

2023-2024

THÈSE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Qualification en Médecine et santé au travail**

**Validité des matrices  
emplois-expositions pour  
évaluer l'exposition  
professionnelle à la silice  
cristalline chez les patients  
atteint de sclérodermie  
systémique**

**TOUCHARD Matthias**

Né le 10 mars 1994 à Angers (49)

Sous la direction du Pr DESCATHA Alexis

Membres du jury

Pr ROQUELAURE Yves | Président

Pr DESCATHA Alexis | Directeur

Pr PETIT Audrey | Membre

Dr FADEL Marc | Membre

Soutenue publiquement le :  
24 avril 2024



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e), Touchard Matthias déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée 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.

signé par l'étudiant(e) le

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverais l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

# **LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS**

---

**Doyen de la Faculté :** Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :** Pr Sébastien Faure

**Directeur du département de médecine :** Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETTON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine

DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
DUBEE Vincent DUCANCELLE Alexandra	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine Médecine
DUVAL Olivier DUVERGER Philippe EVEILLARD Mathieu FAURE Sébastien FOURNIER Henri-Dominique FOUQUET Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE PEDOPSYCHIATRIE BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE ANATOMIE	Pharmacie Médecine Pharmacie Pharmacie Médecine
FURBER Alain GAGNADOUX Frédéric GOHIER Bénédicte GUARDIOLA Philippe GUILET David HAMY Antoine HENNI Samir HUNAUT-BERGER Mathilde IFRAH Norbert JEANNIN Pascale KEMPF Marie	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE CARDIOLOGIE PNEUMOLOGIE PSYCHIATRIE D'ADULTES HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION CHIMIE ANALYTIQUE CHIRURGIE GENERALE MEDECINE VASCULAIRE HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine Médecine Médecine Médecine Pharmacie Médecine Médecine Médecine Médecine
KUN-DARBOIS Daniel LACOEUILLE FRANCK LACCOURREYE Laurent LAGARCE Frédéric LANDreau Anne LARCHER Gérald LASOCKI Sigismond LEBDAI Souhil LEGENDRE Guillaume LEGRAND Erick LERMITE Emilie LEROLLE Nicolas LUNEL-FABIANI Françoise	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION IMMUNOLOGIE BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE RADIOPHARMACIE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE BIOPHARMACIE BOTANIQUE/ MYCOLOGIE BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION UROLOGIE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE RHUMATOLOGIE CHIRURGIE GENERALE REANIMATION BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE	Médecine Médecine Médecine Médecine Pharmacie Médecine Médecine Médecine Médecine Médecine Médecine Médecine Médecine Médecine Médecine Médecine Médecine Médecine Médecine Médecine
LUQUE PAZ Damien MARCHAIS Véronique MARTIN Ludovic MAY-PANLOUP Pascale	HOSPITALIERE HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE DERMATO-VENEREOLOGIE BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine Pharmacie Médecine Médecine

MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RESTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie- Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie- Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie

BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine

MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

#### AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST/MAST		
BEAUV AIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine

POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
<b>PLP</b>		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

# REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon directeur de thèse, Monsieur Alexis DESCATHA, Professeur et chef du Centre Anti poison 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 grandement à ma réussite.

Je remercie les différents auteurs pour la réalisation de l'article duquel découle mon travail de thèse, que sont le Professeur Alain LESCOAT, la Professeure Elisabeth DIOT, le Docteur Marc FADEL, le Docteur Gaël LE ROUX, le Docteur Aymeric BOURGEOIS, le docteur Benjamin THOREAU et le docteur Boris ZAVARSKY qui ont tous collaboré pour la concrétisation de l'article.

Je remercie l'ANSES pour le financement de l'étude et notamment de financer le travail de PITET Sabrina que je remercie grandement pour son aide dans le traitement des données. Je remercie par la même les responsables du projet « SILICOSIS » pour ma mise à disposition de leur outil.

Je remercie de plus Santé Publique France pour la mise à disposition de la matrice silice Française, ainsi que l'équipe universitaire de Montréal pour la mise à disposition de la matrice silice Canadienne.

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

Je remercie également le Professeur Yves ROQUELAURE qui m'a accueilli au sein de l'équipe ESTER, me permettant de réaliser mon travail de recherche dans le cadre initial de mon master.

Je remercie par la même toute l'équipe du laboratoire ESTER pour leur aide et pour m'avoir épaulé durant mes premiers pas au sein de la recherche et à l'acquisition des compétences nécessaires.

Je remercie de plus toute l'équipe du Centre Anti Poison 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. 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 que j'ai pu rencontrer au cours de ma formation et exercice universitaire, qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions et m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui.

Je tiens aussi à saluer mes camarades internes qui par leurs bienveillances 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 sagesses et passion dans l'ensemble de mes projets. Je remercie par la même mes sœurs et mes frères, ainsi que toute ma famille proche, pour leurs encouragements et la force qui les animent et me permet de continuer à avancer même dans les situations les plus difficile imposé par la vie.

Enfin, je remercie chaleureusement Lisa qui a toujours été là pour moi et aura pris le temps de relire mon travail. Son soutien inconditionnel et ses encouragements m'ont été d'une grande aide et m'ont permis de surpasser les moments les plus difficiles.

À toutes ces personnes, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

## Liste des abréviations

MEE	Matrices Emplois Expositions
JEM	Job Exposure Matrix
Si	Silice
VLEP	Valeurs limites d'expositions professionnelles
SSc	Sclérodermie systémique
Se	Sensibilité
Spe	Spécificité
VPP	Valeur prédictive positive
VPN	Valeur prédictive négative
LR+	Rapport de vraisemblance positif
LR-	Rapport de vraisemblance négatif
TP	Vrai positifs
FP	Faux positifs
TN	Vrai Positifs
FN	Faux négatifs
PCS	Professions et Catégories Socioprofessionnelles
NAF	Nomenclature d'Activités et de production Française
SOC	Standard Occupationnal Occupation
CAPS	Codage Assisté des Professions et Secteurs d'activité
AUC	Aire sous la courbe (Aera under curve)
ROC	Receiver Operating Characteristic
SPST	Service de Prévention et de Santé au Travail

# Plan

## Table des matières

<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>D</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
1.    Problématique .....	3
2.    Les méthodes de mesures rétrospectives .....	4
3.    Mesure au cas par cas par un expert et « gold standard » .....	5
4.    Mesure auto rapporté par le salarié et questionnaires .....	6
5.    Les MEE (Matrices Emplois Expositions) .....	7
6.    MEE en population général et MEE spécifique .....	9
7.    Quelle méthode de mesure rétrospective ?.....	9
8.    Généralité sur la Silice .....	10
9.    La silice, un problème ancien toujours d'actualité .....	10
10.    Le projet « SILICOSIS » et son questionnaire spécifique .....	11
11.    Pathologies liés à la silice .....	14
12.    La sclérodermie systémique (SSc) .....	15
13.    Notre étude.....	15
<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>16</b>
1.    Population d'étude .....	16
2.    Les méthodes de mesure.....	16
3.    Codage des intitulés professionnels .....	17
4.    Questionnaire simple .....	17
5.    Questionnaire « SILICOSIS » .....	18
6.    MEE française.....	18
7.    MEE canadienne .....	19
8.    Tests statistiques .....	19
<b>RESULTATS.....</b>	<b>21</b>
1.    Rennes (n = 67).....	22
2.    Rennes (n = 57).....	22
3.    Tours (n = 119) .....	26
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>28</b>
1.    L'apport des MEE.....	28
2.    Forces et limites de notre étude .....	31
3.    Pistes d'ouvertures .....	32
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>33</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>41</b>

<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>42</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>43</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>I</b>

# **Validité des matrices emplois-expositions pour évaluer l'exposition professionnelle à la silice cristalline chez les patients atteint de sclérodermie systémique**

## **Auteurs**

Matthias Touchard 1,

Aymeric Bourgeois 2,

Benjamin Thoreau 3,

Marc Fadel 1,

Boris Zavarsky, 2,

Elisabeth Diot 3\*,

Alain Lescoat 1,2\*,

Gaël Le Roux 1\*,

Alexis Descatha 1,4\*

\* same involvement.

## **Affiliations**

1. Univ Angers, CHU Angers, Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR\_S 1085, IRSET-ESTER, SFR ICAT, CAPTV CDC, Angers, France
2. Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) - UMR\_S 1085
3. Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, CHRU Tours, Université de Tours, Tours, France.
4. Department of Occupational Medicine, Epidemiology and Prevention, Donald and Barbara Zucker School of Medicine, Hofstra/Northwell, USA

## Résumé

**CONTEXTE :** La sclérodermie systémique (SSc) est la maladie du tissu conjonctif présentant la plus forte mortalité individuelle. La silice cristalline est reconnue comme un facteur de risque professionnel pour la SSc, mais l'exposition peut survenir plusieurs décennies avant le début de la maladie et être liée à plusieurs emplois au cours de la carrière des patients. Pour évaluer l'exposition passée à la silice cristalline, nous avons cherché à étudier la validité d'une matrice d'exposition professionnelle (MEE) pour évaluer l'exposition professionnelle à la silice cristalline par rapport à des entretiens professionnels spécifiques dans deux populations de patients atteints de SSc.

**OBJECTIF:** Démontrer la fiabilité des MEE pour l'évaluation de l'exposition professionnelle à des risques tels que la silice, dans des troubles rares graves comme la SSc.

**METHODE :** Les patients de deux centres hospitaliers universitaires ont subi une évaluation standardisée de l'exposition à la silice professionnelle et ont fourni des antécédents professionnels lors d'entretiens en face à face. Une MEE du programme français Matgéné et une MEE canadien du programme Canjem ont été utilisés pour évaluer l'exposition à la silice et comparés aux résultats des entretiens standardisés. Des mesures standard ont été calculées pour évaluer l'exactitude des MEE.

**RESULTATS :** Sur 124 patients à Rennes et 119 patients à Tours, 33 ont été exposés à la silice cristalline selon l'évaluation individuelle. Pour la MEE français, la validité a trouvé une AUC entre 0,76 et 0,79 avec un rapport de vraisemblance positif (LR+) très positif >50 pour 50%. La MEE canadien, en revanche, présente une AUC entre 0,59 et 0,70 avec un LR+ non contributif.

**CONCLUSION :** Malgré les limites inhérentes aux MEE et aux méthodes de validation associées, la MEE utilisé dans ce cadre a fourni des résultats précis pour évaluer l'exposition professionnelle à la silice cristalline à des fins cliniques telles que chez les patients atteints de SSc, notamment pour détecter les cas positifs. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives en termes de prévention, de compensation et de gestion des maladies professionnelles ainsi que de recherche.

# **INTRODUCTION**

## **1. Problématique**

La présence de produits toxiques au poste de travail n'est pas une nouvelle notion et l'accompagne depuis toujours. Il a été montré que l'exposition à certains toxiques pouvait 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 lié 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, l'intérêt a été porté sur l'évaluation des expositions toxiques rétrospectives et anciennes pour lesquels nos méthodes de mesure métrique et biométrique ne sont pas ou insuffisamment contributives. 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).

Sa mesure est un domaine dont la sphère scientifique s'empare pleinement à la fin du XXe siècle, avec par exemple le premier meeting international sur les matrices emplois expositions 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 y sera alors pointé du doigt que les méthodes de mesures utilisées par les professionnels des santés au travail manquent de transparence, rendant difficile la production d'une littérature scientifique exploitable et la reproduction de ces méthodes. Certains auteurs iront jusqu'à parler de « Boite noire » (10-13).

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

Un certain nombre de facteurs non professionnels peuvent introduire un biais et une variance dans les données de mesure antérieure, 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), ...

A l'exception de quelques expositions largement étudiées au sein de la littérature, telles que la silice cristalline, le benzène et l'amiante, des mesures pertinentes de l'exposition de la population sont souvent rares, ce qui rend l'évaluation quantitative difficile (12).

Ces différents regroupements d'expert insisteront à contrario sur la quantité croissante d'informations et de données mise à disposition des acteurs de prévention, et sur l'apport de l'informatique qui traitent plus efficacement un large volume de données permettant de lutter contre le biais de classement lorsque l'exposition est mal documentée (10).

## **2. 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 matrices emplois expositions (MEE) (11). La littérature scientifique regroupe et compare de nombreuses études concernant la validité de ces méthodes de mesure.

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).

### **3. 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 n'est cependant pas parfaite. En effet, 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. Ce phénomène s'explique par une probable meilleur connaissance de l'évaluateur vis-à-vis du pool de travailleurs du même pays que le sien (18). En 2003, d'autres études 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). D'autre part, des études de validation ont montré que les experts ont tendance à surestimer les expositions, particulièrement lorsque celles-ci sont de faibles niveaux (20).

En 2022, des métas analyses ont évalué l'impact du choix de la méthode de mesure sur le risque relatif d'une pathologie, 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 présentent pas de différences

significatives, bien qu'une tendance à une augmentation du risque relatif est observée lorsque l'exposition est mesurée par un expert au cas par cas (4).

#### **4. 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). En 2001, une étude cas témoin étudie le lien entre neuroblastomes infantiles et exposition professionnelle des parents aux pesticides en utilisant plusieurs méthodes de mesure d'exposition, 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 meilleur loi dose-réponse que l'estimation d'un panel d'experts qui fut elle uniquement basée sur le titre professionnel (22).

Cependant, le risque des expositions mesurées par autoévaluation est le 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). En effet, en 2011, une étude 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 pour l'entretien des locaux a conduit à une sous-estimation de l'exposition par l'auto évaluation (25).

Pour pallier en partie aux biais des autoévaluations, il est possible de réaliser des hétéro questionnaires, où un expert remplit conjointement le questionnaire lors d'un entretien dirigé avec le patient (26). De plus, sans recourir 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 ; dont les items sont construits au préalable par des groupes experts (27).

Néanmoins, certaines études allèguent dans le sens d'une meilleure performance pour la méthode du cas par cas, bien qu'elle reste coûteuse et chronophage quand les échantillons de patients à interroger deviennent trop volumineux (9,12).

## 5. Les MEE (Matrices Emplois Expositions)

Les MEE (ou JEM en anglais pour « Job Exposure Matrix ») sont une méthode décrite pour travailler sur de grands échantillons. Historiquement, la première MEE fut publiée en 1941 et se présenta sous la forme d'un simple croisement de tâche et de risque (physique, biologique, ...) (28). En 1983, sont publiées les premières MEE combinant un critère supplémentaire : le site d'exposition/industrie (29). Les MEE pour la population générale commenceront à se démocratiser à partir des années 80s, principalement pour évaluer l'exposition aux agents cancérogènes (12).

L'objectif des MEE est de créer des outils d'évaluation rétrospectifs 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 divisés en 2 axes : le premier correspond aux intitulés de poste, tandis que

le second correspond aux agents évalués par la MEE. Les recouplements de ces axes fournissent au minimum une évaluation binaire (exposée ou non exposée) de l'exposition si elle n'est pas mieux stratifiée pour disposer de résultat semi quantitatif (20).

Ces MEE sont construites à priori ou à postériori (30), à partir de sources de données multiples qui sont issues exclusivement ou conjointement: d'évaluation d'expert, de mesures directes auprès d'un échantillon de la population, d'observations direct 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 regroupe entre autre : la durée, la fréquence et la distribution des tâches liées à l'exposition (quotidienne, hebdomadaire...). Cet aspect temporel est aujourd'hui pris 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'évaluation de l'exposition, de même que les informations relatives à l'état de santé du sujet, comme par exemple : le statut tabagique, la pratique sportive... (34).

La principale limite réside dans l'incapacité à prendre en compte l'ensemble des conditions réelles d'exposition sur le terrain, bien que certaines MEE prennent déjà en compte de plus en plus de critères comme ceux évoqués précédemment.

Certaines MEE ont démontré leur utilité non seulement à des fins épidémiologiques, mais aussi pour l'évaluation individuelle des risques, notamment pour l'exposition à la silice et ses conséquences sur la santé.(31,35)

## **6. MEE en population général et MEE spécifique**

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

C'est le cas par exemple, en France de celles issu du programme MatGéné, qui est un programme visant à élaborer des MEE adaptées à la population générale française pour des expositions remontant jusqu'en 1950. Chaque MEE issu 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/lieu particulier et concernent généralement un nombre limité de toxiques (36,37). Ces MEE spécifiques sont donc conçues pour un usage restreint mais permettent en général une mesure plus précise en intégrant de nombreux critères de mesure plus pertinents (37).

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

## **7. Quelle méthode de mesure rétrospective ?**

Face au défi que représente la mesure des expositions toxiques anciennes et le périmètre d'activité des intitulés professionnelles de plus en plus large, il est nécessaire de continuer à nourrir la littérature par la génération de données supplémentaires et de poursuivre l'évaluation de nos méthodes en les confrontant à divers scénarios.

Dans cette étude, nous allons nous intéresser plus particulièrement à une cohorte de patient issu de Rennes et Tours, antérieurement exposés à la poussière de silice dans le cadre professionnel.

## 8. Généralité 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) (38). 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 (39).

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 (40).

## 9. 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, lorsque la découpe se fait à sec. Ces silicoses peuvent concerner des travailleurs très jeunes et les temps de latence peuvent être plus courts que ceux qui sont couramment observés pour une silicose (41).

Selon l'enquête SUMER 2017, 365 194 salariés sont exposés à la silice cristalline en France (contre 294 852 en 2010). 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) (42). Aux Etats Unis, c'est environ 2,3 million de travailleurs qui y sont exposés.(43)

Les principaux secteurs d'activités concernés sont historiquement les travaux au sein des mines et carrières, mais l'exposition est aujourd'hui amplement documentée au sein des secteurs du BTP : cimenterie, bétonnage, démolition, ...etc. Mais également dans d'autres secteurs comme le travail du verre, les prothésistes dentaires, la métallurgie, ...etc. 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 (44–46).

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 fixé à 0,1 mg/m<sup>3</sup> et pour la trydimite et la cristobalite la VLEP-8h est fixé à 0,05 mg/m<sup>3</sup>.

## **10. Le projet « SILICOSIS » et son questionnaire spécifique**

« SILICOSIS » est un projet centré sur l'exposition à la silice en milieu professionnel né en 2012 et financé par le conseil européen de la recherche, ayant une approche interdisciplinaire de la silicose, mêlant histoire, médecine et sociologie des sciences. Les travaux menés dans ce cadre au Centre d'études européennes de Sciences Po invitent à reconsiderer la définition médico-légale de la maladie, héritée de la conférence de Johannesburg de 1930 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 indemnisable. (38,47).

Le questionnaire qui découle du projet fut construit dans l'optique de mesurer au mieux l'exposition à la silice. Les auteurs pointant certaines lacunes (des instruments statistiques et de veilles sanitaires), avancent que les enquêtes SUMER et les outils mis à disposition par le programme MatGéné (dont la MEE française utilisé ici) sous évaluerait le nombre des personnes exposées. Ils citent notamment la grande disparité entre les chiffres avancés par l'enquête SUMER 2017 concernant le nombre de salariés exposés à la silice (env. 365 000 salariés) et une étude de Santé Publique France en 2017 qui estimerait cette exposition plus aux alentours de 975 000 salariés(48). La collecte de données au sein de l'étude SUMER 2017 avait été réalisée via des auto-questionnaires ainsi qu'à partir des dossiers des Services de Prévention et de Santé au Travail (SPST), là où l'étude de Santé Publique France s'appuyait sur la matrice « silice cristalline » de MatGéné.

Ils critiquent aussi la construction des MEE du programme « MatGéné » sur la notion « d'emploi » sans chercher à la décortiquer en « activités » plus précise, en citant par exemple : 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 par la matrice.

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 (49), ce problème du milieu agricole comme sous-évalué

au sein des outils de veille sanitaire vis à vis de la silice, se retrouve aussi à l'international, comme aux Etats-Unis par exemple (50).

Le projet « SILICOSIS » souhaite également mettre en lumière la construction socio-historique de cette évaluation des mesures d'expositions à la silice, qu'ils décrivent alors comme « la maladie professionnelle la plus meurtrière du XXe siècle ». Les auteurs déclarent que la reconnaissance aurait été étouffée tout au long de ce XXe siècle pour limiter au maximum les retombés sur le secteur minier(51-53).

Les risques pour la santé liés à l'exposition à la silice sont connus depuis le début du XXe siècle (54-56). Elle est reconnue comme cancérogène de groupe 1 par le CIRC depuis 1997. En termes de réglementation, c'est en décembre 2017 que l'union européenne rajoute les travaux exposant à la silice cristalline à la liste des procédés cancérogènes (57). Cette disposition a été traduite en droit français quelques années plus tard par l'arrêté du 26/10/2020. Depuis le 1er janvier 2021, 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 réduite au maximum.

Malgré cette prise de conscience ancienne et ces nombreuses dispositions, l'exposition à la silice cristalline reste encore un sujet d'actualité comme le témoigne un reportage diffusé par France Télévision le 25 janvier 2024 qui questionnait la connaissance de l'exposition à la silice et les protections individuelles et collectives existantes en milieu professionnel.(58)

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(59).

Une bonne compréhension de la toxicité de la silice et la disponibilité de méthodes de mesures fiables apparaissent alors importantes. C'est dans ce cadre que « SILICOSIS » cherche à établir un questionnaire spécifique pour la mesure de l'exposition à la silice cristalline en milieu professionnel.

L'établissement d'un questionnaire spécifique pour interroger l'exposition à un toxique au travail n'est pas nouveau. En effet, il existe 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 avait alors montré une bonne concordance avec l'évaluation au cas par cas par un expert ( $\kappa = 0.68$ ) (60).

## 11. Pathologies liés à la silice

De nombreuses maladies sont aujourd'hui en cours d'exploration ou reconnues comme en lien avec l'exposition à la silice : on y retrouve la silicose bien sûr mais pas seulement. On retrouve aussi d'autres maladies pulmonaires interstitielles, certains cancer broncho-pulmonaire et certains cancer extra pulmonaire, une sensibilité accrue à certaines pathologies infectieuses comme la tuberculose par exemple, des pathologies rénales, cardiovasculaires et auto-immunes diverses (61–63). 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 (64–66), appuyant ces liens et permettant leurs extrapolations (67). Il existe encore aujourd'hui des études expérimentales chez l'animal et divers modèles cellulaires afin d'élucider certains mécanismes physiopathologiques qui restent encore partiellement incompris à ce jour (68–72). De plus, il existe de nombreuses recherches récentes recherchant la toxicité des nanoparticules (NP) de silice sur d'autres modèles et lignées cellulaires (73,74).

Les NP particules de silice sont retrouvés au sein de certains produits cosmétiques (75) et même au sein de notre alimentation (76).

## **12. La sclérodermie systémique (SSc)**

La SSc est une maladie rhumatismale d'origine immunitaire caractérisée par une fibrose de la peau et des organes internes ainsi qu'une vascularopathie. Bien que la SSc soit rare, elle présente une morbidité et une mortalité élevées. Une meilleure compréhension de la sclérodermie systémique a permis une meilleure prise en charge de la maladie, notamment une classification améliorée et un suivi plus systématique. La SSc reste cependant encore aujourd'hui la maladie du tissu conjonctif avec la plus forte mortalité individuelle, principalement en raison de la maladie pulmonaire interstitielle fibrotique. Des traitements existent et reposent principalement sur les thérapies immuno modulatrice pour le traitement de la fibrose cutanée et pulmonaire. Certaines autres manifestations de la maladie, telles que la crise rénale sclérodermique, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'ulcération digitale et le reflux gastro-œsophagien, sont désormais aussi traitables par ce biais. Néanmoins, le poids des complications non létales associées à la sclérodermie systémique est important et reste encore préoccupant malgré notre arsenal thérapeutique actuel.(56,77).

Il existe désormais des preuves que certains facteurs environnementaux sont directement liés au déclenchement de la SSc, en particulier l'exposition à la silice cristalline inhalée. La silice cristalline aurait de plus un impact direct sur le déclin de la fonction pulmonaire au fil du temps chez les patients atteints de SSc.(63,78,79)

## **13. Notre étude**

L'objectif de cette étude sera de comparer plusieurs méthodes de mesure de cette exposition ancienne à la silice sur deux populations de patient atteint de SSc issues de Rennes et Tours,

en utilisant : Un questionnaire simple médié par un professionnel de santé qui servira de référence pour nos analyses et deux MEE (Une Française et une canadienne) issues de programmes nationaux, couramment utilisées en pratique pour mesurer l'exposition à la silice. A noter que pour Rennes, certains patients ont en plus répondu à un questionnaire spécifique « SILICOSIS », ils seront observé séparément.

La qualité intrinsèque des MEE sera examinée afin d'évaluer et comparer ces dernières à la méthode dite de référence.

## **MATERIEL ET METHODE**

### **1. Population d'étude**

Deux populations de patients atteints de SSc provenant de deux CHU français (Rennes et Tours) et répondant aux critères 2013 de l'ACR/EULAR ont été incluses consécutivement ( $n = 126$  pour Rennes et  $n = 122$  pour Tours). Tous les patients ont été interrogés de manière prospective sur leur exposition professionnelle à la silice de 2013 à 2015 à Rennes et de 1999 à 2018 à Tours. Les patients présentant des données manquantes dans les deux centres n'ont pas été inclus. Tous les patients ont donné leur consentement écrit et l'étude a obtenu l'approbation des comités d'éthiques locaux (« Comité éthique CHU de Rennes » n14-53 et « Espace de Réflexion Ethique Région Centre » n2018-096).

### **2. Les méthodes de mesure**

La méthode d'évaluation de référence pour l'exposition à la silice, était un entretien standardisé en face-à-face réalisé par des médecins internistes formés par des praticiens en santé au travail, comprenant l'historique professionnel (Chaque patient avait la possibilité au cours du questionnaire de pouvoir renseigner jusqu'à 6 métiers par ordre chronologique). Les

participants étaient considérés comme exposés à la silice s'ils déclaraient une exposition à la silice pendant au moins un an au cours de leur vie professionnelle.

Une partie de la population de Rennes a en plus complété un second questionnaire en concomitance, le questionnaire « SILICOSIS ».

Les MEE utilisées dans cette étude proviennent du programme "MatGéné" pour la matrice française(20,48) et du programme « Canjem » pour la matrice canadienne(80).

### **3. 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(81). Une fois réalisée, les deux opérateurs se sont concertés pour mettre en lien leur travail de codage et pour se mettre d'accord sur le codage le plus pertinent possible.

Dans un second temps, une nouvelle traduction du codage a été opérée pour être exploitable au sein de la MEE canadienne. Ce coup-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 Occupation).

### **4. Questionnaire simple**

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 intensités 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.

## 5. Questionnaire « SILICOSIS »

Certains patients de Rennes ont répondu en concomitance à ce second questionnaire et étaient alors 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.

2 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 individuel (toujours = 0 point ; parfois = 1 point ; jamais = 2 points).

## 6. MEE française

Issu du programme MatGéné en France et actualisé en 2020 pour des expositions remontant jusqu'en 1947 : cette matrice repose sur 4 paramètres caractérisant l'exposition étaient retenus. 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). Pour

nos calculs, le score retenu reposera sur ces 4 paramètres : Probabilité x Fréquence x Intensité x Durée.

## 7. MEE canadienne

Issu du programme Canjem au Canada et actualisé en 2000 pour des expositions remontant jusqu'en 1930. Cette matrice repose sur 5 paramètres : 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 : 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).

## 8. Tests statistiques

La probabilité d'exposition issue d'une MEE était considérée à quatre seuils (20 %, 50 %, 70 % et 90 %). En utilisant l'entretien comme référence, la sensibilité (Se)/spécificité (Spe)/valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN), les rapports de vraisemblance pour les tests positifs (LR+) et négatifs (LR-) ont été calculés pour chacun des quatre seuils des MEE dans les populations SSc de Rennes et Tours séparément. Un indice d'exposition cumulative (CEI) a également été calculé comme suit : CEI = fréquence\*intensité\*probabilité\*durée, comme recommandé par les auteurs. Les aires sous la courbe (AUC) fournies par la courbe ROC ont été calculées. La valeur seuil optimale pour le CEI a été identifiée en utilisant la statistique de Youden. Les seuils déterminés dans les populations de Tours et de Rennes seront inversés et appliqués à l'autre population pour vérifier la stabilité des seuils.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R (v4.2.1, package "pROC").

# RESULTATS

Parmi les 248 patients éligibles interrogés à Rennes et à Tours, 2 ont été exclus de Rennes et 3 ont été exclus de Tours en raison de données manquantes concernant les activités professionnelles et/ou le secteur d'activité. Au total, 243 ont été inclus, 124 de Rennes et 119 de Tours. Concernant Rennes parmi les inclus, 67 ont répondu au questionnaire simple seul et 57 ont répondu au questionnaire simple et répondu en plus au questionnaire « SILICOSIS ». Sur les 243 patients, 33 au total ont été exposé à la silice selon le questionnaire simple.

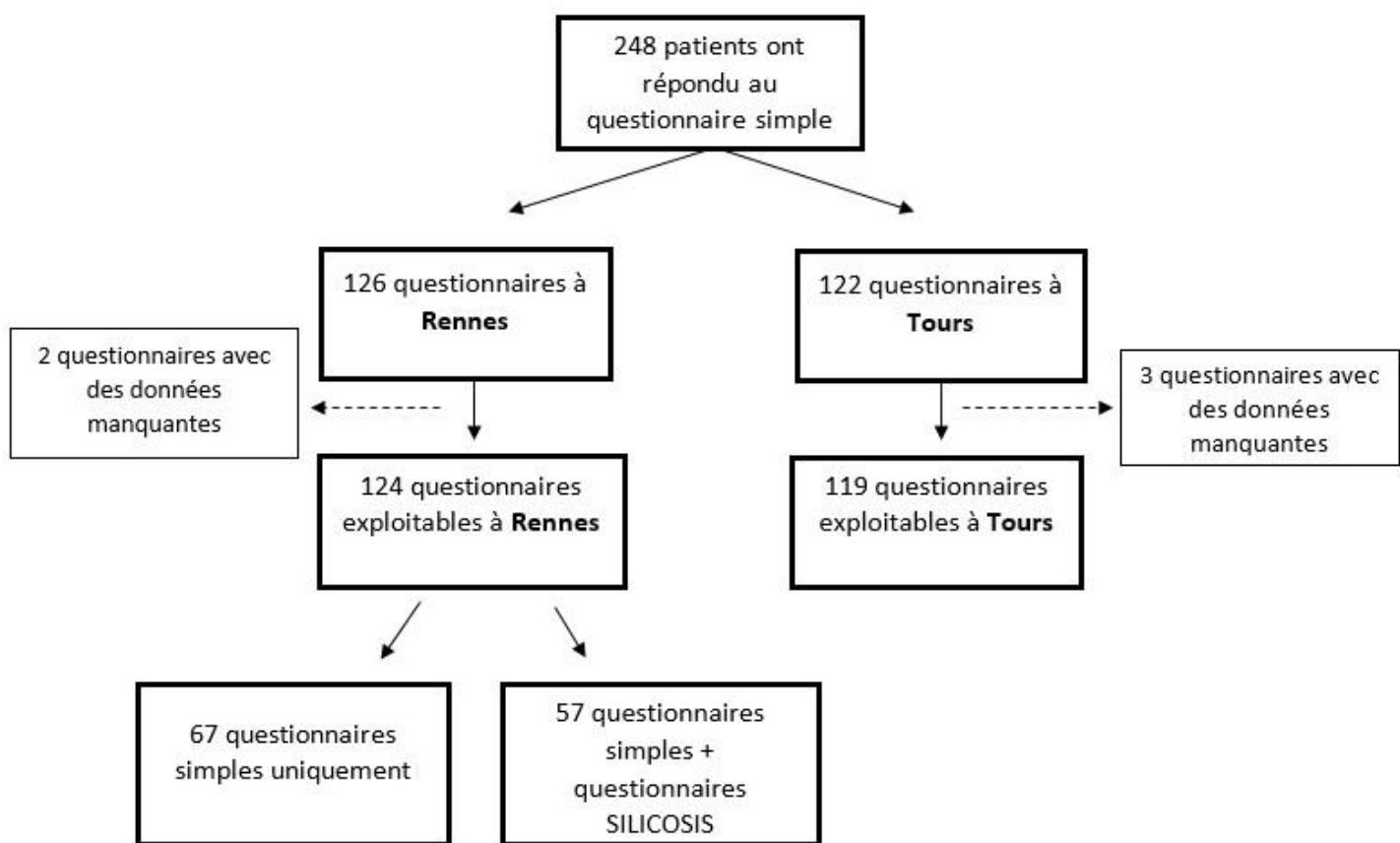


Figure 1 : Flow Chart

## 1. Rennes (n = 67)

8 patients ont été exposés à la silice selon le questionnaire simple.

Les valeurs seuils pour lesquelles les matrices ont considéré un patient comme exposé est respectivement pour la MEE Française et Canadienne : 591 et 7.38. Changer la valeur n'a aucune incidence pour la MEE Française et influe légèrement sur les paramètres de la MEE canadienne. (Tableau 2)

La MEE française retrouve ici une bonne AUC 0.76 [0.56-0.97] avec une Se moyenne à 0.57 [0.14-0.86] avec une VPP à 0.67 [0.57-1] et une très bonne Spe à 0.97 [0.92-1] avec une VPN à 0.95 [0.90-0.98]. Le LR+ est par ailleurs très contributif à 17.14 [3.80-77.30] et le LR- est à 0.44 [0.19-1.04]. Le seuil qualitatif avec le meilleur rapport Spe+Se est à 50%.

La MEE canadienne est-elle un peu moins bonne avec une AUC à 0.70 [0.47-0.94] avec une bonne Se à 0.71 [0.43-1] mais une mauvaise VPP à 0.29 [0.16-0.47] et une bonne Spe à 0.80 [0.70-0.90] avec une VPN à 0.96 [0.91-1]. Le LR+ est bien moins contributif à 3.57 [1.79-7.12]. Le LR- est à 0.36 [0.11-1.16]. Le seuil qualitatif avec le meilleur rapport Spe+Se est ici plus haut à 90%.

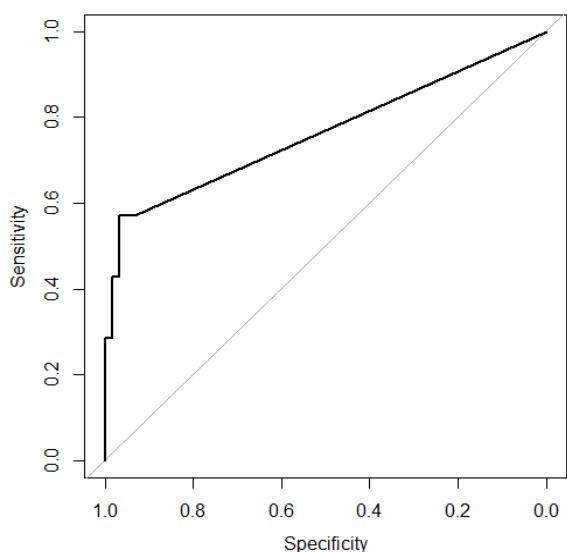


Figure 2 : Courbe ROC, Rennes 67 patients (MEE Française)

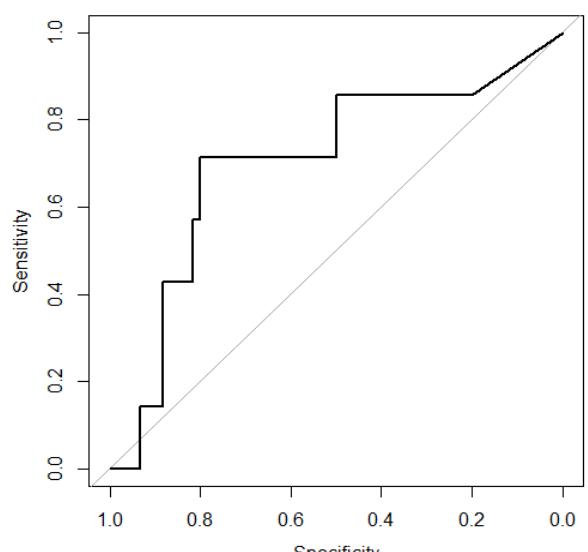


Figure 3 : Courbe ROC, Rennes 67 patients (MEE Canadienne)

Tableau 2 : Résultats pour Rennes (n=67)

Rennes (n=67)										
Paramètres	MEE FRANÇAISE					MEE CANADIENNE				
	Score Qualitatif		CEI score			Score Qualitatif		CEI score		
AUC	NA	NA	NA	NA	0.76 [0.56-0.97]	0.76 [0.56-0.97]	NA	NA	NA	0.70 [0.47-0.94]
Seuil	20	50	70	90	591 (Rennes cut-off)	408 (Tours cut-off)	20	50	70	7.38 (Rennes cut-off)
TP	4	4	3	3	4	4	6	6	6	5
FP	3	0	0	0	2	2	48	42	12	30
FN	3	3	4	4	3	3	1	1	1	2
TN	57	60	60	58	58	12	18	18	48	48
Sensibilité	0.57 [0.14-0.86]	0.57 [0.14-0.86]	0.43 [0.14-0.71]	0.43 [0.14-0.71]	0.57 [0.14-0.86]	0.57 [0.14-0.86]	0.86 [0.57-1]	0.86 [0.57-1]	0.86 [0.57-1]	0.71 [0.43-1]
Spécificité	0.95 [0.88-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	0.97 [0.92-1]	0.97 [0.92-1]	0.2 [0.10-0.32]	0.3 [0.18-0.43]	0.3 [0.18-0.43]	0.80 [0.70-0.90]
VPP	0.57 [0.25-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	0.67 [0.33-1]	0.67 [0.33-1]	0.11 [0.08-0.14]	0.13 [0.08-0.16]	0.13 [0.08-0.16]	0.29 [0.16-0.47]
VPN	0.95 [0.91-0.98]	0.95 [0.92-0.98]	0.94 [0.91-0.98]	0.94 [0.91-0.98]	0.95 [0.90-0.98]	0.95 [0.90-0.98]	0.92 [0.77-1]	0.95 [0.85-1]	0.95 [0.85-1]	0.96 [0.91-1]
LR+	11.43 [3.19-40.94]	Inf [0-Inf]	Inf [0-Inf]	Inf [0-Inf]	17.14 [3.80-77.30]	17.14 [3.80-77.30]	1.07 [0.77-1.49]	1.22 [0.87-1.73]	4.29 [2.38-7.73]	3.57 [1.79-7.12]
LR-	0.45 [0.19-1.06]	0.43 [0.18-1.01]	0.57 [0.30-1.09]	0.57 [0.30-1.09]	0.44 [0.19-1.04]	0.44 [0.19-1.04]	0.71 [0.11-4.70]	0.48 [0.07-3.04]	0.18 [0.03-1.10]	0.36 [0.11-1.16]

En gras, le seuil qui a le meilleur ratio spécificité + sensibilité concernant le score qualitatif ; et en ce qui concerne le score CEI, la colonne en gras est celle avec le seuil inversé.

Abréviations: MEE = Matrice Emploi Exposition ; AUC = Aire Sous la Courbe ; TP = Vrai positifs; FP = Faux positifs; FN = Faux négatifs; TN = Vrai négatifs; VPP = Valeur Prédictive Positive; VPN = Valeur Prédictive Négative; LR+ = Rapport de Vraisemblance Positif; LR- = Rapport de vraisemblance négatif.

## 2. Rennes (n = 57)

8 patients ont été exposés à la silice selon le questionnaire simple.

Les valeurs seuils pour lesquelles les matrices ont considéré un patient comme exposé est respectivement pour la MEE Française et Canadienne : 105 et 4,785. Changer la valeur seuil aussi bien pour la MEE Française et canadienne n'influe que peu sur les différents paramètres.

(Tableau 1)

La MEE française retrouve ici une importante AUC à 0.99 [0.97-1] (Figure 1) avec une excellente Se à 1 [1 -1] avec une VPP à 0.67 [0.57-1] et une très bonne Spe à 0.92 [0.84-0.98] avec une VPN à 1 [0.98-1]. Le LR+ est par ailleurs très contributif à 12.25 [4,79-31,33] bien que le LR- ne soit pas exploitable à 0 [0-Inf]. Le seuil qualitatif avec le meilleur rapport Spe+Se est à 50%.

La MEE canadienne est-elle moins bonne avec une AUC à 0,79 [0.67–0.91] (Figure 2) avec une excellente Se à 1 [1 -1] mais une mauvaise VPP à 0.33 [0.27-0.55] et une assez bonne Spe à 0.67 [0.53-0.82] avec une excellente VPN à 1 [0.98-1]. Le LR+ est par bien moins contributif à 3.06 [2.05-4.58]. Le LR- est encore une fois non exploitable à 0 [0-Inf]. Le seuil qualitatif avec le meilleur rapport Spe+Se est ici plus haut à 90%.

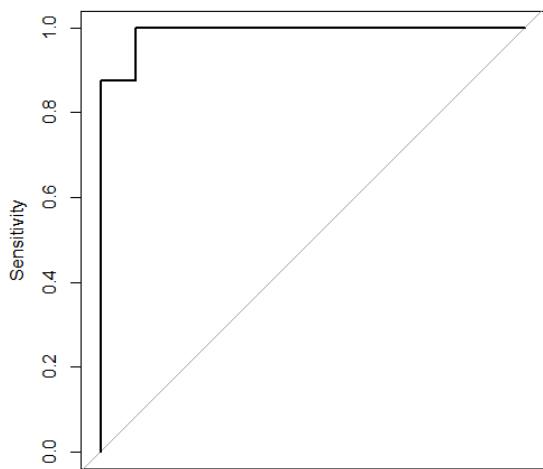


Figure 4 : Courbe ROC, Rennes 57 patients  
(MEE Française)

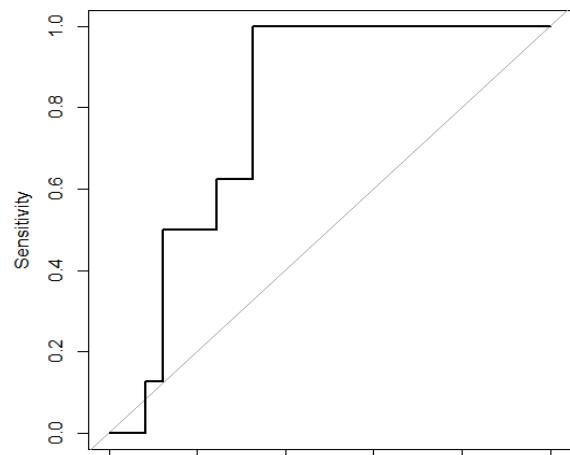


Figure 5 : Courbe ROC, Rennes 57 patients (MEE  
Canadienne)

Tableau 1 : Résultats pour Rennes (n= 57)

Paramètres	MEE FRANÇAISE				Rennes (n= 57)				MEE CANADIENNE			
	Score Qualitatif		CEI score		Score Qualitatif		CEI score		Score Qualitatif		CEI score	
AUC	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Seuil	20	<b>50</b>	70	90	105 (Rennes cut-off)	408 (Tours cut-off)	20	50	70	90	4.785 (Rennes cut-off)	1.97 (Tours cut-off)
TP	8	<b>8</b>	8	5	8	7	8	8	8	8	8	<b>8</b>
FP	4	<b>1</b>	1	0	4	2	29	22	22	10	16	<b>18</b>
FN	0	<b>0</b>	0	3	0	1	0	0	0	0	0	<b>0</b>
TN	45	<b>48</b>	48	49	45	47	20	27	27	39	33	<b>31</b>
Sensibilité	1 [1-1]	<b>1 [1-1]</b>	1 [1-1]	0.63 [0.25-0.88]	1 [1-1]	0.88 [0.63-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	<b>1 [1-1]</b>
Spécificité	0.92 [0.84-0.98]	<b>0.98 [0.94-1]</b>	0.98 [0.94-1]	1 [1-1]	0.92 [0.84-0.98]	0.96 [0.90-1]	0.41 [0.27-0.55]	0.55 [0.41-0.69]	0.55 [0.41-0.69]	0.80 [0.67-0.90]	0.67 [0.53-0.82]	<b>0.63 [0.49-0.76]</b>
VPP	0.67 [0.50-0.89]	<b>0.89 [0.73-1]</b>	0.89 [0.73-1]	1 [1-1]	0.67 [0.57-1]	<b>0.78 [0.57-1]</b>	0.22 [0.19-0.27]	0.27 [0.22-0.35]	0.27 [0.22-0.35]	0.44 [0.33-0.62]	0.33 [0.27-0.55]	<b>0.31 [0.25-0.40]</b>
VFN	1 [1-1]	<b>1 [1-1]</b>	1 [1-1]	0.94 [0.89-0.98]	1 [0.98-1]	0.98 [0.94-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [0.98-1]	1 [1-1]	<b>1 [1-1]</b>
LR+	12.25 [4,79-31,33]	<b>49 [7,04-340,94]</b>	49 [7,04-340,94]	Inf [0-Inf]	12.25 [4,79-31,33]	<b>21.44 [5,38-85,42]</b>	1.69 [1,34-2,13]	2.23 [1,63-3,04]	2.23 [1,63-3,04]	<b>4,90 [2,82-8,52]</b>	3,06 [2,05-4,58]	<b>2,72 [1,89-3,93]</b>
LR-	0 [0-Inf]	<b>0 [0-Inf]</b>	0 [0-Inf]	0,375 [0,15-0,92]	0 [0-Inf]	0,13 [0,02-0,82]	0 [0-Inf]	0 [0-Inf]	0 [0-Inf]	0 [0-Inf]	0 [0-Inf]	<b>0 [0-Inf]</b>

En gras, le seuil qui a le meilleur ratio spécificité + sensibilité concernant le score qualitatif ; et en ce qui concerne le score CEI, la colonne en gras est celle avec le seuil inversé.

Abréviations: MEE = Matrice Emploi Exposition ; AUC = Aire Sous la Courbe ; TP = Vrai positifs; FP = Faux positifs; FN = Faux négatifs; TN = Vrai négatifs; VPP = Valeur Prédictive Positive; VPN = Valeur Prédictive Négative; LR+ = Rapport de Vraisemblance Positif; LR- = Rapport de vraisemblance négatif.

### 3. Tours (n = 119)

18 patients ont été exposés à la silice selon le questionnaire simple.

Les valeurs seuils pour lesquelles les matrices ont considéré un patient comme exposé est respectivement pour la MEE Française et Canadienne : 408 et 1.97. Changer la valeur a une faible incidence pour la MEE Française et influe légèrement sur les paramètres de la MEE canadienne. (Tableau 3)

La MEE française retrouve ici une bonne AUC 0,79 [0.60-0.94] avec une Se moyenne à 0.61 [0.14-0.85] avec une 0.69 [0.33-1] et une très bonne Spe à 0.95 [0.91-1] avec une VPN à 0.93 [0,90-0,97]. Le LR+ est par ailleurs très contributif à 12.34 [4,83-26,04] et le LR- est à 0,41 [0,18-0,68]. Le seuil qualitatif avec le meilleur rapport Spe+Se est à 50%.

La MEE canadienne est-elle moins bonne avec une AUC à 0,59 [0.32-0.73] avec une Se moyenne à 0.56 [0.27-0.94] avec une mauvaise VPP à 0.23 [0,04-0,41] et une assez bonne Spe à 0.67 [0.33-1] avec une VPN à 0.89 [0,76-0,98]. Le LR+ est bien moins contributif à 1.70 [0,63-5,52]. Le LR- est à 0,66 [0,24-1,32]. Le seuil qualitatif avec le meilleur rapport Spe+Se est ici plus haut à 90%.

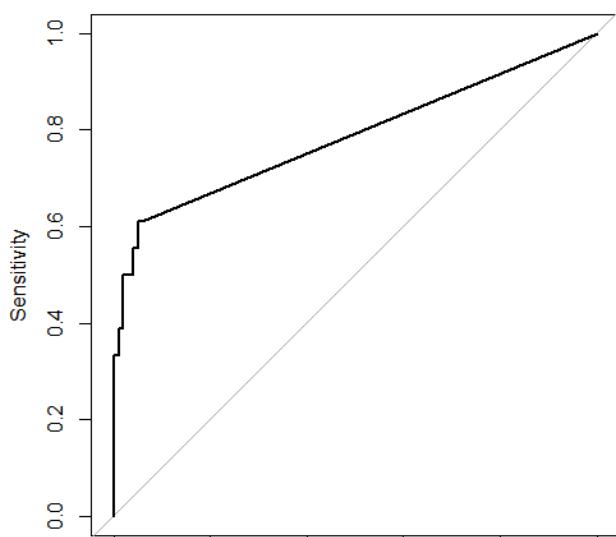


Figure 6 : Courbe ROC, Tours (MEE Française)

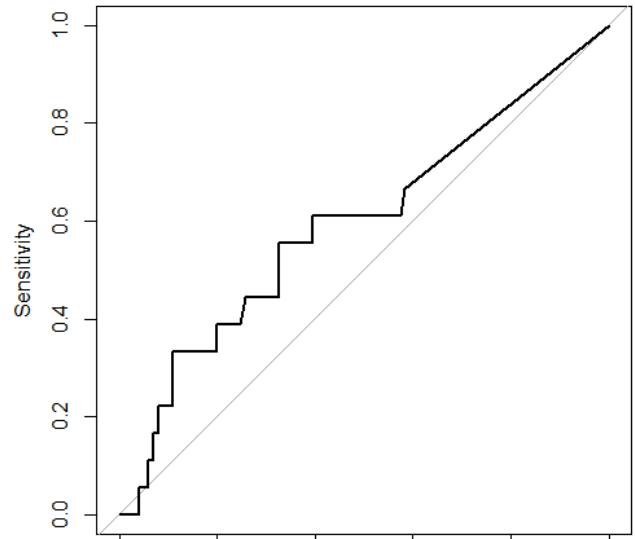


Figure 7 : Courbe ROC, Tours (MEE Canadienne)

*Tableau 3 : Résultats pour Tours (n= 119)*

		Tours (n= 119)							
		MEE FRANCAISE			MEE CANADIENNE				
Paramètres		Score Qualitatif		CEI score	Score Qualitatif		CEI score		
AUC	NA	NA	NA	0,79 [0,6-0,94] <b>0,79</b> [0,62;0,94]	NA	NA	NA	0,59 [0,32;0,73] <b>0,59</b> [0,32;0,73]	
Seuil	20	50	70	90 (Tours cut-off) <b>408</b> cut-off	591 (Rennes cut-off)	20	50	1,97 (Tours cut-off) <b>7,38</b> (Rennes cut off)	
TP	9	9	7	6	11	9	13	13	12
FP	6	1	0	0	5	4	65	50	15
FN	9	9	11	12	7	9	5	5	6
TN	95	100	101	101	96	97	36	51	86
Sensibilité	0,50 [0,33 ; <b>0,5</b> [0,27 ; 0,72] 0,78]	0,389 [0,16 ; <b>0,33</b> 0,61]	0,61 [0,14 ; 0,85] 0,83]	<b>0,5</b> [0,38 ; 0,83]	0,72 [0,571 ; 1]	0,72 [0,571 ; 1]	<b>0,67</b> [0,33 ; 1]	0,56 [0,27 ; 0,94]	<b>0,39</b> [0,14 ; 0,85]
Spécificité	0,94 [0,88 ; <b>0,99</b> [0,97 ; 1] 0,93]	1 [1 ; 1]	1 [1 ; 1]	0,95 [0,91 ; 1] 0,99	<b>0,96</b> [0,90 ; 0,99]	0,36 [0,06 ; 0,61] 0,79	0,50 [0,12 ; 0,79]	0,50 [0,12 ; 0,79]	0,85 [0,65 ; 1] 0,80
VPP	0,60 [0,38 ; <b>0,9</b> [0,71 ; 1] 0,80]	1 [1 ; 1]	1 [1 ; 1]	0,69 [0,33 ; 1] 0,90	<b>0,69</b> [0,50 ; 0,90]	0,17 [0,02 ; 0,33] 0,39	0,21 [0,04 ; 0,39]	0,21 [0,04 ; 0,39]	0,23 [0,04 ; 0,41]
VPN	0,91 [0,88 ; <b>0,917</b> [0,88 ; 0,96]	0,902 [0,87 ; 0,93]	0,894 [0,86 ; 0,92]	0,93 [0,90 ; 0,97] 0,97	<b>0,92</b> [0,89 ; 0,97]	0,88 [0,75 ; 0,98] 0,98	0,91 [0,77 ; 0,98]	0,91 [0,77 ; 0,98]	0,44 [0,14 ; 0,85] 0,41
LR+	8,42 [3,51 ; 18,30]	<b>50,5</b> [6,80 ; 374,73]	Inf [0 ; +inf]	12,34 [4,83 ; 26,04]	<b>12,63</b> [4,86 ; 31,30]	1,12 [1,02 ; 1,20] 1,89	1,46 [1,11 ; 1,89]	1,46 [1,11 ; 1,89]	1,70 [0,63 ; 5,52]
LR-	0,53 [0,28 ; 0,80]	<b>0,505</b> [0,31 ; 0,88]	0,611 [0,42 ; 0,92]	0,667 [0,48 ; 0,73]	<b>0,52</b> [0,22 ; 0,73]	0,78 [0,32 ; 1,45] 1,08]	0,55 [0,30 ; 1,08]	0,55 [0,30 ; 1,08]	0,56 [0,24 ; 1,32]

En gras, le seuil qui a le meilleur ratio spécificité + sensibilité concernant le score qualitatif ; et en ce qui concerne le score CEI, la colonne en gras est celle avec le seuil inversé.

Abréviations: MEE = Matrice Emploi Exposition ; AUC = Aire Sous la Courbe ; TP = Vrai positifs; FP = Faux positifs; FN = Faux négatifs; TN = Vrai négatifs; VPP = Valeur Prédictive Positive; VPN = Valeur Prédictive Négative; LR+ = Rapport de vraisemblance Positif; LR- = Rapport de vraisemblance négatif.

## **DISCUSSION**

La MEE MatGéné pour la silice retrouve ici de bonnes performances chez les patients atteints de SSc. Par ailleurs, les résultats sont cohérents entre les deux centres indépendants avec une meilleur performance pour une probabilité seuil à 50 % et avec une AUC de 0,79 [0.60 -0.94] pour Tours et une AUC de 0.76 [0.56-0.97] pour Rennes en ne comptant que les patients ayant répondu au questionnaire simple. L'utilisation de SILICOSIS semble parasiter les résultats pour Rennes avec une AUC quasi parfaite à 0.99 [0.97-1]. La MEE Canjem apparait moins bonne quelle que soit les conditions.

### **1. L'apport des MEE**

Bien que les MEE aient été utilisées pour le dépistage de l'exposition à l'amiante et à la silice chez les patients atteints de cancer du poumon(82), il n'y a pas eu d'application au sein de populations indépendantes de patients atteints de SSc et/ou dans des études multicentriques sur les maladies auto-immunes rares d'origine professionnelle. Les résultats concernant l'exposition à la silice dans le cadre de la SSc sont similaires à ceux du cancer du poumon, avec une bonne valeur prédictive positive, ce qui renforce la validité externe de la MEE MatGéné. MatGéné a également été utilisé pour évaluer l'exposition professionnelle aux solvants organiques, montrant une association cohérente avec la maladie veino-occlusive pulmonaire par rapport à un questionnaire standardisé dans une étude précédente de notre groupe.(83)

Les résultats offerts ici par la MEE française comparativement à la matrice canadienne sont meilleurs quel que soit les conditions, ce qui était attendu vis-à-vis de deux choses : La première étant 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

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 poste (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 socioculturelle 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 parfois supérieure à celle de la MEE française, sa faible VPP comparativement à celle de la MEE française souligne la surestimation de l'exposition par la MEE canadienne, de même que la faible Sp de la MEE Canadienne allègue en ce sens. Abordons enfin que le RVP de la MEE française affiche un résultat fortement contributif là où celle de la MEE canadienne ne nous renseigne que peu.

On peut citer d'autres exemples de MEE existante en dehors de celles présentées au sein de notre analyse, comme par exemple celles issues du programme MatPUF, une autre source de MEE française dédiée aux particules ultrafines (84). 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 consacrée aux produits responsables de diverses pathologies cancéreuses (85). Enfin on peut encore citer SYN-JEM

qui est une MEE européenne et canadienne pour certains agents inhalables responsables de cancers pulmonaires (86,87).

Diverses études existent et soulignent 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 (60).

D'autres études viennent cependant contre balancer dans le sens d'une supériorité d'autres méthodes par rapport aux MEE, comme l'utilisation de questionnaire spécifique dans certain 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 (27), mais elles restent cependant moins susceptibles au biais déclaratifs des évaluations auto rapportées ou au cas par cas des professionnels de la santé au travail (88).

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, il existe un risque de biais de classement non différentiel dû à la possible faible spécificité de certaine MEE (9,27,36,89).

En somme, l'utilité d'une MEE n'est pas absolue 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.

## 2. Forces et limites de notre étude

Les limites de notre étude incluent celles liées aux MEE comme l'estimation globale de l'exposition, qui reflètent un niveau "moyen" d'expositions et ne peuvent pas prendre en compte l'hétérogénéité de l'exposition due aux spécificités individuelles(90). De plus, les MEE peuvent en cas de très fortes expositions ressortir une exposition comme positive quand bien même la durée d'exposition n'est pas suffisante pour occasionner la pathologie.

La codification des emplois/secteurs peut également représenter une limite, expliquant pourquoi une codification en aveugle a été réalisée. Le fait d'avoir un nombre limité de patients par centre a conduit à de larges intervalles de confiance, bien que de telles tailles d'échantillon fussent attendues pour une maladie rare. La performance similaire des MEE dans les deux populations indépendantes est également prometteuse, renforçant la cohérence de nos résultats. L'utilisation de l'entretien comme référence pourrait également sous-estimer l'exposition, bien qu'aucune autre norme n'existe dans une telle évaluation rétrospective des maladies auto-immunes systémiques.(91)

Notons enfin que concernant les limites de notre étude, la présence de « SILICOSIS » pour les patients de Rennes a entraîné un phénomène de contamination surestimant largement l'AUC pour ces patients, rendant une bonne partie de l'échantillon rennais non exploitable en l'état. Enfin, pour appuyer l'importance d'une mesure précise de la silice en milieu professionnel, de récentes études menées en France ont mis en avant et réaffirmées le lien significatif entre certaines pathologies auto immunes (Arthrite rhumatoïde et Sclérodermie systémique par exemple) et l'exposition professionnelle à la silice (79,92,93). Même constat pour d'autres

études menées dans d'autres pays comme par exemple en Australie (78) ou encore en Suisse (94).

### **3. Pistes d'ouvertures**

Notre étude recouvre ce qui se dégage actuellement de la littérature, au sein de laquelle il en ressort qu'il n'existe in 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 (24,95).

Notons certains exemple d'approche intégré 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 possible en population générale (96). Il existe aussi en Chine des études récentes de 2022 qui mettent en avant l'importance de modèles de mesure intégrés plutôt que l'utilisation individuelle de modèles purement quantitatif ou purement qualitatif, afin d'obtenir une mesure la plus pertinente possible de l'exposition en balayant un large nombre de paramètres (97,98).

Plus largement, soulignons qu'il existe déjà des travaux de recherche cherchant à explorer de nouvelles méthodes de mesure 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 (99). D'autres encore s'interrogent sur le

possible appui de modèle mathématique d'arbres décisionnels (100) et la sollicitation de l'intelligence artificielle (101).

## **CONCLUSION**

L'utilisation des MEE comme outil d'évaluation de l'exposition professionnelle associée aux maladies chroniques pourrait permettre une évaluation professionnelle fiable lorsqu'aucun praticien en médecine du travail n'est disponible, participant ainsi à l'optimisation des stratégies futures de prévention. Cela pourrait également aider les patients à obtenir des compensations financières selon le système de compensation. Comme elles permettent des analyses temporelles fiables, les MEE pourraient également être particulièrement pertinentes à des fins de recherche dans le domaine d'autres maladies rares avec une exposition potentielle à silice telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux systémique, ou d'autres aux étiologies inconnues, telles que la fibrose pulmonaire idiopathique. D'autres études seront toutefois nécessaires pour confirmer le résultat, en cherchant notamment à soustraire toutes sources de « contamination ».

## 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-Ojrzanańska 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. H. TINNERBERG, P. HEIKKILÄ, A. HUICI-MONTAGUD, F. BERNAL, A. FORNI, S. WANDERS, H. WELINDER, P. WILHARDT, U. STRÖMBERG, H. NORPPA, L. KNUDSEN, S. BONASSI, L. HAGMAR, Retrospective Exposure Assessment and Quality Control in an International Multi-centre Case–Control Study, *The Annals of Occupational Hygiene*, Volume 47, Issue 1, January 2003, Pages 37–47.
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. Févotte J, Dananché B, Delabre L, Ducamp S, Garras L, Houot M, Luce D, Orlowski E, Pilorget C, Lacourt A, Brochard P, Goldberg M, Imbernon E. Matgéné: a program to develop job-exposure matrices in the general population in France. *Ann Occup Hyg.* 2011 Oct;55(8):865-78. doi: 10.1093/annhyg/mer067. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21926066.
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 A. Estimating asbestos exposure: a comparison of methods. *J Occup Med.* 1987 Apr;29(4):361-3. PMID: 3495651.
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, Fevotte 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, Pilorget 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. Galli G, De Pous-Gerardin C, Hanguerd R, Berthy F, Le Moal C, Lourde C, Barnetche T, Skopinski S, Contin-Bordes C, Delva F, Carles C, Truchetet ME. Occupational quantitative exposure to crystalline silica, solvents, pesticides, and risk of clinical forms of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Nov 14:kead602. doi: 10.1093/rheumatology/kead602. Epub ahead of print. PMID: 37963059.
36. 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.
37. 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.
38. Cavalin C, Rosental PA, Vincent M. Le projet SILICOSIS : sources, méthodes, premiers résultats.
39. Wisniowski 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.
40. Raymond LW, Wintermeyer S. Medical Surveillance of Workers Exposed to Crystalline Silica: J Occup Environ Med. janv 2006;48(1):95-101.
41. 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.
42. Delabre L, Houot M, Burtin A, Pilorget 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.
43. OSHA FactSheet, DSG FS-3683 « Workers' Exposure to Respirable Crystalline Silica: Final Rule Overview ». Published 03/2016.
44. Parks CG, Conrad K, Cooper GS. Occupational Exposure to Crystalline Silica and Autoimmune Disease. *Environ Health Perspect.* 1999;107:10.
45. 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.
46. Lomanta JMJ, Atienza MA, Gonzales JRM, Amante EJB, Urquiza SC, Lucero-Orillaza H, Santiaguel JM. Erasmus Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2022 Aug 10;23:e937061. doi: 10.12659/AJCR.937061. PMID: 35947536; PMCID: PMC9377720.

47. Catherine Cavalin. 1930 : le compromis de Johannesburg sur la silicose. *Santé et Travail*, 2016, 94, pp.50-51.
48. Delabre L, Houot MT, Burtin A, Piloret C. Occupational exposure to silica dust in France: an ongoing concern. *Scand J Work Environ Health*. 2023 Oct 1;49(7):526-534. doi: 10.5271/sjweh.4105. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37539747.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Bramwell B. Diffuse Sclerodermia: Its Frequency; Its Occurrence in Stone-Masons; Its Treatment by Fibrolysin—Elevations of Temperature Due to Fibrolysin Injections. *Edinb Med J*. 1914 May;12(5):387–401. PMCID: PMC5271266.
57. 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.
58. LUCET Elise, L.E. (Rédactrice en chef). (25/01/2024). « Travail de malade, malade du travail » [Reportage]. *Cash Investigation*, France Télévision.
59. M. Le Barbier, V. Boneterre, « Silicoses graves liées à l'usage des pierres reconstituées ». Référence en santé au travail n°147. INRS. (septembre 2016). p.5.
60. 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.
61. 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/>

62. 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.
63. Diot E. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med.* 1 août 2002;59(8):545-9.
64. 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.
65. Pfau JC, Brown JM, Holian A. Silica-exposed mice generate autoantibodies to apoptotic cells. *Toxicology.* févr 2004;195(2-3):167-76.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Hamilton RF, Thakur SA, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med.* avr 2008;44(7):1246-58.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Liu JY, Sayes CM. A toxicological profile of silica nanoparticles. *Toxicol Res.* 29 août 2022;11(4):565-82.
75. 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.
76. 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.
77. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet.* oct 2017;390(10103):1685-99.
78. 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.

79. 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.
80. Siemiatycki J, Lavoué J. Availability of a New Job-Exposure Matrix (CANJEM) for Epidemiologic and Occupational Medicine Purposes. *J Occup Environ Med*. 2018 Jul;60(7):e324-e328. doi: 10.1097/JOM.0000000000001335. PMID: 29642096.
81. Santé Publique France, SPF. Exp-Pro: Outils d'aide à l'évaluation des Expositions professionnelles, available on « <https://exppro.santepubliquefrance.fr/caps> ». Published in 2016 (Consulted on March 2023).
82. Lorentz E, Despreaux T, Quignette A, Chinet T, Descatha A. [Screening of occupational exposure to asbestos and silica by job-exposure matrix among patients with lung cancer and mesothelioma]. *Rev Mal Respir*. 2019;36(10):1088-95.
83. Montani D, Lau EM, Descatha A, Jaïs X, Savale L, Andujar P, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1721-31.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Peters S, Vermeulen R, Olsson A, Van Gelder R, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Williams N, Woldbæk T, Lavoué J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Dahmann D, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H. Development of an exposure measurement database on five lung carcinogens (ExpoSYN) for quantitative retrospective occupational exposure assessment. *Ann Occup Hyg*. 2012 Jan;56(1):70-9. doi: 10.1093/annhyg/mer081. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21989165.
88. 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.
89. Flegal KM, Brownie C, Haas JD. The effects of exposure misclassification on estimates of relative risk. *Am J Epidemiol*. 1986 Apr;123(4):736-51. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114294. PMID: 3953551.
90. Peters S. Although a valuable method in occupational epidemiology, job-exposure matrices are no magic fix. *Scand J Work Environ Health*. 2020;46(3):231-4.
91. Lejoyeux A, Kleinlogel S, Gonzalez M. [Systemic lupus: Occupational and environmental risk factors and link to work]. *Arch Mal Prof Environ*. 1 août 2023;84(4):101808.
92. 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.

93. 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.
94. 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>
95. Teschke K. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med*. 1 sept 2002;59(9):575-94.
96. Fritschi L, Friesen MC, Glass D, Benke G, Girschik J, Sadkowsky T. OccIDEAS: Retrospective Occupational Exposure Assessment in Community-Based Studies Made Easier. *J Environ Public Health*. 2009;2009:1-5.
97. 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.
98. Wang TS, Song B, Sun QH, Lin YX, Sun Y, Sun P, Jia XD, Au WW, Mei CH, Xia ZL. Occupational Health Risk Assessment of Benzene, Toluene, and Xylene in Shanghai. *Biomed Environ Sci*. 2021 Apr 20;34(4):290-298. doi: 10.3967/bes2021.038. PMID: 33894808.
99. 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.
100. 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.
101. 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.

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Flow Chart

Figure 2 : Courbe ROC, Rennes 67 patients (MEE Française)

Figure 3 : Courbe ROC, Rennes 67 patients (MEE Canadienne)

Figure 4 : Courbe ROC, Rennes 57 patients (MEE Française)

Figure 5 : Courbe ROC, Rennes 57 patients (MEE Canadienne)

Figure 6 : Courbe ROC, Tours (MEE Française)

Figure 7 : Courbe ROC, Tours (MEE Canadienne)

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Résultats pour Rennes (n =57)

Tableau 2 : Résultats pour Rennes (n=67)

Tableau 3 : Résultats pour Tours

# TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE .....	D
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
1.    Problématique .....	3
2.    Les méthodes de mesures rétrospectives .....	4
3.    Mesure au cas par cas par un expert et « gold standard » .....	5
4.    Mesure auto rapporté par le salarié et questionnaires.....	6
5.    Les MEE (Matrices Emplois Expositions).....	7
6.    MEE en population général et MEE spécifique .....	9
7.    Quelle méthode de mesure rétrospective ? .....	9
8.    Généralité sur la Silice .....	10
9.    La silice, un problème ancien toujours d'actualité .....	10
10.    Le projet « SILICOSIS » et son questionnaire spécifique .....	11
11.    Pathologies liés à la silice .....	14
12.    La sclérodermie systémique (SSc) .....	15
13.    Notre étude.....	15
<b>MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>16</b>
1.    Population d'étude .....	16
2.    Les méthodes de mesure .....	16
3.    Codage des intitulés professionnels .....	17
4.    Questionnaire simple .....	17
5.    Questionnaire « SILICOSIS » .....	18
6.    MEE française .....	18
7.    MEE canadienne .....	19
8.    Tests statistiques.....	19
<b>RESULTATS.....</b>	<b>21</b>
1.    Rennes (n = 67).....	22
2.    Rennes (n = 57).....	22
3.    Tours (n = 119) .....	26
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>28</b>
1.    L'apport des MEE .....	28
2.    Forces et limites de notre étude .....	31
3.    Pistes d'ouvertures .....	32
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>33</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>41</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>42</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>43</b>

**ANNEXES.....I**

## **ANNEXES**

## Cohorte sclérodermie systémique

#### **PROCHAINE CONSULTATION :**

#### **Consentement :**

Date d'inclusion :

Lieu de vie :  rural       semi-rural       urbain :

## Témoins 1 □

2 □

#### **1) Caractéristiques de la maladie :**

- Histoire de la maladie

#### **Mode d'entrée dans la maladie :**

Raynaud     sclérose cutanée     atteinte pulmonaire     atteinte digestive  
 autre : \_\_\_\_\_

Année du diagnostic :

Date de la première consultation dans le service :

Date de la première  
Médecin référent :

- Caractéristiques au diagnostic :

-atteinte cutanée :  limitée  diffuse

Rodnan : Distance interincisives :

Raynaud :  oui  non

Ulcères digitaux :  oui  non localisation :

-atteinte pulmonaire : EFR : DLCO CPT : Tiffeneau : CV : tdmarche :  
TDm :  normal  PID caractéristiques :  Autre

-atteinte cardiaque : ETT : HTAP ?      oui      non      PAPS :

KT droit :

-atteinte digestive : oui      non      type :

-atteinte articulaire : oui      non      type :      Rx :

-atteinte rénale :      oui      non      type :      BU :

-statut immunologique : -taux AAN :

- anti Ce :      oui      non

-anti Scl-70/topo I :      oui      non

- FR :      CCP :

-autre :

• Caractéristiques au dernier bilan

Date du dernier bilan :

-atteinte cutanée : limitée    diffuse

Rodnan :      Distance interincisives :

Raynaud : oui      non

Ulcères digitaux : oui      non      localisation

-atteinte pulmonaire : EFR : DLCO      CPT :      Tiffeneau :      CV :      tdmarche :

TDM :  normal     PID      caractéristiques :      Autre

-atteinte cardiaque : ETT : HTAP ?      oui      non      PAPS :

KT droit

-atteinte digestive : oui      non      type :

-atteinte rénale :      oui      non      type :      BU :

-atteinte articulaire : oui      non      type :      Rx :

-statut immunologique : -taux AAN :

- anti Ce :      oui      non

-anti Scl-70/topo I :      oui      non

- FR :      CCP :

-autre :

**2) Contexte médical associé :**

Antécédents médicaux :

chirurgicaux :

familiaux :

Toxiques : tabac : oui non  
Alcool : oui non

Paquets Année :  
unités par semaine :

Vaccinations : VAT oui non  
VHB oui non  
Autres :

TTT : Au diagnostic

Actuel :

### **3 ) Environnement professionnel :**

**1-Travail en milieu Agricole (actuel ou antérieur) :**

OUI      NON      -durée et années d'exercice:

### **2-Métiers exercés à ce jour:**

-postes occupés :                          -lieu d'exercice :                          -durée et années d'exercice:

-  
-  
-  
-  
-  
-  
-

**3-exposition à des toxiques reconnus à risque dans un contexte professionnel ou domestique :**

	Quantité/an (semaines/an)	durée totale d'exposition :	Mesures de protections : (gants, masques, combinaisons )
-solvants chlorés : (colles, vernis, agents décapants nettoyage à sec.)	Nom : _____ Nom : _____ Nom : _____ Nom : _____	_____	_____
		_____	_____
		_____	_____
		_____	_____

-solvants aromatiques (colles, vernis, agents décapants nettoyage à sec.)	Nom : _____ Nom : _____ Nom : _____ Nom : _____	_____	_____	_____	_____
-résines époxy (colles, fibres de verre ... )	Nom : _____ Nom : _____ Nom : _____	_____	_____	_____	_____
-white spirit :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	-----	-----	-----	-----
		Quantité/an (semaines/an)	durée totale d'exposition :	Mesures de protections : (gants, masques, combinaisons )	
-cétones:	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	-----	-----	-----	
-silices:	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	-----	-----	-----	
-fumées de soudure:	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	-----	-----	-----	

#### 4-expositions particulières au milieu agricole :

-Taille de(s) l'exploitation(s) :

a) Culture:

Quels types de cultures : \_\_\_\_\_

fongicides : (ex : latitude®)	Nom : _____	Quantité/an (semaines/an)	durée totale d'exposition :	Mesures de protections : (gants, masques, combinaisons )
	Nom : _____	_____	_____	_____
	Nom : _____	_____	_____	_____

Quantité/an (semaines/an)	durée totale d'exposition :	Mesures de protections : (gants, masques, combinaisons )
------------------------------	--------------------------------	---

herbicides (ex : roundup® ; harness® MT) :

Nom : _____	_____	_____	_____
-------------	-------	-------	-------

Nom : _____	_____	_____	_____
-------------	-------	-------	-------

Nom : _____	_____	_____	_____
-------------	-------	-------	-------

Insecticides : Nom : \_\_\_\_\_

Nom : _____	_____	_____	_____
-------------	-------	-------	-------

Nom : _____	_____	_____	_____
-------------	-------	-------	-------

Répulsifs contre  
oiseaux;rongeurs :

Nom : _____	_____	_____	_____
-------------	-------	-------	-------

Nom : _____	_____	_____	_____
-------------	-------	-------	-------

Régulateurs  
de croissance :  
(engrais chimiques)

Nom : _____	_____	_____	_____
-------------	-------	-------	-------

Nom : _____	_____	_____	_____
-------------	-------	-------	-------

Nom : \_\_\_\_\_

Produits de  
Désinfection

Des sols : Nom : \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_

autres  
toxiques :

Nom : \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_

Mesures de protections sur les engins motorisés :

-tracteur avec cabine fermée oui non -sur quelles périodes :

-équipée de filtres adaptés oui non -sur quelles périodes :

-autres mesures de protections :

b) Produits utilisés pour l'entretien des locaux ou des véhicules :

NOM :	Quantité/an (semaines/an)	durée totale d'exposition :	Mesures de protections : (gants, masques, combinaisons )
-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----

c) Elevage agricole : oui

non

Quels animaux :

**Exposition animale contact direct :** oui non      **protections :** \_\_\_\_\_

oui non

protections : \_\_\_\_\_

d) Autre type d'exercice :

## 5 - Autres toxiques

#### **4 ) Environnement non professionnel :**

Profession du (de la) conjoint(e) :

Profession du père :

Profession de la mère :

Lieu de vie :  urbain

Lieu de vie :  urbain  rural

Proximité d'une exploitation agricole : quelle distance :

Proximité d'un abattoir : quel type : quelle distance :

Proximité d'une usine : quel type : quelle distance :

Enfants : nombre :

Nombre d'heures consacrées aux activités de ménage par semaine :

Principale activité de loisir :

Pratique d'une activité sportive : oui non

Animaux de Cie : oui non quel type :

COMMENTAIRES :





# RÉSUMÉ

TOUCHARD Matthias

## Validité des matrices emplois-expositions pour évaluer l'exposition professionnelle à la silice cristalline chez les patients atteint de sclérodermie systémique

**CONTEXTE :** La sclérodermie systémique (SSc) est la maladie du tissu conjonctif présentant la plus forte mortalité individuelle. La silice cristalline est reconnue comme un facteur de risque professionnel pour la SSc, mais l'exposition peut survenir plusieurs décennies avant le début de la maladie et être liée à plusieurs emplois au cours de la carrière des patients. Pour évaluer l'exposition passée à la silice cristalline, nous avons cherché à étudier la validité d'une matrice d'exposition professionnelle (MEE) pour évaluer l'exposition professionnelle à la silice cristalline par rapport à des entretiens professionnels spécifiques dans deux populations de patients atteints de SSc.

**OBJECTIF:** Démontrer la fiabilité des MEE pour l'évaluation de l'exposition professionnelle à des risques tels que la silice, dans des troubles rares graves comme la SSc.

**METHODE :** Les patients de deux centres hospitaliers universitaires ont subi une évaluation standardisée de l'exposition à la silice professionnelle et ont fourni des antécédents professionnels lors d'entretiens en face à face. Une MEE du programme français Matgéné et une MEE canadien du programme Canjem ont été utilisés pour évaluer l'exposition à la silice et comparés aux résultats des entretiens standardisés. Des mesures standard ont été calculées pour évaluer l'exactitude des MEE.

**RESULTATS :** Sur 124 patients à Rennes et 119 patients à Tours, 33 ont été exposés à la silice cristalline selon l'évaluation individuelle. Pour la MEE français, la validité a trouvé une AUC entre 0,76 et 0,79 avec un rapport de vraisemblance positif (LR+) très positif >50 pour 50%. La MEE canadien, en revanche, présente une AUC entre 0,59 et 0,70 avec un LR+ non contributif.

**CONCLUSION :** Malgré les limites inhérentes aux MEE et aux méthodes de validation associées, la MEE utilisé dans ce cadre a fourni des résultats précis pour évaluer l'exposition professionnelle à la silice cristalline à des fins cliniques telles que chez les patients atteints de SSc, notamment pour détecter les cas positifs. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives en termes de prévention, de compensation et de gestion des maladies professionnelles ainsi que de recherche.

**Mots-clés :** Exposition professionnelle; Silice; Matrice d'exposition professionnelle; Validité; Exactitude; Sclérodermie systémique.

## Validity of job exposure matrices for assessing occupational exposure to crystalline silica in patients with systemic sclerosis

# ABSTRACT

**BACKGROUND:** Systemic sclerosis (SSc) is the connective tissue disease with the highest individual mortality. Crystalline silica is known to be an occupational risk factor for SSc, but exposure may occur several decades before disease onset and secondary to several jobs in the patients' career. To assess past crystallin silica exposure, we aimed to study the validity of a job exposure matrix (JEM) to assess occupational exposure to crystalline silica compared to specific occupational interviews in two populations of SSc patients.

**AIM:** To demonstrate the reliability of JEM for the assessment of occupational exposure to hazards such as silica, in severe rare disorders like SSc.

**METHOD:** Patients from two university hospital centres underwent standardized assessment of occupational silica exposure and collected job histories through face to face interviews. A JEM from the French program Matgéné and a Canadian JEM from program Canjem were used to assess silica exposure and compared to the standardized interview results. Standard metrics were computed for evaluate the accuracy of JEM.

**RESULTS:** Out of 124 patients in Rennes and 119 patients in Tours, 33 were exposed to crystalline silica according to individual assessment. For the French JEM, the validity found an AUC between 0.76 and 0.79 with a very positive positive likelihood ratio (LR+) >50 for 50%. The Canadian JEM, on the other hand, has an AUC between 0.59 and 0.70 with a non-contributory LR+.

**CONCLUSION:** Despite limitations inherent to JEMs and associated validation methods, the JEM used in this setting provided accurate results to assess occupational exposure to crystallin silica for clinical purposes such as in SSc patients, especially to detect positive cases. These results offer new perspectives in terms of prevention, compensation, and management of occupational diseases as well as research.

**Keywords :** Occupational exposure; Silica; Job Exposure Matrix; Validity; Accuracy; Systemic sclerosis.