

Année 2018/2019

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Marine EUSTACHE

Né(e) le 26/09/1989 à La Rochelle (17)

ROLE DE L'EXPOSITION OCCUPATIONNELLE SUR LE DECLIN DE LA FONCTION RESPIRATOIRE
DE L'ATTEINTE INTERSTITIELLE DANS LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Présentée et soutenue publiquement le 20/09/2019 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT, Médecine Interne, Faculté de Médecine -
Tours

Membres du Jury :

Professeur Pierre-François DEQUIN, Thérapeutique, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Christian AGARD, Médecine Interne, Faculté de Médecine - Nantes

Professeur Laurent PLANTIER, Pneumologie, Faculté de Médecine - Tours

Directeur de thèse : Docteur Elisabeth DIOT, Médecine Interne - Tours



ROLE DE L'EXPOSITION OCCUPATIONNELLE SUR LE DECLIN DE LA FONCTION RESPIRATOIRE DE L'ATTEINTE INTERSTITIELLE DANS LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Résumé

Introduction : La pneumopathie interstitielle liée à la sclérodermie systémique (SSc-ILD) est la principale cause de décès au cours de la sclérodermie. L'exposition occupationnelle est impliquée dans la genèse et la gravité de la SSc, en particulier au niveau respiratoire. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'influence de l'exposition occupationnelle sur l'évolution de la fonction respiratoire chez les patients présentant une SSc-ILD.

Matériel et méthode : Étaient inclus dans cette étude rétrospective les patients atteints de SSc-ILD ayant bénéficié d'au moins 3 épreuves fonctionnelles respiratoires dans leur suivi, pris en charge au CHU de Tours entre 1998 et 2018. Le déclin de la capacité vitale fonctionnelle (CVF) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) étaient calculés linéairement dans le temps. L'exposition aux toxiques professionnels faisait appel à un questionnaire validé dans nos études antérieures. Un score d'exposition était calculé pour chaque patient.

Résultats : Cent huit patients dont 32 hommes (30%) ont été inclus. Trente-cinq patients (32%) avaient été exposés au tabac et 48 (44%) avaient une exposition occupationnelle. Les patients exposés étaient beaucoup plus fréquemment des hommes (30 hommes sur 32 contre 18 femmes sur 76, $p < 0,0001$) et étaient caractérisés par 1) une tendance à une atteinte cutanée plus extensive ($p = 0,06$), 2) un tabagisme cumulé plus important ($p = 0,002$) et 3) un déclin accéléré de la DLCO ($p = 0,01$) mais non de la CVF ($p = 0,7$). L'analyse multivariée n'identifiait pas d'association indépendante entre l'exposition occupationnelle et le déclin de la DLCO.

Conclusion : Parmi les patients atteints de SSc-ILD, les sujets de sexe masculin étaient caractérisés par un déclin accéléré de la DLCO. L'exposition occupationnelle ne semblait pas déterminer le déclin de la DLCO indépendamment du sexe.

Mots clefs : sclérodermie systémique, exposition occupationnelle, pneumopathie interstitielle, fonction respiratoire



Abstract

Background : Systemic scleroderma-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) is the leading cause of death in SSc. Occupational exposure is involved in the genesis and severity of SSc, particularly at the respiratory level.

Objective : The objective of our study was to evaluate the influence of occupational exposure on the evolution of respiratory function in patients with SSc-ILD.

Methods : Included in this retrospective study were patients with SSc-ILD who had at least 3 functional respiratory tests in their follow-up, managed at the University Hospital of Tours between 1998 and 2018. The decline in functional vital capacity (FVC) and carbon monoxide diffusion capacity (DLCO) were calculated linearly over time. Occupational exposure was based on a survey validated in our previous studies. An exposure score was calculated for each patient.

Results : One hundred and eight patients including 32 men (30%) were included. Thirty-five patients (32%) had been exposed to tobacco and 48 (44%) had occupational exposure. The exposed patients were much more frequently men (30 men out of 32 against 18 women out of 76, $p < 0.0001$) and were characterized by 1) a tendency to a more extensive cutaneous involvement ($p = 0.06$), 2) higher cumulative smoking ($p = 0.002$); and 3) accelerated decline in DLCO ($p = 0.01$) but not FVC ($p = 0.7$). Multivariate analysis did not identify an independent association between occupational exposure and decline in OLLD.

Conclusion : Among SSc-ILD patients, male subjects were characterized by an accelerated decline in DLCO. Occupational exposure did not seem to determine the decline of DLCO regardless of gender.

Key words : systemic sclerosis, occupational exposure, interstitial lung disease, pulmonary function



UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie

Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale

Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue

Pr Patrick VOUREC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014



PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL Pr. Dominique GOGA
Pr Alain GOUDEAU
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique



BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie



LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
POTIER Alain.....	Médecine Générale
ROBERT Jean.....	Médecine Générale



PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine..... Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUET Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine.....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure..	Génétique
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage – orthophonie
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale



MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe.....	Médecine Générale SAMKO
Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers
condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de
la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

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



Remerciements

A mon Président de Jury, Monsieur le Professeur François MAILLOT

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour le temps que vous passez au service des étudiants, pour nous apporter une formation de qualité. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A ma Directrice de Thèse, Madame le Docteur Elisabeth DIOT

Vous avez accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail mais aussi et surtout tout au long de mon internat. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre patience et tout ce que vous avez pu m'apprendre durant mes études. J'espère ce travail à la hauteur de vos espérances.

A Monsieur le Professeur Laurent PLANTIER, je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail mais aussi pour le temps que vous y avez consacré.

A Monsieur le Professeur Jean-François DEQUIN, je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Christian AGARD, je vous prie de recevoir mes sincères remerciements d'avoir accepté de juger mon travail, même si vous ne pouvez être présent.

A toute l'équipe de médecine interne de Tours, médicale et paramédicale, pour tous ses bons moments passés ensemble.

A mon conjoint, Simon, pour son soutien pendant toutes ces années, sa patience et sa gentillesse. Merci aussi pour son aide précieuse à la rédaction de cette thèse.

A ma maman, sans qui je ne serais jamais arrivée jusque-là, qui a toujours été un modèle pour moi et que j'espère rendre fière aujourd'hui.

A mes amies,

- Flo, Marion, Clémou, Patate et Lisa qui ont toujours été là malgré les nombreuses absences, et qui m'ont toujours soutenues
- Elo, Roxou et Tarti sans qui les années d'externat n'auraient pas eu la même « saveur »

A mes nombreux co internes,

- Maximichou, les parties de badminton et après
- Anne Laure, Cloclo, MC, Oliv ...
- La rhumateam



- Mes colocos d'un temps, Lulu, Valou et Moka

A Benjamin, qui s'est toujours montré disponible et attentif

A Monsieur le Pr HAMIDOU, et toute l'équipe de Nantes qui m'a accueilli à bras ouverts et avec qui je l'espère les prochaines années seront aussi enrichissantes que les dernières.



Table des matières

1. Abréviations	14
2. Introduction.....	15
3. Matériel et méthodes	16
3.1. Patients	16
3.1.1. Données clinico-biologiques	17
3.1.2. Échographie trans-thoracique.....	17
3.1.3. Évaluation de l'atteinte respiratoire	17
3.1.4. Évaluation de l'exposition aux facteurs occupationnels.....	19
3.1.5. Éthique	20
3.1.6. Analyses Statistiques	20
4. Résultats.....	21
4.1. Population totale	21
4.2. Caractéristique de la population totale/exposée/non exposée (Tableau 1)	21
4.3. Déterminants du déclin de la DLCO.....	24
4.3.1. Stratification par le sexe.....	25
4.3.2. Analyse multivariée	26
5. Discussion.....	26
6. Conclusion	32
7. Annexes.....	33
7.1. Annexe 1 : critères ACE/EULAR 2013 (3)	33
7.2. Annexe 2 : critères de Goh 2008 (10).....	33
7.3. Annexe 3 : Questionnaire exposition occupationnelle	34



1. Abréviations

ACR = American college of rheumatology

SSc = sclérodermie systémique

SSc-ILD = maladie pulmonaire infiltrante dans la sclérodermie systémique

ILD = maladie pulmonaire infiltrante

PR = phénomène de Raynaud

PA = paquet année

UD = ulcères digitaux

mRSS = score de Rodnan modifié

EFR = explorations fonctionnelles respiratoires

Anti topo I = anticorps anti-topoisomérase 1

ACA = anticorps anti-centromères

CVF = capacité vitale forcée

DLCO = capacité de diffusion du monoxyde de carbone

HTAP = hypertension artérielle pulmonaire

SDRA = syndrome de détresse respiratoire aigue

TCE = trichloréthylène

MMF = mycophénolate mofétil

AZA = azathioprine

MTX = methotrexate

2. Introduction

La sclérodémie systémique (SSc) est une pathologie auto-immune définie par une atteinte des petits vaisseaux et de la microcirculation et du tissu conjonctif, caractérisée par une fibrose et une oblitération vasculaire de la peau, du tractus gastro-intestinal, des poumons, du cœur et des reins (1). Le diagnostic est en général établi avec une haute spécificité, répondant aux critères de l'American College of Rheumatology (Annexe 1 : critères ACE/EULAR 2013 (3).

La classification, qui s'appuie sur l'extension cutanée, répondant à ce jour aux critères de Leroy (2), permet de distinguer deux sous-groupes : la forme cutanée limitée et la forme cutanée diffuse. Cette classification est maintenant adaptée aux nouvelles données de l'EULAR (3).

L'atteinte pulmonaire, l'extension cutanée diffuse et la présence d'anticorps anti-topoisomérases 1 sont en général associée aux facteurs de mauvais pronostic de la maladie (4). Par opposition, l'absence d'atteinte pulmonaire, l'extension cutanée limitée et la présence d'anticorps anti-centromères, qui sont souvent associés, sont des facteurs de bon pronostic. Chez les hommes, une association indépendante avec le sous-type cutané diffus, l'hypertension artérielle pulmonaire et l'atteinte cardiaque a été rapportée, toutes associées à une évolution plus sévère de la maladie et à un pronostic altéré (5). Si des avancées ont été faites dans le traitement de certaines atteintes d'organes, dont l'hypertension artérielle pulmonaire (6), l'atteinte pulmonaire infiltrante reste une complication grave, première cause de mortalité, (7-9). La prévalence de l'atteinte respiratoire est variable, de 16 à 96 % selon les méthodes de détection (8), et la durée de suivi des patients (9). Le diagnostic initial d'atteinte pulmonaire fait maintenant appel aux critères de Goh (Annexe 2). Ces derniers prennent en compte l'extension tomodensitométrique de l'atteinte parenchymateuse, avec, dans les cas intermédiaires, les données fonctionnelles respiratoires (CVF). Elle permet d'individualiser des atteintes limitées ou extensives (10), le pronostic vital étant lié à cette extension (11,12). De même les critères d'HTAP ne répondent plus aux données seules de l'échographie trans-thoracique mais s'appuient maintenant sur le cathétérisme droit.

La physiopathologie de la SSc est à ce jour mal élucidée et de mécanisme complexe, probablement multifactorielle. Sur un terrain génétiquement prédisposé, interviendrait un certain nombre de facteurs exogènes. Parmi ces derniers, les toxiques prennent actuellement une place de plus en plus prépondérante. La responsabilité de la silice cristalline est maintenant retenue, l'exposition de patients atteints de sclérodermie à cet agent s'inscrivant dans le cadre de pathologie à caractère professionnel. En effet, plusieurs études, dont notre étude cas-témoins (13) ont mis en évidence un lien entre exposition à la silice, avec ou sans silicose. Plusieurs auteurs avaient déjà soulevé cette hypothèse (14–16). Ces données ont été confortées par une méta-analyse de 2010 (17). De même, l'exposition à d'autres agents chimiques a elle aussi été rapportée par plusieurs auteurs (15,18,19). Notre équipe s'est particulièrement intéressée au rôle des facteurs professionnels et occupationnels dans la physiopathologie des maladies auto-immunes, principalement la SSc mais aussi le syndrome de Gougerot-Sjögren et dans une pathologie respiratoire particulière que représente la pneumopathie organisée (20). Dans les études témoins que nous avons menées (13,21,22) nous avons retrouvé un lien avec les expositions aux composants chimiques (solvants chlorés, résines epoxy, white spirit...), le risque étant lié non seulement à l'exposition elle-même, mais aussi corrélé à son intensité. De plus, concernant la SSc, nous avons retrouvé une relation entre exposition occupationnelle et sévérité de la maladie, définie par une atteinte cutanée diffuse, pulmonaire infiltrante et associée à la présence d'anticorps anti-topo 1 (21). Tenant compte de ces données, nous avons posé l'hypothèse que l'atteinte pulmonaire infiltrante des patients exposés aux facteurs occupationnels était de pronostic plus sévère que celle des patients non exposés. Pour ce faire, nous avons mené une étude rétrospective comportant notre cohorte historique de 1999 et 2002, et une seconde population incluant des patients suivis depuis 2016 et répondant aux critères actualisés d'atteinte respiratoire.

3. Matériel et méthodes

3.1. Patients

Les patients suivis dans le service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, entre 1999 et 2002, correspondant à notre cohorte « historique » et les patients suivis depuis, et ayant

été revus de 2016 à décembre 2018, ont été inclus. Ils présentaient tous une SSc répondant aux critères de l'ACR/EULAR (3) avec une atteinte pulmonaire infiltrante définie selon les critères de Goh (10) et devaient avoir bénéficié d'au minimum 3 épreuves fonctionnelles respiratoires au cours du suivi de leur pathologie infiltrante.

3.1.1. Données clinico-biologiques

Les données démographiques et les caractéristiques initiales et au cours du suivi ont été obtenues. Elles comprenaient : l'âge au diagnostic de SSc, le sexe, le nombre de critères ACR (3), le statut tabagique, le sous-type de SSc selon les critères de Leroy (2), la présence ou antécédents d'ulcères digitaux (UD), d'arthralgies, de myalgies, l'existence d'une atteinte digestive correspondant à un reflux gastro-œsophagien et une atteinte rénale. Le score cutané de Rodnan modifié initial (mRSS), la CRP, la durée de la maladie mesurée à partir de l'apparition du phénomène de Raynaud (PR) et à partir du premier symptôme hors phénomène de Raynaud (PR) ont été collectés. Le statut immunologique était précisé chez tous les patients (ACA, anti-topo 1 ou autres anticorps moins spécifiques). Les décès, leurs causes et les cancers ont été répertoriés.

3.1.2. Échographie trans-thoracique

Tous les patients avaient une échographie au diagnostic et au cours de suivi. Nous avons pris en compte la dernière ETT. Les données directes ou indirectes d'une éventuelles HTAP étaient recherchées (mesure de la pression d'artère pulmonaire systolique, mesure de la vitesse maximale de la fuite tricuspidiennne). Le diagnostic d'HTAP était confirmé dans un second temps par un cathétérisme cardiaque droit.

3.1.3. Évaluation de l'atteinte respiratoire

Épreuves fonctionnelles respiratoires :

Tous les patients ont bénéficié d'une épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) au diagnostic de SSc et au moins une fois au cours du suivi, à titre systématique et indépendamment de la date de survenue d'une éventuelle atteinte pulmonaire infiltrante. La capacité vitale forcée

(CVF) était mesurée par spirométrie, la capacité pulmonaire totale (CPT) par pléthysmographie. La capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) était mesurée par la technique en apnée (Jaegar, Adhesic, France). La valeur prédictive de la DLCO était corrigée pour l'hémoglobémie selon les recommandations de l'ERS (23). Les données fonctionnelles respiratoires étaient exprimées en pourcentage de la valeur prédictive calculée par les équations CECA 1993 (24). Les EFR prisent en compte dans notre étude étaient celles à partir du diagnostic de l'atteinte infiltrante.

Tomodensitométrie thoracique :

Tous les patients ont bénéficié d'un examen tomodensitométrique du thorax en coupe millimétrique (TDM). Quand plusieurs examens tomodensitométriques étaient disponibles, c'est le plus récent qui était évalué. La lecture a été réalisée par un médecin radiologue expérimenté en pathologie respiratoire et n'ayant pas connaissance du statut clinique des patients. Par ailleurs, les imageries ont été analysées et les aspects scannographiques définissant le syndrome interstitiel ont été relevés sur les différents niveaux de coupe et cotés en 0 (absence) ou 1 (présence) : rayon de miel, réticulations sous pleurales, bronchectasie de traction et lésions en verre dépoli.

Diagnostic de l'atteinte respiratoire :

L'atteinte pulmonaire infiltrante était évaluée et classée selon les critères de Goh (Annexe 2) (10). L'extension des lésions radiologiques était évaluée en pourcentage d'extension (à 5% près) sur 5 niveaux de coupes systématiques et reproductibles, puis la moyenne était calculée. L'atteinte était classée en forme limitée (extension des lésions inférieure ou égale à 10% du parenchyme pulmonaire) ou étendue (> 30%). Dans les cas intermédiaires (entre 11 et 30% d'extension), selon Goh, les données de la CVF permettaient de classer l'atteinte : l'atteinte était considérée comme extensive si la CVF était inférieure à 70% et limitée si la CVF était supérieure ou égale à 70%. Le diagnostic de l'ILD après le diagnostic hors RP correspondait à la durée entre le diagnostic hors RP et le diagnostic de l'atteinte infiltrante. La durée de l'ILD correspondait au temps entre le diagnostic de l'ILD et la dernière consultation de suivi.

3.1.4. Évaluation de l'exposition aux facteurs occupationnels

Tous les sujets ont accepté un entretien de 30 minutes avec un enquêteur entraîné et qui n'avait pas connaissance du statut respiratoire des patients. Un questionnaire structuré et fermé, validé dans nos études précédentes était proposé (7.3 Annexe 3 : Questionnaire exposition occupationnelle). Il recueillait les éléments suivants : caractéristiques socio-économiques et personnelles, et antécédents médicaux et professionnels complets. L'exposition à la poussière de silice, au silicium, au chlorure de vinyle, aux émanations de soudage, aux solvants organiques (chlorés et aromatiques), au white spirit, aux essences et aux pesticides a été particulièrement recherchées. L'intoxication tabagique (cotée en années-tabac), l'utilisation de médicaments, les facteurs occupationnels (jardinage, bricolage, nettoyage...) ont également été recherchés. L'exposition professionnelle était évaluée, en aveugle du statut clinique des patients, de manière rétrospective par un groupe d'experts (un médecin du travail et un hygiéniste industriel). Des évaluations semi-quantitatives de l'exposition étaient effectuées pour tous les sujets de l'étude, sur la base de la connaissance des experts en matière d'environnement de travail et de processus industriels. Toutes les périodes d'emploi de plus de 6 mois consécutifs étaient prises en compte. Un score d'exposition, validé et utilisé dans nos études antérieures, et similaire au score d'exposition de la matrice de «Matgéné», était calculé pour chaque période d'emploi au cours de laquelle le sujet a été exposé à chaque agent toxique (13,20,22). Ce score, pour un même agent toxique, tenait compte de la probabilité d'exposition (note de probabilité 0 = aucune exposition, 0,25 = exposition possible, 0,75 = exposition probable et 1 = exposition certaine), de l'intensité d'exposition (score d'intensité de 0 pour la non-exposition à 4 pour le niveau d'exposition le plus élevé), de la fréquence d'exposition (basée sur la durée du travail journalier : <10% = 0,05, 10–50% = 0,30 et > 50% = 0,75) et enfin de la durée d'exposition (en nombre d'années d'exposition). Enfin, le score d'exposition pour chaque période d'emploi était calculé comme suit : probabilité × intensité × fréquence × durée. Le score final cumulatif pour l'exposition à un agent toxique donné chez même sujet était exprimé par la somme des scores d'exposition à l'emploi, en tenant compte de toutes les périodes d'emploi. Les sujets ayant un score final cumulatif d'exposition > 1 ont été considérés comme présentant des niveaux d'exposition élevés. Par exemple, si un sujet était exposé au tétrachloroéthylène pendant 7 ans («7») et que cette exposition était certaine («1»),

d'intensité moyenne («2») et avec une fréquence de 10–50% (' 0,30 '), le score d'exposition était: $7 \times 1 \times 2 \times 0,30 = 4,2$. Si le sujet était par la suite exposé pendant une seconde période d'un an («1») et que l'exposition était probable («0,75»), d'intensité moyenne («2») et avec une fréquence inférieure à 10% (' 0,05 '), le score d'exposition pour cette seconde période était: $1 \times 2 \times 0,75 \times 0,05 = 0,075$. Le score final d'exposition cumulative pour cet agent était alors de $4,2 + 0,075 = 4,275$.

3.1.5. Éthique

Le consentement écrit a été obtenu de tous les sujets de l'étude, le groupe d'éthique d'aide à la recherche clinique du CHU de Tours ayant donné son approbation (projet 2008-096). Les fichiers informatiques créés ont été déclarés à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

3.1.6. Analyses Statistiques

Comparaison des patients exposés et non exposés

Les patients ont été divisés en 2 groupes, le groupe de patients exposés aux toxiques (score d'exposition > 0) et celui des patients non exposés (score d'exposition = 0). Les caractéristiques des deux groupes étaient comparées par le test de Student pour les variables continues et par le test du Chi2 pour les variables nominales. L'évolution dans le temps (déclin) des paramètres fonctionnels respiratoires (CVF et DLCO) était déterminée par le calcul de la pente de la droite de régression, et exprimée en valeur absolue (L.année⁻¹ pour la CVF, mmol.min⁻¹.kPa⁻¹.année⁻¹ pour la DLCO).

Identification des facteurs associés à un déclin accéléré de la DLCO

Le déclin de la DLCO chez les hommes a été comparé à celui des femmes par le test t de Student. Une association entre le déclin de DLCO et 1) le tabagisme cumulé et 2) l'âge au diagnostic de la sclérodermie a été recherchée par une analyse de corrélation (régression linéaire). Pour analyser l'impact relatif du sexe et de l'exposition occupationnelle sur le déclin de la fonction respiratoire, une analyse de régression multiple a été utilisée.

Toutes les variables qualitatives étaient exprimées en fréquences et pourcentages. Les variables continues étaient exprimées en moyenne et déviation standard. Une valeur de

p<0,05 était considéré comme significative. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Statview 5.0.

4. Résultats

4.1. Population totale

Entre 1998 et 2002 puis entre 2016 et 2018, 213 patients atteints de SSc selon les critères ACR/EULAR 2013 (3) ont été sélectionnés. Ils ont tous répondu au questionnaire d'exposition occupationnelle (Annexe 3 : Questionnaire exposition occupationnelle). Parmi ces patients, 138 avaient une atteinte respiratoire définie selon les critères de Goh (10). Nous avons exclu 30 patients qui avaient moins de 3 EFR dans leur suivi à partir du diagnostic de pneumopathie infiltrante. Au total 108 patients ont été analysés dans cette étude (Figure 1).

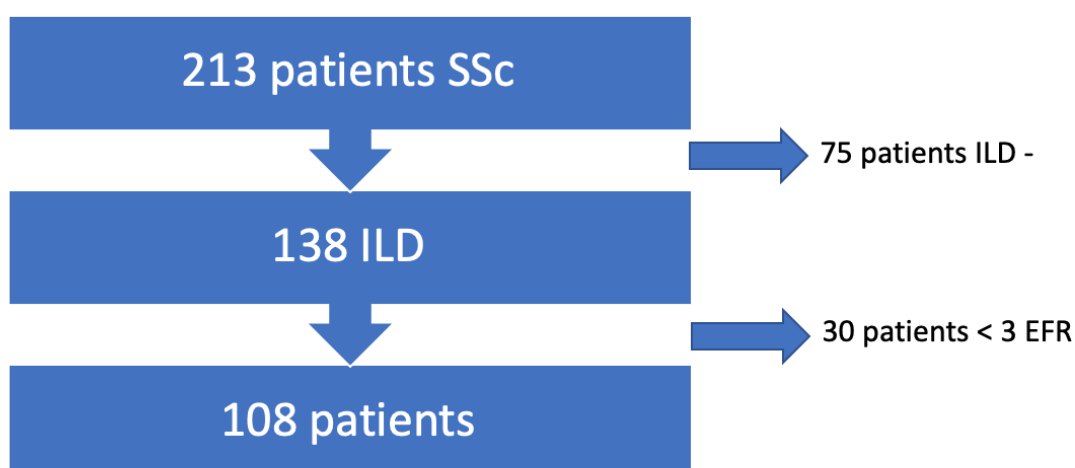


Figure 1 - FlowChart

4.2. Caractéristique de la population totale/exposée/non exposée (Tableau 1)

Parmi les 108 les patients inclus, 76 étaient des femmes (70 %) et 32 des hommes (30%). Trente-cinq patients sont décédés au cours du suivi (32%), 15 patients exposés et 20 non exposés. Quinze décès (43%) étaient en lien avec la sclérodermie (6 HTAP, 5 SSc-ILD, 2 crises rénales sclérodermiques, 1 dénutrition sévère dans le cadre d'une gastroparésie, 1 SDRA sur

hémorragie intra alvéolaire). Vingt patients (18 %) ont eu un cancer (5 cancers du sein, 4 adénocarcinomes pulmonaires, 2 carcinomes épidermoïdes de l'utérus, 2 myélomes, 1 LLC, 1 tumeur carcinoïde pulmonaire, 1 adénocarcinome rectal, 1 cancer du sein associé à un cancer ORL, 1 carcinome urothélial, 1 lymphome associé à un adénocarcinome pulmonaire, 1 cancer du pancréas). Trente-cinq patients avaient été exposés au tabac (32 %) dont 19 hommes et 16 femmes. Cinquante patients avaient une forme cutanée diffuse (46%) et 58 une forme cutanée limitée (54%). Le nombre de critères diagnostiques ACR/EULAR 2013 était en moyenne de 16,5. La durée moyenne de la maladie à partir du phénomène de Raynaud était de 21,1 +/- 13,3 ans et la durée moyenne de la maladie à partir du premier signe hors PR était de 13,9 +/- 8,4. Cinquante-trois patients avaient une atteinte articulaire (49%), 18 une atteinte musculaire (17%), 56 des ulcères digitaux (52%), 90 une atteinte digestive (83%) et 5 une atteinte rénale (5%). Le score de Rodnan modifié au diagnostic était en moyenne de 15,5 +/- 9,6. Le diagnostic d'HTAP avait été retenu après cathétérisme chez 18 patients (17%). Quarante-trois patients avaient des anti-topo 1 (40%) et 38 des ACA (35%). L'âge au diagnostic d'atteinte pulmonaire infiltrante était en moyenne de 56,9 +/- 13,9 ans. L'atteinte pulmonaire survenait en moyenne 3,9 +/- 6,3 années après le diagnostic de SSc et son suivi était de 9,1 +/- 6,8 ans. Il s'agissait en majorité d'atteinte interstitielle limitée, 67 (62%) versus 41 (38%) d'atteinte extensive. L'atteinte extensive pulmonaire selon Goh était en moyenne de 25 %. Parmi les patrons pulmonaires représentés, il y avait 80 verre dépoli (74%), 45 rayon de miel (42%), 68 bronchectasies (63%), 106 réticulations (98%). 913 EFR ont été récoltées, soit en moyenne 8,5 +/- 5,8 EFR par patient. La CVF initiale était de 99 %, et la DLCO 68 %. 45 patients ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur soit 42 % ; 31 % d'une corticothérapie, 21 % de Cyclophosphamide, 13 % de Methotrexate, 16 % de MMF et 6 % d'AZA. Un patient a bénéficié de Rituximab, un d'anti TNF, un de perfusion d'IgIV, deux patients de Nintedanib, un d'Imatinib, un d'une autogreffe de CSH et un d'une transplantation cardiaque.

Parmi la population totale, on comptait 48 patients exposés (44%) et 60 non exposés (56%). Il y avait une majorité d'hommes exposé 30 (63 %) contre 2 (3%) chez les patients non exposés (**p=0,0001**). Les patients non exposés étaient plus âgés au diagnostic de la SSc (55 +/- 14,9 ans contre 49,3 +/- 12,4 ans) (**p=0,03**). La durée de la maladie et la durée de la maladie au diagnostic à partir du phénomène de Raynaud étaient similaires dans les deux groupes. Il y avait plus de patients consommateurs de tabac dans le groupe exposé, 23

patients (48%) contre 12 patients (20 %) dans le groupe non exposé (**p=0,002**). On notait une tendance à la forme cutanée diffuse dans le groupe exposé, 27 patients (56%) contre 23 (38%) (p=0,06). Les deux groupes étaient comparables en termes d'atteinte articulaire, musculaire, digestive, rénale ou présence d'UD. L'auto-immunité était identique dans les deux groupes : 15 exposés versus 23 non exposés pour les ACA soit 31 et 38 % (p=0,44), 21 exposés versus 22 non exposés d'anti-topo 1 soit 44 et 37% (p=0,45). La CRP était identique dans le groupe exposé et non exposé (11,5 +/- 21,8 versus 7,2 +/- 15,6) (p=0,24). Cinq patients avaient une HTAP dans le groupe exposé, 13 dans le groupe non exposé (p=0,12). Quinze patients du groupe exposé sont décédés contre 20 dans le groupe non exposés (p = 0,81). On notait une tendance à un âge plus avancé au diagnostic d'ILD dans le groupe non exposé, 59,1 +/- 15,1 contre 54,4 +/-12 dans le groupe exposé (p=0,07). Le délai du diagnostic d'atteinte pulmonaire infiltrante après le diagnostic de SSc était identique entre les deux groupes (4,7 +/- 6,9 ans chez les patients exposés versus 3,1 +/- 5,7 ans chez les patients non exposés) (p=0,14) ainsi que la durée de suivi de la maladie infiltrante (8,6 +/- 6,2 chez les patients exposés et 9,5 +/- 7,2 chez les patients non exposés) (p=0,96). Il y avait autant d'atteinte pulmonaire limitée (30 versus 37) qu'extensive (18 versus 23) dans les deux groupes (p=0,92). Le pourcentage d'extension de la fibrose pulmonaire était lui aussi sans différence (26,4 +/- 20,9% dans le groupe exposé et de 24,8 +/- 18,7% dans le groupe non exposé) (p=0,88). Les différents patterns pulmonaires étaient représentés de manière équivalente dans les deux groupes : 71 versus 77 % de verre dépoli (p=0,49), 40 et 43 % de rayon de miel (p=0,69), 60 versus 65 % de bronchectasies (p=0,62) et 98 % de réticulations dans les deux groupes (p=0,87). Il y avait le même nombre d'EFR par patient dans les deux groupes (7,7 +/- 4,5 dans le groupe exposé et 9,1 +/- 6,6 dans le groupe non exposé) (p = 0,49). Les données de la fonction respiratoire étaient identiques dans les 2 groupes. La CVF initiale était en moyenne de 98,2 +/- 17,9% dans le groupe exposé, et 100,2 +/- 25,1% dans le groupe non exposé (p=0,82). La DLCO initiale était, elle aussi, sans différence, en moyenne de 70,5 +/- 20,9% chez les patients exposés et 66,5 +/- 21,2% chez les patients non exposés (p=0,38). On notait un déclin de la DLCO plus rapide chez les patients exposés (p=0,01) mais pas de la CVF (p=0,93) et plus rapide chez les hommes (p= 0,001). Les patients du groupe exposé et non exposé avaient reçu autant de traitement immunosuppresseur, 21 soit 44% versus 24 soit 40 % (p=0,69), toutes classes médicamenteuses confondues. Les patients exposés avaient une tendance à avoir bénéficié de plus de MMF (p=0,07).

		population totale (n=108)	exposé (n=48)	non exposé (n=60)	
age diagnostic SSc	moyenne +/-SD, en années	52,5 +/- 14,1	49,3 +/- 12,4	55,1 +/- 14,9	p = 0,03
sexe	homme, nb / %	32 / 30 %	30 / 63 %	2 / 3 %	p = 0,0001
durée de la maladie depuis PR	moyenne +/-SD, en années	21,1 +/- 13,3	19,6 +/- 11,9	22,3 +/- 14,4	p = 0,5
durée de la maladie hors PR	moyenne +/-SD, en années	13,9 +/- 8,4	14,2 +/- 9	13,8 +/- 7,9	p = 0,97
tabac	nb / %	35 / 32 %	23 / 48 %	12 / 20 %	p = 0,002
	moyenne +/-SD, PA	26,3 +/- 25,9	30,6 +/- 30	17,7 +/- 11,9	p = 0,18
type de SSc, cutanée limitée - diffuse	nb / %	58 / 54% - 50 / 46 %	21 / 44 % - 27 / 56 %	37 / 62 % - 23 / 38 %	p = 0,06
critères ACR/EULAR	moyenne +/-SD	16,5 +/- 4,2	16,9 +/- 4,1	16,2 +/- 4,3	p = 0,35
atteinte articulaire	nb / %	53 / 49 %	20 / 42 %	33 / 55 %	p = 0,17
atteinte musculaire	nb / %	18 / 17 %	10 / 21 %	8 / 13 %	p = 0,3
ulcères digitaux	nb / %	56 / 52 %	29 / 60 %	27 / 45 %	p = 0,11
atteinte digestive	nb / %	90 / 83 %	43 / 90 %	47 / 78 %	p = 0,12
atteinte rénale	nb / %	5 / 5 %	2 / 4%	3 / 5 %	p = 0,83
mRSS initial	moyenne +/-SD	15,5 +/- 9,6	17,4 +/- 10,4	13,6 +/- 8,5	p = 0,26
ACA	nb / %	38 / 35 %	15 / 31 %	23 / 38 %	p = 0,44
anti topo I	nb / %	43 / 40 %	21 / 44 %	22 / 37 %	p = 0,45
autres ac	nb / %	45 / 42 %	18 / 38 %	27 / 45 %	p = 0,43
CRP	moyenne +/-SD, mg/L	9,1 +/- 18,6	11,5 +/- 21,8	7,2 +/- 15,6	p = 0,24
age diagnostic ILD	moyenne +/-SD, en années	56,9 +/- 13,9	54,4 +/- 12	59,1 +/- 15,1	p = 0,07
diagnostic de l'ILD	moyenne +/-SD, en années	3,9 +/- 6,3	4,7 +/- 6,9	3,1 +/- 5,7	p = 0,14
durée de l'ILD	moyenne +/-SD, en années	9,1 +/- 6,8	8,6 +/- 6,2	9,5 +/- 7,2	p = 0,96
type d'ILD, atteinte limitée - extensive	nb / %	67/ 62% - 41 / 38 %	30 / 63 % - 18 / 38%	37 / 62% - 23 / 38 %	p = 0,92
% extension	moyenne +/-SD	25 +/- 19	26,4 +/- 20,9	24,8 +/- 18,7	p = 0,88
patern pulmonaire	verre dépoli, nb / %	80 / 74 %	34 / 71 %	46 / 77%	p = 0,49
	rayon de miel, nb / %	45 / 42 %	19 / 40 %	26 / 43 %	p = 0,69
	bronchectasies, nb / %	68 / 63 %	29 / 60 %	39 / 65 %	p = 0,62
	reticulation, nb / %	106 / 98 %	47 / 98 %	59 / 98 %	p = 0,87
EFR	moyenne +/-SD, par patient	8,5 +/- 5,8	7,7 +/- 4,5	9,1 +/- 6,6	p = 0,49
CVF initiale	moyenne +/-SD, en %	99 +/- 22	98,2 +/- 17,9	100,2 +/- 25,1	p = 0,82
DLCO initiale	moyenne +/-SD, en %	68 +/- 21	70,5 +/- 20,9	66,5 +/- 21,2	p = 0,38
déclin CVF	mL/min/mmHg/an	/	-0,54 +/- -1,125	-0,54 +/- -0,11	p = 0,93
déclin DLCO	mL/min/mmHg/an	/	-0,48 +/- 1	0,78 +/- 1,12	p = 0,01
HTAP	nb / %	18 / 17 %	5 / 10 %	13 / 22 %	p = 0,12
PAPS	moyenne +/-SD, en mmHg	38,7 +/- 22,1	37,4 +/- 18,2	39,6 +/- 24,7	p = 0,75
traitement immunosupresseur	nb / %	45 / 42 %	21 / 44 %	24 / 40 %	p = 0,69
corticothérapie	nb / %	33 / 31 %	13 / 27 %	20/ 33 %	p = 0,48
cyclophosphamide	nb / %	23 / 21 %	10 / 21 %	13 / 22 %	p = 0,91
MTX	nb / %	14 / 13 %	9 / 19 %	5 / 8 %	p = 0,11
MMF	nb / %	17 / 16 %	11 / 23 %	6 / 10 %	p = 0,07
AZA	nb / %	6 / 6 %	2 / 4 %	4 / 7 %	p = 0,57
cancer	nb / %	20 / 18 %	8 / 17 %	12 / 20 %	p = 0,65
décès	nb / %	35 / 32 %	15 / 31 %	20 / 33%	p = 0,81

Tableau 1 - Caractéristiques de la population totale, exposée et non exposée

4.3. Déterminants du déclin de la DLCO

Il n'a pas été observé d'association entre le déclin de la DLCO et 1) le tabagisme cumulé exprimé en PA, et 2) l'âge au diagnostic de la SSc (Tableau 2).

	R ²	p
Tabac (PA)	0.005	0.49
Age au diagnostic	0.005	0.45

Tableau 2 - Régression linéaire : absence d'association entre le déclin de la DLCO, le tabagisme cumulé et l'âge au diagnostic de SSc

En revanche, le déclin de la DLCO était plus important chez les hommes (-0.6+/-1.2 unités/an) par rapport aux femmes (0.017+/-1 U/an, **p=0.009**). Des analyses complémentaires ont été menées pour déterminer s'il existait une association entre le déclin de DLCO et l'exposition professionnelle, indépendamment du sexe. Compte-tenu de l'association massive du sexe masculin et du statut exposé ou non exposé, il n'a pas été possible d'explorer l'indépendance de l'association de ces variables catégorielles avec le déclin de la DLCO. Pour cette raison, les analyses ultérieures ont reposé sur la recherche d'associations entre d'une part le déclin de la DLCO, et d'autre part 1) l'exposition professionnelle sous la forme d'une variable continue (score d'exposition) et 2) le sexe.

4.3.1. Stratification par le sexe

Parmi les 76 patientes, 18 avaient une exposition professionnelle. Il n'existait pas d'association significative entre le score d'exposition et le déclin de la DLCO chez les femmes ($R^2 = 0.02$, $p=0.7$, Figure 2A). De même, il n'a pas été observé de relation significative entre le déclin de la DLCO et le score d'exposition chez les hommes ($R^2 = 0.07$, $p=0.14$, Figure 2B).

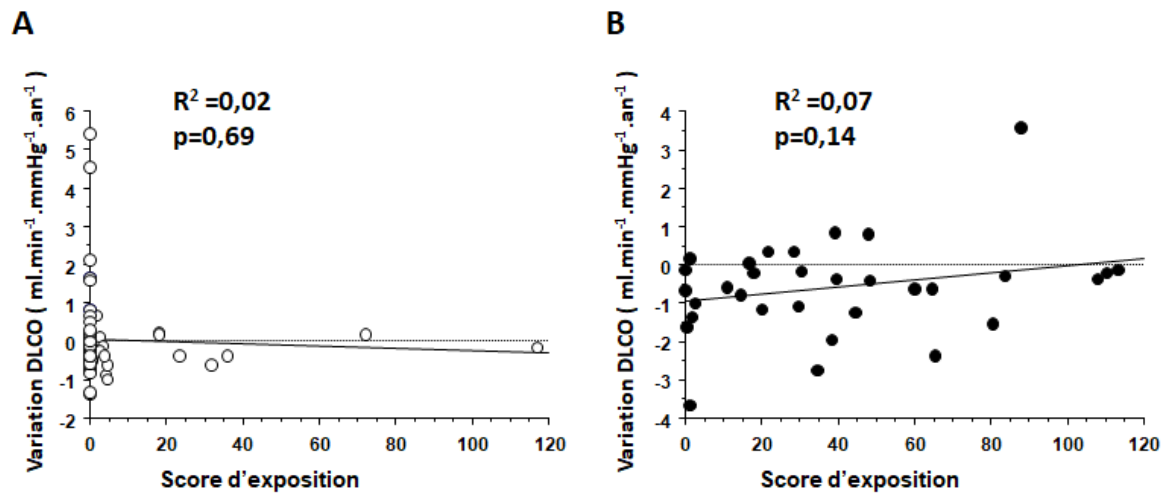


Figure 2 - Valeurs individuelles du déclin de la DLCO et du score d'exposition. A : Femmes. B : Hommes. Les valeurs de R^2 et p sont calculées par régression linéaire.

4.3.2. Analyse multivariée

Un modèle multivarié a été utilisé pour tester l'association entre d'une part le sexe masculin et le score d'exposition, et d'autre part le déclin de la DLCO. Comme montré dans le tableau 3, le seul déterminant associé au déclin de la DLCO dans une analyse multivariée était le sexe masculin, le score d'exposition n'atteignant pas la significativité (Tableau 3).

	Coefficient standardisé	p
Sexe	-0.324	0.006
Exposition (score)	0.128	0.27

Tableau 3 - Modèle multivarié testant l'association entre d'une part le sexe masculin et le score d'exposition, et d'autre part le déclin de la DLCO. Régression multiple

5. Discussion

Dans ce travail, nous avons mis en évidence que les hommes présentant une SSc-ILD et exposés aux toxiques avaient un déclin accéléré de la DLCO. L'exposition professionnelle ne semblait pas influencer sur le déclin de la DLCO indépendamment du sexe.

Notre cohorte, constituée de patients présentant une SSc avec atteinte pulmonaire infiltrante et exposition occupationnelle, est une des plus importantes cohortes descriptives. Les études font souvent appel à des méta-analyses qui ne permettent pas toujours une analyse homogène des résultats (17,25–27). Marie et al (19) en 2015 a comparé les données de l'atteinte respiratoire des patients exposés ou non aux solvants et/ou silice, mais il s'agissait d'un petit sous-groupe de patients. Notre travail, ciblé sur le suivi des patients avec atteinte respiratoire est, avec la cohorte de Le Gouellec et al (28) le seul sur une période très prolongée (13,9 années +/- 8,4) versus (6,4 années +/- 4,2 ans). La plupart des études concernant l'atteinte respiratoire s'intéresse à un suivi moyen de 1 à 5 ans, car le taux de progression de la SSc-ILD étant considéré comme plus rapide au cours des 12 premiers mois jusqu'aux cinq premières années d'activité de la maladie à partir desquelles l'évolution se fait en plateau (12,29). Ces données ont récemment été remises en question par deux études qui ont montré qu'en réalité ces résultats étaient liés à un biais de survie et que les patients progressaient de manière constante au cours de leur maladie (28,30). Le lien entre SSc et exposition aux toxiques est maintenant acquis à la suite d'études, dont des études cas-témoins (13,15,18)(19,31–33). Peu se sont intéressées au rôle de ces derniers sur la gravité de la maladie, en particulier l'atteinte respiratoire (19,21,33), ces deux derniers ne prenant en compte que l'exposition professionnelle. Dans notre travail, comme dans nos travaux précédents (13,20,22), l'exposition faisait appel à un questionnaire fermé, comportant d'une part les expositions professionnelles et d'autre part les expositions occupationnelles, ce qui permettait une détermination plus fine des agents toxiques. Notre groupe « patients exposés » était constitué en grande majorité d'hommes (30/48), de fumeurs (23/48), avec une tendance à une forme cutanée diffuse. Il n'y avait pas de lien avec la présence d'anti-topo I. Le lien « sexe masculin-forme cutanée diffuse-anti-topo 1 » est retrouvé dans la plupart des travaux, constituant pour certains, un critère de gravité de la maladie. Peu d'études se sont intéressées au phénotype de la SSc dans des cohortes uniquement d'hommes, retrouvant ces mêmes associations, mais sans prise en compte du biais probable de l'exposition (34–36). Dans une étude récente de la cohorte d'EUSTAR qui analysait l'effet du sexe sur le phénotype de la maladie incluant plus de 9 000 patients, le sexe masculin était associé à une maladie plus grave au départ, montrant davantage de sous-ensembles de SSc diffuse, d'ulcères digitaux, d'hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire et de dysfonction cardiaque (37). Cependant, dans cette étude, la durée moyenne de la maladie était de 8,5 ans. Une seconde étude de cohorte prospective a analysé les

phénotypes d'hommes et de femmes atteints de SSc depuis moins de 3 ans. Les hommes avaient un score de Rodnan plus élevé, plus de forme cutanée diffuse, plus d'anti Scl70, une maladie plus active, une CRP plus élevée, des CPK plus hauts, plus de fibrose pulmonaire évaluée par une CVF < 80 %. Après stratification sur la forme cutanée diffuse, seuls les anti topo 1 et les CPK ressortaient de manière significative. De plus, les hommes avec une forme cutanée limitée étaient plus graves que les femmes (38). Cependant, ces deux grosses études de cohorte ne prenaient en compte ni le tabac ni l'exposition professionnelle. Récemment, Becker et al ont montré dans leur étude que l'aggravation grave de la maladie - définie comme une défaillance d'organe sur une période de 12 ± 3 mois chez des patients atteints d'une SSc de forme cutanée diffuse était liée à l'âge, la présence d'UD, l'élévation de la CRP, la fibrose pulmonaire et la faiblesse musculaire. Il a aussi prouvé que l'élévation de la CRP jouait un rôle en tant qu'indicateur de la maladie active (39). Dans notre étude, les taux de CRP n'étaient pas différemment significativement dans les groupes exposés et non exposés. L'association « sexe masculin-exposition professionnelle » - voire « sexe masculin-exposition professionnelle-tabac » - et la présence d'une atteinte respiratoire est quasi constante (19,21,25,32). Un mécanisme synergique de l'exposition aux toxiques et au tabac a été proposé par certains (40,41). Freire et al (33) qui ont mené une revue de la littérature portant sur 254 SSc exposés à la silice ont noté que les patients exposés étaient pour 96% des hommes. Soixante-quinze pour cent des patients exposés dans l'étude de De Decker et al étaient des hommes, un lien fort avec l'exposition au tabac était par ailleurs retrouvé (42). La méta-analyse portant sur les études cas-contrôle de Kettaneh et al regardait la relation « exposition aux solvants et sexe » (25). Les 11 études retenues permettant d'analyser 1291 patients versus 3435 contrôles, mettaient ainsi en évidence un risque relatif beaucoup plus élevé chez l'homme que chez la femme ($p= 0,03$). Ces deux méta-analyses soulèvent l'hypothèse d'un lien renforcé entre SSc-exposition et sexe masculin. Ces mêmes associations étaient retrouvées chez Marie et al et Le Gouellec et al (19,28), mais le poids du sexe disparaissait en étude multivariée, ce qui n'était pas le cas dans notre travail. Il est possible que le groupe « exposition et atteinte respiratoire » très particulier représenté dans notre cohorte qui ne comporte presque que des hommes ne permette pas de telles conclusions ; l'analyse n'était par ailleurs pas possible dans le groupe non exposé, étant donné le très faible nombre d'hommes (2). L'extension de la fibrose pulmonaire était identique dans les deux groupes « exposés-non exposés ». Le diagnostic de l'atteinte respiratoire s'appuyait sur les nouveaux critères validés (10). Cette analyse, qui individualise

une forme extensive ou limitée de l'atteinte parenchymateuse, permet une meilleure approche pronostique, l'étendue de l'atteinte parenchymateuse ayant été rapportée comme un facteur de prédiction du déclin respiratoire et de la mortalité (12). Nos 2 groupes, exposés et non exposés, étaient homogènes au sein de cette classification établie, pour l'étude, au diagnostic de l'atteinte infiltrante. Il en était de même pour les paramètres fonctionnels respiratoires CVF et DLCO. Nous avons retrouvé une diminution significative de la DLCO au cours de l'évolution dans le groupe de patients exposés, qui étaient majoritairement des hommes. En revanche, aucune diminution de la CVF n'était notée. La diminution de ces 2 paramètres, associés ou indépendants, est utilisée comme marqueur de l'aggravation respiratoire et correspond à un pronostic plus sombre de la maladie. Les études réalisées dans le cadre plus général de la pneumopathie infiltrante, ne peuvent totalement s'adapter à la SSc. En effet, la physiologie respiratoire de la SSc fait appel à la fois à une vasculopathie et à un processus fibrosant avec un impact potentiel sur ces deux paramètres. Les études les plus anciennes considéraient la CVF comme marqueur de progression respiratoire (43–45). Malgré le manque d'études de validation dans la SSc-ILD et la variabilité des chiffres constatée par plusieurs auteurs (28,46), la CVF a longtemps été considérée comme paramètre d'efficacité thérapeutique, bien qu'étant contestée par certains (47). La TDM en coupes fines a permis un diagnostic plus précis et précoce de l'atteinte respiratoire. Les études récentes, qui font appel à ces nouveaux paramètres d'atteinte respiratoires, suggèrent que la DLCO est un facteur prédictif d'évolution défavorable plus sensible que la CVF (11,48,49). Ces données ont été confortées dans l'étude de suivi de Le Gouellec et al (28), où seul un déclin de la DLCO était noté au cours de l'évolution de l'ILD, sans modification de la CVF. Ces mêmes résultats ont été retrouvés dans notre étude, tout en tenant compte de l'interprétation de la DLCO. Celle-ci doit en effet se faire en fonction des facteurs de confusion que sont le tabac, l'HTAP et les ulcères digitaux. Nous nous sommes affranchis de ce biais, n'ayant pas mis en évidence de différence statistiquement significative de ces paramètres dans les 2 groupes. Le déclin plus rapide de la DLCO dans le groupe exposé, était, lors de l'analyse univariée, lié au sexe masculin et à l'exposition, le tabagisme n'intervenant pas. L'analyse en régression multivariée a retrouvé le poids uniquement du sexe masculin. L'analyse portant uniquement chez les femmes dans les deux groupes n'a pas permis de retrouver l'effet de l'exposition sur le déclin de la DLCO. Cette analyse n'était pas possible pour les hommes, seuls 2 d'entre eux étant non exposés. Enfin, l'analyse faite en tenant compte des scores d'exposition ne trouvait pas de relation

avec la baisse de la DLCO. A l'opposé, dans l'étude de Le Gouellec et al, il n'y avait pas d'impact du sexe masculin sur le déclin de la DLCO (28). Les paramètres respiratoires ont été antérieurement étudiés au cours du vieillissement physiologique du poumon, il a été mis en évidence une diminution de 0,06 à 0,18 mL/min/mmHg/an pour la DLCO chez la femme et de 0,2 à 0,32 mL/min/mmHg/an pour la DLCO chez l'homme (50,51). Une étude plus récente retrouvait une diminution de la DLCO plus importante chez la femme comparativement à l'homme (52). Nous ne pouvons donc conclure à l'impact de l'exposition sur la dégradation respiratoire indépendamment du sexe masculin. Des travaux, portant uniquement sur un groupe de patients hommes non exposés pourraient peut-être répondre à cette question, mais ce profil de patients est rare.

La responsabilité de la silice cristalline a été soulevée dès 1914 par Bramwell et al chez des tailleurs de pierre (53) puis en 1957 chez des mineurs d'or exposés à la silice (54). Par la suite, deux études de cas ont été publiées et ont retrouvé cette association (14,15). Plus récemment, Englert et al (16) et Diot et al (13) ont confirmé ces résultats. Enfin, deux méta-analyses ont permis d'asseoir la relation exposition à la silice-SSc. L'étude de McCormic et al (17) (3 études de cohorte, 9 études cas-témoins, 3 études de mortalité) et celle de Rubio-Rivas et al (27) (4 cohortes, 15 cas-témoins) retrouvaient, uniquement chez les hommes pour la première (17), une association statistiquement significative entre SSc et exposition à la silice cristalline, le risque relatif étant estimé à 3,2. L'association SSc et exposition à d'autres agents toxiques a fait l'objet de travaux plus récents. Les études cas-témoins de Nietert et al (55), Bovenzi et al (56), Diot et al (13) et Marie et al (57), ont retrouvé un lien avec les solvants organiques, particulièrement le trichloréthylène et les solvants chlorés. Ces données ont fait l'objet de méta-analyses (58), estimant le risque relatif à 2,91. Pour les autres agents, les résultats sont moins solides. Nous avons retrouvé, comme dans la méta-analyse de Rubio-Rivas et al (27) un lien avec les résines époxy. Enfin, les fumées de soudage ont été incriminées dans 3 études (13,57,59). Les études qui s'intéressent au lien entre exposition et présentation de la SSc sont plus rares. Les patients exposés à la silice et/ou aux solvants présentent, pour un grand nombre d'auteurs, une association forte avec une atteinte cutanée diffuse et la présence d'anti-topo 1 (18,19,21,33). Ce lien est particulièrement retrouvé pour l'atteinte pulmonaire infiltrante. Une étude ancienne de Rustin et al trouvait déjà, chez 16 des 17 patients SSc exposés à la silice, une fibrose pulmonaire bi basale (60). Les données plus récentes de notre étude (21) puis Marie et al (57) et enfin la méta-analyse de Freire et al (33) confortaient ce lien. En ce qui concerne la

relation SSc-sexe-exposition professionnelle, de rares hypothèses ont été avancées (32,61). La production hormonale différente entre l'homme et la femme d'une part, et le système d'histo-compatibilité, par analogie à ce qui est constaté dans le rejet de greffe contre l'hôte, pourraient intervenir (62). Le mécanisme physiopathologique des toxiques sur la genèse de la SSc et ses complications n'est actuellement pas totalement expliqué. Les études de laboratoire effectuées dans des modèles animaux et chez l'homme portent principalement sur la physiopathologie de la silicose (63,64). La silice serait responsable de modifications de la réponse cellulaire et humorale, avec dépression de la réponse T. Le développement de lymphocytes auto-réactifs causerait la mort cellulaire par apoptose et nécrose, et par stimulation de la production de macrophages, d'interleukine 1, de PDGF et de fibronectine (65). Plusieurs auteurs suggèrent que les microparticules de quartz inhalé seraient responsables d'une telle réponse au sein du poumon profond (66,67). Certaines études de biologie moléculaire ont également soulevé le rôle pathogénique de la silice en tant que cofacteur potentiel de la SSc (63). Pour les solvants, la pénétration se ferait à la fois par voie transcutanée et inhalée (56,68) favorisant ainsi la réponse auto-immune humorale et cellulaire et stimulant la production de protéines profibrosantes et de facteurs de croissance à l'origine de la SSc. Le chlorure de vinyl, agent très volatile, augmente l'immunogénicité cellulaire, active les CD8 et la déposition du collagène dans la peau. Le trichloréthylène, comme pour le syndrome de Good Pasture, pourrait favoriser la production d'anticorps contre la membrane basale alvéolaire (69). Plus intéressant encore, le trichloréthylène (TCE) aurait un impact sur la vasculopathie. Le TCE modifie la fonction de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) pour altérer la prolifération endothéliale stimulée par le VEGF. La génération d'oxyde nitrique eNOS joue un rôle important dans la prolifération des cellules endothéliales, considérée comme essentielle pour la croissance et le développement normaux des vaisseaux sanguins, ainsi que pour la vasodilatation (70). Il inhibe par ailleurs la recapture et le métabolisme de la sérotonine (5H-T) chez le rat (71,72). L'accumulation de 5 HT, outre ses effets connus de vasoconstriction, exercerait une action mitogène et co-mitogène sur les cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire et entraîner des effets secondaires cardiovasculaires tels que la vasoconstriction, le remodelage vasculaire et la thrombose (73).

Notre travail a des limites, notamment le fait que ce soit une étude rétrospective avec un suivi long, avec potentiellement une perte des données. Notre questionnaire peut être à l'origine d'un biais de mémorisation. Par ailleurs, la CVF peut être faussement normale dans

un petit groupe particulier de patients avec fibrose-emphysème, retrouvée notamment chez les fumeurs.

6. Conclusion

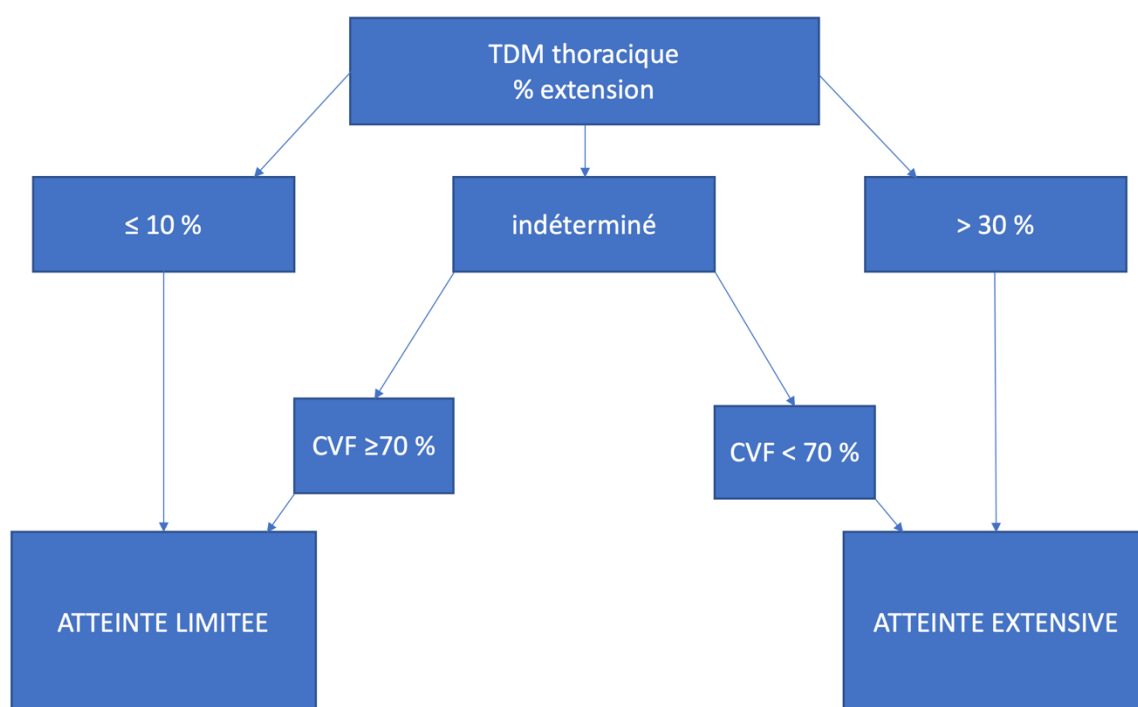
Notre travail avait pour but de déterminer l'impact de l'exposition occupationnelle sur la dégradation de la fonction respiratoire des patients SSc avec atteinte pulmonaire infiltrante. Seul un déclin accéléré de la DLCO était retrouvé dans le groupe exposé, constitué en majorité d'hommes. Ce paramètre est considéré comme le plus solide pour juger de la dégradation respiratoire dans la SSc. Cependant, l'exposition occupationnelle ne semblait pas déterminer le déclin de la DLCO indépendamment du sexe. Pour s'affranchir de l'effet sexe, des études devraient être menées chez des patients hommes non exposés, ce qui semble difficile étant donné la faible représentation de ces derniers.

7. Annexes

7.1. Annexe 1 : critères ACE/EULAR 2013 (3)

Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
Télangiectasies		2
Anomalies capillaroscopiques		2
Atteinte pulmonaire	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifique de la ScS	Anti-topoisomérase I Anticorps anti-centromères Anti-ARN polymérase de type III	3

7.2. Annexe 2 : critères de Goh 2008 (10)



7.3. Annexe 3 : Questionnaire exposition occupationnelle

Nom : Prénom : N° Anonymat :

Date de naissance :/...../.....

Adresse complète :

.....

Téléphone :

>.....

.....

N° Anonymat :

Sexe : ☐ Masculin ☒ Féminin

Dans les 5 ans avant le début de la maladie :

- Avez-vous vécu à moins de 5 km d'un aéroport international ? ☐ Oui ☐ Non
- Avez-vous vécu à moins de 5 km d'une mine ou carrière de roche ? ☐ Oui ☐ Non
- Vivez-vous dans une ville de plus de 200 000 habitants ? ☐ Oui ☐ Non

Antécédents médicaux, chirurgicaux, gynéco-obstétricaux : (dates des grossesses)

Antécédents d'infection virale (VHB, VHC, VIH, HTLV-1, EBV, Cocsakie, HTLV-1 ...) :

Antécédents familiaux de maladie auto-immune ou de syndrome de Sjögren :

Maladie et traitements actuels (autres que le syndrome de Sjögren) :

Contraception : Traitement hormonal substitutif de la ménopause :

.....

Tabac : Fumeur : ☐ Non ☐ Oui ; Paquets-années :

Ancien fumeur : ☐ Non ☐ Oui ; Paquets-années :

Date d'arrêt :

N° Anonymat :

Port de lentille de contact : ☐ Oui ☐ Non

Port de prothèse mammaire : ☐ Oui ☐ Non

Port de prothèse testiculaire ☐ Oui ☐ Non Autre prothèse :

Pratique de teintures capillaires, permanentes, coloration ou décolorations :

- ☐ Jamais
- ☐ Moins d'une fois par trimestre
- ☐ Au moins une fois par trimestre

- ☐ Au moins une fois par mois
- ☐ Au moins une fois par semaine

Utilisation de cabine U.V. (ultra violet) :

- ☐ Jamais
- ☐ Moins d'une fois par trimestre
- ☐ Au moins une fois par trimestre
- ☐ Au moins une fois par mois
- ☐ Au moins une fois par semaine

Catégorie socio-professionnelle :

- ☐ Agriculteur exploitant
- ☐ Employé de bureau
- ☐ Employé de commerce
- ☐ Ouvrier
- ☐ Cadre, agent de maîtrise, technicien
- ☐ Personnel de service ou autre (santé, éducation, action sociale...)
- ☐ Professions libérales
- ☐ Clergé, armée, police

N° Anonymat :

Indiquer ici l'intitulé de tous vos emplois et poste de travail (en étant le plus exhaustif possible) :

1/ Période du au

Prévention technique au poste de travail : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Protection individuelle respiratoire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Par gants : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Oculaire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Buccale : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

2/ Période du au

Prévention technique au poste de travail : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Protection individuelle respiratoire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Par gants : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Oculaire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Buccale : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

3/ Période du au

Prévention technique au poste de travail : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Protection individuelle respiratoire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Par gants : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Oculaire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Buccale : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

4/ Période du au

Prévention technique au poste de travail : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Protection individuelle respiratoire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Par gants : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Oculaire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Buccale : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Tableau 3 : Questionnaire d'exposition occupationnel

N° Anonymat :

5/ Période du au

Prévention technique au poste de travail : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Protection individuelle respiratoire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Par gants : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Oculaire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Buccale : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

6/ Période du au

Prévention technique au poste de travail : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Protection individuelle respiratoire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Par gants : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Oculaire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Buccale : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

7/ Période du au

Prévention technique au poste de travail : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Protection individuelle respiratoire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Par gants : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Oculaire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Buccale : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

8/ Période du au

Prévention technique au poste de travail : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Protection individuelle respiratoire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Par gants : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Oculaire : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
 Buccale : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

N° Anonymat :

Loisirs et environnement :

Utilisez-vous ou avez-vous utilisé régulièrement (au moins une fois par semaine) durant vos loisirs ?

Colles, vernis, peintures, encres : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Si oui, pendant combien d'année ?

Essence, diluants, dégraissant, solvants : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Exemple : white spirit ou essence de térébenthine

Si oui, pendant combien d'année ?

Pesticides (engrais, insecticides, désherbants ...) : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Si oui, pendant combien d'année ?

Résines pour la fabrication de skis,

surfs, raquette, planche à voile, bateau : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Si oui, pendant combien d'année ?

Produits pour le développement des photographies : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Si oui, pendant combien d'année ?

Outils vibrants portés à la main : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Exemple : perceuse à percussion, meuleuses, scies à chaînes, tronçonneuse, débroussailleuses ...)

Si oui, pendant combien d'année ?

Applications de crème sur le visage : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Si oui, pendant combien d'année ?

Noms de produits utilisés :

Application cutanée autre que le visage : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

Si oui, pendant combien d'année ?

Noms de produits utilisés :

Matériaux susceptibles de dégager des poussières : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas

N° Anonymat :

Avez-vous été expos à l'un des produits suivants durant l'exercice de votre profession, et si oui pendant combien de temps : COCHER LA REPONSE EXACTE

	OUI	NON	NE SAIT PAS	DUREE
Silice				
Silicone				
Trichloréthylène				
Perchloréthylène Tétrachloroéthylène				
Trichloréthane (baltane)				
Benzène				
Toluène				
White Spirit				
Naphta-N-hexane				
Héxachlorétane				
Chlorure de vinyle				
Résine époxy				

Pesticides				
Fumée de soudure				
Poussière de : Mortier Craie Céramique Plâtre Bois Filtre de bois				
Métaux				
Autres :				

MERCI DE VOTRE PARTICIPATION

1. Masi AT, Subcommittee For Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980 May;23(5):581–90.
2. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001 Jul;28(7):1573–6.
3. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737–47.
4. Medsger TA, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol.* 1999 Oct;26(10):2159–67.
5. Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airò P, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):163–9.
6. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1327–39.
7. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1897–905.
8. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2011 Mar 1;10(5):248–55.
9. Panopoulos S, Bournia V-K, Konstantonis G, Fragiadaki K, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Predictors of morbidity and mortality in early systemic sclerosis: Long-term follow-up data from a single-centre inception cohort. *Autoimmun Rev.* 2018 Aug;17(8):816–20.
10. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jun;177:1248–54.
11. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis: PULMONARY FUNCTION TRENDS IN SSc-ASSOCIATED ILD. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Aug;69(8):1670–8.
12. Moore OA, Goh N, Corte T, Rouse H, Hennessy O, Thakkar V, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology.* 2013 Jan 1;52(1):155–60.
13. Diot E, Lesire V, Guilmot J, Metzger M, Pilore R, Rogier S, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case–control study. *Occup Environ Med.* 2002 Aug;59(8):545–9.
14. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Nizdo EH, Churchill AR, Zeiss EA. Silica, silicosis, and progressive systemic sclerosis. *Br J Ind Med.* 1985 Dec;42(12):838–43.
15. Bovenzi M, Barbone F, Betta A, Tommasini M, Versini W. Scleroderma and occupational exposure. *Scand J Work Environ Health.* 1995 Aug;21(4):289–92.
16. Englert H, Small-McMahon J, Davis K, O'Connor H, Chambers P, Brooks P. Male systemic sclerosis and occupational silica exposure-a population-based study. *Aust N Z J Med.* 2000 Apr;30(2):215–20.
17. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010 Oct;83(7):763–9.
18. Nietert PJ, Sutherland SE, Silver RM, Pandey JP, Knapp RG, Hoel DG, et al. Is occupational organic solvent exposure a risk factor for scleroderma? *Arthritis Rheum.* 1998 Jun;41(6):1111–8.

19. Marie I, Menard J-F, Duval-Modeste A-B, Joly P, Dominique S, Bravard P, et al. Association of occupational exposure with features of systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Mar;72(3):456–64.
20. Jobard S, Chaigne B, Marchand-Adam S, Lasfargues G, Diot E. Organizing pneumonia and occupational and environmental risk factors: a case-control study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2017 Nov;90(8):865–71.
21. Magnant J, de Monte M, Guilmot J-L, Lasfargues G, Diot P, Asquier E, et al. Relationship between occupational risk factors and severity markers of systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2005 Sep;32(9):1713–8.
22. Chaigne B, Lasfargues G, Marie I, Hüttenberger B, Lavigne C, Marchand-Adam S, et al. Primary Sjögren's syndrome and occupational risk factors: A case-control study. *J Autoimmun*. 2015 Jun;60:80–5.
23. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005 Oct;26(4):720–35.
24. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993 Mar;6 Suppl 16:5–40.
25. Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chayet C, Tolédano C, Fabre B, et al. Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *J Rheumatol*. 2007 Jan;34(1):97–103.
26. Barragán-Martínez C, Speck-Hernández CA, Montoya-Ortiz G, Mantilla RD, Anaya J-M, Rojas-Villarraga A. Organic Solvents as Risk Factor for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 Dec 19 [cited 2019 Mar 10];7(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3526640/>
27. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017 Mar;36(3):569–82.
28. Le Gouellec N, Duhamel A, Perez T, Hachulla A-L, Sobanski V, Faivre J-B, et al. Predictors of lung function test severity and outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Kuwana M, editor. *PLOS ONE*. 2017 Aug 1;12(8):e0181692.
29. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul 1;66(7):940–4.
30. Guler SA, Winstone TA, Murphy D, Hague C, Soon J, Sulaiman N, et al. Does Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Burn Out? Specific Phenotypes of Disease Progression. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2018 Sep 6 [cited 2018 Oct 8]; Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201806-362OC>
31. Maître A, Hours M, Bonnetterre V, Arnaud J, Arslan MT, Carpentier P, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2395–401.
32. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jun;66(6):754–63.
33. Freire M, Alonso M, Rivera A, Sousa A, Soto A, Gómez-Sousa JM, et al. Clinical peculiarities of patients with scleroderma exposed to silica: A systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Dec 1;45(3):294–300.
34. Simeón CP, Castro-Guardiola A, Fonollosa V, Armadans L, Clemente C, Solans R, et al. Systemic sclerosis in men: clinical and immunological differences. *Br J Rheumatol*. 1996 Sep;35(9):910–1.
35. Gaultier J-B, Hot A, Cathébras P, Grange C, Ninet J, Rousset H. [Systemic sclerosis in men]. *Rev Med Interne*. 2008 Mar;29(3):181–6.

36. Nashid M, Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, Maranian P, Seibold J, et al. Gender and ethnicity differences in patients with diffuse systemic sclerosis--analysis from three large randomized clinical trials. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011 Feb;50(2):335–42.
37. Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airò P, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):163–9.
38. Carreira PE, Carmona L, Joven BE, Loza E, Andreu JL, Riemekasten G, et al. Gender differences in early systemic sclerosis patients: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR) database. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Aug;36 Suppl 113(4):68–75.
39. Becker M, Graf N, Sauter R, Allanore Y, Curram J, Denton CP, et al. Predictors of disease worsening defined by progression of organ damage in diffuse systemic sclerosis: a European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun 21;
40. Chaudhary P, Chen X, Assassi S, Gorlova O, Draeger H, Harper BE, et al. Cigarette Smoking is not a Risk Factor for Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3098–102.
41. Dumas O, Despreaux T, Perros F, Lau E, Andujar P, Humbert M, et al. Respiratory effects of trichloroethylene. *Respir Med*. 2018;134:47–53.
42. De Decker E, Vanthuyne M, Blockmans D, Houssiau F, Lenaerts J, Westhovens R, et al. High prevalence of occupational exposure to solvents or silica in male systemic sclerosis patients: a Belgian cohort analysis. *Clin Rheumatol*. 2018 Jul;37(7):1977–82.
43. Schneider PD, Wise RA, Hochberg MC, Wigley FM. Serial pulmonary function in systemic sclerosis. *Am J Med*. 1982 Sep;73(3):385–94.
44. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology*. 2008 Oct 1;47(Supplement 5):v59–61.
45. Khanna D, Brown KK, Clements PJ, Elashoff R, Furst DE, Goldin J, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease-proposed recommendations for future randomized clinical trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Apr;28(2 Suppl 58):S55-62.
46. Kafaja S, Clements PJ, Wilhalme H, Tseng C-H, Furst DE, Kim GH, et al. Reliability and minimal clinically important differences of forced vital capacity: Results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 01;197(5):644–52.
47. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum*. 1997 Jul;40(7):1229–36.
48. Moore OA, Proudman SM, Goh N, Corte TJ, Rouse H, Hennessy O, et al. Quantifying change in pulmonary function as a prognostic marker in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Aug;33(4 Suppl 91):S111-116.
49. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708–19.
50. Butler C, Kleinerman J. Capillary density: alveolar diameter, a morphometric approach to ventilation and perfusion. *Am Rev Respir Dis*. 1970 Dec;102(6):886–94.
51. Guénard H, Marthan R. Pulmonary gas exchange in elderly subjects. *Eur Respir J*. 1996 Dec 1;9(12):2573–7.
52. Rouatbi S, Dardouri K, Farhat Ouahchi Y, Ben Mdella S, Tabka Z, Guenard H. [Aging of the lung parenchyma]. *Rev Mal Respir*. 2006 Nov;23(5 Pt 1):445–52.
53. Bramwell B. Diffuse Sclerodermia. *Edinb Med J*. 1914 May;12(5):387–401.

54. Erasmus LD. Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *South Afr J Lab Clin Med Suid-Afr Tydskr Vir Lab- En Kliniekw.* 1957 Sep;3(3):209–31.
55. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Nov;12(6):520–6.
56. Bovenzi M, Barbone F, Pisa FE, Betta A, Romeo L, Tonello A, et al. A case-control study of occupational exposures and systemic sclerosis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004 Jan;77(1):10–6.
57. Marie I, Gehanno J-F, Bubenheim M, Duval-Modeste A-B, Joly P, Dominique S, et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014 Feb;13(2):151–6.
58. Aryal BK, Khuder SA, Schaub EA. Meta-analysis of systemic sclerosis and exposure to solvents. *Am J Ind Med.* 2001 Sep;40(3):271–4.
59. Fessel WJ. Scleroderma and welding. *N Engl J Med.* 1977 Jun 30;296(26):1537.
60. Rustin MH, Bull HA, Ziegler V, Mehlhorn J, Hausteiu UF, Maddison PJ, et al. Silica-associated systemic sclerosis is clinically, serologically and immunologically indistinguishable from idiopathic systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 1990 Dec;123(6):725–34.
61. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2007 Feb;28(1):1–6.
62. Ruzek MC, Jha S, Ledbetter S, Richards SM, Garman RD. A modified model of graft-versus-host-induced systemic sclerosis (scleroderma) exhibits all major aspects of the human disease. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1319–31.
63. Pollard KM. Silica, Silicosis, and Autoimmunity. *Front Immunol [Internet].* 2016 Mar 11 [cited 2019 Jul 21];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786551/>
64. Bates MA, Brandenberger C, Langohr I, Kumagai K, Harkema JR, Holian A, et al. Silica Triggers Inflammation and Ectopic Lymphoid Neogenesis in the Lungs in Parallel with Accelerated Onset of Systemic Autoimmunity and Glomerulonephritis in the Lupus-Prone NZBWF1 Mouse. *PloS One.* 2015;10(5):e0125481.
65. Hausteiu UF, Anderegg U. Pathophysiology of scleroderma: an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 1998 Jul;11(1):1–8.
66. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002 Mar;81(2):139–53.
67. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 2017 Oct 7;390(10103):1685–99.
68. Goldman JA. Connective tissue disease in people exposed to organic chemical solvents: systemic sclerosis (scleroderma) in dry cleaning plant and aircraft industry workers. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 1996 Aug;2(4):185–90.
69. Yoshida S, Torikai K. The effects of warfarin on calcinosis in a patient with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1993 Jul;20(7):1233–5.
70. Ou J, Ou Z, McCarver DG, Hines RN, Oldham KT, Ackerman AW, et al. Trichloroethylene decreases heat shock protein 90 interactions with endothelial nitric oxide synthase: implications for endothelial cell proliferation. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* 2003 May;73(1):90–7.
71. Hede AR, Post C. Trichlorethylene and halothane inhibit uptake of 5-hydroxytryptamine in the isolated perfused rat lung. *Biochem Pharmacol.* 1982 Feb 1;31(3):353–8.
72. Hede AR, Berglund BG, Post C. Trichloroethylene and halothane inhibit uptake and metabolism of 5-hydroxytryptamine in rat lung slices. *Pharmacol Toxicol.* 1987

Sep;61(3):191–4.

73. Cohen-Kaminsky S, Hautefort A, Price L, Humbert M, Perros F. Inflammation in pulmonary hypertension: what we know and what we could logically and safely target first. *Drug Discov Today*. 2014 Aug;19(8):1251–6.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

DOCTORAT en MEDECINE

Diplôme d'Etat

D.E.S. de « Médecine interne »

Présentée et Soutenue le 20 septembre 2019

Dépôt de sujet de thèse, proposition de jury,

NOM: EUSTACHE

Prénoms: Marine

Date de naissance: 26/09/1989

Nationalité : française

Lieu de naissance: LA ROCHELLE, 17000

Domicile: 20 rue de l'ouest 44100 NANTES

Téléphone : 0622538627

Directeur de Thèse : Docteur Elisabeth DIOT, Médecine interne, PH, CHU, Tours

Titre de la Thèse : Rôle de l'exposition occupationnelle sur le déclin de la fonction respiratoire de l'atteinte interstitielle la sclérodémie systémique

JURY¹

Président : Professeur François MAILLOT, Médecine interne, Faculté de médecine – Tours

Membres :

Professeur Pierre-François DEQUIN, Thérapeutique, Faculté de médecine – Tours

Professeur Mohamed HAMIDOU, Médecine interne, Faculté de médecine - Nantes

Professeur Laurent PLANTIER, Pneumologie, Faculté de médecine – Tours

Docteur Elisabeth DIOT, Médecine interne, PH, CHU, Tours

Avis du Directeur de Thèse
à Tours, le 10 Juillet 2019



Avis du Directeur de l'U.F.R. Tours
à Tours, le 12.7.19



¹ Indiquer pour chaque membre du jury : Prénom NOM, Spécialité, Titre (PU/PAMCU-PH...), lieu d'exercice, ville

EUSTACHE Marine

46 pages – 3 tableaux – 2 figures

Résumé :

Introduction : La pneumopathie interstitielle liée à la sclérodermie systémique (SSc-ILD) est la principale cause de décès au cours de la sclérodermie. L'exposition occupationnelle est impliquée dans la genèse et la gravité de la SSc, en particulier au niveau respiratoire. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'influence de l'exposition occupationnelle sur l'évolution de la fonction respiratoire chez les patients présentant une SSc-ILD.

Matériel et méthode : Etaient inclus dans cette étude rétrospective les patients atteints de SSc-ILD ayant bénéficié d'au moins 3 épreuves fonctionnelles respiratoires dans leur suivi, pris en charge au CHU de Tours entre 1998 et 2018. Le déclin de la capacité vitale fonctionnelle (CVF) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) étaient calculés linéairement dans le temps. L'exposition aux toxiques professionnels faisait appel à un questionnaire validé dans nos études antérieures. Un score d'exposition était calculé pour chaque patient.

Résultats : Cent huit patients dont 32 hommes (30%) ont été inclus. Trente-cinq patients (32%) avaient été exposés au tabac et 48 (44%) avaient une exposition occupationnelle. Les patients exposés étaient beaucoup plus fréquemment des hommes (30 hommes sur 32 contre 18 femmes sur 76, $p < 0,0001$) et étaient caractérisés par 1) une tendance à une atteinte cutanée plus extensive ($p = 0,06$), 2) un tabagisme cumulé plus important ($p = 0,002$) et 3) un déclin accéléré de la DLCO ($p = 0,01$) mais non de la CVF ($p = 0,7$). L'analyse multivariée n'identifiait pas d'association indépendante entre l'exposition occupationnelle et le déclin de la DLCO.

Conclusion : Parmi les patients atteints de SSc-ILD, les sujets de sexe masculin étaient caractérisés par un déclin accéléré de la DLCO. L'exposition occupationnelle ne semblait pas déterminer le déclin de la DLCO indépendamment du sexe.

Mots clefs : sclérodermie systémique, exposition occupationnelle, pneumopathie interstitielle, fonction respiratoire

Jury :

Président du Jury :	Professeur François MAILLOT
Directeur de thèse :	<u>Docteur Elisabeth DIOT</u>
Membres du Jury :	Professeur Jean-François DEQUIN
	Professeur Christian AGARD
	Professeur Laurent PLANTIER

Date de soutenance : vendredi 20 septembre 2019