



HAL
open science

Expositions professionnelles à la silice cristalline des patients souffrant de vascularite à ANCA au CHU de Bordeaux

Clémence Bouyssou

► **To cite this version:**

Clémence Bouyssou. Expositions professionnelles à la silice cristalline des patients souffrant de vascularite à ANCA au CHU de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03339290

HAL Id: dumas-03339290

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03339290>

Submitted on 9 Sep 2021

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.

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n°3006

**THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR EN
MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 09 avril 2021

Par BOUYSSOU Clémence

Née le 05/03/1994 à Ivry-sur-Seine

**Expositions professionnelles à la silice
cristalline des patients souffrant de
vascularite à ANCA au CHU de
Bordeaux**

Sous la direction du Docteur GRENOUILLET Marike

Membres du jury :

Madame le Professeur BALDI Isabelle

Monsieur le Professeur DEWITTE Jean-Dominique

Monsieur le Professeur DRUET-CABANAC Michel

Madame le Docteur VERDUN-ESQUER Catherine

Madame le Docteur CARLES Camille

Madame le Docteur DELVA Fleur

Président

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

Examineur

Sommaire

Remerciements.....	7
Lexique	9
Partie I - Introduction.....	11
I. Préface	13
II. Présentation des vascularites à ANCA.....	17
1) Généralités.....	17
2) Epidémiologie.....	20
3) Consensus diagnostique et scores de la maladie	21
4) Pronostic et traitements.....	22
5) Causes et origines des vascularites	23
III. État des lieux de la littérature – Expositions professionnelles chez les malades atteints de vascularite à ANCA.....	25
1) Agents étudiés dans la littérature.....	25
1.1 Silice cristalline	25
1.2 Amiante.....	32
1.3 Solvants organiques	32
1.4 Métaux lourds.....	35
1.5 Hydrocarbures	35
1.6 Travaux de la ferme	35
2) Limites des données issues de la littérature	38
IV. Présentation de la silice cristalline	41
1) Généralités.....	41
2) Histoire de la silice	42
3) Exposition et surveillance professionnelle	43
4) Silice et maladies professionnelles	45
5) Silice et autres maladies	47
5.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	47
5.2 Maladies rénales	47
5.3 Maladies auto-immunes	48
6) Données de santé en France	49
Partie II - Étude	51

I. Objectifs de l'étude	53
II. Méthodes de l'étude	55
1) Recrutement des patients.....	55
2) Organisation et temporalité de l'étude	56
3) Classification des caractéristiques des expositions.....	58
3.1 Durée d'exposition	58
3.2 Type d'exposition	58
3.3 Probabilité d'exposition	58
3.4 Fréquence d'exposition.....	59
3.5 Intensité d'exposition.....	59
3.6 Calcul de l'indice d'exposition cumulé (IEC)	60
4) Éthique	61
5) Tests statistiques	61
III. Résultats.....	65
1) Nombre de patients recrutés	65
2) Résultats globaux.....	67
2.1 Données cliniques.....	67
2.2 Données professionnelles.....	68
3) Expositions professionnelles à la silice.....	71
4) Comparaison entre les groupes exposé à la silice et non exposé	76
4.1 D'un point de vue clinique.....	76
4.2 D'un point de vue professionnel	80
5) Données environnementales.....	84
IV. Discussion	87
1) Limites générales de l'étude.....	87
2) Discussion des résultats	89
2.1 Concernant les données cliniques.....	89
2.2 Concernant les données professionnelles.....	93
2.3 Concernant les données environnementales	98
Partie III – Conclusion.....	101
I. Conclusion	103
II. Perspectives	105
1) Impact sur les cliniciens	105

2) Impact sur les médecins du travail.....	106
3) Articulation entre cliniciens et préventeurs.....	108
Partie IV – Références	111
Bibliographie.....	113
Annexes	123
Annexe 1 : critères ACR 1990.....	123
Annexe 2 : critères CHCC.....	125
Annexe 3 : critères BVAS	127
Annexe 4 : critères FFS	129
Annexe 5 : filtre pour l'exposition à la silice cristalline de Santé Publique France	131
Annexe 6 : fiche de données toxicologiques INRS de la silice (version synthétique)	133
Annexe 7 : tableau 25 des maladies professionnelles (régime général)	135
Annexe 8 : tableau 22 des maladies professionnelles (régime agricole)	137
Annexe 9 : Lettre d'information délivrée aux patients avant l'étude	139
Annexe 10 : questionnaire CPPE.....	141
Annexe 11 : questionnaire Artémis	147
Annexe 12 : résumé de l'expertise de l'ANSES 2019 concernant les maladies auto-immunes	151
Annexe 13 : secteurs d'activité et tâches exposantes à la silice cristalline selon l'expertise de l'ANSES 2019.....	153
Index des tableaux et figures.....	155
Serment d'Hippocrate.....	159

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement ma directrice de thèse, le docteur Grenouillet Marike, qui est l'initiatrice de ce projet. Merci pour ta disponibilité exemplaire, ton aide, tes conseils tout au long de ces deux années de travail de thèse.

Merci à Thylbert Deltombe, interne en médecine interne, qui a également participé au projet et m'a épaulée dans le repérage des patients, la réalisation des entretiens et a répondu à mes questionnements sur le versant clinique et médical des vascularites. Bon vent dans les îles !

Je n'oublie pas les différents chefs de service du CHU de Bordeaux ayant accepté que nous réalisions ce travail auprès de leurs patients, notamment les Professeurs Combe, Raherison et Viillard, ainsi que tous les patients ayant accepté de nous rencontrer.

Je remercie bien évidemment le Professeur Baldi Isabelle, et toute l'équipe du Centre de Pathologies Professionnelles et Environnementales du CHU de Bordeaux, notamment le Professeur Brochard Patrick, les docteurs Verdun-Esquer Catherine, Delva Fleur, Carles Camille, pour leur présence, leur accompagnement et leur enthousiasme permanent à répondre à mes interrogations tout au long de ce travail. Une mention également à l'ingénieure Rachida, qui m'a beaucoup aidée sur les classifications des expositions.

À tous mes co-internes, avec une mention spéciale pour Valentin et Orane, le premier pour sa bonne humeur sans faille, la deuxième pour son aide régulière.

À ma mère, mon père, mon frère, et mon conjoint, qui suivent mes aventures en médecine depuis bientôt dix ans. À mes amies, Margaux, Lisa, Cindy et Camille, toujours là malgré le temps et des chemins différents. Et surtout, à Vincent, qui aura écouté et supporté mes explications et toutes mes râleries au sujet de cette thèse durant ces deux ans. 😊

Lexique

ACR : American College of Rheumatology
ANCA : Anticorps AntiCytoplasme des polynucléaires Neutrophiles
ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (France)
ARTEMIS : Aquitaine ReproducTion Enfance Maternité et Impact Santé-environnement
BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
BTP : Bâtiment et Travaux Publics
BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score
CBP : Cancer Broncho-Pulmonaire
CHCC : Chapel Hill Conference Consensus
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CPPE : Centre de Pathologies Professionnelles et Environnementales
CRP : Protéine C Réactive
EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires
EGPA : Granulomatose à Eosinophiles avec Polyangéite
FFS : Five Factor Score
GPA : Granulomatose avec Polyangéite
HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HAS : Haute Autorité de Santé (France)
HTA : Hypertension Artérielle
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
MAI : Maladies Auto-Immunes
MPA : Polyangéite Microscopique
MPO : Myéloperoxidase
NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health (USA)
NTP : National Toxicology Program (USA)
NYHA : New York Heart Association
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PID : Pneumopathies Infiltrantes Diffuses
PR3 : Protéinase 3
RQTH : Reconnaissance de la Qualité Travailleur Handicapé
RLV : Vasculite à ANCA à atteinte Rénale Limitée
RNV3P : Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles
VAI : Vasculitis Activity Index
VANCA : Vasculite à ANCA

Partie I

-

Introduction

I. Préface

Les vascularites à ANCA sont des maladies auto-immunes systémiques, primitives ou secondaires, dans laquelle il existe une inflammation de la paroi des petits et moyens vaisseaux (veinules, artérioles, capillaires). Le terme ANCA réfère au nom des auto-anticorps le plus fréquemment impliqués dans les mécanismes immunopathologiques, même s'ils ne sont pas obligatoirement retrouvés au cours de la maladie.

L'inflammation chronique entraîne des thromboses, des hémorragies, des nécroses des vaisseaux et des tissus, parfois de la fibrose. Ces atteintes peuvent affecter un ou plusieurs organes : les plus courantes concernent les poumons et les reins.

Si ces maladies avaient auparavant un pronostic très sombre, les avancées récentes des traitements immunosuppresseurs ont révolutionné leur prise en charge. Il est désormais possible de vivre avec une vascularite, qui est progressivement devenue une maladie chronique.

Les causes de la maladie sont probablement multifactorielles. Comme la plupart des maladies auto-immunes, des facteurs génétiques et environnementaux sont suspectés dans le déclenchement de la pathologie. Parmi ces derniers, des agents sont régulièrement évoqués dans la littérature : certaines infections bactériennes ou prises médicamenteuses, ainsi que l'exposition à des toxiques comme la silice cristalline ou des polluants industriels (métaux lourds, hydrocarbures, solvants organiques). A ce jour, pour les vascularites à ANCA, les données les plus probantes concernent la silice cristalline. En France, dans son expertise de 2019, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) ne classe pas encore le niveau de preuve comme certain contrairement à d'autres maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, sclérodémie, lupus érythémateux systémique).

En effet, les effectifs dans les études sont souvent faibles en raison de la rareté de la maladie. De plus, les méthodes de recueil de données sur l'exposition à la silice ne sont pas standardisées selon un schéma identique, rendant les comparaisons entre les études délicates. Cependant, le caractère immunogène de la silice est reconnu. La plupart des études s'accordent sur le fait que la silice serait un facteur de risque significatif dans la survenue des vascularites à ANCA, rejoignant les nombreuses autres études au sujet de la silice cristalline

et des maladies auto-immunes telles que la sclérodermie, le lupus, ou encore la polyarthrite rhumatoïde.

La silice est un composant majeur de l'écorce terrestre. L'exposition se fait par inhalation sous forme de poussières, au cours de travaux impliquant la manipulation de produits contenant la silice. L'exposition majoritaire est professionnelle : de nombreux métiers sont concernés, notamment les travailleurs du bâtiment, les tailleurs de pierre, les mineurs, les industriels... À l'heure actuelle, la silice figure au tableau 25 du régime général des maladies professionnelles, comme cause de la silicose et de la sclérodermie.

Malgré l'intérêt et le nombre d'études croissant au sujet de la silice et de ses effets sur les maladies auto-immunes, celles concernant les vascularites à ANCA restent d'interprétation difficile.

L'évaluation des facteurs professionnels et environnementaux des patients pris en charge pour une vascularite à ANCA est encore rarement réalisée en pratique. Outre le manque persistant de données dans la littérature, la séparation des informations entre cliniciens et médecins du travail y contribue certainement. Ce manque de données reste un obstacle à la bonne prise en charge du patient, dont l'activité professionnelle est susceptible d'influencer la survenue de la maladie mais aussi son intensité, ses rechutes et la bonne efficacité des traitements. À l'inverse, la maladie et ses conséquences cliniques peuvent avoir des effets sur l'emploi du patient et la poursuite de ses activités.

L'éviction des expositions susceptibles d'entraîner la maladie, l'adaptation des postes de travail et le suivi professionnel régulier de ces malades par un médecin de santé au travail ne peut qu'être bénéfique et complémentaire au suivi des cliniciens. L'articulation entre la prévention et le soin paraît primordiale pour le bien-être du patient.

L'objectif de ce travail de thèse est ainsi double :

- **Décrire les expositions professionnelles à la silice cristalline chez les patients pris en charge pour une vascularite à ANCA au CHU de Bordeaux**
- **Décrire le retentissement de la maladie sur le plan clinique et sur la poursuite des activités professionnelles du patient**

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux expositions professionnelles et environnementales des patients pris en charge pour une vascularite à ANCA. D'après la

littérature actuelle, l'exposition aux poussières de silice cristalline est principalement attendue.

Dans un second temps, nous évaluerons les conséquences de la vascularite sur la santé et sur le maintien dans l'emploi du patient, et nous comparerons ces notions entre les groupes exposé et non exposé.

Pour ce faire, nous avons réalisé une étude observationnelle au CHU de Bordeaux de février 2019 à septembre 2020. Cette étude consistait à proposer une consultation aux patients pris en charge pour une vascularite à ANCA au CHU de Bordeaux. Au cours de cette consultation, les expositions professionnelles et environnementales de chaque patient, ainsi que les conséquences passées ou actuelles de leur maladie sur leur vie professionnelle, étaient répertoriées.

II. Présentation des vascularites à ANCA

1) Généralités

Les vascularites sont des maladies auto-immunes systémiques entraînant une inflammation chronique des vaisseaux sanguins. Elles sont généralement classées en trois entités (1, 2) :

- **vascularites des grands vaisseaux (aorte et ses branches de division) :** maladie de Horton et maladie de Takayasu
- **vascularites des moyens vaisseaux (artères viscérales, rénales, hépatiques, mésentériques, coronaires...) :** périartérite noueuse et maladie de Kawasaki
- **vascularites des moyens et petits vaisseaux (veinules, capillaires, artérioles, artères intraparenchymateuses distales) :** vascularites à ANCA et vascularites à complexes immuns

Dans cette étude, nous nous intéressons aux **vascularites à ANCA**, ainsi nommées car associées à la présence d'anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) chez la majorité des patients.

Parmi elles, il existe trois principales pathologies aux mécanismes pathogéniques et d'expression clinique différents (1 - 5) :

- La **granulomatose avec polyangéite (GPA), ou maladie de Wegener**
- La **polyangéite microscopique (MPA)**
- La **granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (EGPA), ou maladie de Churg et Strauss**

Il est cependant important d'évoquer la **vascularite à ANCA à atteinte rénale limitée (RLV)**, quatrième pathologie décrite (1 – 5), mais parfois considérée comme un sous-type de la MPA selon les auteurs (106).

Cliniquement, les vascularites à ANCA présentent des manifestations similaires tandis que d'autres permettent de les distinguer.

Elles ont en commun :

- signes généraux (fièvre, arthralgies, myalgies, asthénie...),
- manifestations cutanées (purpura infiltré, nécrose...),
- manifestations pulmonaires (hémorragies alvéolaires, nodules ou infiltrats...)
- manifestations rénales (glomérulonéphrites)
- manifestations neurologiques périphériques (neuropathie...) ou centrales (plus rares, par la vascularite cérébrale entraînant accidents vasculaires notamment)
- manifestations digestives (douleurs, perforations, obstructions, nécroses, ulcérations, hémorragies et granulomes...)
- manifestations cardiaques (ischémie myocardique par vascularite des coronaires, péricardite, myocardite...)
- thromboses veineuses et embolie pulmonaire

La **maladie de Wegener (GPA)** présente généralement des *atteintes pulmonaires, rénales*, et surtout **ORL**, pouvant entraîner des *lésions nécrosantes et délabrantes* des voies nasales.

La **polyangéite microscopique (MPA)** présente des *atteintes majoritairement rénales et pulmonaires*, les atteintes ORL ne sont pas décrites.

La **maladie de Churg et Strauss (EGPA)** se distingue par des manifestations évoquant des *mécanismes allergiques* importants avec *hyperéosinophilie, polypose nasale, asthme associés* à l'atteinte pulmonaire, ainsi qu'une *atteinte neurologique périphérique* beaucoup plus fréquente.

La **vascularite à ANCA à atteinte rénale exclusive (RLV)**, comme son nom l'indique, se distingue par des *atteintes rénales seules* (notamment *glomérulonéphrite associée aux ANCA*), avec *hématurie et protéinurie* (1 - 5).

Les manifestations pulmonaires et rénales, extrêmement fréquentes, sont différentes selon les maladies. Sur le plan pulmonaire, on retrouve des hémorragies alvéolaires et des infiltrats alvéolo-interstitiels pour la MPA, des nodules ou des hémorragies alvéolaires pour la GPA, des infiltrats alvéolo-interstitiels pour l'EGPA. Sur le plan rénal, on retrouve des glomérulonéphrites pour la MPA et la GPA, alors qu'elles sont très peu fréquentes dans l'EGPA.

Tableau 1 - Atteintes cliniques des vascularites à ANCA selon le collège des enseignants d'immunopathologie, version novembre 2018

Manifestations cliniques	GPA	MPA	EGPA
Antécédents d'allergie	0	0	++++
Asthme	0	0	++++
Poumon	+++ Nodules, hémorragie intra-alvéolaire, sténose trachéobronchique	++ Hémorragie intra- alvéolaire	+++ Asthme, pneumopathie à éosinophiles
Multinévrite	++	++	+++
Tube digestif	+	++	+++
Cœur	+	+	+++
ORL	+++	0	+++
Articulations	++	++	++
Rein	+++	++++	+
Oeil	+++	+	+
Hyperéosinophilie	0	0	++++
p-ANCA	+	+++	++
c-ANCA	++++	+	0

Concernant les marqueurs immunologiques, deux types d'ANCA se retrouvent dans ces pathologies : les anticorps reconnaissant la protéinase PR3 (immunofluorescence généralement cytoplasmique, ou c-ANCA) et les anticorps reconnaissant la myéloperoxydase MPO (immunofluorescence généralement péri-nucléaire, ou p-ANCA). Les premiers sont plus souvent associés à la GPA tandis que les seconds le sont plus à la MPA et la RLV, mais il n'existe pas de spécificité stricte. La positivité des ANCA au cours de l'EGPA est moins fréquente. (6)

Les ANCA ont été mis en évidence pour la première fois dans les années 1980 (7), tout comme l'association entre leur présence et la GPA (8). Ils provoqueraient la dégranulation des polynucléaires neutrophiles, eux-mêmes responsables de l'atteinte des cellules endothéliales (9, 10).

2) Epidémiologie

Les vascularites sont des maladies rares, avec en Europe un taux d'incidence moyen inférieur à **25 nouveaux cas par an par million d'habitants** toutes vascularites confondues, et une prévalence moyenne inférieure à **160 cas par million d'habitants** toutes vascularites confondues (11 – 14). L'âge médian au diagnostic est de 55 ans à 70 ans selon les études. Parmi les trois types de vascularites à ANCA, la maladie de Churg et Strauss (EGPA) est la moins fréquente (11 - 14). Selon les articles, la littérature évoque une répartition de la maladie égale chez les hommes et les femmes (15), ou alors une répartition légèrement plus masculine (11, 13).

Selon Lane et al. en 2005 (13), voici la répartition des vascularites à ANCA :

- **Maladie de Wegener (GPA) :**

Prévalence : 24 cas par million d'habitants (en France)

Incidence : 4,9 à 12 nouveaux cas par an par million d'habitants selon le pays (en Europe)

- **Polyangéite microscopique (MPA) :**

Prévalence : 25 cas par million d'habitants (en France)

Incidence : 2,7 à 11,6 nouveaux cas par an par million d'habitants selon le pays (en Europe)

- **Maladie de Churg et Strauss (EGPA) :**

Prévalence : 11 cas par million d'habitants (en France)

Incidence : 0,5 à 4,2 nouveaux cas par an et par million d'habitants selon le pays (en Europe)

D'anciennes données suggèrent qu'il existe un **gradient géographique** : plus la distance avec l'équateur est élevée, plus le nombre de vascularites à ANCA serait grand. Dans l'hémisphère nord, il est généralement admis que les vascularites à ANCA des pays au nord sont plus fréquemment des GPA, alors que dans les pays du sud on retrouve plus souvent des MPA (12, 16, 17). Les tendances s'inversent dans l'hémisphère sud. Cependant, des biais de publication sont présents, les pays équatoriaux comme l'Afrique ou l'Amérique du Sud

publiant peu au sujet de ces maladies. Les comparaisons d'incidence sont donc difficiles et se font généralement entre l'Europe, le Japon, les USA, la Chine et l'Australie (18).

Des études récentes au Royaume-Uni (19, 20) apportent un éclairage dans cette représentation épidémiologique et suggèrent que la MPA est plus courante que la GPA en zone urbaine comparé aux zones rurales, même dans un pays de l'hémisphère nord. D'autres articles encore ne retrouvent pas une différence significative entre l'incidence de la GPA et la MPA dans certains pays (15).

Plusieurs hypothèses sont évoquées dans la littérature concernant ces différences géographiques : géologie (composants terrestres et minéraux hétérogènes...), le climat (taux d'ensoleillement, vent, hygrométrie...), la génétique des populations (12 – 20)...

3) Consensus diagnostique et scores de la maladie

C'est en 1990 qu'est établi le premier score diagnostique officiel et international pour classer une des vascularites (GPA) au sein de l'**American College of Rheumatology (ACR)**. Il décrit les différences cliniques entre les maladies, mais ne prend pas en compte la positivité ou les caractéristiques des ANCA, ni l'anatomopathologie.

Voir Annexe 1 pour les critères ACR.

Dans les années 1990 vient la première **conférence de consensus de Chapel Hill (CHCC)**. Cette classification, régulièrement révisée grâce aux progrès techniques, permet une meilleure précision diagnostique. Elle se base sur l'analyse des caractéristiques histologiques des vascularites (taille des vaisseaux, infiltrat inflammatoire, nécrose, granulomes...), ainsi que sur le dosage des ANCA. La révision de 2012 donne plus de poids au type des ANCA dans le diagnostic comparé aux seules manifestations cliniques.

Voir Annexe 2 pour les critères CHCC.

Ces deux classifications officielles sont une aide pour les cliniciens pour établir le diagnostic des vascularites, et pour la réalisation des essais cliniques (homogénéité des groupes de patients).

L'usage de ces classifications implique la réalisation de prélèvements de tissus, ce qui n'est pas systématiquement le cas dans la pratique courante. La question se pose parfois sur

les seuls critères cliniques et biologiques disponibles (altération fébrile de l'état général, détresse respiratoire aiguë avec manifestations interstitielles, insuffisance rénale/glomérulonéphrite, multinévrite, polyarthrite, purpura fébrile, syndrome inflammatoire...). Il existe donc des limites diagnostiques dans un groupe de maladie déjà hétérogène et rare : cela rend les études complexes.

Les études retrouvées dans la bibliographie utilisent généralement ces scores pour l'inclusion et la fiabilité de la sélection des malades. Les patients étudiés sont donc une sélection des patients pris en charge pour cette pathologie car ils n'incluent pas ceux n'ayant pas bénéficié de prélèvements tissulaires (lorsque le CHCC seul est utilisé).

Concernant l'impact de la maladie, il existe un score mesurant l'activité de la maladie lors de la prise en charge initiale et pour le suivi des patients : le **Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)**, proposé en 1994 et révisé en 1997 puis en 2009. Il présente 56 items pour évaluer les manifestations actives de la maladie.

Voir Annexe 3 pour les critères BVAS.

En terme pronostic, on utilise le **Five Factor Score (FFS)**. Il évalue la mortalité à 5 ans : 9% de mortalité si FFS à 0, 21% si FFS à 1 et 40% si $FFS \geq 2$.

Voir Annexe 4 pour les critères FFS.

4) Pronostic et traitements

Sans traitement, les vascularites sont mortelles. Auparavant, la maladie était rapidement évolutive. Depuis l'avènement des traitements immunosuppresseurs, le pronostic a changé : une rémission est obtenue dans plus de 80% des cas. Les vascularites sont devenues des maladies chroniques, pouvant rechuter, et exposant à des effets secondaires des traitements (métaboliques, infectieuses, neurologiques...). La durée de traitement est en général de plusieurs mois au minimum (21, 22).

Les thérapies les plus fréquemment utilisées sont la corticothérapie et les immunosuppresseurs (cyclophosphamide, méthotrexate, azathioprine, rituximab) (21, 22).

5) Causes et origines des vascularites

Les hypothèses sur les causes étiologiques de survenue des vascularites à ANCA sont multiples.

Comme toute maladie auto-immune, des facteurs génétiques sont suspectés. Certains gènes ont été identifiés dans des populations de patients ayant cette pathologie. On suspecte que ces gènes, mis en évidence à plusieurs reprises, prédisposent à la survenue de certaines vascularites à ANCA (23, 24).

Outre les susceptibilités génétiques, certains agents environnementaux sont mis en causes :

- **Agents infectieux** (17, 25, 26)

C'est le cas du portage et des infections au Staphylocoque aureus, associés à certains cas de GPA, ainsi qu'à la survenue de rechutes de la maladie. Le parvovirus B19 est aussi évoqué régulièrement dans la littérature, avec des résultats plus discordants.

De plus, une étude suggère que l'incidence des vascularites à ANCA est fluctuante selon les saisons et est augmentée en saison hivernale (26), résultat qui serait selon les auteurs compatible avec l'influence de facteurs infectieux.

- **Médicaments** (17, 25)

Il a été décrit des cas de VANCA associés aux traitements suivants : le propylthiouracil, l'hydralazine, les anti-TNF alpha, la sulfasalazine, la D pénicillamine, les minocyclines. La littérature retrouve un fort niveau de preuve surtout avec le propylthiouracil, qui est un médicament délivré dans le cadre du traitement des hyperthyroïdies et de la maladie de Basedow. Le mécanisme principal de ces substances pouvant entraîner la pathologie serait des effets épigénétiques par hypométhylation de l'ADN.

- **Toxiques** (17, 25)

La consommation de tabac n'est à ce jour pas reconnue comme inductrice de VANCA. Les résultats sont variables, le tabac n'ayant aucun effet significatif, ou alors étant soit un facteur de risque de vascularite, soit un facteur protecteur selon les études (25).

Enfin, des agents toxiques environnementaux et notamment professionnels sont suspectés. Ces expositions sont détaillées ci-dessous en partie III.

III. État des lieux de la littérature – Expositions professionnelles chez les malades atteints de vascularite à ANCA

1) Agents étudiés dans la littérature

1.1 Silice cristalline

La silice cristalline est régulièrement citée en tant que facteur de risque favorisant la survenue de certaines maladies auto-immunes. Plusieurs études évaluent le lien entre silice cristalline et vascularites à ANCA (*voir tableau 2 pour le détail des résultats*).

Les premières études mettant en lien la silice et les maladies à ANCA datent des années 1990. Gregorini et al. (27) étudient d'abord la prévalence de l'exposition à la silice chez les patients atteints de glomérulonéphrites avec présence d'ANCA. Ils mettent en évidence une association significative. Dans une autre étude, les auteurs résument l'état des connaissances de l'époque sur la silice et les ANCA (28). C'est en 1995 que la première étude sur un type de vascularite (GPA) est publiée et retrouve également une association significative avec l'exposition à la silice (29).

Dans les années 2000, d'autres études s'inscrivent dans la même démarche et retrouvent des associations entre silice et vascularites à ANCA (30 - 32). Une méta-analyse a été réalisée en 2013 (33) et conclut à un risque significativement plus élevé de survenue de vascularite à ANCA. D'autres étudient la prévalence d'exposition à la silice cristalline parmi des populations malades, ou la prévalence de maladies auto-immunes chez des patients pris en charge pour une silicose (34, 35).

La littérature est également riche en rapports de cas présentant la survenue de GPA ou de MPA chez des patients exposés à la silice cristalline (36 - 48).

Les catastrophes naturelles comme les séismes pourraient également jouer un rôle sur l'apparition de vascularites à ANCA chez certains patients ainsi que sur la gravité et l'activité de la maladie (49 - 51). Dans ces articles, il est rapporté que la destruction de bâtiments, les glissements de terrains, l'exposition massive aux dégagements de poussières de silice pendant

et après l'évènement (habitats temporaires insalubres) serait suffisante pour déclencher la maladie, sans autre exposition antérieure.

Il est intéressant de noter que la littérature ne retrouve des associations que pour deux types de vascularites à ANCA : la GPA et la MPA. La maladie de Churg et Strauss (EGPA) ne semble pas concernée à part dans un cas (52). Cela pourrait s'expliquer par la physiopathologie de cette vascularite, sensiblement différente des deux autres, avec des mécanismes allergiques beaucoup plus prononcés, mais aussi par la fréquence de la maladie, plus rare encore que les deux autres, entraînant un manque de puissance probable dans les résultats.

D'autres études ont évalué le lien entre la silice et la présence seule des anticorps ANCA, sans vascularite clinique déclarée chez les patients (53 - 56). Les résultats sont significatifs pour toutes les études sauf une (56) et suggèrent un lien de cause à effet.

De manière générale, les études confirment que la durée d'exposition à la silice est longue avant le déclenchement de la maladie. Dans l'étude de Beaudreuil et al., la fréquence et la durée d'exposition à la silice sont plus élevées chez les patients ANCA+. Une relation dose-effet est suggérée, avec d'autant plus d'ANCA+ dans le groupe de patients classés en « exposition haute » à la silice (54).

De même, l'étude de Bartunkova et al. statue sur une relation dose-effet. Elle s'intéresse à la fréquence de positivité des ANCA chez les patients pris en charge pour une silicose. Cette fréquence augmente selon les groupes (3 groupes : exposés ne présentant pas de silicose, exposés présentant une silicose simple et exposés présentant une silicose avec complications) (55).

(Voir tableau 2)

Tableau 2 - Résumé de la littérature concernant les vascularites à ANCA et la silice cristalline

N° de citation	Type de l'étude	Maladie étudiée	Année	Effectif	1 ^{er} auteur	Conclusion et commentaires
33	Méta-analyse de 6 études*	Vascularites à ANCA <i>*Gregorini 1993, Nuyts 1995, Hogan 2001, Stratta 2001, Lane 2003, Hogan 2007</i>	2013	6 études dont 332 cas (171 RLV, 88 GPA, 57 MPA, 16 EGPA), 516 témoins	Gomez-Puerta	Association significative avec la silice ; OR 2.57 (CI 1.51-4.36, p non communiqué) OR 3.56 (CI 1,85-6,82) pour GPA prise seule OR 3.95 (CI 1,89-8,24) pour MPA prise seule Durée moyenne d'exposition à la silice : 21 ans +/- 7,1 ans Latence moyenne d'exposition : NC / Fréquence moyenne d'exposition : NC
27	Cas-témoins	Positivité des ANCA	1993	16 cas (RLV), 32 témoins	Gregorini	Association significative avec la silice ; OR 14 (CI : 1.7-113.8, p<0.001) Durée moyenne d'exposition à la silice : 26,3 ans +/- 8,8 ans Latence moyenne d'exposition : 32 ans (30 à 39 ans) Fréquence moyenne d'exposition : NC
29	Cas-témoins	GPA	1995	16 cas (GPA), 32 témoins	Nuyts	Association significative avec la silice ; OR 5 (CI 1.4-11.6, p non communiqué) pour la silice pure et OR 6.5 (CI 1.3-13.5, p non communiqué) pour composés contenant de la silice Durée moyenne d'exposition à la silice : NC Latence moyenne d'exposition : NC Fréquence moyenne d'exposition : NC
53	Cas-témoins	Positivité des ANCA	1996	52 cas (exposés silice), 28 témoins	Wichmann	Association significative avec la silice ; parmi les cas exposés à la silice, 27% (14) étaient ANCA+ MPO+ (p < 0.01), pas d'OR communiqué. Durée moyenne d'exposition à la silice : NC / Latence moyenne d'exposition : NC / Fréquence moyenne d'exposition : NC
51	Cas-témoins	Vascularites à ANCA MPO+	2000	14 cas (VANCA MPO+ survenues après le séisme), 15 témoins	Yashiro	Augmentation des marqueurs inflammatoires et des complications pour les VANCA survenues au décours du séisme (poussières). Suggestion = exposition unique et massive peut causer la maladie chez des patients ne présentant aucune autre exposition à la silice.

30	Cas-témoins	Vascularites à ANCA et lupus	2001	65 cas pour les VANCA (36 MPA, 21 GPA et 8 RLV), 65 témoins	Hogan	Association significative avec la silice ; OR 4.4 (CI 1.36-13.4, p = 0.013) pour toutes vascularites confondues OR à 3.5 (CI 0,73 – 16,8, p = 0.118) pour GPA prise seule OR à 5 (CI 1,45 – 17,3, p = 0.011) pour MPA prise seule OR à 4 (p = 0.013) pour présence c-ANCA, OR à 7 (p = 0.069) pour présence p-ANCA Durée moyenne d'exposition à la silice : NC / Latence moyenne d'exposition : NC / Fréquence moyenne d'exposition : NC
32	Cas-témoins	Vascularites à ANCA	2001	31 cas (16 RLV, 9 MPA, 6 GPA), 58 témoins	Stratta	Association significative avec la silice ; OR 2.4 (p = 0.04, CI non communiqué) Durée moyenne d'exposition à la silice : NC / Latence moyenne d'exposition : NC / Fréquence moyenne d'exposition : NC
52	Cas-témoins	Vascularites à ANCA	2003	75 cas (47 GPA, 16 EGPA, 12 MPA), 273 témoins	Lane	Association significative entre de hautes expositions à la silice dans l'année précédant la maladie et les vascularites à ANCA en un groupe unique (OR 3, CI 1-8,4, p non communiqué). Non significatif si GPA et MPA prises seules.
54	Cas témoins	Positivité des ANCA	2005	60 cas (sérologie ANCA+), 120 témoins	Beaudreuil	Association significative avec la silice ; OR 3.4 (CI 1.1-9.9, p = 0.03) Relation dose-effet silice-ANCA+ : OR 6.9 (CI 1.3-35.1, p < 0.01) pour les cas « exposition haute ». Durée moyenne d'exposition à la silice : 16.3 ans +/- 12.5 ans Latence moyenne d'exposition : 36.3 ans +/- 13.7 ans Fréquence moyenne d'exposition : NC
61	Cas-témoins	Vascularites à ANCA	2005	31 cas (22 GPA, 8 MPA, 1 EGPA), 30 témoins	Rihova	22,6% des patients atteints de vascularites étaient exposés aux poussières, dont 12,9% à la silice et 9,7% à l'amiante, contre 0% chez les témoins (p < 0.05)
31	Cas-témoins	Vascularites à ANCA avec atteinte rénale	2007	129 cas (GPA, MPA ou RLV, détail non précisé), 109 témoins	Hogan	Association significative avec la silice pour les expositions classées « fortes » ; OR 1.9 (CI 1-3.5, p = 0.05). 60% d'exposés à la silice chez les cas contre 45% chez les témoins, OR 1.6 (CI 0.9-2.8, p = 0.13). OR 1 (CI 0.4-2.2, p = 0.98) pour les classés en « exposition faible ou moyenne » Durée moyenne d'exposition à la silice : 13 ans (2 ans à 28 ans) Latence moyenne d'exposition : NC / Fréquence moyenne d'exposition : NC

Tableau 2 - Résumé de la littérature concernant les vascularites à ANCA et la silice cristalline (suite et fin)

57	Cas témoins	GPA	2009	49 cas (GPA), 490 témoins	Knight	Pas d'association significative retrouvée entre le métier et la présence de GPA. RR 1,9 (CI 1 – 3,5) pour le métier de mineur avant ajustement sur les critères diagnostics ACR, RR 1,6 (CI 0,8 – 3,1) après ajustement, p non communiqué.
56	Cas témoins	Prévalence d'auto-anticorps	2010	61 cas (exposés silice dont silicosés), 62 témoins	Zaghi	Pas d'association significative retrouvée entre la silice et la présence d'autoanticorps (anticorps anti-nucléaires, ANCA, ou Scl-70) à l'exception du facteur rhumatoïde (p = 0,03).
62	Cas-témoins	GPA	2015	49 cas, 196 témoins	Stamp	Association significative entre la poussière de silice et la GPA dans un contexte de métiers agricoles (ferme) ; OR 3.1 (CI 1.3-7.4), p = 0.013
49	Transversale	Vascularites à ANCA	2016	280 cas (VANCA)	Fukuhara	Augmentation significative de l'incidence des VANCA après le séisme (p = 0.04, OR et CI non communiqués).
50	Transversale	MPA	2017	43 cas (MPA)	Takeuchi	Incidence de MPA doublée après séisme (17.4 cas/million/an, CI 7.66-39.6 versus 33.1 cas/million/an, CI 17.7-61.7, p = 0.044). Sévérité des maladies plus élevée avec BVAS plus sévère pour les MPA survenues après séisme (p = 0.02).
55	Cohorte	Positivité des ANCA	2006	86 cas (exposés silice), 28 témoins	Bartunkova	Association significative avec la silice selon une relation dose-effet ; RR à 2 (CI 0.19-20.8, p non communiqué) non significatif chez les exposés simples sans silicose, RR à 4 (CI 1.01-17.8, p non communiqué) et RR à 5 (CI 11.2-21.2, p non communiqué) significatifs chez les silicosés simples et compliqués. 1 ^{ère} étude dose-effet ANCA+ selon le stade de la silicose. Durée moyenne d'exposition à la silice : 22.3 ans +/- 10.8 ans Latence moyenne d'exposition : NC / Fréquence moyenne d'exposition : NC
34	Cohorte	Vascularites à ANCA	2020	69 cas	Chung	Prévalence d'exposition à la silice de 52%, aux solvants de 53%, aux métaux de 36%, aux poussières de 38%, aux activités de ferme de 15%, au jardinage de 41%.
35	Cohorte	Silicoses	2020	489 cas	Blanco Perez	54 (11.0%) patients silicosés avaient une MAI : 12 (2.4%) une polyarthrite rhumatoïde, 10 (2.0%) un lupus érythémateux systémique, 10 (2.0%) une sclérodermie, 3 (0.6%) un syndrome de Sjögren, 2 (0.4%) une vascularite à ANCA

37	Rapport de cas	Vascularite à ANCA (indéterminée)	2001	2 cas	Brener	2 hommes peintres, entretien des ponts (USA) pendant 25 ans pour le 1 ^{er} , 15 ans pour le 2 nd (frères)
41	Rapport de cas	MPA	2003	1 cas	Mulloy	Homme technicien militaire pendant 20 ans, nettoyage et analyses des zones après tests explosifs, mines et souterrains
45	Rapport de cas	Méningite avec anti-MPO+	2004	2 cas	Saeki	Hommes, mineurs (depuis 20 et 35 ans), atteints de silicose
46	Rapport de cas	Syndrome de Goodpasture avec ANCA+	2014	1 cas	Bal	Homme de 40 ans, soudeur, atteint de silicose
47	Rapport de cas	MPA	2019	1 cas	Gupta	Homme de 28 ans, tailleur de pierres depuis 10 ans
48	Rapport de cas	Vascularite à ANCA anti-MPO+	2020	1 cas	Rao	Homme de 26 ans, tailleur de pierre
43	Rapport de cas	MPA	2010	1 cas	Shibuya	Homme tailleur de pierres pendant 50 ans
40	Rapport de cas	MPA + lupus	2011	1 cas	Matsui	Homme artisan céramique pendant plus de 40 ans
38	Rapport de cas	Vascularite à ANCA (indéterminée)	2011	1 cas	Jungraithmayr	Homme mineur dans une mine uranium pendant 12 ans
44	Rapport de cas	MPA	2014	1 cas	Vega	Homme travailleur du marbre depuis 6 ans
36	Rapport de cas	MPA	2015	1 cas	Al-Rajhi	Homme sableur pendant 10 ans
39	Rapport de cas	MPA	2016	1 cas	Lee	Homme ouvrier industriel dans les métaux précieux pendant 30 ans
42	Rapport de cas	MPA + silicose	2017	1 cas	Nishimura	Homme ancien ouvrier dans un chantier naval pendant 43 ans
28	Etat des lieux littérature	Maladies auto-immunes à ANCA+	1997	-	Gregorini	Données de la littérature en faveur d'une association entre la silice et les vascularites à ANCA avec un résumé des hypothèses concernant les mécanismes immunologiques impliqués.
58	Etat des lieux littérature	Vascularites à ANCA et silice	1998	-	Tervaert	Données de la littérature en faveur d'une association entre la silice et les vascularites à ANCA ainsi que les glomérulonéphrites associées aux ANCA. D'autres études restent nécessaires pour confirmer cette hypothèse.
59	Etat des lieux littérature	Positivité des ANCA et immunité	2016	-	Pollard	Les données de la littérature sur les conséquences immunologiques d'une exposition à la silice sont cohérentes avec la survenue de maladies auto-immunes.
25	Etat des lieux littérature	Facteurs environnementaux et vascularites à ANCA	2020	-	Scott	Résumé complet de la littérature de tous les facteurs de risque de vascularite à ANCA connus à ce jour : géographie, facteurs saisonniers, infectieux, médicamenteux et la silice (ayant le niveau de preuve le plus consistant à ce jour selon les auteurs).

Légende : NC = non connu, MAI = maladies autoimmunes, GPA : granulomatose avec polyangéite, MPA = micropolyangéite, EGPA = granulomatose à éosinophiles avec polyangéite, RLV : vascularite à ANCA à atteinte rénale limitée, ANCA = anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophile, OR = odds ratio, RR = risque relatif

1.2 Amiante

L'amiante a été très peu étudiée dans le cadre des vascularites à ANCA et des maladies auto-immunes de manière générale. La littérature offre peu de données, alors que l'amiante constitue un facteur confusionnel possible et important de la silice cristalline. En effet, l'amiante est un silicate et se retrouve régulièrement associée à la silice lors des émanations de poussières. À l'heure actuelle, le rôle pathogène des silicates sur l'immunité n'est pas reconnu ; les informations et recherches restent trop peu nombreuses. Seule la silice cristalline est considérée comme pathogène pour l'immunité (59, 66).

À notre connaissance, seulement trois articles étudient l'association entre l'amiante et les vascularites à ANCA ou la présence d'anticorps ANCA (32, 60, 61).

Peclova et al. (60) concluent à une association entre l'amiante et la présence d'anticorps ANCA, mais pas sur la survenue de vascularite à ANCA, exposant le besoin de réitérer les études dans ce domaine.

Rihova et al. (61) retrouvent une association significative mais leur étude comprenait à la fois les poussières de silice et d'amiante, sans séparation dans les analyses (22,6% des patients atteints de vascularites étaient exposés aux poussières, dont 12,9% à la silice et 9,7% à l'amiante ; $p < 0.05$).

Stratta et al. (32) ne retrouvent pas d'association.

(Voir tableau 3)

1.3 Solvants organiques

Les données concernant les solvants organiques au sujet des VANCA sont contradictoires. Certaines études retrouvent une association significative (52, 62), d'autres aucun lien, tandis que d'autres obtiennent des résultats suggérant un lien sans parvenir au seuil de significativité (32, 63, 64).

(Voir tableau 4)

Tableau 3 - Résumé de la littérature concernant les vascularites à ANCA et l'amiante

N° de citation	Type de l'étude	Maladie étudiée	Année	Effectif	1 ^{er} auteur	Conclusion et commentaires
32	Cas-témoins	Vascularites à ANCA	2001	31 cas (16 RLV, 9 MPA, 6 GPA), 58 témoins	Stratta	Pas d'association entre l'amiante et les vascularites (16% d'exposition à l'amiante chez les cas, 28% chez les témoins, OR et p non communiqués)
60	Cas-témoins	Positivité des ANCA	2003	61 cas (exposés amiante), 39 témoins	Peclova	La fréquence de positivité des ANCA était plus élevée chez les cas (21,3% contre 5,1% dans le groupe témoin, p = 0,034)
61	Cas-témoins	Vascularites à ANCA	2005	31 cas (22 GPA, 8 MPA, 1 EGPA), 30 témoins	Rihova	22,6% des patients atteints de vascularites étaient exposés aux poussières, dont 12,9% à la silice et 9,7% à l'amiante, contre 0% chez les témoins (p < 0.05)

Légende : GPA : granulomatose avec polyangéite, MPA = micropolyangéite, EGPA = granulomatose à éosinophiles avec polyangéite, RLV : vascularite à ANCA à atteinte rénale limitée, ANCA = anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophile, OR = odds ratio

Tableau 4 - Résumé de la littérature concernant les vascularites à ANCA et les solvants organiques

N° de citation	Type de l'étude	Maladie étudiée	Année	Effectif	1 ^{er} auteur	Conclusion et commentaires
64	Méta-analyse	Maladies auto-immunes	2012	33 études dont 75 cas (47 GPA, 16 EGPA, 12 MPA), 273 témoins	Barragan-Martinez	Association significative avec les solvants et les maladies auto-immunes prises en un groupe unique (OR 1.54 ; CI 1.25-1.92, p<0.001). Pas de conclusion possible pour les vascularites à ANCA prises seules car une seule étude incluse (Lane et al 2003).
32	Cas-témoins	Vascularites à ANCA	2001	31 cas (16 RLV, 9 MPA, 6 GPA), 58 témoins	Stratta	Association non significative avec les solvants (OR et p non communiqués).
52	Cas-témoins	Vascularites à ANCA	2003	75 cas (47 GPA, 16 EGPA, 12 MPA), 273 témoins	Lane	Association significative avec les expositions fortes aux solvants et les vascularites à ANCA (OR 2.7, CI 1.1-6.6, p non communiqué). OR 3.4 (CI 1.3-8.9, p non communiqué) pour GPA prise seule. Résultats non significatifs pour MPA et EGPA prises seules.
63	Cas-témoins	GPA	2004	156 cas (GPA), 153 témoins	Albert	Association non significative avec les solvants (OR 5.47, CI 0.6-71, p=0.14).
62	Cas-témoins	GPA	2015	49 cas (GPA), 196 témoins	Stamp	Association significative légère avec les solvants et la GPA (OR 1.04, CI 1.02-1.07, p non communiqué). Pas de lien significatif si l'exposition est survenue seulement l'année précédant l'apparition de la maladie (p>0.05).

Légende : GPA : granulomatose avec polyangéite, MPA = micropolyangéite, EGPA = granulomatose à éosinophiles avec polyangéite, RLV : vascularite à ANCA à atteinte rénale limitée, ANCA = anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophile, OR = odds ratio

1.4 Métaux lourds

Albert et al. (63) obtiennent une association significative (OR à 10, CI 1,1-533, $p = 0,037$) pour le mercure et une association non significative pour le plomb (seuls métaux étudiés dans l'article). Lane et al. (52) ont des résultats non significatifs mais ne précisent pas les métaux étudiés (« exposition aux métaux haute ou faible » seulement évoquée). Nuyts et al. (29) ont des résultats non significatifs et ont étudié le cadmium, le chrome et le plomb. Leur article est un des rares à détailler les professions des patients avec les caractéristiques précises des produits exposants avec les durées et intensités d'exposition.

1.5 Hydrocarbures

Les données sont insuffisantes en ce qui concerne les hydrocarbures. Ils sont cités à plusieurs reprises dans certaines études mais jamais étudiés à eux seuls. Stamp et al. suggèrent un lien entre les VANCA et le pétrole, les fumées de diesel (62). Nuyts et al. (29) ne retrouvent pas de résultats significatifs pour les hydrocarbures en groupe général (non détaillé) et les fumées de diesel.

1.6 Travaux de la ferme

À notre connaissance, la première étude évaluant les expositions aux métiers de la ferme et la survenue de vascularites à ANCA date de 2003 (52). Les auteurs y retrouvent une association significative avec la GPA et la MPA.

En 2007, Hogan et al. (31) retrouvent une augmentation significative du risque de maladie pour les métiers de la ferme.

En 2015, une autre étude (62) suggère le rôle des activités récurrentes de jardinage dans les loisirs des malades, mais aussi l'exposition au bétail (moutons) et les activités à la ferme.

La même année, Willeke et al. suggèrent aussi un rôle du contact régulier avec le bétail, pour les travaux de récolte, le travail à la ferme en général, mais les résultats sont significatifs uniquement avec la maladie de Wegener (65).

Selon les auteurs, le lien possible entre activités fermières et survenue de vascularite pourrait s'expliquer par l'exposition aux poussières et aux terres riches en silice cristalline. Cependant, le rapport de l'ANSES sorti en 2019 évoque le fait qu'il est généralement nécessaire d'être exposé à de la silice fraîchement émise pour que des effets pathogènes significatifs puissent être retrouvés à terme (66). De plus, une autre exposition majeure n'est pas à négliger dans ce type de métier : celle des pesticides, qui n'est pas étudiée dans ces études mais qui constitue un facteur confusionnel potentiel.

(Voir tableau 5)

Tableau 5 - Résumé de la littérature concernant les vascularites à ANCA et les métiers de la ferme

N° de citation	Type de l'étude	Maladie étudiée	Année	Effectif	1 ^{er} auteur	Conclusion et commentaires
52	Cas-témoins	Vascularites à ANCA	2003	75 cas (47 GPA, 16 EGPA, 12 MPA), 273 témoins	Lane	Association significative entre les métiers de la ferme et la GPA (OR 2.7, CI 1,2-5,8, p non communiqué), la MPA (OR 6.3, CI 1,9-21,6, p non communiqué), mais pas pour l'EGPA (OR 2.1, CI 0.6-7.0, p non communiqué).
31	Cas-témoins	Vascularites à ANCA	2007	129 cas (GPA, MPA ou RLV, détail non précisé), 109 témoins	Hogan	Association significative entre les activités de récolte et la survenue de VANCA (OR 2.5, CI 1.1 - 5.4; p = 0.03).
65	Cas-témoins	Vascularites à ANCA	2015	189 cas (119 GPA, 48 MPA, 22 EGPA), 190 témoins	Willeke	Association significative entre les travaux à la ferme et les VANCA en un groupe unique ; OR 3,44 (CI 1,42-8,27, p = 0,006). OR 4.97 (CI 2,02-12,2, p < 0,001) pour GPA prise seule OR 1,74 (CI 0,43-7,1, p = 0,43) pour MPA prise seule OR 0,54 (CI 0,03-9,8, p = 0,73) pour EGPA prise seule Association significative entre les VANCA et le contact régulier avec le bétail (OR 4,3, CI 1,41-13,1, p = 0,01) et les cochons (OR 2,75, CI 1,12-6,75, p = 0,025) Résultats significatifs pour la GPA uniquement si VANCA prises seules. Association significative entre la GPA et les travaux de récolte (OR 3.12, CI 1,12-8,69, p = 0,029).
62	Cas-témoins	GPA	2015	49 cas (GPA), 196 témoins	Stamp	Métier de fermier associé à la GPA, OR 3.43 (CI 1.5-7.5), p = 0.002. Activités de jardinage associées à la GPA : creusage (OR 3,2, CI 1,4-7, p = 0,003), fauchage (OR 2,7, CI 1,3-5,8, p = 0,008) et plantations (OR 2.6, CI 1.2-5.5, p = 0.013).

Légende : GPA : granulomatose avec polyangéite, MPA = micropolyangéite, EGPA = granulomatose à éosinophiles avec polyangéite, RLV : vascularite à ANCA à atteinte rénale limitée, ANCA = anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophile, VANCA = vascularite à ANCA, OR = odds ratio

2) Limites des données issues de la littérature

Si les articles rapportent globalement des résultats concordants au sujet de la silice, les limites de ces études restent non négligeables.

Tout d'abord, les difficultés d'interprétation des résultats résident dans la rareté de ces maladies. Les effectifs étudiés sont en général très modestes puisqu'il s'agit d'une maladie rare.

De plus, la mesure des expositions se base quasi exclusivement sur les déclarations et les descriptions de métiers des malades, elles-mêmes soumises au biais de mémorisation. Ce dernier peut être assez important au regard de la latence de survenue des maladies après les expositions, qui se compte en années, parfois en dizaines d'années.

La qualité de la mesure est également hétérogène. Certains auteurs ont réalisé des entretiens avec des enquêteurs expérimentés dans l'exposition professionnelle (Lane, Hogan) mais ce n'est pas systématiquement le cas (exemple des rapports de cas).

La plupart des études statuent uniquement sur la présence ou l'absence d'une exposition à la silice ou d'autres agents professionnels : très peu ont décrit le détail des expositions, leurs niveaux, leurs fréquences, leurs durées. Lorsque c'est le cas, les études classent les patients dans différents niveaux d'exposition selon leurs experts locaux : les méthodes de mesure d'exposition à la silice (ou des autres agents) ne présentent aucun consensus international, rendant les comparaisons délicates entre les articles. Beaucoup d'études n'ajustent pas sur les facteurs de confusion potentiels : tabac, pesticides, autres expositions professionnelles, port d'EPI...

De plus, très peu d'études s'intéressent à l'impact de la maladie sur la sphère socio-professionnelle des patients, sur la nécessité d'aménagements de postes de travail ou d'éviction des expositions éventuelles. Les données restent majoritairement cliniques et évaluent la qualité de vie générale des patients (67 - 69), à l'exception de quelques auteurs qui s'intéressent aux facteurs pronostics d'une future incapacité professionnelle chez les malades pris en charge pour une vascularite (70 - 73).

Reinhold et al. concluent à l'influence du genre sur la perte de travail, les femmes étant plus concernées après diagnostic que les hommes (73). Cependant, les métiers respectifs

des hommes et des femmes dans cette étude n'ont pas été répertoriés. Parmi les facteurs prédictifs d'inaptitude au poste de travail, Barral et al. obtiennent des résultats significatifs pour les métiers exigeants en terme d'activité physique, pour des conditions de travail peu ou non adaptables, pour les signes cliniques impliquant douleur, troubles respiratoires et/ou neurologiques (71 – 72). Basu et al. concluent à l'influence du taux de la CRP au cours de la maladie ainsi qu'au surpoids et aux facteurs psychologiques tels que la présence d'une dépression, de troubles du sommeil ou de l'anxiété (70).

Le manque de données professionnelles est problématique, d'autant plus depuis que les vascularites sont devenues des maladies chroniques de mieux en mieux traitées, avec une amélioration de la qualité de vie ces deux dernières décennies. Se pose donc depuis plusieurs années la question de la reprise d'activités professionnelles, d'aménagement et d'inaptitude au poste de travail, de reclassement... mais encore de l'intérêt d'une déclaration de maladie à caractère professionnel ou de déclaration d'invalidité. Ces mesures pourraient améliorer le quotidien du patient et favoriser la reprise des activités, et sont à adapter à chacun des cas selon le métier et la situation du patient.

À ce jour, les données de la littérature restent insuffisantes pour définir les expositions et proposer une prise en charge professionnelle et sociale adaptée pour ces patients. Afin de dépister, prévenir les expositions et proposer des aménagements sociaux, de l'environnement de vie ou de travail, une connaissance précise des expositions professionnelles et environnementales des patients pris en charge pour une vascularite à ANCA est essentielle.

Aussi, nous avons réalisé une étude chez ces malades au CHU de Bordeaux, que nous aborderons après une présentation de ce qu'est la silice cristalline, principal agent retrouvé dans la littérature et principal agent étudié dans notre travail.

IV. Présentation de la silice cristalline

1) Généralités

La silice est la forme naturelle du dioxyde de silicium (SiO_2) et entre dans la composition de nombreux minéraux. Elle représente naturellement plus de 60% de la croûte terrestre et existe sous différentes formes : à l'état libre (silice cristalline, silice amorphe) ou à l'état combiné avec d'autres atomes (silicates). (66)

La silice libre est très abondante dans la nature et ses minéraux, notamment dans le quartz, la tridymite, la cristobalite, la calcédoine ou la terre de diatomée. A l'heure actuelle, les données toxicologiques s'accordent à dire que les effets pathogènes sur l'homme ne sont retrouvés qu'avec la silice cristalline, dans ses trois formes les plus courantes : quartz, tridymite et cristobalite (66). Le quartz est présent dans la plupart des roches, à l'état de traces ou comme composant majoritaire (plus de 90% dans les sables par exemple). La cristobalite est présente naturellement dans les roches volcaniques, la tridymite dans les roches météorites : peu utilisées en tant que telle, c'est surtout lors de processus industriels (fusion, calcination ou minéralisation) qu'on les retrouve au contact de l'homme (66).

Outre sa présence dans les matières premières très utilisées dans les métiers de construction ou d'extraction, les propriétés de la silice cristalline en font aussi un composant de choix pour l'industrie. Elle résiste à la majorité des acides, et est ainsi utilisée dans l'industrie du verre, de l'optique, d'appareils de laboratoire, en électronique en tant qu'isolant, dans la construction en tant que revêtement de surface et dans la fibre de verre, ou encore dans l'alimentaire en tant qu'antiagrégrant pour les poudres (sucre, épices, litières...) (*voir annexe 13*). De nouvelles techniques de construction l'utilisent pour des soucis de facilité et de meilleurs coûts de production, notamment dans la réalisation de pierres artificielles (plans de travail, revêtements) qui contiennent un mélange de quartz et de résine (66). On assiste aussi depuis peu à l'essor de l'utilisation de silice dans les métiers d'imprimeurs 3D, sous forme de nanoparticules, mais les données au sujet de la pathogénicité de ces dernières restent à ce jour parcellaires, même si une réactivité biologique plus importante est attendue de par la taille des particules (66).

Son omniprésence dans notre environnement entraîne donc de nombreuses expositions possibles. Le mode de contamination se fait par voie inhalée sous forme de poussières de

silice cristalline, qui persistent dans l'atmosphère et jouent le rôle d'aérocontaminant. Les particules de silice se déposent dans les alvéoles pulmonaires et entraînent une inflammation qui, en devenant chronique, expose à la survenue de maladies.

Il existerait une influence de « l'âge » de la silice cristalline : les poussières fraîchement émises (extraction, taille, éboulements...) seraient beaucoup plus toxiques que celles restées longtemps à l'air libre (sable). Cela s'expliquerait par l'oxydation progressive de la surface des particules au contact de l'air, les rendant moins réactives avec leur environnement (66).

De plus, certaines modifications de la surface des particules de silice sont susceptibles de modifier sa toxicité. Par exemple, combinée aux argiles ou aux sels d'aluminium, la toxicité de la silice serait inhibée (66).

En raison de ses effets pathogènes, la silice fait partie des agents toxiques dont l'exposition est réglementée. Elle a été classée en tant que substance cancérigène avérée pour l'Homme en France (groupe 1 du CIRC) en 1997, aux USA en 2002 et 2014 (NIOSH et NTP). L'Union Européenne n'a reconnu le caractère cancérigène des procédés de production mobilisant la silice qu'en 2017 (directive (UE) 2017/2398). En France, la silice figure également aux tableaux des maladies professionnelles (*voir ci-dessous 4*) comme cause de la silicose.

2) Histoire de la silice

La silice est connue depuis plus d'un siècle dans le cadre des risques sanitaires et professionnels. Pourtant, les études évoquant d'autres pathologies en lien avec la silice cristalline en-dehors de la silicose pulmonaire sont très récentes. La silicose a longtemps représenté la totalité des risques évoqués malgré les moyens d'étude et les secteurs professionnels concernés nombreux.

Plusieurs auteurs se sont penchés sur ce sujet socio-historique (77 - 81). La silicose pulmonaire a été reconnue mondialement lors de la Conférence internationale de Johannesburg (USA) en 1930 comme pathologie professionnelle. C'est une des premières maladies bénéficiant de cette reconnaissance sociale, ce qui constitue une avancée toute particulière dans le monde de la santé au travail.

Cependant, la définition de la silicose produite à l'époque présente de nombreuses limites : elle se restreint au secteur minier à l'indifférence des autres secteurs exposés à la silice, et ignore la forme aiguë possible de silicose. Ce n'est que cinquante ans plus tard qu'est reconsidérée l'existence de cette dernière.

Blanc, Cavalin et al. évoquent les raisons économiques importantes de l'époque, où l'industrie minière bat son plein : les représentants miniers sont d'ailleurs en nombre considérable lors de la conférence de 1930.

Ces considérations sociales et historiques au sujet de la silice seraient à l'origine du désintérêt et du retard important dans les recherches internationales. Elles expliqueraient l'arrivée récente des études concernant les pathologies pulmonaires autres que la silicose, ou les maladies auto-immunes.

3) Exposition et surveillance professionnelle

Comme évoqué ci-dessus, l'exposition à la silice se retrouve dans beaucoup de secteurs professionnels. Parmi eux, on retrouve logiquement les métiers d'extraction (mines, carrières de pierre et de sable), métiers de construction et travaux publics et souterrains, métiers d'industrie du verre, de la céramique, de matériel d'optique et d'électronique, de prothèses dentaires, métiers utilisant fonderies et fours industriels, métiers de bijouterie, ... L'ensemble des professions exposées sont étudiées et surveillées par différents organismes ; une liste plus détaillée est disponible sur Santé Publique France (*voir annexe 5*) ou sur la fiche toxicologique de la silice de l'INRS (*voir annexe 6*).

Selon l'enquête Sumer 2017 (étude réalisée par les médecins du travail français), en France, il existe 365 194 salariés exposés à la silice cristalline, soit 1,4% des employés interrogés (74). Ces données sont probablement sous-estimées en raison des conditions de l'étude : les expositions sont uniquement déclaratives, selon l'activité de l'agent dans la semaine qui a précédé la visite avec le médecin spécialiste en médecine du travail.

En France, des normes contraignantes limitent les doses maximales de silice cristalline acceptées dans l'environnement des entreprises. Ces valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) sont fixées à **0,1 mg/m³ de poussières de silice alvéolaire inhalé en 8 heures pour le quartz, et 0.05mg/m³ pour la tridymite et la cristobalite** par le Code du

Travail (article R. 4412-149). Il n'existe aucune valeur réglementaire limite pour la population générale (voir annexe 6).

Les contrôles de ces normes sont sous la responsabilité des employeurs, eux-mêmes conseillés par les médecins du travail. Les mesures se font à partir d'un prélèvement aérique de l'ambiance de travail. Des moyens de protections collectifs et individuels sont largement recommandés : système d'aération et ventilation, port de masques et tenues de protection...

D'après plusieurs sources, les taux d'exposition à la silice ont présenté une tendance à la baisse à la fin du 20^{ème} siècle (75, 76) grâce à la prise de conscience de ses effets toxiques et l'arrivée des équipements de protection. Cependant, les normes admises sont encore souvent dépassées malgré les moyens de protection à disposition. Ces derniers sont parfois difficiles à appliquer en pratique (inconfort au port prolongé des masques type FFP2 ou FFP3, absence d'aération suffisante, méconnaissance des risques...). Même bien appliqués, leur présence ne peut supprimer totalement l'exposition.

Une revue de la littérature réalisée par l'ANSES en 2019 met en lumière l'existence de mesures très supérieures à 0.1mg/m³ dans certains pays d'Europe et d'Amérique du nord, et ce dans des secteurs d'activité variés (chantiers routiers, centrales électriques, fracturation hydraulique, construction). Les experts de l'ANSES estiment aussi que 23 000 à 30 000 salariés en France seraient exposés au-delà des normes réglementaires et ils concluent dans leur saisine de 2019 : *« au regard des niveaux d'exposition observés actuellement en France et des excès de risques disponibles dans la littérature, l'existence d'un risque sanitaire particulièrement élevé (supérieur à 1 pour 1 000) pour la population professionnelle exposée à la silice cristalline est confirmée. La valeur actuelle de la VLEP-8h de 0,1 mg.m-3 n'est pas suffisamment protectrice »*.

Ainsi, l'exposition à la silice reste d'actualité dans les métiers concernés. De nouveaux métiers exposants et nouvelles techniques de construction et d'industrie tendent même à apparaître (pierres artificielles), rendant la surveillance et la recherche sur la silice toujours importantes.

4) Silice et maladies professionnelles

La silice figure au **tableau 25 des maladies professionnelles du régime général** de la sécurité sociale et au **tableau 22 du régime agricole** depuis 1945 (articles L.461-1 à 3 du Code de la sécurité sociale). La dernière mise à jour date de 2003. Ce tableau reconnaît le rôle de la silice cristalline dans la survenue de deux maladies : la **silicose** et la **sclérodermie systémique progressive** (*voir annexe 7 et 8*). Le rôle des silicates est aussi reconnu dans la survenue de certaines pneumoconioses.

Généralement, l'exposition à la silice doit être chronique pour pouvoir être pathogène. Le tableau 25 pose une exposition de 5 ans minimum pour reconnaître une silicose en lien avec la profession, et 10 ans minimum pour une sclérodermie. Cependant, même si plus rares, il existe des formes aiguës de silicose survenant en seulement quelques mois d'exposition. On parle de silicose aiguë, les expositions sont alors souvent massives, plus fréquemment retrouvées au cours du 20^{ème} siècle lorsque le port d'équipements de protection individuels (EPI) n'existait pas.

La **silicose** est une forme de fibrose pulmonaire interstitielle et fait partie des pneumoconioses (maladies pulmonaires provoquées par l'inhalation chronique de particules). Les particules de silice déposées dans les alvéoles provoquent une inflammation locale chronique amenant à des remaniements. On retrouve aux imageries des nodules et/ou micronodules pulmonaires, souvent bilatéraux, et des EFR perturbées (diminution des volumes pulmonaires en lien avec un syndrome restrictif secondaire à l'extension de la fibrose).

La maladie peut être asymptomatique comme riche en signes cliniques. La symptomatologie, lorsqu'elle existe, est généralement respiratoire : dyspnée d'effort voire de repos, toux chronique, insuffisance respiratoire pour les cas les plus évolués. Le traitement n'est que symptomatique par bronchodilatateurs ou corticoïdes, et oxygénothérapie pour les cas les plus graves.

Les complications possibles sont nombreuses. **La silicose augmente le risque de survenue de tuberculose, d'aspergillose et d'autres infections pulmonaires à mycobactéries, ainsi que le risque de cancer broncho-pulmonaire.** On retrouve aussi des

complications cardiaques, pleurales... Toutes ces évolutions sont reconnues aux tableaux 25 et 22 du régime général et agricole des maladies professionnelles (*voir annexe 7 et 8*).

Quelques précisions sur le cancer pulmonaire :

Les études qui évaluent le lien entre la survenue d'un cancer broncho-pulmonaire chez les patients exposés à la silice n'ayant pas développé de silicose sont récentes. Il est désormais avéré qu'une exposition à la silice augmente le risque de cancer pulmonaire de manière indépendante (66). Plus l'exposition est forte et plus les risques de silicose et de cancer sont importants. Cette relation dose-effet rend donc la coexistence des deux pathologies fréquente, mais pas obligatoire. Cependant, dans le tableau 25 des maladies professionnelles, le cancer bronchopulmonaire n'est à ce jour reconnu que comme une complication de la silicose et ne peut être reconnu de manière indépendante dans le cadre du tableau malgré les données scientifiques.

La **sclérodermie systémique progressive** est une maladie auto-immune rare. C'est une affection généralisée des artéoles, des microvaisseaux et du tissu conjonctif, caractérisée par une fibrose et une oblitération vasculaire. L'atteinte est surtout cutanée mais peut affecter d'autres organes, en particulier les poumons, le cœur et l'appareil digestif.

La maladie commence avec un phénomène de Raynaud dans la majorité des cas. L'infiltration et le durcissement des tissus (la sclérose) débutent le plus souvent aux extrémités (mains, pieds, visage) puis entraînent une réduction progressive de la mobilité des doigts (sclérodactylie) et articulations.

Les autres atteintes d'organe peuvent causer une symptomatologie variée : reflux gastriques, régurgitations, voire troubles du transit, dyspnée par fibrose pulmonaire, insuffisance rénale, atteintes myocardiques, polyarthrites...

Le traitement repose sur l'immunosuppression.

L'extraction du/des milieu(x) exposant à des toxiques inhalés est primordial après le diagnostic de ces maladies, que ce soit dans le monde du travail comme de la vie quotidienne. En effet, si la progression de la maladie se poursuit même à l'arrêt des expositions, les malades qui continuent d'être exposés restent plus susceptibles de voir leur maladie s'aggraver davantage.

5) Silice et autres maladies

Si la silice est bien documentée et officiellement reconnue comme une des causes étiologiques de la silicose et de la sclérodermie depuis des années, en-dehors de ces cadres, les données sont relativement récentes, ou incomplètes.

En analysant les motifs de décès et les métiers de patients sur plus de 4 millions de certificats de décès aux USA entre 1982 et 1995, Calvert et al. (82) retrouvent une exposition à la silice significative pour plusieurs maladies : sans surprise, la silicose, la tuberculose, le cancer broncho-pulmonaire, mais aussi la BPCO et la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, une des limites principales de cette étude est le faible nombre de données cliniques et professionnelles des certificats de décès, sans compter les erreurs de diagnostic ou la coexistence possible de la silicose et du cancer non connues des cliniciens au moment du décès du patient.

Depuis cette époque, les données se sont accumulées et ont permis d'établir des conclusions au sujet de la majorité des pathologies évoquées par Calvert et al.

5.1 Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

D'après l'ANSES (66), la silice cristalline fait partie des principales nuisances professionnelles associées à un risque accru de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Cette dernière est associée à une réponse inflammatoire anormale induite par une exposition par voie inhalée aux gaz, tabac, vapeurs, émanations de fumée et particules alvéolaires (dont la silice). La BPCO pourrait survenir en présence ou en l'absence de signes radiologiques de silicose, à l'image du cancer bronchopulmonaire lié à la silice.

5.2 Maladies rénales

Toujours selon les experts de l'ANSES (66), la silice cristalline est responsable de deux types d'atteintes rénales : les effets toxiques directs liés à l'accumulation de silice cristalline en quantité excessive dans le rein, et les effets toxiques indirects secondaires à une maladie auto-immune.

L'association entre l'exposition à la silice cristalline et le risque de pathologie rénale a été investiguée et l'OSHA (agence américaine) indique en 2013 que la silice cristalline augmente les risques de maladies rénales. Cependant, l'ANSES évoque certaines limites, notamment

l'absence d'ajustement sur les facteurs confusionnels associés à l'insuffisance rénale (diabète, hypertension artérielle, co-exposition à des métaux lourds...), ainsi que de la difficulté d'étude de l'insuffisance rénale du fait de son caractère tardif et asymptomatique.

5.3 Maladies auto-immunes

Comme évoqué précédemment, plusieurs études retrouvent une association significative entre la silice et plusieurs maladies auto-immunes, dont la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, la sclérodermie (83 – 89), et les vascularites à ANCA et/ou à atteinte rénale (27 - 58).

Deux études suggèrent aussi l'impact possible d'une exposition aiguë et massive à la silice dans la survenue de maladies auto-immunes, après suivi des pompiers étant intervenu sur les lieux des attentats du World Trade Center (90) ou encore après l'exposition à des nuages de poussière lors de la survenue de séismes importants ou de tsunamis (49 - 51).

Le rapport d'expertise de l'ANSES sur la silice publié en 2019 conclut à un **lien de causalité certain** pour la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, la sclérodermie systémique, et un **lien de causalité possible** pour les vascularites à ANCA (*voir annexe 12*). Cette dernière conclusion pourrait être en lien avec la rareté des vascularites à ANCA par rapport aux autres maladies citées.

Le caractère immunopathogène de la silice est régulièrement suggéré dans la littérature (91 - 94). Dans leur revue de la littérature de 2016, Pollard et al. évoquent le rôle des cytokines pro-inflammatoires et des macrophages dans la réponse à la silice inhalée et persistante dans les alvéoles pulmonaires. Difficilement éliminée de la paroi alvéolaire, la silice serait relarguée par les macrophages par apoptose, enclenchant alors une inflammation chronique devant la persistance des particules. Ce recrutement chronique inflammatoire expliquerait le déclenchement de maladies auto-immunes chez les patients présentant des susceptibilités génétiques.

La taille des particules aurait également un impact : plus elles sont petites, plus la réponse est importante. Ils rapportent que des maladies auto-immunes peuvent survenir sans que le patient n'ait développé de silicose. L'âge des particules aurait aussi une influence : elles seraient beaucoup plus réactives si fraîchement broyées (66).

6) Données de santé en France

Dans son rapport d'expertise en 2019, l'ANSES présente des statistiques recueillis en France par le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) et par les déclarations de maladies professionnelles.

Le RNV3P est constitué de plusieurs comités d'experts en santé au travail sur l'ensemble du territoire français. Sur la période 2001-2017, 4 506 problèmes de santé associés à la silice ont été recensés dans la base RNV3P. Les pathologies les plus nombreuses sont le cancer broncho-pulmonaire (40%), suivi de la silicose (26%), de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (8%), des pneumopathies infiltrantes diffuses (6%), de la sclérodémie systémique (4,5%), et de l'emphysème 1,7%. Quelle que soit la pathologie, l'exposition et l'imputabilité, quatre secteurs d'activité ressortent majoritairement : la construction (36%), les industries extractives (17%), la métallurgie (11%), la fabrication de produits en caoutchouc et plastique (10%).

La silicose et la sclérodémie systémique sont principalement diagnostiquées avec une imputabilité moyenne/forte, alors que l'imputabilité associée au cancer pulmonaire, à la BPCO, aux pneumopathies infiltrantes diffuses et à l'emphysème est majoritairement faible.

Concernant les déclarations de maladies professionnelles, dans le cadre du régime général, sur les cinq dernières années disponibles (2012-2016) : entre 200 et 275 maladies professionnelles en lien avec le tableau 25 ont été reconnues annuellement, ce qui représente entre 0,4 et 0,5% de l'ensemble des maladies professionnelles reconnues sur la même période. Les silicoses aiguës ou chroniques représentent 74 à 82% des maladies professionnelles reconnues dans ce tableau, suivies par la sclérodémie systémique (4 à 10%), le cancer bronchopulmonaire primitif (4 à 9%), la pneumoconiose due à l'inhalation de poussières de houille (0 à 4%), la fibrose interstitielle pulmonaire diffuse non régressive d'apparence primitive (1 à 2,5%).

Les secteurs d'activité les plus concernés sont : métallurgie, construction, fabrication des produits minéraux et non métalliques, industries extractives, autres industries manufacturières, industrie automobile.

Partie II

-

Étude

I. Objectifs de l'étude

Les données de la littérature concernant le lien entre silice cristalline et vascularites à ANCA sont de plus en plus nombreuses. Pour permettre une meilleure connaissance des impacts de l'environnement sur la maladie, et à terme peut-être permettre une meilleure reconnaissance professionnelle de la pathologie pour ces malades, nous avons décidé de mener une étude observationnelle auprès des patients atteints de vascularite à ANCA suivis au CHU de Bordeaux.

Ainsi, le but de cette thèse est multiple.

L'objectif principal est :

- **Décrire les expositions professionnelles à la silice cristalline chez les patients pris en charge pour une vascularite à ANCA au CHU de Bordeaux**

Les objectifs secondaires sont :

- **Décrire le retentissement de la maladie sur le plan clinique et sur la poursuite des activités professionnelles du patient**
- **Déterminer s'il est possible de suggérer une imputabilité des expositions professionnelles à la silice cristalline dans l'histoire de la maladie**

Pour ce faire, nous avons proposé une consultation aux patients suivis pour une vascularite à ANCA au CHU de Bordeaux de 2019 à 2020, afin d'étudier notamment la prévalence et les caractéristiques de l'exposition à la silice cristalline parmi cette population.

II. Méthodes de l'étude

1) Recrutement des patients

Les critères d'inclusion et de non inclusion dans l'étude étaient les suivants :

Critères d'inclusion :

- Patient âgé de plus de 18 ans
- Patient francophone, sans trouble de compréhension
- Patient ayant reçu une information sur le protocole et ayant donné son accord
- Patient pris en charge au CHU de Bordeaux pour une vascularite des petits et moyens vaisseaux telle que la GPA ou la MPA, selon les critères ACR 90 et CHCC (*voir annexe 1 et 2*)

Critères d'exclusion :

- Patient mineur
- Patient non francophone
- Patient sous curatelle, tutelle ou autre régime de protection juridique
- Patient ayant exprimé son refus de participer à la recherche
- Patient pris en charge au CHU de Bordeaux pour une vascularite des petits et moyens vaisseaux telle que l'EGPA selon les critères ACR 90 et CHCC (*voir annexe 1 et 2*)

En prenant en compte le fait que la littérature actuelle ne retrouve pas d'association entre les expositions étudiées et la maladie de Churg et Strauss (EGPA), nous avons fait le choix d'exclure les patients atteints d'EGPA de l'étude, à l'image d'autres auteurs de la littérature (34).

L'effectif global attendu pour ce travail était de 80 à 100 patients, pour une durée d'inclusion d'un an (mai 2019 à mai 2020).

Le repérage des patients a été réalisé avec l'aide des différents cliniciens des services de néphrologie, pneumologie, médecine interne, ORL, dermatologie, rhumatologie et neurologie, ainsi que les médecins biologistes des laboratoires d'immunologie et

d'anatomopathologie réalisant les dosages d'ANCA et les analyses des tissus. Ils nous ont fourni la liste des patients suivis pour une vascularite à ANCA dans leurs services respectifs, ainsi que donné leur accord pour que nous puissions accéder aux données des dossiers médicaux DxCare des patients inclus dans l'étude. Le projet d'étude leur avait été présenté par mail ainsi qu'au cours de diverses rencontres, notamment avec les Pr COMBE (néphrologue), RAHERISON (pneumologue) et VIALARD (interniste). Un complément par interrogation du PMSI a également été réalisé.

2) Organisation et temporalité de l'étude

Janvier à Avril 2019

Après une première période de repérage avec l'aide et l'accord des différents cliniciens du CHU et une vérification des critères d'éligibilité par l'investigateur principal, les patients étaient informés de l'existence de l'étude par courrier au domicile, et au cours de leur consultation de suivi au CHU par leur clinicien habituel, avec distribution de documents présentant le projet d'étude (*voir annexe 9*). En cas de retour favorable, un entretien leur était proposé au cours d'une de leurs venues au CHU pour leur suivi habituel. En cas d'absence de réponse, trois relances téléphoniques étaient réalisées à 3, 6 et 12 mois avant de considérer qu'ils refusaient de participer à l'étude.

Mai 2019 à Juin 2020

Les rencontres se faisaient au lit du patient sur les dates de leur passage au CHU. L'entretien durait en moyenne une heure et permettait la récolte de données cliniques, professionnelles et environnementales. Les données cliniques étaient vérifiées et complétées avec l'étude du dossier médical du patient sur DxCare (logiciel médical utilisé au CHU de Bordeaux), avec l'accord oral du patient et celui de son clinicien.

Concernant les données professionnelles, le médecin qui réalisait l'entretien recueillait notamment le calendrier professionnel du patient, les agents toxiques auxquels il avait pu être exposé, avec les durées et fréquences d'exposition, mais aussi leur lieu de vie, leurs loisirs personnels et toute autre situation potentiellement exposante (voyages, travaux). La trame de notre entretien s'est basée sur celui réalisé par les experts en santé au travail au Centre de Pathologies Professionnelles et Environnementales (CPPE) (*voir annexe 10*) et du centre

ARTEMIS (*voir annexe 11*) au CHU de Bordeaux, ainsi que des données disponibles dans la littérature.

Concernant les données cliniques, l'histoire de la maladie était reprise, avec les dates de survenue de la maladie et des rechutes éventuelles, pour permettre à terme d'évaluer les latences et la temporalité entre la maladie et les expositions.

Il existait trois investigateurs différents : l'investigateur principal, le Dr Grenouillet, interniste, et deux internes en médecine dans le cadre de leur travail de thèse, Clémence Bouyssou (moi-même, interne en santé au travail) et Thylbert Deltombe (interne en médecine interne). Pour limiter les biais, les investigateurs suivaient pour chaque consultation la trame d'un questionnaire réalisé au préalable. Aucun autre examen n'était réalisé en-dehors de l'interrogatoire des patients (pas de prélèvement sanguin, pas d'examen clinique).

L'étude était en simple aveugle : les investigateurs connaissaient les expositions recherchées ou attendues, mais pas les patients.

Au vu de la littérature actuelle, l'exposition principale attendue était la silice. Par principe de précaution, devant le faible nombre de données pour les autres expositions, avec des résultats parfois contradictoires, nous avons aussi relevé les durées d'expositions des autres agents exposants retrouvés chez les patients pour limiter les facteurs de confusion, notamment ceux déjà évoqués dans la littérature (solvants organiques, métaux lourds, hydrocarbures). Tous les autres facteurs non professionnels favorisant les vascularites à ANCA décrits dans la littérature étaient également répertoriés (médicaments, maladies infectieuses...).

Juillet à Septembre 2020

Après réalisation des consultations et recueil des données, un compte-rendu et une conclusion préliminaire des expositions professionnelles de chaque patient étaient réalisés. Ceux pour lesquels une exposition très probable, probable ou possible à la silice cristalline était suspectée par les trois investigateurs ont été présentés ensuite (par moi-même) à l'expert en santé au travail et en silice cristalline de la CPPE et de l'ANSES, le Pr Patrick BROCHARD. Ce dernier validait ou invalidait la présence d'une exposition à la silice cristalline, et caractérisait les expositions selon des critères précis (*voir ci-dessous 3*). Le Pr Patrick BROCHARD a réalisé ses expertises en aveugle des données cliniques des patients pour limiter les biais d'évaluation.

Septembre à Février 2021

Réalisation des statistiques et des résultats, finalisation du travail de thèse.

3) Classification des caractéristiques des expositions

Les critères d'expertise retenus pour la caractérisation et la description des expositions professionnelles à la silice cristalline sont les suivants :

3.1 Durée d'exposition

La durée d'exposition est le temps cumulé d'exposition tout au long de la vie pour un agent toxique donné, qu'elle soit continue ou discontinue. Elle se mesure en années.

3.2 Type d'exposition

Il existe trois types d'exposition :

- exposition directe : le travailleur manipule le matériau,
- exposition indirecte : le travailleur est exposé via d'autres personnes manipulant le matériau autour de lui,
- exposition passive : le travailleur est exposé du fait de la contamination diffuse des locaux

3.3 Probabilité d'exposition

La probabilité d'exposition est le pourcentage de risque d'avoir été exposé à la silice au cours de son activité professionnelle. Elle dépend du métier considéré, des tâches réalisées et également de la durée d'exposition. Elle se mesure en pourcentage, et se classe souvent en niveaux (de 1 à 4, faible à très probable).

En France, de telles données de probabilité ne sont disponibles que pour un nombre limité d'agents exposants grâce aux grilles de la matrice Matgéné de Santé Publique France. Les agents concernés sont notamment la silice cristalline, l'amiante et certains solvants. La probabilité des grilles Matgéné a été déterminée selon la proportion de travailleurs dans le métier concerné qui est exposée à l'agent toxique considéré.

Tableau 6 - Classification de la probabilité d'exposition à la silice selon l'ANSES et les grilles Matgéné

Niveau	1	2	3	4
Probabilité	Faible 0 à 25%	Moyenne 25 à 50%	Forte 50 à 75%	Très forte 75 à 100%

3.4 Fréquence d'exposition

La fréquence d'exposition correspond à la proportion du temps passé par l'employé dans la réalisation de tâches exposantes. Elle se mesure en heures par jour, heures par semaine, jours par mois, mois par an, etc...

Pour l'étude, nous avons classifié cette fréquence en quatre niveaux selon les chiffres de l'INRS, utilisable pour tout agent exposant :

Tableau 7 - Classification de la fréquence d'exposition à la silice selon l'INRS

Fréquence INRS	Occasionnelle	Intermittente	Fréquente	Permanente
Niveau	1	2	3	4
% du temps de travail	< 5%	5 à 30%	30 à 70%	> 70%
Jour	< 30 minutes	30 à 120 minutes	2 à 6 heures	> 6 heures
Semaine	< 2 heures	2 à 8 heures	1 à 3 jours	> 3 jours
Mois	< 1 jour	1 à 6 jours	6 à 15 jours	> 15 jours
Année	< 15 jours	15 jours à 2 mois	2 à 5 mois	> 5 mois

3.5 Intensité d'exposition

L'intensité d'exposition correspond à la concentration moyenne de l'agent toxique à laquelle est soumis l'employé lors des tâches exposantes. Pour la silice cristalline, elle s'exprime en mg.m³.

Nous avons retenu la classification d'intensité citée par l'ANSES dans son expertise de 2019, à partir des données des matrices Matgéné. Selon eux, l'intensité d'exposition à la silice cristalline est décomposée en quatre niveaux :

- Niveau 1 (faible) : 0,02 à 0,1 mg.m³
- Niveau 2 (moyen) : 0,1 à 0,5 mg.m³
- Niveau 3 (fort) : 0,5 à 1 mg.m³
- Niveau 4 (très fort) : ≥ 1 mg.m³

En-dessous de 0,02 mg.m³, l'emploi est considéré non exposé car ce niveau correspond aux mesures en environnement général.

Six sous-critères ont été retenus par l'expert pour caractériser l'intensité d'exposition à la silice : type d'exposition à la silice (directe ou indirecte), présence de silice fraîche, milieu de travail confiné ou ouvert, source d'exposition diffuse ou ponctuelle, opération de travail discontinue ou continue, proximité de la source d'exposition à la silice, énergie de l'outil utilisé pour travailler les matériaux.

Tableau 8 - Classification de l'intensité d'exposition à la silice selon l'ANSES et les grilles Matgéné

Niveau	1	2	3	4
Intensité	Faible	Moyenne	Forte	Très forte
En mg.m ³	0,02 à 0,1 mg.m ³	0,1 à 0,5 mg.m ³	0,5 à 1 mg.m ³	> 1 mg.m ³

3.6 Calcul de l'indice d'exposition cumulé (IEC)

L'Indice d'Exposition Cumulé est un outil utilisé par les experts de la CPPE au CHU de Bordeaux permettant d'évaluer l'exposition globale d'un travailleur à un agent donné. Il prend en compte la durée, la fréquence, la probabilité et l'intensité d'exposition au toxique. Plus l'indice est élevé, plus l'exposition est forte.

Il se calcule ainsi :

$$\text{IEC} = \text{Durée (en années)} \times \text{Fréquence (en niveau)} \times \text{Probabilité (en niveau)} \times \text{Intensité (en niveau)}$$

4) Éthique

Le protocole de l'étude a été présenté au comité scientifique du Centre d'Investigation Clinique du CHU de Bordeaux et approuvé sans prise en charge. Pour ce travail de thèse, nous avons réalisé une déclaration auprès de la CNIL (Bam26524261, reU2652428R). Suite à une demande que nous avons faite parvenir au Comité de Protection des Personnes (numéro d'enregistrement RCB : 2018-A02690-55), nous avons obtenu une réponse nous indiquant que ce travail de thèse ne relevait pas de champ de compétence du comité de protection des personnes.

L'étude respectait la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine et la déclaration d'Helsinki.

Les données des patients étaient anonymisées, et ceux-ci pouvaient retirer leur consentement à tout moment de l'étude. Les règles de bonnes pratiques cliniques ont été suivies selon les recommandations de réalisation des études cliniques du CHU de Bordeaux.

5) Tests statistiques

Pour notre étude, nous présentons les données sous forme d'effectifs et de pourcentage, ainsi que sous forme de moyenne, médiane et écart-type.

Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé les tests du Chi² et de Fisher (pour un effectif > 5 ou ≤ 5 , respectivement) pour comparer les groupes exposés et non exposés.

Pour les variables quantitatives, nous avons utilisé le test de Student.

Tableau 9 - Résumé du parcours du patient dans le cadre de l'étude ANCA Si

Vérification des critères d'éligibilité par l'investigateur principal
Information du patient par le médecin de soins ou par courrier, remise de la lettre d'information et de présentation de l'étude
Information du patient par le médecin de la consultation professionnelle et environnementale
Consentement oral du patient
Date de rendez-vous proposé au patient
Au cours de la consultation spécialisée
<u>Recueil de variables démographiques :</u>
- Sexe, Age, Date de naissance, Lieu de naissance, origine familiale,
- Situation professionnelle
- Aménagement(s) et impact(s) de la maladie sur le poste de travail
<u>Recueil des expositions professionnelles et extraprofessionnelles :</u>
- Calendrier professionnel, expositions professionnelles au cours de la carrière (pour chaque activité : nature, type, qualité et volume, durée, fréquence de l'exposition, délai exposition/maladie)
- Expositions selon les lieux de vie, activités extraprofessionnelles (domicile, loisirs, voyages... : pour chaque activité : nature, type, qualité et volume, durée, fréquence de l'exposition, délai exposition/maladie)
<u>Recueil de variables cliniques :</u>
- Ancienneté de la maladie
- Prodromes
- Histoire de la maladie
- Evolution biologique
- Nombre de poussées/expositions concomitantes
- Historique des traitements
- Evolution actuelle
- Activité de la maladie
- Traitement en cours
- Pronostic
- Score d'autonomie, de qualité de vie
<u>Rédaction d'un compte-rendu initial</u>
<u>Prise en charge :</u>
- Caractérisation des expositions professionnelles retrouvées : probabilité, intensité, calcul d'IEC
- Présentation à l'expert en silice cristalline (Pr BROCHARD) du centre de pathologies professionnelles et environnementales (CPPE) de Bordeaux
- Ajustement de la caractérisation des expositions professionnelles retrouvées après l'avis de l'expert
- Adressage du patient en CPPE si nécessaire

III. Résultats

1) Nombre de patients recrutés

Au total, nous avons repéré 136 patients pour notre étude, grâce aux différentes sources de données (listes des patients atteints de vascularite à ANCA des cliniciens des services, listes des patients ANCA+ des laboratoires d'immunologie et/ou résultats d'anatomopathologie compatibles).

Sur les 136 patients, nous avons exclu :

- 16 patients atteints d'EGPA (maladie de Churg et Strauss)
- 25 patients dont le dossier médical était non exploitable par manque de données (patients généralement suivis dans d'autres centres hospitaliers avec un passage ponctuel au CHU de Bordeaux et un dossier DxCare restreint)
- 5 patients ayant un diagnostic différentiel
- 4 patients qui ont exprimé un refus de participation
- 2 patients mineurs et 2 patients présentant des troubles cognitifs rendant la réalisation de l'entretien impossible

Soit, après exclusion, un **total de 82 patients inclus** pour notre étude.

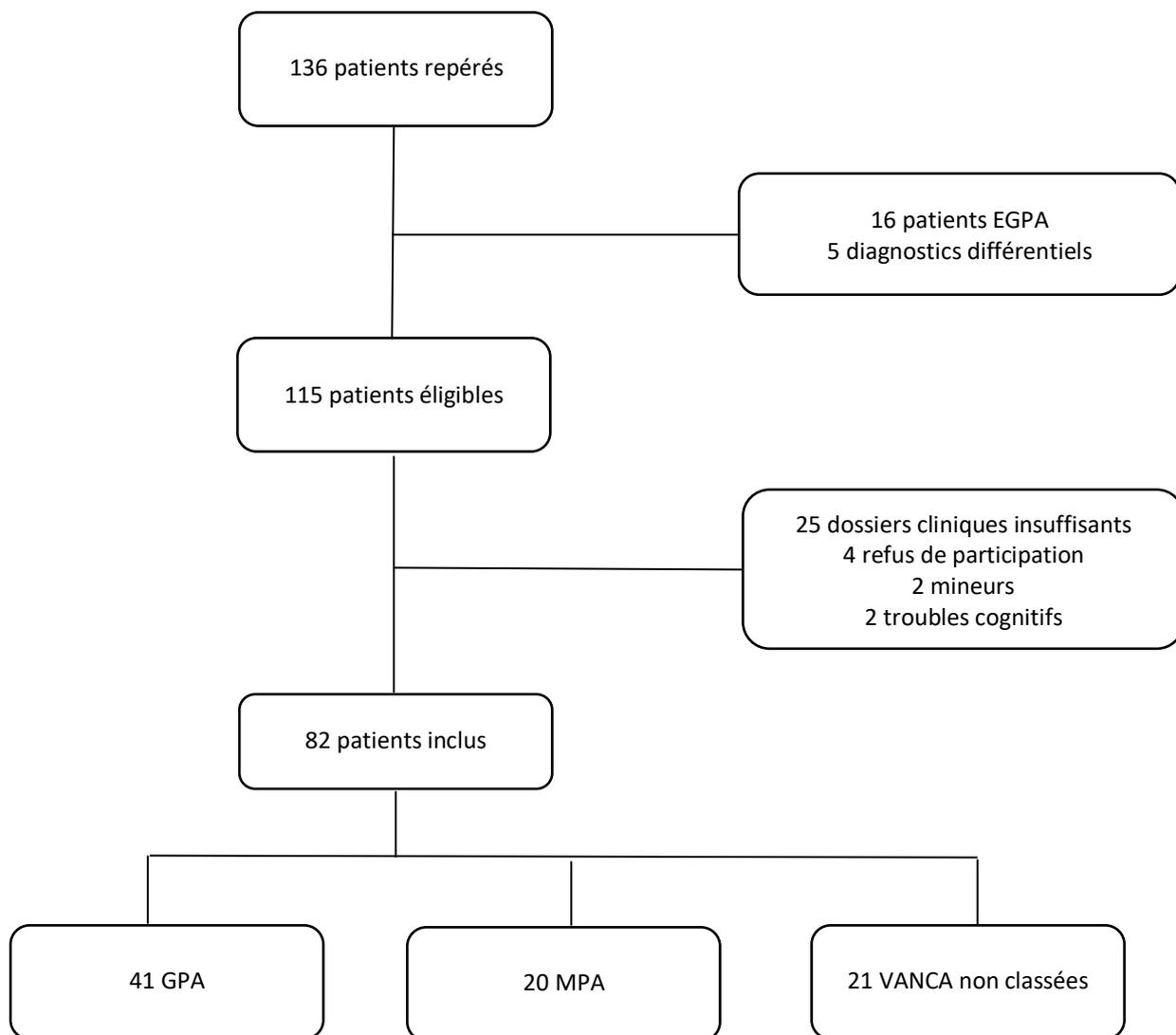


Figure 1 – Diagramme de flux : recrutement des patients pour l'étude ANCA Si

2) Résultats globaux

2.1 Données cliniques

Parmi nos 82 patients, 38 (46,3%) étaient des femmes, 46 (53,7%) des hommes. L'âge moyen au diagnostic de la maladie était de 54,8 ans (+/- 14,02 ans), l'âge médian 57 ans. Le délai diagnostique entre les premiers signes attribuables à la maladie et le diagnostic de certitude était inférieur ou égal à 6 mois pour 56,1% des patients, compris entre 7 mois et 23 mois pour 28% des patients et supérieur à 2 ans pour 15,8% des patients.

Concernant le type de la maladie, 41 (50%) présentaient une GPA, 20 (24,4%) une MPA, et 21 (25,6%) une vascularite à ANCA pour lesquelles les cliniciens n'avaient pas déterminé le groupe (hors tableau correspondant à une EGPA, que nous avons exclues).

Concernant le type d'anticorps, 31 (37,8%) patients étaient porteurs d'ANCA de type PR3, 43 (52,4%) de type MPO, 2 (2,4%) étaient porteurs d'anticorps ANCA sans que les analyses immunologiques n'aient pu en déterminer le type précis, 5 (6,1%) n'avaient pas d'anticorps ANCA (négatifs) et pour 1 (1,2%) patient le statut sérologique n'était pas renseigné dans le dossier médical.

Concernant les symptômes fonctionnels ayant amené les patients à consulter :

- 38 (46%) patients avaient une altération de l'état général (asthénie, perte de poids...),
- 32 (39%) patients avaient des symptômes ORL (sinusites et rhinites chroniques, surdité, déformation faciale),
- 21 (25,6%) patients avaient des arthralgies,
- 19 (23,2%) patients avaient une insuffisance rénale (généralement découverte de façon fortuite),
- 17 (20,7%) patients avaient une dyspnée,
- 17 (20,7%) patients avaient de la fièvre,
- 15 (18,3%) patients avaient une toux,
- 6 (7,3%) patients avaient des signes de neuropathie périphérique.

Après bilan, 39 (47,5%) patients présentaient une atteinte ORL de la maladie, 54 (65,8%) une atteinte pulmonaire, 47 (57,3%) une atteinte rénale, 11 (13,4%) une atteinte neurologique et 8 (9,7%) une atteinte cutanée. Les atteintes cliniques pouvant être multiples, un même patient pouvait cumuler plusieurs atteintes différentes.

Après diagnostic et traitement, 43 (52,4%) patients avaient présenté au moins une rechute de la maladie au moment de l'étude, 39 (47,5%) patients n'avaient jamais présenté de rechute.

2.2 Données professionnelles

Parmi les 82 patients, 34 (41,4%) avaient un métier artisanal et/ou industriel, 16 (19,5%) un métier de type administratif, 14 (17%) une profession dite intellectuelle ou scientifique, 12 une profession dite élémentaire (14,6%), 4 (4,8%) une profession dans le monde de la santé. 1 (1,2%) patient était sans emploi et 1 (1,2%) patient était étudiant (*voir tableau 10*).

Tableau 10 - Description des métiers des patients pris en charge pour une vascularite à ANCA

Type de métier (métier principal au cours de la vie)	Nombre de patients	Pourcentage
Métiers de l'artisanat et de l'industrie	34	41,40%
Ouvriers BTP polyvalents	3	
Ouvriers de travaux publics	3	
Maçons	8	
Fendeurs et tailleurs de pierre	1	
Couvreurs et zingueurs	1	
Plombiers et chauffagistes	2	
Electriciens	1	
Menuisiers	1	
Ouvriers de forage	1	
Carrossiers	1	
Peintres en bâtiment	1	
Electroniciens	2	
Ouvriers et techniciens d'usine	3	
Photographes	2	
Responsables ou chefs d'entreprise	4	
Employés de type administratif	16	19,50%
Secrétaires et comptables	13	
Conseillers et fonctionnaires	3	
Professions intellectuelles et scientifiques	14	17%
Ingénieurs	3	
Architectes	1	
Journalistes	1	
Informaticiens	4	
Enseignants	2	
Commerciaux	1	
Personnels de laboratoire	2	
Professions élémentaires	12	14,60%
Agents d'entretien	3	
Assistantes maternelles	3	
Conducteurs SNCF	1	
Responsables ou chefs d'entreprise	2	
Cuisiniers	3	
Professions de la santé	4	4,80%
Infirmiers et sages-femmes	2	
Aides-soignants	1	
Auxiliaires de vie	1	
Sans emploi	1	1,20%
Etudiants	1	1,20%
Total	82	100%

Au diagnostic de la maladie, 54 (65,8%) patients étaient encore actifs, 28 (34,2%) étaient déjà retraités ou inactifs (absence d'emploi, ou raisons de santé autres que la VANCA). 70 (85,4%) patients étaient ou avaient été salariés, 9 (11%) patients étaient ou avaient été patrons / autoentrepreneurs.

Concernant les impacts sur la vie professionnelle, sur les 54 patients encore actifs : 49 (90,7%) patients ont eu besoin d'un arrêt de travail aux débuts de la maladie, et sur ces patients arrêtés, 19 (38,7%) n'ont jamais repris leur travail.

De plus, 8 (14,8%) patients ont bénéficié d'une déclaration RQTH, 12 (22,2%) patients d'un avis d'inaptitude, 12 (22,2%) patients d'une pension d'invalidité de catégorie 2, 5 (9,3%) patients d'un aménagement de poste, 5 (9,3%) patients d'une prise de retraite anticipée et 5 (9,3%) patients de reprise à mi-temps thérapeutique.

Parmi les 82 patients, **27 (33%) étaient exposés à la silice**, 16 (19,5%) aux solvants organiques, 12 (14,6%) aux produits détergents et/ou désinfectants, 8 (9,7%) aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (ou HAP), 6 (7,3%) aux métaux lourds, 5 (6%) à la peinture, 3 (3,6%) aux produits chimiques, 2 (2,4%) aux fumées de soudure, 2 (2,4%) aux pesticides, 7 (8,5%) à l'amiante, 1 (1,2%) aux fibres textiles et 28 (34,1%) n'avaient aucune exposition professionnelle identifiée (*voir tableau 11*).

Tableau 11 - Description globale des expositions professionnelles des patients atteints de vascularite à ANCA

Type d'exposition	Nombre de patients exposés (n = 82)	Pourcentage
Silice	27	33%
Solvants organiques	16	19,50%
Produits détergents/désinfectants	12	14,60%
HAP*	8	9,70%
Métaux	6	7,30%
Peinture	5	6%
Produits chimiques	3	3,60%
Fumées de soudure	2	2,40%
Pesticides	2	2,40%
Fibres textiles	1	1,20%
Aucune exposition	28	34,10%

*HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques

Un même patient pouvait être exposé à plusieurs agents toxiques différents, les effectifs ne sont donc pas cumulables (n total différent de 82).

Parmi les *solvants organiques*, 2 patients étaient exposés à l'acétone, 1 à l'acétate, 2 au trichloréthylène. 13 patients étaient également exposés à des solvants organiques indéterminés (nom du produit non retenu par le patient). Un même patient pouvait être exposé à la fois aux solvants précisés ci-dessus mais aussi à des solvants indéterminés.

Parmi les *métaux lourds*, 3 patients étaient exposés au plomb, 2 patients au cuivre, 1 à l'aluminium, 1 à l'argent, 1 au tungstène, 1 au nickel et 2 à l'acier. Un même patient pouvait être exposé à plusieurs métaux différents.

Parmi les *produits chimiques*, 2 patients étaient exposés à la soude, 1 à l'ammoniaque, 1 à l'acide sulfurique et 3 étaient également exposés à des produits chimiques indéterminés (nom du produit non retenu par le patient). Un même patient pouvait être exposé à la fois aux produits chimiques précisés ci-dessus mais aussi à des produits chimiques indéterminés.

3) Expositions professionnelles à la silice

Sur les 27 patients exposés à la silice, 26 ont été identifiés par l'expert CPPE comme étant exposés à de la silice cristalline, 1 à de la silice vitreuse.

11 (40,7%) patients ont été expertisés comme ayant une exposition forte à la silice, 8 (29,6%) comme ayant une exposition moyenne et 8 (29,6%) comme ayant une exposition faible (voir tableau 12 et 13).

La *moyenne de la durée d'exposition* totale à la silice était de **28,3 ans** (+/- 11,3 ans). La plus courte durée d'exposition à la silice était de 6 ans, la plus longue de 48 ans.

La *moyenne de la fréquence d'exposition* à la silice était de **niveau 3** (soit une exposition régulière constituant 30 à 70% de l'activité du salarié).

La *moyenne de l'intensité d'exposition* à la silice était de **niveau 2,3** (soit entre une exposition moyenne et une exposition forte).

La *moyenne de la latence entre le début d'exposition* à la silice et l'apparition de la maladie était de **34 ans** (+/- 2,12 ans). La plus courte latence était de 10 ans, la plus longue de 64 ans.

La *moyenne de la latence entre la fin d'exposition* à la silice et l'apparition de la maladie était de **3,3 ans** (+/- 9,2 ans). La plus courte latence était de 0 ans (patient encore actif au diagnostic), la plus longue 19 ans.

Concernant le type de métier, 22 (81,5%) travaillaient dans le domaine du bâtiment et/ou des travaux publics, 3 (11,1%) dans le domaine industriel, 1 (3,7%) dans l'architecture et 1 (3,7%) dans la viticulture.

Concernant les rechutes de la maladie, 12 (44,4%) patients exposés à la silice ont eu au moins une rechute. Parmi ces derniers, 3 (25%) ont présenté une rechute dans l'année suivant la reprise d'exposition à la silice, 1 (8,3%) a présenté une rechute quatre ans après la reprise d'exposition à la silice et 8 (66,7%) ont présenté une rechute malgré l'arrêt des expositions à la silice (pour cause de retraite, d'arrêt de travail et/ou de changement de poste).

Parmi les 15 patients n'ayant jamais rechuté, 11 patients n'ont plus jamais été exposés à la silice après le diagnostic (patients déjà retraités, arrêt de travail et/ou changement de poste), et 4 ont poursuivi leurs activités (et donc leur exposition) après le diagnostic.

Tableau 12 - Détail des expositions professionnelles à la silice chez les patients atteints de vascularite à ANCA

Patient	Métier	DE	FE	PE	Source	Milieu	Opération	Proximité source	Energie de l'outil	Silice fraîche	IE	TE	Pics	LD	LF	EPI	IEC	Niveau global d'exposition
12	Maçon	43	4	4	Ponctuelle	Confiné/ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne à forte	Oui	4	Directe/indirecte	Oui	43	0	Non	2752	Forte
23	Ouvrier BTP	36	4	4	Ponctuelle	Confiné/ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne à forte	Oui	4	Directe/indirecte	Oui	31	0	Non	2304	Forte
4	Maçon	32	4	4	Ponctuelle	Confiné	Discontinue	Oui	Moyenne à forte	Oui	4	Directe/indirecte	Oui	32	0	Non	2048	Forte
9	Maçon	32	4	4	Ponctuelle	Confiné/ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne à forte	Oui	4	Directe/indirecte	Oui	52	0	Non	2048	Forte
26	Maçon	40	4	4	Ponctuelle	Confiné/ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne à forte	Oui	3	Directe/indirecte	Oui	36	0	Non	1920	Forte
10	Ouvrier BTP	35	4	4	Ponctuelle	Confiné/ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne à forte	Oui	3	Directe	Oui	35	0	Non	1680	Forte
21	Tailleur de pierres	33	4	4	Ponctuelle	Confiné/ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne à forte	Oui	3	Directe	Oui	33	0	Non	1584	Forte
25	Maçon	34	3	4	Ponctuelle	Confiné/ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne à forte	Oui	3	Directe/indirecte	Oui	29	6	Non	1224	Forte
22	Menuisier	45	3	4	Ponctuelle	Confiné/ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne	Oui	2	Directe/indirecte	Oui	64	19	Non	1080	Forte
24	Maçon	29	3	4	Ponctuelle	Confiné/ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne à forte	Oui	3	Directe/indirecte	Oui	45	0	Non	1044	Forte
5	Maçon terrassier	16	4	4	Ponctuelle	Ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne	Oui	4	Directe/indirecte	Oui	18	2	Non	1024	Forte
3	Plombier chauffagiste	48	2	4	Ponctuelle	Confiné	Discontinue	Oui	Faible à moyen	Oui	2	Directe	Oui	56	7	Non	768	Moyenne
16	Conducteur d'engins	22	4	4	Diffus	Ouvert/confiné	Continue	Non	Moyenne	Non	2	Indirecte/directe	Non	38	0	Non	704	Moyenne
13	Ouvrier travaux publics	21	3	4	Ponctuelle	Ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne	Oui	2	Directe	Oui	17	0	Non	504	Moyenne
1	Industriel engrais	30	4	4	Diffus	Confiné/ouvert	Discontinue	Non	0	Non	1	Indirecte	Non	26	0	Non	480	Moyenne
27	Ouvrier forage	20	3	4	Ponctuelle	Ouvert	Discontinue	Non	Faible à moyen	Non	2	Directe/indirecte	Oui	24	0	Non	480	Moyenne
6	Ouvrier communal	28	2	4	Ponctuelle	Ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne	Oui	2	Directe	Oui	28	1	Non	448	Moyenne
14	Peintre en bâtiment	23	2	4	Ponctuelle	Confiné	Discontinue	Oui	Faible à moyenne	Oui	2	Directe	Oui	49	5	Non	368	Moyenne
7	Maçon	6	4	4	Ponctuelle	Confiné/ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne à forte	Oui	3	Directe/indirecte	Oui	24	18	Non	288	Moyenne
2	Architecte d'expertise	42	2	3	Diffus	Confiné	Discontinue	Non	0	Non	1	Indirecte	Non	39	0	Non	252	Faible
8	Ouvrier BTP voirie / couvreur / électricien	14	2	4	Ponctuelle	Confiné/ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne	Oui	2	Directe/indirecte	Oui	26	3	Non	224	Faible
11	Technicien usine et laboratoire	30	1	2	Ponctuelle	Confiné	Discontinue	Oui	Forte	Oui	1	Directe	Oui	48	14	Oui	60	Faible
15	Ouvrier EDF	10	2	3	Ponctuelle	Ouvert	Discontinue	Oui	Moyenne	Non	1	Directe	Oui	39	1	Non	60	Faible
18	Vigneron	22	1	2	Diffus	Ouvert	Discontinue	Non	Faible	Non	1	Directe	Non	11	0	Non	44	Faible
19	Ingénieur en bâtiment	13	1	3	Diffus	Ouvert/confiné	Discontinue	Non	0	Non	1	Indirecte	Non	10	0	Non	39	Faible
20	Chauffagiste	34	1	1	Ponctuelle	Confiné	Discontinue	Oui	Faible à moyenne	Oui	1	Directe	Non	25	0	Non	34	Faible
17	Ouvrier isolation	27	2	2	Ponctuelle	Confiné	Continue	Oui	Faible	Non	1	Directe	Non	40	13	Non	108	Faible

	DE	LD	LF	IEC
Moyenne	28,3	34	3,3	872
Ecart-type	11,3	2,12	9,2	1869,6
Médiane	30	33	0	504
Minimum	6	10	0	34
Maximum	48	64	19	2752

Exposition	N
Forte	11
Moyenne	8
Faible	8
Total	27

Légende : Métier = métier principal au cours de la vie, DE = durée d'exposition (en années), FE = fréquence d'exposition (en niveau), PE = probabilité d'exposition (en niveau), Source = type de la source d'exposition (ponctuelle ou diffuse), Milieu = type du milieu de travail (confiné ou ouvert), Opération = tâche de travail exposante du travailleur (continue ou discontinue), Proximité source = le travailleur est à proximité de la source de silice (oui ou non), Energie de l'outil = puissance de l'outil de travail utilisé par le travailleur (faible, moyenne, forte ou nulle 0), Silice fraîche = présence de silice fraîchement fracturée (oui ou non), IE = intensité d'exposition (en niveau), TE = type d'exposition (directe ou indirecte), Pics = présence de pics d'exposition au cours de la carrière (oui ou non), LD = latence entre le début d'exposition et le diagnostic de la maladie (en années), LF = latence entre la fin d'exposition et le diagnostic de la maladie (en années), EPI = équipements de protection individuels (portés oui ou non), IEC = indice d'exposition cumulé.

Surligné en beige : patient exposé à de la silice vitreuse (non cristalline).

Tableau 13 - Rappel des critères d'expertise

Niveau	1	2	3	4
Fréquence	Occasionnelle < 5%	Intermittente 5 à 30%	Fréquente 30 à 70%	Permanente >70%
Intensité	Faible	Moyenne	Forte	Très forte
Probabilité	Faible 0 à 25%	Moyenne 25 à 50%	Forte 50 à 75%	Très forte 75 à 100%

L'intensité dépend de 6 facteurs = source diffuse/ponctuelle, milieu confiné/ouvert, opération continue/discontinue, de la fracturation récente de la matière (silice fraîche), de la proximité de la source et de l'énergie de l'outil utilisé pour fracturer.

4) Comparaison entre les groupes exposé à la silice et non exposé

4.1 D'un point de vue clinique

(Voir tableau 14).

La moyenne d'âge au diagnostic de la maladie entre les deux groupes est comparable, avec 55,4 ans en moyenne chez les exposés à la silice et 54,5 ans chez les non exposés ($p = 0,78$). Le délai entre les premiers signes cliniques attribuables à la maladie et le diagnostic médical ne présente pas de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,18$), cependant la tendance montre un diagnostic plus fréquent dans les six premiers mois chez les exposés comparé aux non exposés (donc plus précoce).

Il y avait de manière significative plus d'hommes dans le groupe exposé à la silice comparé au groupe non exposé à la silice ($p < 0,001$).

Concernant le type de la vascularite, les résultats sont à la limite de la significativité ($p = 0,05$) avec une tendance retrouvant davantage de MPA chez le groupe exposé à la silice, et davantage de GPA chez le groupe non exposé. Concernant le type des anticorps ANCA, les résultats ne retrouvent pas de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,37$) mais on retrouve une tendance avec plus d'anticorps de type MPO chez les exposés.

Il existe une différence significative ($p = 0,03$) vis-à-vis de l'atteinte clinique de la maladie entre les deux groupes : le groupe non exposé à la silice fait plus de formes ORL et neurologiques tandis que le groupe exposé à la silice fait plus de formes pulmonaires et rénales. On peut noter également une différence nette en matière d'insuffisance rénale terminale : 7 (25,9%) patients étaient greffés ou dialysés à cause de leur vascularite dans le groupe des patients exposés à la silice, contre 3 (5,4%) dans le groupe non exposé ($p = 0,01$).

De plus, en comparant le score pronostic FFS au diagnostic entre les deux groupes, on peut constater que les patients du groupe exposé à la silice sont de plus sombre pronostic que le groupe non exposé ($p = 0,02$). Quant au nombre de rechutes de la maladie, il est comparable entre les deux groupes ($p = 0,57$) (voir tableau 14).

Plus de la moitié des patients à exposition forte (54,5%) et à exposition moyenne (62,5%) ont une MPA contre 0 chez les faiblement exposés. De même, plus de 70% des patients à exposition forte (72,7%) et à exposition moyenne (75%) ont des anticorps de type MPO contre seulement 3 (37,5%) chez les faiblement exposés. De plus, on peut décrire une majorité d'atteintes pulmonaires et rénales chez les fortement et moyennement exposés comparés aux faiblement exposés. Enfin, 72,7% des patients ayant une exposition forte à la silice avaient un score FFS au diagnostic supérieur ou égal à 2, contre seulement 37% et 37,5% pour les moyennement et faiblement exposés (*voir tableau 15*).

Concernant les facteurs confusionnels potentiels, nous avons retrouvé une différence entre les groupes pour le tabac (plus fréquent chez les exposés à la silice) avec $p = 0,04$. Les autres facteurs étudiés (cancers, maladies infectieuses, médicaments) ne montraient pas de différence entre les groupes (*voir tableau 16*).

Tableau 14 - Comparaison entre le groupe exposé à la silice et le groupe non exposé : d'un point de vue clinique

Caractéristiques		Groupe exposé (n = 27)	Groupe non exposé (n = 55)	p
Sexe	Féminin	1 (3,8%)	37 (67,3%)	< 0,001
	Masculin	26 (96,2%)	18 (32,7%)	
Age au diagnostic officiel		55,4 ans (+/- 11,69 ans)	54,5 ans (+/- 15,13 ans)	0,78
Délai diagnostique	≤ à 6 mois	19 (70,4%)	27 (49,1%)	0,18
	> 6 mois et ≤ à 2 ans	5 (18,5%)	18 (32,7%)	
	> 2 ans	3 (11,1%)	10 (18,2%)	
Type de vascularite	GPA	10 (37%)	31 (56,4%)	0,05
	MPA	11 (40,8%)	9 (16,3%)	
	Non classifiée	6 (22,2%)	15 (27,3%)	
Type ANCA	PR3	9 (33,3%)	22 (40%)	0,37
	MPO	17 (63%)	26 (47,3%)	
	ANCA-	0	5 (9,1%)	
	ANCA+ sans spécificité	1 (3,7%)	1 (1,8%)	
	Statut inconnu	0	1 (1,8%)	
Type de l'atteinte* <i>*plusieurs possibles pour chaque patient</i>	ORL	6 (22,2%)	33 (60%)	0,03
	Pulmonaire	20 (74,1%)	34 (61,8%)	
	Rénale	19 (70,3%)	28 (50,9%)	
	Neurologique	1 (3,7%)	10 (18,2%)	
	Cutanée	3 (1,1%)	5 (9,1%)	
Greffe rénale et/ou dialyse		7 (25,9%)	3 (5,4%)	0,01
Score FFS au diagnostic	0	4 (14,8%)	24 (43,6%)	0,02
	1	9 (33,3%)	15 (27,3%)	
	≥ 2	14 (51,8%)	16 (29,1%)	
Nombre de rechutes	0	15 (55,6%)	24 (43,6%)	0,57
	1	6 (22,2%)	14 (25,4%)	
	≥ 2	6 (22,2%)	17 (30%)	

Tableau 15 - Comparaison entre le groupe exposé à la silice selon le niveau d'exposition et le groupe non exposé : d'un point de vue clinique

Caractéristiques		Groupe exposé (n = 27)			Groupe non exposé (n = 55)
		Exposition forte (n = 11)	Exposition moyenne (n = 8)	Exposition faible (n = 8)	
Sexe	Féminin	0	0	1 (12,5%)	37 (67,3%)
	Masculin	11 (100%)	8 (100%)	7 (87,5%)	18 (32,7%)
Age au diagnostic officiel		54,9 ans (+/- 11,2 ans)	56 ans (+/- 10,8 ans)	55,4 ans (+/- 14,6 ans)	54,5 ans (+/- 15,13 ans)
Délai diagnostique	≤ à 6 mois	5 (45,4%)	7 (87,5%)	7 (87,5%)	27 (49,1%)
	> 6 mois et ≤ à 2 ans	3 (27,3%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	18 (32,7%)
	> 2 ans	3 (27,3%)	0	0	10 (18,2%)
Type de vascularite	GPA	3 (27,3%)	2 (25%)	5 (62,5%)	31 (56,4%)
	MPA	6 (54,5%)	5 (62,5%)	0	9 (16,3%)
	Non classifiée	2 (18,2%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)	15 (27,3%)
Type ANCA	PR3	2 (18,2%)	2 (25%)	5 (62,5%)	22 (40%)
	MPO	8 (72,7%)	6 (75%)	3 (37,5%)	26 (47,3%)
	ANCA-	0	0	0	5 (9,1%)
	ANCA+ sans spécificité	1 (9%)	0	0	1 (1,8%)
	Statut inconnu	0	0	0	1 (1,8%)
Type de l'atteinte*	ORL	2 (18,2%)	0	4 (50%)	33 (60%)
	Pulmonaire	8 (72,7%)	7 (87,5%)	5 (62,5%)	34 (61,8%)
	Rénale	7 (63,6%)	8 (100%)	4 (50%)	28 (50,9%)
	Neurologique	0	1 (12,5%)	0	10 (18,2%)
	Cutanée	3 (27,3%)	0	0	5 (9,1%)
*plusieurs possibles pour chaque patient					
Greffe rénale et/ou dialyse		3 (27,3%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)	3 (5,4%)
Score FFS au diagnostic	0	1 (9%)	1 (12,5%)	2 (25%)	24 (43,6%)
	1	2 (18,2%)	4 (50%)	3 (37,5%)	15 (27,3%)
	≥ 2	8 (72,7%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	16 (29,1%)
Nombre de rechutes	0	6 (54,5%)	5 (62,5%)	4 (50%)	24 (43,6%)
	1	4 (36,4%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	14 (25,4%)
	≥ 2	1 (9,1%)	2 (25%)	3 (37,5%)	17 (30%)

Tableau 16 - Comparaison des facteurs confusionnels entre le groupe exposé à la silice et le groupe non exposé

	Groupe exposé (n = 27)	Groupe non exposé (n = 55)	p
Tabac	20 (74,1%)	26 (47,3%)	0,04
HTA présente avant la VANCA	10 (37%)	13 (23,6%)	0,3
Diabète présent avant la VANCA	1 (3,7%)	3 (5,5%)	0,67
Tuberculose	3 (11,1%)	2 (3,6%)	0,32
Médicaments inducteurs de VANCA	0	0	1
Cancers présents avant la VANCA	1 (3,7%)	6 (10,9%)	0,42
Portage staphylocoque doré	0	3 (5,5%)	0,55
Infection à parvovirus B19	0	0	1
Asthme et/ou allergies respiratoires	1 (3,7%)	11 (20%)	0,09
Allergies autres	0	4 (7,2%)	0,3

4.2 D'un point de vue professionnel

Le type de métier entre le groupe exposé à la silice et le groupe non exposé est significativement différent, avec une large majorité de patients travaillant dans le bâtiment et l'industrie dans le groupe exposé ($p < 0,001$). La répartition entre le nombre d'actifs et de retraités est comparable entre les deux groupes ($p = 0,76$), de même pour le nombre de salariés et d'autoentrepreneurs ($p = 0,48$) (voir tableau 17).

Concernant l'impact de la maladie sur la vie professionnelle :

- **Dans le groupe exposé à la silice :** 18 patients sur les 18 actifs (soit 100%) ont eu besoin d'un arrêt de travail au diagnostic de la maladie. Parmi eux, 11 (61,1%) ont repris le travail, 7 (38,8%) n'ont jamais repris. En terme de durée totale cumulée d'arrêt de travail en lien avec la maladie, 5 (27,8%) ont eu besoin de moins de 6 mois d'arrêt, 2 (11,1%) ont eu entre 6 mois et 11 mois, 4 (22,2%) entre 1 an et 2 ans et 7 (38,9%) ont été arrêtés plus de 2 ans.
- **Dans le groupe non exposé à la silice :** 31 patients sur les 36 actifs (soit 86,1%) ont eu besoin d'un arrêt de travail au diagnostic de la maladie. Parmi eux, 19 (63,3%) ont repris le travail, 12 (36,7%) n'ont jamais repris. En terme de durée totale cumulée d'arrêt de travail en lien avec la maladie, 14 (45,2%) ont eu besoin de moins de 6 mois d'arrêt, 4 (13,3%) ont eu entre 6 mois et 11 mois, 1 (3,3%) entre 1 an et 2 ans et 12 (38,7%) ont été arrêtés plus de 2 ans.

Ces résultats sont donc comparables entre les deux groupes.

En terme de déclarations et aides professionnelles, les chiffres sont également comparables entre les deux groupes avec globalement de très faibles nombres de prise en charge :

- **Déclaration RQTH** : 1 (5,6%) dans le groupe silice, 7 (19,4%) dans le groupe non exposé, avec $p = 0,26$
- **Avis d'inaptitude** : 5 (27,8%) dans le groupe silice, 7 (19,4%) dans le groupe non exposé, avec $p = 0,5$
- **Invalidité catégorie 2** : 4 (22,2%) dans le groupe silice, 8 (22,2%) dans le groupe non exposé, avec $p = 1$
- **Aménagement de poste** : 1 (5,6%) dans le groupe silice, 4 (11,1%) dans le groupe non exposé, avec $p = 1$
- **Retraite anticipée** : 3 (16,7%) dans le groupe silice, 2 (5,6%) dans le groupe non exposé, avec $p = 0,3$
- **Reprise à mi-temps thérapeutique** : 2 (11,1%) dans le groupe silice, 3 (8,3%) dans le groupe non exposé, avec $p = 1$

A noter que dans le groupe exposé à la silice, seulement 2 (7,4%) patients portaient leurs équipements de protection individuelle de manière fréquente, contre 7 (26,9%) patients chez les exposés à d'autres substances dans le groupe non exposé à la silice ($p = 0,076$).

De plus, 1 patient du groupe exposé à la silice était atteint de silicose et avait bénéficié d'une déclaration de maladie professionnelle à ce titre. Pour les autres, la recherche ou la présence de silicose n'était pas répertoriée dans le dossier médical.

La majorité des patients à exposition forte étaient toujours actifs au moment de la maladie (81,8%), contre 37,5% et 62,5% chez les patients à exposition moyenne et faible. Concernant la reprise du travail, seulement 3 (33,3%) des patients fortement exposés (et actifs) ont repris leur métier, contre 3 (100%) et 4 (80%) chez les moyennement et faiblement exposés. Enfin, 4 (44,4%) patients fortement exposés ont été déclarés inaptes à leur poste travail, contre 1 (33,3%) et 0 pour les moyennement et faiblement exposés (*voir tableau 18*).

Tableau 17 - Comparaison entre le groupe exposé à la silice et le groupe non exposé : d'un point de vue professionnel

Caractéristiques		Groupe exposé (n = 27)	Groupe non exposé (n = 55)	p
Type métier				
Métiers de l'artisanat et de l'industrie		25 (92,6%)	9 (16,3%)	< 0,001
Employés administratifs		0	15 (27,3%)	
Professions intellectuelles et scientifiques		2 (7,4%)	11 (20%)	
Professions élémentaires		0	13 (23,7%)	
Professions de santé		0	4 (7,3%)	
Sans emploi et/ou étudiants		0	3 (5,4%)	
Statut au diagnostic de la maladie	Actif	18 (66,7%)	36 (65,5%)	0,76
	Retraité ou inactif	9 (33,3%)	19 (34,5%)	
	Salarié	23 (85,2%)	47 (85,5%)	0,48
	Auto-entrepreneur	4 (14,8%)	5 (9,1%)	
Caractéristiques		Groupe exposé actif (n = 18)	Groupe non exposé actif (n = 36)	
Arrêt de travail au diagnostic de la maladie		18 (100%)	31 (86,1%)	0,16
Reprise du travail après l'arrêt		11 (61,1%)	19 (63,3%)	0,82
Durée totale cumulée d'arrêt de travail en lien avec la maladie	< 6 mois	5 (27,8%)	14 (45,2%)	0,23
	6 mois à 11 mois	2 (11,1%)	4 (12,9%)	
	≥ 1 an	11 (61,1%)	13 (41,9%)	
Déclaration RQTH		1 (5,6%)	7 (19,4%)	0,33
Avis d'inaptitude		5 (27,8%)	7 (19,4%)	
Invalidité catégorie 2		4 (22,2%)	8 (22,2%)	
Aménagement de poste effectué		1 (5,6%)	4 (11,1%)	
Retraite anticipée		3 (16,7%)	2 (5,6%)	
Mi-temps thérapeutique		2 (11,1%)	3 (8,3%)	

Légende : RQTH = reconnaissance qualité travailleur handicapé

Tableau 18 - Comparaison entre le groupe exposé à la silice selon le niveau d'exposition et le groupe non exposé : d'un point de vue professionnel

Caractéristiques		Groupe exposé (n = 27)			Groupe non exposé (n = 55)
		Exposition forte (n = 11)	Exposition moyenne (n = 8)	Exposition faible (n = 8)	
Type métier					
Métiers de l'artisanat et de l'industrie		11 (100%)	8 (100%)	6 (75%)	9 (16,3%)
Employés administratifs		0	0	0	15 (27,3%)
Professions intellectuelles et scientifiques		0	0	2 (25%)	11 (20%)
Professions élémentaires		0	0	0	13 (23,7%)
Professions de santé		0	0	0	4 (7,3%)
Sans emploi et/ou étudiants		0	0	0	3 (5,4%)
Statut au diagnostic de la maladie					
Actif		9 (81,8%)	4 (50%)	5 (62,5%)	36 (65,5%)
Retraité ou inactif		2 (18,2%)	4 (50%)	3 (37,5%)	19 (34,5%)
Salarié		10 (90,9%)	7 (87,5%)	6 (75%)	47 (85,5%)
Auto-entrepreneur		1 (0,9%)	1 (12,5%)	2 (25%)	5 (9,1%)
Caractéristiques		Groupe exposé actif (n = 18)			Groupe non exposé actif (n = 36)
		Exposition forte (n = 9)	Exposition moyenne (n = 4)	Exposition faible (n = 5)	
Arrêt de travail au diagnostic de la maladie		9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)	31 (86,1%)
Reprise du travail après l'arrêt		3 (33,3%)	4 (100%)	4 (80%)	19 (63,3%)
Durée totale cumulée d'arrêt de travail en lien avec la maladie					
< 6 mois		1 (11,1%)	1 (25%)	3 (60%)	14 (45,2%)
6 mois à 11 mois		0	2 (50%)	0	4 (12,9%)
≥ 1 an		8 (88,9%)	1 (25%)	2 (40%)	13 (41,9%)
Déclaration RQTH		0	0	1 (20%)	7 (19,4%)
Avis d'inaptitude		5 (55,5%)	0	0	7 (19,4%)
Invalidité catégorie 2		3 (33,3%)	0	1 (20%)	8 (22,2%)
Aménagement de poste effectué		0	1 (25%)	0	4 (11,1%)
Retraite anticipée		1 (11,1%)	1 (25%)	1 (20%)	2 (5,6%)
Mi-temps thérapeutique		0	0	2 (60%)	3 (8,3%)

Légende : RQTH = reconnaissance qualité travailleur handicapé

5) Données environnementales

L'essentiel des activités extra-professionnelles potentiellement exposantes à la silice cristalline parmi nos patients était constitué par : les travaux au domicile (23,2%), le jardinage (23,2%), les activités sportives de type football, rugby et/ou golf (11%), et l'équitation (4,9%).

Tableau 19 - Expositions extra-professionnelles potentielles à la silice chez les patients atteints de vascularite à ANCA

Type d'activité	Nombre de patients exposés (n = 82) [dont patients déjà exposés professionnellement]
Planche à voile	2 (2,4%) [2]
Poterie et céramique	1 (1,2%) [0]
Beach volley	1 (1,2%) [0]
Moto-cross	1 (1,2%) [0]
Equitation	4 (4,9%) [2]
Travaux au domicile*	19 (23,2%) [9]
Jardinage	19 (23,2%) [7]
Football, rugby et/ou golf	9 (11%) [3]

*Travaux exposant à de la poussière de silice (construction, démolition, rénovation...)

Parmi les 82 patients, 18 ont rapporté vivre près de champs cultivés (à moins de 500 mètres), 6 près d'une industrie.

IV. Discussion

1) Limites générales de l'étude

Notre étude est une étude observationnelle et descriptive regroupant uniquement des cas (patients atteints de vascularites à ANCA). Elle ne permet donc pas d'établir un lien de cause à effet avec niveau de preuve, contrairement aux études de type cas-témoins.

S'agissant d'une maladie rare, le nombre de malades recrutés est faible. De plus, une vingtaine de patients ont été exclus pour insuffisance de données dans le dossier médical, et une quinzaine l'ont été du fait d'un diagnostic de maladie de Churg et Strauss (EGPA), ce qui a réduit un effectif déjà faible. Ce nombre réduit d'inclusion induit de fait une diminution de la puissance de nos résultats. Ce défaut de puissance pourrait expliquer certains résultats non significatifs statistiquement malgré une tendance globale. Cependant, devant l'épidémiologie de cette maladie rare, il est généralement impossible d'obtenir des études avec de grands effectifs. Ainsi, il faut continuer les recherches pour alimenter la littérature et à terme permettre des analyses plus puissantes sur des échantillons plus grands.

Concernant les critères de sélection des patients, nous avons inclus les patients pris en charge pour une vascularite à ANCA (GPA ou MPA), EGPA exclue. Les diagnostics retenus étaient ceux réalisés par les différents cliniciens des patients et nous avons vérifié que lesdits diagnostics correspondaient aux critères CHCC et/ou ACR. Cependant, pour les diagnostics réalisés uniquement sur le profil sérologique, sans classement dans les catégories GPA ou MPA par les cliniciens, nous n'avons pas pris la liberté de réaliser un diagnostic a posteriori. Nous avons seulement vérifié les critères CHCC et/ou ACR (et notamment pour exclure ceux qui auraient pu correspondre à une EGPA), sans classer ces patients dans les deux groupes (GPA ou MPA).

Les classifications CHCC et ACR présentent à ce jour des limites. Les cliniciens tendent de plus en plus à classer les vascularites selon le type sérologique des autoanticorps présents plus que par le tableau clinique. Dans la littérature, certains auteurs décrivent leurs échantillons ainsi, ce qui était déjà souligné par Lane et al en 2005 dans leur article sur l'épidémiologie des vascularites (13). Il est également intéressant d'évoquer le fait que dans beaucoup d'études, les auteurs sélectionnent les patients sur les atteintes rénales, alors que ces dernières sont une composante certes fréquente, mais facultative et non obligatoire de la

maladie selon le CHCC. Ceci peut expliquer notamment la plus faible prévalence d'atteinte rénale chez les patients de notre étude en comparaison de certaines autres études de la littérature (30, 31).

Concernant la réalisation des entretiens auprès des patients, nous étions trois médecins différents : le docteur GRENOUILLET Marike, l'interne BOUYSSOU Clémence (moi-même) et l'interne DELTOMBE Thylbert. La présence d'investigateurs différents a donc pu conduire à un biais dans la description des expositions des patients. Cependant, un questionnaire pour diriger les entretiens avait été réalisé au préalable pour limiter ces biais et chaque investigateur complétait la trame du même questionnaire.

Nous avons également été confrontés à la pandémie de Covid19. Pour respecter les mesures sanitaires, nous avons dû terminer notre étude en réalisant non pas les entretiens au lit du malade, mais par entretien téléphonique. 26 (32%) patients ont été contactés par téléphone, 9 (33%) dans le groupe exposé et 17 (31%) dans le groupe non exposé. Les 56 autres ont été rencontrés sur le CHU en présentiel.

Enfin, puisque nos évaluations se réalisaient auprès du patient, sur du déclaratif, nos données sont évidemment soumises au biais de mémorisation, d'autant que la moyenne de la latence entre le début des expositions et l'apparition de la maladie se comptait en dizaines d'année.

À l'avenir, il serait intéressant de poursuivre ce travail au CHU de Bordeaux. Après notre temps d'inclusion, nous avons eu connaissance de plusieurs nouveaux patients atteints de vascularites à ANCA et potentiellement exposés à la silice (3 patients a priori maçons). Ainsi, en continuant d'inclure les nouveaux cas de patients atteints de vascularite à ANCA (ou les anciens cas que nos méthodes d'inclusion n'auraient pas repérés), cela permettrait d'obtenir des effectifs plus importants afin que les résultats aient plus de puissance. À terme, l'idéal serait d'organiser une véritable étude cas-témoin pour tenter d'apporter un niveau de preuve supplémentaire pour la littérature. Cependant, la sélection de témoins possédant un profil correspondant aux cas atteints de vascularite à ANCA est délicate. En effet, les témoins sont souvent sélectionnés sur des pathologies rénales, or la silice cristalline peut aussi être à l'origine de toxicité rénale directe.

Il serait également intéressant à terme d'inclure les patients atteints de maladie de Churg et Strauss, pour confirmer l'absence de lien actuellement retenu par la littérature. Les

données sont actuellement négatives mais elles sont aussi encore plus rares pour cette pathologie en particulier, puisque la maladie est la moins fréquente des trois vascularites à ANCA. Tout cela rend l'interprétation des résultats délicate, et la majorité des auteurs se concentrent sur les deux seules vascularites pour lesquelles des résultats concrets existent, ce qui entretient le manque de données pour l'EGPA.

2) Discussion des résultats

2.1 Concernant les données cliniques

Résultats généraux

Dans notre population, l'âge moyen au diagnostic de la maladie était de 54,8 ans et l'âge médian de 57 ans. C'est comparable au résultat de la méta-analyse de Gomez et al. (33), dans laquelle l'âge médian des malades était de 57 ans. Le sexe ratio est proche de 1 pour 1 dans notre étude, avec 53,7% d'hommes et 46,3%, ce qui est également le cas dans la littérature qui évoque soit un sexe ratio équivalent, soit une prédominance masculine discrète (11, 15). Pour plus de la moitié (54,9%) de nos patients, le délai diagnostique est inférieur ou égal à 6 mois. Dans une étude de 2017, le délai était de moins de 6 mois pour deux tiers des patients (95), résultat également concordant.

Parmi nos patients, 31 (37,8%) étaient porteurs d'anticorps ANCA de type PR3, 43 (52,4%) de type MPO, 2 (2,4%) étaient porteurs d'anticorps ANCA sans que les analyses immunologiques n'aient pu en déterminer le type précis, 5 (6,1%) n'avaient pas d'anticorps ANCA (négatifs) et pour 1 (1,2%) patient le statut sérologique n'était pas renseigné dans le dossier médical. Dans l'étude d'Hogan et al. (31), 47% des cas étaient MPO, 32% étaient PR3 et 21% étaient positifs sans immunotype précis.

Concernant le diagnostic de la maladie, dans notre étude, 21 patients étaient atteints de vascularite à ANCA sans que les cliniciens ne les aient classés en GPA ou MPA : ils classaient leurs patients notamment sur le profil sérologique et non pas sur le profil clinique. Cela constitue une limite dans l'analyse des données, ainsi que pour effectuer des comparaisons entre les différentes études sur le sujet. On pourrait se questionner sur l'intérêt de continuer à classer les vascularites selon qu'elles appartiennent à la GPA ou la MPA, dans la mesure où les frontières entre les deux maladies sont parfois floues. Une classification sur

le type sérologique et non plus sur les caractéristiques cliniques permettrait peut-être une meilleure comparaison entre les études, sur des effectifs plus grands, étant donné que de nombreuses autres études ont également inclus des patients qui n'avaient pas été classifiés en GPA ou MPA pour les mêmes raisons (13).

Dans notre étude, 39 (47,5%) patients présentaient une atteinte ORL de la maladie, 54 (65,8%) une atteinte pulmonaire, 47 (57,3%) une atteinte rénale, 11 (13,4%) une atteinte neurologique et 8 (9,7%) une atteinte cutanée. Toujours selon l'étude de Hogan et al. (31), 47% de leurs patients avaient une atteinte pulmonaire rapportée, 46% une atteinte ORL, 24% une atteinte cutanée et 100% une atteinte rénale (critère de sélection).

Environ la moitié de nos patients avaient eu une rechute de la maladie au moment de l'étude, mais nous n'avons pas connaissance d'une autre étude qui rapporte cette donnée. Le nombre important de rechutes rappelle cependant la gravité de la maladie et parfois les difficultés des soignants à contrôler les poussées malgré des traitements adaptés.

Comparaison entre les groupes exposés et non exposés

Notre étude retrouve une différence significative entre les exposés et non exposés au sujet du genre (96,2% d'hommes parmi les exposés à la silice). Cette donnée n'est pas une surprise, puisque la majorité (92,6%) de nos exposés travaillaient dans le domaine de l'artisanat et de l'industrie, milieu actuellement majoritairement masculin en France. En 2017, selon l'UCF-CI BTP, seulement 11,7% des salariés du bâtiment sont des femmes en France, et selon l'enquête SUMER 2017, seulement 5,4% des exposés à la silice sont des femmes. La répartition du genre serait donc ici plutôt à attribuer au type de métier généralement impliqué dans les expositions à la silice cristalline et non pas à une physiopathologie différente et/ou une atteinte différentielle de la maladie selon le genre.

Nos exposés à la silice sont également plus fréquemment atteints de MPA et que les non exposés ($p = 0,05$ à la limite de la significativité). La tendance montre également plus d'anticorps anti-MPO chez les exposés, bien que le résultat ne soit pas significatif. Dans les études de Hogan et al., Wichmann et al., et dans une revue récente (31, 53, 96), les patients avec une forte exposition à la silice étaient significativement plus souvent porteurs d'anti-MPO. De plus, statistiquement, les anticorps anti-MPO sont plus souvent associés à la

maladie MPA que la GPA (11), ce qui pourrait expliquer la prépondérance des anti-MPO chez les exposés puisqu'ils sont aussi plus fréquemment atteints de MPA.

Dans notre étude, il existe une différence significative concernant la répartition des atteintes cliniques ($p = 0,03$) : formes ORL et neurologiques plus fréquentes chez les non exposés, formes pulmonaires et rénales plus fréquentes chez les exposés. Ces résultats pourraient appuyer l'hypothèse d'un rôle de la silice dans la physiopathologie de la maladie à ANCA, mais aussi être le témoin de l'action toxique directe de la silice sur les poumons et les reins. En effet, la silice est connue pour entraîner une inflammation pulmonaire chronique, mais également une inflammation rénale, par accumulation de silice mal éliminée dans le rein (66). Ainsi, il peut exister un biais et des difficultés dans l'identification d'une atteinte pure de la maladie VANCA sur ces organes, d'une atteinte liée à l'action toxique directe de la silice, et/ou d'une atteinte conjuguée de ces deux mécanismes. Dans tous les cas, la plausibilité biologique d'une influence de la silice cristalline sur l'atteinte de ces organes est donc présente.

Concernant la gravité de la maladie, les exposés étaient plus fréquemment en insuffisance rénale terminale ($p = 0,01$) et leur score FFS était également de plus sombre pronostic ($p = 0,02$). Pour son calcul, le score FFS prend en compte le nombre d'atteintes d'organes mais aussi le niveau de l'insuffisance rénale (via la créatininémie) : ce résultat n'est donc pas surprenant étant donné que les exposés étaient plus souvent porteurs d'atteinte rénale. Pour préciser et comparer davantage la gravité clinique globale de la maladie, nous voulions comparer le score BVAS, les EFR (épreuves fonctionnelles respiratoires) et le niveau de dyspnée (selon la classification NYHA) des patients, mais les données médicales nécessaires n'étaient pas disponibles dans suffisamment de dossiers médicaux pour que le traitement des données soit exploitable.

Concernant le nombre de rechutes, les exposés rechutaient autant que les non exposés, et nous n'avons pas retrouvé de comparatif à ce sujet dans la littérature. Parmi les exposés, 3 patients ont rechuté dans l'année suivant la reprise d'une exposition à la silice. C'est trop peu pour suggérer que la reprise des expositions ait pu favoriser une rechute de la maladie, d'autant que 8 patients ont rechuté malgré l'arrêt des expositions à la silice, et 4 patients n'ont jamais rechuté malgré une poursuite des expositions à la silice. Les données ici ne sont pas assez nombreuses pour pouvoir nous prononcer sur l'hypothèse d'un rôle de la silice dans la cinétique et l'histoire des rechutes.

Facteurs confusionnels

Concernant les facteurs confusionnels potentiels, seul le tabac présente une différence significative entre les deux groupes ($p = 0,04$). Pour rappel, le tabac n'est pas reconnu comme un facteur de risque inducteur de vascularite à ANCA (25). Cependant, par ses atteintes pulmonaires, le tabac peut logiquement constituer un biais dans le diagnostic d'une atteinte pulmonaire de la vascularite (par exemple, augmentation de la dyspnée chez les malades sans qu'il n'y ait de lien essentiel et direct avec la vascularite). Il pourrait aussi logiquement être un obstacle au nettoyage alvéolaire, entraînant une persistance augmentée de la silice dans le poumon... De plus, selon une étude de 2015 (97), le tabac entraîne des différences dans l'expression clinique de la GPA : les fumeurs seraient plus jeunes et auraient davantage de lésions ORL et cutanées. Dans notre étude, on retrouve une plus grande proportion de fumeurs chez les exposés à la silice, mais ces derniers font au contraire moins de formes ORL que les non exposés.

Le tabac peut également présenter un facteur confusionnel concernant une détérioration des fonctions rénales et cardiaques notamment. Pour notre étude, les atteintes cliniques décrites étaient celles induites par la vascularite, mais on ne peut pas exclure la participation du tabac ou celle d'autres pathologies (diabète, HTA) dans l'atteinte des organes des patients. Concernant le diabète, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les groupes. Concernant l'hypertension artérielle, nous n'avons pas non plus retrouvé de différence significative, mais les résultats sont à la limite de la significativité ($p = 0,07$). Il est à noter que parmi les hypertensions répertoriées, 7 étaient secondaires à la vascularite à ANCA (4 chez les exposés, 3 chez les non exposés). Si l'on exclut ces hypertensions répertoriées comme secondaires à la maladie, la tendance à une différence entre les groupes s'éloigne ($p = 0,3$). De plus, il est probable que ce chiffre soit sous-estimé, étant donné qu'une hypertension antérieure à la survenue de la maladie peut en fait s'avérer être un des premiers signes de la maladie, par atteinte rénale, sans que cela n'ait été identifié comme tel dans le dossier médical du patient. Ainsi, dans notre étude, on peut raisonnablement supposer que l'excès d'atteinte rénale grave chez les exposés à la silice n'est normalement pas lié à un excès de diabète ou d'hypertension indépendante dans ce groupe.

L'exposition à la silice est un facteur de risque de tuberculose rapporté dans la littérature. L'atteinte pulmonaire induite par la silice favorise le développement de la

mycobactérie (66), mais nous n'avons pas retrouvé un surplus de tuberculose chez les patients exposés dans notre étude.

Dans notre étude, 1 patient avait une silicose déclarée au titre du tableau 25 des maladies professionnelles. On peut se demander si ce chiffre n'est pas sous-estimé. En effet, les cliniciens sont encore peu sensibilisés aux agents professionnels et environnementaux. Ainsi, lors du diagnostic de vascularite, la présence de silice sur les radiographies et scanners pulmonaires est rarement étudiée par les spécialistes. Dans notre étude, la recherche de silice ou de silicose sur les imageries au diagnostic de la maladie n'a été effectuée que pour 1 patient. Il serait intéressant dans une prochaine étude d'organiser une relecture a posteriori des scanners des patients exposés à la silice, et à l'avenir de rechercher systématiquement des signes de silicose sur les imageries de ces patients.

Dans l'étude de Bartunkova et al. (55), les auteurs décrivaient une association entre vascularite à ANCA et la silice, avec un effet dose-réponse selon l'absence, la présence et la gravité d'une silicose. Si d'autres travaux trouvaient des résultats similaires, cela apporterait du poids dans le niveau de preuve pour l'association entre silice cristalline et VANCA, même si la présence d'une silicose n'est pas une condition pour la survenue d'une vascularite.

Concernant le portage à staphylocoque aureus et à parvovirus B19 : nos données sont probablement sous estimées. La majorité des patients ignoraient l'existence de ces infections et étaient incapable de rapporter en entretien leur présence ou leur absence. Pour les 3 patients que nous avons repérés comme étant porteurs de staphylocoque doré, l'information a été récupérée dans le dossier médical, mais ce dernier ne répertoriait pas la donnée de façon systématique, aussi il existe probablement un biais dans le recueil de cette donnée.

2.2 Concernant les données professionnelles

Résultats généraux

Comme déjà évoqué, la majorité de nos patients exposés travaillaient dans les métiers de l'artisanat et de l'industrie, dont notamment les métiers du bâtiment, contrairement aux non exposés ($p < 0,001$). Cette répartition s'explique par la présence de silice essentiellement dans les métiers manuels qui nécessitent de manipuler des matières premières.

Dans notre étude, 65,8% des patients étaient encore actifs au moment de la maladie. Maintenant que la mortalité de la maladie a chuté grâce aux avancées des traitements immunosuppresseurs, la question de la poursuite des activités professionnelles de ces patients se pose de plus en plus. Parmi nos patients, ceux n'ayant jamais pu reprendre leur activité professionnelle (inaptitude) étaient plus souvent des patients exposés (même si les résultats ne sont pas significatifs sur ce point). Au sein même de ces exposés, il s'agissait plus fréquemment des patients à exposition forte à la silice. En se basant sur nos résultats comparatifs des scores FFS et des niveaux d'insuffisance rénale, il est possible que les exposés étaient plus gravement malades, d'où un nombre plus important d'inaptitudes au poste de travail dans cette population. Cependant, il faut également souligner le fait que les exposés travaillaient plus fréquemment dans des métiers difficiles physiquement comparé aux non exposés, ce qui participe aussi très probablement aux barrières de maintien dans l'emploi. Très peu de patients ont bénéficié d'aménagements professionnels, qu'ils aient été exposés ou non exposé.

Outre l'impact sur la vie professionnelle active, il existe aussi un nombre non négligeable de patients qui déclencheront leur maladie après leur retraite (35,4% dans notre étude), d'où l'intérêt de reprendre l'ensemble de calendrier professionnel du patient et pas uniquement ses activités en cours.

Comparaison entre les groupes exposés et non exposés

27 (33%) de nos patients atteints de vascularite étaient exposés à la silice. Dans la littérature, la prévalence d'exposition à la silice est de 21% à 60% selon les études (31, 34, 52, 54, 62).

Notre résultat est élevé si on le compare à ceux de Lane et al. (21%) et ceux de Beaudreuil et al. (24%), qui ont étudié la fréquence d'exposition à la silice chez des patients positifs aux ANCA. Cette différence pourrait notamment s'expliquer par le fait que dans ces études, les auteurs n'ont retenu que les expositions élevées à la silice pour le groupe des exposés, alors que nous avons inclus également les faiblement exposés dans notre étude. Parmi les faiblement exposés dans notre étude, certains avaient une exposition minime (parfois passive et ponctuelle), et l'un d'entre eux était exposé à de la silice vitreuse, pas cristalline, donc a priori non pathogène selon la littérature (66). On peut donc se demander s'il est pertinent de conserver les patients faiblement exposés dans le groupe des exposés pour l'analyse des résultats. Si nous retirons les 8 patients évalués comme ayant une faible

exposition à la silice, nous avons 19 (23,2%) patients ayant une exposition franche à la silice (évaluée comme moyenne ou forte), soit des chiffres équivalents aux deux études pré-citées. Les prévalences plus élevées d'exposition à la silice retrouvées dans les autres études (52% chez Chung et al par exemple) pourraient s'expliquer par les méthodes de recueil des expositions : auto-questionnaires simples retraçant les expositions dans les six derniers mois, sans rencontre auprès du malade, ce qui pourrait potentiellement entraîner une surestimation des expositions réelles.

Dans tous les cas, il est intéressant de comparer ces chiffres à ceux de l'étude SUMER 2017, dans laquelle ils recensent 365 194 salariés exposés à la silice cristalline en France, soit 1,4% des salariés en France (selon l'INSEE, en 2016, 26,6 millions de français avaient un emploi). Ces résultats, même si probablement sous-estimés en raison des modalités de l'étude, restent très inférieurs à ceux retrouvés dans notre échantillon (et des autres études). Cela donne un ordre d'idée de comparaison de la prévalence du taux d'exposition à la silice cristalline en population générale versus population de patients atteints de VANCA.

Concernant les niveaux d'exposition, à notre connaissance, seules trois études évaluent les vascularites à ANCA ou la présence d'autoanticorps ANCA selon le niveau d'exposition à la silice (31, 54, 55). Beaudreuil et al retrouvent une relation de dose-effet entre le niveau d'exposition et la présence d'anticorps. Hogan et al retrouvent une association significative entre silice et VANCA uniquement pour leur groupe classé en exposition haute. Enfin, Bartunkova et al retrouvent davantage de VANCA chez les patients porteurs de silicose (et donc supposés plus exposés à la silice que les non porteurs de silicose). Dans notre étude, nous ne pouvons pas réaliser ces comparaisons car nous ne disposons pas de témoins.

A titre informatif, nous avons décrit les effectifs selon le niveau d'exposition à la silice (*voir tableau 15 et 18*), mais nous n'avons pas réalisé de test statistique au vu du faible nombre de patients pour chaque catégorie, rendant les résultats trop aléatoires et trop peu interprétables.

La moyenne de la durée d'exposition à la silice dans notre étude était de 28,3 ans (minimum 6 ans, maximum 48 ans). Dans la littérature, cette moyenne varie de 13 ans à 26,3 ans selon les études (33, 54, 55). La moyenne de la latence entre le début de l'exposition et l'apparition de la maladie était de 34 ans dans notre étude. Dans la littérature, cette moyenne est de 32 ans et 36,3 ans dans les deux seules études la répertoriant à notre connaissance (27,

54). Les maladies secondaires à la silice cristalline actuellement reconnues par les tableaux de maladie professionnelle (silicose, cancer pulmonaire, sclérodermie) établissent également une durée d'exposition et une latence d'apparition de la maladie longue pour obtenir réparation. Ainsi, nos résultats sont globalement similaires à ceux des autres auteurs de la littérature et à ce qui est connu de la physiopathologie de la silice : une durée d'exposition et une latence d'apparition de maladie longues.

Facteurs confusionnels : autres expositions professionnelles

Parmi les 82 patients, 16 (19,5%) étaient exposés à des **solvants organiques**. Les métiers concernés étaient généralement techniques (électroniciens, carrossiers, anciens photographes...). Les données de la littérature concernant solvants et VANCA sont très contradictoires à ce jour et présentent de nombreuses limites. Notre étude partage un certain nombre de ces limites, dont la difficulté d'obtenir un rendu détaillé des types de solvants utilisés par les patients. Dans notre étude, 13 (81,2%) d'entre eux ne les connaissaient pas ou pas tous. S'il est possible aux investigateurs de déterminer le nombre de patients exposés aux solvants grâce à la catégorie de leur métier, il leur est en revanche impossible d'en déterminer les types précis si le patient ne s'en souvient pas, au vu de la multitude de solvants organiques existant. Ce manque d'information rend l'analyse des résultats très difficile, mais il paraît nécessaire de poursuivre les études concernant les solvants organiques au vu de la proportion non négligeable de patients exposés dans notre étude et dans d'autres études de la littérature (voir partie III de la préface). Au sujet d'autres maladies auto-immunes, la littérature évoque l'influence des solvants sur la survenue de la sclérodermie et la sclérose en plaque notamment (64).

Parmi les 82 patients, 12 (14,6%) étaient exposés aux **produits détergents et/ou désinfectants**. Les métiers concernés étaient généralement le personnel de ménage, les assistantes maternelles ou le personnel soignant. D'après les patients, les produits utilisés étaient classiques (produits de nettoyage du commerce, javel, gel hydro-alcoolique...). Nous n'avons pas connaissance à ce jour de données concernant ces produits et la survenue de maladies auto-immunes. Les produits d'entretien et de désinfection sont en revanche très souvent décrits comme irritants et sont notamment connus pour entraîner des dermatites d'irritation ou allergiques (eczéma notamment) chez les personnes prédisposées.

Concernant **l'amiante**, 7 (8,5%) patients ont rapporté y avoir été exposés. Cependant, l'exposition à l'amiante est très difficilement mesurable à partir de propos rapportés, et, contrairement à la silice, ne se retrouve pas sur tous les types de chantier. Elle est interdite en France depuis 1997 et donc uniquement retrouvée dans les bâtiments anciens, rendant l'expertise professionnelle de l'investigateur difficile. De plus, certains patients rapportaient y avoir été exposés seulement quelques heures ou jours durant leur carrière. Pour toutes ces raisons, nous n'avons pas présenté les chiffres concernant l'exposition à l'amiante dans nos résultats, seul agent toxique pour lequel nos données pour conclure réellement à une exposition étaient manquantes, sans moyen d'investiguer davantage.

Cela étant, l'amiante reste un facteur confusionnel possible, pouvant se retrouver associé à la silice cristalline à de nombreuses occasions dans les métiers du bâtiment (bâtiments anciens). Bien connue dans la survenue de pathologies pulmonaires (reconnues dans les tableaux 30 et 47 des régimes général et agricole des maladies professionnelles), le rôle de l'amiante dans des maladies auto-immunes est peu abordé. Une étude évoque un impact de l'amiante sur l'immunopathologie et la présence d'auto-anticorps ANCA (60), une autre retrouve une association significative avec la survenue de vascularites à ANCA mais l'étude comprenait à la fois les poussières de silice et d'amiante sans distinction dans les analyses (61), et la troisième étude dont nous avons connaissance ne retrouvait pas d'association entre amiante et VANCA (32). D'autres auteurs s'intéressent à l'auto-immunité et la prévalence d'anticorps associée à l'exposition à l'amiante (100 - 102), par exemple les anticorps anti-nucléaires.

Dans la majorité des cas, les auteurs concluent sur le trop faible nombre d'études épidémiologiques sur le sujet pour tirer des conclusions solides. Ils évoquent aussi les petits échantillons entraînant une faible puissance des résultats et la nécessité de réitérer les recherches.

Parmi les 82 patients, 6 (7,3%) étaient exposés aux **métaux lourds**. Les métiers concernés étaient généralement techniques (technicien d'usine, ouvriers). À notre connaissance, il n'existe que trois articles étudiant les métaux lourds et les vascularites à ANCA et/ou la présence d'anticorps ANCA seule (voir partie III de la préface). Les métaux étudiés sont le mercure, le plomb, le cadmium et le chrome. Au sujet des autres maladies auto-immunes, la littérature ne propose que peu d'études sur les métaux lourds. Certains auteurs étudient le rôle du mercure sur la réponse autoimmune biologique (98, 99) et

concluent à une induction de l'auto-immunité, mais les résultats restent à ce jour trop peu nombreux être interprétables.

Parmi les 82 patients, 8 (9,7%) étaient exposés aux **HAP**. Les métiers concernés étaient généralement techniques (techniciens d'atelier, ouvriers). Les HAP sont cités à plusieurs reprises dans certaines études mais jamais étudiés à eux seuls. Stamp et al. suggèrent un lien entre les VANCA et le pétrole, les fumées de diesel. Nuyts et al. ne retrouvent pas de résultat significatif pour les hydrocarbures en groupe général (non détaillé) et les fumées de diesel.

Parmi les 82 patients, 2 (2,4%) étaient exposés aux **pesticides**. Les métiers concernés étaient vigneron et pépiniériste. Les données de la littérature à ce jour n'étudient pas le lien entre des vascularites à ANCA et l'exposition aux pesticides. Cependant, de nombreuses études étudient le rôle des pesticides dans la survenue de maladies rénales chroniques. La méta-analyse de Valcke et al en 2017 (103) inclut 21 études et conclut à la nécessité de poursuivre les études dans le domaine, les évaluations des expositions aux pesticides et le type des pesticides étudiés étant encore trop hétérogènes entre les études pour pouvoir conclure définitivement, même si une grande partie d'entre elles suggèrent un lien entre pesticides et maladie rénale chronique.

2.3 Concernant les données environnementales

Les données environnementales (notamment extra-professionnelles) sont difficiles à recueillir. Dans notre étude, nous avons questionné les patients sur leurs activités et loisirs, ainsi que sur leur lieu de vie (présence / absence d'industries ou de champs cultivés à proximité, moins de 500 mètres). Si recueillir la seconde information est plutôt aisé, la première est difficile, notamment pour faire préciser aux patients les fréquences et durées de leurs loisirs, sur des périodes qui se comptent parfois en dizaines d'années. Ainsi, pour permettre une évaluation globale et homogène, nous avons présenté les résultats par la présence ou l'absence des loisirs suspectés exposants.

Parmi eux, les activités les plus fréquentes que nous avons retrouvées étaient les travaux au domicile (23,2% des patients), le jardinage (23,2%), des sports de terrain type football, rugby et golf (11%) et de l'équitation (4,9%).

Les travaux au domicile sont aussi exposants à la silice cristalline que dans le cadre professionnel, notamment pour des travaux de rénovation, démolition et construction. Lors des activités de découpage, ponçage (etc), les particuliers s'exposent à des poussières dont il est essentiel de se protéger (port de masque anti-poussière de type FFP). Dans notre étude, 1 de nos patients (non exposé de façon professionnelle) a déclaré avoir effectué des travaux de rénovation intensifs dans les 2 mois précédant l'apparition de la vascularite. Une étude plus complète sur la fréquence des travaux au domicile chez les patients atteints de VANCA serait intéressante. Cependant, la limite principale réside dans le fait que les patients réalisant leurs travaux par eux-mêmes sont souvent des professionnels du bâtiment, donc déjà exposés dans la sphère professionnelle, ce qui limite les analyses et les comparaisons environnementales pures.

À l'exception desdits travaux au domicile exposant à de la silice cristalline fraîche, les autres activités de loisir de nos patients exposent plutôt à de la silice cristalline peu réactive. En effet, comme cité dans la préface, la silice restée longtemps à l'air libre (sable, terre) est moins pathogène que la silice fraîchement fracturée. De plus, les gestes et les tâches réalisées lors de ces activités sont moins exposantes que dans la sphère professionnelle (outils à forte énergie rarement utilisés). Cependant, la silice reste bien présente lors de ces activités. D'après l'ANSES, le sable de silice est notamment utilisé pour les terrains d'équitation, de football, rugby et de golf, soit comme matériel d'aménagement des terrains pour résister aux événements climatiques, soit comme matériau de drainage (66). Au sujet du jardinage, les terrains des particuliers peuvent être plus ou moins chargés en silice selon leur lieu de vie. Certaines études ont mesuré les concentrations de silice dans l'air selon la proximité de carrières de pierre ou encore la proximité de travaux en milieu urbain (66). L'ANSES évoque également la présence de silice dans des produits du quotidien, comme les litières pour chats. Ainsi, la silice est suggérée présente dans l'environnement en population générale dans une multitude de situations, mais les concentrations resteraient globalement faibles et l'évaluation d'un impact sur la santé des habitants est donc très difficile.

Partie III

-

Conclusion

I. Conclusion

Nous avons vu au cours de ce travail qu'il existait une forte prévalence d'exposition professionnelle à la silice parmi les malades atteints de vascularites à ANCA suivis au CHU de Bordeaux, puisque 33% d'entre eux étaient ou avaient été exposés. Ces résultats sont en adéquation avec la littérature internationale actuelle sur le sujet.

En France, l'association entre silice cristalline et vascularites à ANCA n'est classée qu'en « possible » par l'ANSES à ce jour, notamment à cause d'un faible nombre d'études et d'un manque de puissance (peu de cas étudiés). Nous encourageons la poursuite de ces travaux au CHU de Bordeaux et ailleurs, notamment par la réalisation d'études cas-témoins, pour apporter plus de poids dans les résultats et participer davantage au niveau de preuve international.

À terme, l'articulation entre cliniciens et médecins du travail est primordiale pour le bon suivi du malade atteint de vascularite à ANCA, et plus largement, de maladie auto-immune induite par la silice cristalline. Les problématiques de soin et de maintien au travail sont inhérentes aux expositions professionnelles, qu'il convient d'évaluer pour accompagner le patient au mieux dans ses démarches. Grâce à toutes ces mesures, l'histoire de la maladie pourrait être mieux comprise et les malades pourraient notamment avoir accès plus facilement à une reconnaissance du caractère professionnel de leur maladie, et ainsi obtenir des indemnités financières et/ou des optimisations dans l'aménagement du poste de travail.

Aujourd'hui, les expositions professionnelles à la silice cristalline restent d'actualité, voire augmentent avec l'usage de nouvelles technologies (nanoparticules). La prévention primaire de la silice cristalline ayant ses limites (port de masque permanent très difficile par des salariés exposés à des contraintes physiques généralement importantes), il est essentiel de renforcer la prévention secondaire par le biais des médecins du travail et des cliniciens.

II. Perspectives

1) Impact sur les cliniciens

À ce jour, très peu de cliniciens, dans leur pratique courante, interrogent leurs patients sur leurs expositions professionnelles et/ou environnementales. En cause une longue formation très axée sur le médical, la maladie, les thérapeutiques, avec une faible place laissée à la prévention. De ce fait, les cliniciens sont peu sensibilisés aux maladies impliquées par certains métiers ou certaines expositions à des toxiques pourtant bien connus des préventeurs par ailleurs.

Il s'agit d'un obstacle majeur en France pour la bonne prise en charge de certains patients. Une approche plus globale des maladies, avec une meilleure connaissance et compréhension des facteurs environnementaux, permettrait d'améliorer la qualité de vie de ces malades. Les expositions peuvent non seulement déclencher des maladies, mais aussi les entretenir, les aggraver et/ou faire barrière à l'efficacité des traitements médicaux.

À ce titre, il serait pertinent de renseigner systématiquement les métiers des malades dans le dossier médical du patient. Un encart spécifique à cette mention pourrait être ajouté aux questionnaires implémentés dans les logiciels médicaux utilisés par les médecins, qu'ils soient praticiens hospitaliers ou libéraux. Cela permettrait, en premier lieu, de repérer plus facilement les patients à adresser en consultation d'expertise professionnelle et/ou environnementale, mais aussi de faciliter l'accès aux données et les analyses lors de futurs travaux de recherche.

Au CHU de Bordeaux, plusieurs services cliniques ont commencé à se sensibiliser à la silice cristalline. Les services de néphrologie et de pneumologie, notamment, avaient renseigné très régulièrement la profession des patients dans les dossiers médicaux que nous avons consultés pour notre étude. L'élargissement de cette habitude à tous les autres services prenant en charge des malades sur lesquels une exposition à la silice cristalline est possible ou probable serait très utile. Il s'agit bien sûr des vascularites à ANCA, comme l'évoque notre travail, mais aussi de nombreuses autres maladies pulmonaires et/ou auto-immunes : silicose, cancer pulmonaire, BPCO, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique,

sclérodermie... Les maladies auto-immunes constituent une activité non négligeable dans les services de médecine interne, rhumatologie et de néphrologie notamment.

Aussi, il apparaît essentiel d'effectuer un premier repérage professionnel des malades. Lorsqu'un métier (même ancien) suspecté exposant aux poussières est retrouvé chez un patient présentant une des pathologies sus-citées, les cliniciens pourraient adresser le patient systématiquement au Centre de Pathologies Professionnelles de leur région pour expertise, ou directement au médecin du travail du patient s'il n'existe pas de CPP dans la région concernée. Cette étape est primordiale pour évaluer l'imputabilité de la profession et/ou de l'environnement dans l'histoire de la maladie, pour prévenir d'éventuelles rechutes et pour le maintien de l'activité professionnelle des patients.

2) Impact sur les médecins du travail

Les données sur la silice cristalline et la survenue de maladies auto-immunes sont récentes. Tous les médecins du travail en France ne sont probablement pas encore sensibilisés au sur-risque de survenue de ces maladies chez leurs salariés exposés à la silice, longtemps connue pour déclencher surtout la silicose. Le rapport d'expertise de l'ANSES sorti en 2019 à ce sujet devrait faciliter la prise de conscience parmi les médecins préventeurs.

Jusqu'en 2021, il n'existait pas de suivi organisé pour les malades exposés à la silice cristalline en France. **De nouvelles recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant le suivi des malades exposés à la silice cristalline sont désormais publiées depuis février 2021.** Elles introduisent un suivi organisé et plus encadré des expositions à la silice cristalline tout au long de la carrière professionnelle, ainsi que l'apparition d'un suivi post-exposition et post-professionnel (à l'image de ce qui se fait pour l'amiante), avec des recommandations concernant les différents examens complémentaires à réaliser pour ces suivis (radiographie pulmonaire, scanner, créatininémie...). Ces nouvelles recommandations sont cohérentes avec les latences longues des maladies induites par la silice (parfois plusieurs dizaines d'années) : beaucoup de patients ne débiteront leur pathologie qu'après la retraite.

Cependant, il est à noter que les maladies auto-immunes n'entrent à ce jour pas dans le cadre de ces dépistages systématiques proposés par la HAS. Ces derniers se concentrent sur la silicose pulmonaire, l'insuffisance rénale chronique, les maladies chroniques obstructives pulmonaires et l'infection tuberculeuse latente. Le dépistage des maladies auto-immunes est

donc à la discrétion du médecin du travail au cours de l'entretien médical et l'examen clinique.

Comme nous l'avons vu dans ce travail, les vascularites à ANCA sont des pathologies ayant un impact clinique fort, avec de nombreuses séquelles, et par conséquent un impact considérable sur la sphère professionnelle. Dans notre étude, les patients ayant rencontré leur médecin du travail dans le cadre de leur maladie étaient minoritaires. Pourtant, au vu de l'influence de la pathologie sur la poursuite de leurs activités, le rôle du médecin du travail paraît essentiel. L'éviction des expositions à la silice cristalline est primordiale chez les salariés atteints des maladies auto-immunes précitées, ce qui implique la réalisation d'aménagements de poste ou de reclassements dans lesquels le médecin du travail est indispensable. Un meilleur suivi permet un meilleur maintien dans l'emploi et un meilleur pronostic à long terme.

L'incidence des vascularites à ANCA étant particulièrement faible (pour rappel : 1 à 158 nouveaux cas par an par million d'habitants), il ne s'agirait pas aujourd'hui pour les médecins du travail de surveiller précisément cette maladie parmi leurs salariés exposés à la silice. Cependant, outre les vascularites à ANCA, en considérant les autres pathologies auto-immunes concernées (polyarthrite, sclérodermie, lupus) qui elles sont plus fréquentes, l'intérêt d'un dépistage systématique de ce type de pathologie semble utile. Le dépistage paraît d'autant plus aisé que ces maladies ont des tableaux cliniques souvent similaires : altération de l'état général, fièvre, arthralgies, atteinte rénale et respiratoire... Ces signes sont faciles à repérer en consultation sur la base d'un interrogatoire et d'un examen clinique classiques.

Au cours de notre travail, nous nous sommes questionnés sur l'intérêt de la réalisation d'examens complémentaires systématiques pour les patients exposés à la silice, dans le cadre des maladies auto-immunes. Une biologie évaluant la fonction rénale et/ou une bandelette urinaire recherchant la présence d'hématurie et de protéinurie serait utile. L'atteinte rénale est fréquente chez les malades atteints de VANCA et de lupus (moins pour la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodermie). Nous avons aussi vu au cours de ce travail que la silice pouvait aussi avoir une action toxique directe sur les reins de manière indépendante. Ainsi, les nouvelles recommandations de la HAS concernant la surveillance de la fonction rénale pourraient aussi participer indirectement à un meilleur dépistage des atteintes rénales de maladies auto-immunes.

De même, les nouvelles recommandations concernant la radiographie pulmonaire et le scanner pourraient aussi permettre une amélioration du dépistage de certaines atteintes pulmonaires liées à des pathologies auto-immunes. Ce dépistage par imagerie n'aurait pas eu d'intérêt à être organisé pour les maladies auto-immunes et/ou les vascularites à ANCA seules, au vu de l'incidence de ces pathologies et de la balance bénéfique/risque pour le patient.

Concernant le dépistage systématique des anticorps ANCA, il ne nous apparaît pas utile, tout d'abord car l'incidence des vascularites est faible, mais aussi parce que les anticorps ne sont pas spécifiques et ne signent en aucun cas à eux seuls la présence de la maladie.

3) Articulation entre cliniciens et préventeurs

Plusieurs pistes d'échanges pourraient s'imaginer pour favoriser une meilleure communication entre médecins du travail et médecins cliniciens au sein des CHU.

Des interventions auprès de cliniciens dans les services de soin, réalisées par des préventeurs, pour faire un état des lieux des agents toxiques à rechercher en priorité pour le type de maladie soignée dans ledit service, serait déjà un premier pas dans la sensibilisation aux expositions professionnelles et environnementales.

Ensuite, il serait intéressant d'intégrer en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) les médecins du travail du CHU lorsque les dossiers traitent de maladies pouvant faire suite à des expositions à des toxiques.

On peut également discuter l'intérêt d'une prise en charge professionnelle systématique chez les populations de patients pris en charge pour des maladies à forte suspicion d'avoir une origine environnementale. Au CHU de Bordeaux, par exemple, les malades souffrant de cancer bronchopulmonaire bénéficient d'une telle prise en charge par les équipes de santé au travail de la CPPE, en lien avec les équipes du service de pneumologie, pour rechercher les éventuelles origines professionnelles de la maladie (amiante) et ainsi permettre aux patients d'obtenir réparation. À la lumière des récentes données sur la silice cristalline et les maladies auto-immunes, de nombreux patients pourraient bénéficier d'une prise en charge similaire.

Partie IV

-

Références

Bibliographie

Articles classés par ordre de citation dans le texte.

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187-92
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11.
3. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1094-100
4. Leavitt R, Fauci A, Bloch D. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7
5. Guillevin L, Terrier B. Systemic vasculitides classification, *Presse Med*. 2012 Oct;41(10):986-95.
6. Suwanchote S., Rachayon M., Rodsaward P., et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):875–884.
7. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6342):606
8. Van der Woude FJ. Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis, *Lancet*. 1985 ;2(8445) :48
9. Kallenberg CG. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis, *J Autoimmun*, 2008 ;30(1-2) :29-36
10. Kallenberg CG. Vasculitis: clinical approach, pathophysiology and treatment, *Wien Klin Wochenschr*, 2000;112(15-16):656-9
11. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020., *Am J Kidney Dis*. 2019 Jul 26. pii: S0272-6386(19)30826-1.
12. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis., *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Feb;32(1):3-20.
13. Lane, S. E., Watts, R., Scott, D. G. I. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2005, 7(4), 270–275.
14. Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001 Dec;60(12):1156e7.

15. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The epidemiology of ANCA associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota (USA): a 20 year population-based study. *Arthritis Rheum* 2017 Dec;69(12):2338e50.
16. Kobayashi S, Fujimoto S. Epidemiology of vasculitides: differences between Japan, Europe and North America., *Clin Exp Nephrol.* 2013 Oct;17(5):611-614.
17. Chen M, Kallenberg CG. The environment, geoepidemiology and ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A293–8.
18. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K., *Rheumatology (Oxford).* 2011 Oct;50(10):1916-20.
19. Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DGI, Macgregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012 May;51(5):926e31.
20. Pearce F, Lanyon P, Grainge M, Shaunak R, Mahr AD, Hubbard RB, et al. Incidence of ANCA-associated vasculitis in a UK mixed ethnicity population. *Rheumatology (Oxford)* 2016 Sep;55(9):1656e63.
21. Holle JU, Gross WL. ANCA-associated vasculitides: pathogenetic aspects and current evidence-based therapy., *J Autoimmun Rev.* 2009 May-Jun;32(3-4):163-71.
22. Kallenberg CG. Advances in pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Discov Med* 2014 18:195–201
23. Merkel PA, Xie G, Monach PA, Ji X, Ciavatta DJ, Byun J. Identification of Functional and Expression Polymorphisms Associated With Risk for Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody–Associated Vasculitis, *Arthritis Rheum*, Vol. 69, No. 5, May 2017, pp 1054–1066
24. Relle M, Föhr B, Fasola F, Schwarting A. Genetics and pathophysiology of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and its main autoantigen proteinase 3, *Molecular and Cellular Probes* 30 (2016) 366e373
25. Scott J., Hartnett J., Mockler D. Environmental risk factors associated with ANCA associated vasculitis: A systematic mapping review, *Autoimmun. Rev* 2020 Nov;19(11):102660.
26. Draibe J, Rodó X, Fulladosa X. Seasonal variations in the onset of positive and negative renal ANCA-associated vasculitis in Spain. *Clin Kidney J.* 2017;11(4):468-473.
27. Gregorini G., Ferioli A., Donato F. Association between silica exposure and necrotizing crescentic glomerulonephritis with P-ANCA and anti-MPO antibodies: a hospital-based case-control study., 1993, *Adv Exp Med Biol.* 1993;336:435-40.
28. Gregorini G., Tira P., Frizza J., D’Haese P.C., Elseviers M.M., Nuyts G., et al. ANCA-Associated diseases and silica exposure., *Clin Rev Allergy Immunol* 1997 15:21–40.

29. Nuyts GD, Van Vlem E, De Vos A. Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (07) 1162-1165
30. Hogan SL, Satterly KK, Dooley MA, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Glomerular Disease Collaborative Network. Silica exposure in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (01) 134-142
31. Hogan S.L., Cooper G.S., Savitz D.A. Association of silica exposure with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody small-vessel vasculitis: a population-based, case-control study., *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 290–299
32. Stratta P., Messuerotti A., Canavese C. The role of metals in autoimmune vasculitis: epidemiological and pathogenic study. *Sci. Total Environ.* 2001;270(1–3):179–190.
33. Gómez-Puerta J.A., Gedmintas L., Costenbader K.H., The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis., *Autoimmun Rev* 2013, 12 (12), pp. 1129-1135
34. Chung E., Risi D., Holt J., Lonergan M., Kotwal S., Yong K., et al. A retrospective study on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis in two Australian health districts, *Intern Med J.* 2020 Oct 11.
35. Blanco Pérez J., Montiel V., Salgado-Barreira A., Alvarez Moure M., Caldera Díaz A., Melero Gonzalez R. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Autoimmune Rheumatic Disease in Patients with Silicosis, *Arch Bronconeumol.* 2020 May 31;S0300-2896(20)30129-0.
36. Al-Rajhi A., Brega E.F., Colman N.C. Microscopic polyangiitis associated with pleuropericarditis, pulmonary embolism and pulmonary hemorrhage as a complication of silicosis., *Respir Med Case Rep.* 2015;15:106–109.
37. Brener Z., Cohen L., Goldberg S.J., Kaufman A.M. ANCA-associated vasculitis in Greek siblings with chronic exposure to silica., *Am J Kidney Dis.* 2001 Nov;38(5):E28.
38. Jungrathmayr W, Tzafos S, Distler O, Kolios AG, Weder W, Franzen D. Rapid Growth of Lung Nodules due to Combined Pulmonary Vasculitis, Silicoanthracosis, and Chondrocalcinosis, *Can Respir J.* 2016;2016:9254374.
39. Lee J. W., Myong J. P., Choi Y. J., Lee S., Jo B. S., Koo J. W. Diagnosis of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis in silicotics: case report. *Ann Occup Environ Med.* 2016 May 14;28:21.
40. Matsui S., Tsuji H., Ono S. An elderly ‘kawara’ craftsman with acute kidney injury and haemoptysis : a case of silica-induced autoimmunity, *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Feb;4(1):25-7.
41. Mulloy K.B. Silica exposure and systemic vasculitis., *Environ Health Perspect* 2003, 111:1933–8.

42. Nishimura Y, Tsuda T, Nishina S. Silicosis, then microscopic polyangiitis—antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis may be work-related disease in patients with silicosis. *J Gen Fam Med.* 2017;18:288–290.
43. Shibuya H., Sano H., Osamura K., Kujime K., Hara K., Hisada T. Microscopic polyangiitis accompanied by pleuritis as the only pulmonary manifestation of occupational silica exposure., *Intern Med.*, 2010;49(10):925–929.
44. Vega Miranda J., Pinto Peñaranda L.F., Márquez Hernández J.D., Velásquez Franco C.J. Microscopic polyangiitis secondary to silica exposure., *Reumatol Clin.* 2014 May-Jun;10(3):180-2.
45. Saeki T., Fujita N., Kourakata H., Yamazaki H., Miyamura S. Two cases of hypertrophic pachymeningitis associated with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic autoantibody (MPO-ANCA)-positive pulmonary silicosis in tunnel workers, *Clin Rheumatol* 2004 23: 76–80
46. Bal A., Das A., Gupta D., Garg M. Goodpasture's Syndrome and p-ANCA Associated Vasculitis in a Patient of Silicosiderosis: An Unusual Association, *Case Rep Pulmonol.* 2014; 2014: 398238.
47. Gupta N., Mahendran AJ., Chakrabarti S., Agrawal S. Microscopic polyangiitis in a case of silica exposure: a rare presentation, *Monaldi Arch Chest Dis.* 2019 Sep 10;89(3)
48. Rao N., Bendall A., Lanteri M. ANCA vasculitis and IgA nephropathy linked to silica exposure, *Occup Med (Lond).* 2020 Sep 9;70(6):445-448.
49. Fukuhara N, Tanino Y, Sato S, Nikaido T, Misa K, Fukuhara A, et al. High incidence of ANCA-positive interstitial pneumonia after the 2011 Fukushima disaster. *Allergol Int.* 2016; 65(1): 117±9.
50. Takeuchi Y, Saito A, Ojima Y. The influence of the Great East Japan earthquake on microscopic polyangiitis: a retrospective observational study. *PLoS One* 2017, 12: e0177482.
51. Yashiro M, Muso E, Itoh-Ihara T, Oyama A, Hashimoto K, Kawamura T, et al. Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan)., *Am J Kidney Dis.* 2000;35:889–895.
52. Lane S.E., Watts R.A., Bentham G., Innes N.J., Scott D.G.I. Are Environmental Factors Important in Primary Systemic Vasculitis ?, *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):814-23.
53. Wichmann I, Sanchez-Roman J, Morales J, Castillo MJ, Ocaña C, Nuñez-Roldan A. Antimyeloperoxidase antibodies in individuals with occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:205–207.
54. Beaudreuil S., Lasfargues G., Laueriere L., El Ghou Z., Fourquet F., Longuet C., et al. Occupational exposure in ANCA-positive patients: A case-control study, *Kidney Int* 2005, 67 (5) , pp. 1961-1966.

55. Bartůnková J, Pelclová D, Fenclová Z, Sedivá A, Lebedová J, Tesar V, et al. Exposure to silica and risk of ANCA-associated vasculitis. *Am J Ind Med.* 2006;49(7):569–76.
56. Zaghi G., Koga F., Nisihara R., Skare T., Handar A., Utiyama S., et al. Autoantibodies in silicosis patients and in silica-exposed individuals, *Rheumatol Int* 2010 30:1071–1075
57. Knight A., Sandin S., Askling J. Occupational risk factors for Wegener's granulomatosis: a case-control study, *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):737-40.
58. Tervaert JW., Stegeman C., Kallenberg CG. Silicon exposure and vasculitis, *Curr Opin Rheumatol.* 1998 Jan;10(1):12-7.
59. Pollard K.M. Silica, Silicosis, and Autoimmunity., *Front. Immunol.* 2016, 7:97.
60. Pelclová D, Bartůnková J, Fenclová Z, Lebedová J, Hladíková M, Benáková H. Asbestos exposure and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity. *Arch Environ Health.* 2003;58:662–668.
61. Rihova Z, Maixnerova D, Jancova E, Pelclova D, Bartunkova J, Fenclova Z et al. Silica and Asbestos Exposure in ANCA-Associated Vasculitis with Pulmonary Involvement, *Ren. Fail.* 2005;27:605–608.
62. Stamp L.K., Chapman P.T., Francis J., Beckert L., Frampton C., Watts R.A., et al. Association between environmental exposures and granulomatosis with polyangiitis in Canterbury, New Zealand, *Arthritis Res Ther.* 2015 Nov 24;17:333.
63. Albert D, Clarkin C, Komoroski J, Brensinger CM, Berlin JA. Wegener's granulomatosis: possible role of environmental agents in its pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 2004;51(4):656–64.
64. Barragan-Martinez C, Speck-Hernandez CA, Montoya-Ortiz G, Mantilla RD, Anaya JM. A: Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012, 7: e51506
65. Willeke P., Schlüter B., Sauerland C., Becker H., Reuter S., Jacobi A., et al. Farm Exposure as a Differential Risk Factor in ANCA-Associated Vasculitis., *PLoS ONE* 2015, 10(9): e0137196.
66. Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), Rapport d'expertise collective, 2019, Dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline.
67. Koutantji M, Harrold E, Lane SE, Pearce S, Watts RA, Scott DG. Investigation of quality of life, mood, pain, disability, and disease status in primary systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2003;49(6):826–837.
68. Hinojosa-Azaola A., Jiménez-González A., Alcocer-Castillejos N. Patient and physician perspectives on the impact of health-related quality of life in Mexican patients with ANCA-associated vasculitis, *Rheumatol Int.* 2018 Apr;38(4):631-640.

69. Benarous L., Terrier B., Laborde-Casterot H., Bérezné A., Dunogué B., Cohen P., et al. Employment, work disability and quality of life in patients with ANCA-associated vasculitides. The EXPOVAS study, *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Mar-Apr;35 Suppl 103(1):40-46.
70. Basu N, McClean A, Harper L. Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* 2014;53:953–6.
71. Barra L, Bateman EA, Rohekar S, Pagnoux C, Moradizadeh M. Assessment of work limitations and disability in systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(Suppl. 97):S111–4.
72. Barra L, Borchin RL, Burroughs C. Impact of vasculitis on employment and income. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 111(2):58-64.
73. Reinhlod-Keller E, Herlyn K, Wagner-Basmeyer R. Effect of Wegener’s granulomatosis on work disability, need for medical care, and quality of life in patients younger than 40 years at diagnosis. *Arthritis Rheum*. 2002;47:320–5.
74. SUMER (Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels), enquête de 2017.
75. Peters S, Vermeulen R, Fritschi L, Musk AB, Reid A, de Klerk N. Trends in exposure to respirable crystalline silica (1986-2014) in Australian mining., *Am J Ind Med*. 2017 Aug;60(8):673-678.
76. Si S., Carey R.N., Reid A., Driscoll T., Glass D.C., Peters S., et al. The Australian Work Exposures Study: Prevalence of Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica, *Ann Occup Hyg*. 2016 Jun;60(5):631-7.
77. Cavalin C. From the 1930 International Johannesburg Conference on Silicosis, to “Tables” of Occupational Diseases, France, 2000 Onward: A Comparative Reading, *Am J Ind Med* 2015, 58(Suppl 1):S59–S68
78. Vincent M., Chemarin C., Cavalin C., Catinon M., Rosental P.A. From the definition of silicosis at the 1930 Johannesburg conference to the blurred boundaries between pneumoconioses, sarcoidosis, and pulmonary alveolar proteinosis (PAP), *Am J Ind Med* 2015, 58(Suppl 1):S31–S38
79. Sauvé JF. Historical and emerging workplaces affected by silica exposure since the 1930 Johannesburg conference on Silicosis, with special reference to construction., *Am J Ind Med* 2015;58:67–71.
80. Blanc P.D. “Acute” silicosis at the 1930 Johannesburg International Conference on silicosis and in its aftermath: Controversies over a distinct entity later recognized as silicoproteinosis., *Am J Ind Med* 2015, 58 (Suppl 1):S39–S47.
81. McIvor A. Miners, Silica and Disability: The Bi-National Interplay Between South Africa and the United Kingdom, c1900-1930s, *Am J Ind Med*. 2015 Nov;58 Suppl 1:S23-30.

82. Calvert G.M., Rice F.L., Boiano J.M., Sheehy J.W., Sanderson W.T. Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States., *Occup Environ Med.*, 2003;60(2):122–129.
83. Parks CG., Conrad K., Cooper GS. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease., *Environ Health Perspect.* 1999;107(5):793–8.
84. Parks CG, Santos ADSE, Barbhैया M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3):306–320.
85. Barbhैया M., Costenbader K. H. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(5):497–505.
86. Cooper GS, Miller FW, Germolec DR. Occupational exposures and autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol.* 2002;2(2–3):303–313.
87. Farhat SC, Silva CA, Orione MA, Campos LM, Sallum AM, Braga AL. Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Autoimmun Rev.* 2011;11(1):14–21.
88. Makol A., Reilly M.J., Rosenman K.D. Prevalence of connective tissue disease in silicosis (1985–2006)-a report from the state of Michigan surveillance system for silicosis. *Am J Ind Med* 2011, 54(4):255–262
89. Sanchez-Roman J., Wichmann I., Salaberri J., Varela J.M., Nuñez-Roldan A. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis.*, 1993;52(7):534–8.
90. Webber MP. Nested case-control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1369–1376.
91. Lee S, Hayashi H, Maeda M, Chen Y, Matsuzaki H, Takei-Kumagai N et al. Environmental factors producing autoimmune dysregulation – Chronic activation of T cells caused by silica exposure, *Immunobiology.* 2012 Jul;217(7):743-8.
92. Lee S, Matsuzaki H, Kumagai-Takei N, Yoshitome K, Maeda M, Chen Y et al. Silica exposure and altered regulation of autoimmunity., *Environ Health Prev Med.* 2014 Sep;19(5):322-9.
93. Petrache Voicu SN, Dinu D, Sima C, Hermenean A, Ardelean A, Codrici E et al. Silica Nanoparticles Induce Oxidative Stress and Autophagy but Not Apoptosis in the MRC-5 Cell Line., *Int J Mol Sci.* 2015 Dec 10;16(12):29398-416.
94. Rocha-Parise M, Santos LM, Damoiseaux JG, Bagatin E, Lido AV, Torello CO et al. Lymphocyte activation in silica-exposed workers., *Int J Hyg Environ Health.* 2014 Apr-May;217(4-5):586-91.
95. Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clin Med (Lond).* 2017 Feb; 17(1): 60–64
96. Hilhorst M, van Paassen P, Tervaert JWC. Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Oct;26(10):2314–27.

97. Benarous L, Terrier B, Puéchal X, Dunogué B, Cohen P, Jeunne CL, et al. Tobacco differentially affects the clinical-biological phenotypes of ANCA-associated vasculitides. *Nerv Syst.* :6 *ClinExp Rheumatol* Apr 2015 ; 33 (Suppl 89) : S 116-21.
98. Crowe, Allsopp PJ, Watson GE, Magee PJ, Strain JJ, Armstrong DJ et al. Mercury as an environmental stimulus in the development of autoimmunity - A systematic review, *Autoimmun Rev.* 2017 Jan;16(1):72-80.
99. Pollard KM, Cauvi DM, Toomey CB, Hultman P, Kono DH. Mercury-induced inflammation and autoimmunity., *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2019 Feb 10:129299.
100. Pfau JC, Serve KM, Noonan CW. Autoimmunity and asbestos exposure, *Autoimmune Dis.* 2014;2014:782045.
101. Zone JJ, Rom WN. Circulating immune complexes in asbestos workers, *Environ Res* 1985, vol. 37, no.2, pp. 383-389.
102. Toivanen A, Salmivalli M, Molnar G. Pulmonary asbestosis and autoimmunity, *Br Med J* 1976, vol. 1, no. 6011, pp. 691-692,.
103. Valcke M., Levasseur ME., Soares da Silva A., Wesseling C. Pesticide exposures and chronic kidney disease of unknown etiology: an epidemiologic review., *Environ Health.* 2017 May 23;16(1):49.
104. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Calabrese LH et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary, *Arthritis Rheum* 33 (1990) 1135-6.
105. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort., *Medicine (Baltimore)* 2011 Jan;90(1):19-27.
106. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies, *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb; 66(2): 222–227.

Annexes

Annexe 1 : critères ACR 1990*

Critères diagnostiques de la maladie de Wegener (GPA) d'après l'ACR 1990 :

- Inflammation nasale ou buccale : ulcérations buccales douloureuses ou non, ou écoulement nasal purulent ou sanglant
- Anomalies radiographiques pulmonaires à type de nodules fixes, d'infiltrats ou d'images excavées
- Anomalies du sédiment urinaire : microhématurie (>5 hématies/champ) ou cylindres hématiques
- Inflammation granulomateuse histologique dans la paroi d'une artère, voire extra-vasculaire (artère de moyen calibre ou artériole)

2 critères ou plus : diagnostic probable avec une sensibilité de 88,2% et une spécificité de 92%

Critères diagnostiques de la maladie de Churg et Strauss d'après l'ACR 1990 :

- Asthme
- Eosinophilie >10% du nombre de leucocytes
- Antécédents d'allergie, notamment rhinite allergique, allergie alimentaire, ou autre (à l'exception des allergies médicamenteuses)
- Mono-, multi-, polynévrite
- Infiltrats pulmonaires mobiles
- Sinusite aiguë ou chronique, ou simple opacification des sinus aux radiographies
- Infiltrats éosinophiles extravasculaires d'une artère, artériole ou veinule

4 critères ou plus : diagnostic probable avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7%

Critères diagnostiques de la péri-artérite noueuse adaptés à la polyangéite microscopique (MPA) d'après l'ACR 1990 :

- Amaigrissement >4kg
- Livedo reticularis
- Douleur ou sensibilité testiculaire
- Myalgies diffuses, faiblesse musculaire ou sensibilité des membres inférieurs
- Mono ou polyneuropathie
- Pression artérielle diastolique supérieure à 90mmHg
- Insuffisance rénale
- Marqueurs sériques de l'HBV
- Anomalies artériographiques (anévrismes et/ou occlusions artères viscérales)
- Biopsie d'artère de moyen ou petit calibre montrant la présence de polynucléaires dans la paroi artérielle

3 critères ou plus : diagnostic probable

*Selon Fries et al. en 1990 (104)

Annexe 2 : critères CHCC*

Critères diagnostiques de la maladie de Wegener (GPA) d'après le CHCC :

Critères obligatoires :

- Granulomatose de l'appareil respiratoire (granulomes péri et extravasculaires avec cellules géantes et épithélioïdes)
- Vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre

Critères fréquents mais facultatifs :

- Glomérulonéphrite nécrosante (glomérulonéphrite extracapillaire)

Critères diagnostiques de la maladie de Churg et Strauss (EGPA) d'après le CHCC :

Critères obligatoires :

- Granulomatose de l'appareil respiratoire (granulomes péri et extravasculaires avec cellules géantes et épithélioïdes)
- Infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire
- Vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre

Critères fréquents mais facultatifs :

- Glomérulonéphrite nécrosante (glomérulonéphrite extracapillaire)

Critères diagnostiques de la polyangéite microscopique (MPA) d'après le CHCC :

Critères obligatoires :

- Absence de granulomatose
- Vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre

Critères fréquents mais facultatifs :

- Glomérulonéphrite nécrosante (glomérulonéphrite extracapillaire)

*Selon Jennette et al. en 2012 (2)

Annexe 3 : critères BVAS*

Annexe I – BVAS 2003 – VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003

TOTAL

Ne cocher que les manifestations témoignant d'une maladie active (les séquelles présentes depuis plus de 3 mois sont appréciées par le VDI). Si toutes les manifestations représentent une maladie chronique active, mais faiblement (smoldering/grumbling disease) et qu'il n'y aucune manifestation nouvelle récente ou d'aggravation franche, cocher la case dans le coin en bas à droite. Les scores indiqués sont ceux pour une maladie active récemment / maladie faiblement active, « grumbling » (case du bas cochée). Ne faire que la somme d'une seule des colonnes.

<p>1. Signes généraux <input type="checkbox"/> (maximum 3 / 2)</p> <p>Myalgies <input type="checkbox"/> 1 / 1</p> <p>Arthralgies ou arthrites <input type="checkbox"/> 1 / 1</p> <p>Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ <input type="checkbox"/> 2 / 2</p> <p>Amaigrissement ≥ 2 kg <input type="checkbox"/> 2 / 2</p> <p>2. Signes cutanés <input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)</p> <p>Nécrose <input type="checkbox"/> 2 / 1</p> <p>Purpura <input type="checkbox"/> 2 / 1</p> <p>Ulcération(s) <input type="checkbox"/> 4 / 1</p> <p>Gangrène <input type="checkbox"/> 6 / 2</p> <p>Autre(s) lésion(s) liée(s) à la vascularite <input type="checkbox"/> 2 / 1</p> <p>3. Atteintes muqueuses et oculaires <input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)</p> <p>Ulcération buccale / granulome <input type="checkbox"/> 2 / 1</p> <p>Ulcération génitale <input type="checkbox"/> 1 / 1</p> <p>Inflammation lacrymale ou salivaire <input type="checkbox"/> 4 / 2</p> <p>Exophtalmie <input type="checkbox"/> 4 / 2</p> <p>Episclérite <input type="checkbox"/> 2 / 1</p> <p>Conjonctivite / blépharite / kératite <input type="checkbox"/> 1 / 1</p> <p>Baisse progressive d'acuité visuelle / vue trouble <input type="checkbox"/> 3 / 2</p> <p>Baisse brutale d'acuité visuelle / cécité <input type="checkbox"/> 6 / -</p> <p>Uvête <input type="checkbox"/> 6 / 2</p> <p>Vascularite rétinienne <input type="checkbox"/> 6 / 2</p> <p>Thrombose / hémorragie / exsudats rétiens <input type="checkbox"/></p> <p>4. Signes ORL <input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)</p> <p>Epistaxis / croûtes nasales / ulcération ou granulome nasal <input type="checkbox"/> 6 / 3</p> <p>Simusite <input type="checkbox"/> 2 / 1</p> <p>Sténose sous-glottique <input type="checkbox"/> 6 / 3</p> <p>Baisse d'audition de transmission (conduction) <input type="checkbox"/> 3 / 1</p> <p>Baisse d'audition de perception (sensorielle) <input type="checkbox"/> 6 / 2</p> <p>5. Signes pulmonaires <input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)</p> <p>Wheezing / sibilants <input type="checkbox"/> 2 / 1</p> <p>Nodule(s) / Nodule(s) excavé(s) <input type="checkbox"/> 3 / -</p> <p>Epanchement pleural <input type="checkbox"/> 4 / 2</p> <p>Infiltrat pulmonaire radiologique <input type="checkbox"/> 4 / 2</p> <p>Sténose endobronchique <input type="checkbox"/> 4 / 2</p> <p>Hémorragie intra-alvéolaire <input type="checkbox"/> 6 / 4</p> <p>Détresse respiratoire <input type="checkbox"/> 6 / 4</p>	<p>6. Signes cardiaques <input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)</p> <p>Disparition d'un pouls <input type="checkbox"/> 4 / 1</p> <p>Atteinte valvulaire <input type="checkbox"/> 4 / 2</p> <p>Péricardite <input type="checkbox"/> 3 / 1</p> <p>Angor <input type="checkbox"/> 4 / 2</p> <p>Cardiomyopathie <input type="checkbox"/> 6 / 3</p> <p>Insuffisance cardiaque congestive <input type="checkbox"/> 6 / 3</p> <p>7. Manifestations digestives <input type="checkbox"/> (maximum 9 / 4)</p> <p>Péritonite <input type="checkbox"/> 9 / 3</p> <p>Diarrhée sanglante <input type="checkbox"/> 9 / 3</p> <p>Douleur abdominale (angor digestif) <input type="checkbox"/> 2 / 6</p> <p>8. Signes rénaux <input type="checkbox"/> (maximum 12 / 6)</p> <p>HTA <input type="checkbox"/> 4 / 1</p> <p>Protéinurie $> 1+$ <input type="checkbox"/> 4 / 2</p> <p>Hématurie > 10 GR / champ <input type="checkbox"/> 6 / 3</p> <p>Créatininémie 125–249 $\mu\text{mol/l}$ <input type="checkbox"/> 4 / 2</p> <p>Créatininémie 250–499 $\mu\text{mol/l}$ <input type="checkbox"/> 6 / 3</p> <p>Créatininémie > 500 $\mu\text{mol/l}$ <input type="checkbox"/> 8 / 4</p> <p>Augmentation de la Créatininémie $> 30\%$ ou diminution de la clairance de la créatinine $> 25\%$ <input type="checkbox"/> 6 / -</p> <p>9. Atteinte neurologique <input type="checkbox"/> (maximum 9 / 6)</p> <p>Céphalées <input type="checkbox"/> 1 / 1</p> <p>Méningite <input type="checkbox"/> 3 / 1</p> <p>Confusion, trouble de la conscience <input type="checkbox"/> 3 / 1</p> <p>Convulsions (non liées à l'HTA) <input type="checkbox"/> 9 / 3</p> <p>Atteinte médullaire (myélite) <input type="checkbox"/> 9 / 3</p> <p>Accident vasculaire cérébral <input type="checkbox"/> 9 / 3</p> <p>Atteinte de(s) paire(s) crânienne(s) <input type="checkbox"/> 6 / 3</p> <p>Neuropathie périphérique sensitive <input type="checkbox"/> 6 / 3</p> <p>Neuropathie périphérique motrice <input type="checkbox"/> 9 / 3</p> <p>10. Autre atteinte spécifique <input type="checkbox"/></p> <p>Préciser :</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
--	--

COCHER CETTE CASE SI TOUTES LES ATTEINTES NOTEES SONT ANCIENNES ET PERSISTANTES, et non récentes ou aggravées

*Selon le Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV)

Annexe 4 : critères FFS*

FFS (Five Factor Score) pour la GPA, MPA et EGPA Revisité (2011)

5 critères :

- Protéinurie > 1g/24h
- Créatinémie > 140 μ mol/L
- Atteinte gastro-intestinale spécifique (hémorragie digestive, perforation, infarctus mésentérique...)
- Cardiomyopathie spécifique (sauf péricardite)
- Atteinte neurologique centrale spécifique (AVC, pachyméningite, atteinte pituitaire, atteinte des paires crâniennes...)

Interprétation :

- 0 critère présent = 12% de mortalité à 5 ans
- 1 critère présent = 25% de mortalité à 5 ans
- 2 critères présents ou plus = 46% de mortalité à 5 ans

*Selon Guillevin et al. en 2011 (105), auteurs du groupe français d'étude des vascularites (GFEV)

Annexe 5 : filtre pour l'exposition à la silice cristalline de Santé Publique France



FILTRE POUR L'EXPOSITION A LA SILICE CRISTALLINE UNITE EVALEXPO / DST

SECTEURS (HORS BUREAUX, VENDE...)	NIVEAU D'EXPOSITION		
	1-Faible	2-Intermédiaire	3-Fort
<ul style="list-style-type: none">• Bijouterie• BTP• Carrières• Cimenterie• Extraction et préparation de sables industriels• Fabrication de laines minérales (verre, roche, laitier)• Fabrication de matériaux abrasifs• Fabrication de produits préfabriqués en béton• Fabrication de prothèses dentaires• Fabrication du carborundum ou carbure de silicium [site Pechiney à Aiguebelle (73) jusqu'en 1993]• Fonderie• Industrie de la céramique, des émaux• Industrie des produits réfractaires• Industrie des tuiles, des briques• Industrie du verre• Mines• Préparation de terres de diatomées [sites CECA (Elf Aquitaine) à Riom-ès-Montagnes (15) et Saint Bauzile (07) et site Céliste à Murat (15)]• Production de caoutchouc, mastics, plastiques et peintures• Production de ferrosilicium [site Péchiney électrometallurgie (PEM) à Bellegarde (01), Pierrefitte (65), Laudun (30)]• Production de silice synthétique [site Rhône-Poulenc à Collonges-au-Mont-d'Or (69), site CECA (Elf Aquitaine) à Honfleur (14)]• Production de silicium [site Péchiney électrometallurgie (PEM) à Anglefort (01), Montrichet (73) et Clavaux (38)]• Travaux de démolition et de réparation de fours industriels en briques réfractaires			
		Niveaux par secteur non précisé Voir Professions	

Annexe 6 : fiche de données toxicologiques INRS de la silice (version synthétique)



Silice cristalline

Fiche toxicologique synthétique n° 232 - Edition Février 2020

Pour plus d'information se référer à la fiche toxicologique complète.

Nom	Numéro CAS	Numéro CE	Synonymes
Quartz	14808-60-7	238-878-4	
Tridymite	15468-32-3	239-487-1	
Cristobalite	14464-46-1	238-455-4	
Silice cristalline			Dioxyde de silicium

SILICE CRISTALLINE

-

- Cette substance doit être étiquetée conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 dit "règlement CLP".

Propriétés physiques

Nom Substance	Etat Physique
Silice cristalline	Solide

Méthodes de détection et de détermination dans l'air

- Détermination de la concentration moyenne de la fraction alvéolaire de silice cristalline par prélèvement à l'aide d'un échantillonneur de poussières CIP10-A ou d'un cyclone et analyse par gravimétrie et diffraction des rayons X ou par spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier.

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites **contraignantes** dans l'air des locaux de travail ont été établies pour la silice (article R.4412-149 du Code du travail).

Substance	PAYS	VME (ppm)	VME (mg/m ³)
Quartz (fraction alvéolaire)	France	-	0,1
Cristobalite (fraction alvéolaire)	France	-	0,05
Tridymite (fraction alvéolaire)	France	-	0,05

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

Les particules inhalées de silice cristalline se déposent dans les voies respiratoires et y persistent. Une faible part est solubilisée dans les liquides biologiques et excrétée dans les urines. Par voie orale, l'absorption est faible et les particules sont excrétées sous forme inchangée.

Toxicité expérimentale

Les résultats des études expérimentales chez l'animal suggèrent que l'emphysème, pathologie respiratoire non maligne autre que la silicose, causé par une exposition à la poussière de silice cristalline pourrait précéder la silicose et les pathologies respiratoires observés chez l'Homme. Les données expérimentales disponibles ne mettent pas en évidence de différences en termes de toxicité et de potentiel cancérogène entre les différents polymorphes de la silice cristalline.

Effets génotoxiques

La génotoxicité générée par les particules se traduit par des altérations chromosomiques et/ou des mutations géniques, soit directement, soit par l'intermédiaire d'espèces radicalaires ou de dérivés qui endommagent l'ADN.

Effets cancérogènes

L'apparition de tumeurs pulmonaires est observée uniquement chez le rat. Les données expérimentales disponibles ne mettent pas en évidence de différences en termes de toxicité et de potentiel cancérogène entre les différents polymorphes de la silice cristalline.

Effets sur la reproduction

Aucune donnée n'est disponible chez l'animal à la date de rédaction de la fiche.

Toxicité sur l'Homme

Les données épidémiologiques et expérimentales analysées par le groupe d'experts de l'Anses n'ont pas mis en évidence de différences en termes de toxicité et de potentiel cancérogène entre les différents polymorphes de la silice cristalline. L'inhalation répétée de silice cristalline est à l'origine d'une pneumoconiose appelée silicose et caractérisée par une fibrose pulmonaire avec lésions nodulaires. La reconnaissance des formes ganglionnaires isolées comme des formes précoces à part entière de silicose pulmonaire est aujourd'hui discutée. L'exposition à la silice cristalline (même sans silicose) est associée à d'autres pathologies respiratoires non malignes comme la bronchite chronique, l'altération de la fonction respiratoire et la tuberculose. Les données analysées par le groupe d'experts de l'Anses sont en faveur d'un lien de causalité certain et fort avec la sclérodermie systémique, un lien de causalité certain avec la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique, un lien de causalité possible avec les vascularites à ANCA positives, sans relation dose-réponse quantitative identifiable. Une relation avec d'autres pathologies notamment rénales et cardiovasculaires a été évoquée, mais les données ne permettent pas de conclure sur le rôle propre de la silice cristalline. La silice cristalline est classée cancérogène pour l'Homme par le CIRC du fait de l'induction de cancer du poumon. D'autres types de cancers (digestifs) sont suspectés, mais les données disponibles à ce jour ne permettent pas de conclure.

Recommandations

La prévention des risques liés à l'exposition aux poussières de silice cristalline repose sur les règles générales de prévention du risque chimique

Chaque fois que l'usage et le procédé le permettent, l'employeur doit en priorité chercher à substituer la silice cristalline ou le procédé en générant par des produits ou procédés pas ou moins dangereux. Par exemple, de la farine de quartz présente dans un produit peut être remplacée par un minéral moins dangereux [32].

Dans de nombreux cas la silice cristalline est présente dans des produits naturels (granulats...) qui sont difficilement substituables. Dans ce cas, des mesures de prévention et de protection adaptées aux risques s'imposent. Elles visent à éviter ou tout au moins à réduire au minimum les expositions professionnelles.

Conduite médicale à tenir

En cas d'urgence, transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. En cas de gêne respiratoire, faire transférer en milieu hospitalier pour bilan des lésions, surveillance et traitement symptomatique si nécessaire.

Annexe 7 : tableau 25 des maladies professionnelles (régime général)*

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI de prise en charge	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies
<p>A2. - Silicose chronique : pneumoconiose caractérisée par des lésions interstitielles micronodulaires ou nodulaires bilatérales révélées par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent ; ces signes ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires.</p> <p>Complications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cardiaque : insuffisance ventriculaire droite caractérisée. - pleuro-pulmonaires : tuberculose et autre mycobactériose (<i>Mycobacterium xenopi</i>, <i>M. avium</i> intracellulare, <i>M. kansasii</i>) surajoutée et caractérisée ; nécrose caverneuse aseptique d'une masse pseudotumorale ; aspergillose intracaverneuse confirmée par la sérologie ; - non spécifiques : pneumothorax spontané ; surinfection ou suppuration bactérienne bronchopulmonaire, subaiguë ou chronique. <p>Manifestations pathologiques associées à des signes radiologiques ou des lésions de nature silicotique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cancer bronchopulmonaire primitif ; - lésions pleuro-pneumoconiotiques à type rhumatoïde (syndrome de Caplan-Colinet). 	<p>A2. - 35 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 5 ans)</p>	
<p>A3. - Sclérodémie systémique progressive.</p>	<p>A3. - 15 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 10 ans)</p>	
- B -	- B -	- B -
<p>Affections dues à l'inhalation de poussières minérales renfermant des silicates cristallins (kaolin, talc) ou du graphite :</p>		
<p>Pneumoconioses caractérisées par des lésions interstitielles bilatérales révélées par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent, que ces signes radiologiques ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires :</p>	<p>35 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 10 ans)</p>	<p>Travaux exposant à l'inhalation de poussières minérales renfermant des silicates cristallins (kaolin, talc) ou du graphite, notamment :</p>
B1. - Kaolinose.		B1. - Travaux d'extraction, de broyage et utilisation industrielle du kaolin : faïence, poterie.
B2. - Talcose.		B2. - Travaux d'extraction, de broyage, de conditionnement du talc ; Utilisation du talc comme lubrifiant ou comme charge dans l'apprêt du papier, dans la préparation de poudres cosmétiques, dans les mélanges de caoutchouerie et dans certaines peintures.
B3. - Graphitose.		B3. - Manipulation, broyage, conditionnement, usinage, utilisation du graphite, notamment comme réfractaire ; Fabrication d'électrodes.

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI de prise en charge	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies
- C -	- C -	- C -
Affections dues à l'inhalation de poussières de houille :		
<p>C1. - Pneumoconiose caractérisée par des lésions interstitielles bilatérales révélées par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomo-pathologiques lorsqu'elles existent, que ces signes radiologiques ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires.</p> <p>Complications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cardiaque : insuffisance ventriculaire droite caractérisée ; - pleuro-pulmonaires : tuberculose et autre mycobactériose (<i>Mycobacterium xenopi</i>, <i>M. avium</i> intracellulaire, <i>M. kansasii</i>) surajoutée et caractérisée ; nécrose caverneuse aseptique d'une masse pseudotumorale ; aspergillose intracavitaire confirmée par la sérologie ; - non spécifiques : surinfection ou suppuration bactérienne bronchopulmonaire, subaiguë ou chronique ; pneumothorax spontané. <p>Manifestations pathologiques associées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lésions pleuro-pneumoconiotiques à type rhumatoïde (syndrome de Caplan-Colinet). 	<p>C1. - 35 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 10 ans)</p>	Travaux exposant à l'inhalation de poussières de houille, notamment : travaux au fond dans les mines de houille.
<p>C2. - Fibrose interstitielle pulmonaire diffuse non régressive, d'apparence primitive. Cette affection doit être confirmée par un examen radiographique ou par tomodensitométrie en coupes millimétriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent.</p> <p>Complications de cette affection :</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance respiratoire chronique caractérisée ; - insuffisance ventriculaire droite caractérisée ; - tuberculose et autre mycobactériose (<i>Mycobacterium xenopi</i>, <i>M. avium</i> intracellulaire, <i>M. kansasii</i>) surajoutée et caractérisée ; pneumothorax spontané. 	<p>C2. - 35 ans (sous réserve d'une durée minimale d'exposition de 10 ans)</p>	

*Selon l'INRS

Annexe 8 : tableau 22 des maladies professionnelles (régime agricole)*

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies
A. - Affections dues à l'inhalation de poussières de silice cristalline : quartz, cristobalite, tridymite.		
A-1. Silicose aiguë : pneumoconiose caractérisée par des lésions alvéolo-interstitielles bilatérales mises en évidence par des examens radiographiques ou tomodynamométriques ou par des constatations anatomopathologiques (lipoprotéinose) lorsqu'elles existent : ces signes ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires d'évolution rapide.	6 mois (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	Travaux exposant à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline ou des silicates cristallins, effectués dans une exploitation ou une entreprise relevant du régime agricole de protection sociale.
A-2. Silicose chronique : pneumoconiose caractérisée par des lésions interstitielles micronodulaires ou nodulaires bilatérales révélées par des examens radiographiques tomodynamométriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent ; ces signes ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires. Complications : 1. Cardiaque : insuffisance ventriculaire droite caractérisée ; 2. Pleuro-pulmonaires : - tuberculose et autre mycobactériose (<i>Mycobacterium xenopi</i> M <i>avium</i> intracellulare, M. <i>Kansasii</i>) surajoutée et caractérisée ; - nécrose cavitaire aseptique d'une masse pseudo-tumorale ; - aspergillose intracavitaire confirmée par la sérologie ; 3. Non spécifiques : - pneumothorax spontané ; - surinfection ou suppuration bactérienne bronchopulmonaire, subaiguë ou chronique. Manifestations pathologiques associées à des signes radiologiques ou des lésions de nature silicotique : - cancer bronchopulmonaire primitif ; - lésions pleuro-pneumoconiotiques à type rhumatoïde (syndrome de Caplan-Colinet).	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	
A-3. Maladies systémiques : - sclérodémie systémique progressive ; - lupus érythémateux disséminé.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies
<p>B. - Affections dues à l'inhalation de poussières minérales renfermant des silicates cristallins (kaolin, talc) :</p> <p>Pneumoconiose caractérisée par des lésions interstitielles bilatérales révélées par des examens radiographiques ou tomodensitométriques ou par des constatations anatomopathologiques lorsqu'elles existent, que ces signes radiologiques ou ces constatations s'accompagnent ou non de troubles fonctionnels respiratoires :</p> <p>B-1 kaolinose ; B-2 talcose.</p>	<p>40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)</p>	

*Selon l'INRS

Annexe 9 : Lettre d'information délivrée aux patients avant l'étude



ANCA Si



DOCUMENT D'INFORMATION – PATIENT ANCA Si

Expositions professionnelles et personnelles chez les patients atteints de vascularite à ANCA

Objet : Consultation spécialisée concernant votre maladie

Madame, Monsieur

Vous êtes soigné à l'hôpital de Bordeaux pour une maladie auto-immune (aussi appelée vascularite).

Cette maladie nécessite souvent un traitement et un suivi prolongés.

Des études pour améliorer la prise en charge de cette pathologie sont actuellement mises en place. En effet, avec l'avancée des données scientifiques et médicales, plusieurs causes potentielles pouvant déclencher la pathologie sont étudiées. Une meilleure connaissance de ces causes pourrait permettre d'améliorer les soins et la reprise d'activités chez les patients concernés.

En accord avec le médecin qui vous suit, nous réalisons une étude évaluant les expositions professionnelles et personnelles chez les patients atteints de vascularite à ANCA.

Si vous êtes d'accord, nous vous proposons de vous rencontrer au cours d'une consultation, à l'occasion d'un de vos passages de suivi au CHU de Bordeaux. Le but est de rechercher ce qui dans votre environnement a pu favoriser la maladie. Il s'agit d'une consultation de médecine spécialisée dans les vascularites et les maladies environnementales, qui sera menée par un médecin ou un interne en médecine du CHU de Bordeaux.

Cela permettra de préciser votre exposition aux agents qui auraient pu causer la maladie. Si vous avez été exposé à certains agents au cours de votre carrière professionnelle, une demande de déclaration de maladie à caractère professionnel pourrait être réalisée. De même, selon votre situation, des conseils et des actions pour votre vie quotidienne et professionnelle pourraient être proposés.

En vous remerciant par avance de l'attention que vous porterez à cette étude,

Cordialement,

Dr Marike GRENOUILLET

Coordonnées : marike.grenouillet@chu-bordeaux.fr

Service de Médecine Interne maladies Infectieuses du Pr Viillard,
Hôpital CHU de Bordeaux, Site Haut-Lévêque, Bâtiment USN-B0

Interne BOUYSSOU Clémence

Coordonnées : clemence.bouyssou@u-bordeaux.fr

Hôpital CHU de Bordeaux, Interne en Santé au Travail

Interne DELTOMBE Thylbert

Coordonnées : thylbert.deltombe@chu-bordeaux.fr

Hôpital CHU de Bordeaux, Interne en Médecine Interne

Annexe 10 : questionnaire CPPE

Questionnaire professionnel

NOM marital:

NOM de jeune Fille :

Prénom :

Date de Naissance :

Date de la consultation :

Numéro de Sécurité Sociale : _ _ _ _ _

N° de Dossier :

Coller l'étiquette ici

Madame, Monsieur,

Afin de compléter votre dossier médical, nous souhaitons étudier, avec le plus de précision possible, l'ensemble des facteurs qui ont pu contribuer à modifier votre état de santé. Aussi, nous vous serions reconnaissants de bien vouloir remplir le questionnaire ci-joint.

Ce questionnaire, apparemment long, est en fait facile à remplir et comprend trois parties:

- La première avec des questions générales concernant votre tabagisme, vos domiciles, les professions de vos proches, votre scolarisation et votre service militaire.
- Une deuxième s'intéressant à votre vie professionnelle, **utilisez une page par emploi** et n'hésitez pas à utiliser des pages supplémentaires si nécessaire.
- Et enfin, une troisième composée d'un questionnaire professionnel complémentaire.

Nous vous remercions par avance pour votre collaboration

L'équipe médicale

TABAGISME

- Fumez-vous ou avez-vous fumé?

Oui Non

- Durée

Année de début : _____

Année d'arrêt : _____

Cigarettes (nombre par jour)

- de ___ à ___ ___ /jour
- de ___ à ___ ___ /jour
- de ___ à ___ ___ /jour

Cigares (nombre par jour)

- de ___ à ___ ___ /jour
- de ___ à ___ ___ /jour
- de ___ à ___ ___ /jour

Pipes (nombre de paquet de tabac par semaine)

- de ___ à ___ ___ /semaine
- de ___ à ___ ___ /semaine
- de ___ à ___ ___ /semaine

TABAGISME PASSIF

- Avez-vous ou avez-vous eu un conjoint fumeur :

Oui Non

Si oui, pendant combien d'années ? ___ ans

- Avez-vous ou avez-vous eu des collègues fumeurs sur le lieu de travail ?

Oui Non

Si oui, pendant combien d'années ? ___ ans

- Avez-vous eu des parents fumeurs au domicile au cours de l'enfance :

Oui Non

Si oui, pendant combien d'années ? ___ ans

DOMICILES

- **Dans votre domicile actuel :**

✓ Y avez-vous effectué des travaux :

Oui Non

Si oui lesquels ?

Couverture Isolation

Peinture Tapisserie

Menuiserie

Autre (préciser)

✓ Y a-t-il à proximité des usines, des chantiers de construction ?

Oui Non

Si oui lesquels ?

- **Dans votre ancien domicile :**

✓ Y aviez-vous effectué des travaux :

Oui Non

Si oui lesquels ?

Couverture Isolation

Peinture Tapisserie

Menuiserie

Autre (préciser)

✓ Y avait-il à proximité des usines, des chantiers de construction ?

Oui Non

Si oui lesquels ?

PROFESSIONS DES PROCHES

- Profession du conjoint :

- Profession du père :

- Profession de la mère :

Existe-t-il une notion d'exposition à l'amiante dans les emplois de vos proches?

Oui Non

Si oui laquelle ?

SCOLARISATION ET FORMATION PROFESSIONNELLES

- A quel âge avez-vous quitté l'enseignement général ? ___ ans
- Quel niveau d'étude avez-vous atteint ?
 - Non scolarisé
 - Ecole primaire
 - Collège
 - Lycée
 - Enseignement Supérieur
- Avez-vous effectué une ou plusieurs périodes de formation professionnelle ?
 - Oui
 - Non

Si oui, préciser la période de formation et le niveau obtenu :

De _____ à _____ Niveau :

***** Important *****: Ne pas oublier de remplir une page d'activité professionnelle pour chaque période citée.

SERVICE MILITAIRE

- Avez-vous effectué une période d'activité militaire ?
 - Oui
 - Non
- Si oui, précisez :
 - Année de début _____ Année de fin _____
 - Dans quelle arme ?
 - Dans quelle ville ?

***** Important *****: Ne pas oublier de remplir une page d'activité professionnelle pour le service militaire.

ACTIVITE PROFESSIONNELLE N°

Année de début : _____

Année de fin : _____

Nom et adresse de l'entreprise : -----

Activité principale de l'entreprise : -----

Activités annexes de l'entreprise : -----

Nombre d'employés approximatif : 0-10 10-49 50-199 >200

Quelle était votre métier : -----

Temps de travail : Partiel : ____ heures/ semaine Plein temps

Description du poste de travail

Locaux :

Machines :

Procédés :

Matériaux :

Noms des produits utilisés (marques) :

Existait-il au poste de travail :

Poussières Fumées Gaz Vapeurs

Si oui lesquels :

Protection individuelles ou collective ?

Cabine Capotage Ventilation Aspiration

Lunettes Gants Masques Vêtements

Quels travaux effectuaient les collègues autour de votre poste de travail ?

Avez-vous déjà remplacé un collègue, si oui pour quelle tâche et pendant combien de temps ?

Régime de protection sociale pour cet emploi

QUESTIONNAIRE PROFESSIONNEL COMPLEMENTAIRE

Dans le cadre de votre activité professionnelle ou extra-professionnelle,
merci de nous préciser les items pour lesquels vous êtes concernés

- Utilisation de moyens contre la chaleur en amiante (gants, vêtement, plaques, coussins, ...) Oui Non NSP
- Réalisation de travaux de soudure - Quel type de soudure ? (à l'arc, MMA, autogène...) Oui Non NSP
- Contact avec des matériaux contenant de l'amiante (joints, tresses, bandes de tissu) Oui Non NSP
- Calorifugeage ou entretien de chaudière (y compris le ramonage) Oui Non NSP
- Changements de freins ou embrayages de véhicules Oui Non NSP
- Réalisation de travaux de peinture (pose d'enduits, d'apprêts,...). Type (pistolet, pinceau, rouleau...) Oui Non NSP
- Réalisation de travaux de démolition (nettoyage - déblayage - démontage de machines) Oui Non NSP
- Contact avec des fibres minérales artificielles (Laine de verre, de roche, de laitier, céramique) Oui Non NSP
- Contact avec d'autres fibres (carbone - kevlar - céramique) Oui Non NSP
- Manipulation de silice cristalline (industrie du verre, utilisation de sable, de quartz, industrie de la céramique, terrassement...) Oui Non NSP
- Manipulation de goudrons, bitume, charbon et dérivés (créosote, brai de houille, huile minérale). Fonderie, travaux d'étanchéité, ramonage... Oui Non NSP
- Manipulation d'huiles minérales usagées, recyclées... Oui Non NSP
- Manipulation de Béryllium (alliages, bijoux, prothèses dentaires, industrie de l'aluminium, horlogerie) Oui Non NSP
- Travail dans l'industrie du fer ou de l'aluminium Oui Non NSP
- Contact avec le chrome (chromage, peinture, colorants, alliages) Oui Non NSP
- Réalisation de nickelage, travail à l'extraction ou la transformation du nickel Oui Non NSP
- Travail dans la fabrication ou transformation du polychlorure de vinyle (PVC) Oui Non NSP
- Traitements de cultures avec des pesticides contenant de l'arsenic Oui Non NSP
- Contact avec des produits radioactifs ou des rayonnements ionisants Oui Non NSP
- Utilisation d'acides forts pour décaper les surfaces Oui Non NSP
- NSP correspond à Ne Sait Pas

Annexe 11 : questionnaire Artémis

QUESTIONNAIRE ARTEMIS

NOM D'USAGE : _____ PRENOM : _____
NOM DE NAISSANCE : _____
DATE DE NAISSANCE : _____
VILLE DE NAISSANCE : _____
ADRESSE : _____
DATE D'ENTREE DANS LE DOMICILE: _____ / _____
MM AAAA
NUMERO DE TELEPHONE : _____
ADRESSE MAIL : _____

DATE DE RÉPONSE À L'AUTO-QUESTIONNAIRE : _____ / _____ / _____
JJ MM AAAA

Consentement pour traitement anonymisé de données informatiques dans le cadre de recherche santé environnement

OUI NON

VOTRE SCOLARITE

Quel niveau d'études avez-vous atteint ?

- Sans diplôme, brevet des collèges Baccalauréat général
 CAP, BEP BAC +2 ou 3
 Baccalauréat technologique ou professionnel 2ème ou 3ème cycle ou grandes écoles

VOTRE EMPLOI ACTUEL

Travaillez-vous actuellement ?

- Oui Non ; votre statut : Chômeur Etudiants Autres inactifs

Si oui, quel métier exercez-vous ? _____

Vous travaillez à : Temps plein Temps partiel ; précisez : _____

Nom de l'entreprise : _____

Adresse : _____

Activité principale de l'entreprise : _____

Début de cet emploi : _____ / _____
MM AAAA

Si vous êtes actuellement en arrêt de travail :

Date de l'arrêt de travail : _____ / _____ / _____
JJ MM AAAA

Vous arrive-t-il de travailler de nuit ou le weekend ? Si oui à quel rythme ? :

Oui Non Rythme : _____ nuits/mois _____ weekends/mois

Dans le cadre de ce métier, manipulez-vous **vous-même** des produits chimiques ?

Oui Non

Lesquels ?

D'autres personnes dans l'entreprise manipulent-elles des produits chimiques autour de vous ?

Oui Non

Etes-vous exposé(e) à des rayonnements ionisants ?

Oui Non

Etes-vous amené(e) à travailler à proximité immédiate de sources de chaleur ?

Oui Non

Etes-vous amené(e) à porter des charges lourdes (supérieures à 15 kg) ?

Oui Non

Durant votre temps de travail, êtes-vous debout plus des trois quarts de la journée ?

Oui Non

Durant votre temps de travail, êtes-vous assis(e) plus des trois quarts de la journée ?

Oui Non

Etes-vous suivi(e) par un service de santé au travail ? Oui Non

Lorsque vous utilisez des produits chimiques :

Lisez-vous les étiquettes des produits ?

Oui , toujours Oui, parfois Non, jamais Oui , toujours

Savez-vous reconnaître les différents pictogrammes présents sur leur étiquetage ?

Oui Non

Suivez-vous les recommandations d'utilisation indiquées sur l'étiquette ?

Oui , toujours Oui, parfois Non, jamais Oui , toujours

Portez-vous des protections (gants, ...) lors l'application de ces produits ?

Oui , toujours Oui, parfois Non, jamais Oui , toujours

Aérez-vous lorsque vous utilisez ces produits ?

Oui , toujours Oui, parfois Non, jamais Oui , toujours

VOS LOISIRS

Avez-vous voyagé hors France métropolitaine au cours de l'année écoulée ? Oui Non

Avez-vous prévu de voyager prochainement à l'étranger ? Oui Non

Si oui, à quelle(s) période(s) ? Dans quel pays ? _____

Pratiquez-vous une activité de loisirs (sport, loisirs créatif, entretien de véhicules, ...) ? Laquelle ?

VOTRE DOMICILE

VOTRE LOGEMENT

Informations générales sur le logement :

Votre logement a-t-il été construit avant 1949 ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, un constat de diagnostic au plomb a-t-il fait état de la présence de plomb dans le domicile ?

Pas de diagnostic Oui, présence de plomb Non, absence de plomb Ne sait pas

Y-a-t-il des canalisations en plomb dans le réseau d'eau intérieur du domicile ?

Oui Non Ne sait pas

Possédez-vous un puits privé ou un récupérateur d'eau de pluie ?

Oui Non

Votre logement possède-t-il un système de ventilation mécanique contrôlé (VMC) ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, au cours de l'année passée avez-vous réalisé vous-même l'entretien courant de votre VMC ?

Oui Non Ne sait pas

A quelle fréquence ouvrez-vous vos fenêtres pour aérer le logement ?

A la belle saison :

Tous les jours, plus de 10 minutes

Tous les jours, moins de 10 minutes

Plusieurs fois par semaine

Moins d'une fois par semaine

Jamais

En période hivernale :

Tous les jours, plus de 10 minutes

Tous les jours, moins de 10 minutes

Plusieurs fois par semaine

Moins d'une fois par semaine

Jamais

Quel mode de chauffage principal utilisez-vous ? _____

Avez-vous réalisé l'entretien de votre installation l'année passée ?

Oui Non

Utilisez-vous un chauffage d'appoint ?

Oui Non

Si oui, de quel type? _____

Possédez-vous un détecteur de monoxyde de carbone ?

Oui Non

Possédez-vous une hotte dans la cuisine ?

Oui Non

Si oui avez-vous réalisé son entretien au cours de l'année passée?

Oui Non

TRAVAUX RÉALISÉS AU DOMICILE

Avez-vous réalisé **vous-même** des travaux dans votre logement au cours de l'année écoulée ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, lesquels ? _____

Avez-vous prévu de réaliser **vous-même** des travaux au cours de l'année à venir ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, lesquels ? _____

VOS HABITUDES DE VIE



ALIMENTATION/ CUISINE

Habituellement, à quelle fréquence en moyenne consommez-vous les aliments suivants ?

	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plusieurs fois par mois	Moins d'une fois par mois	Jamais
Poissons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Compléments alimentaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aliments cuits au barbecue (l'été)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits à base de soja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits transformés (cordons bleus, nuggets, burgers, pizzas,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mangez-vous dans une cantine ou dans des restaurants rapides ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Viande de salaison	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vous arrive-t-il de conserver ou réchauffer des denrées alimentaires dans des contenants en plastique ? Oui Non

Prenez-vous des bains, douches, saunas ou jacuzzis très chauds (> 43°C) plus d'une fois par semaine ? Oui Non



LES PRODUITS QUE VOUS UTILISEZ

Habituellement, à quelle fréquence utilisez-vous les produits listés ci-dessous ?

	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plusieurs fois par mois	Moins d'une fois par mois	Jamais
Teintures capillaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits cosmétiques artisanaux importés de l'étranger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sprays, laques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Répulsifs contre les insectes à usage cutané (l'été)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits ménagers « classiques »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits ménagers écolabellisés ou « naturels »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parfums d'ambiance, encens, bougies parfumées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Huiles essentielles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits antiparasitaires pour animaux domestiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traitement des plantes (insecticides, fongicides, herbicides)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits de lutte contre les nuisibles (insectes, rongeurs,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 12 : résumé de l'expertise de l'ANSES 2019 concernant les maladies auto-immunes

Tableau 2 : Evaluation du lien de causalité entre l'exposition à la silice cristalline et quatre pathologies auto-immunes

MAI / Critères de causalité	Polyarthrite rhumatoïde	Sclérodémie systémique	Lupus	Vascularites ANCA+
Force de l'association	Risque > 2	Risque > 15	Risque > 2 voire 4 chez les plus exposés	Risque > 1,5
Temporalité de l'association	Plus de 50 ans	Plus de 50 ans	Plus de 25 ans	Données variables
Spécificité	Oui	Oui	Discutable	Pas de données
Cohérence chronologique	Travaux de cohorte	Travaux de cohorte	Travaux de cohorte	Données variables
Relation dose-réponse	Oui	Oui	Oui	Pas de données
Cohérence externe	Oui	Oui	Oui	oui
Analogie	Tabac, autres poussières inorganiques	solvants	solvants	Pas de données franches
Plausibilité biologique	NLRP-3 Citrullinisation Action conjointe du tabac	NLRP-3 et fibrose	NLRP-3 et antinucléaires Netose Apoptose/necroptose	Silice et netose
Preuves expérimentales	NLRP-3 ²⁶ et Citrullinisation Rapports silice et modèles murins plus spéculatifs	NLRP-3 et fibrose : validée dans certains modèles murins de fibrose inflammatoire. Impact direct de la silice à préciser dans les modèles de sclérodémie systémique	Silice et AAN ²⁷ dans les modèles murins lipidiques	Données sur netose et silice mais pas de mise en relation directe avec les vascularites à ANCA
Conclusion sur le lien de causalité	Certain +	Certain et Fort ++	Certain +	Possible +/-

Annexe 13 : secteurs d'activité et tâches exposantes à la silice cristalline selon l'expertise de l'ANSES 2019

Tableau 15 : Principaux secteurs d'activité et des tâches exposantes à la silice cristalline

Secteurs d'activité/industrie	Tâches exposantes	Source de la silice
Agriculture	Labour, Récolte, utilisation des engins	Sol
Mines et opérations liées à l'extraction minière	Extraction et opérations mécaniques sur le minerai, Activités secondaires (chargement et déchargement des camions...)	Matériau extrait, minerais et roches associées
Carrières de roches siliceuses	Opérations mécaniques sur le matériau extrait : extraction, traitement, taille... Activités secondaires (chargement et déchargement des camions) Expositions d'ambiance	Grès, granit, flint, sable, gravier, ardoise, terre de diatomée
Construction/BTP	Décapage abrasif au jet de sable, fabrication béton et macadam, construction de tunnel et autoroute, excavation, opérations mécaniques du béton, maçonnerie, démolition	Sable, béton, pierre, brique, parpaing, mortier, plaster, roche, sol,
Verrerie (dont fibre de verre)	Préparation des matières premières, polissage et gravure sur verre au sable, réparation.	Sable, quartz broyé, matériaux réfractaires
Cimenterie	Préparation des matières premières, chargement/déchargement ciment	Matière première (argile, sable, calcaire, terre de diatomée), ciment
Abrasifs/ sables industriels	Production de produits abrasifs, production de carbonate de silicium, ensacage	Sable
Céramiques (dont briques, potterie, porcelaine, réfractaires, émaux)	Mélangeage, moulage, finition, cuisson, préparation des matières premières, glaçage, émail	Matières premières (argile, kaolin, feldspath), sable, terre de diatomée, silicium, schiste argileux
Fer and réparation de fours industriels en briques réfractaires	Démolition des parois du four, découpe de briques neuves	Matériaux réfractaires
Silicone et silicone ferreux	Manutention de matières premières	Sable
Fonderies et Métaux	Décapage abrasif ; fonderie (fabrication de moules, démoulage et nettoyage) ; ébarbage ...	Sable, minerai, matériaux réfractaires
Construction navale	Décapage abrasif	Sable
Caoutchouc et plastiques	Manutention de matières premières	Charges (terre de diatomée, farine de silice...)
Peintures	Manutention de matières premières	Charges (terre de diatomée, farine de silice...)
Cosmétiques et savons	Poudre à rincer, savons abrasifs	Farine de silice
Asphaltes et feutre de toiture	Remplissage et application de granulés	Sables et agrégats, terre de diatomée
Produits chimiques pour l'agriculture	Broyage de matières premières, manutention	Minerais et roche de phosphate
Bijouterie	Coupes, boyrages, polissage, fabrication de moules, démoulage et nettoyage pièces moulées	Pierres semi précieuses, abrasifs, matériaux réfractaires, sable
Matériaux dentaires	Sablage, Polissage, fabrication de moules, démoulage et nettoyage pièces moulées	matériaux réfractaires, sable, ponce, abrasifs
Réparation automobile	Décapage abrasif	Sable
Boiler scaling	Chaudière à charbon	Cendres
Taille de pierres siliceuses (sculpture...)	Taille, polissage	Pierres (plus ou moins siliceuses)

Index des tableaux et figures

Tableau 1 – <i>Atteintes cliniques des vascularites à ANCA selon le collège des enseignants d'immunopathologie, édition novembre 2018</i>	20
Tableau 2 – <i>Résumé de la littérature concernant les vascularites à ANCA et la silice cristalline</i>	28
Tableau 3 – <i>Résumé de la littérature concernant les vascularites à ANCA et l'amiante</i>	33
Tableau 4 – <i>Résumé de la littérature concernant les vascularites à ANCA et les solvants organiques</i>	34
Tableau 5 – <i>Résumé de la littérature concernant les vascularites à ANCA et les métiers de la ferme</i>	37
Tableau 6 – <i>Classification de la probabilité d'exposition à la silice selon l'ANSES et les grilles Matgéné</i>	59
Tableau 7 – <i>Classification de la fréquence d'exposition à la silice selon l'INRS</i>	59
Tableau 8 – <i>Classification de l'intensité d'exposition à la silice selon l'ANSES et les grilles Matgéné</i>	60
Tableau 9 – <i>Résumé du parcours du patient dans le cadre de l'étude ANCA Si</i>	62
Tableau 10 – <i>Description des métiers des patients pris en charge pour une vascularite à ANCA</i>	69
Tableau 11 – <i>Description globale des expositions professionnelles des patients atteints de vascularite à ANCA</i>	70
Tableau 12 – <i>Détail des expositions professionnelles à la silice chez les patients atteints de vascularite à ANCA</i>	74
Tableau 13 – <i>Rappel des critères d'expertise</i>	75
Tableau 14 – <i>Comparaison entre le groupe exposé à la silice et le groupe non exposé : d'un point de vue clinique</i>	78
Tableau 15 – <i>Comparaison entre le groupe exposé à la silice selon le niveau d'exposition et le groupe non exposé : d'un point de vue clinique</i>	79
Tableau 16 – <i>Comparaison des facteurs confusionnels entre le groupe exposé à la silice et le groupe non exposé</i>	80

Tableau 17 – <i>Comparaison entre le groupe exposé à la silice et le groupe non exposé : d'un point de vue professionnel.....</i>	82
Tableau 18 – <i>Comparaison entre le groupe exposé à la silice selon le niveau d'exposition et le groupe non exposé : d'un point de vue professionnel.....</i>	83
Tableau 19 – <i>Expositions extra-professionnelles potentielles à la silice chez les patients atteints de vascularite à ANCA.....</i>	84
Figure 1 – <i>Diagramme de flux : recrutement des patients pour l'étude ANCA Si.....</i>	66

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels 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 leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des 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 les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront 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. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui 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 déshonorée et méprisée si j'y manque. »