



HAL
open science

Facteurs environnementaux et lupus érythémateux systémique : prévalence d'exposition des facteurs environnementaux au sein de la cohorte lupique bordelaise

Alice Bouhet

► To cite this version:

Alice Bouhet. Facteurs environnementaux et lupus érythémateux systémique : prévalence d'exposition des facteurs environnementaux au sein de la cohorte lupique bordelaise. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01781828

HAL Id: dumas-01781828

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01781828v1>

Submitted on 30 Apr 2018

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.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

N° 3022 Année 2018

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par BOUHET Alice

Née le 9 janvier 1990 à Talence

Le mardi 17 avril 2018

Facteurs environnementaux et lupus érythémateux systémique: prévalence d'exposition des
facteurs environnementaux au sein de la cohorte lupique bordelaise.

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ

Rapporteur de thèse

Monsieur le Docteur Pierre DUFFAU

Membres du jury

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE Président du jury

Madame le Professeur Estibaliz LAZARO

Monsieur le Professeur Patrick Blanco

Madame le Docteur Fleur DELVA

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

N° 3022 Année 2018

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par BOUHET Alice

Née le 9 janvier 1990 à Talence

Le mardi 17 avril 2018

Facteurs environnementaux et lupus érythémateux systémique: prévalence d'exposition des
facteurs environnementaux au sein de la cohorte lupique bordelaise.

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ

Rapporteur de thèse

Monsieur le Docteur Pierre DUFFAU

Membres du jury

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE Président du jury

Madame le Professeur Estibaliz LAZARO

Monsieur le Professeur Patrick Blanco

Madame le Docteur Fleur DELVA

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE : merci de m'avoir fait choisir la rhumatologie à Bordeaux, merci pour votre pédagogie au fil des conférences d'internat puis des visites dans le service, pour nous avoir enseigné votre sens clinique dans la bonne humeur.

A Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ : merci de m'avoir encadrée lors de mon court passage en sémiologie, puis tout au long de mon internat ! Merci de m'avoir proposé ce travail, de ton investissement et de ta disponibilité.

A Monsieur le Professeur Patrick BLANCO : merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes considérations respectueuses.

A Madame le Professeur Estibaliz LAZARO : merci de m'avoir enseigné la médecine interne, de ta gentillesse, ton accessibilité et ta disponibilité que j'ai pu apprécier pendant le semestre passé à tes côtés. Merci de ta participation active et de ton encadrement pour mon mémoire puis ma thèse.

A Madame le Docteur Fleur DELVA : merci de m'avoir aidée dans ce travail en apportant ton regard avisé de médecin de santé publique ! Merci de ta disponibilité, de ton implication et de tout le temps que tu m'as consacré.

A Monsieur le Docteur Pierre DUFFAU : merci d'avoir accepté de relire ce travail. Merci aussi pour le semestre passé dans ton service, les visites matinales en HDJ, le pain azyme, les derniers potins et ta bonne humeur.

Au service de rhumatologie de Bordeaux :

- Merci au Pr Bannwarth, pour votre sagesse et vos conseils voyages, vous qui connaissez bien plus de pays que moi, même après un tour du monde !
- Merci au Dr Marie-Elise Truchetet, pour ta gentillesse et ton implication dans notre cursus.
- Merci au Dr Nicolas Poursac pour ta disponibilité, tes précieux conseils d'échographiste avisé et les staffs avec le croissant/café qui font bien commencer la journée !
- Merci au Dr Nadia Mehzen pour ta gentillesse, ta douceur, ta disponibilité.
- Merci à Thomas Barnetche pour ton aide en statistiques indispensable et la patience qui va avec !
- Merci à Patricia, notre maman rhumatos, d'avoir toujours été là, aux petits soins, d'avoir facilité notre internat. Tu nous manqueras bien !
- Merci à Annick et Françoise, car les soirées au poste de consultation n'auraient pas été les mêmes sans vous ! Merci pour votre présence bienveillante et votre soutien indéfectible.
- Merci à toute l'équipe, infirmières, aides soignantes, secrétaires de m'avoir accueillie pour 1 an et demi d'internat et de m'avoir fait sentir comme « à la maison ». Je suis contente de pouvoir continuer à « grandir » dans vos murs et poursuivre un bout de chemin avec vous en tant qu'assistante.

A toutes les équipes des services m'ayant accueillie comme interne :

- **Au service de rhumatologie du Dr Vernhes** : merci à l'équipe soignante, au Dr V et El Tampon de m'avoir accompagnée dans mes premiers pas de jeune Padawan, toujours dans la bonne humeur.
- **Au service de MPR de la Tour de Gassie** : merci de m'avoir fait découvrir un côté très humain de la médecine.
- **Au service de médecine interne du Pr Pellegrin et Pr Viillard** : merci de m'avoir éclairée dans le vaste monde des immunoglobulines, sous pop, BOM etc... je garde un très bon souvenir de ce semestre, qui plus est très formateur.
- **Au service de médecine interne du Pr Mercié** : merci à toute l'équipe soignante et, en particulier, à Anne et Emmanuel pour leur enseignement et les pauses café au soleil dans la cour de Saint André...
- **Au service de rhumatologie du Dr Germain** : merci d'avoir permis un retour en douceur à la réalité après mon semestre de disponibilité. Merci de la gentillesse de toute l'équipe, des visites dans la bonne humeur de M. Germain et des pauses café top chef du mercredi, merci au triple A.

A mon futur service d'adoption, le service de médecine interne du Dr Riché à Angoulême : merci de me donner l'opportunité de découvrir une autre ville, un autre service et de me témoigner votre confiance en m'intégrant à votre équipe.

A tous mes co-internes : Merci pour tous ces moments, bons et moins bons, que nous avons passés ou surmontés ensemble ! Mention spéciale à Fanny, Clotilde et Léa, mes sœurs de promo ; et à Cécile pour sa visite annuelle à l'appartement le 09.01 ! Peu de temps pour se voir mais toujours un plaisir.

A ma famille et à mes amis :

A Klervi, mon amie de toujours, pour nos fous rires, notre amitié sans faille, ta joie de vivre ! Merci d'avoir toujours été là à mes côtés, malgré nos chemins très différents.

A Lisa, ma sœur de cœur, toi qui ne comprenais jamais qu'il « faille que je travaille ! ». C'est aussi par notre dur labeur au lycée que j'en suis arrivée là et je n'oublierai jamais tous ces bons moments passés ensemble, à Plauen et à Bordeaux.

A Odile, Fanny et Laure, mon trio de choc, mes sous-colleuses préférées ! Merci pour votre soutien, pour tout ce qu'on a traversé ensemble, le commando de l'ECN, la coloc à Toulouse par la même occasion, nos week ends filles dans les déserts médicaux de France, nos repas de Noël, nos aventures à la Réunion. J'espère vous avoir près de moi encore longtemps.

A Elorri, ma basque préférée. Notre amitié débutée au WEI de P2 est restée non démentie depuis. Promis, je viendrai te rendre visite dans ton Euskadi !

A Nadège de la PCEM1 à Angoulême : retour à mes premiers amours avec nos retrouvailles cette année. A nous les orgies culinaires, les papotage/barbotage piscine. Tu m'avais bien manqué, merci d'être là.

A Adeline, tour à tour chef, co-interne et amie. Merci pour ce semestre au Bouscat qui m'a permis une reprise en douceur, pour ta joie de vivre qui donne la pêche en arrivant le matin au boulot, pour les séances de sport improvisées en salle de kiné et le refresh d'écho (express).

A la famille Salesse, Jean-Jacques, Jean-Joseph, Sandrine et Macha, ma 2^{ème} famille, auprès de qui j'ai grandi et ai tous mes souvenirs d'enfance.

A la famille Cruciati, Jean-Claude, Florian, Anna et ma marraine, ma seule référence familiale dans le domaine de la santé, qui a toujours représenté un modèle à mes yeux de petite fille.

A la famille Divard, pour tous les bons souvenirs de vacances d'enfance à la plage, des siestes interminables, des marchés de bonbons et bien plus encore.

A mes parents, ma réussite est aussi la vôtre, car c'est grâce à vous et à votre amour inconditionnel que je suis arrivée jusqu'ici. Vous qui m'avez toujours soutenue dans mes projets, qui m'avez supportée pendant la galère de la P1 (avant de passer le relai à Benjamin). Vous qui êtes mon modèle de réussite parentale. Merci à maman pour nous avoir donné le goût du travail (à coup de scargouli et autre participe passé) et à papa pour me répéter sans relâche que je fais un très très beau métier. Je vous aime.

A mon frère, Jean-Charles, petit frère en âge (c'est moi la première !), mais grand en taille et en cœur, dont je suis si fière! A notre complicité fraternelle, à tous nos souvenirs d'enfance. Je suis heureuse que l'on s'entende toujours aussi bien et que tu aies trouvé Eva avec qui je partage beaucoup de passions!

A ma grand-mère, Nanène, merci d'être la grand-mère que tu es, de m'avoir appris à aimer les études et de m'avoir fait prendre conscience de la chance que j'ai eu de pouvoir en faire.

A mes grands-parents disparus,

A Papi Janot, parti trop tôt, mais toujours dans nos cœurs.

A Mina, toi qui voyais « ta princesse » écrivain ou philosophe, ça n'a pas vraiment été ma voie, mais j'espère que tu serais fière de moi.

A Papi Georges, que j'aurais aimé connaître.

A ma belle-famille, merci de m'avoir accueillie dans votre grande et belle famille, pleine de médecins qui plus est ! Merci à Véronique et Olivier de nous soutenir dans nos projets et d'être là pour nous conseiller dans nos carrières médicales avec l'expérience qui est la vôtre. Merci à Josi de nous compter vos histoires de médecin de campagne de l'ancienne génération qui nous font relativiser sur nos conditions de travail ! Et à Nicole pour votre accueil et vos tisanes !

A Benjamin, mon meilleur ami et l'amour de ma vie ! On a tout vécu ensemble : de l'externat, à l'internat, des journées BU, à l'Erasmus et même le tour du monde. Merci d'avoir toujours été là, de m'avoir soutenue et supportée dans les bons comme les mauvais moments. De savoir me reconforter et me redonner le sourire quand il le faut. D'avoir joué les conchita sur les derniers mois permettant ainsi l'aboutissement de cette thèse. Il nous reste encore pleins de projets à vivre à 2 !

Table des matières

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| REMERCIEMENTS | 4 |
| Table des matières | 7 |
| Table des figures | 9 |
| Table des tableaux | 10 |
| ABREVIATIONS | 11 |
| I. INTRODUCTION | 12 |
| I.1. Le lupus : une maladie complexe et multifactorielle | 12 |
| I.1.1. Facteurs génétiques | 12 |
| I.1.2. Facteurs immunologiques | 12 |
| I.2. Les facteurs environnementaux | 14 |
| I.2.1. L'âge, le sexe féminin et les facteurs hormonaux | 14 |
| I.2.2. Le tabagisme | 15 |
| I.2.3. L'exposition à la silice | 15 |
| I.2.4. L'exposition aux agents infectieux | 16 |
| I.2.4.1 Les virus | 16 |
| I.2.4.2 Les agents bactériens | 17 |
| I.2.5. L'exposition aux UV et la carence en vitamine D | 17 |
| I.2.6. Les facteurs médicamenteux | 18 |
| I.2.7. Les facteurs socioéconomiques et l'appartenance ethnique | 18 |
| I.3. Justification de l'étude | 19 |
| II. MATERIELS ET METHODES | 21 |
| II.1. Schéma d'étude | 21 |
| II.2. Critères d'inclusion/ exclusion | 21 |
| II.3. Recueil des données | 22 |
| II.4. Données recueillies | 24 |
| II.4.1. Identification des critères d'intérêt et construction du questionnaire | 24 |
| II.5. Critère de jugement principal et secondaires | 26 |
| II.6. Analyse statistique | 26 |
| III. RESULTATS | 27 |
| III.1. Construction du questionnaire | 27 |
| III.2. Les facteurs d'exposition dans la cohorte lupique bordelaise : analyse des réponses aux questionnaires | 35 |
| III.2.1. Données issues des questionnaires dans la cohorte lupique bordelaise | 37 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| III.2.1.1 Données avant le début de la maladie (Questionnaire T0) | 37 |
| III.2.1.2 Données avant la poussée (Questionnaire T1) | 47 |
| IV. DISCUSSION..... | 53 |
| IV.1. Rappel des résultats | 53 |
| IV.1.1. Le questionnaire..... | 53 |
| IV.1.2. Synthèse des prévalences des principaux facteurs d'exposition dans notre cohorte lupique bordelaise | 53 |
| IV.2. Discussion des résultats par rapport à la littérature : comparaison des prévalences d'exposition en population générale et lupique..... | 55 |
| IV.2.1. En ce qui concerne les facteurs environnementaux bien identifiés, avec des données solides dans la littérature | 55 |
| IV.2.2. En ce qui concerne les facteurs d'exposition professionnelle et environnementale restant plus controversés | 58 |
| IV.3. FORCES ET LIMITES | 65 |
| IV.3.1. L'étude | 65 |
| IV.3.2. Biais de l'étude..... | 66 |
| IV.3.2.1 Biais de sélection..... | 66 |
| IV.3.2.2 Biais de mémorisation | 66 |
| IV.4. PERSPECTIVES : les voies d'amélioration du questionnaire | 66 |
| IV.4.1. Le recueil de données dans notre questionnaire et dans la littérature | 66 |
| IV.4.2. La méthode d'évaluation du risque en épidémiologie | 67 |
| IV.4.3. Les voies d'amélioration..... | 70 |
| V. CONCLUSION | 72 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 73 |
| ANNEXES | 84 |

Table des figures

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Physiopathologie du lupus, les facteurs immunologiques | 13 |
| Figure 2 : Evolution du lupus: modèle de facteurs génétiques, non génétiques et ethniques. | 20 |
| Figure 3 : Schéma d'inclusion: modèle des patients "non en poussée" et des patients "en poussée", lors d'une poussée survenue après l'inclusion. | 23 |
| Figure 4 : Schéma d'inclusion: modèle des patients "non en poussée" et des patients "en poussée", lors d'une poussée survenue avant l'inclusion..... | 24 |
| Figure 5 : Flow chart..... | 36 |
| Figure 6 : Données avant le début de la maladie: modèle des patients "non en poussée" (questionnaire T0). | 37 |
| Figure 7 : Données avant la poussée: modèle des patients « en poussée » (questionnaire T1)..... | 47 |

Table des tableaux

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Exposition aux polluants industriels et chimiques..... | 29 |
| Tableau 2 : Expositions aux autres facteurs d'environnement | 32 |
| Tableau 3 : Exposition aux facteurs professionnels et activités de loisirs..... | 34 |
| Tableau 4 : Données socio-démographiques et caractéristiques du lupus..... | 38 |
| Tableau 5 : Caractéristiques du lupus | 38 |
| Tableau 6 : Facteurs environnementaux professionnels..... | 40 |
| Tableau 7 : Facteurs environnementaux extra- professionnels..... | 42 |
| Tableau 8 : Facteurs hormonaux..... | 46 |
| Tableau 9 : Traitements..... | 46 |
| Tableau 10 : Caractéristiques spécifiques à la poussée | 48 |
| Tableau 11 : Avantages et inconvénients des différents recueils de données | 67 |
| Tableau 12 : Avantages et inconvénients des différentes méthodes d'évaluation de l'exposition..... | 69 |

ABREVIATIONS

AAP : Anti-Agrégant Plaquettaire
ACR : American College of Rheumatology
APL : Anti PhosphoLipides
AVK : Anti Vitamine K
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMV : CytoMégaloVirus
CTC : Corticoïdes
DIM : Département d'Information Médicale
DMARDs : Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
EBNA : Epstein Barr Nuclear Antigen
EBV : Epstein Barr Virus
FAN : Facteurs Anti Noyaux
FCS : Fausse Couche Spontanée
HCQ : Hydroxychloroquine
HPV : Human Papilloma Virus
HR : Hasard Ratio
IC : Intervalle de Confiance
Ig : Immunoglobuline
IMC : Indice de Masse Corporelle
INED : Institut National d'Etudes Démographiques
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
InVS : Institut de Veille Sanitaire
IS : Immunosuppresseur
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
HPV : Human Papilloma Virus
LES : Lupus Erythémateux Systémique
Lymphocytes NK : lymphocytes Natural Killer
Lymphocytes Th : lymphocytes T-helper
MTX : Methotrexate
OR : Odds Ratio
PA : Paquet Années
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
SAPL : Syndrome des Anti-Phospho Lipides
SIR : Standardized Incidence Ratios
SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
TLR : Toll Like Receptor
UV : Ultra Violets
UVR : Ultra Violets Radiation
VCA : Virus Capsid Antigen

I. INTRODUCTION

Bien que l'étiologie exacte du lupus érythémateux systémique reste encore inconnue, il est aujourd'hui bien établi qu'il s'agit d'une maladie dite complexe ou multifactorielle, résultant de l'interaction de plusieurs facteurs génétiques avec des facteurs environnementaux.

I.1. Le lupus : une maladie complexe et multifactorielle

I.1.1. Facteurs génétiques

Plusieurs éléments plaident en faveur d'une forte contribution de facteurs génétiques dans le déterminisme de la maladie (1,2). L'existence d'une agrégation familiale, avec un risque accru de lupus chez les apparentés du premier degré, constitue un premier argument indirect d'un fond de susceptibilité génétique. Ainsi, 10 à 12% des malades ont un apparenté du premier degré atteint (1). Le taux de concordance (proportion de second jumeau atteint quand le premier est malade), constitue un autre argument de poids en faveur d'une composante génétique. Ce taux varie de 24% à 56% chez les jumeaux monozygotes alors qu'il n'est que de 2% à 4% chez les jumeaux dizygotes (3,4). On estime ainsi que l'héritabilité du lupus, qui représente le poids de la composante génétique dans le déterminisme d'une maladie, est de 66% (5). A ce jour, les nombreuses études d'association cas-témoins portant sur le génome entier ou *genome-wide association studies* ont permis l'identification d'une trentaine de loci de susceptibilité génétique. Toutefois, il est important de noter que l'ensemble de ces facteurs de susceptibilité ne rendent compte au mieux que de 10% de la composante génétique du lupus (5).

I.1.2. Facteurs immunologiques

L'ensemble des acteurs du système immunitaire a, un jour ou l'autre, été incriminé dans la physiopathologie du lupus. On retiendra :

- un défaut de clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns circulants ;
- une activation inappropriée du réseau des cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigène professionnelles) ;
- une sécrétion inappropriée d'interféron-alpha ;
- une participation des lymphocytes T, et notamment des lymphocytes T folliculaires (qui activent les lymphocytes B) et des lymphocytes T régulateurs (incapables de contrôler l'activation du système immunitaire).
- une perte de tolérance des lymphocytes B vis à vis d'antigènes du soi, aboutissant à une production d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes d'origine nucléaire. Les lymphocytes B se comportent également comme des cellules présentatrices d'antigènes, capables d'activer les lymphocytes T. De plus, ces cellules, une fois activées, produisent des cytokines pro-inflammatoires qui participent à l'inflammation locale. (Figure 1)

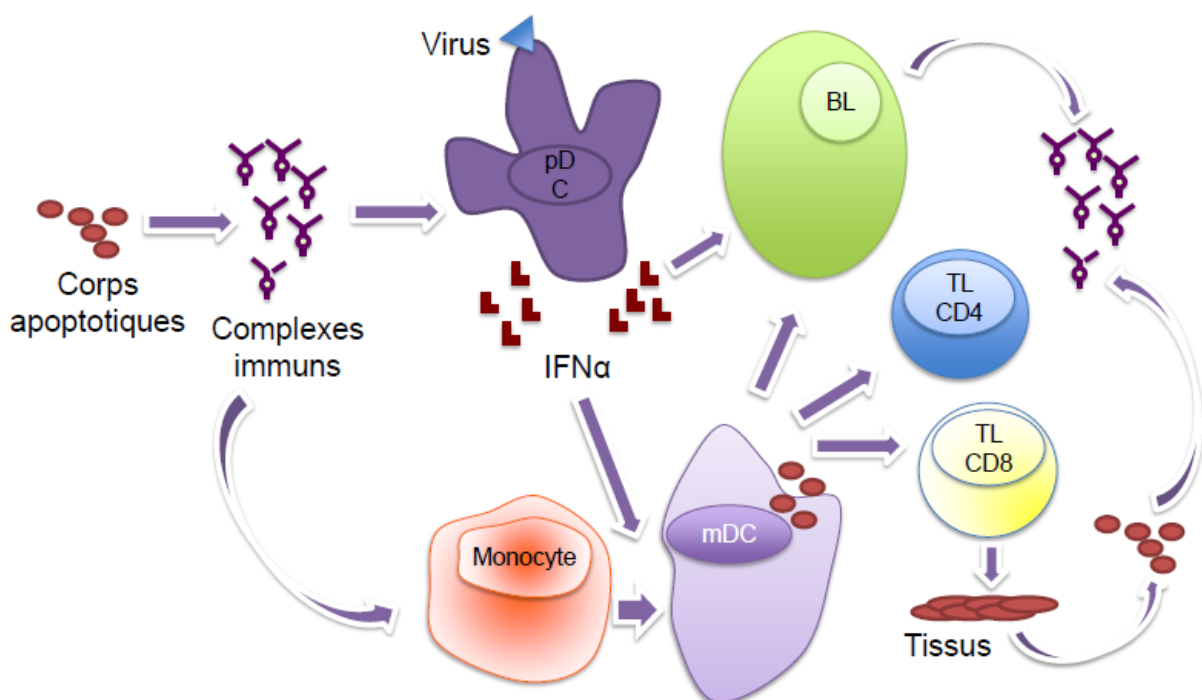


Figure 1 : Physiopathologie du lupus, les facteurs immunologiques

I.2. Les facteurs environnementaux

Les études de prévalence et d'incidence du lupus ont révélé des disparités majeures au sein de populations génétiquement liées, témoignant de l'importance des facteurs environnementaux, sociodémographiques et culturels dans la genèse de la maladie (6–8).

Il est communément admis que l'exposition à certains facteurs exogènes comme le tabac (9), le rayonnement ultraviolet, les agents infectieux (10) ou des composants chimiques et autres toxiques industriels (silice, solvants, pesticides) (11–13) ont une action immuno-modulatrice et peuvent ainsi entrer en jeu dans le déclenchement et la progression de la maladie. Les facteurs hormonaux constituent le facteur endogène prédominant.

Une étiologie multifactorielle a été avancée et certains facteurs environnementaux ont été identifiés, grâce à des études cas témoins, comme étant impliqués dans le déclenchement et les poussées de la maladie.

I.2.1. L'âge, le sexe féminin et les facteurs hormonaux

La maladie lupique touche les femmes dans 85 à 90 % des cas avec une prévalence maximale dans la tranche d'âge 15-45 ans, donc en période d'activité génitale, et une rythmicité des poussées temporellement associée à la période prémenstruelle, ce qui laisse supposer un rôle potentiel des facteurs hormonaux, plus particulièrement des oestrogènes (14,15).

Les oestrogènes ont un effet immunomodulateur établi via leurs récepteurs présents à la surface de la plupart des cellules immunitaires. Des données récentes leur font également jouer un rôle important dans la survie des lymphocytes B autoréactifs et la sécrétion d'interféron α par les cellules dendritiques, mécanismes étroitement impliqués dans la physiopathologie des maladies auto-immunes (16,17).

Pendant des années, l'utilisation d'oestroprogestatifs comme contraceptifs oraux était déconseillée chez la patiente lupique par crainte d'une exacerbation de la maladie. Deux essais cliniques randomisés n'ont pas validé la toxicité des oestrogènes dans ce contexte avec toutefois une tendance à un nombre de poussées plus faibles dans le bras progestatifs seuls (18,19).

Chez la femme, la grossesse est reconnue comme étant un facteur de risque de poussée lupique (20), essentiellement en cas de poussée dans les 6 mois précédant la conception (21). Malgré ces constatations épidémiologiques, le rôle délétère de la progestérone sur la maladie n'a pas fait ses preuves et son innocuité en tant que contraception a été validée dans l'essai thérapeutique randomisé publié par Sanchez Guerrero et al. (19).

I.2.2. Le tabagisme

Le tabac contient de nombreuses substances toxiques à l'action pro-inflammatoire (22). Beaucoup d'études épidémiologiques rapportent ainsi un risque de lupus augmenté chez les patients tabagiques, d'autant plus s'il s'agit d'un tabagisme actif (23–26).

Deux de ces études mettent également en évidence un effet dose (24,26).

Dans leur méta analyse de 2004, Costenbader et al montrent que le tabagisme actif est associé à un risque relatif de 1,5 IC 95% (1,09-2,08) de développer un lupus (27).

Le tabagisme actif impacte également sur l'activité de la maladie avec un risque supérieur de développer des atteintes neurologiques, cutanées et des séreuses (28–30).

I.2.3. L'exposition à la silice

L'exposition à des doses élevées de silice peut causer une inflammation chronique et de la fibrose dans les poumons et d'autres organes. Des études portant sur des métiers spécifiques exposés à de fortes doses de silice (construction de bâtiment, mineurs, céramique, maçons) rapportent une incidence plus élevée de maladies auto immunes en comparaison aux taux attendus en population générale (31–33). Cette tendance se retrouve également pour le lupus.

Dans l'étude de Parks et al en 2002 (34), l'exposition à la silice est également associée à une augmentation du risque de lupus selon un effet dose (exposition modérée OR 2,1 IC 95% (1,1–4.0), exposition forte OR 4,6 IC 95% (1,4–15,4)).

I.2.4. L'exposition aux agents infectieux

I.2.4.1 Les virus

L'imputabilité des agents transmissibles a été évoquée sur diverses données épidémiologiques faisant état de l'existence de « micro-épidémies » de lupus au Nevada ou en Arizona (35,36), de plus fortes anomalies dysimmunitaires chez les animaux et individus non apparentés vivant sous le même toit qu'un patient lupique (37,38) ou d'infections notamment virales prédisposant à des poussées de la maladie (39).

Dans les études épidémiologiques, les virus les plus fréquemment impliqués dans la genèse ou l'exacerbation de poussées lupiques sont le parvovirus B19, le CMV et l'Epstein-Barr virus (EBV) (40–43).

Epstein-Barr virus (EBV) est un herpès virus retrouvé chez la majorité des adultes (>90%) et c'est le virus pour lequel il existe le plus de données relatives au rôle potentiel des agents infectieux dans la genèse des maladies auto-immunes. Les mécanismes évoqués pour expliquer son rôle dans le déclenchement de phénomènes dysimmunitaires sont les suivants (44–53) :

- mimétisme moléculaire
- altération de la réponse lymphocytaire T
- altération de la réponse humorale
- activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes
- dérégulation de l'apoptose
- modifications du profil d'expression des gènes EBV

Dans la méta analyse de Hanlon et al de 2004 (10), les taux de séroprévalence pour l'anticorps de l'antigène de la capsid virale (VCA IgG, marqueur de réplication en phase aigue) sont significativement plus élevés chez les patients lupiques comparés aux contrôles (OR 2,08, 95% IC (1,15 – 3,76), $p = 0,007$), mais pas ceux pour l'anticorps antinucléaire (EBNA1 marqueur de phase latente) (OR 1,45, IC 95% (0,7-2,98), $p = 0,32$), suggérant une implication du virus en réplication dans la maladie.

D'autres virus tels que le virus de la rougeole ou les rétrovirus endogènes ont été rapportés de façon plus anecdotique (54,55).

I.2.4.2 Les agents bactériens

Au cours du lupus, les infections bactériennes constituent une cause importante de morbi-mortalité et contribuent à l'aggravation de la maladie. Au delà de leur rôle pathogène direct, au même titre que les virus, les bactéries sont susceptibles de générer et entretenir une réponse auto-immune via une réaction croisée à partir des antigènes bactériens ou via les dégâts tissulaires générateurs d'auto-antigènes. Ces données ont été démontrées in vitro pour le pneumocoque, Escherichia Coli et Chlamydia Trachomatis (39).

I.2.5. L'exposition aux UV et la carence en vitamine D

La photo-exposition solaire est un facteur de risque reconnu de lupus systémique et le caractère photosensible des lésions fait partie des onze critères ACR de 1982, révisés en 1997 (56).

L'exposition aux UV-B (de longueur d'onde comprise entre 280-315nm), en particulier, est rattachée à un risque de lupus et de mortalité plus élevée (12,57,58) et aussi à un déclenchement de poussées de la maladie qui serait dose dépendante (59).

A côté de l'exposition solaire, l'exposition au rayonnement ultraviolet des lampes à bronzer est pathogène et fortement déconseillée dans un contexte de lupus (60). L'imputabilité de la lumière d'éclairage est moins évidente, néanmoins il existe un risque potentiel de photosensibilisation avec les lampes halogènes et fluorescentes capables d'émettre des UVB, UVC et UVA-2 à des taux non négligeables (61–63).

Si les radiations UV sont bien identifiées comme un facteur déclenchant de poussée de la maladie, leur association avec le déclenchement initial reste controversée (64,65).

L'exposition aux radiations UV reste néanmoins la principale source de synthèse (cutanée) de la vitamine D. Les patients lupiques étant amenés à se protéger du soleil pour éviter les poussées de la maladie, le risque de déficit en vitamine D est d'autant plus élevé dans cette population (66). Ainsi, une carence en Vitamine D est retrouvée chez environ 2/3 d'entre eux et une carence sévère (<10 ng/ml) chez 1/5 d'entre eux (67), ce qui sous-tend l'importance de la supplémentation en vitamine D chez ces patients.

En effet, la vitamine D a un rôle direct sur l'homéostasie lymphocytaire, l'immunité innée et adaptative via la régulation des lymphocytes B, des cellules dendritiques et l'expression des TLRs et pourrait ainsi réduire le risque de lupus (68,69).

Diverses études ont montré que les taux de vitamine D sont inversement corrélés avec l'activité du lupus (68,70,71).

I.2.6. Les facteurs médicamenteux

La prise de certains médicaments peut induire *de novo* des manifestations cliniques et biologiques de lupus. Plus de 120 médicaments différents ont été impliqués dans les lupus médicamenteux. Ils appartiennent à 10 classes thérapeutiques : anti-arythmiques, anti-hypertenseurs, antipsychotiques, antibiotiques, anticonvulsivants, antithyroïdiens, anti-inflammatoires, diurétiques, statines, biothérapies et divers. La liste des principaux médicaments inducteurs lupiques est détaillée dans l'annexe 1.

La mise en évidence d'une association causale d'origine médicamenteuse n'est pas évidente pour toutes les molécules. Il existe dans la littérature des arguments convaincants pour certaines d'entre elles : hydralazine, procainamide, isoniazide, méthildopa, quinidine, minocycline et chlorpromazine. Pour la majorité des médicaments, le risque est classé comme étant faible voire très faible (annexe 1). L'estimation du risque est cependant difficile et peu d'études prospectives s'intéressant à de larges échantillons sont disponibles dans la littérature (72).

I.2.7. Les facteurs socioéconomiques et l'appartenance ethnique

Il existe des arguments pour une association de la maladie avec des facteurs socio-économiques (milieux défavorisés) et l'appartenance ethnique.

Il existe une distribution raciale et géographique de la maladie. Les populations noires et asiatiques des États-Unis ou vivant dans les Caraïbes ont une prévalence de lupus plus forte que les sujets blancs. A contrario, les populations noires vivant en Afrique ont une prévalence faible de la maladie. Les Afro américains ont également une maladie plus sévère avec une activité plus importante dans le temps que chez les non caucasiens (73–75). Les patients de milieux sociaux défavorisés apparaissent comme ayant un pronostic moins favorable de la maladie (76).

I.3. Justification de l'étude

Le lupus érythémateux systémique touche essentiellement des femmes jeunes avec une expression clinique très hétérogène : il existe des formes bénignes et fréquentes cutané-articulaires, et des formes plus rares mais sévères avec des atteintes viscérales pouvant potentiellement être mortelles. La maladie évolue spontanément par poussées successives plus ou moins régressives. Le pronostic dépend de la gravité des séquelles viscérales, avec une mortalité ramenée à 1 % par année d'ancienneté de la maladie.

Comme nous venons de le voir, il existe des données solides quant à l'implication de certains facteurs d'environnement dans la genèse et les exacerbations du lupus. Cependant, ces dernières années, de nombreux autres facteurs environnementaux ont été discutés, tels les solvants, les pesticides, les métaux lourds (11,77,78) .

Il paraît donc nécessaire de réaliser une synthèse de la littérature à ce sujet afin de clarifier la situation. Il paraît également justifié de décrire la prévalence des expositions aux facteurs d'environnement dans une cohorte lupique.

En effet, comprendre les facteurs d'environnement impliqués dans le déclenchement et les poussées de la maladie est un enjeu important tant sur le plan scientifique et intellectuel pour comprendre la physiopathologie, que pour le développement d'une médecine préventive visant les facteurs d'environnement modifiables et ciblant les patients à risque pour espérer, si ce n'est prévenir le déclenchement de la maladie, au moins retarder son évolution en évitant les poussées et leurs complications.

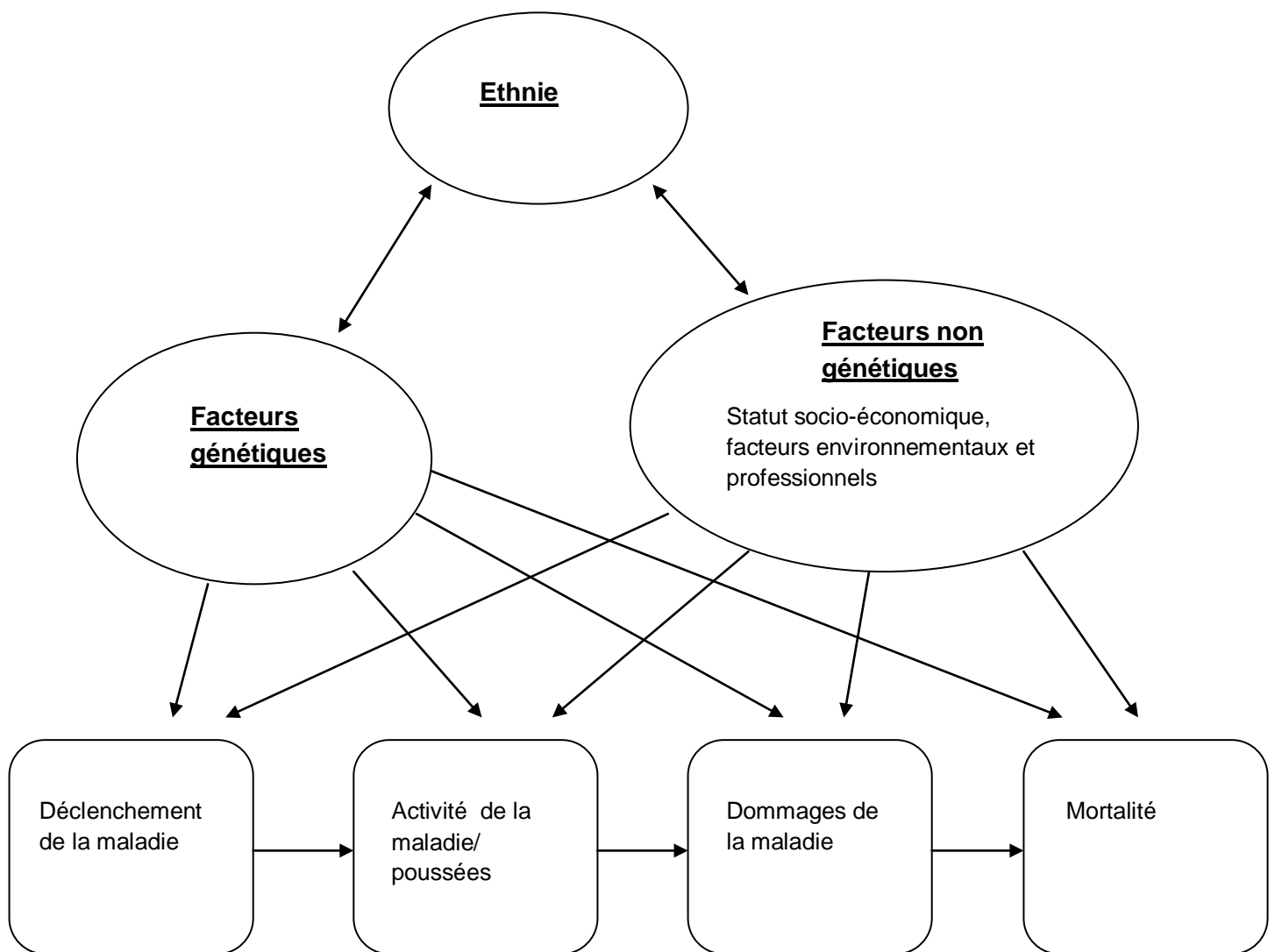


Figure 2 : Evolution du lupus: modèle de facteurs génétiques, non génétiques et ethniques.

Les objectifs de cette étude sont multiples :

L'objectif principal de l'étude est de décrire la prévalence d'exposition aux facteurs environnementaux dans une cohorte lupique bordelaise, lors du déclenchement de la maladie et lors des poussées.

Les objectifs secondaires sont de réaliser une revue de la littérature permettant d'identifier les facteurs environnementaux d'intérêt à rechercher, de développer un questionnaire adapté sur les facteurs environnementaux dans le lupus et de le tester dans notre cohorte lupique bordelaise.

II. MATERIELS ET METHODES

II.1. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle, unicentrique menée au CHU de Bordeaux, avec des données rétrospectives. La période d'inclusion est d'un an et s'étend entre avril 2016 et avril 2017.

Nous avons recueilli la liste des patients référencés « lupus systémique » sur le CHU dans les services suivants : service de médecine interne Haut Lévêque, service de rhumatologie à Pellegrin, service de néphrologie à Pellegrin, service de médecine interne à Saint André, par recherche informatique via le PMSI ou le recueil « pathologies auto immunes V2 », sur demande écrite auprès du DIM, entre le 01/01/2000 et 25/07/2016.

Nous avons sélectionné, parmi cette liste, les patients qui avaient au moins un séjour au CHU sur les 3 dernières années. Nous avons également inclus les patients vus en consultation par l'interne ou les séniors. A cet effet, des questionnaires étaient mis à disposition dans chaque salle de consultation.

II.2. Critères d'inclusion/ exclusion

- Critères d'inclusion : tous les patients lupiques consultant/ hospitalisés au CHU de Bordeaux dans un des services suivants : service de médecine interne Haut Lévêque, service de rhumatologie à Pellegrin, service de néphrologie à Pellegrin, service de médecine interne à Saint André.

Définitions :

- *Lupus* : défini selon les critères ACR 1997 (survenue concomitante ou successive de 4 critères) (annexe 2)
- *Poussée lupique* : poussée définie par un SLEDAI >6 (annexe 3), objectivée par un médecin (pour chaque poussée rapportée par le patient ou dans le dossier, le dossier médical était repris pour confirmation), alors que le précédent SLEDAI était <6.

- Critères d'exclusion : lupus cutané sans atteinte systémique, lupus induit par les médicaments, lupus ne répondant pas aux critères ACR.

II.3. Recueil des données

Nous avons vérifié, pour chaque patient sélectionné, via son dossier DxCare, s'il remplissait les critères diagnostiques du lupus érythémateux disséminé selon l'ACR 1997. Si les critères n'étaient pas remplis, le patient était exclu.

Il existait 2 questionnaires :

- un questionnaire était rempli lorsque le lupus n'était pas en poussée (T0) (*groupe « non en poussée »*), par téléphone ou, selon la préférence du patient, par mail ou voie postale. Certains patients étaient vus lors de consultation ou d'hospitalisation et remplissaient alors le questionnaire avec l'aide d'un médecin. Les questions portaient *sur l'exposition aux facteurs environnementaux avant le déclenchement de la maladie*.

- un 2^{ème} questionnaire était rempli en consultation ou hospitalisation avec l'aide d'un médecin en cas de survenue d'une poussée de la maladie (T1) (*groupe « en poussée »*). Les questions portaient *sur l'exposition aux facteurs environnementaux dans les derniers mois précédant la poussée* (figure 3).

Quand la maladie était diagnostiquée lors d'une poussée inaugurale, seul le questionnaire « en poussée » était rempli.

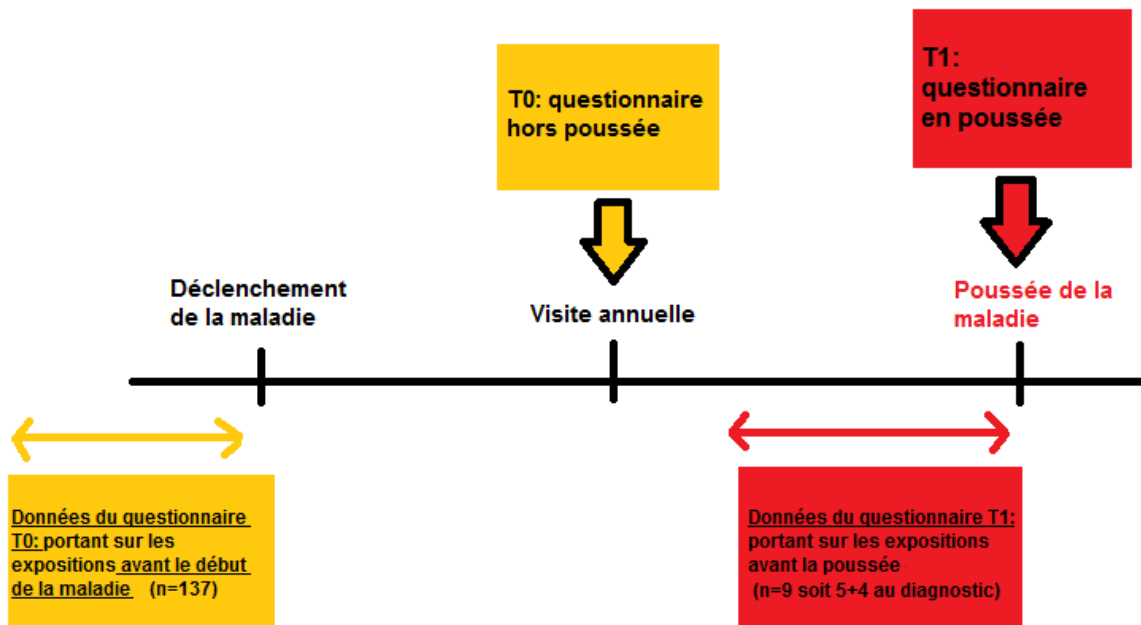


Figure 3 : Schéma d'inclusion: modèle des patients "non en poussée" et des patients "en poussée", lors d'une poussée survenue après l'inclusion.

En raison de l'incidence faible des poussées et de la durée restreinte de l'inclusion, nous avons également inclus des poussées survenues dans les 6 mois à 1an précédant le questionnaire T0 (figure 4). Elles étaient recherchées dans le dossier médical ou rapportées par le patient. Dans tous les cas, les poussées étaient systématiquement confirmées grâce au dossier médical (SLEDAI>6).

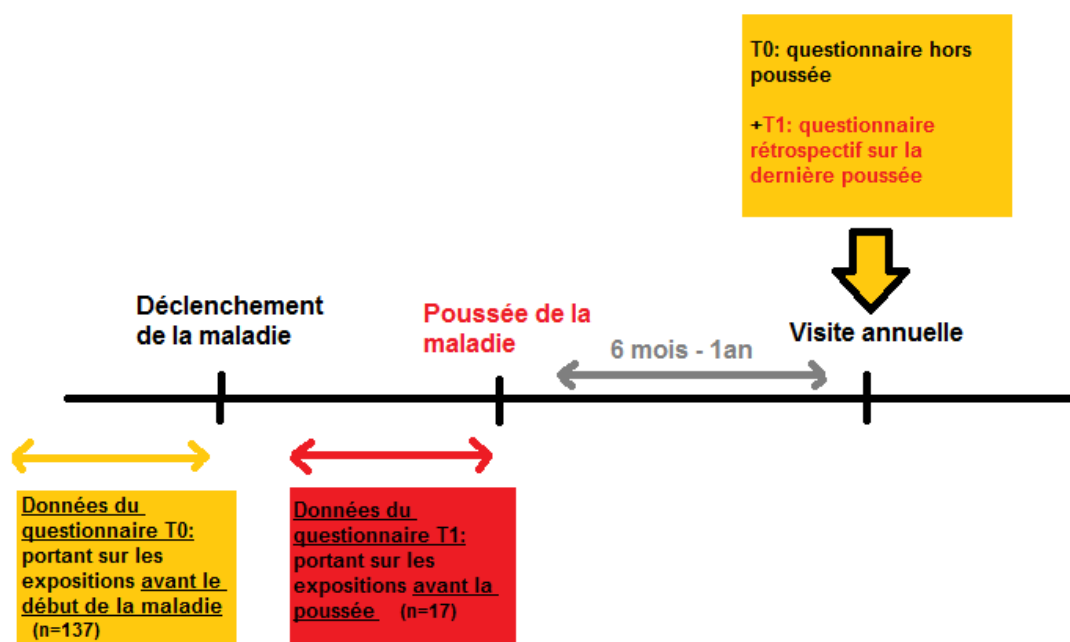


Figure 4 : Schéma d'inclusion: modèle des patients "non en poussée" et des patients "en poussée", lors d'une poussée survenue avant l'inclusion.

Notre étude porte donc sur 2 populations différentes (non en poussée/ en poussée) à 2 moments différents (T0 et T1). Aussi, la plupart des patients du groupe « en poussée » appartiennent également au groupe « non en poussée ». Seuls les patients ayant présenté une poussée inaugurale de la maladie ayant conduit au diagnostic ne sont présents que dans le groupe « en poussée » (pas de questionnaire T0 hors poussée rempli).

Les données issues des questionnaires étaient anonymisées avec un numéro de correspondance. Le recueil des données était fait via un tableau Excel.

II.4. Données recueillies

II.4.1. Identification des critères d'intérêt et construction du questionnaire

Une revue de la littérature a été réalisée pour identifier les facteurs environnementaux décrits à recueillir dans le questionnaire. Nous avons interrogé la base de données Pubmed avec les mots clés suivant :

« systemic lupus erythematosus » AND « Occupational exposure » OR « Environmental exposure » OR « Silicia » OR « Hydrocarbons » OR « Benzen » OR « Trichloroethylene » OR « Solvents » OR « Mercury » OR « Organic dust » OR « Persistent organic pollutants » OR « Ambient fine particle » OR « Smoking » OR « Alcohol » OR « Lipstick » OR « Hair dye » OR « Gasoline » OR « Polychlorinated biphenyls » OR « Pesticides » OR « Stress » OR « UV radiation » OR « Vitamine D deficiency » OR « Diet » OR « Vaccination » OR « EBV ».

La recherche était limitée aux articles en anglais et en français.

Les titres ou abstracts des études sélectionnées par cette synthèse de la littérature ont été lus pour ne garder que les études pertinentes sur le sujet. Les études sélectionnées ont alors toutes été lues.

Nous avons inclus les essais cliniques, essais cliniques contrôlés, études cas/témoins, revues systématiques de la littérature, et méta analyses parues avant janvier 2016. Si elles étaient incluses dans une méta-analyse, les études originales n'étaient pas reprises.

Pour chaque article inclus dans la revue de la littérature, nous avons noté le schéma d'étude, la population, les méthodes utilisées pour caractériser les expositions et les odds ratio (OR) associés à chaque exposition professionnelle et environnementale. Chaque exposition ainsi identifiée a permis la construction du questionnaire qui a, ensuite, été validé avec des rhumatologues et des spécialistes de l'environnement.

Pour les poussées de la maladie, nous avons recueilli les index UV jour par jour entre 04/2015 et 04/2017 par l'intermédiaire de météo France, dans la région Aquitaine, et fait une corrélation avec la date de survenue de la poussée.

II.5. Critère de jugement principal et secondaires

Objectif principal : Description de la prévalence d'exposition aux facteurs environnementaux dans la cohorte lupique, avant le déclenchement de la maladie et lors des poussées.

Objectifs secondaires : Réaliser une synthèse de la littérature permettant d'identifier les facteurs environnementaux d'intérêt à rechercher, puis de développer un questionnaire adapté sur les facteurs environnementaux dans le lupus.

II.6. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites en moyenne avec écart-type, ou en médiane avec leur intervalle inter-quartile. Les variables qualitatives ont été décrites en pourcentages.

Les variables quantitatives ont été comparées grâce au test de Student, après vérification de l'hypothèse de normalité par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été comparées avec le test du Chi-2, voire le test exact de Fisher si les effectifs étaient trop faibles.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel STATA 13.1 (StataCorp, College Station).

III. RESULTATS

III.1. Construction du questionnaire

Les résultats de la revue de la littérature ayant permis la construction des questionnaires sont résumés dans les tableaux 1, 2 et 3. Les études originales incluses dans les méta-analyses n'étaient pas reprises.

Chaque exposition ainsi identifiée par la synthèse de la littérature a permis la construction du questionnaire qui comporte 8 parties (44 questions sur 5 pages) :

1/ Facteurs démographiques et socio-économiques (âge, sexe, IMC, niveau d'études, appartenance ethnique, compréhension du français, stress psychologique)

2/ Exposition aux UV (exposition solaire prolongée dans l'enfance, travail extérieur, photocopies sur le lieu de travail, séances d'UV)

3/ Vaccinations

4/ Exposition aux toxiques et virus (tabac, alcool, colorations capillaires, rouge à lèvres, amalgame dentaire, exposition professionnelle ou de loisirs à la peinture, solvants, décapant, vernis, pesticides, travaux d'électricité, de poterie, d'entretien des voitures, stimulation virale par contact avec des enfants en bas âge fiévreux).

5/ Facteurs diététiques (régime d'exclusion, consommation quotidienne de produits laitiers, consommation hebdomadaire de poissons, consommation de luzerne et échinacée)

6/ Facteurs hormonaux et prothèses mammaires (contraception, grossesses, ménopauses, prothèses mammaires)

7/ Traitements (avant le début de la maladie ou de la poussée, modification de traitements, transfusions)

8/ Etat actuel de la maladie et caractéristiques (antécédents familiaux, SAPL, traitements actuels, contraception, activité de la maladie)

Pour mieux caractériser les expositions professionnelles et environnementales, une partie était dédiée au calendrier professionnel et résidentiel : le patient était invité à lister les différents métiers (nom du métier, tâche, durée, entreprise) qu'il avait occupé et ses différents lieux de résidences.

Les questionnaires sont disponibles en annexe (annexe 4).

Tableau 1 : Exposition aux polluants industriels et chimiques

| Studies | Population/design | Methods | Results : Exposure and Odds ratio (OR), 95% confidence interval |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parks, 2011 (79) | US Prospective cohort 76,816 in cohort 35 incident SLE cases | Questionnaire : Residential and occupational application of insecticides, personal contact (mixed or applied) or application by others Adjusted for age, race/ethnicity, smoking, education, occupation, region, parity, ages of menarche and menopause, medical history | <u>Residential insecticide use</u> <u>Personal application:</u> OR= 2.04 (1.17- 3.56) for ≥ 6 times/year OR= 1.97 (1.20-3.23) for ≥ 20 years <u>Application by other:</u> long-term insecticide application by others OR=1.85 (1.07- 3.20) for ≥20 years, and frequent application by others among women with a farm history OR= 2.73(1.10-6.78) for ≥ 6 times/year |
| Cooper, 2010 (12) | Canada Case-control 258 SLE cases 263 controls from random digit dialing, matched by age, sex, and area | Telephone interview : occupational exposures, based on job and task-specific questions: silica, gasoline, solvents, stains/varnishes, mercury, pesticides, hair dyes, permanents, relaxers, nail polish and application Adjusted for matching factors | <u>Silica exposure:</u> increasing risk across multiple sources OR=1.00, 1.3, 2.1 for none, one, and two or more, respectively, p<0.01 trend <u>Non significant associations:</u> occupational silica (OR=1.6), repairing/cleaning machinery or metal (OR=1.9), sterilizing dental equipment (OR=3.9), work with mercury >once per week (OR=3.1) <u>No associations:</u> pesticides, gasoline exposure, hair dyes and permanents, drawing blood, stains/varnishes or paint strippers |
| Wang, 2008 (80) | US, Internet-based case-control study 124 SLE cases and 248 matched controls | Online questionnaire : Lipstick use. Adjusted for gender, age, race, ethnicity, region of residence, reference year, education, and household income | <u>Lipstick:</u> >3/week : OR=1.71 (1.04-2.82) >7/week OR=1.75 (0.89-3.44) < the age of 16 years OR=1.95 (1.01-3.76) |
| Gold, 2007 (77) | US (26 states), Case-control 7241 SLE cases identified on death certificate 264,569 controls who died without systemic autoimmune diseases | Usual occupation listed on the death certificate. Job-exposure matrix (JEM) to assign exposures based on usual occupation. Adjusted for age, sex, race, death year, US region, and socioeconomic status | Borderline association with JEM exposures <u>Solvents:</u> OR=1.06 (0.99-1.13) <u>Pesticides</u> (high vs none): OR=1.07 (0.93-1.22) <u>No association</u> with JEM exposures: asbestos, benzene, silica, inorganic dust, lead, metal dust, polycyclic aromatic hydrocarbons, wood dust |

Tableau 1 : Exposition aux polluants industriels et chimiques (suite 1)

| Studies | Population/design | Methods | Results : Exposure and Odds ratio (OR), 95% confidence interval |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dahlgren, 2007 (81) | Community in Hobbs, New Mexico, Ecological study Examines persons living in a subdivision exposed to petroleum products and mercury compared to those living in another community with no known exposures of this type. 90 SLE cases and 129 controls. | Questionnaire : health symptoms, diseases, surgeries, medications, family history, income, chemical exposures, and life style measures including smoking and alcohol drinking Blood drawn for biomonitoring Measurement of pristane, pristanic acid and phytane | Lupus in community exposed to <u>petroleum products and mercury</u> OR = 19.33 (1.96-190.72) |
| Finckh, 2006 (11) | US, Boston, Case-control 95 SLE cases 191 controls from community volunteers, matched by age and race | In-person interview : lifetime job history of all jobs one year or longer, specific questions on jobs, tasks and materials, including silica, solvents Expert assessment: silica and solvents. Adjusted for parity, smoking, education | <u>Silica</u> : >1 year exposure: OR=4.3 (1.7-11.2) No effect modification by smoking <u>Occupational solvents</u> : No association |
| Cooper, 2004 (78) | US, North and South Carolina, Case-control 265 SLE cases from rheumatology clinics and primary care 355 controls from driver's license registries, matched by age, sex, state | In-person interview : lifetime job history of all jobs one year or longer, specific questions on jobs, tasks and materials, including silica, solvents; lifetime farm history (including pesticide mixing or application), crop/task-specific questions for dust, soil type mapping for silica Expert assessment for occupational exposures: solvents Adjusted for matching factors, race, education | <u>Pesticides (agricultural)</u> : Mixing: OR=7.4 (1.4-40) Applying: OR=0.77 (0.34-1.8) <u>Mercury</u> : Exposure at work: OR=3.6 (1.3-10) Dental worker: OR=7,1 (2.2-23.4) <u>Non significant elevations:</u> Hog or poultry processing (OR=1.6) Furniture or paper manufacture (OR=1.9) Beauticians (OR=1.6) <u>No associations:</u> occupational solvents : Possible exposure OR =1.0 (0.57-1.9), Likely exposure OR =1.0 (0.60-1.6) |

Tableau 1 : Exposition aux polluants industriels et chimiques (suite 2)

| Studies | Population/design | Methods | Results : Exposure and Odds ratio (OR), 95% confidence interval |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parks, 2002 (34) | North and South Carolina, 265 SLE cases, 355 controls frequency-matched to patients by age, sex, and state of residence, randomly selected from driver's license registries, | In-person interviews : Detailed occupational and farming histories Expert assessment for silica exposure | <u>Silica</u> : gradient across exposure groups: medium exposure OR=2.1 (1.1–4.0) high exposure OR=4.6 (1.4–15.4) |
| Bengtsson, 2002 (82) | Sweden, Case control study, 85 SLE cases, 205 controls matched for calendar year of birth selected randomly from the same area | Questionnaire by mail : Questions about hair- colouring dye (frequency and colour) | <u>Hair dye</u> : >4 / year OR=1,6 (0,8-2,9) |
| Cooper, 2001 (83) | USA, North and South Carolina, 265 SLE cases and 355 controls identified through driver's license records and frequency matched to patients by age, sex, and state. | In-person interview : information on smoking and use of hair treatments | <u>Hair dye</u> : permanent hair dye : OR=1.5 (1.0-2.2) During >6years OR=1.7 (1.0-2.7) <u>No association</u> with smoking history (status, duration or dose) |

Tableau 2 : Expositions aux autres facteurs d'environnement

| Studies | Population/design | Methods | Results : Exposure and Odds ratio (OR), 95% confidence interval |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hanlon, 2014 (10) | Systematic review and meta-analysis | 25 case-control included Studies that reported the prevalence of anti-EBV antibodies in the sera from cases of SLE and controls by searching Medline and Embase databases from 1966 to 2012, with no language restriction | <u>EBV</u> : Higher seroprevalence of anti-viral capsid antigen (VCA) IgG in SLE (OR=2.08; (1.15 - 3.76), p = 0.007) but not anti-EBV-nuclear antigen1 (EBNA1) (OR=1.45 (0.7-2.98), p = 0.32) |
| Grimaldi, 2014 (84) | International (France and Quebec) Case control 105 SLE cases diagnosed within 12 months 712 controls recruited from general practice and matched by age, sex, region of residence, and date of recruitment | Telephone interview : Vaccinations and other potential risk factors for SLE. Compared proportions of patients and controls who were vaccinated 12 and 24 months before the index date. | <u>Vaccination</u> : No association : at least 1 vaccination within 24 months before the index date adjusted OR=0.9 (0.5–1.5) |
| Eklom, 2013 (85) | Finland, Case control 223 SLE cases and 1,538 population controls of similar age and socioeconomic status living in the metropolitan area of Finland | In person interview about personal history of smoking (status, number of cigarette/day) | <u>Smoking</u> : Daily smoking for >1 year : OR =1.45 (1.07–1.97), Current daily smokers as compared to never smokers OR=1.55 (1.00–2.40), Ex-smokers versus never smokers OR=1.80 (1.15–2.83) |
| Kiyohara, 2012 (26) | Japan, Case control 171 SLE cases and 492 controls not matched to cases. | Self-administred questionnaire : Smoking history Adjusted for age, region, drinking status, and education | <u>Current smoking</u> OR=3.06 (1.86–5.03) <u>Dose-dependent</u> relationship (p for trend < 0.0001) between number of cigarettes smoked per day on average and the SLE risk : 1–19 cigarettes per day : OR=3.06 (1.84–5.09)/ > 20 cigarettes per day : OR=2.87 (1.26–6.51) |
| Hiraki, 2012 (86) | USA, 2 longitudinal cohort studies 121,700 female US registered nurses 176 SLE incident cases | contacted every 2 years by questionnaire to update diet, medications, anthropometrics and incident physician-diagnosed illnesses. Age- and calorie-adjusted and multivariable-adjusted models | <u>Vitamine D intake</u> : No association No significant associations between adolescent vitamin D intake and risk of adult onset RA or SLE |
| Cooper, 2010 (12) | Canada, Case control 258 SLE cases and 263 controls from random digit dialing, matched by age, sex, and area | Telephone interview : Questionnaire on occupational exposures, based on job and task-specific questions: silica, gasoline, solvents, stains/varnishes, mercury, pesticides, hair dyes, permanents, relaxers, nail polish and application. Adjusted for matching factors | <u>UVR</u> outdoor work in the 12 months preceding diagnosis OR= 2.0 (1.1- 3.8) reacting to midday sun with a blistering sunburn or a rash OR= 7.9 (0.97- 64.7). |

Tableau 2 : Expositions aux autres facteurs d'environnement (suite)

| Studies | Population/design | Methods | Results : Exposure and Odds ratio (OR), 95% confidence interval |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wang, 2009 (87) | USA, Case control 114 SLE diagnosed within 5 years and 228 controls matched on demographic and socio-economic characteristics using a propensity score | Online questionnaire Alcohol consumption | <u>OH</u> : current >2 days per week (OR=0.35 (0.13-0.98)). >2 drinks per (OR=0.41(0.18-0.93)) Change in drinking habits : drinking before (OR=2.25 (0.96-5.28)) or after (OR=2.38 (0.88- 6.49)) SLE diagnosis. |
| Wang, 2008 (88) | Meta-analysis | Published studies for all years available, mainly in PubMed, Medline database, and the Cochrane Collaboration database. 6 case control studies included | <u>OH</u> : moderate alcohol drinking OR=0.72 (0.547- 0.954) |
| Washio, 2006 (89) | Japan (Kyushu, Hoakkaido) 113 patients and 517 controls | Self-administered questionnaire about lifestyle factors (sleeping habits, leisure-time physical exercise, and smoking and alcohol drinking). Adjusted for age. | <u>Current and former smokers</u> OR=2.24 (1.04 - 4.81) <u>High-frequency of drinking</u> 4-5 days/week or more vs less than 1 day/week: OR=8.22 (2.21-30.50) even after controlling for age and smoking |
| Costenbader, 2004 (27) | Meta analysis | Computerized literature search for all studies using Medline, EMBASE and the Cochrane Collaboration database, and completed hand searches of relevant bibliographies and abstracts of conference proceedings. 9 articles (7 case-control and 2 cohort) included | <u>Current smoking</u> : OR=1.5 (1.09-2.08), but no increased risk associated with <u>past smoking</u> : OR=0.98 (0.75-1.27) |
| Bengtsson, 2002 (82) | Sweden, Case control, 85 SLE cases, 205 controls matched for calendar year of birth selected randomly from the same area | Questionnaire by mail : Questions about exposure to UV-R (sun and solarium), history of serious accident and blood transfusions, diet (consumption of alfalfa sprouts). Sun-reactive skin type were classified according the Fitzpatrick classification. | <u>UVR</u> history of more than one serious sunburn before the age of 20 years OR=2.2 (1.2- 4.1) sunburn-susceptible skin type OR=2.9 (1.6- 5.1) <u>OH</u> inversely associated with the risk of SLE : use of alcohol very seldom, OR=1.0; 1-150 g/month, OR=0.4 (0.2-1.0); >150 g/month, OR=0.2 (0.1, 0.5) <u>blood transfusions</u> OR=2.3 (0.9-5.8) <u>Alfalfa sprouts</u> : no association |

Tableau 3 : Exposition aux facteurs professionnels et activités de loisirs

| Studies | Population/design | Methods | Results : Exposure and Odds ratio (OR), 95% confidence interval |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Li, 2012 (90) | Sweden, Case cohort 7.2 million males and 7.0 million females. 8921 men and 42,290 women identified by first hospital admissions with primary or secondary diagnosis of SLE | Occupation listed in both 1970 and 1980 censuses, with at least 10 cases SIRs (Standardized incidence ratios) for various occupational groups (with SLE incidence defined as first hospitalization) compared to the entire cohort | Miners and quarry workers: SIR=6.0 (4.3, 8.3) Shoe and leather workers: SIR=6.9 (3.9, 11.5) Plumbers: SIR=2.2 (1.6, 2.9) Other construction workers: SIR=2.1 (1.7, 2.6) Glass, ceramics, tile workers: SIR=4.4 (3.5, 5.5) Chimney sweeps: SIR=4.5 (2.2, 8.5) Artistic workers: SIR=1.6 (1.3, 1.9) Electrical workers: SIR=1.6 (1.3, 1.9) |
| Cooper, 2010 (12) | Canada, Case control 258 SLE cases and 263 controls from random digit dialing, matched by age, sex, and area | Telephone interview Questionnaire on occupational exposures, based on job and task-specific questions: silica, gasoline, solvents, stains/varnishes, mercury, pesticides, hair dyes, permanents, relaxers, nail polish and application. Adjusted for matching factors. | Jobs exposures Artist (paints, dyes, film): OR=3.9 (1.3, 12.3) Nail polish or application: OR=10.2 (1.3, 81.5) Pottery/ceramics hobby: OR=3.9 (1.3, 12.3) |
| Gold, 2007 (77) | US (26 states), Case control 7241 SLE cases identified on death certificate, 264,569 controls who died without systemic autoimmune diseases | Usual occupation listed on the death certificate. Job-exposure matrix (JEM) to assign exposures based on usual occupation. Adjusted for age, sex, race, death year, US region, and socioeconomic status. | Selected jobs with increased risk of SLE : Artists, performers, related: OR=2.90 (1.37, 6.15) Dental hygienists: OR=2.98 (1.14, 7.83) Farmers: OR=1.18 (0.95, 1.46) Mining machine operators: OR=1.77 (1.15, 2.73) Miscellaneous textile machine operators: OR=1.50 (1.05, 2.14) Hand painting, coating, decorating: OR=3.73 (1.31, 10.6) Garage/service station related: OR=2.26 (0.91, 5.63) |

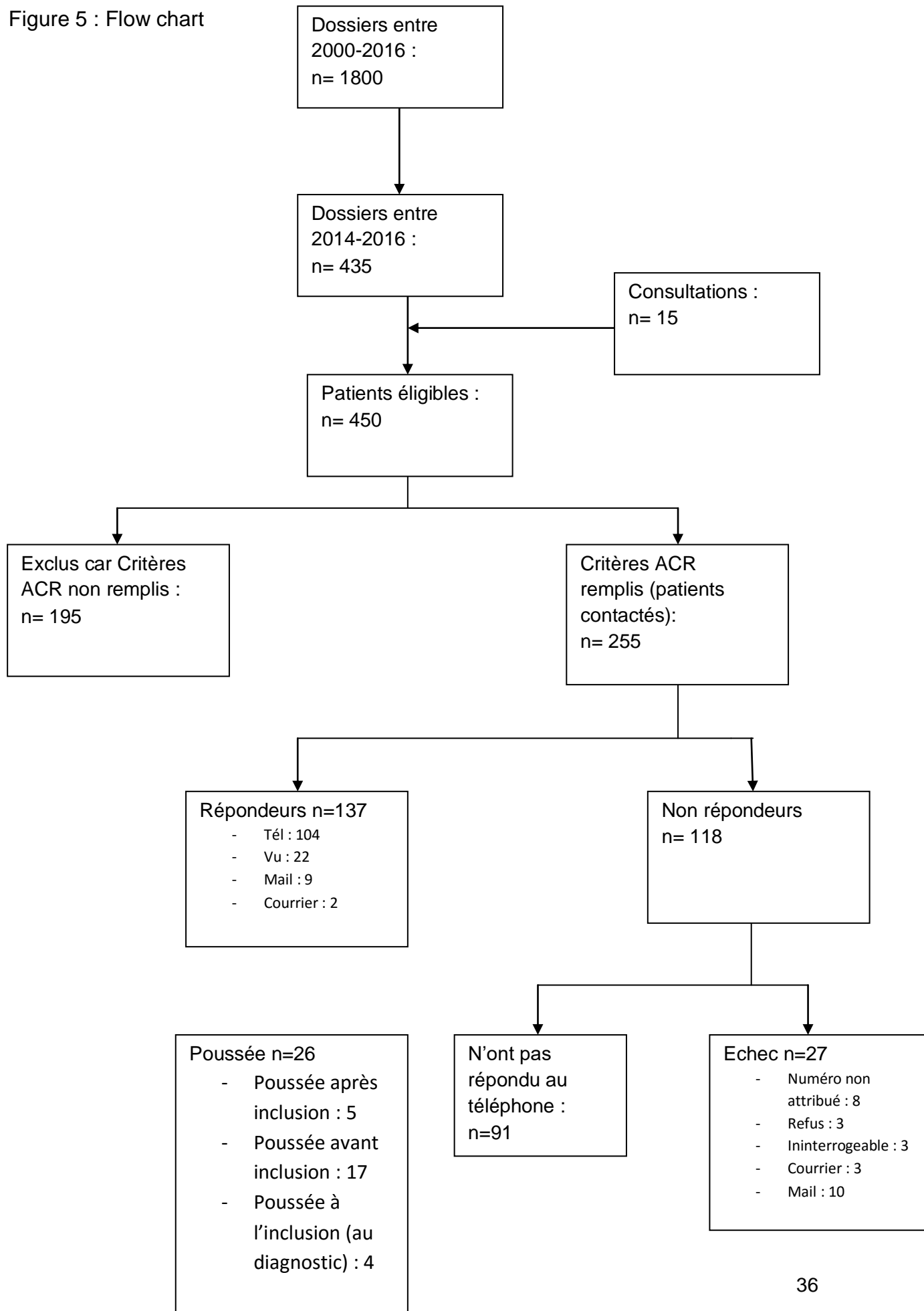
III.2. Les facteurs d'exposition dans la cohorte lupique bordelaise : analyse des réponses aux questionnaires

Par recherche informatique sur demande écrite auprès du DIM, nous avons isolé 1800 patients référencés « lupus systémique » sur le CHU ou le recueil « pathologies auto immunes V2 », entre le 01/01/2000 et 25/07/2016.

Parmi cette liste, 435 patients avaient au moins un séjour au CHU sur les 3 dernières années. Nous avons également inclus les patients vus en consultation par l'interne ou les séniors, ce qui correspondait à 15 patients.

Au total, 255 patients remplissaient les critères diagnostiques du lupus érythémateux disséminé selon l'ACR 1997. 195 patients ne remplissaient pas les critères ACR et ont été exclu (Figure 5).

Figure 5 : Flow chart



III.2.1. Données issues des questionnaires dans la cohorte lupique bordelaise

On rappelle qu'il s'agit de 2 études différentes, dans 2 populations différentes, à 2 moments différents.

Ainsi, les données du Questionnaire T0 portent sur les expositions aux facteurs d'environnement avant le début de la maladie. Les données du Questionnaire T1 portent sur les expositions aux facteurs d'environnement avant la poussée et n'ont été remplies que par les patients « en poussée ».

La plupart des patients du groupe « en poussée » (n=22) sont également présents dans le groupe « non en poussée » et ont rempli les questionnaires T0 et T1.

Seuls 4 patients du groupe « en poussée » ayant présenté une poussée au diagnostic n'ont rempli que le questionnaire T1.

III.2.1.1 Données avant le début de la maladie (Questionnaire T0)

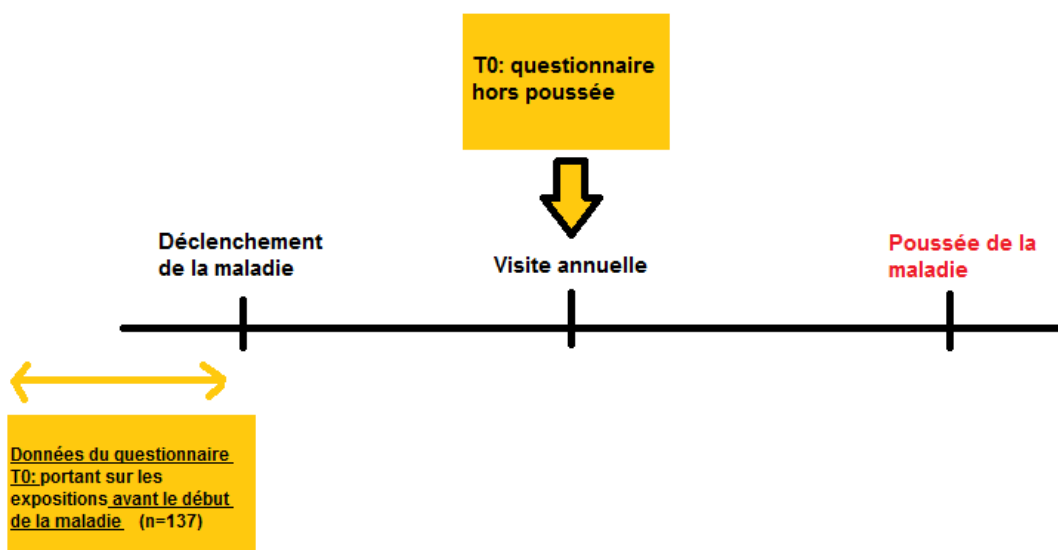


Figure 6 : Données avant le début de la maladie: modèle des patients "non en poussée" (questionnaire T0).

Sur les 255 patients lupiques répondant aux critères ACR, 137 (53,7%) ont répondu au questionnaire, dont 104 (75,9%) par téléphone, 9 (6,7%) par mail, 2 (1,5%) par courrier et 22 (16,1%) ont été vus en hospitalisation ou consultation.

Tableau 4 : Données socio-démographiques et caractéristiques du lupus

| | Avant le début de la maladie n=137 | Avant la poussée n=26 |
|-------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Sexe n (%) | | |
| Femmes | 120 (87,6) | 22 (84,6) |
| Hommes | 17 (12,7) | 4 (15,4) |
| Age (moyenne +/- ET) | 46,1 +/-14,2 | 34,7 +/-11,0 |
| Age au diagnostic (moyenne +/- ET) | 32 ,7 +/- 13,9 | 26,4 +/- 8,8 |
| IMC (moyenne +/- ET) | 22,8 +/- 4,4 | 22,8 +/- 3,1 |
| Etudes n (%) | n=134 | n=26 |
| Inférieur au baccalauréat | 63 (47) | 10 (38,5) |
| Baccalauréat | 21 (15,7) | 3 (11,5) |
| Supérieur au baccalauréat | 50 (37,3) | 13 (50) |
| Précarité | n=136 | n=26 |
| Logement précaire | 8 (6) | 0 |
| Ethnies n (%) | n=136 | n=26 |
| Caucasien | 107 (78,7) | 17 (65,4) |
| Africain | 12 (8,8) | 3 (11,5) |
| Asiatique | 3 (2,2) | 0 |
| Hispanique | 4 (2,9) | 0 |
| Maghreb | 10 (7,4) | 6 (23,1) |

Tableau 5 : Caractéristiques du lupus

| | Avant le début de la maladie n=137 | Avant la poussée n=26 |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Durée d'évolution (moyenne +/- ET) | 13,4 +/- 10 | 8,4 +/-7,6 |
| Antécédents familiaux de lupus n (%) n=105/ n=20 | 23 (21,9) | 2 (10) |
| Antiphospholipides | n=63 | n=18 |
| APL n(%) | 33 (52,4) | 8 (44,4) |
| SAPL n(%) | 32 (50,8) | 4 (22,2) |

III.2.1.1.1. Caractéristiques socio démographiques (tableau 4)

L'âge moyen est de 46,1 ans +/- 14,2 ans. L'âge moyen au diagnostic était de 32,7 ans +/- 13,9 ans. Les patients sont des femmes dans 87,6% des cas, avec 120 femmes pour 17 hommes. L'IMC moyen est de 22,8 kg/m² +/- 4,4kg/m².

En ce qui concerne l'appartenance ethnique, la population est majoritairement d'origine caucasienne à 78,7%, suivie des africains (8,8%), des maghrébins (7,4%), des hispaniques (2,9%) et des asiatiques (2,2%).

Dans la majorité des cas (47%), les patients ont un niveau d'étude inférieur au baccalauréat. 8 patients (6%) rapportent avoir vécu dans un logement précaire avant le début de la maladie.

III.2.1.1.2. Caractéristiques de la maladie (tableau 5)

La durée d'évolution moyenne est de 13,4 ans +/- 10 ans. Sur les 105 patients pour lesquels la donnée était disponible, on retrouve 21,9% d'antécédents familiaux de lupus. Sur les 63 patients pour lesquels le dosage des anti-phospholipides était retrouvé dans le dossier, 52,4% étaient porteurs d'anti-phospholipides et 50,8% présentaient un SAPL.

Sur le plan des traitements (tableau 9), au moment du questionnaire, 73,3% des patients étaient sous HCQ, 48,9% sous Corticoïdes, 12,2% sous MTX, 26,7% sous d'autres immunosuppresseurs (5 sous Imurel, 2 sous Endoxan, 26 sous Cellcept, 2 sous Neoral, 1 sous Thalidomide), 3,8% sous biothérapie (3 sous Rituximab, 1 sous Roactemra et 1 sous Enbrel) et 0,8% sous un autre DMARD (1 sous Arava).

Tableau 6 : Facteurs environnementaux professionnels

| n (%) | Avant le début de la maladie n=137 | Avant la poussée n=26 |
|---------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Exposition UV | | |
| Travail en extérieur | 16 (11,7) | 2 (7,7) |
| Photocopies | 13 (9,5) | 1 (3,8) |
| Exposition aux toxiques | | |
| Peinture | 3 (2,2) | 2 (7,7) |
| Raclage de peinture | 1 (0,7) | 0 |
| Nettoyage métaux et textiles | 3 (2,2) | 0 |
| Vernis | 4 (2,9) | 2 (7,7) |
| Décapage | 9 (6,6) | 0 |
| Solvants | 12 (8,8) | 1 (3,8) |
| Entretien voiries | 0 | 0 |
| Entretien voitures | 2 (1,5) | 0 |
| Poterie et céramique | 1 (0,7) | 0 |
| Electricité | 0 | 0 |
| Entretien jardins | 0 | 0 |
| Agriculture | 19 (13,9) | 1 (3,8) |
| Pesticides | 14 (10,3) | 0 |
| Appliquer soi même | 0 | 0 |
| Appliquer par d'autres | 14 (100) | 0 |
| Profession | n=136 | n=23 |
| Sans profession | 18 (13,2) | 4 (17,4) |
| Ouvrier | 11 (8) | 1 (4,3) |
| Artisan/ Commerçant | 5 (3,1) | 1 (4,3) |
| Agriculteur | 4 (2,9) | 0 |
| Employé | 71 (52,2) | 13 (56,5) |
| Profession intermédiaire | 13 (9,6) | 2 (8,7) |
| Cadre/ Profession intellectuelle supérieure | 14(10,3) | 4 (17,4) |
| Exposition potentielle à la silice | 6 (4,4) | 0 |
| Professionnel de santé | 15 (10,9) | 3 (12) |

III.2.1.1.3. Facteurs environnementaux professionnels (tableau 6)

Au moment du questionnaire, les patients occupent majoritairement des postes d'employés (52,2%), suivi par les professions intellectuelles supérieures (10,3%) et intermédiaires (9,6%), puis les ouvriers (8%), les artisans (3,1%) et enfin les agriculteurs qui ne représentent que 2,9%. 13,2% sont sans profession.

Cependant, avant le déclenchement de la maladie, 13,9% des patients ont été exposés à l'agriculture (agriculteurs reconvertis, saisonniers) et 10,3% rapportent une exposition aux pesticides qui étaient appliqués autour d'eux dans le cadre de leur profession.

Avant le début de la maladie, 8,8% des patients ont été exposés aux solvants, 6,6% aux produits de décapage et 2,9% au vernis.

Avant le début de la maladie, une exposition potentielle à la silice (métiers à risque) n'est retrouvée que dans 4,4% des cas et 10,9 % des patients étaient des personnels soignants, en contact avec les patients.

Avant le début de la maladie, 11,7% des patients ont été exposés de façon importante aux UV par le travail prolongé en extérieur > 20h par semaine ou >2 mois par an.

Tableau 7 : Facteurs environnementaux extra- professionnels

| n (%) | Avant le début de la maladie n=137 | Avant la poussée n=26 |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Stress psychologique n=134 /n=25 | 62 (46,3) | 8 (32) |
| Exposition UV | | |
| Saison au diagnostic n=108/ lors de la poussée n=25 | | |
| Été | 30 (27,8) | 5 (20) |
| Automne | 16 (14,8) | 1 (4) |
| Printemps | 30 (27,8) | 8 (32) |
| Hiver | 32 (29,6) | 11 (44) |
| Exposition UV importante pendant l'enfance n=136 | 66 (48,5) | -- |
| Supplémentation vitamine D n=131/n=25 | 3 (2,3) | 9 (36) |
| Vaccinations récentes n=101/n=26 | 15 (14,8) | 3 (11,5) |
| Transfusion | 9 (9,4) | 1 (5,3) |
| Tabac actif n (%) | 56 (40,9) | 10 (38,5) |
| Consommation moyenne (PA) | 12,3 +/-10,8 | |
| Alcool régulier (plusieurs fois par mois) n (%) | 50 (36,5) | 13 (50) |
| Consommation quotidienne n(%) | 7(5,1) | |
| Coloration capillaire | n=136 | n=26 |
| Colorations régulières n(%) | 44 (32,3) | 12 (46,2) |
| Rouge à lèvres | n=136 | n=26 |
| Usage régulier n (%) | 37 (27,2) | 2 (7,7) |
| <3/semaine | 10 (27,8) | |
| 3 à 5/ semaine | 5 (13,9) | |
| >5/semaine | 21 (58,3) | |
| Plombage dentaire n=129/ n=26 | 73 (56,6) | 2 (7,7) |
| Possible stimulation virale n=117/ n=26 | 29 (24,8) | 8 (30,8) |
| Exposition aux toxiques | | |
| Logement <1949 (amiante) n=130/ n=26 | 10 (7,7) | 1 (3,8) |
| Peinture | 17 (12,4) | 5 (19,2) |
| Raclage de peinture | 6 (4,4) | 0 |
| Nettoyage métaux et textiles | 0 | 0 |
| Vernis | 5 (3,6) | 0 |
| Décapage | 3 (2,2) | 0 |
| Solvants | 6 (4,4) | 1 (3,8) |
| Entretien voiries | 0 | 0 |
| Entretien voitures | 1 (0,7) | 0 |
| Poterie et céramique | 3 (2,2) | 0 |
| Electricité | 1 (0,7) | 0 |
| Entretien jardins | 1 (0,7) | 0 |
| Agriculture (environnement agricole autour du domicile) | 19 (13,9) | 0 |
| Pesticides | 17 (12,5) | 0 |
| Appliquer soi même | 5 (29,4) | |
| Appliquer par d'autres | 12 (70,6) | |

III.2.1.1.4. Facteurs environnementaux extra professionnels (tableau 7)

Stress psychologique

Avant le début de la maladie, 46,3% des patients rapportent un stress psychologique important (événement de vie négatif : deuil, rupture amoureuse, stress au travail, maladie d'un proche, agression physique...).

Dans 22,6% des cas, l'événement stressant était concomitant du déclenchement de la maladie; dans 21% des cas, il survenait l'année précédant le diagnostic de la maladie ; dans 27,4% des cas, il survenait dans les 5 ans précédant le diagnostic et dans 16,1% des cas, il survenait au-delà de 5 ans avant le diagnostic (5 à 15 ans selon les patients).

Exposition aux UV :

La maladie semble se déclencher de façon équivalente en été, printemps et hiver (avec une petite tendance pour l'hiver 29, 6% vs 27, 8% pour printemps/été).

Avant le début de la maladie, les patients rapportent une exposition solaire intensive dans l'enfance (coups de soleil, exposition solaire prolongée et répétée à la plage sans crème solaire, enfance dans un pays à fort index UV) dans 48,5% des cas.

Exposition aux virus

14,8% rapportent avoir été vacciné (tous vaccins confondus) peu avant le début de la maladie et 24,8% avoir eu un possible contage infectieux auprès d'enfant en bas âge (possible stimulation virale).

Avant le début de la maladie, 9,4% ont bénéficié d'une transfusion sanguine.

Exposition aux toxiques

Tabac/OH : Avant le début de la maladie, 40,9% des patients étaient des tabagiques actifs avec une consommation moyenne de 12,3PA. Avant le début de la maladie, 36,5% des patients consommaient de l'alcool régulièrement, mais seulement 5,1% de façon quotidienne.

Tableau 7 : Facteurs environnementaux extra- professionnels (suite)

| | | |
|-------------------------|-----------|----------|
| Régimes alimentaires | | |
| Régime d'exclusion | 5 (3,6) | |
| Laitages | n=137 | n=20 |
| Consommateurs réguliers | 126 (92) | 18 (90) |
| Fréquence moyenne | | |
| <1/J | 32 (25,4) | |
| 1 à 3/J | 64 (50,7) | |
| >3/J | 19 (15,1) | |
| Poissons | n=134 | n=18 |
| Consommateurs réguliers | 82 (61,2) | 18 (100) |
| Fréquence moyenne | | |
| <1/semaine | 30 (22,4) | |
| 1à 3/semaine | 39 (29,1) | |
| >3/semaine | 12 (9) | |
| Echinacée n=128/n=24 | 0 | 1 (4,1) |
| Alfalfa n=136/n=25 | 1 (0,7) | 0 |

Mercure

Avant le début de la maladie, 56,6% des patients étaient porteurs d'amalgame (plombage) dentaire, (contenant potentiellement du mercure, du cuivre, de l'étain, du zinc).

Usage des cosmétiques

Avant le début de la maladie, 32,3% des patientes utilisaient régulièrement des colorations capillaires.

Avant le début de la maladie, 27,2% des patientes utilisaient régulièrement du rouge à lèvres, et, parmi elles, la majorité (58,3%) l'utilisait plus de 5 fois par semaine.

Toxiques

Avant le début de la maladie, 13,9% des patients habitaient à la campagne avec des champs agricoles à proximité de leur domicile.

De plus, 12,5% rapportent une exposition aux pesticides avant le début de la maladie. Parmi eux, 29,4% appliquaient eux même des pesticides dans le cadre de l'entretien de leur jardin, et 70,6% étaient exposés aux pesticides appliqués par d'autres aux alentours de leur domicile (traitement des champs agricoles alentours).

12,4% ont réalisé des travaux de peinture eux mêmes peu avant le début de la maladie.

Le régime alimentaire

Avant le début de la maladie, seuls 3,6% des patients observaient un régime d'exclusion. Avant le début de la maladie, 92% consommaient régulièrement des laitages, majoritairement avec une fréquence comprise entre 1 et 3 par jour (50,7%).

61,2% consommaient régulièrement du poisson, majoritairement à une fréquence comprise entre 1 et 3 fois par semaine (29,1%). 1 seul patient rapporte avoir consommé régulièrement de l'Alfalfa et aucun de l'échinacée.

Tableau 8 : Facteurs hormonaux

| | Avant le début de la maladie n=137 | Avant la poussée n=26 |
|-----------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Contraception n(%)n=120/n=22 | 72 (60) | 13 (59) |
| Type de contraception | | |
| Pilule OP | 38 (52,8) | 0 |
| Pilule P | 6 (8,3) | 6 (46,2) |
| Mirena | 5 (6,9) | 3 (23) |
| DIU cuivre | 2 (2,8) | 1 (7,7) |
| Implant | 2 (2,8) | 2 (15,4) |
| Préservatif | 0 | 1 (7,7) |
| Grossesses n (%) n=120/ n=22 | 25 (20,8) | 3 (13,6) |
| Délai par rapport au diagnostic/ à la poussée | | |
| Pendant | 9 (36) | 0 |
| <6mois | 2 (8) | 1 (33,3) |
| <1an | 4 (16) | 2 (66,7) |
| <2ans | 3 (12) | 0 |
| >2ans | 6 (24) | 0 |
| IVG n (%) n=115 | 18 (15,8) | |
| FCS n (%) n=114 | 29 (25,2) | |
| Ménopause n(%) n=120/ n=22 | 14 (11,7) | 2 (9) |
| Prothèse mammaire n (%) n=116/ n=22 | 0 | 0 |

Tableau 9 : Traitements

| | Non en poussée n=131 | Avant la poussée n=26 |
|---------------|----------------------|-----------------------|
| HCQ | 96 (73,3) | 17 (65,4) |
| CTC | 64 (48,9) | 15 (57,7) |
| MTX | 16 (12,2) | 5 (19,2) |
| Autres DMARDS | 1 (0,8) | 0 |
| Biothérapie | 5 (3,8) | 1 (0,4) |
| AAP | 25 (19) | 1 (0,4) |
| AVK | 22 (16,8) | 4 (15,4) |
| Autres IS | 35 (26,7) | 0 |

HCQ : Hydroxychloroquine, CTC : corticoïdes, MTX : méthotrexate, DMARDS : disease-modifying anti-rheumatic drugs, Biothérapie, AAP : anti-agrégant plaquettaire, AVK : anti-vitamine K, IS : immunosuppresseur (Imurel ou Endoxan ou Cellcept ou Neoral ou Thalidomide)

Facteurs hormonaux (tableau 8)

Avant le début de la maladie, la majorité des femmes avaient une contraception de type pilule oestroprogestative (52,8%).

Avant le début de la maladie, 20,8% des femmes avaient eu une grossesse: parmi elles, dans la majorité des cas, elles étaient enceintes au moment du diagnostic (36%) ou dans les 6 mois (8%) à 1an (16%) avant le déclenchement de la maladie.

Aucune patiente n'était porteuse de prothèse mammaire.

III.2.1.2 Données avant la poussée (Questionnaire T1)

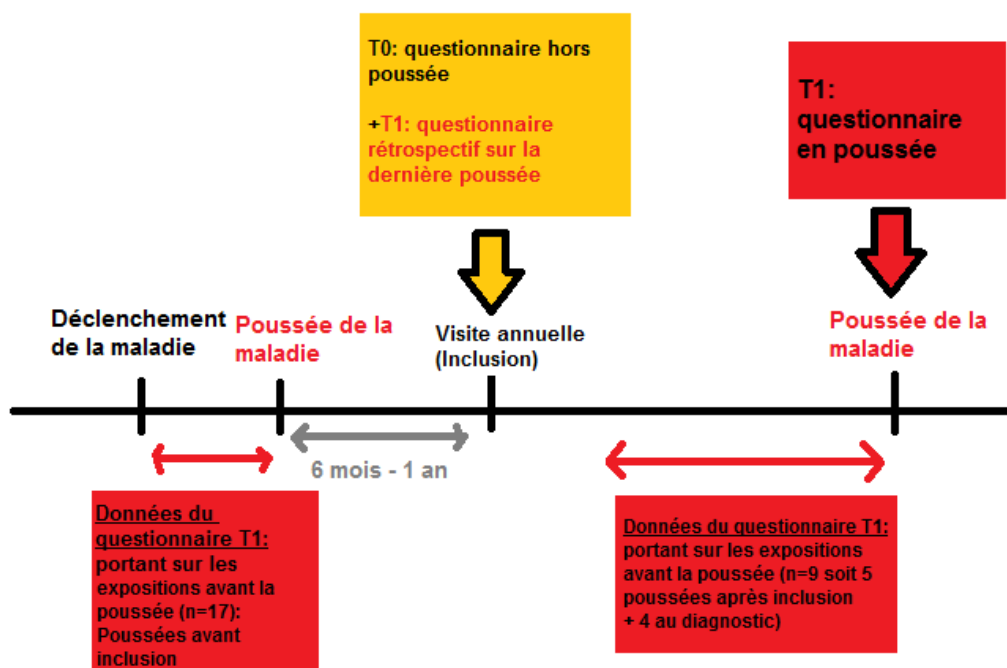


Figure 7 : Données avant la poussée: modèle des patients « en poussée » (questionnaire T1).

26 patients ont été inclus dans le groupe « en poussée » : 5 (19,2%) ont présenté une poussée après l'inclusion, 17 (65,4%) avaient présenté une poussée dans les 6 mois à 1 an précédant l'inclusion, 4 (15,4%) étaient des poussées au diagnostic.

Tableau 10 : Caractéristiques spécifiques à la poussée

| | Poussée n=26 |
|----------------------------------------------------|----------------|
| Type de poussée n (%) | |
| Articulaire | 15 (57,7) |
| Cutanée | 14 (53,9) |
| Néphro | 8 (30,8) |
| Hémato | 4 (15,4) |
| Séreuse | 3 (11,5) |
| Larynx | 1 (3,9) |
| Pneumo | 1 (3,9) |
| Neuro | 1 (3,9) |
| Cible HCQ | n=11 |
| Oui | 4 (36,4) |
| Non | 7 (63,6) |
| Exposition UV importante avant la poussée | 5 (19,2) |
| Index UV moyen avant la poussée (médiane (25-75%)) | |
| La veille | 3,5 (2-5) |
| La semaine avant | 3,25 (1,4-5,9) |
| Le mois avant | 2,7 (1,5-5,2) |
| Selon la saison de survenue de la poussée: | |
| Eté | |
| La veille | 6 (5-8) |
| La semaine avant | 7,1 (5-7,4) |
| Le mois avant | 7,4 (4,7-7,6) |
| Hiver | |
| La veille | 2 (1-2) |
| La semaine avant | 1,4 (1-1,9) |
| Le mois avant | 1,4 (1-1,7) |
| Modification de la consommation : | |
| Tabac n=19 | 4 (21,1) |
| Augmentation n(%) | 2 (50) |
| Diminution n(%) | 2 (50) |
| OH n=22 | 4 (18,2) |
| Augmentation n(%) | 2 (66,7) |
| Diminution n(%) | 1 (33,3) |
| Laitages n=24 | 5 (20,8) |
| Augmentation n(%) | 1 (20) |
| Diminution n(%) | 4 (80) |
| Poissons n=24 | 4 (16,6) |
| Augmentation n(%) | 4 (100) |
| Diminution n(%) | 0 |
| Type de contraception n=20 | 2 (10) |

III.2.1.2.1. Caractéristiques socio démographiques (tableau 4)

L'âge moyen est de 34,7 ans +/- 11 ans. L'âge moyen au diagnostic était de 26,4 ans +/- 8,8 ans. Les patients sont des femmes dans 84,6% des cas.

En ce qui concerne l'appartenance ethnique, la population est majoritairement d'origine caucasienne à 65,4%, suivie des maghrébins (23,1%) et des africains (11,5%).

Dans la majorité des cas (50%), les patients ont un niveau d'études supérieur au baccalauréat et aucun ne déclare avoir vécu dans un logement précaire.

III.2.1.2.2. Caractéristiques de la maladie (tableau 5)

La durée d'évolution moyenne est de 8,4 ans +/- 7,6 ans. Sur les 20 patients pour lesquels la donnée était disponible, on retrouve 10% d'antécédents familiaux de lupus. Sur les 18 patients pour lesquels le dosage des anti-phospholipides a été retrouvé dans le dossier, 44,4% étaient porteurs d'anti-phospholipides et 22,2% présentaient un SAPL.

Description des poussées (tableau 10)

Lors de la poussée, les patients présentaient, dans plus de la moitié des cas, une atteinte articulaire (57,7%) ou cutanée (53,9%). Les atteintes les plus fréquentes étaient ensuite l'atteinte néphrologique (30,8%), hématologique (15,4%) et des séreuses (11,5%).

65,4% des patients en poussée étaient sous HCQ et, parmi eux, 63,6% avaient un taux plasmatique d'HCQ en dessous de la cible thérapeutique (<700 ng/ml), témoignant d'une inobservance au traitement ou d'un défaut de prise du médicament.

Sur le plan des traitements (tableau 9), avant la poussée, 65,4% des patients étaient sous HCQ, 57,7% sous Corticoïdes, 19,2% sous MTX, et 0,4% sous biothérapie (1 sous Rituximab).

III.2.1.2.3. Facteurs environnementaux professionnels (tableau 6)

Au moment du questionnaire, les patients occupent majoritairement des postes d'employés (56,5%), suivi par les professions intellectuelles supérieures (17,4%). Il y a 8,7% de professions intermédiaires, 4,3% sont ouvriers ou artisans. 17,4% des patients sont sans profession.

Peu avant la poussée, 2 patients (7,7%) ont été exposés à la peinture dans le cadre d'une activité professionnelle, 2 (7,7%) au vernis et 2 (7,7%) aux UV par le travail prolongé en extérieur. 1 (3,8%) a été exposé aux solvants. 1 seul patient (3,8%) a été exposé à l'agriculture sans qu'il n'ait utilisé ou été exposé à des pesticides.

Aucun patient n'avait eu d'exposition potentielle à la silice, et 3 (12%) travaillaient dans le domaine de la santé.

III.2.1.2.4. Facteurs environnementaux extra professionnels (tableau 7 et 10)

Stress psychologique

Peu avant la poussée, 32% des patients rapportent un stress psychologique important (événement de vie négatif : deuil, rupture amoureuse, stress au travail, maladie d'un proche...).

Exposition aux UV :

Les poussées de la maladie dans notre cohorte sont survenues majoritairement l'hiver (44%), suivi du printemps (32%) et de l'été (20%). 36% des patients présentant une poussée avaient déjà une supplémentation en vitamine D en place (tableau 7).

Dans 19.2% des cas, les patients rapportent une exposition solaire intensive avant la poussée (coups de soleil, journée à la plage ou au ski...) (tableau 10).

Nous avons collecté les données des index UV par l'intermédiaire de météo France et fait une corrélation avec la date de survenue de la poussée :

L'index UV médian le jour précédant la poussée était de 3,5 (2-5).

Sur les patients présentant une poussée en hiver, les index UV étaient particulièrement bas avec une médiane à 2 (1-2) la veille et à 1,4 (1-1,9) la semaine précédant la poussée.

En revanche, pour les poussées survenues en été, les index UV étaient plus élevés, avec une médiane à 6 (5-8) la veille et à 7,1 (5-7,4) la semaine précédant la poussée.

Exposition aux virus (tableau 10)

11,5% rapportent avoir été vacciné peu avant la poussée et 30,8% avoir eu un possible contage infectieux auprès d'enfant en bas âge (possible stimulation virale).

1 seul patient avait un antécédent de transfusion sanguine (4 ans auparavant).

Exposition aux toxiques (tableau 7 et 10)

Tabac/ Alcool

Avant la poussée, 38,5% des patients étaient des tabagiques actifs et 21,1% d'entre eux disent avoir modifié leur consommation peu avant la poussée : la moitié en l'augmentant, l'autre moitié en la diminuant.

Avant la poussée, 50% d'entre eux consommaient également de l'alcool régulièrement et 18,2% disent avoir modifié leur consommation peu avant la poussée : 66,7% en l'augmentant, 33,3% en la diminuant.

Mercure (tableau 7)

Avant la poussée, 2 patients (7%) avaient bénéficié d'une pose récente d'amalgame (plombage) dentaire.

Usage des cosmétiques

Avant la poussée, 7,7% des patientes utilisaient régulièrement du rouge à lèvres.

46,2% des patientes avaient réalisé une coloration capillaire peu avant la poussée de la maladie.

Toxiques (tableau 7)

5 patients (19,2%) déclaraient avoir fait des travaux de peinture eux-mêmes peu avant la poussée. 1 seul patient (3.8%) avait été exposé de façon répétée et intensive au solvant.

Le régime alimentaire (tableau 7 et 10)

Avant la poussée, 90% consommaient régulièrement des laitages, et 20,8% d'entre eux disent avoir modifié leur consommation peu avant la poussée, en la diminuant dans 80% des cas.

Avant la poussée, 100% déclaraient consommer régulièrement du poisson, et 16,6% d'entre eux disent avoir modifié leur consommation peu avant la poussée, tous en l'augmentant.

1 seul patient rapporte avoir consommé régulièrement de l'Echinacée et aucun de l'Alfalfa.

Facteurs hormonaux (tableau 8)

Avant la poussée, la majorité des patientes avaient une contraception par pilule progestative (46,2%) et aucune n'avait de pilule oestro-progestative. 41% des patientes n'avaient aucune contraception.

Avant la poussée, 13,6% des femmes avaient eu une grossesse : 33,3% dans les 6 mois et 66,7% dans l'année précédant la poussée.

Aucune patiente n'était porteuse de prothèse mammaire.

IV. DISCUSSION

IV.1. Rappel des résultats

IV.1.1. Le questionnaire

Nous avons créé un questionnaire, regroupant les facteurs d'exposition retrouvés dans notre revue de la littérature, d'une durée d'environ 30 minutes s'il est réalisé par interview en personne ou par téléphone.

L'adhérence des patients au questionnaire était bonne, puisque 100% des patients vus (interview en personne) et 94,5% des patients joints par téléphone ont accepté de répondre et terminé le questionnaire. Nous avons eu seulement 3 refus sur 164 patients contactés.

IV.1.2. Synthèse des prévalences des principaux facteurs d'exposition dans notre cohorte lupique bordelaise

On rappelle qu'il s'agit de 2 études différentes, dans 2 populations différentes, à 2 moments différents. Les patients du groupe « en poussée » font également partie du groupe « non en poussée » pour 22 d'entre eux. Les 2 groupes ne sont donc pas comparables.

Caractéristiques communes

Les patients de notre cohorte lupique sont des femmes dans plus de 80% des cas, tabagiques dans environ 40% des cas.

Dans la population « non en poussée » (questionnaire T0 sur les facteurs d'exposition avant le début de la maladie) :

Sur le plan professionnel, elles occupent majoritairement un poste d'employé (52,2%), mais 13,9% ont été exposées à l'agriculture au cours de leur carrière professionnelle. Seuls 4,4% ont potentiellement été exposés à la silice.

Sur le plan extra-professionnel, une exposition solaire prolongée et répétée pendant l'enfance est rapportée dans 48,5% des cas.

12,4% ont été exposés à des travaux de peintures dans le cadre d'un loisir et 13,9% ont vécu dans un environnement agricole avec une potentielle exposition aux pesticides.

46,3% des patients rapportent un stress psychologique important, survenant dans la majorité des cas dans les 5 ans précédant le diagnostic de la maladie.

Sur le plan des facteurs spécifiques aux femmes, il y a 32,3% d'utilisatrices régulières de colorations capillaires et 27,2% de rouges à lèvres avec une fréquence majoritairement élevée (>5 fois par semaine). Dans 20,8% des cas, il y a eu une grossesse dans les mois précédant le déclenchement de la maladie.

Dans la population « en poussée » (questionnaire T1 sur les facteurs d'exposition dans les mois avant la poussée) :

La population du groupe « en poussée » est globalement plus jeune (âge moyen : 34,7 ans +/-11 ans versus 46,1 ans +/-14,2 ans) et avec un lupus globalement plus récent (durée d'évolution moyenne : 8,4 ans +/-7,6 ans versus 13,4 ans +/-10 ans) que le groupe « non en poussée ».

Au niveau professionnel, 7,7% des patients ont été exposés de façon intensive à la peinture et 7,7% aux vernis dans les mois précédant la poussée.

Au niveau extra-professionnel, 19,2% des patients ont réalisé des travaux de peinture eux-mêmes dans les mois précédant la poussée.

19,2% ont eu une exposition prolongée aux UV peu avant la poussée.

Là encore, un stress psychologique important est un facteur souvent rapporté, puisqu'il est retrouvé dans 32% des cas dans les mois précédant la poussée.

Sur le plan des facteurs spécifiques aux femmes, 46,2% ont réalisé une coloration capillaire dans les mois précédant la poussée. Dans 13,6% des cas, il y a eu une grossesse dans les mois précédant la poussée.

IV.2. Discussion des résultats par rapport à la littérature : comparaison des prévalences d'exposition en population générale et lupique

IV.2.1. En ce qui concerne les facteurs environnementaux bien identifiés, avec des données solides dans la littérature

Les données socio-démographiques :

Concernant l'âge et le sexe : nos patients étaient majoritairement des femmes jeunes, avec des taux comparables aux autres cohortes lupiques.

Leur IMC était aux environs de 22,8 +/- 4,4 kg/m², ce qui va également dans le sens d'autres cohortes lupiques (Costedoat and al 25,6 +/-7 kg/m² ; Calvo-Alen and al 23,9 +/- 2,2 kg/m²) (91,92). Néanmoins, si l'on compare avec les données en population générale, selon les données de l'INSEE datant de 2003, l'IMC moyen des femmes françaises de 18 à 65ans est de 23,8 kg/m² et des hommes de 25 kg/m². Compte tenu de l'augmentation constante de la corpulence depuis les années 90, nous pouvons supposer que l'IMC actuel est bien supérieur.

Les patientes lupiques sont donc plutôt minces par rapport à la population générale.

Dans la littérature, les études se sont plutôt penchées sur l'association entre l'obésité et le lupus, se basant sur l'hypothèse d'une action pro-inflammatoire des adipokines. Les résultats restent controversés : certaines études rapportent un risque augmenté de lupus chez les patients avec un IMC élevé (93) ainsi qu'une maladie plus active avec, notamment, plus de néphrite lupique (94,95). En revanche, une étude plus récente de Stojan et al (96) observe pour la première fois un effet paradoxal avec une corrélation inverse entre augmentation de l'IMC et activité de la maladie.

A noter que nos patientes ont également pu donner de fausses déclarations, le poids n'étant pas vérifié par un médecin.

Concernant le niveau d'éducation dans notre cohorte,

Dans le groupe « non en poussée », 53% des patients sont titulaires du bac.

Dans le groupe « en poussée », nous retrouvons jusqu'à 61,5% de bacheliers, avec une majorité (50%) de patients ayant fait des études dans le supérieur. Les patients « en poussée » ont donc un niveau d'études un peu supérieur à ceux « non en poussée ».

Selon les données de l'INSEE de 2011 en population générale française, il y a 72% de bacheliers dans une génération. De plus, 38,7% des hommes et 47,2% des femmes de 25 à 34 ans font des études supérieures après le bac.

Que ce soit dans le groupe « non en poussée » ou « en poussée », le taux de bacheliers (53% et 61,5% respectivement) reste donc bien en dessous de la moyenne nationale, une grande partie des patients n'ayant pas le bac (47% et 38,5% respectivement).

Cette observation ne va pas dans le sens de la littérature, puisqu'il est plutôt décrit que les patients issus de milieux sociaux défavorisés ou avec un statut socio-économique bas présenteraient plus de poussées et un pronostic moins favorable de la maladie (74,76). Cependant, il s'agit d'un très petit échantillon (n=26) qui n'est peut être pas représentatif de la population en poussée.

En revanche, l'implication de ces facteurs dans le déclenchement de la maladie n'est pas décrite.

Concernant la contraception dans notre cohorte,

Dans le groupe « non en poussée », avant le début de la maladie, la prise de pilule est seulement de 36,7% (il s'agit d'une pilule oestro progestative dans 86,3% des cas) et 40% n'ont pas de contraception.

Cela est nettement inférieur par rapport aux données en population générale, puisque, selon les données INED 2010, parmi le 20-29 ans, les femmes françaises utilisent la pilule dans plus de 60% des cas (oestro-progestative et progestative indifférenciée), et seulement 3% d'entre elles n'ont aucune contraception.

Nous pouvons supposer que cela réside dans le fait que beaucoup de patientes lupiques sont jeunes au diagnostic et ne prennent pas de contraception car elles n'ont pas encore toutes de relations sexuelles. Il faut également prendre en compte le fait qu'il existe certaines patientes avec un diagnostic très tardif de lupus, après la ménopause, qui ne prenaient donc plus de contraception.

Néanmoins, dans le groupe « en poussée », seulement 59% des patientes ont une contraception, ce qui implique que 41% d'entre elles n'ont pas de contraception avant la poussée. Nous remarquons qu'aucune ne reçoit de pilule oestro-

progestative par crainte des poussées de la maladie et des phénomènes thrombo-emboliques dans le cadre d'un SAPL associé.

Nous pouvons supposer que ce taux faible de prise de contraception au cours de la maladie réside dans la volonté des patientes ; une hypothèse serait une moins bonne tolérance des contraceptifs (notamment la pilule progestative avec plus d'effets secondaires).

Concernant la consommation tabagique :

Dans notre cohorte, il y a environ 40% de tabagiques (40,9% groupe « non en poussée » et 38,5% groupe « en poussée »), ce qui est similaire à la population générale française puisque, selon les données INSEE 2010, parmi les 26-34ans, il y a 35% de fumeurs quotidiens chez les femmes et 49% chez les hommes.

En revanche, par rapport aux autres cohortes lupiques, nos patientes sont plus souvent tabagiques (40,9% contre 14 à 22,6% dans les études) se rapprochant plus des chiffres en population générale.

Concernant l'exposition à la silice, dans l'étude de Parks et al en 2002 (34), est associée à une augmentation du risque de LES selon un effet dose (exposition modérée OR 2,1, IC 95% (1,1–4,0), exposition forte OR 4,6, IC 95% (1,4–15,4)).

Au final, dans notre cohorte, nous retrouvons peu d'exposition potentielle à la silice au cours de la vie professionnelle (4,4% seulement), ce qui se rapproche des taux retrouvés en population générale française. En effet, la prévalence d'exposition professionnelle à la silice cristalline libre dans la population des travailleurs en France tous statuts confondus (salariés, indépendant...) a été estimée en 2007 à 3,10% pour l'ensemble de la population (5,60% chez les hommes et 0,33% chez les femmes) (97).

Nous remarquons donc que les travailleurs les plus exposés à la silice sont des hommes. Or, dans notre cohorte, il y avait 87,6% de femmes et s'agissant d'une petite population (n=137), nous pouvons manquer de puissance pour mettre en évidence une association. De plus, nous pouvons avoir manqué des expositions potentielles à la silice par manque de déclaration des sujets (ignorance de leur exposition à la silice) ou par défaut de la méthode d'évaluation de l'exposition (mauvaise description de l'intitulé de poste, absence de prise en compte de la variabilité des expositions à l'intérieur d'un emploi).

Concernant l'exposition solaire : Dans des études expérimentales, les radiations UV ont montré des effets immuno-modulateurs certains, passant par la stimulation des lymphocytes Th2 et l'inhibition des Th1, induisant une production de cytokines pro-inflammatoires (IL10) et de cellules T régulatrices (98,99).

L'exposition aux UV-B (280-315nm), en particulier, est rattachée à un risque de lupus et de mortalité plus élevée (12,57,58) et à un déclenchement de poussées de la maladie qui serait dose dépendante (59).

Néanmoins, en pratique, ces expositions restent difficilement quantifiables par un questionnaire standardisé. Dans notre étude, la question portant sur « l'exposition solaire répétée et intensive pendant l'enfance et l'adolescence » ramenait une réponse positive dans 48,5% des cas, ce qui n'est pas négligeable par rapport aux autres facteurs d'exposition. Cependant, cette exposition reste très subjective et difficilement comparable, certains patients rapportant avoir grandi dans des pays exposés à de forts rayonnements UV (Afrique, DOM TOM), d'autres rapportant avoir passé des journées entières à la plage sans protection solaire.

Lors des poussées de la maladie, nous notons que les index UV étaient moins élevés en hiver (médiane la semaine précédant la poussée à 1,4 (1-1,9) versus 7,1 (5-7,4) en été) suggérant l'implication d'autres facteurs environnementaux déclenchant les poussées à cette période de l'année (notamment virus ? exposition aux toxiques car plus de travaux de rénovation intérieure ? modification du régime alimentaire et des habitudes ?).

IV.2.2. En ce qui concerne les facteurs d'exposition professionnelle et environnementale restant plus controversés

Les évènements de vie négatifs induisant un stress psychologique important sont très souvent rapportés par les patients dans notre cohorte, que ce soit avant le début de la maladie (46,3%) ou avant les poussées (32%).

Néanmoins, cette donnée reste très difficilement quantifiable et subjective. Les patients rapportent, en effet, des événements stressants très divers (stress au travail, décès ou maladie d'un proche, problème financier ou conjugaux, agression

physique...), survenant parfois de nombreuses années avant le déclenchement de la maladie (jusqu'à 15 ans dans notre cohorte).

Dans la littérature, le rôle des événements de vie négatifs stressants dans le déclenchement des maladies auto immunes reste controversé. Ils sont rattachés à une augmentation du risque pour certaines maladies telles le Basedow et le diabète insulino-dépendant (100,101), mais cette piste n'a pas encore été explorée spécifiquement dans le lupus. En revanche, deux études rapportent son rôle dans les poussées de la maladie. En effet, dans l'étude de Stojanovich et al (102), parmi 120 patients lupiques, 75,8 % des patients reconnaissent le facteur stress comme étant le principal facteur déclenchant des poussées. Dans celle de Pawlak et al (103), on retrouve une association significative entre poussée du lupus et stress psychologique.

Concernant le régime alimentaire :

La consommation d'alcool et la carence en vitamine D restent les facteurs d'exposition les mieux décrits et les plus retrouvés dans notre cohorte.

La consommation d'alcool,

Dans notre cohorte, dans le groupe « non en poussée », 5,1% des patients déclarent consommer de l'alcool quotidiennement, ce qui est semblable aux données en population générale française puisque, selon les données INSEE 2010, parmi les 26-34 ans, il y a 7% des hommes et <5% des femmes consommant de l'alcool quotidiennement.

En revanche, par rapport aux autres cohortes lupiques, nos patientes consomment plus d'alcool (36,5% contre 10% des cas), se rapprochant plus des chiffres en population générale.

A dose modérée, la consommation alcoolique est associée dans certaines études à une diminution du risque de lupus (OR 0,72, IC 95% (0,547-0,954)) (88). De même, dans une cohorte prospective récente, Barbhaiya and al trouvait une forte relation inverse entre consommation modérée à long terme d'alcool (≥ 5 grammes ou 0,5 verre / jour) et la survenue d'un lupus (HR 0,61, IC à 95% 0,41-0,89) (104). En revanche, dans l'étude prospective de Formica et al (105), il n'y avait pas

d'association entre la consommation actuelle ou passée d'alcool et la survenue du lupus.

Cependant, les études cas-témoins à ce sujet sont sujettes à des biais de mémorisation, les patients étant interrogés sur leur consommation d'alcool avant la maladie.

De plus, la difficulté majeure des méta-analyses qui en découlent réside dans la diversité du mode de recueil des données quantitatives concernant la consommation d'alcool. Ainsi, l'unité de consommation d'alcool était différente selon les études et les pays (106–108) , les rendant difficilement comparables et l'analyse en sous groupe impossible. Dans la méta-analyse de Wang et al (88), nous retrouvons ainsi des unités d'alcool définies en jour/ semaine, verres/semaine, grammes/mois et unités/semaine.

La consommation de certaines plantes telle la luzerne riche en L-canavanine, un amino-acide agit sur les lymphocytes T et interfère ainsi avec la synthèse d'anticorps et la prolifération lymphocytaire (109).

Des études menées chez des singes (110,111), puis des humains volontaires (112), ont ainsi montré que l'ingestion de germes d'Alfalfa (luzerne) pouvait induire des syndromes auto-immuns lupus-like (avec FAN, anti-ADN et diminution du complément), régressifs à l'arrêt de la consommation.

Des modèles murins auto-immuns nourris avec de la L-carvanine développent plus d'anticorps et plus d'atteintes rénales sévères (113).

Deux patients atteints de lupus cliniquement et biologiquement quiescent ont également présenté une poussée lors de l'ingestion de pilules à base d'alfalfa (114).

L'échinacée est une plante souvent utilisée en phytothérapie dans des pastilles pour la gorge ou en compléments alimentaires visant à prévenir les rhumes (115–117). On lui attribue des effets immuno-stimulants passant par les lymphocytes NK, les neutrophiles et les monocytes (118,119) qui sont alors significativement augmentés dans la moelle osseuse et la rate après 1 semaine de traitement (120). Dans la littérature, une série de patients lupiques qui prenaient de l'échinacée quotidiennement a présenté une poussée de la maladie (121).

Néanmoins, la consommation de ces plantes (luzerne, échinacée) est anecdotique dans notre cohorte et elles restent consommées en faible quantité. Elle ne paraît donc pas constituer un facteur d'exposition d'intérêt majeur.

Concernant l'exposition potentielle à des agents infectieux via :

Les vaccinations :

Dans notre cohorte, 14,8% des patients rapportent avoir été vacciné peu avant le début de la maladie. Cela paraît important, mais difficilement interprétable car il s'agit de toutes les vaccinations confondues, et réalisées de 1 mois à 1 an avant le début des symptômes (imputabilité ?). De plus, nous ne connaissons pas la prévalence des différentes vaccinations en population générale.

Les vaccins sont considérés comme des facteurs déclenchant potentiels de poussée lupique, du fait de leur contenu bactérien, viral, des solvants ou des adjuvants susceptibles de déclencher une réponse auto-immune inappropriée. Il s'agit surtout de cas rapportés et aucune étude n'a pu établir une relation de causalité entre une vaccination récente et la survenue d'une poussée lupique. Le risque théorique d'induire un lupus par le biais de la vaccination existe cependant et peu d'études sont disponibles quant à l'innocuité des vaccins dans une population de patients lupiques. On dénombre quelques études notamment concernant la vaccination contre influenza, pneumocoque et HPV, sans qu'une association avec le lupus ne soit mise en évidence (84,122,123).

Les transfusions sanguines : Les transfusions pourraient représenter un risque de transmission d'agent infectieux et sont associées à une augmentation du risque de développer un lupus dans l'étude de Bengsston et al (OR=2.3, IC 95% (0,9-5,8)) (82).

Dans notre cohorte, les transfusions avant le début de la maladie (9,4%) ou peu avant la poussée (5,3%) restaient peu nombreuses.

Concernant l'exposition aux toxiques chimiques :

Dans notre cohorte, les principaux facteurs d'exposition ressortant avec une prévalence un peu supérieure sont la peinture, les solvants, l'agriculture et les

pesticides. Ces expositions étaient professionnelles ou extra-professionnelles, auxquels cas les patients rapportaient par exemple avoir fait des travaux de peinture eux-mêmes à la maison pendant plusieurs jours voir mois (exposition à la peinture), avoir vécu dans un environnement agricole (exposition à l'agriculture) avec des champs traités à proximité du domicile ou avoir eux-mêmes traité leur jardin avec des insecticides (exposition aux pesticides).

Malheureusement, nous ne disposons d'aucune donnée sur ces facteurs d'exposition en population générale.

Néanmoins, il existe des études dans la littérature suggérant l'implication de ces expositions aux toxiques dans les maladies auto-immunes.

Les solvants sont des liquides qui ont la propriété de dissoudre d'autres substances solides, liquide ou gazeuse. Ils sont divisés en 2 catégories : les solvants organiques (contenant des atomes de carbone) et inorganiques. Les solvants organiques sont utilisés dans des secteurs très variés tels que le nettoyage à sec (par exemple tetrachloroethylene), les diluants de peinture (toluene, turpentine), les décapants, les dissolvants et les solvants colle (acetone, methyl acetate, ethyl acetate), les détergents (citrus turpenes), les parfums (ethanol), les vernis à ongles.

Dans les modèles murins, l'exposition à de l'eau contaminée par du solvant trichloroethylene provoquait une accélération de la réponse auto-immune (augmentation de la production d'anticorps antinucléaires et d'immunoglobuline) (124).

Néanmoins, peu d'études ont été menées à ce sujet chez l'homme. Dans celle de Barragan-Martinez et al (13), l'exposition à des solvants organiques est associée à un risque augmenté de sclérodémie, de vascularite et de sclérose en plaques (OR 1,54; IC 95% (1,25–1,92); p= 0,001), sans qu'il n'y ait été retrouvé d'association significative avec le lupus. Cependant, dans l'étude de Cooper et al (12), certaines tâches impliquant des solvants, comme l'application de vernis à ongles dans le cadre d'une activité professionnelle, seraient associées à un risque de lupus (OR 10,2; IC 95% (1,3-81,5)).

Le travail agricole semble associé, dans plusieurs études, à un risque augmenté de maladie auto-immune (125,126), possiblement en raison de l'exposition aux

pesticides qui est, par ailleurs, corrélée avec la positivité des marqueurs biologiques d'auto-immunité (127).

Un pesticide est une substance chimique ou un mélange de substances chimiques utilisé pour tuer les organismes considérés comme nuisibles. Ce terme générique rassemble les insecticides, les fongicides, les herbicides, les parasitocides et donc autant de substances différentes. Leur utilisation concerne donc de nombreux secteurs d'activité et notamment le domaine agricole avec autant de niveaux d'expositions différents qu'il existe de forme concrète d'exercice de l'activité agricole (agriculteur, salarié, prestataire de service...), ce qui complique l'évaluation de l'exposition.

Dans l'étude de Cooper et al (78), on retrouve une association significative entre le fait de mélanger des pesticides dans le cadre d'un travail agricole et le lupus (OR 7,4, IC 95% 1,4-40). Dans celle de Parks et al (79), le fait d'appliquer des insecticides est associé au lupus, d'autant plus que la fréquence et la durée d'application sont élevées (HR 2,04, IC 95% (1,17- 3,56) pour ≥ 6 fois par an; HR 1,97, IC 95% (1,20- 3,23) pour ≥ 20 ans).

En revanche, dans celle de Cooper et al (12), on ne retrouve pas d'association significative entre exposition aux pesticides et lupus (OR 1,1, IC 95% (0,43- 3,0)).

Enfin, dans une étude plus récente de Parks et al (128) , qui s'est intéressée aux facteurs d'exposition précoce dans l'enfance, et notamment aux lieux de résidence avant l'âge de 14 ans, le lupus est associé à l'utilisation plus fréquente de pesticides (au moins une fois par mois OR 2,3, IC 95% (1,3 - 4,1)) et à une résidence agricole précoce et prolongée (exposition à la ferme parentale OR 1,8, IC 95% (1,1- 3,0) contre aucun).

Concernant l'usage de cosmétiques :

Dans notre cohorte, l'usage des cosmétiques est répandu, puisque, avant le début de la maladie, près d'un tiers des patientes sont des utilisatrices régulières de colorations capillaires et rouge à lèvres. Aussi, dans les mois précédant une poussée, 46,2% ont réalisé une coloration capillaire, ce qui n'est pas négligeable. Néanmoins, nous ne disposons pas d'information sur le type de coloration utilisée (permanentes, semi permanentes, temporaires...).

Peu d'études épidémiologiques se sont penchées sur des facteurs environnementaux dont l'exposition touche avant tout les femmes, tels les cosmétiques. Nous ne disposons pas non plus de donnée en population générale.

Or, le rouge à lèvres contient une grande variété de substances chimiques comme l'éosine, l'acide 2-octynoïque (xénobiotique), et des phtalates qui ont été reliés avec un risque augmenté de maladie autoimmune in vitro et chez l'animal (129–131).

L'absorption privilégiée du rouge à lèvres à travers la muqueuse buccale et l'ingestion orale pourraient également favoriser le processus.

Une seule étude cas témoins a été menée chez l'homme, celle de Wang et al (80), retrouvant une association significative entre le lupus et le fait d'utiliser du rouge à lèvres au moins 3 fois par semaine (OR 1,71, IC 95%(1,04–2,82)). Cette tendance se majore avec un jeune âge à l'introduction du rouge à lèvres (<16 ans; OR 1,95, IC 95% (1,01–3,76), $p = 0.02$) et avec une plus grande fréquence d'utilisation (7 fois/semaine; OR 1,75, IC 95% (0,89–3,44), $p = 0.07$).

Les colorations capillaires permanentes, comme le tabac, contiennent des acides aromatiques (hydrazine) qui pourraient être absorbés via le scalp et métabolisés par acétylation. Les études à ce sujet retrouvent des résultats discordants.

Une forte association (OR 7.2) entre l'utilisation de colorations capillaires et certaines maladies auto immunes (lupus, sclérodermie, polymyosite, connectivité indifférenciée) a été rapportée dans l'étude de Freni-Titulaer et al (132). De même, on retrouve une petite augmentation de risque de lupus chez les femmes utilisatrices de colorations capillaires dans l'étude de Cooper et al (83) (OR 1,5, IC 95% (1,0-2,2)), se majorant avec la durée d'utilisation (vs non utilisateurs, OR 1,7, IC 95% (1,0-2,7) pour 6 ans et plus).

Néanmoins, cette association n'est pas retrouvée dans d'autres études (82,133–136)).

Concernant l'exposition aux métaux lourds comme le mercure :

Dans notre cohorte, 56,6% des patients étaient porteurs d'au moins un amalgame dentaire avant le début de la maladie. Ce chiffre est difficilement interprétable puisqu'il n'existe pas de données en population générale, mais il s'agit d'un acte

dentaire qui était assez fréquent avant le remplacement par les composites depuis une quinzaine d'années. Dans l'amalgame conventionnel, le mercure représente un peu plus de 50% en poids du mélange avec la poudre d'alliage.

Or, une auto-immunité induite par le mercure et compliquée de glomérulonéphrite a été décrite chez des modèles de souris lupiques (137–139).

Chez l'homme, plusieurs études confirment cette tendance en retrouvant une association avec le lupus lors d'une exposition professionnelle au mercure (11,12,81).

Concernant les prothèses mammaires :

La pose de prothèse mammaire s'est largement développée à partir des années 60 et des études ont souligné leurs risques à long terme, évoquant des cancers du sein, des hémopathies et sarcomes (140,141), ainsi que des connectivites dans plusieurs cas rapportés (142–144).

Néanmoins, de nombreuses études, dont des méta-analyses, ont, par la suite, infirmé cette hypothèse, ne retrouvant pas d'association entre les implants mammaires et la survenue de connectivite (145–147). Dans notre cohorte, aucune patiente n'était d'ailleurs porteuse de prothèse mammaire.

IV.3. FORCES ET LIMITES

IV.3.1. L'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle descriptive, transversale, avec des données rétrospectives correspondant à un faible niveau de preuve scientifique. L'intérêt de notre étude est de faire une synthèse de la littérature sur les facteurs d'environnement dans le lupus et de développer un questionnaire adapté à ce sujet. Nous avons également testé notre questionnaire et sa faisabilité auprès des patients lupiques de notre cohorte bordelaise, afin de préparer le terrain à de futures études cas/ témoin à ce sujet.

IV.3.2. Biais de l'étude

IV.3.2.1 Biais de sélection

Il existe indéniablement un biais de sélection de par la nature même de cette étude. En effet, il s'agit d'une étude monocentrique, menée en centre hospitalo-universitaire, recrutant des patients avec une maladie potentiellement plus sévère, plus active.

IV.3.2.2 Biais de mémorisation

Le recueil des données étant rétrospectif, les patients devaient se rappeler d'informations datant de 6 mois (dernière poussée) à plusieurs années (avant le début de la maladie). Ce délai apparaît comme un potentiel biais de mémorisation responsable de perte d'informations.

IV.4. PERSPECTIVES : les voies d'amélioration du questionnaire

IV.4.1. Le recueil de données dans notre questionnaire et dans la littérature

Dans la plupart des études épidémiologiques analysant les facteurs d'environnement dans le lupus (11,12,82,83,148), le recueil de donnée permettant le meilleur taux de réponse est l'interview en personne avec des taux aux alentours de 93% pour les patients lupiques éligibles et de 75% pour les témoins (83,148).

Pour les interview téléphoniques, dans l'étude de Cooper et al 2010 (12), le taux de participation des témoins éligibles n'est que de 27%(n=253/990). Le taux de participation des patients lupiques est inconnu (n=258/X ?).

Quant à la participation à des questionnaires par mail, dans l'étude de Bengtsson et al 2002 (82), le taux de réponse chez les patients lupiques est de 93%, mais seulement de 53% chez les témoins.

Dans notre cohorte lupique, nous avons des résultats similaires. Nous avons 255 patients éligibles. Parmi eux, 53,7% ont répondu, ce qui correspond à :

-100% des patients vus (interview en personne) (n=22/22)

-94,5% des patients joints par téléphone (interview téléphonique) (n=104/110)

-47,3% des patients joints par mail (n=9/19)

-40% des patients joints par courriers (n=2/5)

Les avantages et inconvénients de chacune de ces méthodes d'évaluation de l'exposition sont décrits dans le tableau 9.

Tableau 11 : Avantages et inconvénients des différents recueils de données

| Recueil de données | Avantages | Inconvénients |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interview en personne ou téléphonique | <ul style="list-style-type: none">-Assistance si besoin par une équipe formée-Options de contrôle qualité (possibilité de vérifier la logique des réponses, et la cohérence)-Plus compréhensible-Plus détaillé-Possibilité d'ajouter des modules pour les questionnaires de suivi-Plus de réponse | <ul style="list-style-type: none">-Coût-Long pour le patient |
| Mail ou auto-questionnaire | <ul style="list-style-type: none">-Moins coûteux-La qualité des données peut être améliorée en rappelant le patient pour des précisions ou en le questionnant lors d'une visite de suivi-Possibilité d'ajouter des modules pour les questionnaires de suivi | <ul style="list-style-type: none">-Moins de réponses-Peu détaillé-Pas de feedback-Pas d'assistance si besoin, pas de contrôle qualité des réponses (seulement à postériori),-Peut devenir coûteux si besoin de rappeler pour faire préciser le patient |
| Questionnaire assisté par ordinateur | <ul style="list-style-type: none">-Plus détaillé-Possibilité de faire des connexions avec des modules en fonction des réponses-Possibilité d'un contrôle automatique de la qualité des réponses | <ul style="list-style-type: none">-Coût-Programmation longue et coûteuse-Importance du design et de la programmation-Long pour les patients-Moins accessible à certaines personnes (personnes âgées ?) |

IV.4.2. La méthode d'évaluation du risque en épidémiologie

Le développement d'outils permettant d'évaluer les expositions professionnelles est nécessaire pour améliorer la connaissance et la surveillance des risques professionnels. Une évaluation valide et suffisamment précise des expositions est primordiale. En effet, la probabilité de détecter une association entre une exposition et une maladie dépend de la qualité de l'évaluation de l'exposition. Aussi, une évaluation imprécise amène à une dilution des effets et diminue la puissance de l'étude.

Dans les études épidémiologiques, les méthodes les plus couramment utilisées pour le recueil de données rétrospectif sont (149–151) :

-l'utilisation des intitulés d'emploi : histoire professionnelle complète (liste de tous les emplois exercés au cours de la vie active, avec pour chacun la profession, le secteur d'activité et les dates).

-la déclaration des sujets sur l'exposition : les questionnaires peuvent comporter, en dehors de l'histoire professionnelle, des questions sur des expositions spécifiques à des substances (nom, classe du produit).

- l'évaluation par experts à partir de questionnaires : l'évaluation des expositions est réalisée par des experts en hygiène industrielle spécialement formés (chimistes, hygiénistes industriels, médecins du travail), à partir des questionnaires complétés par les patients.

- les matrices emplois-expositions : tableau dont un axe correspond aux intitulés d'emplois (en général un croisement profession/ branche d'activité), et l'autre axe aux nuisances. Les cellules à l'intersection de chaque emploi et de chaque nuisance indiquent la présence, l'intensité, la fréquence et la probabilité d'exposition à un agent spécifique. Lorsqu'on croise ces matrices avec des histoires professionnelles individuelles, les expositions sont ensuite attribuées automatiquement aux individus en fonction de leurs intitulés d'emploi.

Pour mesurer des expositions plus récentes, voire actuelles, on peut utiliser :

- les bases de données d'exposition : Données individuelles d'exposition entrées sur un registre informatisé, sur plusieurs années.

-les biomarqueurs (ou biométrie) : mesure directe sur les sujets (dans les urines, sang, tissus, ongles, cheveux) des agents d'exposition exogènes.

Enfin, d'autres méthodes plus spécifiques comme la modélisation par technique de géolocalisation sont utiles pour certaines expositions (152).

Les avantages et inconvénients de chacune de ces méthodes d'évaluation de l'exposition sont décrits dans le tableau 10.

Parmi elles, celle qui semble constituer la meilleure approche de nos jours est l'évaluation d'exposition par expertise, mais reste imparfaite.

Tableau 12 : Avantages et inconvénients des différentes méthodes d'évaluation de l'exposition

| Méthodes d'évaluation de l'exposition | Avantages | Inconvénients |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liste d'intitulés d'emplois | -Bonne qualité, même sur de longues périodes | -Ne permet pas d'étudier des expositions à des substances spécifiques |
| Déclarations des sujets | -Permet d'étudier des expositions multiples et/ou de courte durée | -Grande variabilité entre les sujets pour rapporter une exposition de façon fiable -Biais de mémorisation -Erreurs de classement, sauf pour certaines nuisances faciles à identifier |
| Evaluation par expertise | -Evaluation au niveau individuel prenant en compte les tâches réellement effectuées et les conditions effectives d'exposition -Précision -Limite les erreurs de classement -Non limité aux hypothèses fixées à priori | -Procédure lourde et coûteuse (interrogatoire, élaboration du questionnaire, formation et encadrement des enquêteurs) -Difficile à mettre en oeuvre dans des études de taille importante -Les experts ne sont pas familiarisés avec le métier, ne connaissent pas les conditions de travail spécifique à chaque industrie -Grande variabilité pour rapporter une exposition fiable (fait un peu mieux que la déclaration par sujets) -Moins performant sur des substances, plutôt que des classes de produits -Non adapté aux expositions ou travail de courte durée |
| Matrices d'exposition | -Informations plus précises et plus spécifiques sur les expositions que le simple intitulé d'emploi -Ne nécessite que les intitulés d'emploi et peut donc être utilisé à grande échelle (quand les autres méthodes sont inapplicables) -Automatisation du processus d'attribution de probabilité d'exposition | -Peu sensible, font moins bien que la déclaration des sujets - Non adapté aux métiers ou exposition non inclus dans les matrices ou groupés - Ne tient pas compte de la variabilité des expositions à l'intérieur d'un emploi ; elles entraînent des erreurs de classement (mais non différentielles) |
| Bases de données d'exposition | -Possibilité d'étudier des doses cumulatives d'exposition puisque les données individuelles sont disponibles dans le registre informatisé sur plusieurs années (ex : radiation, silice...) | -Ne tient pas compte de la variabilité des expositions (erreur de classement) -Non adapté si pas de mesures pour une exposition spécifique d'un métier spécifique. -Biais de mesures (différentes dans chaque industrie... il faudrait renseigner les méthodes de mesure dans la base de données pour pouvoir ajuster par la suite) |
| Déterminants d'exposition | -Améliore la formulation des questions et son interprétation par des déterminants d'exposition (ex : matériaux de construction du site, automatisation, types de machines, localisation géographique, travail en intérieur ou extérieur, ventilation, contact cutané, tenues de protection...) -Permet, dans certains cas, de préciser le niveau d'exposition | |
| Biométrie | -Mesure quantitative -Précision | -Technique de laboratoire devant être validée, reproductible -Coût -Accessibilité à la population cible (difficile à grande échelle avec une grande répartition géographique) -Dépend de la 1/2 vie de l'agent : notion de time-window (intérêt surtout pour les expositions récentes) |
| Modélisation par technique de géolocalisation | -Identifier des populations cibles (cas versus témoins) par rapport à une exposition spécifique -Identifier une source d'agent d'exposition si non connue (eau, sous sol...) -Estimer le niveau d'exposition par des modèles source-récepteur | -Accessibilité -Coût -Equipe multidisciplinaire (géographe, scientifique géospatial, épidémiologiste) pour le fonctionnement, recueil, interprétation des données. |

IV.4.3. Les voies d'amélioration

Pour les recueils de données, celui permettant la meilleure adhérence du patient et le meilleur taux de réponse reste l'interview en personne. Il permet également une assistance si besoin et un contrôle de la qualité des réponses. Néanmoins, cela reste une méthode longue et coûteuse (coût financier et humain).

Pour l'évaluation de l'exposition, toutes les méthodes peuvent avoir une faible validité et fiabilité, que ce soit par les sujets ou par les experts. De ce fait, il est nécessaire qu'elles soient attentivement désignées, en utilisant des techniques pour améliorer leur performance.

Ces techniques d'amélioration pourraient combiner différents moyens d'évaluation :

La méthode la plus faisable et accessible serait d'associer questionnaires (déclaration des sujets) et mesures (biométrie) :

- La Déclaration des sujets devrait comprendre des questionnaires orientés et désignés pour améliorer la fiabilité, ce qui implique de :

- Nommer des agents d'exposition qui font appel aux sens (odorat : solvants, poussière/ ouïe : vibration, bruit...) et sont ainsi plus faciles à se souvenir,
- Nommer avec des noms compréhensibles/ adaptés aux travailleurs (ex : « gaz et huiles », « dégraissants »...) plutôt que de nommer des substances (« chromiome », « imidazoline »),
- Impliquer une tâche (« pesticides appliqués par soi même ou par les autres »),
- Introduire un moyen de comparaison avec d'autres tâches/ postes (ex : « niveau de bruit sonore par rapport aux ouvriers sur les machines ? »),
- Introduire des « déterminants d'exposition » dans les questionnaires pour sensibiliser les réponses : cela améliore la formulation des questions et son interprétation (ex : matériaux de construction du site, automatisation, types de machines, localisation géographique, travail en intérieur ou extérieur, ventilation, contact cutané, tenues de protection...),
- A noter que l'âge, le sexe, la durée d'emploi, le statut socioéconomique, l'éducation, la langue et la durée de la maladie ne semblent pas influencer pas sur le biais de mémorisation (153).

-L'évaluation d'exposition par expertise: pour améliorer sa fiabilité, les experts doivent être orientés par l'accès aux informations des déclarations du sujet et à leurs conditions de travail.

L'évaluation de l'exposition passant par des mesures quantitatives (biométrie) est difficile d'application dans les études avec une grande population (coût, accessibilité, logistique) mais permettrait d'améliorer les techniques de mesures et d'alimenter les bases de données d'expositions, offrant une nouvelle génération de méthodes d'évaluation du risque dans les études cas témoins. Elle pourrait être intéressante en particulier dans les poussées de la maladie, à la recherche d'expositions récentes (notion de time window dépendant de la $\frac{1}{2}$ vie de l'agent) à certains toxiques (mercure, benzène, pesticides...) (153).

V. CONCLUSION

Identifier les facteurs d'expositions environnementaux et professionnels impliqués dans le déclenchement et les poussées du lupus représente un enjeu important pour faire progresser notre compréhension de la pathogenèse de la maladie et pour développer des stratégies visant à prévenir la maladie et ses poussées, en particulier chez les personnes considérées à haut risque.

Il existe déjà des données solides dans la littérature épidémiologique concernant l'association entre la silice, le tabagisme, les contraceptifs oraux, et un risque accru de lupus.

Plus récemment, d'autres facteurs environnementaux, tels le stress psychologique, les radiations UV, les infections, les vaccins, les solvants, les pesticides, les métaux lourds et l'utilisation de certains cosmétiques ont été décrits comme pouvant augmenter le risque de lupus, mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Bien que les données s'accumulent, la littérature actuelle reste difficile à interpréter en raison de difficultés méthodologiques pour évaluer l'exposition, les facteurs de confusion potentiels, l'hétérogénéité et la prévalence relativement rare de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Criswell LA. The genetic contribution to systemic lupus erythematosus. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):176-83.
2. Deng Y, Tsao BP. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol.* déc 2010;6(12):683-92.
3. Block SR, Winfield JB, Lockshin MD, D'Angelo WA, Christian CL. Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. *Am J Med.* oct 1975;59(4):533-52.
4. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* mars 1992;35(3):311-8.
5. Guerra SG, Vyse TJ, Cunninghame Graham DS. The genetics of lupus: a functional perspective. *Arthritis Res Ther.* 29 mai 2012;14(3):211.
6. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* mars 2010;9(5):A277-287.
7. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* mai 2006;85(3):147-56.
8. Durán S, Apte M, Alarcón GS, LUMINA Study Group. Poverty, not ethnicity, accounts for the differential mortality rates among lupus patients of various ethnic groups. *J Natl Med Assoc.* oct 2007;99(10):1196-8.
9. Jiang F, Li S, Jia C. Smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and cumulative meta-analysis. *Clin Rheumatol.* nov 2015;34(11):1885-92.
10. Hanlon P, Avenell A, Aucott L, Vickers MA. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R3.
11. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum.* nov 2006;54(11):3648-54.
12. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD, et al. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology.* 1 nov 2010;49(11):2172-80.
13. Barragán-Martínez C, Speck-Hernández CA, Montoya-Ortiz G, Mantilla RD, Anaya J-M, Rojas-Villarraga A. Organic Solvents as Risk Factor for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chaturvedi S, éditeur. *PLoS ONE.* 19 déc 2012;7(12):e51506.
14. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwoh CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum.* sept 1995;38(9):1260-70.

15. Colangelo K, Haig S, Bonner A, Zelenietz C, Pope J. Self-reported flaring varies during the menstrual cycle in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Rheumatol Oxf Engl. avr* 2011;50(4):703-8.
16. Seillet C, Laffont S, Trémollières F, Rouquié N, Ribot C, Arnal J-F, et al. The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor α signaling. *Blood*. 12 janv 2012;119(2):454-64.
17. Grimaldi CM, Cleary J, Dagtas AS, Moussai D, Diamond B. Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J Clin Invest*. juin 2002;109(12):1625-33.
18. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2550–2558.
19. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 15 déc 2005;353(24):2539-49.
20. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J Autoimmun*. mai 2010;34(3):J287-299.
21. Clowse MEB. Lupus Activity in Pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am*. mai 2007;33(2):237-52.
22. Arnsion Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*. mai 2010;34(3):J258-265.
23. Ueda T, Mizushige K, Aoyama T, Tokuda M, Kiyomoto H, Matsuo H. Echocardiographic observation of acute myocarditis with systemic lupus erythematosus. *Jpn Circ J*. févr 2000;64(2):144-6.
24. Hardy CJ, Palmer BP, Muir KR, Sutton AJ, Powell RJ. Smoking history, alcohol consumption, and systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(8):451–455.
25. Nagata C, Fujita S, Iwata H, Kurosawa Y, Kobayashi K, Kobayashi M, et al. Systemic lupus erythematosus: a case-control epidemiologic study in Japan. *Int J Dermatol*. mai 1995;34(5):333-7.
26. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1363–1370.
27. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. mars 2004;50(3):849-57.
28. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and systemic lupus erythematosus: A smoking gun? *Autoimmunity*. janv 2005;38(7):541-7.
29. Boeckler P, Cosnes A, Hedelin G, Lipsker D. Association of cigarette smoking but not alcohol consumption with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2009;145(9):1012–1016.

30. Rubin RL. Effect of Cigarette Smoke on Autoimmunity in Murine and Human Systemic Lupus Erythematosus. *Toxicol Sci.* 15 juin 2005;87(1):86-96.
31. Erasmus LD. Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *South Afr J Lab Clin Med Suid-Afr Tydskr Vir Lab- En Kliniekw.* sept 1957;3(3):209-31.
32. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Nizdo EH, Churchill AR, Zeiss EA. Silica, silicosis, and progressive systemic sclerosis. *Br J Ind Med.* déc 1985;42(12):838-43.
33. Cowie RL. Silica-dust-exposed mine workers with scleroderma (systemic sclerosis). *Chest.* août 1987;92(2):260-2.
34. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, Sanderson WT, Dement JM, Cohen PL, et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: A population-based, case-control study in the Southeastern United States. *Arthritis Rheum.* juill 2002;46(7):1840-50.
35. Sohn AP. The significance of antinuclear antibodies in Reno, Nevada. *Rocky Mt Med J.* mars 1972;69(3):51-3.
36. Balluz L, Philen R, Ortega L, Rosales C, Brock J, Barr D, et al. Investigation of systemic lupus erythematosus in Nogales, Arizona. *Am J Epidemiol.* 2001;154(11):1029–1036.
37. Jones DR, Hopkinson ND, Powell RJ. Autoantibodies in pet dogs owned by patients with systemic lupus erythematosus. *Lancet Lond Engl.* 6 juin 1992;339(8806):1378-80.
38. Corporaal S, Bijl M, Kallenberg CGM. Familial occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in a Caucasian population of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* mai 2002;21(2):108-13.
39. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity.* nov 2005;38(7):473-85.
40. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* nov 2008;87(6):311-8.
41. Parks CG, Cooper GS, Hudson LL, Dooley MA, Treadwell EL, St.Clair EW, et al. Association of Epstein-Barr virus with systemic lupus erythematosus: Effect modification by race, age, and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 genotype. *Arthritis Rheum.* avr 2005;52(4):1148-59.
42. James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL, et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum.* mai 2001;44(5):1122-6.
43. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 15 déc 1997;100(12):3019-26.

44. Poole BD, Templeton AK, Guthridge JM, Brown EJ, Harley JB, James JA. Aberrant Epstein-Barr viral infection in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* févr 2009;8(4):337-42.
45. Kaufman KM, Kirby MY, Harley JB, James JA. Peptide mimics of a major lupus epitope of SmB/B'. *Ann N Y Acad Sci.* avr 2003;987:215-29.
46. McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Harley JB, James JA. Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat Med.* janv 2005;11(1):85-9.
47. Berner BR, Tary-Lehmann M, Yonkers NL, Askari AD, Lehmann PV, Anthony DD. Phenotypic and functional analysis of EBV-specific memory CD8 cells in SLE. *Cell Immunol.* mai 2005;235(1):29-38.
48. Larsen M, Sauce D, Deback C, Arnaud L, Mathian A, Miyara M, et al. Exhausted cytotoxic control of Epstein-Barr virus in human lupus. *PLoS Pathog.* oct 2011;7(10):e1002328.
49. McClain MT, Poole BD, Bruner BF, Kaufman KM, Harley JB, James JA. An altered immune response to Epstein-Barr nuclear antigen 1 in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* janv 2006;54(1):360-8.
50. Quan TE, Roman RM, Rudenga BJ, Holers VM, Craft JE. Epstein-Barr virus promotes interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum.* juin 2010;62(6):1693-701.
51. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science.* 16 nov 2001;294(5546):1540-3.
52. Pascual V, Farkas L, Banchereau J. Systemic lupus erythematosus: all roads lead to type I interferons. *Curr Opin Immunol.* déc 2006;18(6):676-82.
53. Pisetsky DS. The role of innate immunity in the induction of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* oct 2008;8(1):69-72.
54. Rima BK, Duprex WP. Morbilliviruses and human disease. *J Pathol.* janv 2006;208(2):199-214.
55. Perl A, Colombo E, Dai H, Agarwal R, Mark KA, Banki K, et al. Antibody reactivity to the HRES-1 endogenous retroviral element identifies a subset of patients with systemic lupus erythematosus and overlap syndromes. Correlation with antinuclear antibodies and HLA class II alleles. *Arthritis Rheum.* nov 1995;38(11):1660-71.
56. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* nov 1982;25(11):1271-7.
57. Grant WB. Solar UV-B radiation is linked to the geographic variation of mortality from systemic lupus erythematosus in the USA. *Lupus.* 2004;13(4):281-2.
58. Walsh SJ, Gilchrist A. Geographical clustering of mortality from systemic lupus erythematosus in the United States: contributions of poverty, Hispanic ethnicity and solar radiation. *Lupus.* 1 oct 2006;15(10):662-70.

59. Caricchio R, McPhie L, Cohen PL. Ultraviolet B radiation-induced cell death: critical role of ultraviolet dose in inflammation and lupus autoantigen redistribution. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 déc 2003;171(11):5778-86.
60. Geara AS, Torbey E, El-imad B. Lupus cerebritis after visiting a tanning salon. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2009;67(4):391-3.
61. Klein RS, Sayre RM, Dowdy JC, Werth VP. The risk of ultraviolet radiation exposure from indoor lamps in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. févr 2009;8(4):320-4.
62. Rihner M, Mcgrath H. Fluorescent light photosensitivity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 1992;35(8):949-952.
63. Klein LR, Elmets CA, Callen JP. Photoexacerbation of cutaneous lupus erythematosus due to ultraviolet A emissions from a photocopier. *Arthritis Rheum*. 1995;38(8):1152-1156.
64. Zamansky GB. Sunlight-induced pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. sept 1985;85(3):179-80.
65. Lehmann P, Hölzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol*. févr 1990;22(2 Pt 1):181-7.
66. Kamen DL, Aranow C. The link between vitamin D deficiency and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. août 2008;10(4):273-80.
67. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. févr 2006;5(2):114-7.
68. Cutolo M, Otsa K, Paolino S, Yprus M, Veldi T, Seriola B. Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythaematosus. *Ann Rheum Dis*. mars 2009;68(3):446-7.
69. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2 août 2007;67(4):530-5.
70. Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepany T, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 1 juin 2010;69(6):1155-7.
71. Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum*. juill 2013;65(7):1865-71.
72. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci*. juin 2007;1108:166-82.
73. Molokhia M, McKeigue PM, Cuadrado M, Hughes G. Systemic lupus erythematosus in migrants from west Africa compared with Afro-Caribbean people in the UK. *Lancet Lond Engl*. 5 mai 2001;357(9266):1414-5.

74. Alarcon GS. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis.* 7 févr 2006;65(9):1168-74.
75. Gonzalez L, Toloza S, McGwin G, Alarcon G. Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes. *Lupus.* 1 oct 2013;22(12):1214-24.
76. Meller S, Homey B, Ruzicka T. Socioeconomic factors in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* avr 2005;4(4):242-6.
77. Gold LS, Ward MH, Dosemeci M, Roos AJD. Systemic autoimmune disease mortality and occupational exposures. *Arthritis Rheum.* oct 2007;56(10):3189-201.
78. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Dooley MA. Occupational risk factors for the development of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2004;31(10):1928–1933.
79. Parks CG, Walitt BT, Pettinger M, Chen J-C, de Roos AJ, Hunt J, et al. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care Res.* févr 2011;63(2):184-94.
80. Wang J, Kay AB, Fletcher J, Formica MK, McAlindon TE. Is lipstick associated with the development of systemic lupus erythematosus (SLE)? *Clin Rheumatol.* sept 2008;27(9):1183-7.
81. Dahlgren J, Takhar H, Anderson-Mahoney P, Kotlerman J, Tarr J, Warshaw R. Cluster of systemic lupus erythematosus (SLE) associated with an oil field waste site: a cross sectional study. *Environ Health [Internet].* déc 2007 [cité 11 oct 2016];6(1). Disponible sur: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-6-8>
82. Bengtsson AA, Rylander L, Hagmar L, Nived O, Sturfelt G. Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: a case-control study in southern Sweden. *Rheumatol Oxf Engl.* mai 2002;41(5):563-71.
83. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Smoking and use of hair treatments in relation to risk of developing systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001;28(12):2653–2656.
84. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, Aubrun E, Fain O, Ruel M, et al. The Risk of Systemic Lupus Erythematosus Associated With Vaccines: An International Case-Control Study: Assessment of SLE Risk Conferred by Vaccines. *Arthritis Rheumatol.* juin 2014;66(6):1559-67.
85. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Smoking and the risk of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* août 2013;32(8):1219-22.
86. Hiraki LT, Munger KL, Costenbader KH, Karlson EW. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of adult-onset systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* déc 2012;64(12):1829-36.
87. Wang J, Kay AB, Fletcher J, Formica MK, McAlindon TE. Alcohol consumption is not protective for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1 mars 2009;68(3):345-8.

88. Wang J, Pan H-F, Ye D-Q, Su H, Li X-P. Moderate alcohol drinking might be protective for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* déc 2008;27(12):1557-63.
89. Washio M, Horiuchi T, Kiyohara C, Kodama H, Tada Y, Asami T, et al. Smoking, drinking, sleeping habits, and other lifestyle factors and the risk of systemic lupus erythematosus in Japanese females: findings from the KYSS study. *Mod Rheumatol.* juin 2006;16(3):143-50.
90. Li X, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. Occupational risk factors for systemic lupus erythematosus: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *J Rheumatol.* 2012;jrheum-110789.
91. Jallouli M, Galicier L, Zahr N, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, et al. Determinants of Hydroxychloroquine Blood Concentration Variations in Systemic Lupus Erythematosus: DETERMINANTS OF HCQ BLOOD CONCENTRATION IN SLE. *Arthritis Rheumatol.* mai 2015;67(8):2176-84.
92. Calvo-Alén J, Toloza SMA, Fernández M, Bastian HM, Fessler BJ, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum.* juill 2005;52(7):2060-8.
93. Tedeschi SK, Barbaiya M, Malspeis S, Lu B, Sparks JA, Karlson EW, et al. Obesity and the risk of systemic lupus erythematosus among women in the Nurses' Health Studies. *Semin Arthritis Rheum.* 1 déc 2017;47(3):376-83.
94. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD, et al. The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA XLVI) [corrected]. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* juin 2007;13(3):128-33.
95. Rizk A, Gheita TA, Nassef S, Abdallah A. The impact of obesity in systemic lupus erythematosus on disease parameters, quality of life, functional capacity and the risk of atherosclerosis. *Int J Rheum Dis.* 1 juin 2012;15(3):261-7.
96. Body Mass Index and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus- a Paradoxical Relationship? [Internet]. *ACR Meeting Abstracts.* [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: <http://acrabstracts.org/abstract/body-mass-index-and-disease-activity-in-systemic-lupus-erythematosus-a-paradoxical-relationship/>
97. Institut de veille sanitaire [Internet]. [cité 14 févr 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr//display/?doc=publications/2010/matgene_poussiere_s_alveolaires_silice/index.html
98. Aubin F. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur J Dermatol.* 1 nov 2003;13(6):515-23.
99. Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of interleukin-10-mediated immune suppression. *Immunology.* juin 2001;103(2):131-6.
100. Harris T, Creed F, Brugha TS. Stressful life events and Graves' disease. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* oct 1992;161:535-41.

101. Thernlund GM, Dahlquist G, Hansson K, Ivarsson SA, Ludvigsson J, Sjöblad S, et al. Psychological stress and the onset of IDDM in children. *Diabetes Care*. oct 1995;18(10):1323-9.
102. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. mars 2010;9(5):A271-276.
103. Pawlak CR, Witte T, Heiken H, Hundt M, Schubert J, Wiese B, et al. Flares in patients with systemic lupus erythematosus are associated with daily psychological stress. *Psychother Psychosom*. juin 2003;72(3):159-65.
104. Barbhaiya M, Lu B, Sparks JA, Malspeis S, Chang S-C, Karlson EW, et al. Influence of Alcohol Consumption on the Risk of Systemic Lupus Erythematosus Among Women in the Nurses' Health Study Cohorts. *Arthritis Care Res*. 1 mars 2017;69(3):384-92.
105. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1222-1226.
106. AUSTRALIA WTBAH. TO REDUCE HEALTH RISKS from Drinking Alcohol. 2009;
107. Leonard B. *Dietary Guidelines for Americans*. DIANE Publishing; 2009.
108. Turner C. How much alcohol is in a « standard drink »? An analysis of 125 studies. *Br J Addict*. sept 1990;85(9):1171-5.
109. Morimoto I, Shiozawa S, Tanaka Y, Fujita T. L-canavanine acts on suppressor-inducer T cells to regulate antibody synthesis: lymphocytes of systemic lupus erythematosus patients are specifically unresponsive to L-canavanine. *Clin Immunol Immunopathol*. avr 1990;55(1):97-108.
110. Malinow MR, Bardana EJ, Pirofsky B, Craig S, McLaughlin P. Systemic lupus erythematosus-like syndrome in monkeys fed alfalfa sprouts: role of a nonprotein amino acid. *Science*. 23 avr 1982;216(4544):415-7.
111. Bardana EJ, Malinow MR, Houghton DC, McNulty WP, Wuepper KD, Parker F, et al. Diet-induced systemic lupus erythematosus (SLE) in primates. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mai 1982;1(6):345-52.
112. Akaogi J, Barker T, Kuroda Y, Nacionales DC, Yamasaki Y, Stevens BR, et al. Role of non-protein amino acid l-canavanine in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. juill 2006;5(6):429-35.
113. Prete PE. Effects of L-canavanine on immune function in normal and autoimmune mice: disordered B-cell function by a dietary amino acid in the immunoregulation of autoimmune disease. *Can J Physiol Pharmacol*. juill 1985;63(7):843-54.
114. Roberts JL, Hayashi JA. Exacerbation of SLE associated with alfalfa ingestion. *N Engl J Med*. 2 juin 1983;308(22):1361.
115. Lindenmuth GF, Lindenmuth EB. The efficacy of echinacea compound herbal tea preparation on the severity and duration of upper respiratory and flu symptoms: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Altern Complement Med N Y N*. août 2000;6(4):327-34.

116. Schulten B, Bulitta M, Ballering-Brühl B, Köster U, Schäfer M. Efficacy of *Echinacea purpurea* in patients with a common cold. A placebo-controlled, randomised, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(7):563-8.
117. Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. *Echinacea* for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 févr 2014;(2):CD000530.
118. Currier NL, Miller SC. Natural killer cells from aging mice treated with extracts from *Echinacea purpurea* are quantitatively and functionally rejuvenated. *Exp Gerontol*. août 2000;35(5):627-39.
119. Rininger JA, Kickner S, Chigurupati P, McLean A, Franck Z. Immunopharmacological activity of *Echinacea* preparations following simulated digestion on murine macrophages and human peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol*. oct 2000;68(4):503-10.
120. Sun LZ, Currier NL, Miller SC. The American coneflower: a prophylactic role involving nonspecific immunity. *J Altern Complement Med N Y N*. oct 1999;5(5):437-46.
121. Petri M. *Diet and systemic lupus erythematosus: from mouse and monkey to woman?* Sage Publications Sage CA: Thousand Oaks, CA; 2001.
122. Murdaca G, Orsi A, Spanò F, Puppo F, Durando P, Icardi G, et al. Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: Current views upon safety and immunogenicity. *Autoimmun Rev*. févr 2014;13(2):75-84.
123. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. mai 2013;72(5):659-64.
124. Griffin JM, Blossom SJ, Jackson SK, Gilbert KM, Pumford NR. Trichloroethylene accelerates an autoimmune response by Th1 T cell activation in MRL +/+ mice. *Immunopharmacology*. févr 2000;46(2):123-37.
125. Radon K, Windstetter D, Solfrank S, von Mutius E, Nowak D, Schwarz H-P, et al. Exposure to farming environments in early life and type 1 diabetes: a case-control study. *Diabetes*. nov 2005;54(11):3212-6.
126. Cooper GS, Miller FW, Germolec DR. Occupational exposures and autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol*. févr 2002;2(2-3):303-13.
127. Rosenberg AM, Semchuk KM, McDuffie HH, Ledingham DL, Cordeiro DM, Cessna AJ, et al. Prevalence of antinuclear antibodies in a rural population. *J Toxicol Environ Health A*. 25 juin 1999;57(4):225-36.
128. Parks CG, D'Aloisio AA, Sandler DP. Early Life Factors Associated with Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus in Women. *Front Immunol [Internet]*. 31 mars 2016 [cité 8 févr 2018];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814765/>
129. Amano K, Leung PSC, Rieger R, Quan C, Wang X, Marik J, et al. Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 mai 2005;174(9):5874-83.

130. Lim S-Y, Ghosh SK. Autoreactive responses to an environmental factor: 1. phthalate induces antibodies exhibiting anti-DNA specificity. *Immunology*. déc 2003;110(4):482-92.
131. Lim S-Y, Ghosh SK. Autoreactive responses to an environmental factor. 2. Phthalate-induced anti-DNA specificity is downregulated by autoreactive cytotoxic T cells. *Immunology*. mai 2004;112(1):94-104.
132. Freni-Titulaer LW, Kelley DB, Grow AG, McKinley TW, Arnett FC, Hochberg MC. Connective tissue disease in southeastern Georgia: a case-control study of etiologic factors. *Am J Epidemiol*. août 1989;130(2):404-9.
133. Sánchez-Guerrero J, Karlson EW, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Liang MH. Hair dye use and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. avr 1996;39(4):657-62.
134. Petri M, Allbritton J. Hair product use in systemic lupus erythematosus. A case-control study. *Arthritis Rheum*. juin 1992;35(6):625-9.
135. Hardy CJ, Palmer BP, Muir KR, Powell RJ. Systemic lupus erythematosus (SLE) and hair treatment: a large community based case-control study. *Lupus*. 1999;8(7):541-4.
136. Jiménez-Alonso J, Sabio JM, Pérez-Alvarez F, Reche I, Hidalgo C, Jáimez L, et al. Hair dye treatment use and clinical course in patients with systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus. *Lupus*. 2002;11(7):430-4.
137. Pollard KM, Pearson DL, Hultman P, Deane TN, Lindh U, Kono DH. Xenobiotic acceleration of idiopathic systemic autoimmunity in lupus-prone bxsB mice. *Environ Health Perspect*. janv 2001;109(1):27-33.
138. Bagenstose LM, Salgame P, Monestier M. Murine mercury-induced autoimmunity: a model of chemically related autoimmunity in humans. *Immunol Res*. 1999;20(1):67-78.
139. Via CS, Nguyen P, Niculescu F, Papadimitriou J, Hoover D, Silbergeld EK. Low-dose exposure to inorganic mercury accelerates disease and mortality in acquired murine lupus. *Environ Health Perspect*. août 2003;111(10):1273-7.
140. McLaughlin JK, Nyrén O, Blot WJ, Yin L, Josefsson S, Fraumeni JF, et al. Cancer risk among women with cosmetic breast implants: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst*. 21 janv 1998;90(2):156-8.
141. Mellekjaer L, Kjøller K, Friis S, McLaughlin JK, Høgsted C, Winther JF, et al. Cancer occurrence after cosmetic breast implantation in Denmark. *Int J Cancer*. 15 oct 2000;88(2):301-6.
142. Fock KM, Feng PH, Tey BH. Autoimmune disease developing after augmentation mammoplasty: report of 3 cases. *J Rheumatol*. févr 1984;11(1):98-100.
143. Marik PE, Kark AL, Zambakides A. Scleroderma after silicone augmentation mammoplasty. A report of 2 cases. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde*. 17 févr 1990;77(4):212-3.
144. Sahn EE, Garen PD, Silver RM, Maize JC. Scleroderma following augmentation mammoplasty. Report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol*. sept 1990;126(9):1198-202.

145. 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.
146. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Silicone breast implants and connective tissue disease: an updated review of the epidemiologic evidence. *Ann Plast Surg*. juin 2004;52(6):598-601.
147. Fryzek JP, Holmich L, McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE, Henriksen T, et al. A nationwide study of connective tissue disease and other rheumatic conditions among Danish women with long-term cosmetic breast implantation. *Ann Epidemiol*. mai 2007;17(5):374-9.
148. Parks C, Cooper G, Dooley M, Park M, Treadwell E, Gilkeson G. Childhood agricultural and adult occupational exposures to organic dusts in a population-based case-control study of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1 août 2008;17(8):711-9.
149. française LD. Le programme Matgéné : matrices emplois-expositions en population générale - Etat d'avancement - septembre 2005 [Internet]. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/064000361/index.shtml>
150. Parks CG, Cooper GS. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a review of the evidence and exposure assessment methods in population-and clinic-based studies. *Lupus*. 1 nov 2006;15(11):728-36.
151. Nieuwenhuijsen M, Paustenbach D, Duarte-Davidson R. New developments in exposure assessment: The impact on the practice of health risk assessment and epidemiological studies. *Environ Int*. déc 2006;32(8):996-1009.
152. Bellander T, Berglund N, Gustavsson P, Jonson T, Nyberg F, Pershagen G, et al. Using geographic information systems to assess individual historical exposure to air pollution from traffic and house heating in Stockholm. *Environ Health Perspect*. 2001;109(6):633.
153. Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, De Roos AJ, Parks CG, Schulz M, et al. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med*. 2002;59(9):575-594.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des principaux médicaments inducteurs lupiques

| Classe Thérapeutique | Risque Elevé | Risque Modéré | Risque Faible | Risque très faible |
|----------------------------|--------------|---------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Antiarythmiques | Procainamide | Quinidine | Disopyramide Propafénone | |
| Antihypertenseurs | Hydralazine | | Méthildopa Captopril Acebutolol | Atenolol Clonidine Enalapril Labetalol Minoxidil Pindolol Prazosin |
| Antipsychotiques | | | Chlorpromazine | Chlorprothixène Lithium carbonate Phenelzine |
| Antibiotiques | | | Isoniazide Minocycline | Nitrofurantoïne |
| Anticonvulsivants | | | Carbamazépine | Ethosuximide Phénytoïne Primidone Triméthadione |
| Anti-thyroïdiens | | | Propylthiouracile | |
| Anti-inflammatoires | | | D-penicillamine Sulfazalazine | Phénylbutazone |
| Diurétiques | | | | Chlorthalidone Hydrochlorothiazide |
| Statines | | | | Atorvastatine Fluvastatine Lovastatine Pravastatine Simvastatine |
| Biothérapies | | | | Etanercept Infliximab Interféron- α Interleukine-2 |
| Divers | | | | Aminoglutéthimide Levodopa Timolol (collyre) |
| Anticoagulants | | | | Ticlopidine |

Annexe 2 : Critères diagnostiques du lupus érythémateux disséminé selon l'American College of Rheumatology 1997

Un patient est considéré comme ayant un lupus érythémateux systémique si 4 des 11 critères sont présents, simultanément ou non, quel que soit l'intervalle de temps séparant les différentes observations.

Critères

1 - Eruption malaire en ailes de papillon

2 - Eruption de lupus discoïde

3 - Photosensibilité

4 - Ulcérations orales ou nasopharyngées

5 - Polyarthrite non érosive

6 - Pleurésie ou péricardite

7 - Atteinte rénale:

- protéinurie > 0.5g/24h
ou - cylindres urinaires

8 - Atteinte neurologique

- convulsions
ou - psychose

9 - Anomalies hématologiques:

- anémie hémolytique
ou - leucopénie < 4000/mm³ou - lymphopénie < 4500/mm³ou - thrombopénie < 100 000/mm³

10 - Désordre immunologique

- présence de cellules LE
ou - anticorps anti-ADN natifou - anticorps anti-Sm- fausse sérologie syphilitique

11 - Anticorps antinucléaires à taux anormal (en l'absence de médicaments inducteurs) :

- titre anormal d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence,
ou - technique équivalente à n'importe quel moment de l'évolution, en l'absence de médicaments inducteur de lupus.

- Extrait du site de la société française de rhumatologie
- http://www.rumatologie.asso.fr/03-Services/instruments-pratiques/criteres_LED.html

Annexe 3 : SLEDAI

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

Intérêt

Donne une évaluation de l'activité de la maladie lupique. Le poids attribué à chaque variable a été déterminés par analyse de régression multiple. Les manifestations décrites sont prises en compte si elles sont présentes le jour de la consultation ou bien dans les 10 jours précédents.

Méthode

Vérification de la présence ou non de 24 variables

Résultats

Ils varient de 0 à 105

| Valeur | Manifestations | Définition | Score |
|--------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 8 | Convulsion | Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses | |
| 8 | Psychose | Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse | |
| 8 | Atteinte cérébrale | Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice. | |
| 8 | Troubles visuels | Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétinienne, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse. | |
| 8 | Nerfs crâniens | Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien | |
| 8 | Céphalées | Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs. | |
| 8 | AVC | Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue. | |
| 8 | Vascularite | Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite. | |
| 4 | Arthrites | Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire). | |
| 4 | Myosite | Douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite. | |
| 4 | Cylindres urinaires | Cylindres de globules rouges | |
| 4 | Hématurie | > 5 GR / champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause. | |
| 4 | Protéinurie | >0,5 g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5g/24h | |
| 4 | Pyurie | > 5 GB/champ en l'absence d'infection | |
| 2 | Alopécie | Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaque ou diffuse. | |
| 2 | Ulcères muqueux | Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales | |
| 2 | Pleurésie | Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural. | |
| 2 | Péricardite | Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique. | |
| 2 | Complément | Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire | |
| 2 | Anti-ADN | Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire | |
| 1 | Fièvre | >38° en l'absence de cause infectieuse | |
| 1 | Thrombopénie | < 100 000 plaquettes/mm3 | |
| 1 | Leucopénie | < 3 000 GB/mm3 en l'absence de cause médicamenteuse. | |

- Extrait du site de la société française de rhumatologie
- http://sfr.larhumatologie.fr/rc/rhumatologie/htm/Article/2012/sfr-20121008-095507-552/src/htm_fullText/fr/SLEDAI.pdf

- **Facteurs environnementaux et lupus** –

Lupus non en poussée.

Merci de répondre à ce questionnaire en cochant ou en entourant la réponse qui vous correspond et en précisant si cela est demandé.

NOM :

Prénom :

Date de naissance :

Poids (kg) :

Taille (cm):

Année de diagnostic du lupus ?

ETAT AVANT LE DEBUT DE LA MALADIE

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 1/ Facteurs démographiques et socio-économiques | Entourez: | | | | |
| | Quel est votre sexe? | Féminin | Masculin | | |
| | Quelle est votre ethnité? | Européenne/ Caucasienne | Asiatique | Africaine | Hispanique |
| | Quel est votre niveau d'études? | inférieure au baccalauréat | obtention du baccalauréat | parcours universitaire ou école de l'enseignement supérieur après le BAC | |
| | Cochez: | NON | OUI | Si oui compléter | Ne se souvient pas |
| | Comprenez-vous bien le français? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| | Y a-t-il eu un stress psychologique important avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | <input type="checkbox"/> |
| | Habitez-vous dans un logement précaire avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| | Habitez-vous un logement datant d'avant les années 1949 avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 2/ EXPOSITION SOLAIRE/ UV | Entourez: | | | | Ne se souvient pas |
| | En quelle saison a débuté la maladie? | Hiver (décembre à mars) | Automne (octobre à novembre) | Été (juillet à septembre) | Printemps (avril à juin) |
| | Prenez-vous une supplémentation en vitamine D avant le début de la maladie? | Uvedose | Zymad | Calcit vitamine D | Autre |
| | | Pas de supplémentation en vitamine D | | | |
| | Cochez: | NON | OUI | Si oui compléter | Ne se souvient pas |
| | Avez-vous eu une exposition solaire importante avant le début de la maladie? (séances d'UV, exposition solaire prolongée) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | De quel type? | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Combien de temps avant? | |
| | Étiez-vous amené à faire beaucoup de photocopies sur votre lieu de travail avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| | Étiez-vous amené à travailler (exposition au soleil) à l'extérieur plus de 20h par semaine ou plus de 2 mois par an avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| Y a-t-il eu une notion de carence en vitamine D (sur les analyses sanguines) avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | |
| 3/ VACCINATION | Cochez | NON | OUI | Si oui compléter | Ne se souvient pas |
| | Avez-vous été vacciné peu avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | <input type="checkbox"/> |
| | Entourez: | | | | |
| Par quel vaccin? | Repevax Gardasil | Meningitec Grippe | Act HIB Autre: précisez lequel: | Hépatite B | |
| | | | | <input type="checkbox"/> | |

| Cochez | NON | OUI | Si oui compléter | | Ne se souvient pas |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Est-ce que vous fumiez avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Statut tabagique: | Non fumeur <input type="checkbox"/> Ex-fumeur (arrêt >1an) <input type="checkbox"/> Fumeur <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | Précisez la consommation (en cigarettes par jour): | | |
| | | | Depuis combien d'années? | | |
| Consommiez-vous de l'alcool avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Précisez la consommation moyenne (en verres d'alcool par jour): | | <input type="checkbox"/> |
| | | | Depuis combien de temps? | | |
| | | | Quel type d'alcool? (cochez) | Alcool fort/ apéritif <input type="checkbox"/> Vin blanc <input type="checkbox"/> Vin rouge <input type="checkbox"/> Bière <input type="checkbox"/> | |
| Utilisez-vous régulièrement des colorations/teintures capillaires avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Utilisez-vous régulièrement des rouges à lèvres avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Quelle fréquence?(cochez) | <3fois par semaine <input type="checkbox"/> >3 fois par semaine <input type="checkbox"/> >5 fois par semaine <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous eu un plombage dentaire peu avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous eu une pose d'implants dentaires peu avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous été en contact avec des enfants malades (rhume, fièvre...) dans votre entourage proche (familial ou professionnel) avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | | <input type="checkbox"/> |
| 1/ Dans votre milieu professionnel : | | | | | |
| Étiez-vous exposé, avant le début de la maladie, de façon répétée et/ou intensive à: | | | Pour tous ces facteurs: | Utilisation de moyens de protection? Lesquels? | |
| | | | Combien de temps avant la maladie? | | |
| Peinture | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Nettoyage de métaux ou textile | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Décapage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Vernis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Solvants | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Agriculture | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Entretien des voiries | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Entretien des jardins et parcs | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Travail de poterie et céramiques | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Travaux d'électricité | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Raclage de peinture | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Réparation en entretien de voitures | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Utilisation de pesticides | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| | | | Si utilisation de pesticides, étiez-vous amené à : (cochez) | appliquer vous-même les pesticides <input type="checkbox"/> mélanger vous-même les pesticides <input type="checkbox"/> être dans un environnement où les pesticides sont mélangés/ appliqués par d'autres <input type="checkbox"/> | |

**4/ EXPOSITION AUX TOXIQUES/
VIRUS**

| | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 2/ Dans votre milieu privé/ de loisirs : | | | | | |
| Étiez-vous exposé, avant le début de la maladie, de façon répétée et/ou intensive à : | | | | Pour tous ces facteurs: Combien de temps avant la maladie? | Utilisations de moyens de protections? |
| Peinture | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Nettoyage de métaux ou textile | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Décapage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Vernis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Solvants | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Agriculture | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Entretien des voiries | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Entretien des jardins et parcs | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Travail de poterie et céramiques | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Raclage de peinture | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Travaux d'électricité | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Réparation en entretien de voitures | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Utilisation de pesticides | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Si utilisation de pesticides, étiez-vous amené à :(cochez) | appliquer vous-même les pesticides <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | | mélanger vous-même les pesticides être dans un environnement où les pesticides sont mélangés/ appliqués par d'autres <input type="checkbox"/> | |
| 5/ FACTEURS DIETETIQUES | | | | | |
| | Cochez | NON | OUI | Si OUI, compléter: | Ne se souvient pas |
| | Suiviez-vous un régime alimentaire particulier avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Précisez lequel? | <input type="checkbox"/> |
| | Consommiez-vous des produits laitiers (yaourt, lait, fromage...) quotidiennement avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A quelle fréquence?(cochez) | <input type="checkbox"/> |
| | | | | <1/jour | <input type="checkbox"/> |
| | | | | <3/ jour | <input type="checkbox"/> |
| | | | | >3/ jour | <input type="checkbox"/> |
| | Consommiez-vous régulièrement du poisson avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A quelle fréquence?(cochez) | <input type="checkbox"/> |
| | | | | <1 fois par semaine | <input type="checkbox"/> |
| | | | | <3 fois par semaine | <input type="checkbox"/> |
| | | | | >3 fois par semaine | <input type="checkbox"/> |
| | Prenez-vous des compléments alimentaires ou extraits de plante à base d'Echinacée (utilisé pour prévenir le rhume, herpes, guérir les plaies) avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | <input type="checkbox"/> |
| | Prenez-vous des compléments alimentaires à base d'Alfalfa (luzerne) ou consommez-vous des graines germées ou jeunes pousses d'Alfalfa avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | <input type="checkbox"/> |

| Si vous êtes une femme: | | | | | |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 6/ FACTEURS HORMONAUX | 1/ Moyen de contraception (cochez) | NON | OUI | Ne se souvient pas | |
| | Avez-vous un moyen de contraception avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| | Concernant le type de contraception (entourez) | | | | |
| | Prise au début de la maladie | Pilule oestroprogestative (leeloo, Jasmine, Varnoline, Méliane, Melodia, Minidril...) Anneau vaginal | Pilule progestative (Cérazette, Microval, Optimizette, Lutéran...) Stérilet au cuivre | Implant Stérilet hormonal (Mirena) | Préservatif <input type="checkbox"/> |
| | 2/ Grossesses | NON | OUI | Si OUI, compléter: Ne se souvient pas | |
| | Étiez-vous enceinte au moment du début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| | Y a-t-il eu une grossesse peu avant le début de la maladie ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Combien de temps avant? <input type="checkbox"/> | |
| | 3/ Autre (cochez) | NON | OUI | Si OUI, compléter: Ne se souvient pas | |
| | Étiez-vous ménopausée au moment du début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Depuis combien de temps? <input type="checkbox"/> | |
| | Avez-vous eu une pose de prothèses mammaires peu avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Précisez de quel type? <input type="checkbox"/> | |
| | | | | Année d'intervention? _____ | |
| 7/ TRAITEMENTS | Cochez: | NON | OUI | Si OUI, compléter: Ne se souvient pas | |
| | Y a-t-il eu de nouveaux traitements débutés avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Lesquels? Combien de temps avant? <input type="checkbox"/> | |
| | Y a-t-il eu des traitements arrêtés/ suspendus avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Lesquels? Combien de temps avant? <input type="checkbox"/> | |
| | Avez-vous été transfusé avant le début de la maladie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | En quelles années? <input type="checkbox"/> | |

ETAT ACTUEL

| Cochez: | | NON | OUI | Si OUI, compléter: | |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------|
| 1/ ACTIVITE de la maladie | Y a-t-il eu une poussée de la maladie récemment? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | De quel type? | |
| | | | | Il y a combien de temps? | |
| 2/ FACTEURS HORMONAUX | Avez-vous un moyen de contraception? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| | Concernant le type de contraception (entourez) | | | | |
| | Prise actuelle: | Pilule oestroprogestative (leeloo, Jasmine, Varnoline, Méliane, Melodia, Minidril...) Anneau vaginal | Pilule progestative (Cérazette, Microval, Optimizette, Lutéran...) Stérilet au cuivre | Implant Stérilet hormonal (Mirena) | Préservatif |
| | Avez-vous déjà été enceinte? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | a- Nombre de grossesses menées à terme? | |
| | | | | Années: | |
| | | | | b- Nombres de fausses couches? | |
| | | | Années: | | |
| | | | c- Nombre d'interruption volontaire de grossesse (IVG)? | | |
| | | | Années: | | |
| 3/ TRAITEMENTS | Cochez: | NON | OUI | Si OUI, compléter: | Ne se sait pas |
| | Y a-t-il eu de nouveaux traitements débutés récemment? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Lesquels? | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Depuis combien de temps? | |
| | Y a-t-il eu des traitements arrêtés/suspendus récemment? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Lesquels? | <input type="checkbox"/> |
| | | | Depuis combien de temps? | | |
| Quels traitements/médicaments prenez-vous actuellement? | Liste: | | | | <input type="checkbox"/> |
| 4/ AUTRES | Cochez: | NON | OUI | Si OUI, compléter: | Ne sait pas |
| | Y-a-t-il une notion de syndrome des antiphospholipides (SAPL) associé? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| | Y-a-t-il des antécédents familiaux de lupus? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Chez qui? | <input type="checkbox"/> |

Calendrier professionnel :

Emploi n°1

Année de **début** :

Année de **fin** :

Nom et activité principale de l'entreprise :

Intitulé de votre **poste de travail** :

Emploi n°2

Année de **début** :

Année de **fin** :

Nom et activité principale de l'entreprise :

Intitulé de votre **poste de travail** :

Calendrier résidentiel depuis votre naissance :

Résidence n°1

Année de **début** :

Année de **fin** :

Numéro :

Rue :

Code postale :

Commune :

Résidence n°2

Année de **début** :

Année de **fin** :

Numéro :

Rue :

Code postale :

Commune :

- **Facteurs environnementaux et lupus** –

Lupus en poussée.

Merci de répondre à ce questionnaire en cochant ou en entourant la réponse qui vous correspond et en précisant si cela est demandé.

NOM :

Prénom :

Date de naissance :

Poids (kg) :

Taille (cm):

Année de diagnostic du lupus ?

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1/ Facteurs démographiques et socio-économiques | Entourez: | | | | |
| | Quel est votre sexe? | Féminin | Masculin | | |
| | Quelle est votre ethnité? | Européenne/ Caucasienne | Asiatique | Africaine | Hispanique |
| | Quel est votre niveau d'études? | inférieure au baccalauréat | obtention du baccalauréat | parcours universitaire ou école de l'enseignement supérieur après le BAC | |
| | Cochez: | | | | |
| | | NON | OUI | Si oui compléter | Ne se souvient pas |
| | Comprenez-vous bien le français? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | | |
| | Y a-t-il eu une poussée de la maladie récemment? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | De quel type? | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | Y a-t-il eu un stress psychologique important avant la survenue de la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Il y a combien de temps? Combien de temps avant? | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | Habitez-vous dans un logement précaire actuellement? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | | |
| Habitez-vous un logement datant d'avant les années 1949 actuellement? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | | | |
| Y a-t-il des antécédents familiaux de lupus? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Chez qui? | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| 2/ EXPOSITION SOLAIRE/ UV | Entourez: | | | | |
| | En quelle saison est survenue la poussée? | Hiver (décembre à mars) | Automne (octobre à novembre) | Été (juillet à septembre) | Printemps (avril à juin) |
| | Preniez-vous une supplémentation en vitamine D avant la poussée? | Uvedose | Zymad | Calcit vitamine D | Autre |
| | | Pas de supplémentation en vitamine D | | | |
| | Cochez: | | | | |
| | | NON | OUI | Si oui compléter | Ne se souvient pas |
| | Avez-vous eu une exposition solaire importante peu avant la poussée? (séances d'UV, exposition solaire prolongée) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | De quel type? | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | Étiez-vous amené à faire beaucoup de photocopies sur votre lieu de travail avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | Étiez-vous amené à travailler (exposition au soleil) à l'extérieur plus de 20h par semaine ou plus de 2 mois par an avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | | |
| | Y a-t-il eu une notion de carence en vitamine D (sur les analyses sanguines) avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | | |
| 3/ VACCINATION | Cochez: | | | | |
| | | NON | OUI | Si oui compléter | Ne se souvient pas |
| | Avez-vous été vacciné peu avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Entourez: | | | | | |
| Par quel vaccin? | Repevax Gardasil | Meningitec Grippe | Act HiB Autre: précisez lequel: | Hépatite B | |

| Cochez | NON | OUI | Si oui compléter | | Ne se souvient pas |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Est-ce que vous fumez? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Statut tabagique: | Non fumeur <input type="checkbox"/> Ex-fumeur (arrêt >1an) <input type="checkbox"/> Fumeur <input type="checkbox"/> | |
| | | | Précisez la consommation actuelle (en cigarettes par jour): Depuis combien d'années? | | |
| Avez-vous modifié votre consommation tabagique avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Précisez: | Diminution de la consommation tabagique <input type="checkbox"/> Augmentation de la consommation tabagique <input type="checkbox"/> Reprise du tabac (chez les patients ex fumeur) <input type="checkbox"/> Début du tabac (chez les patients non fumeurs auparavant) <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | | | Combien de temps avant la poussée? | | |
| Consommez-vous de l'alcool? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Précisez la consommation moyenne (en verres d'alcool par jour): Depuis combien de temps? | | |
| | | | Quel type d'alcool?(cochez) | Alcool fort/ apéritif <input type="checkbox"/> Vin blanc <input type="checkbox"/> Vin rouge <input type="checkbox"/> Bière <input type="checkbox"/> | |
| Avez-vous modifié votre consommation en alcool avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Précisez: | Reprise de la consommation d'alcool <input type="checkbox"/> Augmentation de la consommation d'alcool <input type="checkbox"/> Diminution de la consommation d'alcool <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | | | Combien de temps avant la poussée? | | |
| Avez-vous fait une coloration/ teinture capillaire avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Combien de temps avant la poussée? | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Avez-vous augmenté votre fréquence d'utilisation de rouges à lèvres avant la poussée ? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Quelle fréquence?(cochez) | <3fois par semaine <input type="checkbox"/> >3 fois par semaine <input type="checkbox"/> >5 fois par semaine <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | | | Combien de temps avant la poussée? | | |
| Avez-vous eu un plombage dentaire peu avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Avez-vous eu une pose d'implants dentaires peu avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Avez-vous été en contact avec des enfants malades (rhume, fièvre...) dans votre entourage proche (familial ou professionnel) avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | | <input checked="" type="checkbox"/> |

4/ EXPOSITION AUX TOXIQUES/ VIRUS

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <p>1/ Dans votre milieu professionnel :</p> <p>Avez-vous été exposé, avant la poussée, de façon répétée et/ou intensive à:</p> | | | <p>Pour tous ces facteurs: Combien de temps avant la poussée?</p> | <p>Utilisation de moyens de protection? Lesquels?</p> | |
| Peinture | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Nettoyage de métaux ou textile | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Décapage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Vernis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Solvants | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Agriculture | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Entretien des voiries | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Entretien des jardins et parcs | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Travail de poterie et céramiques | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Travaux d'électricité | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Raclage de peinture | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Réparation en entretien de voitures | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Utilisation de pesticides | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <p>Si utilisation de pesticides, étiez-vous amené à :(cochez)</p> <p>appliquer vous-même les pesticides <input type="checkbox"/></p> <p>mélanger vous-même les pesticides <input type="checkbox"/></p> <p>être dans un environnement où les pesticides sont mélangés/ appliqués par d'autres <input type="checkbox"/></p> | <input type="checkbox"/> |
| <p>2/ Dans votre milieu privé/ de loisirs :</p> <p>Avez-vous été exposé, avant la poussée, de façon répétée et/ou intensive à:</p> | | | <p>Pour tous ces facteurs: Combien de temps avant la poussée?</p> | <p>Utilisations de moyens de protections?</p> | |
| Peinture | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Nettoyage de métaux ou textile | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Décapage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Vernis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Solvants | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Agriculture | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Entretien des voiries | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Entretien des jardins et parcs | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Travail de poterie et céramiques | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Raclage de peinture | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Travaux d'électricité | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Réparation en entretien de voitures | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Utilisation de pesticides | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <p>Si utilisation de pesticides, étiez-vous amené à :(cochez)</p> <p>appliquer vous-même les pesticides <input type="checkbox"/></p> <p>mélanger vous-même les pesticides <input type="checkbox"/></p> <p>être dans un environnement où les pesticides sont mélangés/ appliqués par d'autres <input type="checkbox"/></p> | <input type="checkbox"/> |

5/ FACTEURS DIETETIQUES

| Cochez | NON | OUI | Si OUI, compléter: | Ne se souvient pas |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Avez-vous modifié votre régime alimentaire avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Comment? Combien de temps avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Avez-vous modifié votre consommation de produits laitiers (yaourt, lait, fromage...) récemment? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Précisez: (cochez) Depuis combien de temps? | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | | | Augmentation de la consommation <input checked="" type="checkbox"/> Diminution de la consommation <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Avez-vous modifié votre consommation en poisson récemment? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Précisez: (cochez) Depuis combien de temps? | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | | | Augmentation de la consommation <input checked="" type="checkbox"/> Diminution de la consommation <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Avez-vous pris des compléments alimentaires ou extraits de plante à base d'Echinacée (utilisé pour prévenir le rhume, herpes, guérir les plaies) avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Avez-vous pris des compléments alimentaires à base d'Alfalfa (luzerne) ou des graines germées ou jeunes pousses d'Alfalfa avant la poussée? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | <input checked="" type="checkbox"/> |

| Si vous êtes une femme: | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------|---------------------------|
| 1/ Moyen de contraception (cochez) | NON | OUI | | | Ne se souvient pas |
| Avez-vous un moyen de contraception? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | |
| Avez-vous modifié votre moyen de contraception avant la poussée (si OUI compléter les questions ci-dessous) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> |
| Concernant le type de contraception (entourez): | | | | | |
| Prise actuelle: | Pilule oestroprogestative (leeloo, Jasmine, Varnoline, Méliane, Melodia, Minidril...) Anneau vaginal | Pilule progestative (Cérazette, Microval, Optimizette, Lutéran...) Stérilet au cuivre | Implant Stérilet hormonal (Mirena) | Préservatif | |
| Prise antérieure (plusieurs réponses possibles) | Pilule oestroprogestative (leeloo, Jasmine, Varnoline, Méliane, Melodia, Minidril...) Anneau vaginal | Pilule progestative (Cérazette, Microval, Optimizette, Lutéran...) Stérilet au cuivre | Implant Stérilet hormonal (Mirena) | Préservatif | |
| 2/ Grossesses | NON | OUI | Si OUI, compléter: | | |
| Êtes-vous enceinte ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | |
| Y a-t-il eu une grossesse peu avant la poussée? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | | |
| 3/ Autre (cochez) | NON | OUI | Si OUI, compléter: | | |
| Êtes-vous ménopausée? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Depuis combien de temps? | | |
| Avez-vous eu une pose de prothèses mammaires peu avant la poussée? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Précisez de quel type? | | |
| | | | Combien de temps avant? | | |
| Cochez: | NON | OUI | Si OUI, compléter: | | |
| Y a-t-il eu de nouveaux traitements débutés peu avant la poussée? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Lesquels? | | <input type="checkbox"/> |
| | | | Combien de temps avant la poussée? | | |
| Y a-t-il eu des traitements arrêtés/suspendus peu avant la poussée? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Lesquels? | | <input type="checkbox"/> |
| | | | Combien de temps avant la poussée? | | |
| Quels traitements/médicaments prenez-vous actuellement? | Liste: | | | | |
| Avez-vous été transfusé avant la poussée? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Combien de temps avant? | | <input type="checkbox"/> |

6/ FACTEURS HORMONAUX

7/ TRAITEMENTS

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers. Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science. Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Résumé

Facteurs environnementaux et lupus érythémateux systémique: prévalence d'exposition des facteurs environnementaux au sein de la cohorte lupique bordelaise.

Introduction :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie multifactorielle résultant de l'interaction de plusieurs facteurs génétiques avec des facteurs environnementaux. Connaître les facteurs d'environnement impliqués dans la genèse et les poussées de la maladie permettrait de développer une médecine préventive ciblant les patients à risque.

L'objectif principal est de décrire la prévalence d'exposition aux facteurs d'exposition environnementaux dans une cohorte lupique bordelaise, lors du déclenchement de la maladie et lors des poussées.

Méthodes :

Notre étude observationnelle, rétrospective, unicentrique menée au CHU de Bordeaux entre avril 2016 et avril 2017, incluait des patients diagnostiqués « lupus » selon les critères ACR 1997. Ils répondaient à un questionnaire, en dehors d'une poussée, comprenant des données sur l'exposition aux facteurs environnementaux avant le déclenchement de la maladie. S'ils présentaient une poussée durant l'étude ou dans les 6 mois à 1 an précédant l'inclusion, ils répondaient à un 2^{ème} questionnaire comprenant des données sur l'exposition aux facteurs environnementaux dans les derniers mois précédant la poussée.

Résultats :

Nous avons inclus 137 patients, des femmes à plus de 80%, tabagiques dans environ 40 % des cas. Avant le début de la maladie, 13,9% ont été exposés à l'agriculture et seulement 4,4% à la silice au cours de leur carrière professionnelle.

Sur le plan extra-professionnel, une exposition solaire prolongée et répétée pendant l'enfance est rapportée dans 48,5% des cas. 12,4% ont été exposés à des travaux de peintures dans le cadre d'un loisir et 13,9% ont vécu dans un environnement agricole avec une potentielle exposition aux pesticides. 46,3% des patients rapportent un stress psychologique important, survenant dans la majorité des cas dans les 5 ans précédant le diagnostic de la maladie. Sur le plan des facteurs spécifiques aux femmes, il y a 32,3% d'utilisatrices régulières de colorations capillaires et 27,2% de rouges à lèvres avec une fréquence majoritairement élevée (>5 fois par semaine).

Parmi l'ensemble des patients inclus, 26 ont présenté une poussée. Dans les mois précédant la poussée, parmi eux, 7,7% ont été exposés de façon intensive à la peinture et 7,7% aux vernis dans le cadre de leur profession.

Au niveau extra-professionnel, 19,2% ont réalisé des travaux de peinture et 19,2% ont eu une exposition prolongée aux UV peu avant la poussée. Un stress psychologique important est retrouvé dans 32% des cas dans les mois précédant la poussée. Sur le plan des facteurs spécifiques aux femmes, 46,2% ont réalisé une coloration capillaire dans les mois précédant la poussée.

Conclusion :

Dans notre cohorte, que ce soit avant le début de la maladie ou avant les poussées, nous retrouvons une prévalence un peu supérieure pour l'exposition au stress psychologique, aux radiations UV, aux solvants et pesticides, ainsi qu'aux colorations capillaires. Ces dernières années, ces facteurs d'environnement ont, par ailleurs, été décrits dans la littérature comme pouvant augmenter le risque de lupus. Néanmoins, d'autres études épidémiologiques, notamment cas/témoins sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Mots clés : lupus érythémateux systémique, facteurs environnementaux, exposition professionnelle.