



---

# VALIDITE DES MATRICES EMPLOIS- EXPOSITIONS POUR L'EVALUATION DE LA PROBABILITE A L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE A LA SILICE CRISTALLINE CHEZ DES PATIENTS PORTEURS D'UNE SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

---

Mémoire de Master 2 : Toxicologie environnementale et humaine



TOUCHARD MATTHIAS

Né le 10/03/1994

[LABORATOIRE ESTER - ANGERS]

Directeur de stage : Pr DESCATHA Alexis

Responsable du laboratoire : Pr ROQUELAURE Yves

[Année universitaire 2022-2023]



#### **ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné Matthias TOUCHARD, déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Matthias Touchard".

Cet engagement de non plagiat doit être inséré en première page de tous les rapports, dossiers, mémoires.

## Remerciements

Je remercie en premier lieu l'ANSES pour le financement du projet de recherche et m'ayant permis la réalisation de ce travail de mémoire.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon directeur de mémoire, Monsieur Alexis DESCATHA, Professeur et chef du Centre Anti Poison et de Toxicovigilance du CHU d'Angers. Je le remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et pour toute sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie par la même le Pr Alain LESCOUAT et Mr Aymeric BOURGEOIS interne en médecine, tous deux exerçant au sein du service de médecine interne du CHU de Rennes, pour la mise à disposition des données et de leurs étroites collaboration à la réalisation de ce travail.

Je tiens aussi à remercier le Professeur Audrey PETIT, qui malgré tous les déboires que mon projet lui a imposés, s'est toujours montrée d'un soutien sans égal et sans qui ce travail n'aurait jamais pu avoir lieu. Merci encore d'avoir soutenu cette étincelle qui aurait pu s'éteindre aussi sec.

Je remercie également toute l'équipe du laboratoire ESTER et le Professeur Yves ROQUELAURE qui en est à la tête, pour leur aide et pour avoir assuré ma formation théorique en statistiques ainsi que d'avoir accepté de m'accueillir pour le travail de recherche de mon master.

Je remercie de plus toute l'équipe du Centre Anti Poison et de Toxicovigilance du CHU d'Angers, qui aura fait naître en moi au cours de mes études de médecine cette passion pour le domaine de la toxicologie, notamment la toxicologie humaine d'urgence. Je les remercie pour leurs enseignements et pour avoir su cultiver en moi mon envie de toujours en apprendre plus dans ce domaine.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions et ont accepté de répondre à mes questions durant mes recherches.

Je tiens aussi à saluer mes camarades de promo qui par leur bienveillance et leurs entrains, m'ont permis de toujours rester d'aplomb et d'appréhender mon travail avec sourire et détermination.

Je remercie mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi et m'ont toujours soutenu avec sagesse et passion dans l'ensemble de mes projets. Je remercie par la même occasion mes sœurs et mes frères, pour leurs encouragements et la force qui les animent.

Enfin, je remercie chaleureusement ma petite amie Lisa qui a toujours été là pour moi. Son soutien inconditionnel et ses encouragements ont été d'une grande aide et m'ont permis de surpasser les moments les plus difficiles.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

## **Abréviations**

MEE : Matrice Emplois Expositions

JEM : Job Exposure Matrix

Si : Silice

ScS : Sclérodermie Systémique

VLEP : Valeurs Limites d'Expositions Professionnelles

CITP : Classification Internationale Type des Professions

PCS : Profession et Catégories Socioprofessionnelles

NAF : Nomenclature Nationale d'Activité Française

OccIDEAS : Occupational Integrated Database Exposure Assessment System

MRC : Medical Research Council

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

RVP : Rapport de Vraisemblance Positif

RVN : Rapport de Vraisemblance Négatif

AUC : Aire sous la courbe

E+ : Exposé

E- : Non exposé

NP : Nano Particules

PUF : Particules Ultra Fines

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

Introduction .....	1
Prise de conscience et problématique .....	1
Les méthodes de mesures rétrospectives .....	2
Mesure au cas par cas par un expert et « gold standard » .....	2
Mesure au cas par cas par un expert, mesure auto rapportée par le salarié et questionnaires.....	3
Les MEE (Matrices Emplois Expositions).....	4
MEE en population générale et MEE spécifique .....	5
Quelle méthode de mesure rétrospective pour le clinicien ?.....	5
Généralités sur la Silice .....	5
La silice, un problème ancien toujours d'actualité.....	6
Pathologies liés à la silice .....	6
La sclérodermie systémique.....	7
Notre étude .....	7
Matériel et méthode .....	8
Les méthodes de mesure .....	8
Population d'étude .....	8
Codage des intitulés professionnels .....	10
Questionnaire simple initial .....	10
Questionnaire « SILICOSIS » .....	11
Application au sein de la MEE française .....	11
Application au sein de la MEE canadienne.....	11
Tests statistiques .....	12
Résultats .....	13
Analyse sur notre échantillon complet de 124 patients .....	13
Analyse de nos 57 patients ayant répondu à SILICOSIS en plus du questionnaire simple .....	15
Analyse de nos 67 patients n'ayant répondu uniquement qu'au questionnaire simple .....	17
Discussion .....	19
L'apport des MEE .....	19
Le cas particulier de la silice et le projet « SILICOSIS » .....	21
Forces et limites de notre étude .....	23
Pistes d'ouvertures.....	24
Conclusion.....	25
Bibliographie .....	26

## **Introduction**

### ***Prise de conscience et problématique***

La présence de produits toxiques de nature chimique au poste de travail n'est pas une notion nouvelle et l'accompagne depuis toujours. Cette notion est d'autant plus importante qu'il a été montré que l'exposition à certains toxiques pouvaient présenter un intervalle libre de plusieurs décennies entre la dernière exposition connue et l'expression clinique de la pathologie subséquente avec par exemple les cancers pulmonaires liés à l'amiante ayant des intervalles libres de 30 à 40 ans (1) ou encore certains cancers liés à la silice avec des intervalles libres de 20 à 30 ans (2,3). En ce sens en France, le système de santé indemnise les pathologies cancéreuses en lien avec l'amiante jusqu'à 40 ans après la dernière exposition connue. Face à ce constat, il a fallu porter intérêt à l'évaluation des expositions professionnelles rétrospectives et anciennes pour lesquelles nos méthodes de mesures métriques et biométriques ne sont pas ou insuffisamment contributives. En effet, les techniques de bio monitoring des toxiques au sein de l'organisme ne sont pas fidèlement corrélées à une exposition antérieure éloignée pour établir l'étiologie d'une maladie, et les méthodes indirectes reposent souvent sur des souvenirs imparfaits des travailleurs de leurs expositions ou de leurs intitulés de poste (4).

La mesure de l'exposition est cependant un domaine dont la sphère scientifique ne s'est emparée pleinement qu'assez récemment à la fin du XXe siècle, avec par exemple le premier meeting international sur les MEE organisé par la MRC (« Medical Research Council ») en 1982 (5) et la tenue de différents symposiums aux Etats Unis (6–8) ainsi que diverses autres conférences dédiées aux Etats Unis et en Europe (9) entre 1991 et 1996. Il sera alors pointé du doigt que les méthodes de mesures utilisées par les professionnels manquent de transparence, rendant difficile la production de littérature scientifique exploitable et la reproduction de ces méthodes. Les auteurs iront jusqu'à cristalliser ce phénomène sous le terme de « Boite noire » (10–13).

En effet, les estimations d'expositions professionnelles ont été explorées de diverses manières très hétérogènes par les auteurs, passant par exemple par la corrélation entre la tâche et un produit (14) ou encore l'emploi et sa localisation (15) voire encore le produit, le processus de traitement et le type d'exposition (16) ou même se centrer sur l'usine d'intérêt et l'année (17) ; ...

Sans compter qu'un certain nombre de facteurs non professionnels peuvent introduire un biais et une variance dans les données de mesure historiques, comme : les méthodes d'échantillonnage et d'analyse, la raison de la collecte des données (par exemple : surveillance de routine ou enquête spécifique), la durée de l'échantillonnage et la stratégie d'échantillonnage (par exemple : représentatif ou pire cas) (12), ...

Se heurte aussi qu'à l'exception de quelques expositions largement étudiées et richement explorées au sein de la littérature tels que la silice cristalline (cependant controversé comme nous le verrons plus loin), le benzène et

l'amiante, des mesures historiques pertinentes de l'exposition de la population sont souvent rares, ce qui rend l'évaluation entièrement quantitative presque impossible dans la plupart des cas (12).

Ces différents regroupements d'experts insisteront, a contrario, sur la quantité croissante d'informations et de données mise à disposition des acteurs de prévention, et insisteront aussi sur l'apport de l'informatisation des données pour traiter de plus larges volumes de données plus efficacement permettant notamment de lutter contre un problème récurrent qu'est le biais de classement lorsque l'exposition est mal documentée (10).

### ***Les méthodes de mesures rétrospectives***

Les méthodes de mesures les plus couramment utilisées et rapportées à travers la littérature sont les suivantes : Par le salarié directement via des questionnaires par exemple, au cas par cas par un expert et enfin via l'utilisation de matrice emplois expositions (MEE) (11). La littérature scientifique regroupe de nombreuses études concernant la validité de ces méthodes de mesures et la comparaison de ces différentes méthodes entre elles.

Des tendances notables ont été observées dans l'utilisation croissante de questionnaires spécifiques à partir des années 90s, et l'utilisation d'algorithmes et de modèles d'exposition à partir des années 2000 (12).

### ***Mesure au cas par cas par un expert et « gold standard »***

En l'absence de véritable "gold standard", l'évaluation au cas par cas par un expert (Hygiéniste du travail ou encore médecin du travail) est souvent considérée comme le " gold standard "et la "meilleure pratique" pour l'évaluation rétrospective de l'exposition professionnelle au sein de la littérature (12). Cette mesure de l'exposition par l'interrogatoire mené par un expert a été, comme susmentionné, sujet à de nombreuses critiques : en guise d'exemple, une étude multicentrique de 2003 menée dans divers pays européens (Danemark, Finlande, Italie, Norvège et la Suisse) recherchant à quantifier l'exposition à certains toxiques a mis en avant que l'évaluateur natif d'un pays avait tendance à classer plus facilement des situations de travail comme exposante concernant les travailleurs de son pays en comparaison des autres évaluateurs, s'expliquant notamment par une probable meilleur connaissance de l'évaluateur vis-à-vis du pool de travailleurs du même pays que le sien (18). D'autres études en 2003 aussi, se sont aussi intéressées à comparer plusieurs groupes d'experts entre eux pour un même bassin de population et ont pu mettre en avant qu'il ne s'agissait pas nécessairement d'une méthode fiable selon le toxique d'intérêt (19). Globalement les études de validation ont montré que les experts ont tendance à surestimer les expositions, particulièrement lorsque celles-ci sont de faible niveau (20).

Des méta-analyses plus récentes en 2022 ont évalué l'impact sur le risque relatif d'une pathologie, du choix de la méthode de mesure, en se centrant par exemple sur l'exposition professionnelle aux pesticides et l'apparition de diverses pathologies comme le cancer de la prostate, le lymphome non Hodgkinien et la maladie de Parkinson.

Ces dernières ne retrouveront pas de différences significatives bien qu'une tendance à une augmentation du risque relatif a pu être observé lorsque l'exposition fut mesurée par un expert au cas par cas (4).

#### ***Mesure au cas par cas par un expert, mesure auto rapportée par le salarié et questionnaires***

Certaines études illustrent comment les différentes méthodes d'évaluation de l'exposition peuvent donner lieu à des estimations différentes, surtout lorsque la prévalence globale de l'exposition est faible (9), comme c'est le cas d'une étude cas témoin de 2001 étudiant le lien entre neuroblastomes infantiles et expositions professionnelles des parents aux pesticides en impliquant plusieurs méthodes de mesure d'exposition différentes, notamment l'auto déclaration et l'évaluation médiée par un expert. Cette étude retrouvera une sensibilité forte de presque 100% pour l'auto déclaration mais une Valeur Prédictive Positive (VPP) faible (les VPP étaient de 51% et 20% pour les pères et les mères, respectivement) en comparaison de l'interrogatoire menée par un expert (21). Une autre étude plus antérieure de 1987 concernant l'asbestose et l'amiante a pu mettre en avant, à contrario, que l'exposition auto rapportée à l'amiante est meilleure dans certains cas et suivait une meilleure loi dose-réponse que l'estimation d'un panel d'experts qui fut elle uniquement basée sur le titre professionnel (22).

La limite la plus préoccupante cependant des expositions mesurées par autoévaluation, est le risque de biais de rappel/de mémoire (23) se traduisant d'une part par une probabilité accrue que les cas déclarent des expositions antérieures plus élevées, ce qui gonfle les estimations du risque. D'autre part, les travailleurs peuvent également sous-déclarer une exposition à des agents invisibles, non perceptibles, ou lorsque leur exposition est indirecte, ce qui diminue alors la relation observée entre l'exposition et la maladie (12,24), c'est ce qui a pu être observé par exemple lors d'une étude en 2011 cherchant à comparer l'auto mesure et celle médiée par un expert vis-à-vis de personnels hospitaliers en regard de divers produits chimiques. Dans cette situation, la méconnaissance de la part du personnel de soin concernant l'existence de certains produits biocides d'entretien a alors conduit à une sous-estimation de l'exposition par l'auto évaluation (25).

Pour pallier en partie aux biais des autoévaluations, il existe la possibilité de réaliser des hétéro questionnaires où un expert remplit conjointement le questionnaire lors d'un entretien dirigé avec le patient (26). De plus, sans avoir recours systématiquement à des experts, il existe des questionnaires spécifiques qui sont alors moins sujets aux biais de rappel et permettent d'avoir un entre deux en liant une exposition auto rapportée par le travailleur et un questionnaire spécifique donc, dont les items plus ou moins exhaustifs et pertinents sont construits au préalable par des groupes experts (27).

Bon nombre d'études allèguent malgré tout dans le sens d'une meilleure performance pour la méthode du cas par cas, mais se heurte au fait que cette dernière méthode est bien souvent jugée comme coûteuse et chronophage quand les échantillons deviennent trop volumineux (9,12).

### ***Les MEE (Matrices Emplois Expositions)***

Une méthode largement décrite pour travailler sur de grands échantillons est notamment représentée par les MEE (ou JEM en anglais pour « Job Exposure Matrix »). Historiquement, on retrouve en 1941 un croisement sous la forme d'un simple croisement de tâches et de risques (physique, biologique, ...) (28). Il faudra attendre 1983 pour voir la publication des premières MEE employant ce nom combinant un critère supplémentaire qu'est le site d'exposition/industrie (et pour un plus large panel de risques) (29) et ouvrir à des MEE de plus en plus complexes. Les MEE pour la population générale commenceront alors à démocratiser à partir de la fin des années 80s, à la base principalement pour évaluer l'exposition aux agents cancérogènes (12).

L'objectif des MEE est de créer des outils d'évaluation rétrospective de l'exposition afin d'estimer l'exposition professionnelle à divers agents qui peuvent ensuite être corrélés à des paramètres liés à la santé. Elles sont considérées comme des outils d'évaluation de l'exposition professionnelle à grande échelle, largement utilisées en épidémiologie. Elles se présentent sous forme de tableaux dont l'un des axes correspond aux titres des emplois (profession ou combinaison d'activité professionnelle) et l'autre axe correspond aux agents évalués par la MEE en question. Les recoupements de ces axes fournissent au minimum une évaluation binaire (exposé ou non exposé) de l'exposition si elle n'est pas mieux stratifiée pour disposer de résultat semi quantitatif (20).

Ces MEE sont construites a priori ou a posteriori (30), à partir de sources de données multiples issues exclusivement ou conjointement : d'évaluation d'expert, de mesure directe auprès d'un échantillon de la population, d'observations directes des travailleurs ou d'après les infos recueillies directement auprès des travailleurs (31). Elles sont conçues pour être utilisées en population générale ou auprès d'un bassin plus spécifique de travailleurs (32).

Les MEE actuelles incluent généralement en plus de la probabilité d'exposition, l'évaluation semi-quantitative du niveau d'exposition et la période d'exposition. L'aspect temporel de l'exposition est en effet crucial : la durée, la fréquence et la distribution des tâches liées à l'exposition (quotidienne, par exemple) sont des facteurs importants. La durée, la fréquence et la distribution des tâches liées à l'exposition (quotidienne, hebdomadaire et mensuelle) sont prises en compte au sein des matrices de qualité (33). De plus, certaines informations telles que les caractéristiques météorologiques peuvent être prises en compte lors de l'évaluation de l'exposition. Enfin, les caractéristiques spécifiques du lieu de travail (c'est-à-dire par exemple : la ventilation locale par aspiration, la dilution mécanique industrielle, l'emplacement de la zone de travail, la proximité avec la source toxique, le processus de transformation, la température, etc.) peuvent également être pertinentes pour l'étude, ainsi que pour l'évaluation de l'exposition. De même que les informations relatives à l'état de santé du sujet, comme le statut tabagique pour n'en citer qu'un (34).

La principale limite réside dans le fait que l'on ne peut ultimement pas prendre en compte l'ensemble des conditions réelles d'exposition sur le terrain et la variabilité des postes.

### ***MEE en population générale et MEE spécifique***

Il existe donc à ce jour plusieurs MEE disponibles, certaines ciblant la population générale et permettant classiquement de cibler un large panel d'agents toxiques.

C'est le cas, par exemple, en France de celles issues du programme MatGéné, qui est un programme visant à élaborer des matrices emplois expositions (MEE) adaptées à la population générale française pour des expositions remontant jusqu'en 1950 : Chaque MEE issue du programme MatGéné est spécifique à un agent, évaluant l'exposition pour un ensemble de combinaisons profession\*activité\*période selon deux classifications professionnelles (CITP et PCS) et une classification des activités économiques (NAF) (20,33).

Les autres MEE sont développées spécifiquement pour un bassin de travailleur/site particulier et concerne généralement un nombre limité de toxiques (35,36). Ces MEE spécifiques sont conçues donc pour un usage restreint mais permet en général une mesure plus précise en intégrant de plus nombreux et plus pertinents critères de mesure (36).

Cependant, certaines études tendent à montrer que certaines MEE spécifiques pourraient être utilisées dans de plus larges applications dans certaines situations et que cette césure générale/spécifique ne serait pas absolue (32).

### ***Quelle méthode de mesure rétrospective pour le clinicien ?***

Il est dès lors clair que, face au challenge que représente la question de la mesure des expositions toxiques anciennes et le périmètre d'activité des intitulés professionnels de plus en plus larges et pluriels, qu'il est nécessaire de continuer à nourrir la littérature par la génération de données supplémentaires concernant cette question et de poursuivre l'évaluation de nos méthodes en les confrontant à divers scénarios. La question pour le clinicien qui recherche des éléments rétrospectifs professionnels pertinents pour certaines maladies chroniques.

Ici, nous allons nous intéresser plus particulièrement à une cohorte de patients Rennais ayant été exposés professionnellement antérieurement à la poussière de silice dans le cadre du bilan de sclérodermie.

### ***Généralités sur la Silice***

L'élément chimique Silicium (Retrouvé sous le terme de « Si » au sein du tableau périodique), est un composant majeur de la croûte terrestre et un risque ubiquitaire (25% de la croûte terrestre = Si) (37). Il se retrouve principalement sous deux formes : Soit de la silice libre ( $\text{SiO}_2$ ), soit sous forme de silicates. La silice et les silicates

peuvent exister sous forme cristalline (la maille est répétée de façon périodique dans l'espace) ou amorphe (sans structure spatiale fixe). Toutes ces formes peuvent être naturelles ou résulter d'un processus industriel (38).

A ce jour, seule la forme cristalline a été reconnue comme dangereuse dans le cadre de l'exposition professionnelle et c'est donc cette forme qui est retenue dans la plupart des méthodes d'évaluations. En pratique, cela concerne principalement le quartz, la cristobalite et la trydimite (39).

### ***La silice, un problème ancien toujours d'actualité***

Plusieurs publications récentes décrivent dans différents pays, et notamment en Israël, en Espagne, en Italie et aux Etats-Unis des cas de silicoses graves liées à l'usage de pierres reconstituées (quartz + résine) utilisées pour la fabrication de plans de travail de cuisine et revêtements de salles de bains (« artificial stone »). Les travailleurs concernés sont ceux qui découpent le matériel et/ou le produisent et/ou l'installent chez des particuliers, particulièrement quand la découpe se fait à sec. Ces silicoses peuvent concerter des travailleurs très jeunes et les temps de latence peuvent être plus courts que ceux couramment observés pour une silicose (40).

Selon l'enquête SUMER 2017, 365 194 salariés sont exposés à la silice cristalline en France (contre 294 852 en 2010), soit 1,4% des salariés. Le secteur d'activité ayant la plus grande proportion de salariés exposés est le secteur de la construction, avec un effectif de 170 414 travailleurs exposés à la silice cristalline (contre 156 800 en 2010) (41).

Les principaux secteurs d'activités concernés sont historiquement les travaux au sein des mines et carrières, mais l'exposition est aujourd'hui aussi largement documentée au sein des secteurs du BTP en cimenterie, bétonnage, démolition, ... Ou encore dans d'autres secteurs comme le travail du verre, les prothésistes dentaires, la métallurgie, ... Le dénominateur commun étant à chaque fois le travail direct ou indirect lié à certains matériaux dont la manipulation et/ou transformation expose aux poussières émises durant le processus de transformation (42–44).

Il existe un décret depuis 2008 (décret n°2008-244 du 07/03/08) qui fixe des VLEP (Valeurs Limites d'Expositions Professionnelles) qui n'ont pas été modifiées depuis les récents changements réglementaires : Ce décret reprend les valeurs limites d'exposition sur 8h, qui avaient été déjà préalablement définies par un décret encore plus ancien (décret 97-331) du 10 avril 1997 et par une circulaire du 21 mars 1983. Pour le quartz la VLEP-8h est fixée à 0,1 mg/m<sup>3</sup> et pour la trydimite et la cristobalite la VLEP-8h est fixée à 0,05 mg/m<sup>3</sup>.

### ***Pathologies liés à la silice***

De nombreuses maladies sont aujourd'hui en cours d'exploration ou reconnue comme en lien avec l'exposition à la silice : on y retrouve la silicose et autres maladies pulmonaires interstitielles, certains cancers broncho-

pulmonaires et certains cancers extra-pulmonaires, une sensibilité accrue à certaines pathologies infectieuses comme la tuberculose par exemple, des pathologies rénales, cardiovasculaires et auto-immunes diverses comme la sclérodermie systémique (45–47). Si ces données sont issues pour l'homme principalement d'études épidémiologiques, il existe aussi de nombreuses études *in vivo* et *ex vivo*, chez les rongeurs notamment (48–50), appuyant ces liens et permettant leurs extrapolations (51). Il existe encore aujourd'hui des études expérimentales chez l'animal et modèles cellulaires afin notamment d'élucider certains mécanismes physiopathologiques qui restent encore, au moins partiellement, incompris à ce jour (52–56). De plus, il existe de nombreuses recherches récentes recherchant la toxicité des NP de silices sur d'autres modèles et lignées cellulaires (57,58), les NP particules de silices étant, en effet, intentionnellement largement retrouvées au sein de certains produits cosmétiques (59) et au sein de notre alimentation (60).

### ***La sclérodermie systémique***

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie rare du tissu conjonctif soutenant les organes et des petites artères (artéries) dont la principale caractéristique est un durcissement de la peau. Bien que les lésions cutanées soient les plus évidentes, les poumons, le tube digestif, le cœur, les articulations, le rein peuvent également être atteints ; raison pour laquelle on parle de ScS.

La ScS est la conséquence d'une « cicatrisation excessive » dû à une réaction inflammatoire inadaptée des tissus. En effet, il existe une activation anormale du système immunitaire qui se dirige vis-à-vis de composants de l'organisme, expliquant l'altération de certains tissus. Au cours de la ScS, il existe une réaction auto-immune, identifiée par la mise en évidence dans le sérum des patients sclérodermiques d'anticorps dirigés contre des antigènes constituant le noyau des cellules. Les causes de cette auto-immunité ne sont pas ou imparfaitement connues, elles pourraient survenir sur un terrain génétique particulier et être favorisées par des facteurs de l'environnement. Ainsi, la silice et certaines substances chimiques (solvants, hydrocarbures...) ont été reconnues comme responsables du déclenchement de la ScS.(61)

### ***Notre étude***

L'objectif ici sera de comparer plusieurs méthodes de mesures de cette exposition ancienne à la silice chez des patients avec suspicion de sclérodermie systémique, en utilisant : Un questionnaire simple et classique médié par un professionnel qui servira de référence pour nos analyses ; Un questionnaire spécifique et plus complet répondant au nom de « SILICOSIS », récemment mis sur pied ayant pour ambition de fournir un nouvel outil dans la mesure des expositions à la silice ; Et enfin deux MEE (Une française et une canadienne) issues de programmes nationaux, couramment utilisées en pratique pour mesurer l'exposition à la silice.

La qualité intrinsèque des différentes méthodes sera examinée afin d'évaluer et comparer ces différentes méthodes de mesures.

## Matériel et méthode

### *Les méthodes de mesure*

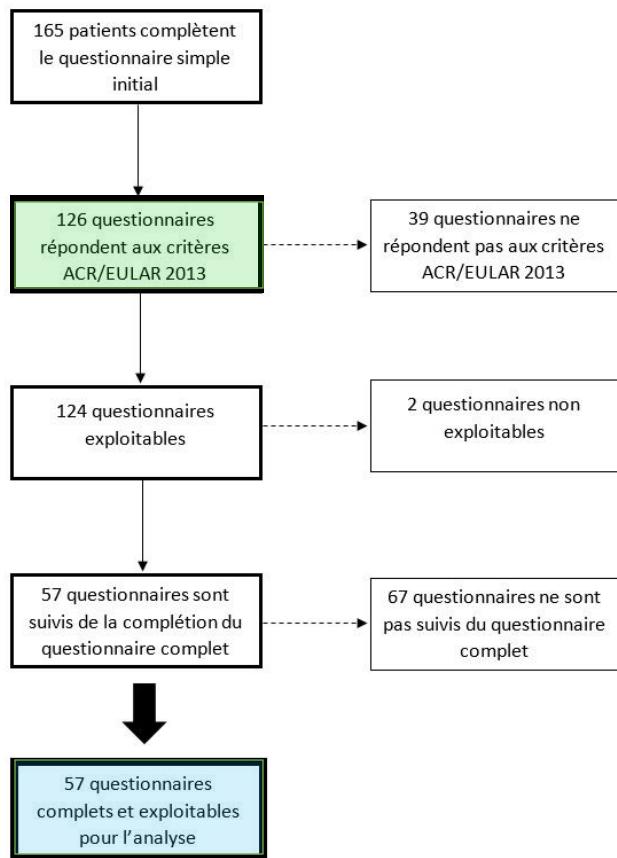
Nous utiliserons donc ici pour mesurer l'exposition à la silice dans le cadre professionnel, 4 méthodes : Un questionnaire simple, un questionnaire spécifique plus complet (« SILICOSIS »), une MEE française (Issu du programme Matgéné) et une MEE canadienne (Issu du programme CanJem). La méthode de référence ou « gold standard » retenue ici pour l'ensemble des analyses, est le questionnaire simple médié par un professionnel, proposé à tous nos patients retenus pour l'analyse.

### *Population d'étude*

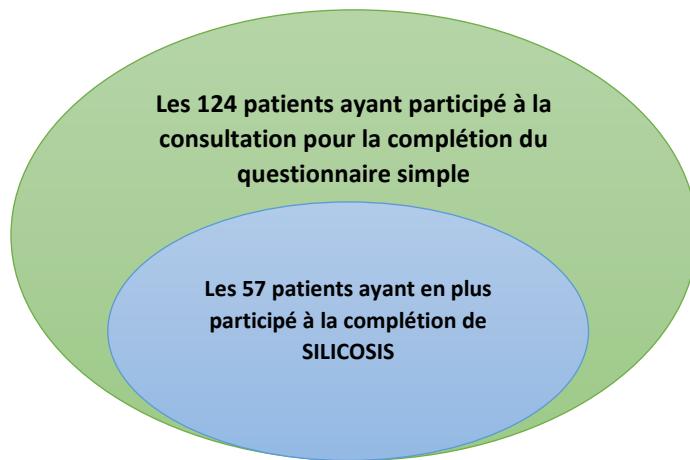
La population concerne ici un échantillon d'individus issu d'une cohorte Rennaise ayant été interrogés concernant leur exposition à la silice dans le cadre professionnel suite à une suspicion de sclérodermie systémique pris en charge au CHU de Rennes du 1 juin 2013 au 31 décembre 2015, au sein du service de médecine interne. Au total 165 patients ont répondu au questionnaire (**figure 1**). Parmi ces questionnaires, 126 patients répondaient aux critères ACR/EULAR 2013 de la sclérodermie et ont été sélectionnés pour l'analyse (Au total 95 patients étaient des femmes et 31 étaient des hommes). La moyenne d'âge de la population à l'inclusion était de 60 ans [26 ans - 87ans]. Parmi ces 126 questionnaires, deux furent incomplets concernant l'exposition à la silice laissant ainsi 124 questionnaires exploitables.

Chaque patient avait la possibilité au cours du questionnaire de pouvoir renseigner jusqu'à 6 métiers par ordre chronologique. 124 ont indiqué un métier n°1, 101 ont indiqué un métier n°2, 59 ont indiqué un métier n°3, 21 ont indiqué un métier n°4, 4 ont indiqué un métier n°5 et aucun n'a indiqué de métier n°6. Pour chacun de ces métiers, les patients étaient invités à indiquer la ville d'exercice de ce dernier ainsi que l'année de début et de fin du poste.

Enfin, parmi ces 124 patients ayant rempli ces 124 questionnaires, à partir de février 2014 les 57 derniers patients à avoir répondu à l'étude ont complété l'enquête en répondant en plus au questionnaire « SILICOSIS » (41 femmes et 16 hommes). En somme, seul 57 des 124 questionnaires initiaux ont été suivis du questionnaire « SILICOSIS » (**figure 2**).



**Figure 1: Flow Chart**



**Figure 2: Représentation de la population d'étude**

L'étude se concentrera d'abord sur l'analyse de l'ensemble de nos 124 patients pour ensuite s'intéresser uniquement d'un côté aux patients ayant répondu à SILICOSIS en plus du questionnaire simple et de l'autre côté aux patients n'ayant rempli que le questionnaire simple sans SILICOSIS.

Pour chaque individu était donc associé à l'issu du premier questionnaire, un ou des intitulés de métiers renseignés par le patient lui-même lors du questionnaire (champ libre) : afin de pouvoir appliquer nos MEE, il a donc fallu traduire chacun de ces intitulés en des « codes » exploitables et compréhensibles par ces dernières.

### ***Codage des intitulés professionnels***

Tout d'abord ces intitulés ont été retranscrits en deux termes pour être exploitables au sein de la MEE française : Un secteur via la PCS 2003 (Professions et Catégories Socioprofessionnelles) et une activité via la NAF 2008 (Nomenclature d'Activités et de production Française). Cette traduction fut réalisée par deux opérateurs en aveugle l'un de l'autre via l'outil CAPS (Codage Assisté des Professions et Secteurs d'activité) mis à disposition de tous via le volet « Expo-Pro » du site internet de Santé Publique France. Une fois réalisée, les deux opérateurs se sont concertés pour mettre en commun leur travail de codage et pour se mettre d'accord sur le codage le plus pertinent possible. Avant la mise en concertation des deux opérateurs, ceux-ci ont eu un taux de conformité de 30,7% (Pas de discordance sur la NAF et la PCS), un taux de conformité partiel de 42,30% (Discordance soit sur la NAF, soit sur la PCS) et un taux de non-conformité de 27% (Discordance sur la NAF et la PCS). Dans les cas des conformités partielles, 63% des NAF étaient concordantes et 37% des PCS étaient concordantes.

Dans un second temps, une nouvelle traduction du codage a été opérée pour être exploitable au sein de la MEE Canadienne : Cette fois-ci un seul des deux précédents opérateurs a réalisé la traduction en se basant sur le code PCS 2003 obtenu précédemment afin d'en obtenir pour chacun un équivalent en SOC 2010 (Standard Occupational Classification).

### ***Questionnaire simple initial***

L'exposition est ici rapportée par le patient au cours d'une consultation dédiée avec un interne en médecine (2 opérateurs menaient les consultations) pour en moyenne 30 minutes exclusivement dédiées au questionnaire. L'exposition est mesurée de manière binaire (exposé ou non) d'une part et semi quantitativement d'autre part avec un score reposant sur 4 paramètres : probabilité x coefficient de fréquence x intensité x durée. Pour chaque période professionnelle, la somme de cette dernière opération est réalisée, avec : probabilité (score de 0 = non-exposition, 0,25 = exposition possible, 0,75 = exposition probable et 1 = exposition certaine), durée (nombre d'années), intensité (score de 0 pour la non-exposition à 3 pour le niveau d'exposition le plus élevé) et fréquence (score basé sur la durée de travail quotidienne : <10 % = 0,05, 10-50 % = 0,30 et >50 % = 0,75). C'est cette méthode que nous retiendrons comme référence pour nos analyses.

### ***Questionnaire « SILICOSIS »***

Les patients ont ici été interrogés concernant leurs activités directement (et non pas seulement leurs intitulés de postes) au cours du même entretien en réalisant en plus le questionnaire SILICOSIS (90 questions concernant des activités professionnelles) comme média d'entretien individuel, montant le temps de la consultation à ~2 heures. Ce questionnaire prend place au sein du projet « Silicosis » initié en 2012 et financé par le conseil européen de la recherche, ayant pour originalité une approche interdisciplinaire de la silicose, mêlant étroitement histoire, médecine et sociologie des sciences. Les travaux menés dans ce cadre au Centre d'études européennes de Sciences Po invitent à reconsidérer la définition médico-légale très restrictive de la maladie, héritée de la conférence de Johannesburg de 1930 (37,62).

Deux paramètres sont ici mesurés : Un score d'exposition de 0 à 5 points a été calculé pour chacune des 90 questions en tenant compte de la durée d'exposition (moins de 1 an = 1 point ; entre 1 et 5 ans = 2 points ; plus de 5 ans = 3 points) et le niveau de protection (toujours = 0 point ; parfois = 1 point ; jamais = 2 points). Ensuite les scores pour chaque activité sont additionnés. Un patient était considéré comme exposé lorsque le score d'exposition était supérieur à un cut-off déterminé par le point de cassure optimale de la courbe ROC pour le test quantitatif correspondant.

### ***Application au sein de la MEE française***

Issu du programme MatGéné en France et actualisée en 2020 pour des expositions remontant jusqu'en 1947 : cette matrice repose sur 4 paramètres caractérisant l'exposition. La probabilité d'exposition (de 0 à 100%), la fréquence d'exposition (de 0 à 100%), l'intensité de l'exposition (selon quatre classes, de 1 à 4) et la durée (nombre d'années). Un patient était considéré comme exposé lorsque le score d'exposition était supérieur à un cut-off déterminé par le point de cassure optimale de la courbe ROC pour le test quantitatif correspondant.

### ***Application au sein de la MEE canadienne***

Issu du programme CanJem au Canada et actualisée en 2000 pour des expositions remontant jusqu'en 1930 : cette matrice repose sur 5 paramètres caractérisant l'exposition. La confiance en l'exposition (Possible, Probable ou Certaine), l'intensité de l'exposition (Faible, Moyenne ou Forte), la fréquence de l'exposition par semaine ([0-2h[, [2-12h[, [12-40h[ ou [40h+]), la durée (nombre d'années) et enfin un facteur nommé FWI (Frequency-Weighted Intensity) combinant la fréquence et l'intensité, allant de 0 (Exposition nulle) à 25 (Exposition maximale). Pour nos calculs, le score retenu reposera sur 3 de ces paramètres soit : FWI x probabilités x durée (Pour la probabilité, nous utiliserons la même échelle que pour le questionnaire simple, soit : 0 = non-exposition, 0,25 = exposition possible, 0,75 = exposition probable et 1 = exposition certaine). Un patient était considéré comme exposé lorsque le score d'exposition était supérieur à un cut-off déterminé par le point de cassure optimale de la courbe ROC pour le test quantitatif.

### ***Tests statistiques***

L’ensemble des saisies et calculs ont été réalisés par deux opérateurs en aveugle l’un de l’autre pour minimiser les erreurs. La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel® et analysée à l'aide du logiciel en libre accès Rstudio©. En plus des packages nativement présents au sein de l'environnement de Rstudio©, le package suivant a été nécessaire aux prochains calculs : « pROC » pour les courbes ROC, leurs comparaisons et leurs paramètres.(63)

Les calculs ont consisté en premier lieu en celui du calcul de l'aire sous la courbe (AUC) pour chacune de nos méthodes par rapport à notre méthode de référence, suivi par les divers calculs de validité des différents tests : Spécificité (Sp), Sensibilité (Se), Valeur Prédictive Positive (VPP), Valeur Prédictive Négative (VPN) et l'indice de Youden (Y) ainsi que les rapports de vraisemblance positif (RVP) et négatif (RVN).

## Résultats

### *Analyse sur notre échantillon complet de 124 patients*

En premier lieu, nous nous penchons sur l'analyse de nos 124 patients qu'ils aient rempli ou non le questionnaire SILICOSIS, pour la comparaison des MEE à notre référence.

Le questionnaire simple initial retrouve pour nos 124 patients, 15 E+ (exposés) et 109 E- (non exposés) (**tableau I**). Pour les autres méthodes de mesure, un patient était considéré comme E+ lorsque le score d'exposition était supérieur à un cut-off déterminé par le point de cassure optimale de la courbe ROC pour le test quantitatif correspondant. Ici, le score seuil était de ~700 pour la MEE française et ~3,94 pour la MEE canadienne. Ainsi la MEE canadienne retrouve 53 E+ et 71 E- et enfin la MEE française retrouve 20 E+ et 104 E-.

Les courbes ROC ont été tracées en vertu de notre référence (questionnaire simple) et ont permis d'obtenir les figures ci-contre (**Figure 3**). Les AUC mesurées sont les suivantes : AUC(A) = 0.733 [0.6056 ; 0.8605] ; AUC(B) = 0.8853 [0.7734 ; 0.9972]. Les AUC ont été comparées entre elles à l'aide du test de Delong : Les AUC de (A) et (B) sont significativement différentes ( $p = 0.005717$ )

En ce qui concerne les critères de validité de la MME Canadienne quantitative (**tableau II, A**), les paramètres calculés sont les suivants : Sp= 0.6330275 [0.5596 ; 0.881]; Se= 0.8666667 [0.6 ; 1]; VPP= 0.245283 [0.2 ; 0.4118]; VPN= 0.971831 [0.9351; 1]; RVP= 2.361667 [1.720867; 3.24108]; RVN= 0,21062802 [0.06087086; 0.7288243] et Youden= 0.4996942 [0.318; 0.697].

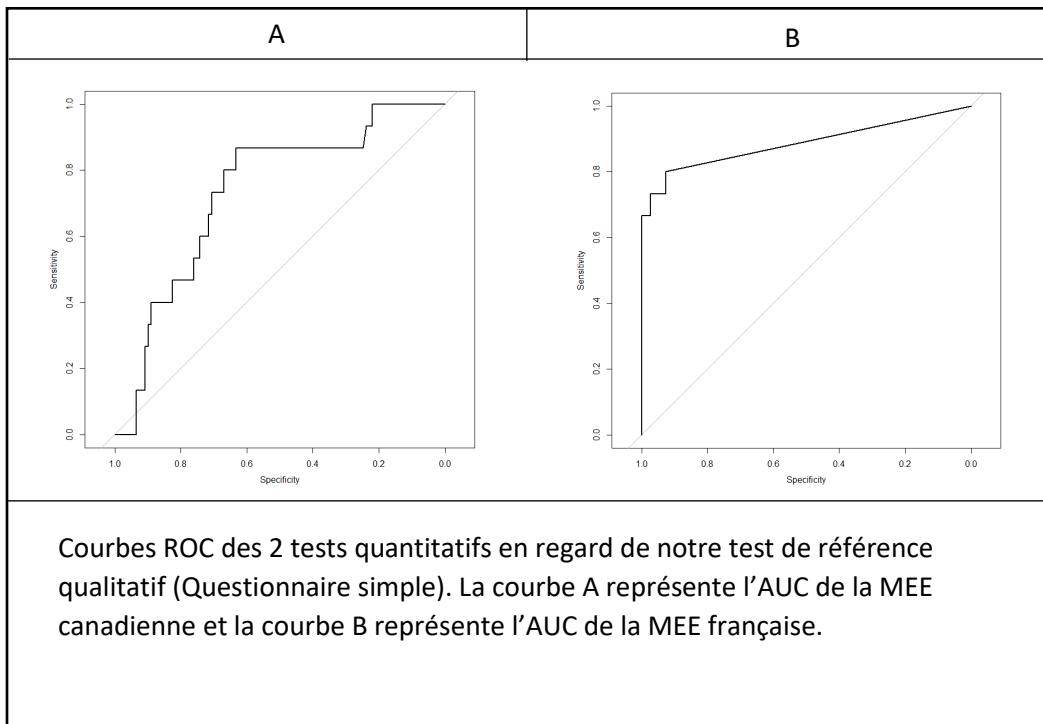
En ce qui concerne les critères de validité de la MME Française quantitative (**tableau II, A**), les paramètres calculés sont les suivants : Sp= 0.9230769 [0.8846; 1]; Se= 0.8 [0.5983; 1]; VPP= 0,6 [0.5; 1]; VPN= 0.969697 [0.9412; 1]; RVP= 10.4 [5.101651; 21.20098]; RVN= 0.2166667 [0.07862588; 0.597061] et Youden= 0.7230769 [0.523 ; 0.933].

**Tableau I : Tableau E+/E- (échantillon 124 patients)**

	Exposé (E+)	Non exposé (E-)	TP	FP	TN	FN
Questionnaire simple	15	109				
MME Canadienne	53	71	13	40	69	2
MME Française	20	104	12	8	101	3
TP (True Positive) // FP (False Positive) // TN (True Negative) // FN (False Negative)						

**Tableau II : Critères de validité des différentes méthodes**

	Sp	Se	VPP	VPN	RVP	RVN	Youden
<b>A</b>	0.6330275 [0.5596 ; 0.881]	0.8666667 [0.6 ; 1]	0.245283 [0.2 ; 0.4118]	0.971831 [0.9351; 1]	2.361667 [1.720867; 3.24108]	0,21062802 [0.06087086; 0.7288243]	0.4996942 [0.318; 0.697]
<b>B</b>	0.9230769 [0.8846; 1]	0.8 [0.5983; 1]	0.6 [0.5; 1]	0.969697 [0.9412; 1]	10.4 [5.101651; 21.20098]	0.2166667 [0.07862588; 0.597061]	0.7230769 [0.523 ; 0.933]



**Figure 3 : Courbes ROC (124 Patients)**

## **Analyse de nos 57 patients ayant répondu à SILICOSIS en plus du questionnaire simple**

Ici, nous allons plus spécifiquement nous pencher sur l'analyse des 57 patients ayant répondu à SILICOSIS en sus du questionnaire simple.

Le questionnaire simple initial retrouve pour nos 57 patients, 7 E+ et 50 E- (**tableau III**). Pour les autres méthodes de mesure, un patient était considéré comme E+ lorsque le score d'exposition était supérieur à un cut-off déterminé par le point de cassure optimale de la courbe ROC pour le test quantitatif correspondant. Ici, le score seuil était de ~700 pour la MEE française et ~3,94 pour la MEE canadienne, soit les mêmes seuils que pour l'ensemble de notre échantillon de 124 patients. Pour SILICOSIS le score seuil était lui de 18,5. Ainsi le questionnaire spécifique retrouve lui 18 E+ et 39 E- ; La MEE canadienne retrouve 26 E+ et 31 E- et enfin la MEE française retrouve 12 E+ et 45 E-.

Les courbes ROC ont été tracées en vertu de notre référence (questionnaire simple) et ont permis d'obtenir les figures ci-contre (**Figure 4**). Les AUC mesurées sont les suivantes :  $AUC(C) = 0.9273 [0.8545 ; 1]$ ;  $AUC(D) = 0.7857 [0.663 ; 0.9084]$ ;  $AUC(E) = 0.9898 [0.9676 ; 1]$ . Les AUC ont été comparées entre elles à l'aide du test de Delong : Les AUC de (C) et (D) ne sont pas significativement différentes malgré une p-value très proche du seuil de significativité ( $p = 0.05428$ ). De même les AUC de (C) et (E) ne sont pas significativement différentes malgré une p-value très proche du seuil de significativité ( $p = 0.0733$ ). Les AUC de (D) et (E) sont pour leur part significativement différentes ( $p = 0.0006258$ ).

En ce qui concerne les critères de validité du questionnaire SILICOSIS quantitatif (**tableau IV, C**), les paramètres calculés sont les suivants :  $Sp= 0.7959184 [0,6939 ; 0,9796]$ ;  $Se= 1 [0,875 ; 1]$ ;  $VPP= 0.4444444 [0,3478 ; 0,875]$ ;  $VPN=1 [0,9778 ; 1]$ ;  $RVP= 4.9 [2,82 ; 6,48]$ ;  $RVN= 0 [-inf ; +inf]$  et  $Youden= 0.7959184 [0,694 ; 0,939]$ .

En ce qui concerne les critères de validité de la MME Canadienne quantitative (**tableau IV, D**), les paramètres calculés sont les suivants :  $Sp= 0.6326531 [0,5102 ; 0,898]$ ;  $Se= 1 [0,75 ; 1]$ ;  $VPP= 0.3076923 [0,25 ; 0,5833]$ ;  $VPN=1 [0,9583 ; 1]$ ;  $RVP= 2.722222 [1,89 ; 3,60]$ ;  $RVN= 0 [-inf ; +inf]$  et  $Youden= 0.6326531 [0,51 ; 0,796]$ .

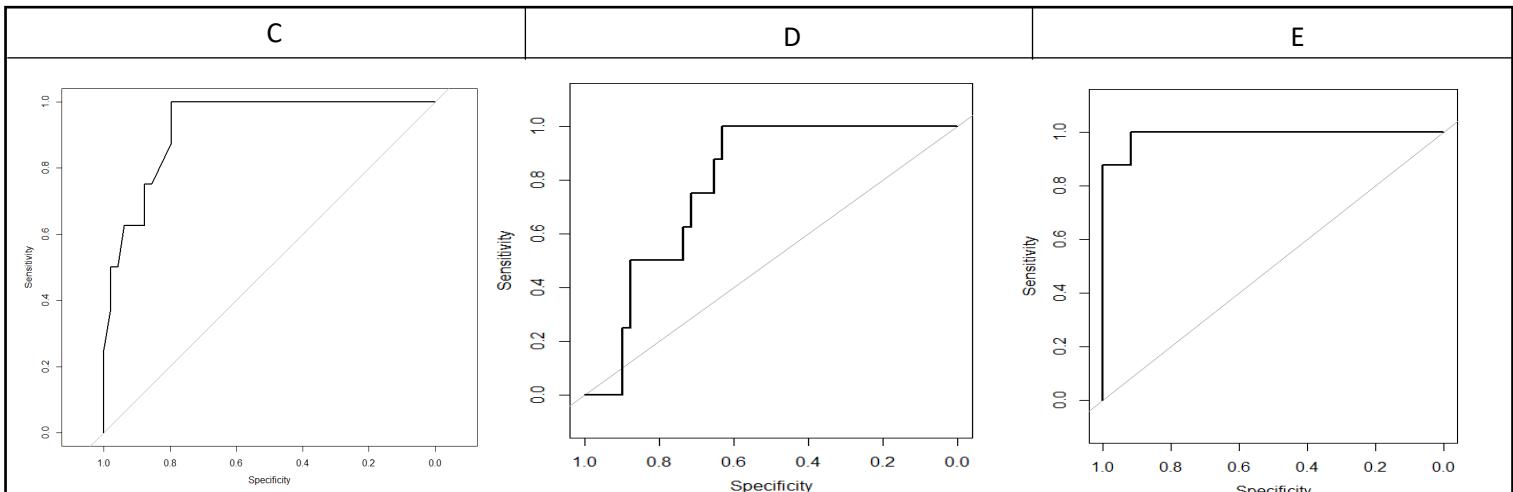
En ce qui concerne les critères de validité de la MME Française quantitative (**tableau IV, E**), les paramètres calculés sont les suivants :  $Sp= 0.9183673 [0,8571 ; 1]$ ;  $Se= 1 [0,875 ; 1]$ ;  $VPP= 0.6666667 [0,5333 ; 1]$ ;  $VPN=1 [0,98 ; 1]$ ;  $RVP= 12.25 [4,79 ; 16,21]$ ;  $RVN= 0 [-inf ; +inf]$  et  $Youden= 0.9183673 [0,857 ; 1]$ .

**Tableau III : Tableau E+/E- (échantillon 57 patients)**

	Exposé (E+)	Non exposé (E-)	TP	FP	TN	FN
Questionnaire simple	8	49				
SILICOSIS	18	39	8	10	39	0
MME Canadienne	26	31	8	18	31	0
MME Française	12	45	8	4	45	0
TP (True Positive) // FP (False Positive) // TN (True Negative) // FN (False Negative)						

**Tableau IV : Critères de validité des différentes méthodes**

	Sp	Se	VPP	VPN	RVP	RVN	Youden
C	0.7959184 [0,6939 ; 0,9796]	1 [0,875 ; 1]	0.4444444 [0,3478 ; 0,875]	1 [0,9778 ; 1]	4.9 [2,82 ; 6,48]	0 [-inf ; +inf]	0.7959184 [0,694 ; 0,939]
D	0.6326531 [0,5102 ; 0,898]	1 [0,75 ; 1]	0.3076923 [0,25 ; 0,5833]	1 [0,9583 ; 1]	2.722222 [1,89 ; 3,60]	0 [-inf ; +inf]	0.6326531 [0,51 ; 0,796]
E	0.9183673 [0,8571 ; 1]	1 [0,875 ; 1]	0.6666667 [0,5333 ; 1]	1 [0,98 ; 1]	12.25 [4,79 ; 16,21]	0 [-inf ; +inf]	0.6326531 [0,49 ; 0,755]



Courbes ROC des 3 tests quantitatifs en regard de notre test de référence qualitatif (Questionnaire simple). La courbe C représente l'AUC du questionnaire SILICOSIS ; la courbe D représente l'AUC de la MEE canadienne et la courbe E représente l'AUC de la MEE française.

**Figure 4 : Courbes ROC (57 Patients)**

### **Analyse de nos 67 patients n'ayant répondu uniquement qu'au questionnaire simple**

Enfin ici, nous allons nous pencher uniquement sur nos patients n'ayant répondu qu'au questionnaire simple sans avoir répondu à SILICOSIS.

Le questionnaire simple initial retrouve pour nos 67 patients, 7 E+ et 60 E- (**tableau V**). Pour les autres méthodes de mesure, un patient était considéré comme E+ lorsque le score d'exposition était supérieur à un cut-off déterminé par le point de cassure optimale de la courbe ROC pour le test quantitatif correspondant. Ici le score seuil était de 5075 pour la MEE française et 7,715 pour la MEE canadienne, soit des seuils bien plus élevés que pour l'ensemble de notre échantillon de 124 patients lorsque nous retirons la part des patients ayant répondu à SILICOSIS. Ainsi la MEE canadienne retrouve 22 E+ et 45 E- et enfin la MEE française retrouve 6 E+ et 61 E-.

Les courbes ROC ont été tracées en vertu de notre référence (questionnaire simple) et ont permis d'obtenir les figures ci-dessous (**Figure 5**). Les AUC mesurées sont les suivantes :  $AUC(F) = 0.6536 [0.4101-0.8971]$  ;  $AUC(G) = 0.766 [0.5567- 0.9753]$ . Les AUC ont été comparées entre elles à l'aide du test de Delong : Les AUC de (F) et (G) ne sont pas significativement différentes ( $p = 0.2756$ )

En ce qui concerne les critères de validité de la MEE Canadienne quantitative (**tableau VI, F**), les paramètres calculés sont les suivants :  $Sp= 0.7166667 [0.60000; 0.8167]$ ;  $Se= 0.7142857 [0.2857; 1]$ ;  $VPP= 0.2272727 [0.125; 0.3571]$ ;  $VPN= 0.9555556 [0.9038; 1]$ ;  $RVP= 2.521008 [1.359377; 4.675291]$ ;  $RVN= 0.3986711 [0.139631; 1.138276]$  et  $Youden= 0.4309524 [0.062; 0.767]$ .

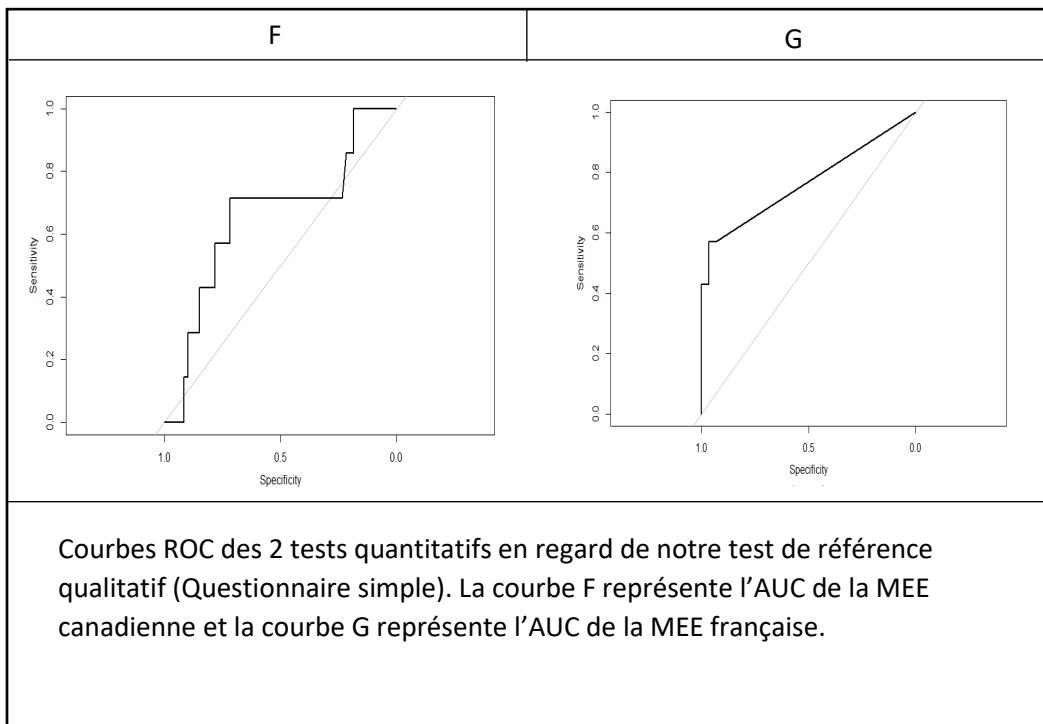
En ce qui concerne les critères de validité de la MEE Française quantitative (**tableau VI, G**), les paramètres calculés sont les suivants :  $Sp= 0.9655172 [0.9138; 1]$ ;  $Se= 0.5714286 [0.1429; 0.8571]$ ;  $VPP= 0.6666667 [0.3333; 1]$ ;  $VPN= 0.9491525 [0.9123; 0.9831]$ ;  $RVP= 16.57143 [3.67775; 74.66854]$ ;  $RVN= 0.4438776 [0.188435; 1.045598]$  et  $Youden= 0.5369458 [0.182 ; 0.857]$ .

**Tableau V : Tableau E+/E- (échantillon 67 patients)**

	Exposé (E+)	Non exposé (E-)	TP	FP	TN	FN
Questionnaire simple	7	60				
MME Canadienne	22	45	5	17	43	2
MME Française	6	61	4	2	58	3
TP (True Positive) // FP (False Positive) // TN (True Negative) // FN (False Negative)						

**Tableau VI : Critères de validité des différentes méthodes**

	Sp	Se	VPP	VPN	RVP	RVN	Youden
<b>F</b>	0.7166667 [0.60000; 0.8167]	0.7142857 [0.2857; 1]	0.2272727 [0.125; 0.3571]	0.9555556 [0.9038; 1]	2.521008 [1.359377; 4.675291]	0.3986711 [0.139631; 1.138276]	0.4309524 [0. 062; 0.767]
<b>G</b>	0.9655172 [0.9138; 1]	0.5714286 [0.1429; 0.8571]	0.6666667 [0.3333; 1]	0.9491525 [0.9123; 0.9831]	16.57143 [3.67775; 74.66854]	0.4438776 [0.188435; 1.045598]	0.5369458 [0.182 ; 0.857]



**Figure 5 : Courbes ROC (67 Patients)**

## **Discussion**

### ***L'apport des MEE***

Dans cette étude, nous avons pris comme référence le questionnaire simple initial pour notre analyse, car cette dernière méthode respecte ce à quoi ressemble le plus en condition réelle la mesure des expositions toxiques au sein du cadre professionnel. Nous avons développé en introduction les forces et faiblesses de ce type d'approche et la nécessité d'explorer d'autres méthodes de mesures.

Nous avions notamment cité les MEE, aujourd’hui très rependues dans l’usage épidémiologique lors de travail sur des batteries conséquentes de patients. Nous avons ici recherché la performance de deux MEE disponibles en pratique courante comparativement à notre méthode de référence.

Les premiers résultats offerts par le tracé des courbes ROC mettent en avant une meilleur AUC pour la MEE française comparativement à la matrice canadienne quelles que soient les conditions.

Ces premiers résultats nous indiquant deux choses : La première mettant en scène que, la MEE française étant façonnée à partir de données issues de travailleurs français, il ne paraît donc pas inattendu que nous obtenions de meilleurs résultats en termes de concordance en comparaison d'une MEE étrangère construite à partir de données issues d'un bassin de travailleurs étrangers ayant une approche socioculturelle différente du monde du travail.

Deuxièmement, nous pouvons noter à nouveau en faveur de la MEE française, que si toutes deux partagent des critères d'expositions communs comme la probabilité d'exposition, la fréquence ou encore l'intensité de celle-ci, la MEE française se distingue par le fait qu'elle ne se construit pas uniquement sur un intitulé de métier (PCS) mais se repose aussi sur un domaine d'activité (NAF) à l'inverse de la MEE canadienne qui n'est ici construite que sur des intitulés de postes (SOC). Il est probable que cette « input » supplémentaire et plus précis au sein de la matrice vienne expliquer en partie cette meilleure performance, en plus de l'argument du bassin socioculturel professionnel différent.

Nous pouvons en plus indiquer que la MEE française concernant la silice a été mise à jour récemment en 2020 là où la MEE canadienne n'a pas été mise à jour depuis 2000 et que certains paramètres de la littérature récente n'ont certainement pas été pris en compte dans la construction de la MEE canadienne.

Et bien que la sensibilité de la MEE canadienne soit supérieure à celle de la MEE française (0.8666667 et 0,8 respectivement pour nos 124 patients), sa faible VPP comparativement à celle de la MEE française (0.245283 et 0,6 respectivement pour nos 124 patients) souligne la surestimation de l'exposition par la MEE canadienne, de même que la faible Sp de la MEE Canadienne (0.6330275) en regard de celle affichée par la MME française (0.9266055) allège en ce sens. De plus l'indice de Youden indiquant la précision de la méthode, est bien plus conséquent pour la MEE française (0.7266055 contre 0.4996942 pour la MEE canadienne pour nos 124 patients).

Abordons enfin que le RVP de la MEE française affiche un résultat fortement contributif (10,9 pour notre échantillon de 124 patients) là où celle de la MEE canadienne ne nous renseigne que peu (2.361667 pour notre échantillon de 124 patients).

Cette observation vient rappeler premièrement que si, certes les MEE semblent plus appropriées pour le volet épidémiologique et fortement utiles pour traiter de larges banques, elles ne sont pas dépourvues d'intérêt pour une utilisation plus « localisée ». Pourvu bien entendu que le choix de cette matrice soit pertinent et que cette dernière soit bien construite pour notre population d'intérêt. En effet, les MEE disponibles sont nombreuses et peuvent concerner d'autres toxiques et d'autres bassins de population qui sont important de définir avant le choix de la matrice.

On peut citer en ce sens d'autres exemples de MEE générales existantes en dehors de celles présentées au sein de notre analyse, comme par exemple celles issues du programme MatPUF, une autre source de MEE française dédiées aux particules ultrafines (64). A l'internationale aussi, nous pouvons citer pour l'exemple FINJEM qui est une autre MEE généraliste utilisée en Finlande et qui a permis l'élaboration de NOCCA-JEM qui est une MEE internationale d'usage consacré aux produits responsables de diverses pathologies cancéreuses (65). Enfin, on peut encore citer SYN-JEM qui est une MEE européenne et canadienne pour certains agents inhalables responsables de cancers pulmonaires (66,67).

Diverses études existent pour souligner plus largement l'avantage des MEE, comme dans le cadre d'une étude de 2010 traitant du cancer pulmonaire, menée dans sept pays européens : l'exposition fut estimée pour l'amiante, les émissions des moteurs diesel et la silice cristalline, en utilisant différentes méthodes d'évaluations. Les résultats indiqueront que les avantages théoriques de l'évaluation d'experts au cas par cas dans les études multicentriques pourraient être absents ou minimes par rapport à l'usage d'une MEE dans la population générale (68).

D'autres études viennent cependant contre balancer dans le sens d'une supériorité d'autres méthodes par rapport aux MEE, comme l'utilisation de questionnaires spécifiques dans certains cas (21).

L'une des limites majeures des MEE repose sur le fait qu'elles peuvent faire fit de certaines informations et sont moins sensibles que les autres méthodes d'évaluation qui peuvent être plus souple dans l'acquisition de données du fait qu'elles s'intéressent à des intitulés de métiers et non pas les tâches réelles (27), et que l'étape de traduction de l'intitulé de métiers en un langage interprétable par les matrices reste sujet à la subjectivité de l'opérateur qui réalise cette traduction et peut donc être génératrice d'erreur. Les MEE restent cependant moins susceptibles au biais déclaratifs des évaluations auto rapportées ou au cas par cas des professionnels de la santé au travail (69).

Un autre avantage concernant les MEE repose aussi sur le fait qu'elles permettent de passer outre le biais de classement différentiel présent au sein des autres méthodes. Cependant, un risque de biais de classement non différentiel dû à la possible faible spécificité de certaines MEE subsiste et ne doit pas être occulté (9,27,35,70).

En somme, l'utilité d'une MEE n'est pas binaire et dépend de la prévalence de l'exposition dans la population étudiée et les critères d'inclusion des expositions d'intérêts qui auront une forte influence sur la validité interne de la MEE (9). En effet les professions les plus courantes et les expositions les plus fortes sont les mieux documentées tant en termes de description technique que de mesure de l'exposition. La qualité d'une MEE est donc meilleure en cas de forte probabilité et intensité d'exposition (9), invitant à ce que cette exposition soit préalablement la mieux caractérisée possible.

### ***Le cas particulier de la silice et le projet « SILICOSIS »***

Intéressons-nous à présent plus particulièrement à la question du questionnaire spécifique, décrit sous le terme de « SILICOSIS » : Comme susmentionné, ce questionnaire fut construit dans l'optique de mesurer au mieux l'exposition à la silice, en pointant du doigt notamment certains angles aveugles des instruments statistiques et de veilles sanitaires en soulignant que les enquêtes SUMER et les outils mis à disposition par le programme Matgéné (dont la MEE française utilisée ici) sous évalue grandement le nombre des personnes exposées en critiquant notamment la construction des MEE sur la notion « d'emploi » sans chercher à la décortiquer en « activités » plus précise en citant par exemple que si l'ouvrier participant à des tâches de démolition sera identifié facilement comme occupant un poste « à risque » d'exposition, celui qui effectue du balayage à sec sur un même chantier sera probablement vu comme non exposé.

En guise d'exemple, un autre aspect souligné par le groupe soutenant le projet « silicosis », rapporte que la matrice « silice cristalline » française de Matgéné ne pointe les emplois agricoles que par le biais du secteur d'activité, alors que les expositions des catégories socioprofessionnelles (exploitants et ouvriers agricoles) sont inférieures au niveau minimal requis pour figurer dans la matrice (71), ce problème du milieu agricole comme sous-évalué au sein des outils de veille sanitaire en rapport à la silice, se retrouve aussi à l'international au sein d'outils de veille sanitaire, comme aux Etats-Unis par exemple (72).

Au-delà de cette critique de ces outils contemporains, ce projet insiste aussi à mettre en lumière la construction socio-historique de cette sous-évaluation des mesures d'exposition à la silice, reconnue aujourd'hui comme la maladie professionnelle la plus meurrière du XXe siècle, associée originellement à tort quasi exclusivement au travail au sein des mines et carrières et dont la réparation fut étouffée tout au long de ce XXe siècle du fait de la volonté de limiter au maximum les retombées sur le secteur minier et qui ne bénéficiera pas contrairement à l'amiante, à une retombée médiatique pour accélérer les choses (73–75). Même si la silice est largement documentée au sein de la littérature, nombreux sont les auteurs qui remettent aujourd'hui en doute la pertinence de cette dernière face à un toxique qui longtemps fut sous-estimé pour des intérêts socioéconomique depuis le compromis du 13 aout 1930 à Johannesburg en Afrique du sud où une quarantaine d'expert venu d'Europe, d'Amérique ou d'Australie se sont réuni suite à l'appel du BIT (Bureau International du Travail) pour définir l'exposition à la silice et les pathologies subséquentes indemnisables (62) et qui donnera lieu à un toxique

professionnel sous-estimé et sous-évalué par le corps médical qui s'appuiera trop longtemps sur ce compromis sans chercher à en redéfinir les contours pourtant imparfait.

En effet et bien que les risques pour la santé soient connus depuis le début du XXe siècle (76–78), la silice n'est reconnue comme cancérogène de groupe 1 par le CIRC que depuis 1997. En termes de réglementation, ce n'est qu'en décembre 2017 que l'union européenne rajoute les travaux exposant à la silice cristalline à la liste des procédés cancérogènes (79). Cette disposition a été traduite en droit français quelques années plus tard par l'arrêté du 26/10/2020 : ce n'est dès lors que depuis le 1er janvier 2021, que les travaux exposant aux poussières de silice sont considérés comme cancérogènes en France. Ces dispositions réglementaires imposent que la substance doit soit être supprimée, soit substituée ou si cela n'est pas possible, son exposition doit être diminuée le plus possible. Notons que cette prise de conscience de nos institutions est très tardive, et que nos outils de mesure disponibles reposent dès lors certainement sur des qualifications d'expositions non exhaustives voir incomplètes.

Aux États-Unis, le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) et l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration) ont publié en Février 2015 un bulletin d'alerte concernant l'exposition à la silice des travailleurs durant la découpe de plans de travail manufacturés, suite à l'identification de plusieurs cas de silicoses. Bien que les principales pathologies liées aux expositions professionnelles à la silice soient connues, ces cas de silicoses (dont certaines ayant nécessité des greffes pulmonaires) constituent un signal qui doit interroger les expositions liées à l'utilisation de nouveaux matériaux, de nouveaux produits et en particulier ceux contenant des taux importants de silice (80). Une bonne compréhension de la toxicité de la silice, de son cadre et la disponibilité de méthodes de mesures fiables sont donc primordiaux.

Il apparaît cependant ici que le questionnaire « SILICOSIS » présente des résultats peu concluant, avec notamment la comparaison des AUC de « SILICOSIS » vis-à-vis de la MEE française montrant une supériorité de cette dernière à la limite du seuil de significativité. Notons toutefois qu'à l'inverse, les AUC de « SILICOSIS » sont supérieurs à celles de la MEE Canadienne, mais toujours à la limite encore une fois du seuil de significativité. Si ce questionnaire semble faire mieux que la MEE Canadienne avec notamment une meilleur VPP, elle apparaît très en deçà de la MEE Française en tout point. Nous pouvons alors questionner cette performance inférieure à celle de la MEE française, par la manière dont est construit le questionnaire « SILICOSIS », en insistant notamment concernant les modalités du score d'exposition : Bien que le nombre d'activités exposantes balayées par le questionnaire soit large et précis, seul deux paramètres sont retenus pour caractériser l'exposition à ces activités : la durée de cette exposition et la présence ou non d'EPI lors de l'exposition. Bien que l'introduction de la notion d'EPI soit pertinente et pourrait proposer une évaluation de l'exposition plus fine, le critère de durée semble bien insuffisant pour essayer de quantifier l'exposition là où d'autres méthodes, comme par exemple les MEE utilisées ici, vont intégrer d'autres paramètres comme la probabilité d'exposition, la fréquence de celle-ci ou même encore l'intensité de cette dernière.

Si « SILICOSIS » semble bien offrir une nouvelle façon de mesurer l'exposition à la silice avec de nouveaux critères pertinents, celui-ci se prive de paramètres majeurs, mettant en doute sa supériorité vis-à-vis des méthodes déjà existantes en s'amputant d'une part trop grande d'information pour tenter de s'ériger en nouvelle méthode de référence pour la mesure de l'exposition à la silice en milieu professionnel. Une refonte des critères du score d'exposition se questionne alors afin de pouvoir intégrer plus de paramètres et la manière dont ceux-ci pourraient s'intégrer dans le questionnaire de sorte à ce que celui reste tolérable, en termes, de temps d'acquisition sans pour autant rogner sur ses nouveaux critères.

L'établissement d'un questionnaire spécifique pour interroger avec pertinence l'exposition à un toxique au travail n'est pas chose nouvelle, il existe, en effet, déjà au sein de la littérature des exemples de questionnaires spécifiques vis-à-vis d'autres toxiques, et ayant une bonne concordance avec le gold standard. C'est, par exemple, ce qui a été mis en avant au sein d'une étude cas témoins de 2013 évaluant diverses méthodes de mesures pour la recherche d'amiante ou d'HAP dans le cadre de cancer du poumon. Le questionnaire spécifique élaboré par des experts a montré une bonne concordance avec l'évaluation au cas par cas par un expert ( $\kappa = 0.68$ ) (68).

### ***Forces et limites de notre étude***

L'une des principales forces de notre étude réside dans le fait que, à notre connaissance, la problématique de la mesure de la silice cristalline n'a été que très peu explorée à des fins de dépistages sur le plan clinique et notre étude ci-propose un regard neuf et propose en plus des MEE classiques.

Toutefois, il est important de noter qu'au-delà des limites intrinsèques aux méthodes étudiées ici, que notre étude souffre elle-même de faiblesses notables : l'une d'elle repose notamment sur le caractère mono centrisme de notre étude et sur le faible nombre de patients inclus au sein par exemple de notre analyse, ayant conduit à des résultats aberrants pour nos 57 patients ayant répondu à SILICOSIS avec des Se et des VPN de 100% pour les différentes méthodes de mesure, ce qui ne correspond pas du tout à ce qui se mesure en situation réelle pour un bain plus large de population. Cela se traduit de même par des AUC exagérément hautes, avec une AUC de presque 1 (AUC = 0.9898) pour la MEE française.

Remarquons alors ici un probable biais sous-jacent, en ce sens que les résultats sont beaucoup moins bons lorsque l'on se penche à contrario sur les 67 autres patients qui n'ont pas répondu à SILICOSIS : On passe alors d'une AUC de 0.9898 à une AUC de 0.766. Ceci laisse à penser que la réalisation du questionnaire SILICOSIS durant la même plage de consultation que celle dédiée à celle du questionnaire simple a pu très certainement faire naître un phénomène de « contamination » de SILICOSIS sur le questionnaire simple et rendant notre référence bien plus prompt à répondre de manière plus cohérente et pertinente à nos MEE. Notre AUC de 0.8853 pour notre échantillon complet est dès lors très certainement surestimé et l'AUC de 0,766 en soustrayant les patients ayant répondu à SILICOSIS semble plus proche de la réalité en ce qui concerne les performances de la MEE française

en soulignant de plus que le test de Delong rapporte une perte de la significativité de la différence entre les deux AUC des deux matrices avec une p-value qui avoisine les 20%.

Nous remarquons de plus que le score seuil retenu pour être considéré comme exposé ou non au sein des MEE canadienne et française est bien plus élevé en l'absence du questionnaire SILICOSIS (Le score seuil passe de 700 à 5075 pour la MEE française et passe de 3,94 à 7,715 pour la MEE canadienne) alors qu'il reste sensiblement le même lorsque nous concentrons nos analyses uniquement sur les patients ayant répondu exclusivement au questionnaire simple.

De plus amples recherches centrées uniquement sur des patients répondant à un questionnaire simple unique lors d'une consultation dédiée, parait alors nécessaire pour occulter ce phénomène de contamination et pondérer l'efficacité de la MEE française qui semble cependant rester très bonne malgré tout.

Notons en ce sens que si le questionnaire SILICOSIS semble de performance moindre, que la MEE française utilisée seule, sa présence en complément du questionnaire simple tend à majorer sensiblement la performance de cette même MEE, allant dans le sens que cette matrice proposée par MatGéné serait effectivement bien incomplète en sa construction et que certains critères mériraient révision pour épouser au mieux la mesure de ce toxique. Donc si « SILICOSIS » ne paraît pas être une bonne méthode de mesure autonome, elle semble bien mettre en lumière la nécessité de recouvrir certains points « aveugles » dans la mesure de nos méthodes classiques de mesure qui sous-estimeraient alors l'exposition à la silice à en croire les experts du groupe SILICOSIS. Gardons cependant en tête que, malgré tout, les résultats de notre étude en regard de la MEE française de MatGéné restent très satisfaisants en l'absence de l'apport de « SILICOSIS » et que de plus amples recherches sont nécessaires pour évaluer correctement la performance de cette matrice.

De plus, pour appuyer l'importance d'accorder intérêt à une mesure la plus fine possible de la silice en milieu professionnel, de récentes études menées en France ont mis en avant et réaffirmé le lien significatif entre certaines pathologies autoimmunes (Arthrite rhumatoïde et Sclérodermie systémique par exemple) et l'exposition professionnelle à la silice (81–83). Même constat pour d'autres études menées dans d'autres pays comme par exemple en Australie (84) ou encore en Suisse (85).

### ***Pistes d'ouvertures***

Notre étude recouvre ce qui se dégage actuellement de la littérature dans ce domaine, au sein de laquelle il en ressort qu'il n'existe en fine pas une méthode universelle, et que la meilleure méthode de mesure semble surtout dépendre du toxique étudié, des conditions d'expositions, de la disponibilité des données et du but recherché de la mesure (recherche épidémiologique ou enquête pour la réparation d'une maladie professionnelle par exemple). Sans oublier que ces différentes méthodes ne sont pas exclusives et se nourrissent les unes des autres pour s'affiner (24,86).

Notons certains exemples d'approche intégrée comme celle de OccIDEAS en Australie qui est un logiciel en libre accès qui reprend l'état des lieux des connaissances de l'ensemble de ces méthodes vis-à-vis d'un produit ou d'une profession afin de fournir à son utilisateur des questionnaires de mesure les plus pertinents possibles en population générale (87). Il existe aussi en Chine des études récentes de 2022 qui mettent en avant l'importance de modèles de mesures intégrées plutôt que l'utilisation individuelle de modèles purement quantitatifs ou purement qualitatifs, afin d'obtenir une mesure la plus pertinente possible de l'exposition en balayant un large nombre de paramètres (88,89).

Plus largement, soulignons qu'il existe déjà des travaux de recherche cherchant à explorer de nouvelles méthodes de mesures comme par exemple l'utilisation d'application sur smartphone impliquant le salarié à « flasher » les différents produits qu'il utilise ou dont il sait qu'il est confronté, comme ce fut le cas pour une étude menée auprès de personnels soignants à l'hôpital Raymond Poincaré en France en 2017 (90). D'autres encore s'interrogent sur le possible appui de modèle mathématique d'arbres décisionnels (91) et la sollicitation de l'intelligence artificielle (92).

## **Conclusion**

La question de la mesure rétrospective du risque toxique repose sur une prise de conscience collective récente et émergente qui nécessite encore de plus amples recherches dans le domaine, pour redéfinir le cadre et préciser l'exposition professionnelle à la silice notamment, dont l'impact a longtemps été sous-estimé.

Malgré les limites de nos approches et de notre échantillon, la matrice française a une validité que nous pouvons juger comme satisfaisante pour être utilisée pour dépister les situations d'expositions passées à la silice cristalline. D'autres études seront toutefois nécessaires pour confirmer le résultat, en cherchant notamment à soustraire toutes sources de « contamination ». En ce sens, nous prévoyons de poursuivre le travail actuel sur une nouvelle cohorte de patient, issu ce coup-ci du CHU de Tours pour de même une suspicion de sclérodermie systémique.

## Bibliographie

1. Huh DA, Chae WR, Choi YH, Kang MS, Lee YJ, Moon KW. Disease Latency according to Asbestos Exposure Characteristics among Malignant Mesothelioma and Asbestos-Related Lung Cancer Cases in South Korea. *Int J Environ Res Public Health.* 29 nov 2022;19(23):15934.
2. Nowak-Pasternak J, Lipińska-Ojrzanowska A, Świątkowska B. Epidemiology of silicosis reported to the central register of occupational diseases over last 20 years in Poland. *Int J Occup Med Environ Health.* 3 oct 2022;35(5):561-70.
3. Mazurek JM, Wood JM, Schleiff PL, Weissman DN. Surveillance for Silicosis Deaths Among Persons Aged 15–44 Years — United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 21 juill 2017;66(28):747-52.
4. Ohlander J, Fuhrmann S, Basinas I, Cherrie JW, Galea KS, Povey AC, et al. Impact of occupational pesticide exposure assessment method on risk estimates for prostate cancer, non-Hodgkin's lymphoma and Parkinson's disease: results of three meta-analyses. *Occup Environ Med.* août 2022;79(8):566-74.
5. Medical Research Council. Job Exposure Matrices. Proceedings of a conference. April, 1982, University of Southampton. Scientific Report No.2, 1983.
6. Rappaport SM, Smith TJ, editors. Exposure assessment for epidemiology and hazard control. Chelsea (MI): Lewis Publishers, 1991. Industrial hygiene science series.
7. Special issue on international workshop on retrospective exposure assessment for occupational epidemiologic studies. *Appl Occup Environ Hyg* 1991;6 June.
8. Special issue on conference on retrospective assessment of exposures in epidemiology. Occupational hygiene - risk management of occupational hazards 1996;vol3 (1-3): 1-208.
9. McGuire V, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Longstreth WT. ASSESSMENT OF OCCUPATIONAL EXPOSURES IN COMMUNITY-BASED CASE-CONTROL STUDIES. *Annu Rev Public Health.* mai 1998;19(1):35-53.
10. Kauppinen T. Exposure assessment -- a challenge for occupational epidemiology. *Scand J Work Environ Health.* déc 1996;22(6):401-3.
11. Wheeler DC, Burstyn I, Vermeulen R, Yu K, Shortreed SM, Pronk A, et al. Inside the black box: starting to uncover the underlying decision rules used in a one-by-one expert assessment of occupational exposure in case-control studies. *Occup Environ Med.* mars 2013;70(3):203-10.
12. Ge CB, Friesen MC, Kromhout H, Peters S, Rothman N, Lan Q, et al. Use and Reliability of Exposure Assessment Methods in Occupational Case-Control Studies in the General Population: Past, Present, and Future. *Ann Work Expo Health.* 12 nov 2018;62(9):1047-63.
13. Stewart PA, Lees PS, Francis M. Quantification of historical exposures in occupational cohort studies. *Scand J Work Environ Health.* déc 1996;22(6):405-14.
14. Rice C, Harris RL, Lumsden JC, Symons MJ. Reconstruction of silica exposures in the North Carolina dusty trades. *Am Ind Hyg Assoc J* 1984;45:689-96.

15. Hornung RW, Greife AL, Stayner LT, Steenland NK, Herrick RF, Elliot LJ, et al. Statistical model for predicting retrospective exposure to ethylene oxide in an occupational mortality study. *Am J Ind Med* 1994;25:825-36.
16. Lemasters GK, Carson A, Samuels SJ. Occupational styrene exposure for twelve product categories in the reinforced-plastics industry. *Am Ind Hyg Assoc J* 1985;46:434-41.
17. Dodgson J, Cherrie J, Groat S. Estimates of past exposure to respirable man-made mineral fibers in the European insulation wool industry. *Ann Occup Hyg* 1987;3 1567-82.
18. Retrospective Exposure Assessment and Quality Control in an International Multi-centre Case–Control Study. *Ann Occup Hyg* [Internet]. janv 2003 [cité 24 janv 2023]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/annweh/article/47/1/37/131110/Retrospective-Exposure-Assessment-and-Quality>
19. Mannetje A 't, Fevotte J, Fletcher T, Brennan P, Legoza J, Szeremi M, et al. Assessing Exposure Misclassification by Expert Assessment in Multicenter Occupational Studies: Epidemiology. sept 2003;14(5):585-92.
20. Matgéné: A Program to Develop Job-Exposure Matrices in the General Population in France. *Ann Occup Hyg* [Internet]. 15 sept 2011 [cité 24 janv 2023]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/annweh/article/55/8/865/265348/Matgéné-A-Program-to-Develop-JobExposure-Matrices>
21. Daniels JL. Comparison of Assessment Methods for Pesticide Exposure in a Case-Control Interview Study. *Am J Epidemiol*. 15 juin 2001;153(12):1227-32.
22. Järvholt B, Sandén Á. Estimating Asbestos Exposure: A Comparison of Methods.
23. Mueller W, Atuhaire A, Mubeezi R, van den Brenk I, Kromhout H, Basinas I, et al. Evaluation of two-year recall of self-reported pesticide exposure among Ugandan smallholder farmers. *Int J Hyg Environ Health*. mars 2022;240:113911.
24. Quinlan PJ, Earnest G, Eisner MD, Yelin EH, Katz PP, Balmes JR, et al. Performance of self-reported occupational exposure compared to a job-exposure matrix approach in asthma and chronic rhinitis. *Occup Environ Med*. 1 mars 2009;66(3):154-60.
25. Donnay C, Denis MA, Magis R, Fovotte J, Massin N, Dumas O, et al. Under-estimation of self-reported occupational exposure by questionnaire in hospital workers. *Occup Environ Med*. 1 août 2011;68(8):611-7.
26. Ballerie A, Cavalin C, Lescoat A, Macchi O, Cazalets C, Belhomme N, et al. Utilisation du questionnaire d'exposition SILICOSIS chez 68 patients non sélectionnés atteints de sclérodermie systémique : résultats d'une étude monocentrique. *Rev Médecine Interne*. déc 2017;38:A68-9.
27. Bouyer J, Hemon D. Retrospective Evaluation of Occupational Exposures in Population-Based Case-Control Studies: General Overview with Special Attention to Job Exposure Matrices. *Int J Epidemiol*. 1 janv 1993;22(Supplement 2):S57-64.
28. Reed J V, Harcourt A K. *The Essentials of Occupational Diseases*. Baltimore: C C Thomas, 1941.

29. Hoar S. Job exposure matrix methodology. *J Toxicol Clin Toxicol* 1983-84; 21(112): 9-26.
30. Gueguen A. Using a representative sample of workers for constructing the SUMEX French general population based job-exposure matrix. *Occup Environ Med*. 1 juill 2004;61(7):586-93.
31. Evanoff BA, Yung M, Buckner-Petty S, Andersen JH, Roquelaure Y, Descatha A, et al. The CONSTANCES job exposure matrix based on self-reported exposure to physical risk factors: development and evaluation. *Occup Environ Med*. juin 2019;76(6):398-406.
32. Post W, Heederik D, Kromhout H, Kromhout D. Occupational exposures estimated by a population specific job exposure matrix and 25 year incidence rate of chronic nonspecific lung disease (CNSLD): the Zutphen Study. *Eur Respir J*. 1 juin 1994;7(6):1048-55.
33. Houot MT, Homère J, Goulard H, Garras L, Delabre L, Piloret C. Lifetime occupational exposure proportion estimation methods: a sensitivity analysis in the general population. *Int Arch Occup Environ Health*. oct 2021;94(7):1537-47.
34. Borghi F, Mazzucchelli LA, Campagnolo D, Rovelli S, Fanti G, Keller M, et al. Retrospective Exposure Assessment Methods Used in Occupational Human Health Risk Assessment: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 26 août 2020;17(17):6190.
35. Mannetje A 't, Kromhout H. The use of occupation and industry classifications in general population studies. *Int J Epidemiol*. juin 2003;32(3):419-28.
36. Goldberg M, Kromhout H, Guenel P, Fletcher AC, Gerin M, Glass DC, et al. Job Exposure Matrices in Industry. *Int J Epidemiol*. 1 janv 1993;22(Supplement 2):S10-5.
37. Cavalin C, Rosental PA, Vincent M. Le projet SILICOSIS : sources, méthodes, premiers résultats.
38. Wisnioski PE, Spech RW, Wu M, Doyle NA, Pasula R, Martin WJ. Vitronectin Protects Alveolar Macrophages from Silica Toxicity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 août 2000;162(2):733-9.
39. Raymond LW, Wintermeyer S. Medical Surveillance of Workers Exposed to Crystalline Silica: *J Occup Environ Med*. janv 2006;48(1):95-101.
40. Surveillance médicoprofessionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à la silice cristalline Recommandation de bonne pratique labellisée par la Haute Autorité de santé Vali.
41. Delabre L, Houot M, Burtin A, Piloret C. L'exposition professionnelle à la silice cristalline en France en 2017 : une question toujours d'actualité. *Arch Mal Prof Environ*. déc 2022;83(6):619.
42. Parks CG, Conrad K, Cooper GS. Occupational Exposure to Crystalline Silica and Autoimmune Disease. *Environ Health Perspect*. 1999;107:10.
43. Lomanta JM, Atienza MA, Gonzales JRM, Amante EJB, Urquiza SC, Lucero-Orillaza H, et al. Erasmus Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep [Internet]*. 30 juin 2022 [cité 8 nov 2022];23. Disponible sur: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/937061>

44. Bello A, Mugford C, Murray A, Shepherd S, Woskie SR. Characterization of Occupational Exposures to Respirable Silica and Dust in Demolition, Crushing, and Chipping Activities. *Ann Work Expo Health.* 7 janv 2019;63(1):34-44.
45. NIOSH hazard review: health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica. [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health; 2002 avr [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2002-129/>
46. Mourad BH, Ashour YA. Demonstration of Subclinical Early Nephrotoxicity Induced by Occupational Exposure to Silica among Workers in Pottery Industry. *Int J Occup Environ Med.* 31 mars 2020;11(2):85-94.
47. Diot E. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med.* 1 août 2002;59(8):545-9.
48. Janssen LMF, Ghosh M, Lemaire F, Michael Pollard K, Hoet PHM. Exposure to silicates and systemic autoimmune-related outcomes in rodents: a systematic review. Part Fibre Toxicol. déc 2022;19(1):4.
49. Pfau JC, Brown JM, Holian A. Silica-exposed mice generate autoantibodies to apoptotic cells. *Toxicology.* févr 2004;195(2-3):167-76.
50. Brown JM, Pfau JC, Holian A. Immunoglobulin and Lymphocyte Responses Following Silica Exposure in New Zealand Mixed Mice. *Inhal Toxicol.* janv 2004;16(3):133-9.
51. Goldsmith DF, Ruble RP, Klein CO. Comparative cancer potency for silica from extrapolations of human and animal findings. *Scand J Work Environ Health.* 1995;21 Suppl 2:104-7. PMID: 8929704.
52. Lescoat A, Cavalin C, Ballerie A, Lecureur V, Sesé L, Cazalets C, et al. Silica Exposure and Scleroderma: More Bridges and Collaboration between Disciplines Are Needed. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2020;201(7):880-2.
53. Ferri C, Artoni E, Sighinolfi GL, Luppi F, Zelent G, Colaci M, et al. High serum levels of silica nanoparticles in systemic sclerosis patients with occupational exposure: Possible pathogenetic role in disease phenotypes. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2018;48(3):475-81.
54. Hamilton RF, Thakur SA, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med.* avr 2008;44(7):1246-58.
55. Pavan C, Delle Piane M, Gullo M, Filippi F, Fubini B, Hoet P, et al. The puzzling issue of silica toxicity: are silanols bridging the gaps between surface states and pathogenicity? Part Fibre Toxicol. déc 2019;16(1):32.
56. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, 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.* févr 2014;13(2):151-6.
57. Fuentes C, Verdú S, Fuentes A, Ruiz MJ, Barat JM. In vivo toxicity assessment of eugenol and vanillin-functionalised silica particles using *Caenorhabditis elegans*. *Ecotoxicol Environ Saf.* juin 2022;238:113601.
58. Liu JY, Sayes CM. A toxicological profile of silica nanoparticles. *Toxicol Res.* 29 août 2022;11(4):565-82.

59. An SSA, Ryu HJ, Seong NW, So BJ, Seo HS, Kim JH, et al. Evaluation of silica nanoparticle toxicity after topical exposure for 90 days. *Int J Nanomedicine*. déc 2014;127.
60. Firouzamandi M, Hejazy M, Mohammadi A, Shahbazfar AA, Norouzi R. In Vivo Toxicity of Oral Administrated Nano-SiO<sub>2</sub>: Can Food Additives Increase Apoptosis? *Biol Trace Elem Res*. 2023 Jan 10. doi: 10.1007/s12011-022-03542-7. Epub ahead of print. PMID: 36626031.
61. Legendre P, Mounthon L. Sclérodermie systémique [Systemic sclerosis]. *Rev Prat*. 2017 Sep;67(7):775-783. French. PMID: 30512777.
62. Catherine P. Le compromis de Johannesburg sur la silicose.
63. Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. La courbe ROC (receiver operating characteristic) : principes et principales applications en biologie clinique. *Ann Biol Clin*. 2005;63.
64. Audignon-Durand S, Gramond C, Ducamp S, Manangama G, Garrigou A, Delva F, et al. Development of a Job-Exposure Matrix for Ultrafine Particle Exposure: The MatPUF JEM. *Ann Work Expo Health*. 12 juin 2021;65(5):516-27.
65. Kauppinen T, Heikkilä P, Plato N, Woldbæk T, Ienvik kaare, Hansen J, et al. Construction of job-exposure matrices for the Nordic Occupational Cancer Study (NOCCA). *Acta Oncol*. janv 2009;48(5):791-800.
66. Spinazzè A, Consonni D, Borghi F, Rovelli S, Cattaneo A, Zellino C, et al. Asbestos Exposure in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma included in the PRIMATE Study, Lombardy, Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 13 mars 2022;19(6):3390.
67. Development of an Exposure Measurement Database on Five Lung Carcinogens (ExpoSYN) for Quantitative Retrospective Occupational Exposure Assessment. *Ann Occup Hyg* [Internet]. 11 oct 2011 [cité 25 janv 2023]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/annweh/article/56/1/70/166564/Development-of-an-Exposure-Measurement-Database-on>
68. Bourgkard E, Wild P, Gonzalez M, Févotte J, Penven E, Paris C. Comparison of exposure assessment methods in a lung cancer case-control study: performance of a lifelong task-based questionnaire for asbestos and PAHs. *Occup Environ Med*. déc 2013;70(12):884-91.
69. RNV3P members, Florentin A, Zmirou-Navier D, Paris C. Contribution of job-exposure matrices for exposure assessment in occupational safety and health monitoring systems: application from the French national occupational disease surveillance and prevention network. *Int Arch Occup Environ Health*. août 2017;90(6):491-500.
70. Flegal KM, Brownle C, Haas JD. THE EFFECTS OF EXPOSURE MISCLASSIFICATION ON ESTIMATES OF RELATIVE RISK.
71. Cavalin C, Rosental PA, Vincent M. Risques liés à la silice cristalline : avérés ou non encore connus ? Doutes et recherche de preuves sur des maladies professionnelles et environnementales. *Env Risque Sante*. 2023;12.
72. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, Storm JF, Archer JD. Assessing Exposure to Crystalline Silica from Farm Work: A Population-based Study in the Southeastern United States. *Ann Epidemiol*. mai 2003;13(5):385-92.

73. Rosental PA, Devinck JC. Statistique et mort industrielle: La fabrication du nombre de victimes de la silicose dans les houillères en France de 1946 à nos jours. *Vingtième Siècle Rev Hist.* 2007;95(3):75.
74. Rosental PA. Avant l'amiante, la silicose. Mourir de maladie professionnelle dans la France du XXe siècle: Popul Sociétés. 8 janv 2007;N° 437(8):1-4.
75. Rosental PA, Rosner D, Blanc PD. From silicosis to silica hazards: An experiment in medicine, history, and the social sciences: An Experiment in Medicine, History, and the Social Sciences. *Am J Ind Med.* nov 2015;58(S1):3-5.
76. Bramwell R. Diffuse Sclerodermia. :17.
77. 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.* déc 2015;45(3):294-300.
78. 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.* oct 2010;83(7):763-9.
79. Cavalin C, Lescoat A, Ballerie A, Belhomme N, Jégo P, Jouneau S, et al. Beyond silicosis, is the world failing on silica hazards? *Lancet Respir Med.* août 2019;7(8):649-50.
80. Silicoses graves liées à l'usage des pierres reconstituées.
81. Cavalin C, Lescoat A, Sigaux J, Macchi O, Ballerie A, Catinon M, et al. Crystalline silica exposure in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis: a nationwide cross-sectional survey. *Rheumatology.* 2 déc 2022;keac675.
82. Ballerie A, Cavalin C, Lederlin M, Nicolas A, Garlantézec R, Jouneau S, et al. Association of silica exposure with chest HRCT and clinical characteristics in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2020;50(5):949-56.
83. Thoreau B, Eustache M, Fievet A, Lasfargues G, Plantier L, Diot E. Independent Association Between Occupational Exposure and Decline of FVC in Systemic Sclerosis. *Chest.* avr 2022;161(4):1011-21.
84. Lescoat A, Ballerie A, Lecureur V, Belhomme N, Cazalets C, Jouneau S, et al. The neglected association of crystalline silica exposure and systemic sclerosis. *Rheumatology.* 1 déc 2020;59(12):3587-8.
85. Schmid M, Grolimund Berset D, Krief P, Zyska Cherix A, Danuser B, Rinaldo M. Should systemic sclerosis be recognised as an occupational disease in Switzerland? *Swiss Med Wkly [Internet].* 21 févr 2020 [cité 8 nov 2022]; Disponible sur: <https://doi.emh.ch/smw.2020.20193>
86. Teschke K. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med.* 1 sept 2002;59(9):575-94.
87. Fritschi L, Friesen MC, Glass D, Benke G, Girschik J, Sadkowsky T. OcclIDEAS: Retrospective Occupational Exposure Assessment in Community-Based Studies Made Easier. *J Environ Public Health.* 2009;2009:1-5.

88. Zhou L, Xue P, Zhang Y, Wei F, Zhou J, Wang S, Hu Y, Lou X, Zou H. Occupational health risk assessment methods in China: A scoping review. *Front Public Health*. 2022 Nov 17;10:1035996. doi: 10.3389/fpubh.2022.1035996. PMID: 36466494; PMCID: PMC9714297.
89. Shuai WT, Bo S, Hua SQ, Xin LY, Yuan S, Pin S, et al. Occupational Health Risk Assessment of Benzene, Toluene, and Xylene in Shanghai. *Biomed Env Sci*.
90. Quinot C, Amsellem-Dubourget S, Temam S, Sevin E, Barreto C, Tackin A, et al. Development of a bar code-based exposure assessment method to evaluate occupational exposure to disinfectants and cleaning products: a pilot study. *Occup Environ Med*. sept 2018;75(9):668-74.
91. Friesen MC, Wheeler DC, Vermeulen R, Locke SJ, Zaebst DD, Koutros S, et al. Combining Decision Rules from Classification Tree Models and Expert Assessment to Estimate Occupational Exposure to Diesel Exhaust for a Case-Control Study. *Ann Occup Hyg*. mai 2016;60(4):467-78.
92. Santiago-Colón A, Rocheleau CM, Bertke S, Christianson A, Collins DT, Trester-Wilson E, et al. Testing and Validating Semi-automated Approaches to the Occupational Exposure Assessment of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Ann Work Expo Health*. 3 juill 2021;65(6):682-93.

## Résumé

### Introduction :

Bien que nous disposions aujourd’hui d’un large panel de solution pour mesurer des expositions aiguës directement auprès du travailleur, il persiste la question de la mesure des expositions anciennes qui reste à ce jour encore un challenge de santé publique. L’objectif a été de comparer deux matrices emplois expositions (MEE) vis-à-vis de patients hospitalisés au CHU de Rennes pour sclérodermie par rapport à un questionnaire individuel personnalisé.

### Méthode :

Chaque patient hospitalisé dans le cadre d’une sclérodermie sur Rennes ayant pu bénéficier d’une évaluation complète de l’exposition par un professionnel lors d’une consultation dédiée, a été inclus. Deux MEE, une MEE Française et une MEE Canadienne ont pu être utilisées pour extraire la probabilité d’exposition à la silice cristalline (données continues).

La validité a été étudiée à l’aide de courbes ROC (Reiever Operative Characteristic), de leurs aires sous la courbe (AUC) et des rapports de vraisemblance.

### Résultats :

Sur 57 patients ayant bénéficié d’une évaluation complète, 8 ont été exposés à la silice cristalline selon l’évaluation individuelle. Pour la MEE française, la validité a retrouvé une AUC 0,96[0,92-0,99] avec un rapport de vraisemblance positif (RVP) de 12,25[4,79-16,21] et négatif (RVN) à 0. La MEE Canadienne présente elle une AUC=0,82 [0,75-0,88] avec un RVP 2,72[1,89-3,60] et RVN à 0.

### Conclusion :

Malgré les limites de ces approches et de l’échantillon, la matrice française a une validité satisfaisante pour être utilisée afin de dépister les situations d’expositions passées à la silice cristalline. D’autres études seront nécessaires pour confirmer le résultat.

## Mots Clefs

Matrice Emplois Expositions, Expositions Toxiques Anciennes, Expositions Professionnelles, Silice, Mesures Rétrospectives.

## **Abstract**

### **Introduction :**

Although we have a wide range of solutions today to measure acute exposures directly with the worker, the measurement of past exposures remains a public health challenge. The objective was to compare two job exposure matrices (JEMs) in relation to patients hospitalized at the University Hospital of Rennes for scleroderma, compared to a personalized individual questionnaire.

### **Method :**

Each patient hospitalized for scleroderma in Rennes who underwent a comprehensive exposure assessment by a professional during a dedicated consultation was included. Two job exposure matrices (JEMs), the French JEM and the Canadian JEM, were used to extract the probability of exposure to crystalline silica (continuous data). Validity was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves, area under the curve (AUC), and likelihood ratios.

### **Results :**

Out of the 57 patients who underwent a comprehensive evaluation, 8 were exposed to crystalline silica according to the individual assessment. For the French JEM, the validity showed an AUC of 0.96 [0.92-0.99] with a positive likelihood ratio (PLR) of 12.25 [4.79-16.21] and a negative likelihood ratio (NLR) of 0. On the other hand, the Canadian JEM had an AUC of 0.82 [0.75-0.88] with a PLR of 2.72 [1.89-3.60] and NLR of 0.

### **Conclusion :**

Despite the limitations of these approaches and the sample size, the French JEM demonstrates satisfactory validity for use in identifying past exposures to crystalline silica. Further studies will be necessary to confirm these findings.

### **Key words**

Job Exposure Matrix, Historical Toxic Exposures, Occupational Exposures, Silica, Retrospective Assessments.