



HAL
open science

Sclérodermie et facteurs professionnels et de l'environnement : étude cas-témoins à partir des interrogatoires individuels

Joëlle Arnaud

► **To cite this version:**

Joëlle Arnaud. Sclérodermie et facteurs professionnels et de l'environnement : étude cas-témoins à partir des interrogatoires individuels. Médecine humaine et pathologie. 2001. dumas-01270763

HAL Id: dumas-01270763

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01270763>

Submitted on 8 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2001

N° D'Ordre: 5018

**SCLERODERMIE ET FACTEURS
PROFESSIONNELS ET DE L'ENVIRONNEMENT
ETUDE CAS-TEMOINS A PARTIR DES
INTERROGATOIRES INDIVIDUELS**

THESE

présentée pour l'obtention du doctorat en médecine

Diplôme d'Etat

Par

Joëlle ARNAUD

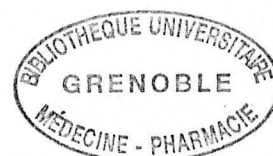
Née le 18 septembre 1970

Thèse soutenue publiquement le 17 avril 2001 à 18 heures.

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur J.M. MALLION
Monsieur le Professeur R. DE GAUDEMARIS
Monsieur le Professeur P. CARPENTIER
Monsieur le Professeur A. BERGERET
Madame le Docteur M. HOURS

Président du jury



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2001

N° D'Ordre :

**SCLERODERMIE ET FACTEURS
PROFESSIONNELS ET DE L'ENVIRONNEMENT
ETUDE CAS-TEMOINS A PARTIR DES
INTERROGATOIRES INDIVIDUELS**

THESE

présentée pour l'obtention du doctorat en médecine

Diplôme d'état

Par

Joëlle ARNAUD

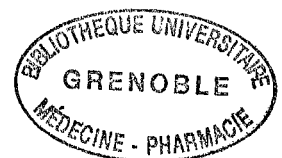
Née le 18 septembre 1970

Thèse soutenue publiquement le 17 avril 2001 à 18 heures.

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur J.M. MALLION
Monsieur le Professeur R. DE GAUDEMARIS
Monsieur le Professeur P. CARPENTIER
Monsieur le Professeur A. BERGERET
Madame le Docteur M. HOURS

Président du jury



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté
 Vice-Doyen
 Assesseurs

M. le Professeur J. L. DEBRU
 M. le Professeur J. P. CHIROSSEL
 M. le Professeur J. LEBEAU
 M. le Professeur J.P. ROMANET
 M. le Professeur B. SELE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMBLARD	Pierre	Dermato. Vénérologie	HOSTEIN	Jean	Hépto-Gastro-Entérol.
AMBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie et Mycol.	JOUK	Pierre-Simon	Biologie du Dévelop., et de la reproduction.
BACHELOT	Ivan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	JUVIN	Robert	Rhumatologie
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques et Informatique Méd.	LAVIEILLE	Jean-Pierre	O.R.L.
BARGE	Michel	Neurochirurgie	LE BAS	François	Biophys. et Trait. de l'Image.
BARRET	Luc	Médecine Légale	LEBEAU	Jacques	Stomat. et Chirurgie Maxillo-Faciale
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et Imag. Méd.	LEROUX	Dominique	Génétique
BEANT	J.-Claude	Dermatologie, Vénérologie	LETOUBLON	Christian	Chirurgie Générale
BENABID	Al.-Louis	Biophys. et Trait. de l'image	LEVERVE	Xavier	Thérapeutique
BENSA	J. Claude	Immunologie	LEVY	Patrick	Physiologie
BERNARD	Pierre	Gynéco et Obstétrique	LUNARDI	Joël	Biochimie et Bio. Molécul.
BESSARD	Germain	Pharma. Fondamentale	MACHECOURT	Jacques	Cardio. et Maladie Vascul.
BLIN	Dominique	Chir. Thor. et Cardio Vascul.	MAGNE	Jean-Luc	Chir. Vasculaire
BOLLA	Michel	Radiothérapie	MALLION	J. Michel	Méd. du Trav. et Risques Prof.
BOST	Michel	Pédiatrie	MASSOT	Christian	Médecine Interne
BOUCHARLAT	Jacques	Pédo Psychiatrie	MERLOZ	Philippe	Chir. Ortho. et Traumatol.
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes	MICOUD	Max	Maladies Infect. et Trop.
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie	MOREL	Françoise	Bioch. et Biol. Moléculaire
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et Cyto. Pathol.	MOUILLON	Michel	Ophthalmologie
BRICHON	P.Yves	Chir. Thor. et Cardio.Vasc.	MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique	MOUTET	François	Chir. Plast.Reconst. et Esth.
CARPENTIER	Patrick	Méd. Interne	PASQUIER	Basile	Anat. et Cyto.Patho
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie	PASSAGIA	J.-Guy	Anatomie.
CHANBAZ	Edmond	Biologie Cellulaire	PAYEN de LA		
CHARACHON	Robert	O.R.L.	GARANDERIE	J. François	Anesthésiologie
CHIROSSEL	J. Paul	Anatomie	PELLAT	Jacques	Neurologie
CINQUIN	Philippe	Biostatistique et Inf. Méd.	PHELIP	Xavier	Rhumatologie
COLOMB	Maurice	Immunologie	PISON	Christophe	Pneumologie
CORDONNIER	Daniel	Néphrologie	POLACK	Benoît	Hématologie
COULOMB	Max	Radiologie et Imagerie Méd.	POLLAK	Pierre	Neurologie
DIBRU	Jean-Luc	Médecine Interne	PONS	Jean-Claude	Gynécologie et Obstétrique
DE GAUDEMARIS	Régis	Méd. du Trav. et des risques professionnels.	RAMBAUD	Pierre	Pédiatrie
		Biostatistique et Inf. Med.	RAMBEAUD	J. Jacques	Urologie
DEMONGEOT	Jacques	Urologie	RAPHAEL	Bernard	Stomat. et Chirurgie Maxillo-faciale
DESCOTES	Jean-Luc	Chirurgie Générale	REYT	Emile	O.R.L.
DUPRE	Alain	Chirurgie Infantile	ROMANET	J. Paul	Ophthalmologie
DYON	J.François	Bioph et Trait. Image	SARAGAGLIA	Dominique	Chir. Orthopédique et Traumatologique
FAGRET	Daniel	Anatomie	SCHAERER	René	Cancérologie
FAURE	Claude	Cancerologie CLB Lyon	SEIGNEURIN	Daniel	Histo.embryo.cytogénét. Reproduction
FAVROT	Marie C.	Radiologie centrale	SEIGNEURIN	J. Marie	Bactério-Viro - Hygiène.
FERRETTI	Gilbert	Physiologie	SELE	Bernard	Biologie du Développement et de la Reproduction
FEUERSTEIN	Jacques	Hépto-Gastro-Entéro.	SOTTO	J. Jacques	Hématologie et Transfusion
FOURNET	Alain	Médecine. Interne	STAHL	J. Paul	Maladies Infect. et Trop.
FRANCO	Patrice	Épidém., Écon. de la Sant. et Prévention.	VANZETTO	Gérald	Clin./Urgences Cardio.
FRANCOIS		Pédiatrie	VIALTEL	Paul	Néphrologie
GARNIER	Philippe	Anesthé. et Réa. Chir.	VROUSOS	Constantin	Radiothérapie
GIRARDET	Pierre	Parasitologie et Mycologie	VUILLEZ	J.-Philippe	Biophys./Méd. Nucléaire
GOULLIER-FLEURET	Andrée	Chirurgie Vasculaire	ZARSKI	J.Pierre	Hépto-Gastro-Entérol.
GUIDICELLI	Henri	Réanimation Médicale			
GUIGNIER	Michel	Biochimie et biol.Mol			
HADJIAN	A.-Jean	Nutrition			
HALIMI	Serge	Neurologie.			
HOMMEL	Marc				

Je tiens à remercier

Monsieur le Professeur Mallion

De me faire l'honneur de juger ce travail et de présider le jury de thèse.

Monsieur le Professeur De Gaudemaris

De m'avoir proposé ce sujet qui m'a permis de mieux comprendre toutes les joies de l'épidémiologie ainsi que de m'avoir initiée aux statistiques et à l'analyse critique de documents.

De sa disponibilité, de son soutien tout au long de ce travail.

Monsieur le Professeur Carpentier

De m'avoir fait confiance en me proposant ce travail et de m'avoir accueilli dans son service.

De sa grande gentillesse et de son soutien sans faille.

Madame le Dr Hours

Ainsi que

Monsieur le Professeur Bergeret

D'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Dr. Perdrix

Pour son aide et sa disponibilité.

Je tiens aussi à remercier

Sophie Bouton

Sans qui l'étude n'aurait pas vu le jour.

Merci pour ta rigueur, ta disponibilité, ton soutien et ta gentillesse.

Ainsi que toute l'équipe de Médecine vasculaire

En particulier Christine pour le gros coup de main, Jocelyne pour son soutien logistique.

Merci pour votre gentillesse et vos encouragements.

Lynda

De ton aide si précieuse et indispensable

De tes conseils tout au long de l'étude.

Marielle

De ta participation à l'étude

De ton soutien et ta disponibilité

Jocelyne, Christine, et Jean Louis

Pour votre aide et vos encouragements.

Merci aussi à tous ceux que j'aime et particulièrement :

A Jean-Marie et Marie

A mes parents

A toute la famille Chiron

A mes grands-parents

Et tous ceux que je ne peux citer car la liste est trop longue

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La sclérodermie systémique est une maladie chronique et sévère (35 % de mortalité à 5 ans) dont l'origine et l'épidémiologie sont mal connues.

Les mécanismes lésionnels sont d'ordre dysimmunitaires mais l'étiologie de cette maladie reste mystérieuse.

Le rôle des facteurs constitutionnels semble modeste si l'on en juge le faible nombre d'observations familiales et les discordances des études immunogénétiques. Par contre de nombreux facteurs d'environnement sont incriminés dans la survenue de la maladie. Un des mieux connu est la silice cristalline et depuis 1992 la sclérodermie systémique progressive secondaire à l'inhalation de silice cristalline est inscrite aux tableaux des maladies professionnelles indemnisables.

L'identification de ces facteurs permettrait de mettre en place une prévention efficace pour cette maladie sans traitement curatif.

La situation dans la région est particulièrement favorable à la recherche épidémiologique sur cette pathologie. En effet la mise en place depuis 1996, d'un réseau de médecins spécialistes a permis d'assurer un recueil exhaustif des cas issus du Sud Isère et de la Savoie.

Les précédents travaux réalisés à travers ce réseau ont mis en évidence une hétérogénéité de fréquence et de sex-ratio dans la région avec une majorité de travailleurs manuels parmi les sclérodermies masculines. Ces résultats posent la question de facteurs étiologiques environnementaux et plus particulièrement professionnels à l'origine de cette disparité.

Afin d'étayer cette hypothèse, une étude épidémiologique de type cas-témoins a été réalisée comparant les expositions professionnelles et environnementales de 93 malades à celles de 206 témoins.

Avant de réaliser cette étude, ont été recensés, à travers les données de la littérature, les facteurs incriminés dans la survenue de la sclérodermie et les études épidémiologiques d'ordre étiologique déjà réalisées.

LA SCLERODERMIE

I - LA SCLERODERMIE

La sclérodémie systémique est une maladie à prédominance féminine avec un sex ratio en faveur des femmes variant de 1.8 à 15 selon les études (Silman, 1988 ; Mayes, 1996), débutant classiquement entre 40 et 50 ans (Lazareth, 1996).

L'épidémiologie de la sclérodémie est mal connue; la plupart des données concernant cette maladie sont issues de séries hospitalières et les estimations obtenues sont vraisemblablement sous estimées.

La prévalence est ainsi évaluée selon les travaux de 0.1 à 13.8 pour 100 000 habitants (Silman, 1996 ; Kurland, 1969 ; Mayes, 1997 ; Medsger, 1971 ; Medsger, 1978 ; Michet, 1985 ; Geirsson, 1994 ; Silman, 1996 Curr Opin).

La seule étude publiée fondée sur la population générale (Maricq, 1989) donne une estimation de 19 à 75 pour 100 000 habitants.

I.1 - PRESENTATION CLINIQUE

La sclérodémie systémique est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artérols et des micro-vasseaux. Elle s'inscrit dans la famille des connectivites.

L'atteinte cutanée, sclérose de la peau, est au premier plan et a donné son nom à la maladie (Lazareth, 1996).

Elle est le plus souvent précédée par une phase oedemateuse où les doigts sont boudinés.

Puis s'installe une sclérose rétractile (acrosclérose) quasi-pathognomonique qui peut être limitée aux doigts ou atteindre, selon les cas, les avants bras, les bras, le tronc et le visage. Cette sclérose peut entraîner une limitation des mouvements articulaires (Lazareth, 1996 ; Krieg, 1988).

L'atteinte vasculaire cutanée se manifeste par un phénomène de Raynaud souvent très sévère, pouvant confiner certains patients à leur domicile pendant l'hiver. Des nécroses digitales existent dans deux tiers des cas (Carpentier, 1990)

Cette atteinte de la microcirculation cutanée est bien mise en évidence par la capillaroscopie périunguéale qui montre une réduction des anses capillaires, avec parfois disparition, et des capillaires géants désignés sous le terme de mégacapillaires. (Carpentier, 1990 ; Lazareth , 1996)

L'acrosclérose, le phénomène de Raynaud et les nécroses digitales peuvent être à l'origine d'une gêne fonctionnelle parfois majeure.

Le pronostic de cette affection est conditionné par l'atteinte polyviscérale.

L'atteinte digestive est la plus fréquente et se manifeste par un reflux gastro-oesophagien et un trouble du péristaltisme de l'ensemble du tube digestif.

L'atteinte pulmonaire se caractérise par une fibrose et une hypertension artérielle pulmonaire.

L'atteinte rénale se traduit par une hypertension artérielle associée ou non à une insuffisance rénale et/ou une protéinurie (Lazareth, 1996).

L'atteinte cardiaque se manifeste par une péricardite ou une fibrose myocardique.

Enfin, les myalgies et les arthrites sont fréquents (Lazareth, 1996).

Selon les cas, la vie sera menacée par la crise hypertensive de la néphropathie, les atteintes cardiaque et surtout pulmonaires favorisées par la dénutrition. Globalement, la mortalité est de 35% à 5 ans (Silman, 1997).

Il n'existe aucun traitement de fond réellement actif. En effet, aucun traitement n'a démontré, dans une étude contrôlée prospective, la capacité de ralentir l'évolution de l'atteinte cutanée ou viscérale (Leroy, 1997).

I.2 - SIGNES BIOLOGIQUES

Selon les auteurs 80 à 95% des sclérodermies systémiques présentent des auto-anticorps (Lazareth, 1996). Ces anticorps sont assez spécifiques de la maladie et possèdent une valeur pronostique.

Il s'agit essentiellement de facteurs antinucléaires :

- L'anticorps anti-Scl 70 est retrouvé dans les formes diffuses et évolutives de la maladie,
- L'anticorps anticentromère est présent dans les formes limitées de la sclérodermie systémique,
- L'anticorps antinucléolaire est très évocateur de sclérodermie systémique diffuse.

I.3 - DIAGNOSTIC ET CLASSEMENT

Les critères diagnostiques de la sclérodermie font l'objet de réajustements réguliers.

De nombreuses classifications ont été proposées, le plus souvent cliniques, rendant difficile l'interprétation de la littérature.

Pour les besoins de l'étude, deux classifications ont été retenues.

L'une est issue d'un consensus de l'American Rheumatism Association, l'autre plus récente et complémentaire, a été proposée en 1996 par un comité pluridisciplinaire de médecins et de chercheurs anglais.

Ainsi l'American College of Rheumatologists (ACR), anciennement ARA, a proposé en 1980 des critères diagnostiques pour la sclérodermie systémique, choisis de façon à obtenir la meilleure sensibilité et spécificité diagnostique (Subcommittee):

Critère majeur : sclérose cutanée dépassant les articulations
métacarpophalangiennes.

Critères mineurs : - sclérodactylie
- cicatrices de troubles trophiques pulpaire
- fibrose pulmonaire

Le diagnostic est retenu s'il existe le critère majeur, ou au moins deux critères mineurs.

Mais ces critères sont essentiellement cliniques et tardifs et posent des problèmes nosologiques.

Il est actuellement tenu compte des formes diagnostiquées précocement dénommées connectivites indifférenciées ou Raynaud pré-sclérodermiques (Masi, 1980 ; Kallenberg, 1988 ; Leroy, 1988 ; Black, 1993 ; Mayes 1996, Report 96).

Les critères retenus sont : - phénomène de Raynaud

- anomalies capillaires typiques

- anticorps anti-nucléaires spécifiques : soit anti-topoisomerase-I ou Scl 70, soit des anti-centromères, soit des nucléolaires

I.4 - PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes de la sclérodermie restent obscurs mais sont plurifactoriels, dominés par les troubles du métabolisme du collagène, des altérations vasculaires et des modifications immunologiques (Fleischmajer, 1993).

I.4.1 - Trouble du métabolisme du collagène

La sclérodermie est caractérisée par une accumulation tissulaire de collagène et d'autres macromolécules de la matrice extracellulaire (Crickx, 1994). Le collagène est normal mais produit en quantité exagérée par les fibroblastes (Doutre, 1994).

Les mécanismes de base responsables de l'activation des fibroblastes ne sont pas connus (Fleischmajer, 1993). Leur activation dépendrait des cellules inflammatoires de l'infiltrat dermique profond constitué au début de lymphocytes T, de mastocytes activés et de macrophages, tous susceptibles de sécréter des cytokines qui sont à leur tour susceptibles de stimuler la prolifération des fibroblastes (Crickx, 1994).

I.4.2 - Altérations vasculaires

Les anomalies vasculaires, précoces, siègent au niveau des artérioles de petit calibre (150 à 500 μ de diamètre) et associent :

- des altérations histologiques : prolifération et disjonction des cellules endothéliales, duplication de la membrane basale, infiltrat de cellules mononuclées autour du vaisseau lésé, puis nécrose fibroïde et sclérose de l'intima conduisant à l'obstruction du vaisseau.
- des anomalies intravasculaires avec libération de médiateurs plaquettaires
- des phénomènes vaso-moteurs paroxystiques responsables d'une ischémie chronique.

I.4.3 - Les désordres immunologiques

De nombreux éléments biologiques et cliniques permettent d'affirmer l'importance des mécanismes immunologiques dans la genèse de la maladie (Fleischmajer, 1993).

Il existe en effet des modifications de l'immunité humorale : augmentation de l'activité des lymphocytes B (stimulés par les lymphocytes T auxiliaires et une baisse de l'activité des lymphocytes T suppresseurs) entraînant la production d'autoanticorps dont certains sont spécifiques de la sclérodermie (Doutre, 1994).

Ces autoanticorps ont surtout valeur de marqueurs pronostiques (Kallenberg, 1998).

Mais le rôle de l'immunité cellulaire semble beaucoup plus important.

En effet, l'étude histologique de la peau des sclérodermiques a mis en évidence des infiltrats de cellules mononuclées (lymphocytes, monocytes et macrophages) autour des vaisseaux avec une prédominance des lymphocytes T auxiliaires (Doutre, 1994).

L'activation locale de ces cellules mononuclées va stimuler leur production de diverses cytokines. Ces cytokines moduleraient notamment l'activité des cellules endothéliales, la prolifération des fibroblastes et leur production de collagène (Doutre, 1994).

Plus récemment a été élaborée la théorie du microchimérisme qui met en cause, là encore, l'immunité à médiation cellulaire. Cette théorie s'appuie sur les similitudes

cliniques entre la sclérodermie systémique et la maladie du greffon contre l'hôte après allogreffe de moelle osseuse où intervient un microchimérisme entre les cellules du donneur et du receveur.

Or, pendant la grossesse, des cellules fœtales passent dans la circulation maternelle et peuvent y demeurer des décennies.

Des études récentes ont montré que des femmes sclérodermiques qui ont donné naissance à des garçons possédaient plus fréquemment des cellules mâles dans leur circulation périphérique que des femmes non malades (Nelson, 1998 ; Evans 1999 ; Artlett 1998).

La prédilection féminine de la sclérodermie appuie cette hypothèse.

Inversement, les cas observés chez l'homme pourraient être dus à la présence chez ces patients d'un microchimérisme maternel (Maloney, 1999).

1.4.4 - Facteurs génétiques

Les études génétiques sur la sclérodermie sont discordantes. Les formes familiales sont rares et il n'a pas été noté d'association évidente entre le système HLA et la maladie (Crickx, 1994 ; Silman, 1994 ; Stephens 1994 ; Feghali, 1995). En effet les résultats sont discordants et ne seraient valables que pour certaines populations.

Ainsi, il persiste de nombreuses inconnues dans la cascade d'événements qui va générer la maladie.

On peut cependant dire qu'il y a des interactions étroites entre cellules endothéliales, cellules mononuclées, en particulier les lymphocytes et fibroblastes, par l'intermédiaire de contacts cellulaires directs, favorisés par les molécules d'adhésion ou par des substances solubles, en particulier les cytokines (Doutre, 1994 ; Leroy, 1988)

Néanmoins, il persiste des incertitudes sur (Doutre, 1994) :

- la (les) cellule(s) primitivement altérée(s) ; pour beaucoup, c'est la cellule endothéliale qui est modifiée de façon précoce mais pour d'autres ce serait le lymphocyte T ;
- le facteur déclenchant, ou l'événement initial, qui donne lieu à cette réaction en chaîne

I.4.5 - Interaction entre les facteurs génétiques et de l'environnement

A côté des facteurs immunologiques, un certain nombre de facteurs d'environnement ont été impliqués dans la survenue de la maladie et pourraient être l'agent déclenchant du processus chez des sujets prédisposés du fait de leur terrain génétique (Silman, 1996; Stephens, 1994) ou de la présence d'un microchimérisme au sein de leur système immunitaire.

En effet, les études les plus récentes privilégient plus la responsabilité des facteurs environnementaux que la programmation génétique de la maladie, même si un terrain constitutionnel semble jouer un rôle important (tous les sujets exposés ne développent pas la maladie) (Valesini, 1993; Cook, 1993; Stephens, 1994; De Juan, 1994; Feghali 1995)

Le chapitre suivant détaille les facteurs incriminés cités dans la littérature.

REVUE DE LA LITTERATURE

II - REVUE DE LA LITTERATURE

II.1 - HYPOTHESES ETIOLOGIQUES SOULEVEES PAR LA LITTERATURE

Parmi ces facteurs, seule la silice-cristalline a fait l'objet d'études épidémiologiques permettant de prouver sa responsabilité dans l'apparition de la maladie.

Néanmoins, d'autres imputabilités sont suggérées par un nombre croissant de publications relatant des faits analogues, même si aucune n'a pu être prouvée.

Les facteurs étiologiques incriminés dans la littérature sont cités, sans prétendre être exhaustif sur les publications relatant des cas cliniques. Les études épidémiologiques seront analysées dans le chapitre suivant.

Pour chaque facteur incriminé sont recensés les principales professions ou secteurs d'activités potentiellement exposés.

II.1.1 - Exposition a des facteurs professionnels (cf. tableau 1)

A - La silice cristalline

Le rôle de la silice a été suspecté dès 1914, détaillé en 1957 par Erasmus qui a laissé son nom au syndrome, puis prouvé par Rodnan en 1967 et reconnue comme maladie professionnelle en France depuis 1992 (inscrite aux tableaux 25B du régime général et 22B du régime agricole).

Le risque de développer une sclérodermie est multiplié par 50 lors d'une exposition à la silice cristalline et par 190 pour un malade silicotique de plus de 40 ans (Haustein, 1990). Le délai d'exposition est variable, de 14 à 28 ans en moyenne. Toutefois, il apparaît que l'intensité de l'exposition à la silice est plus importante que sa durée (Sluis-cremer, 1985 cité par Hallé, 1997).

Professions ou secteurs d'activités exposées à la silice cristalline

(tableau des maladies professionnelles, INRS FT 232) :

- Mineurs de fond ou carriéristes (charbon, ardoise, talc, schiste, or, argent, zinc, plomb)
- Travaux dans les tunnels et les barrages (perçement, forage)
- Travaux de décapage ou polissage au jet de sable
- Travaux en fonderie (maçons fumistes, mouleurs en sable, sableurs de pièces, ébarbeurs et décocheurs)
- Fabrication de fibres de verre, de roche, de fibres céramiques, du carborundum, de porcelaine, faïence...
- Fabrication et manutention de produits abrasifs et de poudres de nettoyage, utilisation de poudre d'ardoise (préparation de mastics ou aggloméré), utilisation du talc (lubrifiant ou charge à l'appât de peintures...).
- Potiers, verriers
- Cimentiers
- Sculpteurs
- Prothésistes dentaires
- Bijoutiers (taillage et polissage de pierres et travaux de fonderie)

B - Le chlorure de vinyle monomère (CVM)

La sclérodémie systémique n'est pas reconnue en tant que telle comme pathologie professionnelle mais les troubles angioneurotiques et les ostéolyses de phalange des mains, secondaires à l'exposition au chlorure de vinyle monomère, sont inscrits au tableau 52 du régime général.

Professions ou secteurs d'activités exposés aux CVM :

(INRS, FT 184 ; Contassot, 1990)

L'exposition au chlorure de vinyle monomère est de plus en plus rare et l'exposition au polychlorure de vinyle n'est pas incriminée.

- synthèse du CVM (en vase clos)
- stockage et polymérisation du CVM
- utilisation comme matière première en synthèse organique : 1,1,1-trichloroéthane

C - Les solvants organiques.

Les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylène, white-spirit) et les hydrocarbures chlorés (trichloréthylène, perchloréthylène) sont les plus souvent cités. Certains hydrocarbures aliphatiques (naphta, n- Hexane, hexachloroéthane) sont moins souvent incriminés.

Les solvants ont été incriminés à travers une cinquantaine de cas (Silver, 1996), dont le premier remonte au milieu des années cinquante

Secteurs d'activités exposés aux solvants : (Testud, 1996 ; INRS, FT 106-29-22-74-94, Lauwerys, 1992)	
<p>Les solvants organiques sont ubiquitaires dans notre environnement et jouent un rôle prépondérant dans le monde du travail.</p> <p>La consommation annuelle française était estimée à plus d'un million de tonnes dans les années 80, et le nombre de travailleurs exposés à plus de 1.5 million (Testud, 1996)</p>	
TYPE D'ENTREPRISE	APPLICATION
<ul style="list-style-type: none"> • Industrie : - chimique - pharmaceutique et cosmétique - alimentaire - cosmétique 	<p>Agents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'extraction - de purification - de synthèse <p>ou vecteurs</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Industrie pétrolière 	<p>Production par distillation</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Entreprises très variées fabriquant ou utilisant : - colles - caoutchouc, plastiques - peintures, encres, vernis - des films - des fibres textiles 	<p>Dissolution</p> <p>Additif</p> <p>Partie volatile de produits (aérosols, colles, peintures)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Nettoyage : - de vêtements - métallurgie - électronique - mécanique - bâtiment 	<p>Dégraissage</p> <p>Décapage</p>

D- Les résines époxy

En 1980, Yakamage décrit une affection ressemblant à la sclérodémie, apparue chez 6 des 233 employés à la polymérisation de résine époxy.

Inachi a décrit un cas en 1996.

Secteurs d'activités exposés aux résines époxy

(Géraut, 1990 ; Testud, 1996 ; Lauwerys, 1992)

Ce sont des matières plastiques thermodurcissables très utilisées à cause de leurs exceptionnelles qualités mécaniques et chimiques : solidité, élasticité, adhésivité, résistance aux produits chimiques, isolant électrique (Géraut, 1990).

- Industrie électronique : - réalisation des circuits imprimés d'ordinateurs
 - encapsulation des composants
 - fabrication des téléphones, réfrigérateurs, condensateurs pour radio ou télévision
- Industrie automobile, navale, aéronautique : utilisation de structures composites, peintures anticorrosives
- BTP : - utilisation de peintures (peinture pour béton), vernis (parquet), colles (surfaces métalliques et céramiques ou béton)
 - assemblages des éléments de façades préfabriqués, montage de pièces de béton préfabriquées
 - revêtement de sol (bétons époxydiques)
 - utilisation de ciments imperméables et d'enduits
- Fabrication d'articles de sport (skis, raquettes, cannes à pêche, planches à voile...)
- Fonderie (boîtes à noyaux)
- Industrie du textile

E - Le formaldéhyde

Rush a décrit en 1986 des cas de sclérodémie après exposition aux mousses urée-formol utilisées lors des travaux d'isolation (Rush1986, cité par Silman 1996).

Secteurs d'activités exposés au formaldéhyde

(Testud, 1996 ; Rosenberg, 1986) :

- Fabrication des matières plastiques et résines employées dans le secteur du bois (agglomérés, contre plaqués, encollage...) et comme mousses isolantes d'habitation
- Industrie du textile (apprêts ou pigments)
- Papeteries/cartonneries
- Fonderie (procédés Alphaset, boîte chaude et Croning)
- Industrie du cuir (chaussures)
- Désinfection en milieu hospitalier (locaux et matériel médico-chirurgical) et industriel
- microsoudure électronique
- coiffure (shampooing)
- Industrie de la chimie (fabrication de pentaérythritol, hexaméthyléretétramine), fabrication d'engrais
- Laboratoire d'histologie (liquide de Bouin)
- Photographie (pour durcir les plaques de gélatines)
- Utilisation de colles (néoprène, menuiserie)

F - Les pesticides

Laing et Schaeffer ont fait apparaître dans deux études cas-témoins, la possible implication des pesticides dans la genèse de la sclérodémie.

Professions ou secteurs d'activité exposés aux pesticides (Hachet, 1988) :

Personnes travaillant dans l'agriculture (arboriculteurs et viticulteurs, serristes, champignonnistes et personnel de silos, agriculteurs, horticulteurs et maraîchers)

- Salariés employés dans les entreprises fabriquant les matières actives et /ou les produits finis
- Ouvriers chargés :
 - de l'entretien des voies de communication (élimination des mauvaises herbes sur les voies ferrées, des plantes aquatiques dans les canaux et les plans d'eau...)
 - de la lutte contre les moustiques, les rongeurs...
 - Agents techniques : espaces verts (paysagistes, jardiniers...)
- Salariés du commerce et de l'industrie du :
 - bois
 - papier
 - cuir
 - vêtement

G - Les teintures capillaires

Elles ont été incriminées dans une étude épidémiologique en 1989 (Freni-Titulaer, 1989)

Tableau 1 : Cas cliniques et études épidémiologiques incriminant des facteurs professionnels

EXPOSITION A DES FACTEURS PROFESSIONNELS	CAS CLINIQUES	ETUDES RESULTAT STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIF	ETUDES RESULTAT NON STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIF
1 - La silice cristalline		Maladie professionnelle	
2 - Le mono chlorure de vinyle		Maladie professionnelle	
3 - Les solvants organiques.	<ul style="list-style-type: none"> - Brasington, 1991 - Diaz, 1992 - Czirjak, 1993 - Garcia-Zamalloa, 1994. 	<ul style="list-style-type: none"> •Bovenzi, 1995 •Czirjak, 1989 ; •Goldman, 1996. ; •Laing, 1995 ; •Schaefferbeke, 1995 •Nietert, 1998 ; •Lundberg, 1994 ; •Lasfargues, 2000 	<ul style="list-style-type: none"> •Freni-Titulaer, 1989 •Silman, 1992
4 - Les résines époxy	<ul style="list-style-type: none"> - Yakamage en 1980 - Inachi, 1996 	<ul style="list-style-type: none"> •Schaefferbeke, 1995 	<ul style="list-style-type: none"> •Freni-Titulaer, 1989 •Silman, 1992 ; •Bovenzi, 1995
5 - Le formaldéhyde	<ul style="list-style-type: none"> - Rush 1986, cité par Silman 1996 		<ul style="list-style-type: none"> •Silman, 1992 ; •Bovenzi, 1995
6 - Les pesticides		<ul style="list-style-type: none"> •Laing, 1995 ; •Schaefferbeke, 1995 	<ul style="list-style-type: none"> • Lundberg, 1994
7 - Les teintures capillaires		<ul style="list-style-type: none"> •Freni-Titulaer, 1989 	

II.1.2 - Facteurs médicaux

A - Implants mammaires en silicone

La silicone a été utilisée à partir de 1962 pour des implants médicaux, en particulier mammaires.

Dès 1982, ont été rapportées des observations de maladies auto-immunes après mise en place de prothèse.

Devant la croissance du nombre d'observations et la prévalence des implants mammaires (1% aux USA en 1992) la Food and Drug Administration réglementait leur utilisation et imposait la constitution d'un registre, en l'absence de données suffisantes pour démontrer leur innocuité. En France, des mesures identiques étaient mises en place (Hallé, 1997).

Les études épidémiologiques ne permettent pas actuellement de confirmer cette suspicion d'association (Gabriel, 1994 ; Spiera, 1994 ; Sanchez-Guerrero, 1995 ; Hochberg, 1996 ; Burns, 1996 ; Nyren, 1998 ; Cooper, 1998).

B - Médicaments

a - La bléomycine

Elle est utilisée en chimiothérapie anticancéreuse. Elle présente comme effets secondaires l'apparition d'une fibrose pulmonaire interstitielle ainsi que la survenue possible d'acro-ostéolyse, acrocyanose, syndrome de Raynaud avec risque de nécrose digitale.

Ce médicament stimule la formation de collagène par les fibroblastes de la peau mis en culture (Cohen, 1973 ; Kerr, 1992 ; Crepy, 1996).

b - La pentazocine

C'est un analgésique central de type morphinique, responsable de sclérose cutanée aux sites d'injection (Parks, 1971 ; Sclider, 1971 ; Crepy, 1994).

c - Anorexigènes

Aeschlimann en 1990 a noté que sur une série de 14355 patients, 4 avaient pris des anorexigènes. Les molécules incriminées sont le diéthylpropion et les amphétamines.

II.1.3 - Facteurs toxiques alimentaires

A - Huile toxique (aniline)

En 1981, dans la région de Madrid, est survenue une intoxication collective touchant plus de 20 000 personnes et en tuant 839.

Tous les sujets atteints, sans exception, avaient absorbé de l'huile de colza dénaturée par l'addition d'aniline puis retraitée et vendue comme huile d'olive.

Le tableau clinique comportait deux phases, une atteinte toxique précoce puis une affection auto-immune présentant des similitudes frappantes avec la sclérodémie systémique (Noriega, 1981 ; Silver, 1992 ; Crepy, 1994).

B - L-Tryptophane

En 1989 est survenue une épidémie de myalgies et hyperéosinophilie chez des sujets ayant ingérés certains produits contenant du L-Tryptophane. Ces produits étaient vendus hors pharmacie dans des magasins spécialisés en diététique, régime ou sport.

Le tableau clinique comportait là aussi des similitudes avec la sclérodémie systémique (Connolly, 1990 ; Silver 1990 et 1992 ; Bournerias, 1991).

II.1.4 - Facteurs domestiques

A - Présence d'animaux de compagnie

Silman et Schaeffer ont fait apparaître, dans deux études cas-témoins, la possible implication de la présence d'animaux domestiques dans la genèse de la sclérodémie.

B - Réalisation de teintures capillaires

Freni-Titulaer a mis en évidence, dans une étude cas-témoins, une association statistiquement significative entre l'apparition de la sclérodémie et la pratique des teintures capillaires

II.2 - REVUE CRITIQUE DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES EVALUANT LE RISQUE

Dans ce chapitre sont détaillées les études épidémiologiques qui évaluent quantitativement le risque de développer une sclérodermie en fonction des expositions à des toxiques.

Tout d'abord, la méthodologie de chaque étude est décrite en précisant plus particulièrement les critères de sélection des cas et des témoins et le mode d'évaluation de l'exposition aux toxiques. Les résultats et la méthodologie de chaque étude sont résumés dans le tableau 2.

Un indice de critère de qualité (+, ++, +++) a été attribué en fonction de la rigueur méthodologique et de la puissance de l'étude.

Le tableau 3 récapitule pour chaque toxique les résultats des différentes études.

II.2.1 - Etudes épidémiologiques cas-témoins

A - Etudes de Freni-Titulaer et al., 1989 (+)

a - Sélection des cas

Les auteurs ont inclus les cas prévalents de 4 comtés de Georgie, en interrogeant le registre des Lupus, celui des sclérodermies et en contactant les médecins généralistes, rhumatologues, dermatologues ainsi que les différents hôpitaux de la région.

Dans cette étude, seuls les cas prévalents sont pris en compte ce qui peut être à l'origine d'un biais de sélection, car seuls les survivants, et donc les formes les moins graves de la maladie, sont étudiés.

L'effectif de malades est faible et inclus plusieurs types de connectivites dont seulement 10 sclérodermies.

b - Sélection des témoins

Ils sont sélectionnés, par randomisation téléphonique, dans la population générale de la même région géographique d'où sont issus les cas. Ceci est possible car le recueil des cas a été exhaustif sur cette région géographique.

c - Evaluation de l'exposition aux toxiques professionnels

Elle est basée uniquement sur les réponses des participants aux questionnaires.

Tous les résultats ne sont pas communiqués.

B - Etude de Czirjak et al., 1989 (+)**a - Sélection des cas**

61 patients masculins hongrois ont été sélectionnés. Il n'est pas précisé la provenance des cas et s'il s'agit uniquement de cas prévalents.

b - Sélection des témoins

Ils sont tous issus d'un même village hongrois alors que la provenance des cas n'est pas spécifiée. Cette procédure de choix de témoins peut être à l'origine d'un biais de sélection important.

c - Evaluation de l'exposition aux toxiques professionnels

Elle est basée uniquement sur les réponses des participants aux questionnaires.

L'ensemble des résultats n'est pas présenté, notamment l'effectif des cas et des témoins exposés aux solvants; or ces effectifs sont indispensables au calcul de l'OR.

C - Etude de Silman et al., 1992 (++)**a - Sélection des cas**

Les critères diagnostiques d'inclusion des 56 cas masculins ne sont pas spécifiés.

b - Sélection des témoins

Deux méthodes de sélection ont été utilisées : la recherche de témoins parmi les patients du médecin qui s'occupe du cas ou la recherche de témoins par le cas lui-même.

Ces deux méthodes peuvent être à l'origine d'un surappariement, les cas et les témoins étant très proches, ce qui va concourir à tirer les résultats vers l'hypothèse nulle et à limiter la puissance de l'étude.

c - Evaluation de l'exposition aux toxiques professionnels

Elle a été réalisée de deux manières différentes :

- par l'analyse des réponses des participants aux questionnaires
- par l'analyse des réponses par un hygiéniste industriel qui ne connaissait pas le statut cas ou témoin du participant. Le questionnaire postal recueillait la carrière professionnelle des participants depuis l'école avec le nom et l'adresse des différents endroits où ils avaient travaillé ainsi que la description détaillée de leur emploi.

L'hygiéniste attribuait un score d'exposition nulle, possible, probable à chaque emploi pour 4 toxiques : silice cristalline, résines époxy, formaldéhyde et solvants organiques.

Aucun excès significatif n'a pu être mis en évidence, même pour l'exposition à la silice qui est un facteur de risque reconnu. L'exposition au solvant a été rapportée pour 30% des patients mais l'analyse statistique ne confirme pas l'excès significatif de risque car l'intervalle de confiance est trop large. Mais la procédure de choix des témoins peut être à l'origine d'un surappariement et limiter ainsi la puissance de l'étude.

D - Etude de Bovenzi et al., 1995 (+)

a - Sélection des cas

Cas prévalents de 1976 à 1991. Seulement 21 cas inclus.

b - Sélection des témoins

Ce sont des témoins hospitaliers. Le choix de témoins hospitaliers entraîne un risque de biais lié à l'hôpital public où la clientèle a un niveau socio-économique moins élevé que dans les hôpitaux privés, ce risque est d'autant plus important que la maladie étudiée est exclusivement traitée en service public (Hours, 1997).

c - Evaluation des expositions aux toxiques professionnels

Les sujets sont interrogés sur leurs expositions professionnelles par deux médecins du travail qui ne connaissent pas le statut cas ou témoin des participants.

Un excès significatif de risque est retrouvé pour l'exposition au solvant avec un intervalle de confiance large, mais l'effectif étudié est faible.

E - Etude de Laing, 1995 et Burns, 1996 (++)

L'objectif principal de cette étude cas-témoin était d'investiguer la relation entre les expositions à la silicone et à la silice et le développement d'une sclérodermie chez les femmes. Cette étude est détaillée dans l'article de Burns, 1996. De cette même étude, les auteurs ont publié un abstract (Laing, 1995) où l'ensemble des expositions toxiques professionnelles ont été étudiées, mais la méthodologie n'est pas explicitée et tous les résultats ne sont pas disponibles, notamment les effectifs exposés.

a - Sélection des cas

Ce sont des femmes, habitant le Michigan, dont le diagnostic de sclérodermie a été porté entre 1980 et 1991. Pour recruter les cas, les auteurs ont interrogé les rhumatologues, les hôpitaux et le registre des sclérodermies du Michigan.

72% des hôpitaux ont participé.

Ce sont des cas prévalents mais les personnes décédées ont été incluses.

b - Sélection des témoins

Les témoins ont été sélectionnés par randomisation téléphonique et appariés sur la région géographique.

c - Evaluation des expositions aux toxiques professionnels

Seule la méthodologie d'évaluation des expositions à la silice et à la silicone est détaillée.

Les témoins ont été interrogés par téléphone sur leur carrière professionnelle. Il leur était demandé de détailler tous les emplois ou loisirs où ils avaient utilisé de la silicone ou de la silice durant 3 mois au moins et de spécifier chaque emploi d'une durée supérieure à 5 ans.

Chaque emploi a été codé à l'aide du « Dictionary of Occupational Titles ».

Un expert a ensuite analysé les descriptions des emplois afin d'évaluer s'il y avait eu exposition ou non à la silice et à la silicone.

F - Etude de Schaeverbeke et Hallé, 1995 (+)

a - Sélection des cas

Cas prévalents recensés à l'hôpital de Bordeaux. Les patients décédés ont été exclus.

b - Sélection des témoins

Ce sont des témoins hospitaliers ne présentant pas de maladie auto-immune.

c - Evaluation des expositions aux toxiques professionnels

A partir du questionnaire réalisé au lit du malade. Seules les expositions supérieures à 3 mois ont été recensées.

G - Etude de Goldman, 1996 (+)

a - Sélection des cas

La provenance des cas est peu explicitée. S'agit-il de cas prévalents et, si oui, sur quelle période ? S'agit-il uniquement de cas hospitaliers ?

b - Sélection des témoins

Les témoins présentent tous une maladie auto-immune validant les critères de l'ARA (lupus érythémateux, connectivites mixtes, syndrome de Sjogren, rhumatisme inflammatoire, dermatomyosite, polymyosite).

Ces maladies auto-immunes sont proches de la sclérodermie et sont suspectes d'être induites par des toxiques. Cette sélection des témoins peut être à l'origine d'un surappariement, les cas et les témoins étant très proches, ce qui va concourir à tirer les résultats vers l'hypothèse nulle et à limiter la puissance de l'étude.

c - Evaluation des expositions aux toxiques professionnels

Elle est basée uniquement sur les réponses des participants aux questionnaires.

H - Etude de Nietert et al., 1998 (+++)

a - Sélection des cas

La sélection des participants a été rigoureuse.

Les cas inclus sont ceux qui ont été reçus à la clinique rhumatologique de l'hôpital universitaire du sud de la Caroline entre 1995 et 1997 prenant ainsi en compte à la fois des cas incidents et des cas prévalents. Les critères diagnostiques retenus sont précisés, 80% des cas valident les critères de l'ARA.

b - Sélection des témoins

Ce sont des témoins hospitaliers, hospitalisés à la même période que les cas. Ont été exclus les patients présentant une maladie auto-immune ou une connectivite susceptible d'être liée aux expositions aux solvants.

Il n'a pas été tenu compte du lieu d'habitation des témoins comme critère d'inclusion or l'analyse descriptive a montré une différence significative du lieu d'habitation entre les deux groupes (97% des témoins vivaient dans le sud de la Caroline contre 65% des cas). Pour tenir compte d'un possible facteur confondant géographique, l'analyse a été refaite en stratifiant sur le lieu d'habitation (habitant ou non le sud de la Caroline) : les résultats montrent toujours une association significative pour l'exposition aux solvants (score d'intensité maximale et d'intensité cumulée).

c - Evaluation des expositions aux solvants à l'aide d'une matrice emplois-expositions

Chaque participant est interviewé sur ses professions par un enquêteur.

A chaque travail d'une durée supérieur à 3 mois est attribué deux codes : un code des professions et un code des activités industrielles.

Une matrice emplois-expositions est alors utilisée pour une analyse semi-quantitative des expositions aux solvants. La matrice relie les codes attribués à un travail à un niveau d'intensité et de probabilité d'exposition aux solvants.

L'intensité est classée comme nulle, faible (exposition à une concentration de solvant dans l'air de 50mg/m³), moyenne (exposition à une concentration de solvant dans l'air de 200-300 mg/m³), élevée (exposition à une concentration de solvant dans l'air de 400-500 mg/m³).

La probabilité d'exposition peut être nulle, faible si <25%, moyenne si comprise entre 25 et 75% et élevée si >75%.

Plusieurs scores sont alors calculés :

- L'intensité maximale d'exposition : l'ensemble des expositions aux intensités élevées à laquelle une personne a été exposée durant sa carrière.
- L'intensité cumulée d'exposition : ce score tient compte de tous les emplois, du nombre d'années travaillées, du nombre d'heures travaillées par semaine et des changements dans l'utilisation des solvants.
- La probabilité maximale : ce score reflète l'ensemble des expositions à probabilité élevée.

Les scores issus de la matrice sont ensuite vérifiés par un hygiéniste qui ne connaît pas le statut cas ou témoin des participants.

Les avantages des matrices sont qu'elles augmentent la puissance statistique d'une étude par une meilleure classification des personnes par rapport au facteur de risque professionnel et qu'elles ne sont pas entachées par le biais d'information.

L'inconvénient essentiel de l'utilisation d'une matrice emplois-expositions réside dans la rigidité du système qui ne prend pas en compte la variabilité individuelle (2 personnes travaillant à un même poste dans la même industrie n'ont pas forcément la même exposition ni le même niveau d'intensité du fait des savoir-faire différents, de la présence ou non de systèmes de protection individuels ou collectifs...) et qui comporte une perte d'informations qui se réalise dans les choix des codes de métiers faits au départ (une simplification est obligatoire, des métiers trop spécifiques seraient ingérables, mais cette simplification se traduit par une analyse plus grossière).

Par ailleurs, le manque de sensibilité des matrices ne leur permet pas de mettre en évidence des risques méconnus parce que faibles ou parce que la prévalence de certaines expositions dans la population générale est très basse (Hours, 1997).

I - Etude de Lasfargues, 2000 (++)

a - Sélection des cas

Patients venus consulter dans le service de médecine interne du CHU de Tours de 1997 à 1999 et atteints de sclérodermies systémiques.

b - Sélection des témoins

Témoins hospitaliers ne présentant pas de maladie auto-immune.

c - Evaluation des expositions aux toxiques professionnels

A partir du curriculum laboris recueilli par questionnaire, l'évaluation des expositions professionnelles pour chaque sujet a été réalisée par un groupe d'experts ne connaissant pas le statut cas ou témoin de chaque sujet. Ce groupe était constitué par un toxicologue industriel, un épidémiologiste, un hygiéniste industriel et des médecins du travail.

Pour chaque période de travail ont été déterminés des niveaux, fréquence et probabilité d'exposition pour les principaux agents toxiques potentiellement responsables de la sclérodémie listés dans le questionnaire et pour les autres agents toxiques potentiels. La probabilité d'exposition était codée en 4 possibilités : non exposé=0, possible=0.5, probable=0.75, certaine=1.

Le niveau d'exposition en 4 possibilités : faible=1, moyen=2, fort=3, très fort=4.

La fréquence d'exposition quotidienne moyenne codée en 3 possibilités : moins de 10% du temps de travail=0.05, plus de 10% et moins de 50%=0.3, plus de 50%=0.75.

Et codage de la durée totale d'exposition en mois.

L'évaluation a été réalisée de manière individuelle par chaque expert puis de manière consensuelle en utilisant la méthode Delphi.

Seul un abstract a été publié pour l'instant et l'ensemble des résultats, notamment l'effectif de malades exposés, n'est pas disponible.

II.2.2 - Autres études épidémiologiques

La méthodologie et les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 3.

A - Etude descriptive rétrospective de Gabay et al., 1992

Etude descriptive relatant les expositions professionnelles évaluées de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients atteints de sclérodémies systémiques et hospitalisés au CHU Bichat entre 1976 et 1992.

B - Etude de cohorte de Lundberg et al., 1994 (++)**a - Constitution de la cohorte**

Les cohortes étudiées sont constituées d'habitants de 13 contrées de la Suède, nés entre 1905 et 1945 et effectuant le même travail entre 1960 et 1970.

b - Apparition de la maladie

Recherche des nouveaux cas apparus entre 1981 et 1983 à l'aide du registre hospitalier des rhumatismes inflammatoires (M Bechterew, Polymyosite, Sclérodémie systémique, Lupus érythémateux disséminé, Vascularite)

c - Evaluation des expositions aux toxiques professionnels

A l'aide d'une matrice emploi-exposition utilisant uniquement un code des professions et classification en exposé ou non exposé à différents groupes chimiques.

Evaluation des expositions sur les 10 années précédant la survenue de la maladie.

Dans ce type d'étude peuvent intervenir des biais de sélection. En effet, un patient atteint de rhumatisme inflammatoire durant les années 1960-1970 peut avoir changé de travail, pour un travail moins pénible durant la période étudiée et donc ne plus apparaître dans l'étude.

Tableau 2 : ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES CAS-TEMOINS

AUTEURS PAYS	Cas/Témoins (Cas H)	Sélection témoins Critères appariement	Critères diagnostiques	Evaluation des expositions	Résultats OR (95%IC), n=nb de Cas exposés
Freni-Titulaer 1989 (+) Georgie	44/88 (4 H)	- population générale de la même région par randomisation téléphonique - âge (+/- 2 ans), ethnie et sexe	Lupus (ARA) n=23 Sclérodemie (ARA) n=10 Polymyosite n=2 Connectivites indifférenciées n=9	questionnaire	• connectivite dans la famille 19.8 ¹ (2.0-197.3), n=11 • teintures capillaires 7.2 ¹ (1.9-26.9), n=21
Czirjak 1989 (+) Hongrie	61/61 (1 H)	- randomisation dans la population d'un village de Hongrie - âge et sexe	Sclérodemie systémique (ARA)	questionnaire	• produits chimiques 23.18 (3.05-484.62), n=17 • solvants OR ? n=15 cas, n= ? témoins
Silman 1992 (++) Royaume-Uni	56/56 56/41 (56 H)	- 56 témoins sélectionnés par le médecin du cas parmi ses patients - 41 témoins sectionnés parmi les amis du cas - âge (+/- 5 ans) et sexe	Sclérodemie systémique critères ?	hygiéniste	• Silice 4 ² (0.13-7.2) ; n=2 • Résine epoxy 1.7 ² (0.4-7.3) ; n=3 •Formaldehyde 0.8 ² (0.2-3) ; n=4 • solvants 1.3 ² (0.6-2.7) ; n=25

¹ : OR ajusté sur les autres facteurs

² : analyse par l'hygiéniste industriel, témoins choisis par le médecin, expositions probable+possible

AUTEURS PAYS	Cas/Témoins (Cas H)	Sélection témoins Critères appariement	Critères diagnostiques	Evaluation des expositions	Résultats OR (95%IC), n=nb de Cas exposés
Bovenzi 1995 (+) Italie	21/42 (5 H)	- hospitalisé le même jour et sans connectivite - âge et sexe	Sclérodemie systémique (ARA)	Interview par 2 médecins du travail	solvant : 9.28 (1.08 - 243.8); n=4 autres ¹ 1.36 (0.15-9.88); n=2 silice 2.14 (0.34-13.6); n=3
Laing 1995 (+ ?) Michigan	274/1184 (0 H)	- par randomisation téléphonique - race, âge(+/- 5 ans) et région géographique	Sclérodemie systémique : - validant ARA - ou sclérodactylie + sclérose cutanée + 1 des signes du syndrome de CREST	?	•Trichloroethane 2.60 ² (1.01-6.71), n= ? •Trichloroéthylène 5.86 ² (1.76-19.49), n= ? •Pesticides ou 2.19 ² (1.16-4.15), n= ? herbicides
Burns 1996 (++) Michigan	274/1184 (0 H)	- par randomisation téléphonique - race, âge(+/- 5 ans) et région géographique	Sclérodemie systémique : - validant ARA - ou sclérodactylie + sclérose cutanée + 1 des signes du syndrome de CREST	Hygiéniste	•Silice 1.5 ² (0.76-2.93), n=12 •Silicose 1.3 ² (0.27-6.23), n=2

¹: formaldéhyde, résine epoxy, chlorure de vinyle

²: OR ajusté sur âge et race

AUTEURS PAYS	Cas/Témoins (Cas H)	Sélection témoins Critères appariement	Critères diagnostiques	Evaluation des expositions	Résultats OR (95%IC), n=nb de Cas exposés
Schaefferbeke 1995 (+) Bordeaux	51/165 (10 H)	- hospitalisé au CHU Bordeaux - âge (+/-5 ans), sexe et race	- Sclérodémie systémique validant ARA n= 45 - Raynaud pré- sclérodémique n=6	questionnaire	• Agents toxiques 2.69 (1.4-5.18), n=21 • solvants 5.57(1.24-25.08),n=6 • Animaux domestiques 2.69 (1.33-5.45) ; n=23
Goldman 1996 (+)	33/246 (3 H)	- Lupus - Connectivite mixte - S. de Sjogren - Dermatomyosite - Polymyosite - Rhumatisme inflammatoire	Sclérodémie systémique (ARA)	questionnaire	• solvants 5.82 (2.33-14.47), n=12 • perchloréthylène p=0.0076 (3/33 vs 2/46) • trichloroéthane p=0.031 (2/33 vs 1/246) • solvants pétroliers+halogénés p=0.011 (2/33 vs 0/246)

AUTEURS PAYS	Cas/Témoins (Cas H)	Sélection témoins Critères appariement	Critères diagnostiques	Evaluation des expositions	Résultats OR (95%IC), n=nb de Cas exposés
Nietert 1998 (+++) Sud Caroline	178/200 (37 H)	- Témoins hospitaliers ne présentant pas de maladie potentiellement induite par les solvants - pas d'appariement	Sclerodermie systémique validant ARA : 80% 53% Scc limitée 44% Scc diffuse 3% Connectivites indifférenciées	utilisation d'une matrice emploi exposition puis validation par un hygiéniste	<ul style="list-style-type: none"> • Hommes : <ul style="list-style-type: none"> - solvant 2.9¹ (1.1-7.6), n=45 2.9² (1.2-7.1), n=29 1.5³ (0.6-4.0), n=21 - trichloréthylène 3.3² (1.0-10.3), n=10 • Femmes <ul style="list-style-type: none"> - solvants 1.1¹ (0.5-2.2), n=12 0.6² (0.2-1.9), n=6 0.9³ (0.5-4.2), n=4
Lasfargues 2000 (++) Tours	77/154	- Témoins hospitaliers - âge et sexe	ARA	analyse exposition par hygiéniste	<ul style="list-style-type: none"> • Silice 10.1 (P<0.01), n= ? • Solvants aroma- tiques 3.69 (p<0.05), n= ? • Solvants chlorés 3.21 (p<0.05), n= ? • Soudure (p<0.01), n= ?

¹: OR ajusté sur l'âge et début de la maladie, résultats pour l'intensité cumulée

²: OR ajusté sur l'âge et début de la maladie, résultats pour l'intensité maximale

³: OR ajusté sur l'âge et début de la maladie, résultats pour La probabilité maximale

Tableau 2 : ETUDE DE COHORTE

AUTEURS PAYS	Cohorte	Maladies apparues	Evaluation des expositions	Résultats n=nombre de Cas exposés
Etude de cohorte Lundberg 1994 (++) Stockholm	Cohorte de : - 375035 H, 140139 F -habitant 13 contrées de la Suède en 1980 -nés entre 1905 et 1945 -effectuant le même travail entre 1960 et 1970	Rhumatisme inflammatoire:896H, 629F - Sclérodemie systémique 47 H, 24 F - Polymyosite - Lupus - Vascularites	Matrice emplois- expositions	Sclérodermies Hommes - Solvants aliphatiques RR=2.1 (0.8-5.5), n=6 - Silice RR=1.8 (0.8-4.3), n=9 Rhumatisme inflammatoire Hommes - Solvants organiques RR=1.2 (1.0-1.6), n=68 - Silice RR=1.1 (0.9-1.3), n=104 - Pesticides RR=1.3 (0.8-2), n=21

**Tableau 3 : RECAPITULATIF PAR TOXIQUE DES RESULTATS DE
CHAQUE ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE**

TOXIQUES	ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES	OR	INTERVALLE DE CONFIANCE
Silice	Silman (++)	4	(0.13-7.2)
	Bovenzi (+)	2.14	(0.34-13.6)
	Burns (++)	1.5	(0.76-2.93)
	Lasfargues (++)	10.1	p<0.01
	Lundberg (++)		RR=1.8 (0.8-4.3)
Solvants	Silman (++)	1.3	(0.6-2.7)
	Bovenzi (+)	9.28	(1.08-243.8)
	Schaefferbeke (+)	5.57	(1.24-25.08)
	Goldman (+)	5.82	(2.33-14.47)
	Nietert (+++)	2.9	(1.1-7.6)
	Lasfargues (++)	3.69	p<0.05
	Laing (+)	2.6	(1.01-6.71) : trichloroethane
		5.86	(1.76-19.49) : trichlorethylene
Lundberg (++)		RR=2.1 (0.8-5.5)	
Résine époxy	Silman (++)	1.7	(0.4-7.3)
Formaldehyde	Silman (++)	0.8	(0.2-3)
Pesticides/ herbicides	Laing (+)	2.19	(1.16-4.15)
	Lundberg (++)		RR=1.3 (0.8-2)
Teintures capillaires	Freni-titulaer (+)	7.2	(1.9-26.9)

METHODOLOGIE DE L'ETUDE

III - METHODOLOGIE DE L'ETUDE

III.1 - OBJECTIF

La revue de la littérature suggère le rôle de facteurs environnementaux et plus particulièrement professionnels à l'origine de la maladie. Or, peu d'études épidémiologiques, à la méthodologie rigoureuse et à la puissance suffisante, ont été réalisées afin de confirmer ces hypothèses. La responsabilité de ces facteurs reste donc à démontrer.

Notre objectif était d'étudier, au travers d'une étude cas-témoins basée sur la population générale du Sud-Isère et la Savoie, le rôle éventuel de toxique dans l'apparition de la maladie. Ceci, afin de pouvoir préconiser des mesures de prévention adéquates pour cette maladie non curable et, éventuellement, de contribuer à la reconnaissance en maladie professionnelle de sclérodermies secondaires à l'exposition à des toxiques professionnels.

III.2 - CHOIX DU MODELE EPIDEMIOLOGIQUE

III.2.1 - Exhaustivité du recueil des cas en Isère et en Savoie

La mise en place en 1996 d'un réseau de médecins libéraux (angiologues, dermatologues, rhumatologues, internistes) et des hôpitaux périphériques (service de Médecine, Rhumatologie, Hépatogastro-entérologie, Cardiologie, Pneumologie, Médecine Interne) a permis un recueil quasi-exhaustif des patients sclérodermiques du Sud Isère et de la Savoie.

En effet, grâce à l'étude SCLEREPI (Thèse de ML Fleury, 1996), tous les médecins susceptibles de suivre des patients sclérodermiques ont été contactés par courrier afin qu'ils signalent anonymement leurs patients (3 premières lettres du nom, prénom, commune d'habitation, année de naissance et critères diagnostiques de l'ARA). La participation des 204 médecins hors CHU a été exhaustive

Seuls les médecins exerçant dans l'arrondissement de Grenoble (Sud-Isère) et la Savoie ont été contactés car les patients habitant le Nord Isère et la Haute-Savoie vont le plus souvent consulter au centre hospitalier de Lyon.

Chaque année, depuis 1996, ces médecins ont été interrogés par courrier sur les éventuels nouveaux cas de sclérodémie qu'ils avaient pu être amenés à voir.

II.2.2 - Etudes de prévalence et d'incidence en Isère et en Savoie

Grâce à la mise en place du réseau, la prévalence en 1996 de la sclérodémie systémique dans l'arrondissement de Grenoble et des trois arrondissements de Savoie a pu être calculée.

En fusionnant le registre de malades issus du réseau et celui du CHU, le nombre de cas par arrondissement a été calculé puis comparé à la population du recensement de 1990.

Les résultats ont montré que la prévalence de la maladie sclérodermique incluant les Raynaud pré-sclérodermiques était élevée, dans les quatre zones étudiées, de 7.25 à 30 pour 100 000 habitants. La prévalence des sclérodermies validant les critères de l'ACR variait de 6 à 17 pour 100 000 habitants dans ces mêmes arrondissements. Ces valeurs étaient plus élevées que celles retrouvées habituellement dans la littérature.

Surtout, on notait des résultats anormalement élevés à Albertville, non seulement pour la prévalence de la maladie sclérodermique (29.79), mais aussi pour la forme diffuse de la maladie (10.27), avec un sex ratio de 33% d'hommes.

L'incidence annuelle calculée en 1997 confirmait cette tendance avec un taux de 3.38 pour 100 000 habitants à Albertville contre 1.58 à Grenoble.

Une étude complémentaire (Thèse de Santacreu M, 1996) a montré, elle, une majorité de travailleurs manuels parmi les sclérodermies masculines (36/39), dont 29 avaient manipulé des toxiques potentiels, ainsi qu'un probable autre foyer de sclérodémie au sud de Grenoble.

Ces résultats ont mis en évidence une hétérogénéité géographique de la maladie sclérodermique dans la région, et posent la question de facteurs environnementaux et professionnels à l'origine de cette disparité.

Afin de tenter d'expliquer la prévalence géographique particulière de la sclérodermie à partir des données d'exposition professionnelles et environnementales et devant la faible prévalence de cette maladie dans la population générale, le choix d'une étude cas-témoins s'est imposée.

III.3 - MATERIEL ET METHODES

III.3.1 - Sélection des cas

A - Critères d'inclusion

a - Définition de la maladie

Les patients inclus présentent une sclérodermie systémique validant les critères de l'American College of Rheumatologists (ACR) (subcomitee) tels qu'ils ont été définis en 1980 :

- 1 critère majeur : la sclérose proximale ou métacarpophalangienne
- 3 critères mineurs : la sclérodactylie, les cicatrices pulpaire et la fibrose pulmonaire des bases

On retient le diagnostic de sclérodermie systémique lorsqu'un patient présente soit le critère majeur soit au moins deux critères mineurs.

Mais cette classification étant très restrictive et les critères diagnostiques essentiellement cliniques et tardifs, les patients présentant un Raynaud pré-sclérodermique sont aussi inclus, pour tenir compte des formes diagnostiquées plus précocement (cf. I.3).

Ces patients présentent un phénomène de Raynaud confirmé par le test photographique (Maricq, 88) et au moins l'une des anomalies suivantes :

- une capillaroscopie typique (association de raréfaction et de dilatation ou de ramification des capillaires, ou présence de mégacapillaire)

- des anticorps anti-nucléaires spécifiques (anti-centromères, anti Scl 70 ou à fluorescence nucléolaire).

Certains présentent en plus un des critères mineurs de l'ACR.

Sont inclus tous les cas incidents de la maladie diagnostiqués depuis le 1^{er} Janvier 1995 jusqu'au 1^{er} Janvier 2000.

La période d'observation a été fixée à 5 ans pour limiter le nombre de décès qui allaient survenir durant cette période et éviter ainsi de n'étudier que les formes les moins sévères de la maladie.

Durant les cinq années d'inclusion, certains patients ont pu d'abord être classés en Raynaud pré-sclérodermique puis en sclérodermie lorsqu'ils validaient les critères de l'ACR. Ces patients n'ont été comptabilisés qu'une seule fois comme sclérodermiques.

b - Autres critères d'inclusions

Pour obtenir une quasi-exhaustivité du recueil des cas, seuls les patients habitant l'arrondissement de Grenoble ou le département de la Savoie ont été inclus.

En effet, ce secteur géographique correspond à celui que couvre le réseau de spécialistes depuis 1996.

Par ailleurs, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus.

Les patients décédés n'ont pas été exclus de l'étude. Leur famille a été interrogée et leurs dossiers médicaux étudiés. Toutefois, les réponses étant moins fiables la période d'inclusion a volontairement été limitée à 5 ans pour en limiter le nombre.

B - Recherche des Cas

La recherche des cas a été réalisée à partir du fichier de l'étude SCLEREPI.

La consultation des archives de consultations de microcirculation du Pr. Carpentier a permis d'obtenir la date du diagnostic et les critères diagnostiques

L'étude des DOSTAM (fichier informatisé de l'hôpital) des services susceptibles de suivre des patients sclérodermiques a permis de repérer les patients non connus du service puis d'accéder à leurs dossiers médicaux.

Ainsi, avec l'accord des chefs de service concernés, ont été consultées les archives du service de Dermatologie du Pr Amblard, celles de Rhumatologie du Pr Phelip, celles de Médecine Interne Toxicologie du Pr Debru et de Médecine Interne du Pr Massot.

Enfin, les patients signalés par les spécialistes du réseau qui n'étaient pas recensés au CHU ont été rajoutés.

III.3.2 - Sélection des témoins

A - Définition de la population d'où sont issus les témoins

Le recueil des cas étant exhaustif dans le département de la Savoie et le Sud-Isère, la sélection des témoins a été réalisée par randomisation dans la population générale de ce même secteur géographique. Les témoins sont issus de la même population que les cas, assurant ainsi la meilleure représentativité possible.

B - Mode d'appariement

Les témoins et les cas ont été appariés sur le sexe et l'âge.

Pour augmenter la puissance statistique et tenir compte d'un effectif masculin plus faible, il a été affecté deux fois plus de témoins aux cas masculins qu'aux cas féminins.

Ainsi, chaque cas masculin est apparié à quatre témoins masculins de même tranche d'âge (10 ans) et chaque cas féminin à deux témoins féminins de même tranche d'âge (10 ans).

C - Procédure de choix des témoins

La sélection des témoins a été réalisée par randomisation sur liste téléphonique grâce à un programme développé sous « Access » et réalisé par Melle Hamici, informaticienne. Ce programme a permis de générer aléatoirement des numéros de téléphones correspondant au secteur Sud-Isère et Savoie et de s'affranchir des problèmes de liste rouge.

En cas de non réponse, chaque numéro a fait l'objet de cinq appels téléphoniques à des créneaux horaires différents : trois appels dans la journée à des plages horaires différentes (matin, entre midi et deux heures, l'après-midi), un appel en soirée et un le week-end.

Ceci pour ne pas surdimensionner les foyers où les personnes ne travaillent pas.

L'entretien téléphonique, réalisé par Mme Bouton, secrétaire de recherche du service de Médecine Vasculaire, a permis de s'assurer que le numéro correspondait bien à celui d'un particulier et à sa résidence principale. Si tel était le cas, elle recensait le nombre de sujets majeurs présents dans le foyer afin de sélectionner un témoin dans ce foyer.

Pour ce faire, l'effectif de témoins nécessaire à l'étude a été classé par tranche d'âge et par sexe. La classe numéro 1 était celle où l'effectif de témoins recherchés était le plus élevé. Si plusieurs classes de témoins avaient le même effectif, celle correspondant aux femmes les plus âgées était avantagée. Après chaque inclusion de témoin, l'effectif et le classement étaient réévalués. Ce classement a permis de sélectionner le témoin dans le foyer selon la procédure suivante :

- Si le foyer était composé d'un seul sujet et s'il validait les critères d'appariement d'un cas, il pouvait être sélectionné
- Si le foyer était composé de plusieurs sujets, le témoin sélectionné était celui qui validait les critères d'appariement correspondant à la classe où l'effectif était le plus élevé (classe numéro 1, puis numéro 2...)

Puis la secrétaire s'assurait, au travers de l'entretien téléphonique, que le témoin sélectionné ne présentait pas de phénomène de Raynaud grâce à cinq questions validées lors d'une précédente étude (Maricq, 1993).

L'entretien permettait enfin de recueillir les coordonnées du témoin (nom, prénom, sexe, adresse) et de convenir d'un rendez-vous téléphonique pour le recueil des données.

Les motifs de refus de participation ont été répertoriés.

III.3.3 - Recueil des données

A - Définition de la période d'exposition

Lors de l'analyse des données, seules les expositions précédant le début de la maladie ont été prises en compte.

La date de début de la maladie correspond à celle où le patient présente l'ensemble des critères retenus dans la définition de la maladie.

Ceci s'applique aussi pour le recueil des données de l'historique résidentiel et des antécédents médicaux.

Pour les témoins appariés à un cas, cette même date a été retenue comme critère de fin d'exposition.

Les témoins et les cas étant appariés sur l'âge, on peut ainsi estimer obtenir une période d'exposition superposable.

Seules les expositions de plus de trois mois à un toxique professionnel ont été analysées.

B - Le questionnaire

a - Modalité de réalisation

Le questionnaire a été adressé par courrier aux cas et aux témoins. En effet, ce questionnaire demandant un effort de mémorisation important, cette procédure permettait aux participants de préparer les réponses.

Une lettre d'information a été adressée aux malades les avertissant qu'une étude sur les troubles circulatoires des extrémités allait être réalisée et que la secrétaire du service allait leur téléphoner. Cet entretien a permis d'obtenir leur accord et de fixer un rendez-vous téléphonique, avec l'auteur de ce travail, pour le recueil des données. Le questionnaire leur était alors adressé.

Les médecins du réseau nous ont communiqué les coordonnées des malades non connus au CHU, après y avoir été autorisés.

Pour les témoins, c'est à l'issue de l'entretien téléphonique de sélection que le questionnaire accompagné d'une fiche d'information leur a été adressé et le rendez-vous téléphonique fixé.

Le recueil des données s'est réalisé par téléphone, permettant de vérifier que chaque question était abordée et de préciser éventuellement certaines réponses. Ce recueil a débuté le 13/10/1999 et s'est terminé le 31/05/2000.

b - Son contenu (Annexe 1)

Au travers du questionnaire ont été recueillies les données connues, d'après la littérature, comme potentiellement facteurs étiologiques de la maladie.

Ainsi a été recueillie à l'aide de questions ouvertes, la carrière professionnelle de chaque participant avec pour chaque emploi exercé : les dates, les tâches occupées et les produits manipulés. Puis une liste récapitulative de produits utilisés au travail était proposée.

L'utilisation de toxique dans le cadre des loisirs et quelques données médicales ont ensuite été précisées.

Enfin, ont été recueillies les communes successives d'habitat de chaque participant afin de conduire une analyse géographique des lieux de résidence des cas et des témoins.

III.3.4 - Analyse statistique

A- Etablissement de la base de données

Cette étude a fait l'objet d'une demande d'autorisation auprès du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

La base de données a été développée sous « Access ».

B - Analyse des données

Cette analyse a été réalisée par Mademoiselle Abonnenc, stagiaire en statistique et Madame Hamici, informaticienne.

Les données ont d'abord été importées dans le logiciel statistique SPSS.

Une analyse de qualité des données a alors été réalisée qui a permis d'évaluer le pourcentage de valeurs manquantes, de vérifier la cohérence et de contrôler si l'appariement était bien respecté. Des corrections ont été apportées chaque fois que possible.

Ensuite, l'analyse descriptive de la population de l'enquête a été réalisée. Elle a permis de vérifier la comparabilité des deux groupes (cas et témoins) sur les variables générales, ne jouant pas en principe le rôle de facteurs confondants. Les tests statistiques utilisés sont des tests de χ^2 . Le niveau de significativité utilisé est le niveau de $p=0.05$ pour un test bilatéral.

La force de l'association entre facteur d'exposition et la maladie a été estimée par un odds ratio (OR). Les calculs ont été effectués en tenant compte de l'appariement de chaque cas avec ses témoins. L'intervalle de confiance à 95% est présenté pour tous les Odds Ratio.

Le logiciel STATA a permis de réaliser cette série d'analyse univariée.

Interprétation des odds ratio

Une exposition est liée à un excès significatif de risque de sclérodermie lorsque l'odds ratio est supérieur à 1 et que la borne inférieure de son intervalle de confiance est supérieure ou égale à 1.

Lorsque l'odds ratio est >1 mais que la borne inférieure de l'intervalle de confiance est <1 il faut faire la différence entre :

- soit l'absence réelle d'excès de risque
- soit un manque de puissance de l'étude

Le calcul de puissance indique le nombre de cas et de témoins qu'il aurait fallu inclure pour que l'odds ratio observé soit significatif. Ce calcul est fonction de la prévalence de l'exposition observée chez les témoins.

Cette notion de puissance sera abordée dans la discussion, lors de l'interprétation des résultats.

C - Analyse des données géographiques

Cette analyse a été réalisée afin d'étudier le rôle des expositions environnementales secondaires aux rejets industriels.

L'utilisation des fascicules de recensement général de la population de la Savoie et de l'Isère de 1990 a permis de calculer, pour chaque canton, le taux d'ouvriers et le taux de personnes travaillant dans l'industrie (taux industriel) afin d'établir un seuil au-dessus duquel les cantons seraient considérés comme fortement ouvriers ou fortement industriels et donc susceptibles d'être pollués.

Le taux ouvrier correspond au nombre d'ouvriers/nombre d'actifs.

Le taux industriel correspond au nombre de personnes travaillant dans l'industrie/nombres d'actifs.

Ensuite, deux nouvelles variables ont été créées :

- « a habité plus de cinq ans dans une commune fortement industrialisée » (oui/non)
- « a habité plus de cinq ans dans un canton fortement ouvrier » (oui/non).

Un canton est considéré comme fortement industrialisé (ou ouvrier) si son taux industriel (ou ouvrier) est supérieur ou égal au centile 75 (75% des cantons ont une valeur inférieure ou égale au seuil) ou au centile 66 ou à la médiane.

Des analyses univariées ont ensuite été effectuées. L'odds ratio et son intervalle de confiance a été calculé entre les variables :

- «canton fortement industrialisé» et «cas/témoins»
- «canton fortement ouvrier» et «cas/témoins».

Travail personnel dans ce programme de recherche :

- participation à l'élaboration du protocole et du questionnaire
- obtention de l'accord de la CNIL
- réalisation du recueil et de la validation des cas
- réalisation des interviews téléphoniques des 299 participants
- réalisation des deuxièmes entretiens téléphoniques pour les sujets ayant exercé des activités professionnelles en contact avec des produits toxiques potentiellement liés à la sclérodermie.

III.4 - ETAPES ULTERIEURES DE L'ETUDE

III.4.1 - Evaluation des expositions professionnelles par des hygiénistes

Cette évaluation sera réalisée par l'équipe Lyonnaise, coordonnée par le Dr.Hours et le Pr.Bergeret, qui a une spécificité bien établie dans l'évaluation rétrospective des expositions professionnelles. Leur expérience se fonde sur un réseau d'experts chimistes et de médecins du travail et a déjà permis de nombreuses collaborations avec les équipes de l'INSERM (U170 et 88) et la coordination de plusieurs enquêtes internationales.

Les participants ayant exercé des activités professionnelles en contact avec des produits toxiques potentiellement liés à la sclérodermie ont fait l'objet d'un deuxième entretien téléphonique afin d'obtenir plus de détails sur : la production de l'entreprise, son process, les tâches exactes effectuées par le participant, le nombre de personnes travaillant au même endroit, les protections individuelles et collectives employées...

A partir de ce deuxième questionnaire, chaque emploi sera l'objet d'une codification chimique. Cette codification permet de transformer un poste de travail, à une époque donnée, dans une entreprise donnée, en une série d'expositions chimiques.

L'équipe de codification sera composée d'un groupe d'experts comprenant un ingénieur chimiste et des médecins du travail ayant cessé leurs activités depuis peu.

Une liste d'expositions regroupant 300 produits sera utilisée (Hours, 1997).

Quatre indices seront utilisés pour évaluer quantitativement les expositions (Hours, 1997):

- la fiabilité de l'exposition. Trois degrés seront utilisés selon que le codeur estimera l'exposition certaine, probable ou possible.
- Le mode de contact. Contact uniquement respiratoire, uniquement cutané ou les deux.
- La concentration. Cet indice est très dépendant des conditions de travail propres à l'emploi décrit (par ex : aérations ou non dans l'atelier). Trois niveaux seront utilisés : faible, moyen, fort.
- Les fréquences. Cet indice correspond au pourcentage de temps de travail pendant lequel il y a eu effectivement exposition au produit codé. Trois possibilités vont être utilisées :
 - Fréquence 1 : de 1 à 5% du temps, soit 1/2h par jour ou 2 heures par semaine
 - Fréquence 2 : de 5 à 30%
 - Fréquence 3 : au-delà de 30%

La durée de chaque emploi sera prise en compte.

III.4.2 - Analyse géographique par des experts

Une étude beaucoup plus fine sera réalisée par un géographe prenant en compte à la fois les lieux d'habitation des participants, la localisation des sites industriels et des facteurs climatiques (notamment l'orientation des vents et donc des rejets industriels).

Elle permettra d'étudier le rôle éventuel de la pollution environnementale dans la survenue de la maladie.

RESULTATS DE L'ETUDE

IV- RESULTATS DE L'ETUDE

IV. 1 - ANALYSE DESCRIPTIVE

IV.1.1 - Effectif

Cette étude a inclus **299** personnes :

- **93 cas** dont 10 hommes et 83 femmes
- **206 témoins** dont 40 hommes et 166 femmes.

Parmi les 93 cas 7 sont décédés entre 1995 et 1999 :

- 3 hommes, dont un Raynaud pré-sclérodermique et 2 sclérodermies sans critère majeur
- 4 femmes, dont 1 sclérodermie avec le critère majeur et 3 sclérodermies sans critère majeur

7 cas n'ont pas été inclus dont 1 homme :

- 2 femmes ont refusé de participer (Raynaud pré-sclérodermique)
- pour 2 personnes âgées décédées (85 et 82 ans) aucune famille n'a pu être contactée (Sclérodermie sans critère majeur et Raynaud pré-sclérodermique)
- 2 femmes et 1 homme (Raynaud pré-sclérodermique) sont restés injoignables malgré appel téléphonique et envoi d'un courrier à l'ancienne adresse, recherche par minitel des nouvelles coordonnées et contact avec les médecins traitants.

2592 numéros de téléphone ont été utilisés pour sélectionner les témoins.

Parmi ces 2592 numéros :

- 216 ont permis d'inclure les témoins
- 1145 n'étaient pas attribués
- 9 ne correspondaient pas au secteur géographique étudié
- 429 n'ont pu être contactés (répondeur ou ne répondaient pas malgré les 5 appels téléphoniques à des créneaux horaires différents)

- 221 étaient attribués à des personnes ne validant pas les critères d'inclusion (âge : 170, présence d'un phénomène de Raynaud : 24, résidence secondaire : 27)
- 23 étaient attribués à des personnes inaptes (sourdes, ne comprenant pas...)
- 394 correspondaient à des numéros professionnels
- 155 personnes ont refusé

IV.1.2 - Description des cas

A - Sexe et âge lors de l'apparition de la maladie

Le sex-ratio est de 8.3 femmes pour un homme

L'âge lors du diagnostic de la maladie est détaillé ci-dessous :

Age moyen	Hommes (n=10)			Femmes (n=83)		
	Age	Min-Max	ET	Age	Min-Max	ET
Ensemble des Cas (n=93)	52.7	30-77	13.6	54	21-82	13.5
Sclérodemie (n=45)	52	30-77	17	57	21-78	12
Raynaud-pré sclérodermiques (n=48)	53	44-60	7	52	20-82	14

B - Les critères diagnostics

a - Les anticorps

Parmi les 93 patients :

- 3 ont un statut sérologique inconnu
- 4 ne présentent pas d'anticorps
- 86 (92.47%) présentent des anticorps anti-nucléaires dont

- 51 (54.8%) des anticorps anti-centromères
- 11 (11.8%) des anticorps anti-nucléolaires
- 10 (10.7%) des anticorps anti-Scl 70
- 14 autres anticorps : (SSa, RNP...)

b - Les critères de l'ACR

Diagnostic	Hommes (n=10)	Femmes (n=83)
Sclérodémie (n=45)	6	39
Avec critère majeur	1	10
2 critères mineurs	5	28
Raynaud pré-sclérodermiques (n=48)	4	44
Sans critères mineurs	3	21
Avec un critère mineur	1	24

V.1.3 - Comparabilité des cas et des témoins sur les critères socio-économiques

A- Sexe et age

Sexe (Age)	Cas (n=93)	Témoins (n=206)
Hommes	10	40
Age moyen et (Ecart Type)	54.2 (13.8)	53.1 (12.5)
Femmes	83	166
Age moyen et (Ecart Type)	55.4 (13.4)	54.2 (14.3)

L'appariement sur le sexe et l'âge des cas avec leurs témoins a bien été respecté.

B - Diplôme obtenu et dernière classe fréquentée

Diplôme	Hommes				Femmes				Hommes et femmes			
	Cas (n=10)		Témoins (n=40)		Cas (n=83)		Témoins (n=166)		Cas (n=93)		Témoins (n=206)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Aucun	0	0	5	12.5	10	12	9	5	10	10.8	14	6.8
Certificat D'étude	1	10	4	10	15	18.1	46	27	16	17.2	50	24.3
BEPC	0	0	4	10	13	15.7	18	10	13	14	22	10.7
CAP ou BEP	7	70	11	27.5	26	31.3	34	20	33	35.5	45	21.8
BAC	0	0	3	7.5	6	7.2	10	6	6	6.5	13	6.3
BAC+2	0	0	3	7.5	5	6	24	14	5	5.4	27	13.1
>BAC+2	2	20	10	25	8	9.6	25	15	10	10.8	35	17
	$X^2=7.85, p=0.25, 6dd$				$X^2=13.7, p=0.032, 6dd$				$X^2=13.1, p=0.04, 6dd$			
Niveau d'étude	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Non scolarisé	0	0	0	0	2	2.4	0	0	2	2.2	0	0
Primaire	2	20	9	22.5	19	22.9	37	22	21	22.6	46	22.3
Collège	4	40	7	17.5	30	36.1	38	22	34	36.6	45	21.8
Lycée	2	20	11	27.5	17	20.5	44	26	19	20.4	55	26.7
Etudes sup	2	20	13	32.5	15	18.1	47	28	17	18.3	60	29.1
	$X^2=7.85, p=0.25, 6dd$				$X^2=10.7, p=0.03, 4dd$				$X^2=13.6, p=0.008, 4dd$			

Il existe une différence significative de niveau d'étude entre les témoins et les cas féminins. Les témoins étant légèrement sur-diplômés.

C - Situation familiale actuelle

Situation familiale	Hommes				Femmes				Hommes et femmes			
	Cas (n=10)		Témoins (n=40)		Cas (n=83)		Témoins (n=166)		Cas (n=93)		Témoins (n=206)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Célibataire	0	0	6	15	8	9.6	19	11	8	8.6	25	12.1
En couple	9	90	31	77.5	51	61.4	116	69	60	64.5	147	71.4
Veuf	0	0	2	5	14	16.9	20	12	14	15.1	22	10.7
Séparé-divorcé	1	10	1	2.5	10	12	11	6	11	11.8	12	5.8
	$X^2=3.28, p=0.35, 3dd$				$X^2=3.62, p=0.3, 3dd$				$X^2=5.17, p=0.15, 3dd$			

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en terme de situation familiale.

D - Ethnie

Origine ethnique	Hommes				Femmes				Hommes et femmes			
	Cas (n=10)		Témoins (n=40)		Cas (n=83)		Témoins (n=166)		Cas (n=93)		Témoins (n=206)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Europe	9	90	36	90	78	94	162	97	87	93.5	198	96.1
Maghreb	0	0	2	5	4	4.8	3	1	4	4.3	5	2.4
Afrique autre	1	10	2	5	1	1.2	0	0	2	2.2	2	1
Asie	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0.5
	$X^2=0.83, p=0.66, 2dd$				$X^2=4.36, p=0.22, 3dd$				$X^2=1.9, p=0.59, 3dd$			

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'origine ethnique.

E - Dernier lieu d'habitation

Lieu d'habitation	Hommes				Femmes			
	Cas (n=10)		Témoins (n=40)		Cas (n=83)		Témoins (n=166)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Isère	6	60	26	65	50	60.2	110	66.3
Savoie	4	40	14	35	33	39.8	56	33.7
Test d'homogénéité $X^2=0.08$, $p=0.76$, 1dd					Test d'homogénéité $X^2=0.87$, $p=0.35$, 1dd			

La répartition des derniers lieux d'habitation n'est pas significativement différente.

IV. 2 – EVALUATION EPIDEMIOLOGIQUE DU RISQUE DE SCLERODERMIE

IV.2.1 - Expositions professionnelles

A – Hommes

Produits utilisés au travail	Cas (n=10)	Témoins (n=40)	OR	IC 95%	n*
Essences	1	8	0.43	0.04-4.12	135
Solvants	7	15	3.6	0.8 – 15.9	28
Peintures, vernis	3	6	3	0.43-20.53	40
Teintures capillaires	0	0	NC	NC	
Colorants textiles	0	0	NC	NC	
Encres	1	2	3	0.08-107.44	92
Colles	6	3	22	2.23 – 216.9	
Fabrication matières plastiques ou mousse	2	2	7	0.44-11.9	23
Silice	4	7	3.12	0.59-16.58	42
Mono chlorure de vinyle	0	0	NC	NC	
Pesticides	0	0	NC	NC	
Résines époxy	1	5	0.8	0.1-6.25	
Outils vibrants	7	14	8	0.76-83.88	13
Formol	0	1	NC	NC	
Fluides de coupe	1	5	0.75	0.08-7.21	
Ambiances empoussiérées	7	17	3.75	0.59-24.07	23
Animaux	0	4	NC	NC	

n* correspond au nombre de cas qu'il aurait fallu inclure pour que l'odds ratio soit significatif.

Il existe un excès significatif de risque de sclérodermie pour les colles, l'odds ratio est de 22 (OR : 22 ; 2.23-216.9).

Pour d'autres expositions l'odds ratio est élevé mais l'intervalle de confiance ne permet pas de retenir ces résultats comme significatifs.

Le calcul de n* met en évidence un manque de puissance pour les solvants de même que pour la fabrication de matières plastiques, les ambiances empoussiérées, les peintures et vernis, la silice et les encres.

B - Femmes

Produits utilisés au travail	Cas (n=83)	Témoins (n=166)	OR	IC 95%	n*
Essences	4	4	2	0.5-7.99	799
Solvants	10	11	1.9	0.79-4.56	374
Peintures, vernis	2	2	2	0.28-14.2	1561
Teintures capillaires	3	2	3	0.5-17.95	532
Colorants textiles	0	1	NC	NC	
Encres	1	1	2	0.12-31.98	3085
Colles	2	4	1	0.18-5.46	
Fabrication matières plastiques ou mousse	0	1	NC	NC	
Silice	1	2	1	0.09-11.03	
Mono chlorure de vinyle	0	0	NC	NC	
Pesticides	2	1	4	0.36-44.11	589
Résines époxy	0	1	NC	NC	
Outils vibrants	0	0	NC	NC	
Formol	7	4	3.5	1.02-11.96	
Fluides de coupe	1	1	2	0.13-31.97	3085
Ambiances empoussiérées	2	8	0.5	0.1-2.35	
Animaux	9	15	1.25	0.48-3.22	2684

L'exposition au formol est significativement associée à un risque de sclérodermie, l'odds ratio est de 3.5 (OR : 3.5 ; 1.02-11.96).

Il existe un excès de risque de sclérodermie pour d'autres toxiques mais non significatif (la borne inférieure de l'intervalle de confiance est <1).

Là encore il s'agit d'un manque de puissance de l'étude mis en évidence par l'effectif de malades (n*) qu'il aurait fallu inclure.

Ainsi, pour les solvants, il faudrait un effectif de malades : n*=374, pour les teintures capillaires n*=532, pour les pesticides n*=589, pour l'essence n*=799.

C - Hommes et Femmes.

Produits utilisés au travail	Cas (n=93)	Témoins (n=206)	OR	IC 95%	n*
Essences	5	12	1.19	0.39-3.65	6682
Solvants	17	26	2.29	1.08 – 4.85	
Peintures, vernis	5	8	2.47	0.63-9.7	277
Teintures capillaires	3	2	3	0.5-17.96	635
Colorants textiles	0	1	NC	NC	
Encres	2	3	2.37	0.26-21.24	780
Colles	8	7	3.74	1.3 – 10.7	
Fabrication matières plastiques ou mousse	2	3	2.62	0.35-19.5	603
Silice	5	9	2.15	0.57-8.1	365
Mono chlorure de vinyle	0	0	NC	NC	
Pesticides	2	1	4	0.36-44.11	733
Résines époxy	1	6	0.6	0.08-4.4	
Outils vibrants	7	14	8	0.76 – 83.88	24
Formol	7	5	3.04	0.93-9.92	272
Fluides de coupe	2	6	1.1	0.2-6.14	44292
Ambiances empoussiérées	9	25	1.25	0.43-3.6	2084
Animaux	9	19	1.04	0.41-2.62	90257

Deux expositions sont significativement associées à un de risque de sclérodermie :

- l'utilisation de solvants où l'excès de risque est de 2.29.
- L'utilisation de colles où l'excès de risque est de 3.74

Pour d'autres expositions l'excès de risque n'est pas significatif en raison d'un intervalle de confiance < 1. Là encore, il s'agit d'un manque de puissance pour le formol, les peintures et vernis, la silice et la fabrication de matières plastiques.

IV.2.2 – Expositions non professionnelles

A - Hommes

Produits utilisés lors des loisirs	Cas (n=10)	Témoins (n=40)	OR	IC 95%
Colles, vernis, peintures, encres	1	7	0.52	0 – 3.85
Solvants	2	8	1	0 – 5.13
Pesticides	1	1	4.33	NC
Outils vibrants	1	4	1	0 – 7.85
Résines	0	0		NC
Produits développement photos	0	4		NC

Aucune des expositions non professionnelles à un toxique n'est associée à un excès de risque significatif de sclérodémie.

B – Femmes

Produits utilisés lors des loisirs	Cas (n=83)	Témoins (n=166)	OR	IC 95%
Colles, vernis, peintures, encres	10	11	1.93	0.8 – 4.65
Solvants	9	7	2.76	1.02 – 7.44
Pesticides	0	1		NC
Outils vibrants	1	1	2.01	0 - NC
Résines	0	0		NC
Produits développement photos	0	0		NC

Pour les femmes, l'utilisation de solvants dans le cadre des loisirs est significativement associée à un excès de risque de sclérodermie, excès calculé à 2.76.

C - Hommes et Femmes

Produits utilisés lors des loisirs	Cas (n=93)	Témoins (n=206)	OR	IC 95%
Colles, vernis, peintures, encres	11	18	1.4	0.64 – 3.05
Solvants	11	15	1.7	0.76 – 3.82
Pesticides	1	2	1.11	0 – 8.59
Outils vibrants	2	5	0.88	0 – 4.04
Résines	0	0		NC
Produits développement photos	0	4		NC

Aucune des expositions non professionnelles à un toxique n'est associée à un excès de risque significatif de sclérodermie.

IV.2.3 – Facteurs domestiques

A - Présence d'animaux domestiques

Présence d'animaux domestiques	Cas	Témoins	OR	IC 95%
Hommes	5	29	0.38	0.1 – 1.48
Femmes	61	117	1.16	0.64 – 2.09

La présence d'animaux domestiques au domicile n'est pas associée à un risque de sclérodermie.

B - Coloration et décoloration de cheveux

Coloration et décoloration	Cas	Témoins	OR	IC 95%
Hommes	0	0		NC
Femmes	59	120	0.92	0.51 – 1.65

Il n'y a pas de risque de sclérodermie associé à la pratique de teintures capillaires.

IV.2.5 – Facteurs médicaux

A - Le tabagisme

Tabagisme	Hommes				Femmes				Hommes et femmes			
	Cas (n=10)		Témoins (n=40)		Cas (n=83)		Témoins (n=166)		Cas (n=93)		Témoins (n=206)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Non fumeur	3	30	16	40	63	75.9	116	69	66	71	132	64.1
Fumeur	2	20	8	20	12	14.5	28	16	14	15.1	36	17.5
Ancien fumeur	5	50	16	40	8	9.6	22	13	13	14	38	18.4
	X ² =0.4, p=0.81, 2dd				X ² =1.07, p=0.58, 2dd							

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en terme de tabagisme.

B - Coupe faim

Prise de coupe faim	Cas	Témoins	OR	IC 95%
Hommes	0	2		NC
Femmes	11	26	0.82	0.39 – 1.74

La prise de coupe faim n'est pas associée à un risque de sclérodémie.

C - Nombre de grossesses :

Nombre moyen de grossesses	Cas	Témoins	Test de student
	2.69	2.4	p= 0.31

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre de grossesse(s).

D - Antécédent de mammoplastie

Aucun des malades et des témoins n'a présenté cet antécédent

IV.2.5 - Facteurs géographiques

Le fait d'avoir habité dans un canton fortement ouvrier ou fortement industriel est ici testé comme facteur de risque de la maladie.

Le taux d'ouvriers et le taux industriel (taux de personnes travaillant dans l'industrie) ont été calculés pour chaque canton.

Un seuil a été fixé au-dessus duquel les cantons étaient considérés comme fortement ouvrier ou industriel. Ce seuil a tout d'abord été fixé au centile 75 (75% des cantons présentent un taux ouvrier ou industriel inférieur ou égale au seuil) puis au centile 66 et à la médiane.

Ensuite, la durée d'habitation dans un canton fortement ouvrier ou fortement industriel, a été comptabilisée pour chaque sujet.

Voici les résultats des tests où le seuil est le centile 75 :

A vécu dans un canton fortement ouvrier	Cas (n=84)	Témoins (n=186)	OR	IC 95%
Durée > 5 ans	10	26	0.83	0.38-1.79
Durée > 10 ans	9	24	0.81	0.36-1.8
Durée > 20 ans	8	19	0.92	0.39-2.16
Durée > 30 ans	4	15	0.57	0.19-1.69
Durée > 40 ans	4	14	0.61	0.2-1.83
Durée > 50 ans	4	9	0.98	0.31-3.11

A vécu dans un canton fortement industriel	Cas (n=84)	Témoins (n=186)	OR	IC 95%
Durée > 5 ans	9	22	0.89	0.4-2
Durée > 10 ans	7	19	0.79	0.33-1.93
Durée > 20 ans	6	14	0.94	0.36-2.47
Durée > 30 ans	2	10	0.42	0-1.79
Durée > 40 ans	2	6	0.73	0-3.25
Durée > 50 ans	1	4	0.54	0-3.72

Nous n'avons pas mis en évidence d'excès significatif de risque de la maladie lors de l'habitation dans un canton fortement ouvrier ou fortement industriel.

Les calculs effectués lorsque le seuil est fixé au centile 66 ou à la médiane ne montrent pas non plus d'excès de risque.

DISCUSSION

DISCUSSION

V.1 - DISCUSSION METHODOLOGIQUE

V.1.1 - Sélection des Cas

A - Exhaustivité du recueil des cas

L'exhaustivité du recueil a été assurée grâce à la mise en place, en 1996, d'un réseau de médecins libéraux et des hôpitaux périphériques de la région. Ce réseau a complété le registre hospitalier des cas de sclérodémie et a permis notamment de prendre en compte les formes précoces de la maladie pour lesquelles les patients peuvent être suivis en dehors du réseau hospitalier en l'absence de gêne importante. Les études de prévalence de la maladie (Fleury, 1996) puis d'incidence en 1997 (Fleury, 1998) ont permis de valider ce réseau.

Les patients décédés durant la période d'inclusion, 7 au total, ont été pris en compte pour ne pas induire un biais de recrutement qui aurait consisté à n'étudier que les formes les moins sévères de la maladie. Toutefois, les réponses obtenues par l'interrogatoire de la famille peuvent être considérées comme moins fiables même si toutes ont participé avec une bonne volonté évidente.

Lors de l'analyse des expositions par les experts il sera tenu compte du caractère indirect du recueil des réponses pour les personnes décédées.

La certitude diagnostique a été privilégiée et tous les cas ont fait l'objet d'un contrôle systématique du dossier médical.

B - Représentativité des cas sélectionnés

Il a été vérifié que cette série de malades était bien représentative de la population sclérodémique générale telle qu'elle est décrite dans la littérature.

La prédominance féminine estimée, selon les études, de 1.8 à 15 femmes pour un homme (Silman, 1988 ; Mayes, 1996), est ici de 8.3 pour 1.

La maladie a débuté à l'âge moyen de 52.7 ans (ET 13.6) pour les hommes et de 54 ans (ET 13.5) pour les femmes. Ces résultats sont en accord avec l'âge de survenue habituel de 40 à 50 ans (Lazareth, 1996).

92.47% des patients présentent des anticorps anti-nucléaires, ce qui correspond aux pourcentages retrouvés dans la littérature qui varient de 80 à 95% (Lazareth, 1996).

V.1.2 - Sélection des témoins

L'exhaustivité du recueil des cas a permis de sélectionner les témoins par randomisation dans la population générale.

Cette randomisation, effectuée sur liste téléphonique, fait que les témoins sont issus de la même population que les cas, assurant ainsi la meilleure représentativité possible.

V.1.3 - Recueil des informations sur les expositions

Ce recueil a été effectué par l'auteur de ce travail, par entretien téléphonique individuel, sans connaître le statut cas ou témoin de l'interviewé. Cependant, au décours de l'entretien, les commentaires du participant laissaient souvent deviner ce statut. De plus, la connaissance des dossiers médicaux avait induit la mémorisation de certains patronymes.

Toutefois, l'utilisation d'un questionnaire à questions ouvertes retraçant le curriculum laboris et précédant les questions fermées sur l'utilisation des toxiques, a permis de pallier à cette difficulté. En effet, cette procédure permettait à l'intervieweur de vérifier systématiquement la cohérence des réponses (dates et produits utilisés) et éventuellement d'aider le participant à répondre en lui faisant préciser le process utilisé, à quoi servait le produit utilisé...

De plus, nous avons bénéficié dans la grande majorité des cas d'un très bon accueil et c'est avec beaucoup d'intérêt que chacun racontait sa carrière professionnelle et

décrivait son métier, sans a priori sur les risques. D'ailleurs, lors du deuxième entretien téléphonique qui permettait de détailler certain emploi, aucun refus de participation n'est à noter.

Les résultats présentés dans ce travail sont uniquement issus des réponses fermées des participants aux questionnaires (avez-vous utilisé du formol dans un de vos emplois? Oui/Non/Ne sait pas). Or beaucoup de salariés ne connaissent pas les produits qu'ils utilisent dans leur travail ou les connaissent uniquement sous la dénomination utilisée dans leur entreprise.

L'analyse des expositions par des experts permettra de remédier à cela.

L'envoi préalable des questionnaires a permis aux participants de préparer sérieusement les réponses, voire d'effectuer des recherches sur les dates des emplois occupés et des différentes adresses, permettant ainsi d'améliorer la fiabilité des réponses.

V.1.4 - Puissance de l'étude

La puissance d'une étude est la probabilité de démontrer une différence statistiquement significative entre les sujets exposés et non exposés, lorsque cette différence existe dans la population générale.

Pour l'étude, des calculs préalables avaient montré que pour une puissance à 80%, un effectif de 90 cas, un appariement de 2/1, il était possible de mettre en évidence au risque $\alpha =$ de 5%, un odds ratio variant de 2.5 à 3 pour une prévalence d'exposition à un produit variant entre 10 à 15% chez les témoins.

Plus la prévalence d'exposition chez les témoins est importante, plus l'étude est en mesure de mettre en évidence un odds ratio faiblement élevé.

Lorsque la puissance est insuffisante, la probabilité de mettre en évidence un risque est faible et le risque d'obtenir un résultat faussement négatif est important.

V.2 - INTERPRETATION DES RESULTATS

V.2.1 - Critères socio-économiques

Les caractéristiques socio-économiques sont comparables dans les deux groupes, ce qui est tout à fait conforme à ce qui était attendu car, d'après la littérature, ces caractéristiques ne jouent pas le rôle de facteur confondant.

Cependant, il existe une différence significative concernant le niveau d'étude des femmes, avec un excès de diplômées parmi les femmes témoins.

Or, la sélection des témoins a été obtenue par randomisation dans la population générale sur liste téléphonique et n'aurait pas dû générer de différence.

Cette différence ne peut être attribuée à une répartition inégale des téléphones dans les foyers selon le statut socio-économique, d'autant plus que seuls les numéros correspondant à un téléphone fixe ont été retenus.

Peut-on invoquer le fait que l'on obtienne moins de refus de participation lorsque le niveau d'étude est plus élevé ? Mais si tel était le cas, quel que soit le mode de sélection des témoins, la répartition aurait été la même.

Peut-on invoquer le rôle du niveau d'étude dans la survenue de la maladie ?

Même s'il est connu que ce niveau est indirectement lié à la profession et donc indicateur de facteurs de risques liés à l'habitat, à un mode de vie différent (alimentation...) et, en général, à des emplois plus insalubres (Hours, 1997), il n'est pas décrit comme potentiellement facteur de risque de sclérodémie dans la littérature.

V.2. 2 - Expositions professionnelles

A - Pour les hommes

L'effectif étudié est faible avec seulement 10 cas et 40 témoins.

La prévalence des expositions à certains toxiques est, quant à elle, notable avec pour les cas : 70% d'exposés aux solvants, aux ambiances empoussiérées et aux outils vibrants, 60% aux colles, 40% à la silice et 30% aux peintures.

Parmi les témoins, 42.5% sont exposés aux ambiances empoussiérées, 37.5% aux solvants, 35% aux outils vibrants, 20% aux essences.

L'utilisation de **colles** est significativement associée à un excès de risque important de sclérodermie avec un odds ratio à 22 (OR : 22 ; 2.23 – 216.9).

Pour les autres expositions, même si certaines sont associées à un excès de risque, on ne peut pas conclure car l'intervalle de confiance est trop large. On est, en effet, confronté à un manque de puissance consécutif au trop faible effectif étudié.

Ainsi la silice, reconnue comme facteur de risque de la maladie, est ici associée à un excès de risque de 3.12 mais non significatif.

B - Pour les femmes

L'effectif est ici beaucoup plus important, constitué de 83 cas et 166 témoins.

Par contre la prévalence des expositions est nettement moins élevée.

Parmi les cas, 12% sont exposées aux solvants, 10.8% aux animaux et 8.43% au formol.

Parmi les témoins, tous les pourcentages d'exposition sont inférieurs à 10.

L'utilisation de **formol** est significativement associée à un excès de risque de sclérodermie avec un odds ratio à 3.5 (OR : 3.5 ; 1.02 – 11.96).

Le formol a été utilisé par des infirmières ce qui explique la prévalence féminine d'exposition à ce toxique.

L'utilisation de formol a été incriminée comme potentiellement facteur de risque de sclérodermie dans la littérature (Rush 1986 cité par Silman 1996) mais aucune étude épidémiologique cas-témoins n'a mis en évidence un excès de risque significatif.

Là encore, pour un certain nombre de toxiques l'odds ratio est élevé mais non significatif par manque de puissance consécutif au faible nombre d'exposées.

C - Hommes et Femmes

L'effectif étudié est de 93 cas et de 206 témoins.

La prévalence de l'exposition parmi les cas est de 18.3% pour les solvants, 9.7% pour les ambiances empoussiérées et les animaux et de 8.6% pour les colles. Les autres pourcentages sont inférieurs à 10.

Parmi les témoins 12.6% sont exposés aux solvants, 12.1% aux ambiances empoussiérées, 3.4% aux colles.

L'utilisation de **solvants** et de **colles** est significativement associée à un excès de risque de sclérodermie avec respectivement un odds ratio à 2.29 (OR : 2.29 ; 1.08 – 4.85) et à 3.74 (OR : 3.74 ; 1.3 – 10.7).

L'exposition aux solvants est une des plus fortement suspectée comme potentiellement facteur de risque de sclérodermie et une des plus documentée dans la littérature.

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont mis en évidence un excès de risque significatif : étude de Bovenzi en 1995 (OR : 9.28 ; 1.08-243.8), étude de Schaevebeke en 1995 (OR : 5.57 ; 1.24 - 25.08), étude de Goldman en 1996 (OR : 5.82 ; 2.33-14.47), étude de Nietert en 1998 (OR : 2.9 ; 1.1-7.6), étude de Lafargues en 2000 (OR : 3.69 ; $p < 0.05$), étude de Laing 1995 (OR : 2.6 ; 1.01-6.71 : trichloroethane) (OR : 5.86 ; 1.76-19.49 : trichlorethylene).

Par contre l'utilisation de colles n'a jusqu'alors jamais été incriminée.

L'odds ratio est élevé pour l'utilisation d'outils vibrants mais non significativement. La puissance est de 80%.

Pour les autres expositions, la puissance n'est pas suffisante pour conclure.

V.2.3 - Expositions non professionnelles

A - Pour les hommes et pour l'ensemble de l'effectif

Aucune des expositions non professionnelles n'est significativement associée à un risque de sclérodermie. Mais le manque de puissance ne permet pas de conclure.

B - Pour les femmes

L'utilisation de **solvants** dans le cadre des loisirs est significativement associée à un excès de risque de la maladie avec un odds ratio à 2.76 (OR : 2.76 ; 1.02-7.44).

Là encore, on retrouve que la sclérodermie est significativement associée à l'utilisation de solvants.

Pour l'utilisation de colles, vernis, peintures, encres le manque de puissance ne permet pas de conclure.

V.2.4 - Facteurs environnementaux

La présence d'animaux domestiques au domicile et la pratique de teintures capillaires ne sont pas significativement associées à un excès de risque de la maladie.

La réalisation des teintures capillaires avait été incriminée dans l'étude épidémiologique cas-témoins de Freni-titulaer en 1989 (OR : 7.2 ; 19-26.9).

Schaeffer en 1995 retrouvait une association significative entre la présence d'animaux domestiques et la maladie (OR : 2.69 ; 1.33-5.45).

Les autres études épidémiologiques cas-témoins réalisées n'ont pas retrouvées d'association similaire.

V.2.4 - Facteurs médicaux

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le tabagisme et le nombre de grossesses.

Nos données sur le tabac sont tout à fait conformes à ce qui était attendu, le tabac n'étant pas considéré comme facteur de risque d'après la littérature.

La comparaison du nombre de grossesses entre les deux groupes avait pour but d'explorer indirectement le phénomène de microchimérisme.

La prise de coupe faim n'est pas significativement associée à un excès de risque. Aeschlimann avait relevé, en 1990, une prise d'anorexigènes chez un certain nombre de ces patientes.

V.2.4 - Facteurs géographiques

L'étude de prévalence de la maladie dans l'arrondissement de Grenoble et des trois arrondissements de Savoie réalisée en 1996 (Fleury, 1996) a mis en évidence des valeurs plus élevées que celles retrouvées habituellement dans la littérature.

Surtout, on notait des résultats anormalement élevés à Albertville, non seulement pour la prévalence de la maladie sclérodermique (29.79), mais aussi pour la forme diffuse de la maladie (10.27), avec un sex ratio de 33% d'hommes.

L'incidence annuelle calculée en 1997 confirmait cette tendance avec un taux de 3.38 pour 100 000 habitants à Albertville contre 1.58 à Grenoble.

Ces résultats ont mis en évidence une hétérogénéité géographique de la maladie sclérodermique dans la région.

Afin de tenter d'expliquer la prévalence géographique particulière de la sclérodermie à partir des données d'expositions environnementales une analyse des différents lieux d'habitation des cas et des témoins a été effectuée.

Il n'a pas été mis en évidence d'excès significatif de risque entre habités dans un canton fortement ouvrier ou fortement industriel et la maladie. Cependant, cette analyse est peu fine car réalisée par canton.

En résumé, il existe un excès significatif de risque de sclérodermie :

- lors de l'utilisation professionnelle de colles chez les hommes	(OR : 22 ; 2.23 – 216.9)
- lors de l'utilisation professionnelle de formol chez les femmes	(OR : 3.5 ; 1.02 – 11.96)
- lors de l'utilisation professionnelle de solvants	(OR : 2.29 ; 1.08 – 4.85)
et de colles pour l'ensemble de l'effectif	(OR : 3.74 ; 1.3 – 10.7).
- lors de l'utilisation extra-professionnelle de solvants pour les femmes	(OR : 2.76 ; 1.02 – 7.44)

V.3 - PERSPECTIVES D'AVENIR

V.3.1 - Etapes ultérieures de l'étude

A - Evaluation des expositions par des hygiénistes

L'analyse des histoires professionnelles et la codification par des experts est en général considérée comme la méthode de référence lorsqu'il s'agit de rechercher les expositions professionnelles subies par des sujets (Hours, 1997).

Cette analyse permettra d'évaluer plus justement les expositions professionnelles et probablement d'augmenter la prévalence des expositions et donc la puissance de l'étude.

B - Analyse de la répartition géographique des cas et des témoins par des experts

Cette analyse sera réalisée par un géographe et prendra en compte à la fois les lieux d'habitation des participants, la localisation des sites industriels et des facteurs climatiques (notamment l'orientation des vents et donc des rejets industriels).

Elle permettra d'étudier le rôle éventuel de la pollution environnementale dans la survenue de la maladie.

V.3.2 - Etude cas-témoins multicentrique

Toute la difficulté de réaliser, à la puissance suffisante, une étude cas-témoins sur la sclérodémie et les expositions professionnelles a été soulignée.

Ce manque de puissance est inhérent au fait :

- d'une part que la maladie est assez rare et qu'il est difficile d'obtenir une série importante de malades d'autant plus que la mortalité est élevée, 35% à 5 ans (Silman, 1997), imposant une limitation de la période d'inclusion pour réduire le nombre de décès.
- D'autre part que la maladie est essentiellement féminine et que la prévalence des expositions professionnelles est moins importante pour les femmes.

Ainsi, afin d'augmenter la puissance de l'étude, il faudrait soit augmenter l'effectif étudié, soit augmenter la prévalence des expositions en incluant seulement des hommes et en couplant avec une analyse des expositions par des hygiénistes industriels.

Pour ce faire, il serait intéressant de réaliser une étude cas-témoins multicentrique sur les cas masculins.

V.3.3 - Mesures de prévention

D'après la revue de la littérature, les solvants sont fortement suspects d'être liés à la survenue de la maladie. Les résultats de notre étude vont aussi dans ce sens.

Aussi, de même que la responsabilité de la silice a pu être démontrée, il serait nécessaire de pouvoir confirmer le rôle des solvants à l'aide d'une étude épidémiologique de grande envergure.

Cette étude permettrait de préciser le risque lié à l'utilisation des solvants qui sont déjà connus pour être inducteur d'auto-immunité, comme par exemple dans le syndrome de Goodpasture ou certaines hépatites. La toxicité chronique de certains solvants est par ailleurs bien établie.

La prévention du risque lié aux solvants est donc plus que jamais d'actualité. Dès à présent, chacun doit veiller à l'application des mesures de préventions collectives et individuelles et pour cela une sensibilisation des patients et des médecins aux risques est nécessaire.

Silman notait d'ailleurs que, pour beaucoup de cas rencontrés, les salariés qui développaient la maladie n'utilisaient pas de protection individuelle (Silman, 1992).

Aussi, dans l'attente d'une éventuelle reconnaissance en maladie professionnelle de la sclérodermie secondaire à l'exposition aux solvants, il paraît intéressant de réaliser une déclaration en maladie à caractère professionnel afin de sensibiliser sur ce problème de santé publique.

THESE SOUTENUE PAR : ARNAUD Joëlle

TITRE : SCLERODERMIE ET FACTEURS PROFESSIONNELS ET DE
L'ENVIRONNEMENT. ETUDE CAS-TEMOINS A PARTIR DES
INTERROGATOIRES INDIVIDUELS

CONCLUSIONS

Introduction : La sclérodermie systémique est une maladie chronique et sévère dont l'origine et l'épidémiologie restent mal connues. Son déterminisme est polyfactoriel faisant intervenir sur un terrain génétique probablement prédisposé des facteurs exogènes. Parmi les connectivites, elle est celle où les facteurs toxiques professionnels sont le plus souvent incriminés. Mais, à ce jour, seule la responsabilité de la silice a pu être démontrée.

Une étude cas-témoins a été réalisée afin d'étudier les facteurs professionnels et de l'environnement susceptibles d'être liés à l'apparition de la maladie.

Matériel et méthode : Sont inclus tous les cas diagnostiqués entre 1995 et 1999, validant les critères de l'ACR ou ceux du phénomène de Raynaud pré-sclérodermiques et habitant le Sud-Isère et la Savoie. L'exhaustivité du recueil des cas est assurée dans cette zone géographique grâce à la mise en place d'un réseau de médecins libéraux et des hôpitaux périphériques. Les témoins ont été sélectionnés dans la population générale de la même zone géographique par randomisation sur liste téléphonique et appariés aux cas sur le sexe et l'âge. Le recueil des informations s'est déroulé au décours d'un entretien téléphonique individuel après envoi du questionnaire par la poste.

Résultats : L'étude a inclus 93 cas et 206 témoins. Le sex-ratio est 8.3 femmes pour un homme. Une association significative a été trouvée entre sclérodermie et expositions professionnelles aux colles pour les hommes (OR : 22 ; 2.23 – 216.9), au formol pour les femmes (OR : 3.5 ; 1.02 – 11.96) et pour l'ensemble de l'effectif aux solvants (OR : 2.29 ; 1.08 – 4.85) et aux colles (OR : 3.74 ; 1.3 –

10.7). Un excès significatif de risque a aussi été mis en évidence, pour les femmes, lors de l'utilisation extra-professionnelle de solvants (OR :2.76 ; 1.02 – 7.44).

Discussion : Malgré une analyse uniquement basée sur les réponses des participants aux questionnaires et parfois un manque de puissance, nous retrouvons un excès de risque lors de l'utilisation de solvants, de colles et de formol. Néanmoins ces résultats restent à confirmer notamment par l'analyse des expositions professionnelles par des experts. Cette expertise permettra d'affiner les expositions et probablement d'augmenter leur prévalence et ainsi la puissance de l'étude.

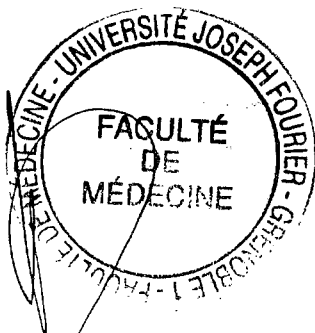
Toutefois, afin de pallier au manque de puissance des études cas-témoins sur la sclérodémie et les expositions professionnelles, il serait intéressant de réaliser une étude multicentrique sur les cas masculins. Cette méthodologie permettrait d'obtenir un nombre de cas exposés à des toxiques propice à une étude épidémiologique.

Conclusion : Un excès significatif de risque de sclérodémie a été mis en évidence lors de l'utilisation de solvants, colles et formol. Dans la littérature, des résultats similaires ont été trouvés pour les solvants qui sont fortement suspects d'être liés à la survenue de la maladie. Aussi, de même que la responsabilité de la silice a pu être démontrée, il paraît nécessaire que des études épidémiologiques complémentaires viennent préciser ce risque. Toutefois, dès à présent, il convient de veiller à l'application des mesures de préventions collectives et individuelles contre les solvants.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN



J.L. DEBRU

LE PRESIDENT DE THESE

PROFESSEUR J.M. MALLION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Aeschlimann A , De Truchis P, Kahn MF. Scleroderma after therapy with appetite suppressants, *Scand J Rheumatol* 1990 ;19 :87-90.
- 2 Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338(17):1186-1191.
- 3 Black CM. The aetiopathogenesis of systemic sclerosis. *J Intern Med* 1993; 234(1):3-8.
- 4 Boumerias I, Castot A. Syndrome eosinophilie-myalgies et L-tryptophane, *Ann Dermatol Venereol* 1991 ;118 :962-968.
- 5 Bovenzi M, Barbone F, Betta A, Tommasini M, Versini W. Scleroderma and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21(4):289-292.
- 6 Brasington RD, Thorpe-Swenson. Systemic sclerosis associated with cutaneous exposure to solvent : case report and review of the literature, *Arth & rheum*,1991 ; 34 : 631-633.
- 7 Burns CJ, Laing TJ, Gillespie BW, Heeringa SG, Alcser KH, Mayes MD et al. The epidemiology of scleroderma among women: assessment of risk from exposure to silicone and silica. *J Rheumatol* 1996; 23(11):1904-1911.
- 8 Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(1):75-91.
- 9 Cohen IS, Mosher MB, O'Keefe EJ, Klaus SN, De Conti RC. Cutaneous toxicity of bleomycin therapy. *Arch Dermatol* 1973; 107(4):553-555.
- 10 Connolly SM, Quimby SR, Griffing WL, Winkelmann RK. Scleroderma and L-tryptophan: a possible explanation of the eosinophilia-myalgia syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23(3 Pt 1):451-457.
- 11 Contassot JC., Chlorure de vinyle, *Encycl Med Chir Intoxications Pathologie du travail*, 16541 A20, 9-1990.
- 12 Cook NJ, Silman AJ, Propert J, Cawley MI. Features of systemic sclerosis (scleroderma) in an identical twin pair. *Br J Rheumatol* 1993; 32(10):926-928.
- 13 Cooper C., Dennison E., Do silicone breast implants cause connective tissue disease?, *BMJ* 1998 ; 316 : 403-404.
- 14 Crepy M N, Conso, Scérodemie et facteurs professionnels, *Arch mal prof*,1994,55,n°2;111-118.
- 15 Crickx B., Sclérodemies et syndromes apparentés In : Doutre MS. Immuno-dermatologie Paris : Ed. Ellipses, 1994 : 199-210.
- 16 Czirjak L, Bokk A, Csontos G, Lorincz G, Szegedi G. Clinical findings in 61 patients with progressive systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol* 1989; 69(6):533-536.
- 17 Czirjak L, Schlamadinger J, Szegedi G. Systemic sclerosis and exposure to trichloroethylene.

Dermatology 1993; 186(3):236-237.

- 18 de Juan MD, Belzunegui J, Belmonte I, Barado J, Figueroa M, Cancio J et al. An immunogenetic study of familial scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(9):614-617.
- 19 Diaz SY, Moran M, Unamuno P, Armijo M. Silica and trichloroethylene-induced progressive systemic sclerosis, *Dermatology* 1992 ; 184 :98-102.
- 20 Doutre MS , Beylot-Barry, Long P, Scérodémies, *Encycl Med Chir Dermatologie*, 1994 12-630-A 10, 12p.
- 21 Evans PC, Lambert N, Maloney S, Furst DE, Moore JM, Nelson JL. Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. *Blood* 1999; 93(6):2033-2037.
- 22 Feghali C ; Wright T., Epidemiologic and clinical study of twins with scleroderma, *Arth & rheum*,1995:38, S30.
- 23 Fleischmajer R. The pathophysiology of scleroderma. *Int J Dermatol* 1977; 16(5):310-318.
- 24 Fleury-Feuillade ML, Evaluation de la prévalence de la sclérodémie systémique dans les arrondissements d'Isère et de Savoie. Thèse Médecine Grenoble, octobre 1996.
- 25 Fleury-Feuillade ML, La sclérodémie systémique en Région Rhône Alpes. Variation géographique de la prévalence et de l'incidence. Mémoire pour l'obtention de DESC de Médecine Vasculaire, novembre 1998.
- 26 Freni-Titulaer LWJ, Kelley DB, Grow AG, Mc Kinley TW, Amatt FC, Hochberg MC. Connectivite tissue disease in southeastern georgia : a case-control study of etiologic factors, *American journal of Epidemiology*, vol 130, n°2, 1989, p404-409.
- 27 Gabay C, Kahn MF. [Male-type scleroderma: the role of occupational exposure]. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122(46):1746-1752.
- 28 Gabriel SE, O'Fallon M, Kurland L, Beard M, Woods J, Melton J. Risk of connectivite-tissue diseases and other disorders after breast implantation, *N Engl J Med* 1994; 330 :1697-702.
- 29 Garcia-Zamalloa AM, Ojeda E, Gonzalez-Beneitez C, Goni J, Garrido A. Systemic sclerosis and organic solvents: early diagnosis in industry [letter]. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(9):618-618.
- 30 Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S, Sigurthsson V. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(8):502-505.
- 31 Geraut C., Toxicités des résines époxydiques, *Encycl. Méd. Chir. Intoxications pathologie du travail*, 16541 A30,9-1990(17)
- 32 Goldman JA. Connective tissue disease in people exposed to organic chemical solvents, *J. Clin. Rheumatol.*, 1996 ;2 :185-190.
- 33 Hachet JC., Frejadill J.P., Pesticides In : Dictionnaire des pathologies professionnelles et de médecine du travail , édition Maloine, 1988:609-610.
- 34 Halle O, Schaeverbeke 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):219-229.

- 35 Haustein UF, Ziegler V. Environmentally induced systemic sclerosis-like disorders. *Int J Dermatol* 1985; 24(3):147-151.
- 36 Haustein UF, Ziegler V, Herrmann K, Mehlhorn J, Schmidt C. Silica-induced scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(3):444-448.
- 37 Hochberg MC, Miller R, Wigley FM. Frequency of augmentation mammoplasty in patients with systemic sclerosis: data from the Johns Hopkins-University of Maryland Scleroderma Center. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(4):565-569.
- 38 Hochberg MC, Perlmutter DL. The association of augmentation mammoplasty with connective tissue disease, including systematic sclerosis (scleroderma): a meta-analysis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 210:411-7:411-417.
- 39 Hours M, Surveillance épidémiologique des cancers professionnels : a propos d'une étude cas-témoins sur les cancers du poumon dans la région lyonnaise. Diplôme de Doctorat, janvier 1997.
- 40 Inachi S, Mizutani H, Ando Y, Shimizu M. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma which developed after exposure to epoxy resin polymerization. *J Dermatol* 1996; 23(5):344-346.
- 41 INRS, Chloroéthylène, Fiche toxicologique n°184 ; Ed 1987.
- 42 INRS, Toluène, Fiche toxicologique n°74 ; Ed 1991.
- 43 INRS, White-spirit, Fiche toxicologique n°94 ; Ed 1987.
- 44 INRS, Trichloroéthylène, Fiche toxicologique n°22 ; Ed 1997.
- 45 INRS, Tétrachloroéthylène, Fiche toxicologique n°29 ; Ed 1997.
- 46 INRS, Solvants naphta et solvants aromatiques, Fiche toxicologique n°106 ; Ed 1987.
- 47 INRS, Chloroéthylène, Fiche toxicologique n°184 ; Ed 1987.
- 48 INRS, Silice cristalline, Fiche toxicologique n°23 ; Ed 1997.
- 49 Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, Van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988; 47(8):634-641.
- 50 Kerr LD, Spiera H. Scleroderma in association with the use of bleomycin: a report of 3 cases. *J Rheumatol* 1992; 19(2):294-296.
- 51 Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18(3):457-481.
- 52 Kurland LT, Hauser WA, Ferguson RH, Holley KE. Epidemiologic features of diffuse connective tissue disorders in Rochester, Minn., 1951 through 1967, with special reference to systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1969; 44(9):649-663.
- 53 Lafargues G, Lesire V, Metzger MD, Pillore R, Rogier S, Stadler M, Guilmot JL, Diot E. Systemic sclerosis and occupational risk factors, 26 th International Congress on Occupational Health Singapore 2000.

- 54 Laing T, Gillespie B, Burns C, Garabrant D, Heeringa S, Alcsér K, Schottenfeld D. Risk factors for scleroderma among michigan women, *Arthritis. Rheum.* 1995 ;38 Suppl 9 : S341.
- 55 Lauwerys R., Matières plastiques, Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 3^e éd. Paris : Masson 1992 : 513.
- 56 Lauwerys R., Solvants, Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 3^e éd. Paris : Masson 1992 : 607-610.
- 57 Lazareth I, Sclérodémie systémique et connectivites In : Masson abrégé de microcirculation, : 1996, 136-143.
- 58 LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15(2):202-205.
- 59 Leroy EC, Sclerodermie systémique In : CECIL Traité de Médecine Interne Flammarion Médecine-sciences, 1997 : 1483-88.
- 60 Lundberg I, Alfredsson L, Plato N, Sverdrup B, Klareskog L, Kleinau S. Occupation, occupational exposure to chemicals and rheumatological disease, a register based cohort study, *Scand J Rheumatol* 1994 ; 23/305-10.
- 61 Maloney S, Smith A, Furst DE, Myerson D, Rupert K, Evans PC et al. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J Clin Invest* 1999; 104(1):41-47.
- 62 Maricq HR, Weinrich MC. Diagnosis of Raynaud's phenomenon assisted by color charts. *J Rheumatol* 1988; 15(3):454-459.
- 63 Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA, Harper FE, Nussbaum AI et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989; 32(8):998-1006.
- 64 Maricq HR. Geographic clustering of scleroderma. *Br J Rheumatol* 1990; 29(4):241-243.
- 65 Maricq H.R, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Franco A, Drouet P, Ponçot OCM, et al. Geographic variation in the prevalence of raynaud's phenomenon : Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France, *J Rheumatol* 1993 ;20 :70-76.
- 66 Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(4):751-764.
- 67 Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9(6):557-561.
- 68 Mayes MD. Classification and epidemiology of scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17(1):22-26.
- 69 Medsger TA, Jr., Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1971; 74(5):714-721.
- 70 Medsger TA, Jr., Masi AT. The epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma) among male U.S. veterans. *J Chronic Dis* 1978; 31(2):73-85.
- 71 Michet CJ, Jr., McKenna CH, Elveback LR, Kaslow RA, Kurland LT. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through

1979. *Mayo Clin Proc* 1985; 60(2):105-113.
- 72 Moulin G, Rety J, Paliard P, Vouillon G, Guttin G. Aspects sclérodermiques d l'acro-osteolyse professionnelle (polymérisation du chlorure de vinyle), *Ann Derm Syph* 1974 ;101 :33-44.
- 73 Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1997; 351(9102):559-562.
- 74 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(6):1111-1118.
- 75 Noriega AR, Gomez-Reino J, Lopez-Encuentra A, Martin-Escribano P, Solis-Herruzo JA, Valle-Gutierrez J. Toxic epidemic syndrome, spain 1981, *Lancet* 1982 ; 25 :697-702.
- 76 Nyren O, Yin L, Josefsson S, McLaughlin JK, Blot WJ, Engqvist M, Hakelius L, Boice JD, Adami HO. Risk of connective tissue disease and related disorders among women with breast implants :a nation-wide retrospective cohort study in Sweden, *BMJ*,1998 ;316 :417-22.
- 77 O'Keeffe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP, Jr. Color chart assisted diagnosis of Raynaud's phenomenon in an unselected hospital employee population. *J Rheumatol* 1992; 19(9):1415-1417.
- 78 Parks DL, Perry HO, Muller SA. Cutaneous complications of pentazocine injections, *Arch Dermatol* 1971 ;104 :231-5.
- 79 Perkins LL, Clark BD, Klein PJ, Cook RR. A meta-analysis of breast implants and connective tissue disease. *Ann Plast Surg* 1995; 35(6):561-570.
- 80 Report of a meeting of Physicians and scientists, Royal Free Hospital School of Medecine London : Systemic sclerosis : current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 1996; 347 : 1453-58.
- 81 Rosenberg N. et Gervais P., Rhinite et asthme professionnels au formaldéhyde, fiche d'allergologie respiratoire professionnelle n°2, *Documents pour le médecin du travail*, 1986,n°27,219-221.
- 82 Sanchez-guerrero J, Colditz GA, Karlson EW, Hunter DJ, Speizer FE, Liang MH. Silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases and symtoms, *N Engl J Med* 1995 ;332 :1666-70.
- 83 Santacreu M, Les sclérodermies masculines sont-elles toutes d'origine professionnelle ? A propos de 43 cas. Thèse Médecine Grenoble, décembre 1996.
- 84 Schaefferbeke T, halle O, Moride Y, Constans J, Pellegrin JL, Conri C, Leng B, Beylot C, Bannwarth B, Dehais J. Systemic sclerosis and prolonged exposure to toxics (abstract) *Arthritis Rheum*1995 ;38, Suppl 9 :S332.
- 85 Schluder JE, Zuehlke RL, Lynch PJ. Local changes at the site of pentazocine injection, *Arch Dermatol* 1971 ;104 :90-91.
- 86 Schottenfeld D, Burns CJ, Gillespie BW, Laing TJ, Mayes MD, Heeringa SG et al. The design of a population-based case-control study of systemic sclerosis (scleroderma): commentary on the University of Michigan study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(4):583-586.
- 87 Silman AJ, Jones S. Pet ownership: a possible risk factor for scleroderma [letter]. *Br J Rheumatol*

- 1990; 29(6):494-494.
- 88 Silman AJ, Howard Y, Hicklin AJ, Black C. Geographical clustering of scleroderma in south and west London. *Br J Rheumatol* 1990; 29(2):93-96.
 - 89 Silman AJ, Jones S. What is the contribution of occupational environmental factors to the occurrence of scleroderma in men? *Ann Rheum Dis* 1992; 51(12):1322-1324.
 - 90 Silman AJ, Newman J. Genetic and environmental factors in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6(6):607-611.
 - 91 Silman A J, Epidemiologie, Demographics, Genetics , Systemic sclerosis Clements PJ, Furst DE, 1996, 2 :23-49.
 - 92 Silman AJ, Newman J. Epidemiology of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8(6):585-589.
 - 93 Silman A.J., Scleroderma-demographics and survival. *J. Rheumatol* Suppl, 1997 May, 48, 58-61.
 - 94 Silver RM, Heyes MP, Maize JC, Quearry B, Vionnet-Fuasset M, Sternberg EM. Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990; 322(13):874-881.
 - 95 Silver RM, Sutherland SE, Carreira P, Heyes MP. Alterations in tryptophan metabolism in the toxic oil syndrome and in the eosinophilia-myalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19(1):69-73.
 - 96 Silver RM, Scleroderma and Pseudoscleroderma : Environnemental Exposure, Systemic sclerosis Clements PJ, Furst DE, 1996, 5 :81-98.
 - 97 Spiera RF, Gibofsky A, Spiera H. Silicone gel filled breast implants and connective tissue disease: an overview. *J Rheumatol* 1994; 21(2):239-245.
 - 98 Stephens CO, Briggs DC, Whyte J, Artlett CM, Scherbakov AB, Olsen N et al. Familial scleroderma--evidence for environmental versus genetic trigger. *Br J Rheumatol* 1994; 33(12):1131-1135.
 - 99 Sternberg EM, Van Woert MH, Young SN, Magnussen I, Baker H, Gauthier S et al. Development of a scleroderma-like illness during therapy with L- 5- hydroxytryptophan and carbidopa. *N Engl J Med* 1980; 303(14):782-787.
 - 100 Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association, Diagnostic and Therapeutic Criteria Comittee : preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma), *Arthr Rheum* 1980 ; 23 :581-590.
 - 101 Testud F., Solvants organiques In : pathologie toxique en milieu du travail, 2^e éd. Paris : édition ESKA, 1996 : 213-41.
 - 102 Testud F., Aldéhydes In : pathologie toxique en milieu du travail, 2^e éd. Paris : édition ESKA, 1996 : 257.
 - 103 Testud F., Matières plastiques In : pathologie toxique en milieu du travail, 2^e éd. Paris : édition ESKA, 1996 : 309.
 - 104 Valesini G, Litta A, Bonavita MS, Luan FL, Purpura M, Mariani M et al. Geographical clustering of

scleroderma in a rural area in the province of Rome. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11(1):41-47.

- 105 Yamakage A, Ishikawa H, Saito Y, Hattori A. Occupational scleroderma-like disorder occurring in men engaged in the polymerization of epoxy resins. *Dermatologica* 1980; 161(1):33-44.

ANNEXE :
Questionnaire utilisé pour l'étude

I- Historique Résidentiel

Veillez indiquer :

1. Votre année de naissance : _____

2. Les différents lieux où vous avez habité depuis votre naissance :

De _____ à _____ ville : _____
Année Année département
(nom ou code)

De _____ à _____ ville : _____
Année Année département
(nom ou code)

De _____ à _____ ville : _____
Année Année département
(nom ou code)

De _____ à _____ ville : _____
Année Année département
(nom ou code)

De _____ à _____ ville : _____
Année Année département
(nom ou code)

De _____ à _____ ville : _____
Année Année département
(nom ou code)

De _____ à _____ ville : _____
Année Année département
(nom ou code)

De _____ à _____ ville : _____
Année Année département
(nom ou code)

II- Quelques questions sur votre santé :

1. Fumez-vous ou avez-vous fumé ? :

<input type="checkbox"/> Non Fumeur	<input type="checkbox"/> Fumeur	<input type="checkbox"/> Ancien Fumeur
	- depuis quel âge ? : _____ ans	- depuis quel âge ? : _____ ans
	- nombre de cigarette par jour _____ (en moyenne)	- jusqu'à quel âge ? : _____ ans
		- nombre de cigarette par jour _____ (en moyenne)

2. Avez-vous pris des coupe-faim ? : Oui Non Ne sait pas

Si OUI précisez le nom, la durée et l'année de début du traitement :

- Nom n°1 _____ nombre de mois : _____ année du début : _____
- Nom n°2 _____ nombre de mois : _____ année du début : _____
- Nom n°3 _____ nombre de mois : _____ année du début : _____

3. Pour les femmes précisez :

- Combien d'enfant avez-vous eu ? : _____
Précisez les années de naissance : _____

- Avez-vous fait des fausses-couches (ou IVG) ? : Oui Non Ne sait pas

Si OUI en quelle année ? : _____

- Avez-vous eu une maladie de peau au cours de vos grossesses ? :
 Oui Non Ne sait pas

Si OUI laquelle ? : _____

4. Avez-vous eu une chirurgie du sein ? : Oui Non Ne sait pas

Si OUI pouvez-vous préciser : _____

III - VOTRE PARCOURS PROFESSIONNEL

Nous avons besoin de connaître les différentes entreprises dans lesquelles vous avez travaillé, les principales tâches que vous avez effectuées dans cet emploi, et les différents produits manipulés.

Voici un exemple :

N° de l'emploi	Date	Nom de l'entreprise Et la Ville	Production ou Activité de l'entreprise	Tâches exactes occupées	Principaux produits manipulés régulièrement
EXEMPLE	De <u>juin</u> <u>1997</u> Mois Année A <u>dec</u> <u>1998</u> Mois Année	Garage de l'Isère A Grenoble	Garage automobile	- tâche principale : Mécanique auto - autres tâches peinture en cabine	Peintures Solvants Carburants Gaz d'échappement Huiles de vidange

Pouvez-vous, s'il vous plaît, pré-remplir les tableaux suivants de la même façon. Nous les compléterons ensemble, si vous avez des difficultés.

Commencez par votre emploi le **plus ancien** (considérer tout apprentissage comme un emploi) et continuez jusqu'à votre emploi actuel (ou jusqu'à votre dernier emploi). Indiquez bien l'année de début et l'année de fin de chaque emploi (et si possible les mois).

N° de l'emploi	Date	Nom de l'entreprise Et Ville	Production ou Activité de l'entreprise	Tâches exactes occupées	Principaux produits manipulés régulièrement
EMPLOI 1 (le plus ancien)	De <u> </u> Mois <u> </u> Année A <u> </u> Mois <u> </u> Année			- tâche principale : - autres tâches	
EMPLOI 2	De <u> </u> Mois <u> </u> Année A <u> </u> Mois <u> </u> Année			- tâche principale : - autres tâches	
EMPLOI 3	De <u> </u> Mois <u> </u> Année A <u> </u> Mois <u> </u> Année			- tâche principale : - autres tâches	
EMPLOI 4	De <u> </u> Mois <u> </u> Année A <u> </u> Mois <u> </u> Année			- tâche principale : - autres tâches	

N° de l'emploi	Date	Nom de l'entreprise Et Ville	Production ou Activité de l'entreprise	Tâches exactes occupées	Principaux produits manipulés régulièrement
EMPLOI 5	De <u> </u> <u> </u> Mois Année A <u> </u> <u> </u> Mois Année			- tâche principale : - autres tâches	
EMPLOI 6	De <u> </u> <u> </u> Mois Année A <u> </u> <u> </u> Mois Année			- tâche principale : - autres tâches	
EMPLOI 7	De <u> </u> <u> </u> Mois Année A <u> </u> <u> </u> Mois Année			- tâche principale : - autres tâches	
EMPLOI 8	De <u> </u> <u> </u> Mois Année A <u> </u> <u> </u> Mois Année			- tâche principale : - autres tâches	

IV - Produits utilisés au travail

Nous nous intéressons maintenant plus particulièrement à certains produits que vous avez peut-être utilisés au travail.

Pouvez-vous remplir le tableau suivant en précisant dans quel emploi vous avez utilisé ce produit (rapportez cette utilisation au n° de l'emploi du tableau précédent p 4-5) ? :

- | | |
|---|--|
| 1. Essences (essence minérales, C, F...)

diluants, dégraissants, solvants (white-spirit, trichloréthylène, perchloréthylène, hexane...) | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____ |
| 2. Utilisation ou fabrication de peintures, vernis | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____ |
| 3. Teintures capillaires | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____ |
| 4. Colorants textiles | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____ |
| 4. Encres | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____ |
| 5. Colles (néoprènes, à dissolution...) | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____ |
| 6. Fabrication de matières plastiques ou mousses | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____ |
| 7. Sable, minerais ou roches renfermant de la Silice
(sable quartz, talc, charbon, grès, granit, ardoise, schiste...) | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____ |
| 8. Chlorure de vinyle monomère (pas le PVC) | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____ |

.../...

9. Des pesticides Oui Non Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____
(insecticides, désherbants, fongicides...)

10. Résines époxy Oui Non Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____
(fabrication d'articles de sport, peintures pour béton, vernis pour parquet, colles pour béton ou métal, ciments imperméables, matériaux composites, peintures anticorrosives, isolants électroniques, fonderie...)

11. Outils vibrants portés à la main Oui Non Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____
(marteaux piqueurs, perceuses à percussion, burineurs...)

12. Désinfectant, stérilisant ou autres produits contenant du formol/formaldéhyde Oui Non Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____

13. Fluides de coupe Oui Non Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____

14. Exposition à des ambiances empoussiérées Oui Non Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____

15. Travaillez-vous ou avez-vous travaillé régulièrement en contact avec des animaux ? :
 Oui Non Ne sait pas N° de(s) l'emploi(s) : ____

3. Durant vos LOISIRS, avez-vous utilisé régulièrement (au moins une fois par semaine pendant 3 mois) ces produits ? :

a) Colles, vernis, peintures, encres :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Si OUI : pendant combien d'années ? : _____	
b) Essence, diluants, dégraissant, solvants : (par exemple le white-spirit ou l'essence de térébenthine)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Si OUI : pendant combien d'années ? : _____	
c) Pesticides (engrais, insecticides, désherbants...):	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Si OUI : pendant combien d'années ? : _____	
d) Outils vibrants portés à la main (perceuses à percussion, meuleuses, scies à chaîne, tronçonneuses, débroussailleuses...) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Si OUI : combien d'heures par semaine ? : _____ pendant combien d'années ? : _____	
e) Des résines pour la fabrication de skis, surfs, raquettes, planche à voile, bateaux ou autres... :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Si OUI : pendant combien d'années ? : _____	
f) Des produits pour le développement des photographies :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Si OUI : pendant combien d'années ? : _____	

VI- Questions d'ordre socio-économiques**1. Quelle est votre diplôme le plus élevé ? :**

- Aucun Certificat d'études primaires BEPC CAP ou BEP
 BAC BAC+2 Autres, précisez :

2. Quelle est votre dernière classe fréquentée ? :

- Aucune Primaire Collège Lycée Etude supérieures

3. Quelle est votre situation familiale actuelle ? :

- Célibataire En couple Veuf Séparé-divorcé

4. Quelle est votre origine ethnique ? :

- Europe Maghreb Autre région d'Afrique Asie Autres, précisez :

ABREVIATIONS UTILISEES

ACR	American College of Rheumatologist
ARA	American Rheumatism Association
ET	Ecart Type
IC	Intervalle de confiance
NC	Non calculable
OR	Odds ratio

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
I - LA SCLÉRODERMIE	7
I.1 - PRÉSENTATION CLINIQUE	7
I.2 - SIGNES BIOLOGIQUES	9
I.3 - DIAGNOSTIC ET CLASSEMENT	9
I.4 - PHYSIOPATHOLOGIE	10
I.4.1 - Trouble du métabolisme du collagène.....	10
I.4.2 - Altérations vasculaires.....	11
I.4.3 - Les désordres immunologiques.....	11
I.4.4 - Facteurs génétiques	12
I.4.5 - Interaction entre les facteurs génétiques et de l'environnement.....	13
II - REVUE DE LA LITTERATURE	15
II.1 - HYPOTHESES ETIOLOGIQUES SOULEVEES PAR LA LITTERATURE.....	15
II.1.1 - Exposition a des facteurs professionnels	15
II.1.2 - Facteurs médicaux	22
II.1.3 - Facteurs toxiques alimentaires.....	23
II.1.4 - Facteurs domestiques.....	23
II.2 - REVUE CRITIQUE DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES EVALUANT LE RISQUE	24
II.2.1 - Etudes épidémiologiques cas-témoins	24
II.2.2 - Autres études épidémiologiques	31
III - METHODOLOGIE DE L'ETUDE.....	40
III.1 - OBJECTIF	40
III.2 - CHOIX DU MODELE EPIDEMIOLOGIQUE	40
III.2.1 - Exhaustivité du recueil des cas en Isère et en Savoie	40
III.2.2 - Etudes de prévalence et d'incidence en Isère et en Savoie	41
III.3 - MATERIEL ET METHODES	42
III.3.1 - Sélection des cas	42
III.3.2 - Sélection des témoins.....	44
III.3.3 - Recueil des données	46
III.3.4 - Analyse statistique.....	47
III.4 - ETAPES ULTERIEURES DE L'ETUDE.....	50

III.4.1 - Evaluation des expositions professionnelles par des hygiénistes.....	50
III.4.2 - Analyse géographique par des experts	51
IV- RESULTATS DE L'ETUDE	53
IV. 1 - ANALYSE DESCRIPTIVE	53
IV.1.1 - Effectif.....	53
IV.1.2 - Description des cas.....	54
V.1.3 - Comparabilité des cas et des témoins sur les critères socio-économiques	55
IV. 2 - EVALUATION EPIDEMIOLOGIQUE DU RISQUE DE SCLERODERMIE.....	59
IV.2.1 - Expositions professionnelles.....	59
IV.2.2 - Expositions non professionnelles.....	62
IV.2.3 - Facteurs domestiques.....	64
IV.2.4 - Facteurs médicaux.....	65
IV.2.5 - Facteurs géographiques	67
DISCUSSION	70
V.1 - DISCUSSION METHODOLOGIQUE	70
V.1.1 - Sélection des Cas	70
V.1.2 - Sélection des témoins	71
V.1.3 - Recueil des informations sur les expositions.....	71
V.1.4 - Puissance de l'étude.....	72
V.2 - INTERPRETATION DES RESULTATS.....	73
V.2.1 - Critères socio-économiques	73
V.2. 2 - Expositions professionnelles.....	73
V.2.3 - Expositions non professionnelles.....	76
V.2.4 - Facteurs environnementaux	76
V.2.4 - Facteurs médicaux.....	77
V.2.4 - Facteurs géographiques.....	78
V.3 - PERSPECTIVES D'AVENIR.....	78
V.3.1 - Etapes ultérieures de l'étude	78
V.3.2 - Etude cas-témoin multicentrique.....	79
V.3.3 - Mesures de prévention.....	80
CONCLUSION.....	81
BIBLIOGRAPHIE.....	83
ANNEXE.....	90
TABLE DES MATIERES.....	102



SERMENT D'HIPPOCRATE

Qui édis manerum iudex, repensque fideles
Ingeni doctor, Hippocratiuque datus.
Democriti iudicio fribus, ô, Cocopropto,
Carnu tu quire medicamentis opus!

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



