

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

Année 2021

N° 122

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
DES Médecine et santé au travail

PAR

BRAMONT-NACHMAN Aurélia Bella Solange Rose

Née le 26/07/1992 à Argenteuil, Val D'Oise, France

**Lupus érythémateux systémique et facteurs de risque
professionnels et environnementaux**

Présidente de thèse : Madame la Professeure Maria GONZALEZ

Directrice de thèse : Madame la Docteure Stéphanie KLEINLOGEL



FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBLIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** : M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** : M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** : M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** : M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** : M. GERLINGER Pierre
- **(2001-2011)** : M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Héléne

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ IIP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01	Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00	Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01	Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle de Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie; Hépatologie; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud MO001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina MO003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine MO109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle MO117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie MO008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille MO091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier MO092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline MO129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël MO113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto MO118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène MO124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn MO012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe MO014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas MO016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim MO017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste MO130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
DEVYS Didier MO019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra MO131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DOLLÉ Pascal MO021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina MO024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey MO034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis MO025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack MO027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre MO132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GRILLON Antoine MO133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric MO032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien MO125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura MO119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice MO033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François MO035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe MO089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04	Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
 - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

Lc

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples,
je promets et je jure au nom de l'Etre suprême
d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité
dans l'exercice de la médecine.

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

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

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres,
je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Mes remerciements

A la Présidente de mon jury,

Madame la Professeure Maria GONZALEZ

Je vous remercie de présider mon jury de thèse. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Vous m'avez encouragée tout au long de mon parcours, et je vous en suis très reconnaissante.

A mes Juges,

Monsieur le Professeur Bernard GOICHOT

Je vous remercie pour votre bienveillance et votre humanité, depuis mon passage en tant qu'interne dans votre service de Médecine interne à Hautepierre. Vous êtes un modèle pour moi en tant que médecin.

Monsieur le Professeur Laurent ARNAUD

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, j'en suis honorée. La richesse et la diversité de vos recherches sur le lupus systémique, découvertes grâce à mon travail de thèse, sont impressionnantes.

A ma Directrice de thèse,

Madame la Docteure Stéphanie KLEINLOGEL

Je te remercie beaucoup pour le tout le temps passé à revoir ma thèse. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité, ta rigueur méthodologique. Je suis heureuse d'avoir eu la chance que tu sois ma directrice de thèse.

A mes maitres de stages en services de Médecine et Santé au Travail :

Dr Anne-Claire Heller, Dr Stempffer. Merci pour toutes les connaissances théoriques et pratiques que vous m'avez transmises. Merci de m'avoir permis de découvrir certains aspects du monde du travail de l'intérieur, de m'avoir intégrée à vos équipes en me donnant la possibilité de contribuer, à ma petite échelle, au fonctionnement de vos services, à la prévention des risques professionnels des salariés/agents.

Aux membres du RNV3P, notamment Mme Vongmany.

Au Dr Garin, médecin conseil à la Caisse nationale de l'Assurance maladie.

A Mme Pereira, de la Direction régionale du Service médical de l'Assurance maladie.

Au Dr Herbrecht, médecin du travail à la Mutualité sociale agricole du Bas-Rhin.

Le recueil des données de cette thèse n'aurait pas été possible sans votre aide et vos contributions.

A l'équipe du CETD de HautePierre où je suis en stage actuellement.

A mes amis, d'ici :

Elise, voilà déjà plusieurs années que notre amitié est née. Je suis heureuse de te connaître : ton authenticité et ta joie de vivre rayonnent.

Myriam, à tous nos moments partagés. Tu es une très belle personne.

Shams, une superbe rencontre. Brillante et sensible, tu as su m'inspirer, me soutenir. Merci pour tout.

Diane, à nos apéros en terrasse ! Je suis sûre que tu seras un excellent médecin 😊

Boris, Nelly, Aurélie, Sarah (merci encore pour le vélo !).

Et d'ailleurs (surtout d'ailleurs :p) :

Clémence alias biboutou, tu es une de mes amies les plus précieuses, merci de faire partie de ma vie.

Laure, tant de souvenirs ensemble. Vivement le prochain voyage !

Vanessa, ma petite luxembourgeoise (plus pour longtemps) pepsy et rayonnante.

Lou, Astrid, Lisa, Livna, Aurélie, Vio, Raphael G., Nono, Esther, Avi, Alex, Odélia, Vivi, Cricri.

Je ne développe pas ici, ne m'en voulez pas. Je tiens beaucoup à chacun de vous.

Merci pour votre présence dans ma vie !

A ma famille :

A maman, tu m'as tant soutenue et épaulée dans les moments difficiles. Tu t'es évertuée à m'élever au mieux. Je te suis très reconnaissante, pour tout.

A Richard, tu m'as tant donné depuis toutes ces années, avec patience et bienveillance. Je suis si heureuse et chanceuse de t'avoir comme beau-papa. Merci pour tout.

A mon père, merci d'être présent, même à distance.

A mamie Liliane, merci d'avoir tant contribué à mon éducation, de m'avoir accompagnée et aidée à grandir avec papi René (z'l) dans un climat si chaleureux, aimant, doux. A papi, qui me manque tant, et toi : vous restez un modèle pour moi, celui d'un couple heureux, uni et soudé.

A mamie Betty, merci pour tous tes encouragements et ta tendresse, même à distance. A Papi Eugène (z'l).

A Rachel, tu es comme une grand-mère pour moi. Pétilante, accueillante. J'admire le couple que vous formiez avec Jacques (z'l), qui me manque beaucoup.

A mon arrière-grand-mère Suzanne, que son souvenir soit source de bénédictions.

A mon cousin Yossi, pour ses encouragements et son soutien.

A Raphaël. Mon essentiel. Jour après jour, je mesure le bonheur et la chance que j'ai de t'avoir dans ma vie. Tu es celui que j'attendais.

Table des matières

Liste des abréviations (classées par ordre alphabétique).....	21
1. Introduction	23
2. Le Lupus érythémateux systémique : une connectivité auto-immune polymorphe, de mécanismes physiopathologiques complexes	25
2.1. Epidémiologie	25
2.2. Historique du « lupus »	26
2.3. Manifestations cliniques	27
2.3.1. Symptômes généraux	27
2.3.2. Atteintes d'organes.....	27
2.4. Diagnostic	30
2.5. Pronostic et évolution.....	31
2.6. Physiopathologie.....	32
2.7. Facteurs génétiques.....	33
2.8. Facteurs immunologiques	34
2.9. Formes particulières et lupus induits.....	34
2.10. Lupus et grossesse.....	35
2.11. Quelques éléments thérapeutiques	36
3. Méthodes	37
3.1. Revue de la littérature.....	37
3.2. Consultations en CCPP en lien avec un LES	37
3.3. Demandes de reconnaissance en maladie professionnelle de LES et pathologies apparentées	38
3.3.1. Régime général, via les CRRMP	38
3.3.2. Régime agricole	39
3.4. Impact sur le travail et mesures générales de prévention collective et individuelle vis-à-vis de certains risques : silice cristalline, rayonnements UV, solvants	39
4. Revue de la littérature : état des lieux des connaissances scientifiques actuelles relatives aux facteurs professionnels et environnementaux liés au lupus érythémateux systémique	40
4.1. Silice cristalline	40
4.1.1. Généralités.....	40
4.1.2. Eléments physiopathologiques.....	42
4.1.3. Un vecteur de multiples pathologies.....	44

4.1.4.	Etudes évaluant les liens entre l'exposition chronique à la silice cristalline et le risque de LES.....	45
4.2.	Solvants	48
4.2.1.	Généralités.....	48
4.2.2.	Eléments physiopathologiques.....	49
4.2.3.	Etudes évaluant les liens entre l'exposition chronique aux solvants et le risque de développement d'un LES.....	49
4.3.	UV et carence en vitamine D.....	51
4.4.	Tabagisme.....	53
4.6.	Mercure	55
4.7.	Pesticides.....	56
4.8.	Virus notamment EBV	58
5.	Consultations en CCPP en lien avec un LES entre 2010 et 2020.....	63
5.1.	Consultations au CCPP des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.....	63
5.2.	Consultations en CCPP au niveau national.....	72
5.2.1.	Service de Pathologie professionnelle du CHU de Bordeaux	72
5.2.2.	Service de Pathologie professionnelle du CHU de Nancy	73
5.2.3.	Service de Pathologie professionnelle du CHU de Lille	74
5.2.4.	Service de Pathologie professionnelle du CHU de Toulouse.....	76
5.2.5.	Service de Pathologie professionnelle du CHU de Rennes.....	77
5.2.6.	Service de Pathologie professionnelle du CHU de Reims	79
6.	Demandes de reconnaissance en maladie professionnelle de LES et pathologies apparentées, entre 2014 et 2020.....	81
6.1.1.	CRRMP du Grand-Est.....	81
6.1.2.	CRRMP du Nord-Pas de Calais	82
6.1.3.	CRRMP de Bourgogne-Franche Comté	83
6.1.4.	CRRMP du Pays de la Loire	84
6.1.5.	CRRMP du Rhône-Alpes.....	84
6.1.6.	CRRMP d'Ile-de-France	85
7.	Synthèse et discussion	86
7.1.	Concernant la revue de la littérature.....	86
7.2.	Au sujet des demandes de reconnaissance en maladie professionnelle ...	87
7.3.	Au sujet des consultations en CCPP enregistrées dans le RNV3P	89
7.4.	Synthèse des données recueillies	90
8.	Impact sur le travail	92

9. Propositions de mesures générales de prévention collective et individuelles vis-à-vis de la silice cristalline, des UV et des solvants	96
10. Conclusion	103
Annexe 1 – Score d’activité SLEDAI	107
Annexe 2 – Tableau récapitulant les principaux médicaments inducteurs lupiques.....	109
Annexe 3 - Tableau 22 A-3 du régime agricole relatif aux affections systémiques consécutives à l’inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline.....	110
Annexe 4 - Codes de la classification CIM 10 correspondant ou susceptibles de correspondre à un lupus érythémateux, utilisés pour rechercher les dossiers d’intérêt de façon élargie, d’après la base du RNV3P	111
Annexe 5 – tableau 2 : Données des consultations au CCPP de Strasbourg en lien avec un LES entre janvier 2010 et décembre 2019.....	112
Annexe 6 – tableau 3 : Données des consultations aux CCPP au niveau national (hors Strasbourg) en lien avec un LES entre octobre 2014 et décembre 2019.....	114
Bibliographie.....	116

Liste des abréviations (classées par ordre alphabétique)

AAN	Anticorps anti nucléaires
ACR	American College of Rheumatology
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CCPP	Centre de consultations de Pathologie professionnelle
CIM 10	Classification internationale des maladies (10 ^{ème} révision)
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CMV	Cytomegalovirus
CLD	Congé longue durée
CARSAT	Caisse d'assurance retraite et de santé au travail
CRRMP	Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
DRSM	Direction régionale du Service médical, du Grand-Est
EBV	Ebstein Barr virus
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance (à 95 %)
IPP	Incapacité permanente partielle
LES	Lupus érythémateux systémique
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MSA	Mutualité sociale agricole
NET	Neutrophil extracellular traps
OR	Odds ratio
p	Degré de signification statistique
PO	Per os
R	Ratio standardisé d'incidence
RNV3P	Référentiel national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles
RQTH	Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
RR	Risque relatif
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
SFMT	Société Française de Médecine du Travail
SLEDAI	Systemic lupus erythematosus disease activity index

THS Traitement hormonal substitutif de la ménopause
VLEP Valeur limite d'exposition professionnelle

Lupus érythémateux systémique et facteurs de risque professionnels et environnementaux

1. Introduction

Prototype des maladies auto-immunes de type connectivites non spécifiques d'organe, le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie chronique relativement rare mais dont la morbidité reste importante malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières décennies. Ceci est en lien avec la diversité des manifestations survenant lors des poussées, parfois séquellaires, des complications multiples notamment infectieuses et athéromateuses parfois majorées par les traitements pourtant nécessaires pour contrôler les poussées et limiter les rechutes.

Des précautions notamment en milieu de travail s'avèrent nécessaires du fait de nombreux facteurs professionnels et environnementaux suspectés ou avérés favorisant le déclenchement de la maladie et de ses poussées. En milieu de travail, la prévention reste indispensable pour éviter la survenue ou l'aggravation de la pathologie en adaptant ou aménageant les postes de travail – le médecin du travail avec son équipe pluridisciplinaire joue ici un rôle clef - en délivrant des conseils et recommandations adaptés aux salariés, en menant des actions d'information et de sensibilisation aux risques, favorisant ainsi le maintien en emploi et préservant les capacités fonctionnelles des salariés.

Ce travail de thèse consiste d'abord en une revue de la littérature afin de recueillir, colliger et synthétiser les différents facteurs environnementaux et professionnels possibles, probables ou avérés impliqués dans la pathogénèse de la maladie et le déclenchement de ses poussées. Citons notamment la silice cristalline, l'exposition aux UV, certains virus, solvants et pesticides.

Dans un second temps, dans la continuité du travail de thèse publié en 2014 (1), par le Dr Kerrache, médecin du travail à Lille, nous avons répertorié les consultations en lien avec la recherche d'étiologie professionnelle à un LES ayant eu lieu au service de Pathologie professionnelle localement au CHU de Strasbourg, ainsi qu'au niveau national entre 2014 et 2020. Puis nous avons recueilli les cas de demandes de reconnaissance professionnelle de LES auprès des comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (C2RMP) dans la région Grand Est ainsi que sur l'ensemble du territoire national, entre 2014 et 2020.

Enfin, dans une perspective primordiale de prévention en milieu de travail, nous proposons des mesures générales de prévention collective et individuelle vis-à-vis des facteurs déclenchants et aggravants de la pathologie, dans l'optique de préserver la santé des salariés, limiter les évictions du milieu professionnel et favoriser le maintien en emploi.

2. Le Lupus érythémateux systémique : une connectivité auto-immune polymorphe, de mécanismes physiopathologiques complexes

2.1. Epidémiologie

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune rentrant dans le cadre des maladies rares, du fait de sa prévalence estimée à environ 47 cas pour 100 000 habitants en France, soit moins de 1 cas pour 2000 habitants (seuil définissant les maladies rares en Europe).

Son incidence est d'environ 3,3 cas pour 100 000 personnes par an. Plus précisément près de 27 500 cas ont été identifiés en France en 2010, d'après une vaste étude populationnelle (2). Il existe des disparités ethniques avec une prévalence plus élevée chez les Afro-américains, les Indiens d'Amérique, les Antillais et dans une moindre mesure au sein des populations hispaniques et asiatiques (3–5).

La pathologie affecte principalement les femmes jeunes en âge de procréer, avec un sex ratio de 9 femmes pour 1 homme. En France, en 2010, on constatait un pic d'incidence chez les femmes entre 30 et 40 ans (9,11/100 000) et chez les hommes de 50 à 60 ans (1,78/100 000) (2).

Il existe aussi des cas débutant dans l'enfance ou l'adolescence, souvent plus sévères avec davantage d'atteintes rénales ou neurologiques mises en évidence. Des cas de début gériatrique ont aussi été décrits.

2.2. Historique du « lupus »

Le terme générique « lupus » signifie « loup » en latin. Il apparaît initialement dans la littérature médiévale datée des 9^{ème} et 10^{ème} siècles, au sujet de l'affection dermatologique d'un évêque européen, qualifiée à l'époque de « maladie ulcéreuse », douloureuse, évoquant une morsure de loup (6).

D'autres symptômes notamment cutanés tels que des œdèmes sont ensuite décrits. C'est par la suite au 16^{ème} siècle, en 1572 plus précisément, qu'une ébauche de description des manifestations cutanées du lupus est inscrite dans le premier ouvrage médical dermatologique publié. Puis en 1790 une première classification des pathologies dermatologiques incluant le lupus est proposée par le Britannique Robert Willan, ainsi que des illustrations détaillées, dessinées à la main et en couleur, dès le début du 19^{ème} siècle. Le lupus érythémateux, classique « masque de loup » (érythème vespertilio) est mentionné dès 1851 par Cazenave, dermatologue à l'hôpital Saint-Louis à Paris (7).

Les connaissances scientifiques s'étoffent ensuite avec la découverte des manifestations viscérales, et le terme de « lupus érythémateux disséminé » est introduit nosologiquement à la fin du 19^{ème} siècle, puis le terme « systémique » se substitue à l'adjectif « disséminé » afin d'éviter les confusions entre l'évolution de l'éruption cutanée et l'atteinte des organes en profondeur. La caractéristique auto-immune de l'affection est démontrée vers le milieu du 20^{ème} siècle. Citons les anticorps anti ADN natif qui deviennent des marqueurs sérologiques spécifiques du lupus dès 1957, lorsqu'il est montré que le sérum des sujets lupiques provoque un précipité avec l'ADN. La sophistication et la standardisation des techniques de détection des anticorps dirigés contre les noyaux cellulaires vont permettre des

progrès diagnostiques considérables, bien que la physiopathologie de la maladie ne soit pas encore totalement élucidée (8).

2.3. Manifestations cliniques

Le lupus érythémateux systémique est une connectivité auto-immune d'origine multifactorielle, chronique. Non spécifiques d'organe, ses manifestations cliniques sont protéiformes, variables d'un sujet à l'autre, et dans le temps chez un même patient.

2.3.1. Symptômes généraux

Au cours des poussées de la maladie, les sujets atteints ont souvent des signes généraux tels que la fatigue (persistant parfois entre les poussées), l'anorexie, l'amaigrissement ou la fièvre.

2.3.2. Atteintes d'organes

De nombreux organes et tissus peuvent être touchés notamment la peau (dans 80% des cas), les articulations (chez 60 à 90% des sujets lupiques), les reins, les membranes séreuses, le cœur, les poumons, le système nerveux central ou encore les cellules sanguines.

Manifestations dermatologiques

Les signes cutanés peuvent parfois précéder de plusieurs années l'apparition d'autres manifestations systémiques. Ces atteintes siègent préférentiellement sur les zones photo-exposées (visage, dos des mains, décolleté), de par la photosensibilité qui les caractérise souvent. Citons la classique éruption maculeuse ou maculo-papuleuse érythémato-squameuse en vespertilio (« ailes de papillon ») touchant la

racine du nez et s'étendant vers les pommettes, typique d'un lupus érythémateux cutané aigu.

On peut aussi constater des lésions érosives buccales, voire bulleuses, ou encore une alopecie non cicatricielle. Ces manifestations souvent contemporaines d'une poussée systémique régressent habituellement. Les lésions de lupus cutané érythémateux subaigu, retrouvées chez environ 10 à 20 % des patients, sont typiquement annulaires, à contours polycycliques et bordure squameuse, dites psoriasiformes. Elles laissent parfois des cicatrices telles que des troubles pigmentaires et télangiectasies, de même que les lupus chroniques. Ceux-ci regroupent le lupus discoïde (plaques érythémateuses, hyperkératosiques et atrophie cicatricielle), lupus tumidus (plaques rouges violacées bien délimitées), lupus à type d'engelures (engelures persistantes bien au-delà de l'hiver) et la panniculite lupique (lésions infiltrées évoluant vers une lipoatrophie résiduelle) (9). Notons que les lésions de lupus cutanés subaigus et chroniques parfois associées au lupus systémique ont une évolution souvent indépendante des poussées.

Manifestations rhumatologiques

Les arthralgies multiples et arthrites sont les atteintes rhumatologiques les plus fréquentes. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, les douleurs articulaires sont encore plus prégnantes, touchant surtout les articulations distales (doigts, poignets, pieds, chevilles), souvent bilatérales, symétriques et migratrices. Une raideur est souvent associée lors des poussées. Les arthrites sont typiquement non déformantes et non destructrices. Le rhumatisme de Jaccoud, déformation réductible des mains, est une exception (10).

Manifestations rénales

Ces atteintes, graves et relativement fréquentes (30 à 50 % des cas) conditionnent le pronostic de la pathologie. Souvent glomérulaires, elles sont révélées par une protéinurie parfois accompagnée d'hématurie et de leucocyturie, d'hypertension artérielle voire d'insuffisance rénale plus ou moins rapidement évolutive. L'adaptation thérapeutique dépendra de l'analyse histologique de la ponction-biopsie rénale, à partir de laquelle est basée la classification des glomérulonéphrites lupiques de la Société Internationale de néphrologie selon la sévérité des lésions.

Manifestations thrombotiques

Les thromboses artérielles ou veineuses sont généralement en lien avec l'existence d'un syndrome des antiphospholipides associé à la connectivite, survenant sur des vaisseaux de tout calibre, non concernés par l'inflammation pariétale. Tous les territoires peuvent être touchés, notamment cérébral (AVC ischémiques), pulmonaire (embolies pulmonaires), membres inférieurs (thromboses veineuses profondes). Le risque embolique est important. Des manifestations obstétricales telles que des avortements spontanés répétés risquent aussi de survenir.

Manifestations cardio-pulmonaires

Parfois inaugurales, il s'agit de sérites à type de pleurésie exsudative et lymphocytaire ou de péricardite, corticosensibles. L'endocardite de Libman-Sachs, rare, est associée à la présence sérique d'anticorps antiphospholipides. Il existe aussi des cas de myocardites révélées par une insuffisance cardiaque congestive, des troubles du rythme ou de la conduction. Des complications à type d'hypertension artérielle pulmonaire sont aussi décrites.

Manifestations neuropsychiatriques

Ce sont des atteintes cérébrales, médullaires ou des nerfs périphériques concernant environ 10 % des patients. Ces atteintes hétérogènes sont parfois regroupées sous le terme « neurolupus ». Citons notamment des atteintes du système nerveux central révélées par des crises convulsives, des signes neurologiques focaux (atteintes des paires crâniennes, accidents vasculaires cérébraux), dysfonctions cognitives d'évolution progressive (troubles mnésiques, de la concentration, de l'attention), ou encore syndrome confusionnel aigu. Des troubles psychiatriques à type d'atteintes de l'humeur (syndrome dépressif) ou plus rarement de délires avec hallucinations et troubles du comportement ont aussi été décrits. Dans ces cas, l'imputabilité de la corticothérapie au long cours peut être discutée, et un état infectieux sous-jacent doit être éliminé (11).

2.4. Diagnostic

Depuis 1971, des critères de classification diagnostique standardisés ont été définis. La classification de l'American College of Rheumatology (ACR) datant de 1982 et modifiée en 1997 est actuellement la référence, avec une sensibilité et une spécificité de 96 % si au moins 4 critères sur 11 sont présents. Cependant, à l'échelle individuelle et notamment au début de la maladie, ces critères peuvent manquer de sensibilité (12).

Tableau 1 : critères diagnostiques du LES d'après la classification ACR révisée en 1997

Éruption malaire en « aile de papillon »
Éruption de lupus discoïde
Photosensibilité
Ulcérations buccales ou nasopharyngées
Polyarthrite non érosive
Pleurésie ou péricardite
Atteinte rénale : protéinurie > 0,5 g/j (ou +++) ou cylindres urinaires
Atteinte neurologique : convulsion, psychose
Atteinte hématologique : <ul style="list-style-type: none"> – anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose – ou leucopénie (moins de 4 000/mm³) retrouvée au moins à deux reprises – ou lymphopénie (moins de 1 500/mm³) à au moins deux reprises – ou thrombopénie (moins de 100 000/mm³) en l'absence de cause médicamenteuse
Désordre immunologique : présence d'anticorps anti-ADN natif ou d'anti-Sm ou d'antiphospholipides : <ul style="list-style-type: none"> – anti-ADN natif positif à un taux anormal – ou présence d'anticorps anti-Sm – ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine IgG ou IgM – ou présence d'une anti-prothrombinase – ou fausse sérologie syphilitique positive connue depuis au moins six mois (VDRL⁺, TPHA⁻)
Présence de facteurs antinucléaires à un titre anormal en l'absence de médicament inducteur : <ul style="list-style-type: none"> – titre anormal d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence – ou technique équivalente à n'importe quel moment de l'évolution, en l'absence de médicament inducteur de lupus

L'impact pronostique de la maladie dépend notamment de la précocité diagnostique, conditionnant la mise en place du traitement adapté et le suivi régulier clinico-biologique en milieu spécialisé.

Le clinicien peut aussi s'aider du score d'activité globale SLEDAI, développé en 1992, pour diagnostiquer un lupus systémique en poussée (cf. annexe 1) (13,14).

2.5. Pronostic et évolution

Il s'agit d'une maladie chronique, évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins prolongées. Le pronostic s'est notablement amélioré ces dernières années, avec un taux de survie actuel de plus de 90 % à 10 ans grâce à la fois aux progrès thérapeutiques et au diagnostic précoce. Il existe des formes dites « bénignes » d'expression principalement cutané-articulaire, d'autres viscérales

plus graves ainsi que des formes « vasculaires » surtout en cas de syndrome des anti phospholipides associé.

Il est par ailleurs généralement admis que les LES favorisés par le travail sont associés à une mortalité plus importante (15).

Le recours aux corticoïdes par voie systémique et autres agents immunosuppresseurs implique cependant la majoration de certains risques, notamment cardiovasculaires et infectieux.

Ainsi les patients sont davantage sujets à l'athérosclérose précoce à la fois du fait des traitements et de la maladie elle-même (par le biais de mécanismes inflammatoires, thrombotiques voire, rarement, de type vascularite lupique). La mortalité d'origine cardiovasculaire est ainsi la première cause de mortalité chez les individus lupiques, avec un risque global de survenue d'évènements cardiovasculaires 2 à 3 fois plus élevé par rapport à la population générale, un risque d'infarctus myocardique multiplié par 2 à 10 par rapport à des témoins appariés sur l'âge et le sexe, et un risque d'accidents vasculaires cérébraux multiplié par 8 (16,17). De là la nécessité de la prévention cardiovasculaire, fondamentale chez ces patients.

Le risque infectieux est aussi considérable, de par l'affaiblissement du système immunitaire encore favorisé par la lymphopénie fréquente et les traitements.

2.6. Physiopathologie

Les auto anticorps sécrétés par des lymphocytes B hyperactivés et différenciés, sont à l'origine de lésions tissulaires via la formation de complexes immuns, qui activent ensuite la voie classique du complément et entraînent une réaction inflammatoire en cascade en recrutant in situ polynucléaires neutrophiles, macrophages, lymphocytes

T auto-réactifs et autres cellules dendritiques, menant à nouveau à une hyperactivation lymphocytaire B, polyclonale. Il existe des boucles d'entretien amplificatrices de cette réaction immunologique.

De plus, la clairance défectueuse des corps apoptotiques, associée à une apoptose cellulaire parfois excessive et dérégulée, induit l'activation du système immunitaire inné et adaptatif et la sécrétion de nombreuses cytokines surtout pro inflammatoires (IFN alpha, TNF alpha, IL 17, IL 8 etc.). Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont aussi une source d'auto antigènes tels que l'ADN double brin via le phénomène de NETose (mécanisme de « mort cellulaire » spécifique induisant l'exposition du matériel génétique des PNN dans le milieu extracellulaire). Ce phénomène est perturbé dans ce contexte entraînant l'accumulation de NET (*neutrophil extracellular traps*) de manière préférentielle dans les reins, la peau et le système endothélial, contribuant ainsi aux lésions organiques (3,18,19).

2.7. Facteurs génétiques

Des études sur le génome entier ont permis de déceler plus de 110 gènes de susceptibilité potentiellement impliqués dans la physiopathologie du LES, dont ceux codant pour les HLA de types DR3 et DR4. La prévalence d'un LES chez un apparenté au 1er degré d'un cas index est d'environ 10%, arguant aussi en faveur d'une part génétique incontestable, bien que limitée (20). De plus, les taux de concordance chez des jumeaux monozygotes sont considérables, allant jusqu'à 25 à 50 % (21).

Notons par ailleurs qu'il existe de rares formes monogéniques de lupus systémiques, souvent de début pédiatriques, syndromiques (entrant dans le cadre d'« interféronopathies » telles que le syndrome d'Aicardi Gouttières, par mutation du

gène TREX1) ou non syndromiques telles que le déficit homozygote en certains composants précoces du système du complément, notamment le C1Q.

2.8. Facteurs immunologiques

Des anticorps anti nucléaires (AAN) sont retrouvés chez la quasi-totalité des patients atteints de LES, constituant un marqueur diagnostique.

Ceux-ci sont dirigés contre l'ADN cellulaire double brin dans 60 à 80% des cas. Plus rarement, des anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles (anticorps anti ENA) sont détectés, de type anti Sm, anti RNP ou anti SSA/SSB. Ces derniers sont souvent associés au syndrome de Gougerot.

Des AAN sont retrouvés chez 35% des sujets sains apparentés au premier degré à un patient ayant un lupus systémique, donc leur présence isolée n'est pas significative mais doit conduire à une certaine vigilance clinique. La maladie se déclenche sur un terrain génétique prédisposant, associé à des éléments immunologiques dirigés contre le soi et des facteurs d'environnement favorisant.

A noter qu'il n'existe pas de différence significative sur le plan dysimmunitaire entre hommes et femmes atteints (22).

2.9. Formes particulières et lupus induits

Le lupus systémique s'associe parfois à un syndrome des antiphospholipides, défini par des thromboses artérielles et/ou veineuses récidivantes, des manifestations obstétricales (fausses couches spontanées répétées, retard de croissance in utero, pré éclampsie,...) et la présence d'anticorps anti phospholipides (23).

La pathologie peut aussi s'associer à d'autres maladies auto-immunes non spécifiques d'organes telles que le syndrome de Gougerot (dans environ 30 % des

cas), caractérisé sur le plan clinique principalement par un syndrome sec oculo-buccal et à risque augmenté de lymphome à cellules B; ou spécifiques d'organes comme la thyroïdite d'Hashimoto.

Certaines formes de lupus sont par ailleurs induites par divers médicaments. Ce sont classiquement des lupus cutané-articulaires secondaires à une exposition prolongée à un traitement, qui disparaissent généralement après l'arrêt de celui-ci. On retrouve des anticorps anti-nucléaires (souvent de type anti Sm). Parmi les médicaments imputables, citons les antituberculeux (isoniazide), certains antiépileptiques (carbamazépine), antibiotiques, bêtabloquants ou immunosuppresseurs tels que les anti-TNF α . Notons aussi qu'une dizaine de cas de lupus systémique déclenchés par des statines ont été répertoriés dans la littérature, suggérant une possible association. Le réel rapport de cause à effet reste toutefois souvent difficile à établir (24).

Les principales substances pharmacologiques en cause sont répertoriées dans l'annexe 2, selon le niveau de risque (25,26).

2.10. Lupus et grossesse

La grossesse est un facteur favorisant des poussées lupiques, surtout si une poussée a eu lieu dans les six mois pré-conceptionnels.

Les projets de grossesse doivent donc être discutés en amont avec le médecin référent, afin de vérifier la compatibilité du traitement de fond, connaître les signes d'alerte devant faire consulter en urgence et préciser la nécessité d'un suivi pluriprofessionnel rapproché au cours de la grossesse, afin de surveiller l'état de santé de la mère et du fœtus (27).

2.11. Quelques éléments thérapeutiques

Un traitement de fond visant à prévenir l'apparition des poussées doit être proposé à tous les patients, reposant le plus souvent sur l'hydroxychloroquine (à la dose de 400 mg/jour si la fonction rénale est préservée). Ce traitement a été introduit sur la scène thérapeutique dès 1956.

En cas de poussée, des traitements systémiques sont mis en place : cure de corticoïdes par voie systémique notamment, avec décroissance progressive, et/ou autre agent immunosuppresseur ou immunomodulateur tels que le cyclophosphamide, le mycophénylate mofétil ou le belimumab (5).

Des antalgiques adaptés, y compris des anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) selon les cas, sont prescrits de façon complémentaire en cas de manifestations douloureuses.

3. Méthodes

3.1. Revue de la littérature

Nous nous intéressons aux différents facteurs professionnels et environnementaux favorisant le déclenchement de la maladie et de ses poussées.

Pour ce faire, nous avons effectué dans un premier temps un état des lieux des connaissances sur le sujet d'après les données de la littérature scientifique, en interrogeant principalement la base de données internationale Pubmed à l'aide des mots clefs « occupational factors », « occupational exposures », « environmental exposures », « environmental factors » et « systemic lupus erythematosus ». Nous avons aussi recherché via Pubmed les noms de chacun des facteurs favorisants avérés, probables ou potentiels retrouvés dans les articles en association avec « systemic lupus erythematosus ». Les articles en langues anglaise et française ont été considérés, depuis le début des années 1990.

3.2. Consultations en CCPP en lien avec un LES

Dans le prolongement des travaux de thèse menés par le Dr Kerrache en 2014 colligeant notamment les cas de consultations en lien avec une recherche d'étiologie professionnelle de LES recensés sur la base du RNV3P entre janvier 2003 et octobre 2014, nous avons répertorié les résumés détaillés des cas de consultations de personnes atteintes de LES dans le Centre de consultations de Pathologie professionnelle (CCPP) à Strasbourg dans un premier temps, entre janvier 2010 et décembre 2019, pour divers motifs (recherche d'étiologie professionnelle, avis spécialisé quant à l'aptitude au poste de travail, avis d'orientation professionnelle etc.). Les cas ont été répertoriés d'après la base de données du RNV3P.

Le RNV3P est un réseau de professionnels de santé au travail regroupant les 30 CCPP de France, dans le but d'enregistrer au sein d'une base nationale les données des consultations effectuées dans ces centres, constituant ainsi un système de vigilance et d'aide au repérage des risques en santé au travail (107).

Pour effectuer ces recherches, nous avons sélectionné les codes de la classification CIM 10 correspondant ou susceptibles de correspondre à un lupus érythémateux, de façon élargie (cf. annexe 4).

Dans un second temps, nous avons colligé, entre octobre 2014 et décembre 2019, les cas de consultations en lien avec un LES dans les différents CCPP au niveau national. Nous avons utilisé la méthodologie susmentionnée. Puis nous avons contacté la chargée d'études au sein de la mission de coordination du RNV3P afin d'obtenir les données d'intérêt, que nous avons ensuite étayées et précisées en contactant à plusieurs reprises chaque centre de consultation de Pathologie professionnelle concerné. Nous listons et détaillons les cas d'intérêt, en lien avec un LES ou une pathologie apparentée, d'après les informations recueillies (cf. chapitre 5).

3.3. Demandes de reconnaissance en maladie professionnelle de LES et pathologies apparentées

3.3.1. Régime général, via les CRRMP

La pathologie ne figurant pas à ce jour parmi les tableaux de maladies professionnelles du régime général de la Sécurité sociale, la procédure nécessite l'avis d'un Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles. Les demandes de reconnaissance de LES (ou pathologies apparentées) au titre de

maladie professionnelle auprès du régime général de la Sécurité sociale, de janvier 2014 à janvier 2020, ont été recueillies en plusieurs étapes : sur le plan national après contacts avec un des médecins conseil de la Caisse nationale de l'Assurance maladie. Sur le plan régional, par l'intermédiaire du médecin conseil auprès de l'Assurance maladie dans le Grand Est et de la responsable de missions statistiques à la Direction régionale du service médical (DRSM) du Grand Est. Nous avons choisi d'effectuer ces recherches depuis 2014, pour faire suite aux travaux de thèse du Dr Kerrache, médecin du travail à Lille.

3.3.2. Régime agricole

En ce qui concerne le régime agricole, pour recueillir les demandes de reconnaissance en maladie professionnelle effectuées par les salariés entre janvier 2014 et janvier 2020, nous avons contacté l'un des médecins du travail exerçant au sein de la Mutualité sociale agricole d'Alsace, qui nous a fourni les données, confirmées ensuite par la cheffe de service « prestations » au sein de la Caisse d'Assurance - Accidents agricoles de Moselle et par la cheffe du service « prestations » de la Caisse d'Assurance - Accidents agricoles du Haut-Rhin.

3.4. Impact sur le travail et mesures générales de prévention collective et individuelle vis-à-vis de certains risques : silice cristalline, rayonnements UV, solvants

Enfin, dans les derniers chapitres de ce travail, nous proposons d'analyser l'impact de la pathologie lupique sur le travail, d'après les données de la littérature à ce sujet, et tentons de proposer des axes d'amélioration des conditions de travail selon les problématiques des travailleurs. Nous listons ensuite des mesures générales de prévention collective et individuelle vis-à-vis de la silice cristalline, des rayonnements UV et des solvants, afin d'éviter l'apparition de la pathologie et son aggravation,

s'inscrivant ainsi dans une démarche de maintien en emploi et de prévention de la désinsertion socio-professionnelle.

4. Revue de la littérature : état des lieux des connaissances scientifiques actuelles relatives aux facteurs professionnels et environnementaux liés au lupus érythémateux systémique

4.1. Silice cristalline

4.1.1. Généralités

A l'état libre, la silice existe sous formes amorphe ou cristalline. La silice cristalline, aussi appelée dioxyde de silicium, de symbole SiO_2 , se présente sous trois formes principales : quartz, cristobalite et tridymite.

Le quartz est l'un des composants les plus abondants de l'écorce terrestre (12% de son poids) (28).

On le retrouve dans de très nombreuses roches telles que le granit, le grès ou le sable (où sa teneur est la plus élevée, pouvant dépasser 90 %). Certaines industries utilisent aussi du quartz synthétique.

La cristobalite, dont l'emploi est moins fréquent, provient surtout du chauffage du quartz (à températures supérieures à 1000°C) ou de matériaux réfractaires comme la céramique chauffés à haute température. Le chauffage à très haute température de la silice amorphe peut aussi aboutir à la formation de cristobalite, dont l'une des formes notables est la terre de diatomée. La silice amorphe lorsqu'elle est projetée à très haute vitesse peut aussi aboutir à une forme cristalline, toxique (29).

La tridymite, très rare à l'état naturel et en milieu de travail, est stable à température intermédiaire entre le quartz et la cristobalite (30).

Les principaux secteurs au sein desquels les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à la silice sont majoritairement ceux du bâtiment et des travaux publics, ainsi que les mines et carrières ; les industries de fabrication de porcelaine, céramique, verre ou faïence ; les fonderies (si les moules sont fabriqués à partir de sable). Les fabricants de prothèses dentaires sont aussi concernés, ainsi que certains métiers de l'agriculture manipulant des poussières de terre.

D'autres situations à risque d'expositions existent, notamment dans le cadre de la création de plans de travail à partir de roches reconstituées pouvant engendrer des inhalations de silice lors de travaux de découpe, ponçage ou abrasion (31). Nous reviendrons sur les statistiques d'exposition professionnelle à la silice cristalline dans la dernière partie de ce travail.

Depuis plusieurs décennies, de nombreuses études se sont penchées sur les liens entre l'exposition à la silice cristalline et la survenue de maladies auto-immunes. Quelle que soit la méthodologie employée (séries de cas, études cas témoins, de cohorte, populationnelles, de registres), elles convergent vers une association significative.

Il n'y a par ailleurs pas de notion de « dose seuil », des expositions prolongées d'intensité faible à modérée peuvent donc favoriser la survenue de la pathologie et de ses poussées (32–35).

Toutefois, le cas de la silice cristalline illustre certaines difficultés liées à l'évaluation précise des facteurs d'exposition selon les types de métier, lorsque des biomarqueurs ne sont pas utilisables en routine. L'exposition sera le plus souvent

rapportée rétrospectivement par le patient lui-même. Certaines incertitudes persistent par ailleurs au sujet des temps de latence et des mécanismes physiopathologiques en jeu (22,36).

4.1.2. Eléments physiopathologiques

L'inhalation de dioxyde de silicium SiO₂ (notamment les particules de moins de 5 micron) induit des réactions inflammatoires persistantes initialement via la phagocytose de ces particules par les macrophages alvéolaires, stimulant la prolifération fibroblastique (donc la production de collagène et par conséquent au niveau pulmonaire, la fibrose). En cas d'exposition forte ou prolongée, lorsque les mécanismes de clairance sont dépassés, la silice est transportée via les macrophages pulmonaires vers les ganglions lymphatiques puis la circulation systémique. La silice favorise ensuite l'apoptose macrophagique, aboutissant au relargage d'antigènes intracellulaires et entraînant donc une exposition accrue à ces auto-antigènes, ce qui facilite les processus auto-immuns.

Indépendamment de toute silicose (pneumoconiose fibrogène), la silice cristalline entraîne une activation polyclonale des systèmes immunitaires inné et adaptatif. L'activation lymphocytaire avec mise en jeu de l'inflammasome (complexe protéique coordonnant la stimulation immunitaire) augmente le stress oxydatif cellulaire et aboutit à une production cytokinique notamment pro inflammatoire majorée (IL 1, TNF alpha, IL 6). Cette production cytokinique peut être modérément diminuée par des lymphocytes T régulateurs circulants. En revanche, la production d'autoanticorps (AAN) par les lymphocytes B activés majore la sécrétion cytokinique (37,38).

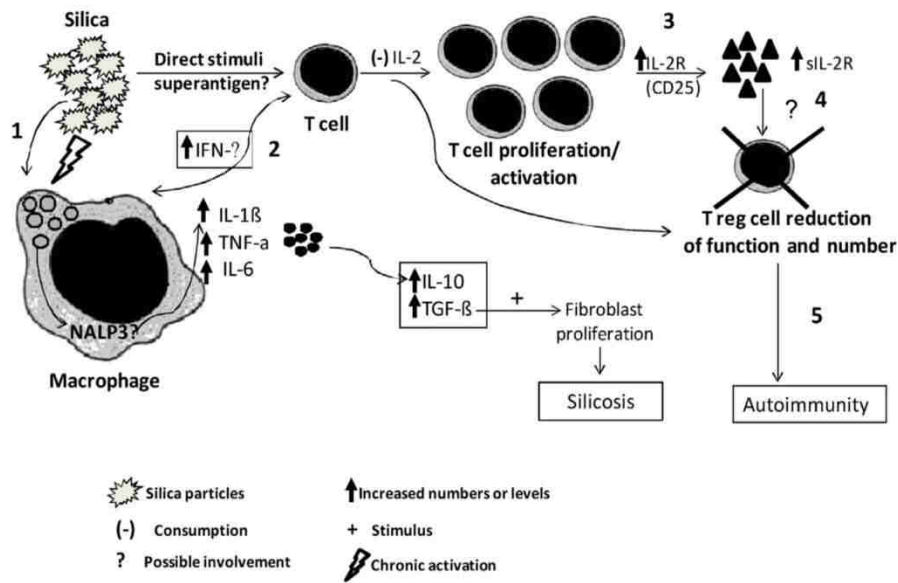
La silice joue donc un rôle d'adjuvant immunotoxique altérant les réponses immunitaires, avec un effet « super antigène » en cas d'expositions répétées

aboutissant in fine à la diminution de l'apoptose lymphocytaire (médiée par le système Fas notamment). Les populations lymphocytaires T et B, une fois activées, expriment sur leurs membranes des récepteurs spécifiques de l'IL 2 qui au contact de leurs ligands favorisent la croissance lymphocytaire T. Ces récepteurs solubles de l'IL 2 relargués dans la circulation sanguine après stimulation lymphocytaire, fréquemment retrouvés aussi dans d'autres pathologies impliquant une dysrégulation lymphocytaire T, induiraient une diminution de la synthèse d'IL 2 par rétroaction, et ainsi affecteraient la croissance et l'expansion des lymphocytes T régulateurs. Le taux de lymphocytes T régulateurs serait alors largement inférieur à celui de lymphocytes T répondeurs, favorisant la perte de la tolérance au soi et le développement de l'auto immunité (39,40).

La silice cristalline entraîne aussi la production d'espèces réactives de l'oxygène (soit directement lorsqu'elle est fraîchement fracturée soit indirectement via les macrophages alvéolaires) et génère une génotoxicité in vivo et in vitro sur cultures cellulaires. (36,41)

Par ailleurs, il a été montré de façon expérimentale sur des modèles murins que la silice cristalline augmente les taux d'anticorps anti nucléaires via la stimulation lymphocytaire et favorise la formation de complexes immuns. Ces auto-anticorps reconnaissent des épitopes spécifiques présents sur les matériels apoptotiques macrophagiques (32,41).

Voici une figure représentant de façon schématique les mécanismes physiopathologiques principaux pouvant expliquer la dérégulation immunitaire médiée par l'exposition à la silice cristalline (39).



Schematic presentation of the possible mechanisms involved in silica-induced disruption of immune homeostasis.

Figure 1 : Représentation schématique des possibles mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dérégulation immunitaire médiée par la silice cristalline (39)

4.1.3. Un vecteur de multiples pathologies

La silice cristalline est reconnue cancérigène pulmonaire pour l'Homme par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) depuis 1997.

Des associations significatives ont été prouvées avec la bronchopneumopathie chronique obstructive, la silicose (décrite de façon exceptionnelle en lien avec des expositions massives dans sa forme aiguë, rare dans sa forme accélérée mais bien plus fréquente dans sa forme chronique) et par la suite avec plusieurs pathologies auto-immunes telles que la sclérodémie systémique depuis 1992 (le syndrome d'Erasmus désignant l'association entre silicose et sclérodémie systémique) ainsi que dans le cadre du syndrome de Caplan Colinet avec la polyarthrite rhumatoïde depuis 1998. Un risque majoré de dermatomyosite a aussi été mis en évidence plus récemment (42–44). L'exposition est par ailleurs susceptible d'aggraver une

sarcoïdose pré existante (par le biais d'une réaction granulomateuse anormale aux poussières siliceuses) et de favoriser la survenue d'une tuberculose pulmonaire surtout s'il existe d'autres facteurs favorisants associés (immunodépression, précarité, etc), et ce y compris en l'absence de silicose (45).

Le risque de vascularite à ANCA, surtout en cas d'atteinte rénale, semble également augmenté. La preuve de cette association étant toutefois entachée par le caractère hétérogène des critères d'inclusion validant l'existence de ce type de vascularite (36,46).

Certaines données de la littérature vont dans le sens d'une possible néphrotoxicité générale de la silice (insuffisance rénale chronique, glomérulopathies, syndrome de Goodpasture). Mais quelques études aboutissent à des résultats divergents, notamment du fait du caractère souvent multifactoriel des pathologies rénales et de l'absence de biopsie rénale systématique analysable, ne permettant pas de conclure avec certitude à ce jour (47,48).

4.1.4. Etudes évaluant les liens entre l'exposition chronique à la silice cristalline et le risque de LES

Dans l'étude populationnelle suédoise réalisée à partir d'un recueil de données rétrospectives (plus de 50 000 cas répertoriés entre 1970 et 2008) publiée par *Li et al* en 2012, le ratio standardisé d'incidence du lupus était évalué à 2,08 dans le secteur du BTP, à 6,04 dans les mines et carrières et à 4,43 pour les personnes travaillant dans les industries de verrerie, céramique ou fabrication de tuiles (34).

L'étude cas-témoins américaine menée par *Parks et al* en 2002 retrouvait aussi une association significative entre l'exposition professionnelle et la survenue de la

connectivité, avec un gradient dose-réponse. Ainsi, l'OR était de 2,1 (IC [1,1-4,0]) pour des expositions modérées et s'élevait à 4,6 (IC [1,4-15,4]) pour des expositions fortes (32).

Dans l'étude cas-témoins conduite aux Etats-Unis en 2006 par *Finckh et al* sur 95 femmes lupiques, une association statistiquement significative était aussi rapportée entre une exposition professionnelle à la silice cristalline pendant plus d'un an et le développement d'un LES (OR = 4,3 IC [1,7-11,2]), avec un effet dose-réponse (OR = 4,0 IC [1,2-12,9]) pour des expositions entre un et cinq ans versus (OR = 4,9 IC [1,1-21,9]) pour des expositions de durée supérieure à cinq ans (49). L'intervalle de confiance était large, probablement du fait de l'effectif restreint (95 femmes incluses).

Cooper et al publiaient aussi en 2010 une étude cas-témoins canadienne menée sur 258 cas (et 263 témoins) mettant en évidence une probable relation dose-effet lorsque s'associaient des sources d'exposition à la silice cristalline à la fois professionnelles et environnementales dans le cadre de loisirs (poterie, travail de céramique) (35).

Le rapport ANSES publié en 2019 faisant le point sur les risques associés à la silice cristalline rapporte un risque de 39 % plus important de survenue de polyarthrite rhumatoïde, de sclérodémie systémique, de LES ou de dermatomyosite chez les sujets exposés à la silice en comparaison à ceux n'ayant été exposés à aucune poussière siliceuse (RR=1,39 IC [1,17-1,4]) (36).

En résumé, des liens entre la survenue de LES et l'exposition professionnelle à la silice cristalline ont été évoqués dès les années 1970. Depuis, de nombreuses études se sont penchées sur le sujet et ont confirmé cette association.

Depuis 2008, la maladie figure dans le tableau 22 A3 des maladies professionnelles du régime agricole, mais pas encore dans les tableaux du régime général, nécessitant l'avis du CRRMP (via l'alinéa 7) pour l'éventuelle reconnaissance au titre de maladie professionnelle. Rappelons que la saisine du CRRMP par la Caisse primaire d'Assurance Maladie se fait soit lorsque la personne est atteinte d'une pathologie désignée dans un tableau, mais que l'ensemble des critères fixés par celui-ci n'est pas rempli (durée d'exposition ou liste limitative des travaux notamment) soit lorsque la maladie n'est pas mentionnée dans les tableaux. Dans le premier cas le Comité recherche un lien direct entre la pathologie et le travail habituel du sujet, tandis que le second cas (dit « hors tableau ») nécessite d'avoir causé à la personne une incapacité permanente partielle supérieure ou égale à 25 %, du fait du travail pour être reconnu d'origine professionnelle. Un lien « direct et essentiel » doit alors être mis en évidence, ce qui s'avère parfois complexe du fait d'un manque d'éléments objectifs ou mesurables et de l'origine multifactorielle du LES.

En 2016, plus de 63 000 maladies professionnelles au total avaient été reconnues en France par le régime général de la Sécurité sociale, dont 1 % avaient été déclarées « hors tableaux » (50).

D'après l'expertise de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), le risque serait particulièrement élevé pour une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) supérieure à 0,1 mg.m⁻³, limite contraignante maximale d'exposition au quartz actuellement en vigueur en France, fixée par le Code du Travail. Pour la cristobalite et la tridymite, la VLEP est de 0,05 mg.m⁻³ (un décret récent publié en décembre 2020 n'a pas harmonisé ces valeurs). Quel que soit le degré d'empoussièrement mesuré sur les lieux de travail, toutes les

précautions possibles doivent être prises pour minimiser les risques. Nous reviendrons sur les mesures générales à préconiser dans le chapitre dédié.

4.2. Solvants

4.2.1. Généralités

Les données de la littérature restent divergentes quant à l'association possible entre des solvants organiques et le déclenchement de la maladie lupique. L'hétérogénéité des solvants utilisés, les difficultés de mesures standardisées des expositions, la méconnaissance par les salariés eux-mêmes des produits usités compliquent cette évaluation, mais un lien reste fortement suspecté. De plus, les mesures biologiques sanguines ou urinaires sont complexes du fait de leur métabolisme souvent rapide, reflétant des expositions à court terme plus qu'à long terme ou cumulatives. Il existe trois voies de pénétration des solvants dans l'organisme : cutanée, digestive et/ou respiratoire.

Les solvants organiques – c'est-à-dire comportant des atomes carbonés - incluent les alcools, les éthers de glycol, cétones, esters, éthers, solvants pétroliers (alcane), hydrocarbures aromatiques (dont le benzène et le toluène) et hydrocarbures halogénés (chlorés dont par exemple le trichloréthylène, bromés et fluorés). Bien qu'environ une centaine d'entre eux soient d'usage commun, ils ne sont pas inoffensifs : leurs effets sanitaires varient selon le type de produit ou de mélange, la concentration, la nature de l'exposition (51,52).

Communément utilisés dans les secteurs des peintures et revêtements, de la métallurgie, de l'artisanat, de l'agroalimentaire, de la manucurie, de la parfumerie mais aussi dans les entreprises de nettoyage à sec (solvants chlorés par exemple) et

les laboratoires d'analyse, leurs usages sont multiples : détergents, dégraissants, diluants, dissolvants, colles, vernis, parfums,...

4.2.2. Eléments physiopathologiques

La pénétration des solvants peut se faire par voie cutanée, et inhalée lorsqu'ils sont hautement volatils. Dans une moindre mesure, ils pénètrent l'organisme par voie digestive, suite à une ingestion généralement accidentelle.

Il est admis depuis plusieurs décennies que le passage transcutané des solvants est potentiellement inducteur de dénaturations protéiques via leur fixation aux acides nucléiques, induisant ainsi l'activation de mécanismes immunologiques cellulaires et humoraux.

L'exemple le plus étudié dans la littérature est celui du trichloréthylène. La physiopathologie complexe semble inclure une lymphoprolifération cellulaire T CD4+ et CD8+ (par inhibition de l'apoptose), la libération d'espèces réactives de l'oxygène et de monoxyde d'azote (augmentation du stress oxydatif cellulaire), la sécrétion de cytokines pro inflammatoires ainsi qu'une éventuelle infiltration cellulaire (53–56).

4.2.3. Etudes évaluant les liens entre l'exposition chronique aux solvants et le risque de développement d'un LES

La méta-analyse publiée en 2012 par *Barragan et al* visait à évaluer l'existence d'une association entre l'exposition aux solvants organiques et le développement d'une maladie auto-immune en général, retrouvant une association modérée avec un

rapport de côtes à 1,54 (IC [1,25-1,95], $p < 0,001$), sans retrouver de lien statistique spécifique avec le LES (57).

L'étude cas-témoins de *Gold et al* menée en 2007, basée sur la profession principale au cours de la vie d'après des registres de décès américains semblait montrer une élévation relative de la mortalité chez les sujets lupiques ayant travaillé majoritairement dans les secteurs de la peinture, des revêtements et de la décoration (OR = 3.73 IC [1.31, 10.6]) et dans des garages (OR=2.26 IC [0.91, 5.63]) en comparaison avec les individus ayant exercé dans d'autres secteurs (15).

Un recueil de données national a été mis en place en Suède afin de répertorier des informations quant aux premières hospitalisations de patients lupiques entre 1970 et 2008, notamment la profession principale de ces patients. L'étude publiée en 2012 concluait à l'existence de ratios standardisés d'incidence $R > 2.0$ notamment parmi les artistes ($R = 2.52$) et les travailleurs du cuir et cordonniers ($R = 6,93$).

Cependant aucune évaluation des tâches réalisées dans le cadre professionnel ni de l'exposition à d'éventuels solvants n'a été effectuée, donc des facteurs de confusion sont possibles en plus des biais de sélection inhérents à ce type d'études (34).

Cooper et al publiaient en 2010 une étude cas-témoins menée sur 258 cas au Canada mettant en évidence un lien entre le déclenchement d'un LES et des professions utilisant des produits chimiques tels que des solvants en routine : artistes peintres (travaillant en studio), esthéticiennes spécialisées en manucurie. Une association statistique notable avec les vernis à ongles en est ressortie (OR 10.2 IC [1,3-81,5]) bien que l'effectif en question soit très faible (9 patients pour 1 témoin). Des taux urinaires augmentés de dibutyl phtalate, plastifiant utilisé entre autres pour durcir les vernis, étaient déjà mis en évidence dans des études plus anciennes. Les

méthacrylates et ethyl méthacrylates ont aussi été incriminés, mais sans preuve formelle à ce jour (35).

Cependant, l'étude cas-témoins se basant sur des questionnaires standardisés portant sur l'histoire professionnelle détaillée de nombreux patients menée par *Finckh et al*, publiée en 2006 ne mettait pas en évidence d'association significative entre l'exposition aux solvants organiques durant plus d'un an et la maladie (OR 1.04 IC [0.34–3.2]) (49). De même pour l'analyse fondée sur le même schéma effectuée par *Cooper et al* en 2004 (58).

Il existe donc des divergences selon les études, ne permettant pas de conclure avec certitude à ce jour. Les mesures générales collectives et individuelles de prévention vis-à-vis du risque chimique doivent être appliquées avec une vigilance particulière, et adaptées aux contextes de travail. Nous y reviendrons dans le chapitre dédié.

4.3. UV et carence en vitamine D

La photosensibilité est l'un des 11 critères diagnostiques du LES, dont le mécanisme n'est pas parfaitement établi. Le lien entre l'exposition solaire, le déclenchement des poussées lupiques et la mortalité chez les sujets lupiques est toutefois reconnu.

L'exposition aux UV émis par les lampes à bronzer, nocive, est d'ailleurs fortement déconseillée chez les sujets lupiques (59).

L'association avec le déclenchement initial de la maladie reste en revanche discutée (60–62).

De nombreuses professions peuvent induire une exposition solaire notable, notamment celles impliquant de travailler en milieu extérieur. Le risque est encore accru en altitude et sur des surfaces réfléchissant les rayons telles que les plans

d'eau et la neige. Citons notamment les secteurs de l'agriculture, du BTP, des Espaces verts. Les chauffeurs-livreurs peuvent être exposés aux rayonnements UV à travers les vitres de leurs véhicules. Dans une moindre mesure, les professions potentiellement exposées à ces types de rayons produits artificiellement, par exemple les esthéticiennes exerçant dans des cabines de bronzage, sont aussi concernées.

Les rayons UV - surtout les UVB, dont la longueur d'ondes est comprise entre 280 et 315 nm - favorisent l'apoptose kératinocytaire et donc l'hyperproduction de corps apoptotiques, constituant par la suite des autoantigènes délétères.

L'exposition d'antigènes nucléaires (Ro-SSA, RNP, Sm) à la surface des kératinocytes de l'épiderme serait impliquée. En effet, les sujets porteurs d'Ac anti Ro-SSA sont souvent très photosensibles (63). Il existe aussi une production cytokinique pro inflammatoire accrue, avec libération d'espèces réactives de l'oxygène, de prostaglandines de type PGE2 avec effet immunomodulateur.

Cooper et al suggèrent un rôle du travail en extérieur comme facteur déclenchant des poussées (OR = 2.0 IC [1.1-3.8]), avec un effet majoré parmi les sujets rapportant un érythème (+/- destruction épidermique) photoinduit aux heures d'ensoleillement les plus fortes (bien que cette association ne soit pas statistiquement significative) (35).

L'absorption des UV au niveau cutané reste une des principales sources de biosynthèse de la vitamine D. Les patients devant particulièrement se prémunir des dangers liés à l'exposition solaire, il est souvent nécessaire de les supplémenter, afin de prévenir les complications ostéoarticulaires notamment (64).

Des revues récentes de la littérature précisent que la vitamine D joue un rôle d'immunomodulateur et pourrait influencer la réponse de l'organisme à certaines maladies auto-immunes dont le LES, en faisant notamment décroître les taux de cytokines pro inflammatoires. Ces éléments vont dans le sens de données recueillies in vitro, d'après lesquelles la vitamine D aurait des effets anti-inflammatoires et antiprolifératifs en favorisant la production de lymphocytes T régulateurs et de cytokines anti inflammatoires (65).

Des polymorphismes des récepteurs de la vitamine D pourraient par ailleurs majorer la susceptibilité de développer la maladie chez certaines populations, et favoriser les néphrites lupiques. Mais les divergences des études ne permettent pas de conclure quant à l'éventualité qu'une carence en vitamine D puisse influencer directement l'activité de la maladie (66,67).

4.4. Tabagisme

L'exposition tabagique, à la fois active et passive, fait partie des facteurs déclenchants et aggravants des poussées lupiques. Rappelons que le tabagisme passif était largement présent dans certaines entreprises (bars, restaurants, discothèques notamment) avant la parution d'un décret en 2006 interdisant de fumer sur les lieux de travail fermés, couverts, en dehors d'éventuels emplacements réservés, clos et ventilés prévus à cet effet (68).

Le tabac, de par les nombreuses substances toxiques qu'il contient, favorise les mécanismes pro-inflammatoires, et pourrait déclencher une auto-immunité via des modifications épigénétiques, telles que la déméthylation d'ADN (69).

Il reste aussi un facteur de risque cardiovasculaire majeur, accélérant les processus athéromateux déjà favorisés chez les sujets lupiques, et altère les processus physiologiques de cicatrisation.

Différentes études convergent vers l'existence d'un lien modéré significatif entre le tabagisme – surtout actif – et le développement d'un LES, déjà dans les années 1990 (70).

Barbhaiya et al ont analysé par le biais de deux études de cohorte prospectives américaines à large échelle les liens éventuels entre le tabagisme et la survenue de LES, mettant en évidence une augmentation relative du risque ainsi qu'une présence plus fréquente d'anticorps anti ADN natif chez les patients tabagiques actifs avec un Hazard ratio de 1,86 (IC 95 [1,14-3,04]). Les femmes ayant fumé plus de 10 paquets/années – même après sevrage – auraient aussi un sur risque de développer la maladie (HR = 1,60) par rapport à celles n'ayant jamais fumé (71).

L'étude cas-témoins menée au Japon en 2012 retrouvait aussi une association statistique entre le tabagisme actif et la majoration du risque de LES, avec une relation dose-effet (72).

La méta-analyse menée en 2004 par *Costenbader et al*, regroupant sept études cas-témoins et deux études de cohorte, retrouvait un risque relatif de LES majoré, quoique faiblement, pour les patients tabagiques actifs comparativement aux non-fumeurs (OR = 1,50 IC [1,09-2,08]). Mais en cas de tabagisme ancien sevré, aucune majoration du risque statistiquement significative n'a été montrée (73).

Le tabac étant à la fois facteur de risque cardiovasculaire, favorisant les poussées d'activité de la maladie lupique, et aussi potentiel vecteur d'interférences avec

l'efficacité de l'hydroxychloroquine, l'éviction tabagique chez les sujets lupiques est primordiale.

4.5. Alcool

Certains composants des alcools (éthanol et antioxydants) auraient des effets anti-inflammatoires, diminuant la synthèse de cytokines pro inflammatoires comme le TNF et l'IL 6 et l'immunogénicité (74).

De nombreuses études (cas-témoins, de cohortes) font état d'une association plutôt faiblement « protectrice » entre le LES et une consommation d'alcool faible à modérée (70,75).

L'étude de cohorte prospective américaine de grande ampleur (menée sur 204 055 femmes) confirmait cette tendance en montrant une association inverse entre une consommation d'alcool modérée (> ou égale 5 grammes ou 0,5 verre/jour) et l'incidence du LES chez les femmes (76).

La méta-analyse de *Wang et al* publiée en 2008, à partir de six études cas-témoins et une étude de cohorte, convergeait aussi en ce sens (OR = 0,72 IC [0,547–0,954]) (77).

4.6. Mercure

Peu d'études à ce jour ont analysé cette association potentielle, et les effectifs très faibles ne permettent pas encore de conclure.

En 2004, dans une étude cas-témoins portant sur 265 cas, *Cooper et al* mettent en évidence une association modérée avec l'exposition au mercure, auto déclarée (OR = 3,6 ; IC [1,3-10,0]). Cependant la prévalence de l'exposition était très faible à la fois chez les cas et les témoins (78).

De manière analogue, une autre étude cas-témoins parue en 2010 évaluait les liens entre la maladie et l'exposition professionnelle rapportée en général, et notamment dans le secteur dentaire (fabrication d'amalgames dentaires) au moins une fois/semaine. Elle montrait une association (OR = 3,1; IC [0,77-12.7]) peu significative cliniquement étant donnée la très faible prévalence de l'exposition (3 patients exposés sur un total de 258 dans l'étude) (35).

L'étude transversale conduite par *Dahlgren et al* mettait en évidence une augmentation de prévalence du LES chez les sujets exposés à des taux ambiants élevés de mercure, avec possiblement davantage de risques de symptômes neurologiques (vertiges, somnolence) et cardiovasculaires (douleurs thoraciques parfois angineuses) (79).

4.7. Pesticides

Les pesticides comprennent différentes substances : herbicides, insecticides, fongicides, fumigants, répartis en plusieurs catégories (organochlorés, organophosphorés, pyréthriinoïdes, triazines etc.) (35).

Hormis les mesures d'expositions en air ambiant, certaines études notamment une enquête française récente (80) proposent l'utilisation du cheveu comme support d'analyse de l'imprégnation des agriculteurs à ce type d'exposition chimique.

Parks et al dans une étude cas-témoins effectuée en 2016, retrouvent une association significative entre la survenue d'un lupus érythémateux systémique chez des femmes issues d'une cohorte américaine et le fait d'avoir vécu dans une exploitation agricole durant l'enfance et la période prénatale, en particulier lorsque l'enfant était en contact direct avec les pesticides (OR = 3,5 ; IC [1,5-8,2]) si ceux-ci étaient utilisés pour les diverses cultures et le bétail (81).

L'association est retrouvée aussi chez des jeunes femmes ayant travaillé ou vécu dans une ferme avant l'âge de 18 ans, pendant plus d'un an, mais sans significativité statistique.

Quelques autres études suggèrent une association entre des expositions fréquentes aux pesticides dans un cadre professionnel et/ou personnel et la survenue d'un LES, sans que les effectifs, les difficultés d'évaluation et l'hétérogénéité des pesticides existants ne permettent de conclure actuellement. Ainsi l'étude cas-témoins de *Cooper et al* en 2004 retrouvait un rapport de cotes à 7,4 (IC [1,4-40,0]) si des mélanges de pesticides avaient été effectués mais aucune association s'ils avaient été appliqués sans mélange (58). La largeur de l'intervalle de confiance pouvait s'expliquer par le faible effectif, et ne permettait donc pas de conclure de façon formelle.

L'usage personnel fréquent et prolongé d'insecticides était aussi associé à un sur risque de LES (HR = 1,97 IC [1,20-3,23]) si période > 20 ans). Le risque existerait aussi en cas d'applications répétées sur le long terme par d'autres personnes à proximité (HR = 1,85 IC [1,07-3,20] si période > 20 ans) (82).

Plus précisément, une autre étude de *Parks et al* parue en 2014 suggère un lien avec des pesticides de type organochlorés tels que le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), ce qui est en adéquation avec des études expérimentales animales (53). La plupart de ces pesticides de type organochlorés sont maintenant interdits en France depuis plusieurs décennies (le DDT est interdit depuis 1971), mais sont encore utilisés dans certaines régions du monde (83).

Par ailleurs, une analyse à grande échelle de registres de décès américains note une augmentation de 20% du risque de décès lié aux maladies systémiques auto-immunes en général chez des individus ayant exercé le métier d'agriculteurs

(récoltes végétales) de façon habituelle (15,53) possiblement en lien avec l'usage répété de produits phytosanitaires, pouvant qui plus est être présents de façon rémanente dans les sols.

Ceux-ci, en particulier les pyréthriinoïdes largement utilisés, favoriseraient l'apparition de marqueurs sérologiques d'auto-immunité de type anticorps antinucléaires (84). Cependant, nous ne savons précisément à l'heure actuelle dans quelle mesure la découverte fortuite de ces marqueurs sérologiques d'auto-immunité pourrait être un signe précurseur du développement de pathologies telles que le LES.

La physiopathologie n'est pas encore élucidée, avec un impact de ces substances sur la différenciation et la régulation de mécanismes immunitaires à la fois innés et adaptatifs (82).

4.8. Virus notamment EBV

Certains antigènes viraux (appartenant notamment à la famille des herpès virus comme EBV) pourraient induire une réaction croisée avec un antigène du soi par le biais d'un mécanisme de mimétisme moléculaire. En effet il existe une séquence d'épitope commune entre EBV et les auto antigènes de types SSA et Sm. Des altérations des réponses humorale et lymphocytaire T entreraient aussi en jeu dans l'apparition des phénomènes dysimmunitaires.

La revue de la littérature et méta-analyse conduite récemment par *Hanlon et al*, incluant vingt-cinq études cas-témoins retrouvait chez les individus lupiques une séroprévalence plus élevée des anticorps dirigés contre les antigènes de la capsid virale VCA - marqueur de réplication (OR = 2,08, IC [1,15-3,76], p = 0,007) mais pas des anticorps anti nucléaires EBNA, suggérant une possible prédisposition au

développement de la maladie induite par la réplication virale (85).

D'autres virus sont impliqués dans la survenue ou l'aggravation de poussées lupiques, comme le parvovirus B19 ou le CMV (86), ce dernier étant particulièrement à risque en cas de contamination d'une femme enceinte.

Les professionnels de la petite enfance, en contact rapproché avec les enfants, sont susceptibles de contracter ces virus. Cependant, la prévalence du virus EBV dans la population générale est très élevée (environ 90 % des adultes dans le monde), celle du virus CMV est aussi considérable (environ 50 % en France), et les formes asymptomatiques sont largement majoritaires.

4.9. Œstrogènes (contraception oestro-progestative, THS de la ménopause)

Différentes hormones sexuelles, dont les œstrogènes, ont des influences multiples sur les fonctions immunitaires notamment via l'immunité adaptative.

Il est établi que les œstrogènes ont un effet immunomodulateur par le biais de récepteurs présents à la surface de cellules immunitaires. Ils auraient aussi une fonction dans la survie des lymphocytes B auto-réactifs, l'activation lymphocytaire Th2 et la production cytokinique inflammatoire (86,87).

Une étude de cohorte américaine menée à grande échelle mettait en évidence une faible majoration du risque (RR = 1,9 IC [1,1-3,3]) de développer un LES chez des femmes ayant utilisé un contraceptif oral. Cette étude ne précisait cependant pas le type de contraceptif, ni la durée de prise (88).

L'enquête cas-témoins basée sur une étude populationnelle britannique, menée en 2009 à partir de 786 cas incidents de LES montrait aussi une corrélation entre la

contraception orale oestroprogestative et la survenue de la pathologie, en particulier chez les femmes ayant débuté récemment le traitement hormonal (RR 2,52 IC [1,14-5,57]) et possiblement augmenté avec la dose d'éthinylestradiol (89).

Une revue systématique et méta-analyse récente réalisée en 2014 retrouvait une association statistiquement significative entre le recours à un traitement hormonal substitutif de la ménopause et la survenue d'un LES. En revanche, elle ne montrait pas de sur risque de LES chez les femmes utilisant une contraception oestroprogestative. Toutefois, la prudence reste de mise dans l'interprétation de ces résultats, du fait de l'hétérogénéité des études d'une part, et d'autre part parce que dans beaucoup d'études les patientes avec SAPL associé ou dont l'activité de la maladie était importante étaient exclues (90).

Les taux sériques basaux d'œstradiol mesurés chez des patientes lupiques en âge de procréer étaient d'ailleurs significativement supérieurs aux valeurs de référence, d'après une étude publiée en 2018, et ce d'autant plus en présence d'anticorps sériques anti phospholipides (91). Etant donné que les femmes lupiques sont déjà davantage prédisposées aux atteintes cardiovasculaires, l'évitement de la contraception oestroprogestative reste conseillé.

La grossesse reste associée à un risque de morbi-mortalité maternelle et fœtale non négligeable, rendant nécessaires la planification pré conceptionnelle autant que possible, le suivi médical rapproché lors de la grossesse ainsi que des adaptations et aménagements du poste de travail si besoin (92).

La combinaison d'interactions génétiques, épigénétiques (telles que les déméthylations d'ADN) et hormonales influence l'évolution de la maladie. Les perturbateurs endocriniens, présents de façon ubiquitaire dans l'environnement et les

milieux de travail, par exemple le bisphénol A, y jouent aussi un rôle potentiel, non prouvé de façon certaine à ce jour (93).

4.10. Vaccins

Le processus vaccinal repose sur la stimulation d'une réponse immunitaire spécifique d'antigène. Le contenu vaccinal (bactérie, virus, adjuvants) a été suspecté de favoriser la survenue de maladies dysimmunitaires dont le LES. Mais aucune étude bien menée n'a établi de rapport de causalité entre l'apparition d'un LES et une vaccination antérieure (94,95).

Notamment, une étude cas-témoins internationale menée sur 105 cas n'a montré aucune association entre le développement de la maladie et le fait d'avoir été vacciné (en prenant en compte les vaccinations effectuées jusqu'à deux ans avant la date de début des symptômes) (96).

Les sujets lupiques étant plus à risque d'infections, notamment à bactéries encapsulées, les vaccins antipneumococciques et antigrippaux sont vivement recommandés en plus du calendrier vaccinal classique. Bien sûr, il convient d'éviter les contacts avec des sujets contaminés ou suspects de l'être en période épidémique.

4.11. Obésité

L'obésité est plus fréquente chez les individus atteints de LES par rapport à la population générale. Sa prévalence dans cette population varie de 28 à 50 %.

D'après l'étude de cohorte de grande ampleur publiée par *Chaiamnuay et al* en 2007 l'indice de masse corporelle n'est pas associé avec l'activité de la maladie lupique (que ce soit en analyse uni ou multivariée) (97).

Une autre étude plus récente publiée en 2017 retrouve même une corrélation inverse entre l'augmentation de l'IMC et l'activité de la maladie (98).

Cependant, une étude datant de 2012, bien que de plus faible puissance statistique (basée sur des données recueillies chez 60 patients), retrouve un lien significatif avec la majoration des séquelles notamment en cas de néphrite lupique, et la diminution des capacités fonctionnelles. Les taux de certains marqueurs inflammatoires sont augmentés en cas d'obésité, incluant les adipokines dont la leptine associée à une fonction immunitaire altérée, et l'IL-1 aussi majorée dans le LES (99,100).

Quoiqu'il en soit, l'obésité, de par le sur risque cardiovasculaire qu'elle engendre, rend les patients lupiques plus vulnérables aux manifestations d'athérosclérose et à leurs conséquences. En effet, l'athérosclérose accélérée est une cause importante de morbi-mortalité chez ces sujets, renforçant encore la nécessité de contrôler les facteurs de risque cardiovasculaires modifiables.

4.12. Colorations capillaires

Le débat concernant l'association entre l'utilisation de colorants capillaires et l'apparition de maladies systémiques auto-immunes a commencé dès les années 1970, du fait d'une ressemblance moléculaire entre des constituants des colorants (amines aromatiques de type paraphénylènediamine notamment, utilisée par les coiffeurs) et certains médicaments inducteurs de LES tels que l'hydralazine (101).

De façon générale, les résultats des différentes études menées depuis lors restent divergentes, ne permettant pas de conclure à ce jour.

Deux études cas-témoins bien conduites (102,103) ainsi qu'une enquête de cohorte de grande ampleur menée sur plus de 100 000 femmes suivies régulièrement pendant six ans (104) n'ont pas mis en évidence d'association statistique significative entre l'exposition aux colorants capillaires et la survenue d'une poussée lupique.

Cependant, en isolant les utilisatrices de colorations permanentes, *Cooper et al* ont conclu en 2001 à un faible risque relatif de 1,5 de développer une maladie lupique, majoré par la durée d'utilisation (105). La présence de certains allèles spécifiques de N-Acétyltransférase 1 et 2 majorerait aussi le risque [RR = 2,9 IC (1,2-6,9)] (106).

Nous proposons une synthèse de cette revue de la littérature dans le chapitre 6 (Synthèse et discussion).

5. Consultations en CCPP en lien avec un LES entre 2010 et 2020

5.1. Consultations au CCPP des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Au service de Pathologie Professionnelle du CHU de Strasbourg, nous avons répertorié d'après la base du RNV3P, entre janvier 2010 et décembre 2019, huit personnes ayant consulté pour une problématique en lien, possiblement ou de façon certaine, avec un LES. Nous avons obtenu neuf dossiers, dont l'un s'est avéré en lien avec une sclérodermie systémique et non pas un lupus systémique après lecture

du dossier. Deux cas se rapportaient davantage à des scléromyosites qu'à des LES, nous avons choisi de les détailler tout de même.

Ces huit cas d'intérêt sont résumés de façon détaillée ci-après.

1er cas

Mme G., âgée de 30 ans, ayant consulté dans le service en mars 2010, adressée par son dermatologue pour un avis quant à sa situation professionnelle et l'utilité d'une éventuelle demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH).

Atteinte d'un LES diagnostiqué à l'âge de 16 ans, dont l'évolution était émaillée d'atteintes cutané-articulaires (arthralgies d'horaire inflammatoire des poignets et genoux) et d'une péricardite, son état clinique était globalement stabilisé depuis plusieurs années sous traitement (corticothérapie orale et antipaludéens de synthèse). Une asthénie chronique modérée persistait. Elle exerçait en tant que préparatrice en pharmacie d'officine, à temps partiel (30h/semaine), s'occupant des ventes en contact avec les clients, réalisant des préparations magistrales si besoin et gérant les stocks de médicaments. Son poste requérait peu de manutention manuelle de charges, pas de port de charge lourde et elle bénéficiait de suffisamment de marges de manœuvre pour adapter son activité en fonction de son état de fatigue et d'une éventuelle poussée articulaire inflammatoire. Par ailleurs, elle n'était pas exposée au froid, ne risquant pas de favoriser la survenue d'engelures des extrémités ni d'éventuel phénomène de Raynaud parfois rencontrés chez les sujets lupiques.

Dans ce contexte, Mme G. était tout à fait en mesure de poursuivre son activité professionnelle, sans aménagement particulier, ni nécessité de procéder à une demande de RQTH auprès de la MDPH.

2ème cas

M. H., âgé de 27 ans, ayant consulté dans le service en mars 2010, adressé par son dermatologue pour un avis sur son orientation professionnelle, en vue de la reprise d'une activité professionnelle.

Le patient était sans emploi depuis la survenue de la maladie 7 ans auparavant. Le LES s'associait à un SAPL, compliqué d'ostéonécroses aseptiques des deux hanches ayant nécessité la mise en place de prothèses totales de hanches.

L'atteinte glomérulaire rénale était sévère (classe IV d'après la classification de la Société Internationale de néphrologie) et des manifestations cardiopulmonaires avaient entraîné un séjour en réanimation. M. H. percevait l'Allocation adulte handicapé (AAH) et avait obtenu la RQTH. Il était titulaire d'un BEP comptabilité mais n'avait pas validé son Baccalauréat professionnel secrétariat-comptabilité du fait de ses problèmes de santé ayant conduit à des hospitalisations répétées. Il avait effectué de courtes missions en tant qu'intérimaire : manutentionnaire, préparateur de commandes. Socialement isolé, il souhaitait réintégrer le marché du travail. Il convenait d'éviter les postes nécessitant la manutention de charges lourdes, les contraintes posturales importantes et l'exposition à des substances néphrotoxiques telles que les métaux lourds (plomb, cadmium, mercure etc.), les solvants organiques. Les métiers comportant des expositions régulières et importantes aux rayonnements UV étaient aussi à proscrire. Mr H. maîtrisant bien les outils informatiques, il souhaitait s'orienter plutôt vers un emploi administratif (comptabilité, secrétariat, bureautique), ce qui apparaissait tout à fait possible au regard de son état de santé. Il pouvait bénéficier d'un accompagnement à la recherche d'une formation complémentaire dans ces secteurs puis d'un appui dans sa recherche d'emploi par le biais de l'organisme d'aide à l'insertion professionnelle Cap Emploi.

Nous l'avons aussi orienté vers le Centre de réadaptation de Mulhouse, où un stage de pré-orientation avant de choisir sa profession pouvait lui être proposé.

3^{ème} cas

Mme D, âgée de 52 ans, ayant consulté dans le service en septembre 2015, adressée par son médecin du travail pour un avis d'aptitude dans le cadre d'une reprise après un Congé longue durée (CLD) de cinq ans.

La maladie avait été diagnostiquée à l'âge de 25 ans, devant des atteintes cutané-articulaires puis rénales. Elle était actuellement stabilisée sous traitements. On notait par ailleurs dans ses antécédents plusieurs hospitalisations en réanimation suite à des intoxications médicamenteuses volontaires dans les dernières années. Ces tentatives de suicide faisaient suite à un syndrome dépressif sévère, aggravé par des céphalées qualifiées d'insupportables par la patiente dans un contexte de névralgies d'Arnold, et par un contexte conjugal houleux.

Fonctionnaire, l'agente était employée chez Orange à un poste administratif de suivi des incidents informatiques (tous incidents déclarés au niveau des systèmes de communication électronique, dans l'ensemble des agences nationales). Une expertise avait été faite au cours du CLD par un psychiatre, n'émettant pas de contre-indication à la reprise du travail. Des tests neuropsychologiques ont été réalisés à la demande du service, dans un contexte de troubles attentionnels chez une patiente sous traitements antalgiques lourds, mettant en évidence des troubles cognitifs fonctionnels de type sous cortico-frontal avec perturbation des fonctions attentionnelles (encodage en mémoire visuelle) et de la mémoire de travail. La patiente ne souhaitait pas réintégrer son ancienne équipe de travail et aspirait à un autre poste en contact avec le public.

In fine, il n'y avait pas de contre-indication à la reprise du travail sous réserve

d'aménagements, lorsqu'un poste compatible serait disponible : reprise à temps partiel thérapeutique initialement, en évitant les postes exposés à une pression temporelle, un stress et une charge psychique importants (postes en agence). Une surveillance médicale rapprochée par le médecin du travail était bien sûr nécessaire.

4^{ème} cas

M. S., âgé de 52 ans, ayant consulté dans le service en juillet 2016, adressé par son rhumatologue pour recherche d'étiologie professionnelle d'une connectivité indifférenciée.

Il rapportait une dyspnée d'aggravation progressive depuis deux ans, dont l'évolution était émaillée de trois épisodes de dyspnée aigue associée à des douleurs basithoraciques bilatérales. Ces phénomènes aigus avaient régressé sous antibiothérapie. Le scanner thoracique montrait un aspect de pneumopathie interstitielle. Par ailleurs, il existait un syndrome de Raynaud apparu en 2015, des symptômes de reflux gastro-œsophagien ainsi que la présence d'anticorps sériques anti Pm/SCL faisant évoquer une possible sclérodémie ou scléromyosite (syndrome de chevauchement). Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) mettaient en évidence une BPCO de stade 2, ainsi qu'un trouble de la diffusion alvéolaire modérément sévère (capacité de diffusion du monoxyde de carbone abaissée à 40 %). Le bilan hospitalier récent concluait à l'existence d'une pneumopathie interstitielle associée à une connectivité indifférenciée, susceptible d'évoluer vers une sclérodémie systémique. Une BPCO se surajoutait à ce diagnostic.

Sur le plan professionnel, M. S. était sans emploi depuis quelques mois. Il avait auparavant exercé en tant que soudeur (soudage TIG) pendant 30 ans, à partir de 1985, effectuant des travaux de meulage et d'ébarbage. Il était ainsi exposé à la silice cristalline de façon directe et régulière et aux fumées de soudage. L'exposition

siliceuse a probablement joué un rôle dans la survenue de cette connectivite indifférenciée. Néanmoins, une déclaration en maladie professionnelle n'était pas conseillée, car la procédure aurait été « hors tableau », la pathologie n'étant à ce stade pas pleinement caractérisée, et ne figurant pas parmi les tableaux de maladies professionnelles. A visée épidémiologique, une déclaration de maladie à caractère professionnel avait été effectuée.

5ème cas

M. B, 61 ans, ayant consulté dans le service en juillet 2016 puis en janvier 2017, adressé par son médecin traitant initialement pour recherche d'étiologie professionnelle devant des images de nodules pulmonaires calcifiés, dans un contexte de lupus érythémateux systémique.

Ancien couvreur, à la retraite au moment des consultations, M. B. avait été exposé aux fibres d'amiante et aux particules de silice cristalline durant plus de dix ans au cours de sa carrière. Un scanner thoracique de contrôle retrouvait des images évocatrices de silicose pulmonaire. Le dosage des précipitines sériques était revenu négatif, en défaveur d'une pneumopathie d'hypersensibilité aux déjections d'oiseaux. Les EFR ne montraient pas de trouble ventilatoire, mais une altération modérée de la diffusion du monoxyde de carbone. Il avait été conseillé au patient de procéder à la déclaration en maladie professionnelle de sa silicose chronique, un certificat médical initial lui avait remis en ce sens. La maladie avait été reconnue d'origine professionnelle. En ce qui concernait le lupus systémique, avec atteintes cutané-articulaire et polyneuropathie des membres inférieurs probablement en lien avec la connectivite, en l'absence d'antécédent connu personnel ou familial de maladie auto-immune, il avait aussi été conseillé à M. B. d'effectuer une déclaration de maladie professionnelle « hors tableau » (la maladie ne figurant pas à ce jour dans les

tableaux du régime général de la Sécurité sociale). Un certificat médical initial avait aussi été effectué en ce sens, et la procédure expliquée au patient. Six mois plus tard, la démarche de demande de reconnaissance n'avait pas été réalisée, il avait été précisé au patient qu'il disposait d'un délai de deux ans à partir de la date de rédaction du certificat médical initial pour envoyer le dossier à la Sécurité sociale.

6^{ème} cas

M. B., âgé de 26 ans, ayant consulté dans le service en avril 2018, adressé par son médecin traitant pour avis d'aptitude, dans un contexte de lupus érythémateux disséminé et syndrome d'Evans associé.

Le diagnostic de lupus érythémateux cutané discoïde avait été posé suite à l'apparition de macules discoïdes prurigineuses au niveau du visage en 2012. Un syndrome d'Evans se surajoutait en 2013, puis en 2016 une ostéonécrose bilatérale de hanches (traité par mise en place de prothèse totale de hanche à gauche), favorisée par la connectivite auto-immune et la prise de corticoïdes per os au long cours. A noter qu'il existait un antécédent de maladie auto-immune de type syndrome de Gougerot chez sa mère. Il n'était pas limité dans ses activités de vie quotidienne et parvenait à conduire un véhicule léger.

Le jeune homme était en poste à temps partiel, sous contrat à durée indéterminée, dans une entreprise de distribution de publicités. Il préparait les commandes dans un atelier ventilé une demi-journée par semaine et distribuait les prospectus à l'aide d'un chariot, en se déplaçant en voiture dans un secteur géographique bien délimité, quatre jours par semaine. La poursuite de son activité professionnelle paraissait tout à fait possible, avec une vigilance particulière quant à l'exposition éventuelle aux rayons UV susceptibles de favoriser les poussées lupiques. Il lui était ainsi conseillé d'éviter cette exposition entre 11h et 16h et de porter une casquette, des vêtements

couvants si possible (légers en été) et d'appliquer une crème solaire anti UVA et UVB avec un fort indice de protection sur les zones découvertes si une exposition même modérée s'avérait parfois nécessaire. Dans un second temps, des films anti UV pourraient être mis en place sur les vitres de son véhicule professionnel pour éviter encore davantage cette exposition, si celle-ci s'avérait encore notablement présente.

7^{ème} cas

Mme B., âgée de 59 ans, ayant consulté dans le service en juin 2018, adressée par son pneumologue pour recherche d'étiologie professionnelle dans le cadre d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Un lupus avec atteinte hématologique (sans plus de précision) figurait parmi ses antécédents, diagnostiqué au début des années 2000, traité par hydroxychloroquine au long cours, et par corticothérapie systémique courte au moment des poussées. La patiente exerçait chez des particuliers en tant qu'employée de ménage, à raison de 40h/semaine, au sein de huit foyers différents. Elle effectuait ce métier depuis 36 ans. Au début des années 1990, elle avait dû réaliser à plusieurs reprises des travaux de décapage de carrelage dans une pharmacie, manuellement, sans système d'aspiration.

S'ensuivirent alors rapidement selon ses propos, une toux avec expectorations associée à une dyspnée et une rhinite. Elle n'avait pas souhaité effectuer un bilan pneumo-allergologique à ce moment-là et n'avait pas fait de déclaration d'accident de travail. Malgré l'arrêt de ces tâches, elle continuait d'utiliser de nombreux produits nettoyants, lave-vitres, produits pour carrelages etc. Sa dyspnée d'effort se majorait, avec des épisodes de toux et sifflements survenant parfois peu après l'utilisation de certains produits ménagers. Aucun tabagisme actif n'était rapporté, son conjoint fumait occasionnellement le cigare. Elle n'avait pas d'antécédent d'atopie

personnelle ni familiale. Un diagnostic de BPCO de stade II avait été posé et une hypertension pulmonaire (sans précision notable) détectée. In fine, les produits récemment utilisés par la patiente pourraient constituer des facteurs aggravants de l'atteinte respiratoire, mais aussi possiblement du LES.

Il n'est pas exclu que l'exposition passée à des agents de décapage, produits hautement caustiques, ait pu être partiellement à l'origine de la symptomatologie respiratoire. Toutefois, les pathologies de Mme B., dans le contexte de ses expositions professionnelles, ne rentraient pas dans le cadre de maladies professionnelles reconnues à ce jour. Une déclaration de maladie à caractère professionnel pouvait être effectuée pour la BPCO, à visée épidémiologique.

8^{ème} cas

M. K, âgé de 58 ans, ayant consulté dans le service en novembre 2019, adressé par le service d'immunologie pour recherche d'étiologie professionnelle d'une scléromyosite. La connectivite avait été diagnostiquée en 2017 devant un tableau de polyarthralgies d'apparition rapide.

En tant que mécanicien automobile en exercice durant 35 ans, il aurait été exposé au long cours au trichloréthylène, utilisé comme nettoyeur au pinceau, ainsi qu'à d'autres solvants utilisés comme nettoyeurs moteur. On notait aussi des expositions aux gaz d'échappement, au benzène, aux huiles moteur et de façon modérée à l'amiante. Il n'y aurait pas eu d'exposition siliceuse notable au cours de sa carrière. Quelques mois avant la consultation, une pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante était mise en évidence, en lien avec l'exposition aux fibres d'amiante (asbestose rentrant dans le cadre du tableau 30 des maladies professionnelles). Les solvants organiques ont pu concourir au développement de la scléromyosite de M. H., sans que cette association ne soit affirmable formellement.

Les données d'intérêt des huit consultations susmentionnées sont récapitulées en annexe, sous forme de tableau (cf. annexe 5).

5.2. Consultations en CCPP au niveau national

5.2.1. Service de Pathologie professionnelle du CHU de Bordeaux

Cas d'intérêt

M. B, âgé de 47 ans, avait consulté dans le service en septembre 2019, adressé par son pneumologue pour avis quant à l'origine professionnelle d'un lupus érythémateux systémique. Le patient travaillait en tant que maçon, avec le statut d'intérimaire, entre 1999 et 2019. Il exerçait des travaux de maçonnerie générale sur des immeubles neufs et anciens, en rénovation, utilisant divers outils tels que sableuse et ponceuse. L'exposition à la silice cristalline était certaine dans ce contexte.

Le lupus systémique avait été diagnostiqué en 2018, devant des manifestations à type de polyarthralgies évoluant par poussées depuis 2009 initialement, associées à des lésions érythémateuses maculeuses du visage apparues durant l'été 2018, et une atteinte urticarienne cutanée fixe. Il n'existait pas d'antécédent personnel ni familial de maladie auto-immune notable. Un traitement par hydroxychloroquine avait permis l'amélioration et la stabilisation de la symptomatologie. Le bilan auto-immun mettait en évidence des anticorps anti ADN natif à titre élevé, anti SSA, anti SSB, anti Sm ainsi qu'une consommation du complément. Le scanner thoracique effectué en 2018 montrait des micronodules diffus évocateurs de silicose.

Il avait été conseillé à M. B. d'effectuer une demande de reconnaissance professionnelle de son lupus systémique, « hors tableau » puisque la pathologie ne figurait pas dans les tableaux du régime général. La demande serait donc étudiée par le CRRMP si le médecin conseil de la Sécurité sociale estimait l'IPP au moins égale à 25 %. Ces démarches pouvaient permettre une indemnisation (sous forme de capital ou de rente) et une aide en vue d'une reconversion professionnelle afin d'éviter toute exposition siliceuse. Par ailleurs, compte-tenu de l'imagerie pulmonaire, avec une toux chronique cliniquement (chez un homme non-fumeur), une demande de reconnaissance professionnelle d'une silicose au titre du tableau 25 A du régime général était envisageable.

5.2.2. Service de Pathologie professionnelle du CHU de Nancy

Cas d'intérêt

M. B., âgé de 34 ans, avait consulté dans le service en 2016 pour avis quant à l'éventuelle origine professionnelle d'un acrosyndrome. L'acrosyndrome évoluait depuis plus de trois ans, associé à l'apparition d'arthralgies diffuses quelques mois avant la consultation. Le bilan diagnostique mettait en évidence quelques méga capillaires à la capillaroscopie, un flux pulpaire asymétrique diminué à gauche, la présence d'anticorps antinucléaires à titre élevé et d'anticorps anti RNP ainsi que quelques micronodules périphériques bilatéraux avec une plage de verre dépoli visibles sur le scanner thoracique. L'ensemble du tableau radio-clinico-biologique faisait suspecter une connectivite mixte. Il existait par ailleurs des antécédents familiaux de maladie de Raynaud (idiopathique) chez sa mère, sa grand-mère et sa tante, sans pathologie auto-immune associée.

M. B. exerçait en tant que charpentier-couvreur, sans exposition notable à la silice cristalline ni à des solvants particuliers, hormis une exposition rare au xylophène (antifongique contenant moins de 10 % d'isopropanol). La durée cumulée d'exposition rapportée par le patient était d'environ 5 à 6 jours par an pendant 8 ans. L'isopropanol, solvant alcoolique, peut induire notamment des dermites irritatives mais n'est pas connu pour être pourvoyeur d'acrosyndrome, ni de maladie auto-immune en général à ce jour. Dans ce contexte, aucun argument n'avait été retenu en faveur d'un lien de causalité entre les expositions actuelles et passées du patient et la maladie.

5.2.3. Service de Pathologie professionnelle du CHU de Lille

Pour les trois cas d'intérêt de ce CCPP, nous n'avons pu récupérer après plusieurs prises de contact avec le service (téléphoniques et par mail) que des résumés (« mémos ») de consultations.

1^{er} cas

Il s'agit d'un homme de 57 ans ayant consulté au service en 2014, pour avis quant à l'origine professionnelle d'un lupus érythémateux systémique. La maladie avait été diagnostiquée en 2014, devant des atteintes polyarticulaires puis péricardique cortico-sensibles, avec un bilan biologique auto-immun en faveur de la pathologie. Il n'avait a priori aucun antécédent personnel ni familial de maladie auto-immune. En tant que modelleur, il fabriquait notamment des pièces moulées en fonte. Ces modèles pouvaient ensuite être découpés à l'aide d'une disqueuse et poncés. Il utilisait par ailleurs parfois des colles à base d'acétone, voire du white spirit en tant que nettoyant. Il effectuait le métier de modelleur depuis l'âge de 17 ans, et était encore en activité lors de la consultation, d'où une exposition importante à la silice

cristalline tout au long de sa carrière professionnelle. Deux autres salariés de l'atelier au sein duquel il exerce sont atteints de silicose reconnue d'origine professionnelle, et l'un d'eux a développé également un lupus systémique associé. Le patient n'avait au jour de la consultation pas d'autre atteinte possiblement en lien avec l'exposition siliceuse, d'après le bilan réalisé auparavant. Il lui a été recommandé de faire une demande de reconnaissance en maladie professionnelle de son LES.

2ème cas

Il s'agit d'un homme de 55 ans, ayant consulté dans le service en 2017, pour avis quant à l'origine professionnelle éventuelle de son LES. La maladie avait été diagnostiquée plusieurs années auparavant (nous n'avons pas plus de détails à ce sujet). Son frère était atteint de sclérose en plaques.

Il avait été employé dans une fonderie depuis 1976. Affecté pendant quelques années à l'ébarbage des pièces métalliques, il avait par la suite exercé à un poste d'émailleur durant près de vingt ans. L'émail était appliqué le plus souvent par aérosols. Les équipements de protection collective, systèmes d'aspiration et de ventilation efficace notamment, étaient longtemps absents de l'atelier, ainsi que les équipements spécifiques de protection individuelle, majorant l'intensité de l'exposition aux poussières de silice cristalline.

Il lui avait été préconisé d'effectuer une demande de reconnaissance en maladie professionnelle de sa pathologie, et d'envisager une éventuelle reconversion professionnelle.

3ème cas

Il s'agit d'un homme de 60 ans, ayant consulté dans le service en 2019, pour avis quant à l'origine professionnelle d'une connectivite indifférenciée. Il avait exercé en

tant que plombier électricien dans le secteur des Travaux publics entre 1976 et 1984 puis de 1984 à 1995 au sein d'une entreprise qui assurait le carbonisage des déchets de laine. Durant cette période, il s'occupait aussi de l'entretien et de la maintenance de la chaudière. Par la suite, durant près de vingt ans, il avait été chef de travaux dans le secteur du Bâtiment et des Travaux publics, où il réalisait régulièrement des opérations de maçonnerie, sablage à sec, tronçonnage de fibrociment. Au cours de sa carrière professionnelle, l'exposition aux poussières de silice cristalline s'avérait donc élevée.

Une demande de reconnaissance en maladie professionnelle avait été conseillée par le CCPP, bien que la connectivité indifférenciée ne figure dans aucun tableau, et que l'imputabilité de l'exposition ne soit pas prouvée avec certitude à ce jour.

5.2.4. Service de Pathologie professionnelle du CHU de Toulouse

Pour ce cas d'intérêt, nous n'avons pu récupérer qu'un résumé (« mémo ») de consultation.

Cas d'intérêt

Il s'agit d'un homme de 51 ans, agriculteur, vu en consultation dans le service en 2018, pour recherche d'étiologie professionnelle dans un contexte de possible syndrome de chevauchement entre LES et vascularite à ANCA. Il s'occupait de cultures céréalières et de l'élevage de bovins et utilisait des pesticides (herbicides) par épandage une à deux fois/an. Les preuves d'une éventuelle association significative entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'un LES (ou d'une vascularite à ANCA) étant insuffisantes dans la littérature, le CCPP n'avait pas conseillé au patient d'effectuer une demande de reconnaissance en maladie professionnelle.

5.2.5. Service de Pathologie professionnelle du CHU de Rennes

1^{er} cas

Il s'agit d'un homme de 58 ans, ayant consulté dans le service en septembre 2018 pour suspicion d'étiologie professionnelle dans un contexte de vascularite à ANCA et scléromyosite. Sur le plan professionnel, il a été ouvrier de chantier, puis chef d'équipe et chef de chantier dans le secteur du Bâtiment, pour une entreprise privée. On notait ainsi des expositions professionnelles aux poussières siliceuses depuis 1977 jusqu'au début des années 1990 du fait de multiples opérations telles que la découpe et le sciage de structures bétonnées (planchers, cloisons, etc.) le plus souvent à sec, la démolition à l'aide de marteau-piqueur, la maçonnerie de pierres avec taille manuelle de granit. Ces opérations étaient pour chacune de durée relativement courte, mais leur répétition permettait d'estimer une fréquence d'exposition d'environ 5 à 10 % du temps de travail sur l'ensemble de la carrière du salarié dans le secteur du Bâtiment. Il existait aussi une exposition indirecte liée aux travaux réalisés à proximité par ses collègues à cette période. Sur le plan médical, il était atteint de vascularite à ANCA diagnostiquée en 2011 (après ponction biopsie rénale) et d'une scléromyosite détectée en 2017 avec syndrome de Raynaud et pneumopathie interstitielle diffuse, notamment. Sur le plan social, il était en invalidité (deuxième catégorie) lors de la consultation. Les deux pathologies dysimmunitaires pouvaient faire l'objet d'une déclaration en maladie professionnelle, l'avis du CRRMP étant nécessaire au sujet de la vascularite à ANCA, dont le lien avec l'exposition siliceuse était probable mais non prouvé. La scléromyosite pouvait être déclarée en tant que sclérodermie systémique compliquée, au titre du tableau 25 A3 du régime général.

2ème cas

Il s'agit d'un homme âgé de 36 ans, technicien-chimiste, ayant consulté dans le service en novembre 2019, adressé par son médecin du travail, afin d'explorer les liens professionnels éventuels entre un possible syndrome de Gougerot et ses expositions professionnelles. Sur le plan professionnel, en tant que technicien-chimiste dans un laboratoire, les manipulations de substances chimiques constituaient la majeure partie de son temps de travail. Il travaillait seul sur un poste qui lui était attribué, et exerçait cette activité professionnelle depuis l'âge de 25 ans. Les manipulations des produits s'effectuaient sous hotte aspirante. Il utilisait des équipements de protection individuels adaptés (gants avec manchettes, blouse, lunettes de protection). Aucun accident d'exposition aigu n'était rapporté par le salarié. Il précisait qu'un listing des produits utilisés avait été réalisé par le toxicologue du service de santé au travail auquel il était affilié. Il n'existait pas d'autre cas symptomatique similaire dans l'entreprise à sa connaissance. Par ailleurs, il ne rapportait aucune consommation de toxique. Les symptômes apparaissaient en 2019 : syndrome sec oralo-buccal, odynophagie associées à des arthro-myalgies. Le bilan immunobiologique préconisé par le médecin traitant revenait sans particularité fin 2019. La symptomatologie semblait plutôt rythmée par le travail d'après le patient, améliorée lors des arrêts de travail. Les manifestations surtout oculaires et buccales apparaissaient sur des périodes de quelques jours, entrecoupées par des périodes asymptomatiques pouvant s'étendre jusqu'à deux mois. In fine, il avait été conseillé au médecin du travail et à son équipe d'effectuer des mesures des paramètres d'ambiance sur le lieu de travail (température, hygrométrie, renouvellement de l'air intérieur), ceux-ci pouvant expliquer les symptômes, et de vérifier l'efficacité des systèmes de ventilation en place. Une analyse toxicologique plus approfondie des

produits utilisés pouvait aussi s'avérer pertinente. Il était par ailleurs recommandé d'investiguer l'hypothèse d'un syndrome de Gougerot (via la réalisation d'une biopsie des glandes salivaires accessoires notamment) en adressant le patient à un médecin interniste, et le cas échéant d'initier un suivi afin de ne pas méconnaître un LES souvent associé au syndrome de Gougerot. In fine, un diagnostic de certitude n'avait pas encore été posé dans ce cas.

5.2.6. Service de Pathologie professionnelle du CHU de Reims

Nous n'avons pu récupérer de données détaillées à propos des dossiers d'intérêt du CCPP de Reims. Nous présentons ci-après les données partielles recueillies.

1^{er} cas

Il s'agit d'une femme de 50 ans, ayant consulté dans le service en 2019. Conseillère principale d'éducation dans un collège, elle occupait un logement de fonction depuis juillet 2018. Elle rapportait avoir été exposée dans son logement - ainsi que son fils vivant avec elle - à des émanations d'odorants probablement de type hydrocarbures provenant d'un local sous-jacent, dans lequel auraient été stockés différents produits phytosanitaires et d'entretien des espaces verts. Suite à ses demandes réitérées, le local avait été déménagé en juin 2019. Elle n'avait alors plus constaté ces odorants mais demeurait inquiète au sujet des éventuels effets sanitaires de ces substances. D'éventuels prélèvements à son domicile (hydrocarbures, benzène) n'avaient plus lieu d'être à ce stade. Cette éventuelle exposition environnementale était très probablement limitée, indiquant avant tout une réassurance. Atteinte d'un lupus érythémateux systémique associé à un syndrome de Gougerot depuis plusieurs années, des bilans biologiques incluant numérations-formules sanguine et bilan hépatique seraient réalisés régulièrement dans le cadre de son suivi. Ainsi, une

surveillance hématologique aurait lieu. Les pathologies n'étaient de toute évidence pas en lien avec l'exposition environnementale rapportée, incertaine et de durée limitée.

2^{ème} cas

Il s'agit d'une femme de 39 ans, ayant consulté dans le service en 2018. En tant que coiffeuse, elle était exposée de façon répétée depuis environ vingt ans aux produits de coiffure qu'elle manipulait dans le salon. Un lupus érythémateux systémique avait été diagnostiqué vers l'âge de 20 ans. L'âge d'apparition de la pathologie, les données cliniques insuffisantes et l'absence de lien significatif mis en évidence à ce jour entre les produits chimiques utilisables dans le secteur de la coiffure et l'apparition de la symptomatologie lupique étaient en défaveur de l'origine professionnelle de la maladie. Les mesures de prévention générale vis-à-vis du risque chimique (cf. chapitre ci-après) pouvaient cependant être rappelées.

3^{ème} cas

Il s'agit d'une femme de 36 ans, ayant consulté dans le service en 2018 pour avis quant à l'éventuelle origine professionnelle de son LES. Exerçant en tant que sérigraphe pour l'impression de plaques de cuisson, en utilisant de l'email liquide (contenant de la silice). Les manifestations de lupus systémique étaient apparues en 2010, lorsqu'elle avait 28 ans. L'origine professionnelle de la pathologie était infirmée pour plusieurs raisons : elle était embauchée en tant que sérigraphe depuis 2013, n'avait noté aucune rythmicité des poussées lupiques en lien avec le travail. Les fiches de données de sécurité des produits chimiques utilisés avaient néanmoins été demandées et le médecin du travail de l'entreprise avait été contacté afin d'évoquer le risque d'exposition siliceuse par le biais des émaux et la nécessité d'une aspiration

efficace au plus près de la source, ainsi que d'équipements de protection individuels adaptés (cf. chapitre ci-après).

4^{ème} cas

Il s'agit d'une femme de 31 ans, atteinte de lupus systémique, ayant consulté dans le service en 2016. Coiffeuse employée dans un salon depuis environ dix ans, elle précisait utiliser des colorants de synthèse de type azoïque. Ces substances étaient produites à partir d'amines aromatiques. Celles-ci avaient été suspectées potentiellement en cause dans la survenue de maladies dysimmunitaires telles que le lupus systémique, mais d'autres études réfutaient cette hypothèse. L'absence d'argument solide en faveur d'une cause professionnelle avait conduit à infirmer cette hypothèse.

Les principales données d'intérêt des différentes consultations susmentionnées sont récapitulées en annexe, sous forme de tableau (cf. annexe 6).

6. Demandes de reconnaissance en maladie professionnelle de LES et pathologies apparentées, entre 2014 et 2020

6.1. Régime général, via les CRRMP

6.1.1. CRRMP du Grand-Est

Aucune demande de reconnaissance d'un LES au tant que maladie professionnelle n'a été effectuée dans la région depuis 2014. Antérieurement, en remontant jusqu'au

début des années 1990, il ressort qu'aucune demande de reconnaissance n'avait été signalée.

6.1.2. CRRMP du Nord-Pas de Calais

Trois demandes avaient été soumises à l'avis du CRRMP du Nord-Pas de Calais depuis 2014, en 2015 et 2016.

1^{er} cas

Effectuée en janvier 2015, la demande concernait un homme de 56 ans, exerçant le métier de mouleur-plasturgiste depuis l'âge de 16 ans. Le LES avait été constaté en 1999, chez un jeune homme âgé de 41 ans. L'exposition du salarié à la silice cristalline était habituelle durant l'exercice de ses fonctions de mouleur. Une silicose avait par ailleurs été reconnue d'origine professionnelle (au titre du tableau 25 A2 du régime général). Les données de la littérature étant en faveur d'une association significative entre la connectivité auto-immune et l'exposition siliceuse, et en l'absence de facteur potentiellement confondant identifié (absence de terrain personnel et familial auto-immun), un lien direct et essentiel avait été retenu entre l'affection et l'exposition professionnelle, permettant ainsi une reconnaissance au titre d'affection professionnelle indemnisable.

2^{ème} cas

La demande déposée en novembre 2015 concernait un homme de 41 ans, ayant exercé en tant que prothésiste dentaire entre 1994 et 2001 puis de 2012 à 2014. Il avait par la suite travaillé dans d'autres secteurs d'activité, sans exposition siliceuse.

Un syndrome de Gougerot avait été mis en évidence en 2010, sans aucune forme de

lupus associé. Bien qu'ayant effectivement été exposé à la silice cristalline en tant que prothésiste dentaire, des mesures de protection collective avait été mises en place et il portait ses équipements de protection individuelle. La pathologie survenait en 2010, soit neuf ans après une exposition relativement courte de 6 ans. De plus, même si de nombreuses atteintes auto-immunes pouvaient être favorisées par la silice cristalline, aucune association significative n'avait été mise en évidence dans la littérature entre le syndrome de Gougerot et l'exposition. Ainsi, l'atteinte n'avait pas été reconnue d'origine professionnelle.

3^{ème} cas

La demande déposée en avril 2016 concernait un homme de 59 ans, ayant exercé le métier de mouleur entre 1973 et 2013, et effectué dans le cadre professionnel des tâches régulières de ponçage, découpe de modèles servant à fabriquer des outils notamment en bois ou en résine. Le LES avait été diagnostiqué en 2015, à l'âge de 59 ans. L'exposition à la silice cristalline étant effectivement très probable, et compte-tenu de la durée d'exposition et de l'absence de facteur confondant, un lien direct et essentiel entre l'exposition et la pathologie était retenu ouvrant droit à la reconnaissance du LES en tant que maladie professionnelle.

6.1.3. CRRMP de Bourgogne-Franche Comté

Cas d'intérêt

La demande, effectuée en mars 2017, concernait un homme de 68 ans, ayant exercé principalement en tant que chauffeur de poids lourds et conducteur d'engins dans le secteur des Travaux publics durant vingt-sept ans, entre 1967 et 1999. Il était aussi grutier et manutentionnaire de 1995 à 1999. D'après le certificat médical initial rédigé

en 2016, il était atteint d'un lupus érythémateux systémique, avec atteintes cutané-articulaires et rénales évoluant depuis 1999, traité par Nivaquine. Par ailleurs, une maculopathie imputée au traitement diagnostiquée en 2016 contre-indiquait à vie le recours aux antipaludéens de synthèse. Une pseudo-polyarthrite rhizomélique s'associait au tableau d'après les comptes-rendus médicaux. Les tâches professionnelles exercées durant sa carrière n'ayant pas entraîné d'exposition significative à des produits ou substances connus pour favoriser l'apparition de la connectivite d'après l'avis du CRRMP, celui-ci émettait une réponse défavorable à la demande de reconnaissance professionnelle de la pathologie lupique.

6.1.4. CRRMP du Pays de la Loire

Cas d'intérêt

La demande était formulée en 2016 par une femme de 40 ans, exerçant en tant qu'agent polyvalent repasseuse dans un pressing. Une connectivite mixte (sans précision) avait été diagnostiquée en 2014. Elle était alors employée à ce poste depuis environ un an et n'exerçait pas cette profession antérieurement. Après avoir recueilli l'avis du médecin du travail de la salariée, le comité concluait à l'absence de relation directe et essentielle entre la profession de la salariée et sa pathologie.

6.1.5. CRRMP du Rhône-Alpes

Cas d'intérêt

La demande était effectuée en 2017 par un homme de 52 ans. Prothésiste dentaire exerçant depuis l'âge de 25 ans, il avait été exposé aux poussières de silice cristalline lors de la fabrication des prothèses. La substance nocive pouvait être présente notamment dans certains produits de revêtement, poudres de céramique,

produits utilisés pour polir et abrasifs de sablage. Après avis du médecin conseil de l'Assurance maladie et de l'ingénieur conseil de la CARSAT, le comité rendait un avis favorable, permettant ainsi la reconnaissance de l'origine professionnelle de la maladie.

6.1.6. CRRMP d'Ile-de-France

Cas d'intérêt

La demande déposée en 2019 concernait un homme de 51 ans, responsable d'un parc de location de matériel dans le secteur des Travaux publics. Aucun lien significatif direct et essentiel n'avait été retenu entre le lupus érythémateux systémique dont il était atteint et son travail habituel, dans la mesure où il était exposé de façon ponctuelle, non significative à des produits chimiques, produits non connus par ailleurs d'après les données de la littérature scientifique pour favoriser cette pathologie.

6.2. Régime agricole

Il n'y a eu aucune demande de reconnaissance en maladie professionnelle d'un lupus érythémateux disséminé en lien avec une exposition à la silice cristalline, au titre du tableau 22 A-3, effectuée auprès du régime agricole ces vingt dernières années, donc aucun cas de LES reconnu d'origine professionnelle chez les travailleurs du secteur agricole sur les vingt dernières années.

Notons que le délai de prise en charge précisé sur le tableau correspondant est long (40 ans) et la durée d'exposition stipulée doit être d'au moins 10 ans (cf. annexe 3).

7. Synthèse et discussion

7.1. Concernant la revue de la littérature

En synthèse, d'après les données de la littérature, la silice cristalline est un facteur de risque avéré de la pathologie, de même que le tabagisme. Les rayonnements UV favorisent le déclenchement des poussées, de même que certains virus (de la famille des herpès virus notamment). D'autres substances sont suspectées, telles que les solvants organiques, le mercure et les pesticides, mais à ce jour leur association avec le LES n'est pas prouvée. Plusieurs études mettent en évidence des résultats divergents. Les liens sont effectivement complexes à démontrer de par l'hétérogénéité des solvants et des pesticides existants, les incertitudes quant aux substances précises auxquelles la personne a été exposée et la fréquence de ces expositions.

De plus, la rareté (relative) des cas induit parfois un manque de puissance des études, limitant alors l'extrapolation des résultats et les possibilités de conclure quant à l'existence d'une association significative statistiquement, et cliniquement.

Les études sur le sujet sont souvent rétrospectives, et comportent donc certains biais inhérents à ce type d'études : biais de sélection et de mémorisation. Il n'est souvent pas possible de mesurer directement l'exposition suspectée. Les revues systématiques mentionnées ne sont pas forcément exhaustives, elles dépendent des preuves accessibles existantes avant sa publication, et des biais inhérents aux différentes études considérées.

Enfin, seules les publications en langues française ou anglaise ont été recherchées, depuis le début des années 1990, en utilisant la base de données « Pubmed ». Les recherches étaient limitées par les mots-clés choisis.

	Lupus érythémateux systémique
Silice cristalline	++++
Solvants organiques	+/-
Rayonnements UV	+++
Pesticides	+/-
Mercure	+/-
Colorants capillaires	+/-

Tableau 1 : résumé des associations évoquées dans la littérature scientifique entre le lupus érythémateux systémique et les facteurs professionnels selon leurs niveaux de preuve, en l'état actuel des connaissances

++++ : facteur de risque certain

+++ : facteur déclenchant et aggravant des poussées

+/- : association incertaine, manque de données scientifiques probantes à ce jour

7.2. Au sujet des demandes de reconnaissance en maladie professionnelle

Nous constatons donc un très faible nombre de demandes de reconnaissance de l'origine professionnelle de la pathologie :

- aucune chez les travailleurs relevant du régime agricole de l'Assurance maladie durant les vingt dernières années,

- aucune chez des salariés relevant du régime général de l'Assurance maladie, dans la région du Grand-Est,

- seulement sept cas dans les autres départements français, entre 2014 et 2020, dont trois avaient été reconnus imputables au travail et indemnisés à ce titre, après avis des CRRMP. Ces trois cas étaient associés à des expositions à la silice cristalline.

Plusieurs facteurs pourraient expliquer ces faits :

- d'abord la rareté de la maladie elle-même (bien qu'étant l'une des plus fréquentes des maladies classées parmi les pathologies rares)
- malgré la recommandation faite par un médecin de déclarer la pathologie en vue de la reconnaissance de son origine professionnelle, et bien que le certificat médical initial ait été remis au patient et la démarche explicitée, certaines demandes n'ont possiblement pas été effectuées en pratique par les individus (ce fût le cas pour un patient vu en consultation au CCPP de Strasbourg), par choix personnel
- le fait que certains médecins n'aient peut-être pas envisagé l'imputabilité de l'apparition de la pathologie aux expositions professionnelles actuelles et/ou antérieures du travailleur, le travailleur lui-même n'étant possiblement pas au fait de ce lien existant avec certaines substances
- le LES n'étant pas encore mentionné parmi les tableaux de maladies professionnelles du régime général, certains médecins auraient peut-être déconseillé les patients de procéder à la demande de reconnaissance, considérant que le taux d'incapacité permanente partielle (IPP) fixé par le médecin-conseil aurait été inférieur à 25 %, que l'exposition à risque ne concernait pas le travail habituel du salarié pendant une durée conséquente,

n'ouvrant ainsi pas droit à réparation sur le plan juridique. La crainte de la complexité des démarches administratives aurait éventuellement aussi pu influencer sur l'avis médical.

7.3. Au sujet des consultations en CCPP enregistrées dans le RNV3P

En ce qui concerne les consultations en services de Pathologies professionnelles en lien avec un LES (ou maladie « apparentée ») répertoriées via le RNV3P, à Strasbourg et sur l'ensemble du territoire français, le nombre de cas relevés est faible également :

- huit cas répertoriés dans le service du CHU de Strasbourg, entre 2010 et 2020, principalement depuis 2015 (cf. annexe 5). Trois d'entre eux concernaient un avis quant à l'aptitude professionnelle du salarié. Quatre cas se rapportaient à une recherche d'étiologie professionnelle (dans un contexte de connectivité indifférenciée ou de scléromyosite dans deux cas). Enfin, il s'agissait d'un avis d'orientation professionnelle dans un contexte lupique pour le dernier cas.

Les substances suspectées étaient dans une très large mesure la silice cristalline, puis les solvants organiques et pesticides.

- au sein des autres services de Pathologies professionnelles en France, seuls douze cas étaient en lien avec un LES (ou maladie « apparentée ») d'après les données colligées, entre 2014 et 2020 (cf. annexe 6).

Le motif de consultation était la recherche d'étiologie(s) professionnelle(s) pour onze de ces cas, le douzième était en lien avec une recherche d'étiologie environnementale. Parmi ces onze cas, cinq avaient, en fait, trait à un syndrome de Gougerot, une vascularite à ANCA associée à une scléromyosite, une connectivité

mixte ou indifférenciée, pathologies « apparentées » dont la symptomatologie et les marqueurs immunologiques s'avèrent parfois très proches d'un tableau lupique.

Différents biais peuvent être mentionnés :

- Biais de codage/renseignement des données : les données renseignées dans le RNV3P ne sont pas forcément exhaustives, notamment en ce qui concerne les données cliniques et les expositions professionnelles. Elles dépendent également des connaissances du praticien qui effectue la consultation et le codage.
- Biais cognitif : méconnaissance par le salarié lui-même ou oubli favorisé par le recueil rétrospectif des informations et l'insuffisance de sensibilisation aux différents risques liés au poste de travail
- Biais concernant la certitude diagnostique de la pathologie (notamment dans certains cas de « formes frontières » de type connectivites mixtes ou syndromes de chevauchement)
- Biais de saisie : le remplissage non intégral des champs d'intérêt de la base de données par les praticiens, voire d'éventuelles erreurs de saisie risquant d'induire des codages erronés.

7.4. Synthèse des données recueillies

Etant donnée la rareté des cas, recueillis de manière rétrospective, il n'est pas possible de dégager des conclusions sur une tendance à la majoration ou au contraire à la diminution sur une période relativement courte, entre 2014 et 2020, que ce soit pour les consultations en services de Pathologies professionnelles ou pour les demandes de reconnaissance en maladie professionnelle.

En comparaison, dans le cadre de sa thèse de médecine soutenue en 2014 (1), le Dr Kerrache retrouvait vingt-trois consultations mentionnées sur la base du RNV3P dont le motif était la recherche d'étiologie(s) professionnelle(s) d'une maladie lupique, entre 2003 et 2014.

Nous pourrions en déduire finalement une « tendance » à l'augmentation de ces motifs de consultations, puisque nous avons recueilli un total de vingt cas sur une période de six ans, soit deux fois moindre, entre 2014 et 2020.

En considérant les données recueillies, synthétisées dans les tableaux placés en annexes (annexes 5 et 6), il ressort que les lupus vus dans les CCPP et suspects d'être d'origine professionnelle ont une prédominance masculine comparativement aux données épidémiologiques du LES dans la population générale (touchant en moyenne 9 femmes pour 1 homme). L'âge de début est globalement plus élevé que celui des femmes concernées en population générale. Ces éléments « inhabituels » sont susceptibles d'induire une latence diagnostique potentiellement très dommageable pour le patient.

Il semble ainsi nécessaire de mentionner l'importance d'un interrogatoire systématique quant aux activités et expositions professionnelles et environnementales par les cliniciens prenant en charge les sujets lupiques, avec prise de contact possible avec le médecin du travail du salarié, voire orientation en consultation de Pathologies professionnelles au cas où une expertise médicale semble indiquée avec recueil du curriculum laboris de l'individu, afin d'étayer des causes professionnelles. La communication entre les médecins et autres professionnels de santé des différents services prenant en charge l'individu semble ainsi centrale, afin de penser la prise en charge de manière globale.

Pour le médecin du travail et son équipe, il s'agira de vérifier la mise en place et le respect des mesures de prévention, au moins secondaires et tertiaires à ces stades, afin d'éviter l'aggravation de la pathologie, l'apparition de nouvelles poussées et de favoriser ainsi le maintien en emploi en prévenant la désinsertion socio-professionnelle.

Citons à ce titre le projet de coordination de prise en charge globale des sujets lupiques porté actuellement par le centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares de Strasbourg (RESO), dont l'un des groupes de travail récemment constitué, auquel j'ai été intégrée, se penche spécifiquement sur la thématique du maintien de l'insertion socio-professionnelle, plaçant ainsi l'individu et ses projets notamment professionnels au centre du dispositif, grâce à un accompagnement pluridisciplinaire (6).

8. Impact sur le travail

Les symptômes du LES, globalement plus prononcés chez des adultes d'âge moyen, peuvent en effet avoir un impact important sur l'emploi : diminution de l'activité professionnelle du fait d'incapacités fonctionnelles, perte de productivité, arrêts de travail répétés etc, rendant parfois nécessaires des aménagements matériels et horaires, des adaptations du rythme voire de l'organisation du travail (108,109).

Une étude néerlandaise récente retrouvait un taux de chômage de 59 % chez des patients atteints de LES, soulignant certains facteurs favorisants : âge plus élevé au début de la maladie, manifestations neuropsychiatriques, diabète (notamment cortico-induit ou auto-immun associé), ressenti négatif de la qualité de vie sur le plan

de la santé, d'après un auto-questionnaire. Parmi les personnes en activité au moment de l'étude, environ 33 % étaient employées à temps complet, et les deux tiers à temps partiel (110). A noter que le travail à temps partiel est davantage répandu aux Pays-Bas qu'en France et dans la majeure partie des pays européens : il concerne environ 50 % des employés dans la population générale (souvent à hauteur de 80 % de temps de travail), alors qu'environ 19 % des travailleurs français sont employés à temps partiel (111).

Une revue américaine mettait en évidence, à partir de douze études se penchant sur les taux d'employabilité de sujets lupiques, une prévalence de mise en invalidité ou de cessation anticipée d'activité évaluée entre 15 et 51 %, 3 à 15 ans après le diagnostic. Elle retrouvait d'autres facteurs associés prédictifs d'incapacité au poste de travail : l'activité et la sévérité de la maladie (graves atteintes viscérales, atteintes rhumatologiques handicapantes, atteintes neurologiques et asthénie), des contraintes physiques et psychologiques importantes au poste de travail, un bas niveau socio-économique (112). D'où la nécessité d'un suivi multidisciplinaire régulier chez ces sujets, et d'une vigilance accrue de la part du médecin du travail afin d'agir le plus en amont possible pour adapter le travail à l'homme.

Comme l'avait montré le psychologue et sociologue américain Karasek en 1979, l'association d'une forte demande psychologique au travail et d'une faible latitude décisionnelle donc d'une autonomie très limitée, majore de façon importante le risque de troubles psychologiques induits (syndrome anxiodépressif notamment), d'autant plus si le soutien social perçu est absent ou insuffisant. Cela est d'autant plus acutisé chez les patients lupiques, étant donné qu'ils sont davantage sujets aux troubles cognitifs (mnésiques, attentionnels), psychologiques et à la fatigue générale (113,114).

L'impact psychologique peut ainsi être considérable pour la personne incluant diminution de l'estime de soi, augmentation du risque de symptomatologie anxiodépressive, repli sur soi voire perte du lien social (115). Et ce d'autant plus que la gêne fonctionnelle est souvent invisible, variable dans le temps et parfois difficilement acceptée par les collègues et le collectif de travail.

Par ailleurs, les coûts socio-économiques directs et indirects induits par les incapacités de travail liées aux poussées de la maladie voire à certaines de ses séquelles sont considérables.

Le rôle des services de santé au travail, et en particulier des médecins du travail est central afin d'agir en amont pour adapter, aménager les postes selon les capacités fonctionnelles des sujets atteints, effectuer des actions d'information et de sensibilisation auprès des salariés et prévenir ainsi l'apparition de nouvelles poussées et l'aggravation de la maladie en lien avec des facteurs professionnels.

Différents types d'aménagements de poste peuvent se discuter, toujours au cas par cas, de façon réitérée selon l'évolution de la pathologie et sujets à variation selon les poussées éventuelles (par exemple dans le cas d'arthralgies chroniques souvent majorées à certaines périodes, celles-ci pouvant durer plusieurs semaines voire plusieurs mois). Citons notamment :

- l'évitement du port répété de charges lourdes, en fonction des douleurs articulaires +/- musculaires et de leur localisation
- l'évitement des vibrations transmises aux membres supérieurs en cas de syndrome de Raynaud, afin de ne pas aggraver le phénomène

- le travail à temps partiel thérapeutique, temporairement, possible y compris en l'absence d'arrêt de travail préalable. L'objectif étant de maintenir la personne dans son milieu du travail ou de favoriser sa réintégration, tout en lui permettant de poursuivre des soins nécessaires, tels qu'une rééducation ou réadaptation fonctionnelle adaptées (pouvant être bénéfique sur les plans cardio-respiratoire ou rhumatologique). La demande doit, à ce jour, être effectuée par le médecin traitant. La quotité de travail peut varier entre 50 et 90 %.

En cas de troubles cognitifs et/ou d'asthénie persistantes, voici quelques pistes à évoquer, selon le type et l'ampleur des symptômes (troubles de l'attention, de la mémorisation, de la concentration, etc.):

- la priorisation et la hiérarchisation des tâches, en modifiant leur répartition si besoin
- l'allègement de la quantité de travail si nécessaire, dans la mesure du possible, de façon à diminuer la charge mentale pesant sur la personne
- Le travail à temps partiel thérapeutique, pendant une durée limitée.

L'aptitude au poste de travail se discute donc bien sûr en fonction de chaque situation individuelle. Si les aménagements s'avèrent insuffisants pour préserver la santé du salarié, un reclassement professionnel est alors encouragé, soit au sein de l'entreprise où il exerce, éventuellement avec l'aide de différentes structures telles que la cellule régionale « prévention de la désinsertion professionnelle » de la CARSAT (service proposé par l'Assurance maladie pour les travailleurs relevant du régime général) et Cap emploi de la MDPH, soit en-dehors de cette entreprise, après

réalisation d'un bilan de compétences si besoin, de façon à maintenir le salarié en emploi autant que possible.

Dans le cas d'un travailleur agricole en activité, qu'il soit salarié ou non, la démarche éventuelle de reclassement professionnel pourra être accompagnée par la cellule de coordination de la Mutualité sociale agricole (MSA) (116).

En tant que médecin du travail exerçant dans un cadre pluriprofessionnel, la prévention primaire visant à éviter l'apparition de la maladie par le biais de différentes mesures collectives (techniques, organisationnelles) et individuelles afin de soustraire le salarié au risque autant que possible, ou de limiter ses expositions potentiellement nocives, reste primordiale et essentielle.

Les facteurs de prévention liés à certaines substances en particulier (silice cristalline, rayonnements UV, solvants organiques) sont détaillés dans un chapitre ci-après.

9. Propositions de mesures générales de prévention collective et individuelles vis-à-vis de la silice cristalline, des UV et des solvants

9.1. Mesures de prévention générales collectives et individuelles vis-à-vis de la silice cristalline en milieu de travail

En France, environ 365 000 salariés sont exposés à la silice, d'après l'enquête SUMER 2017. Cet effectif était de 294 900 salariés selon l'enquête SUMER 2010.

Dans le pool des travailleurs salariés et indépendants (tous statuts confondus), la prévalence d'exposition était estimée en 2007 à 3,10% pour l'ensemble de la population (5,60% chez les hommes et 0,33% chez les femmes) (117,118).

Le secteur majoritairement incriminé est celui de la construction (pour la moitié d'entre eux), au sein duquel les hommes sont de loin les plus représentés. Par ailleurs, cette enquête révélait que 75 % des sujets exposés à la silice sont exposés à au moins trois produits chimiques (peintures, solvants) à des degrés difficilement quantifiables et évaluables de manière précise. D'une part parce que les substances utilisées ne sont pas forcément connues des travailleurs, les fiches de données de sécurité malheureusement parfois absentes, et les mélanges fréquents modifiant les concentrations et le niveau de risque. D'où l'importance de la prévention en amont passant par l'information et la sensibilisation réitérées des employeurs et employés des nombreux secteurs concernés.

Il est nécessaire de mettre en place les mesures générales de prévention – collectives prioritairement, puis individuelles - du risque chimique. Il convient notamment de substituer les substances dangereuses autant que possible par des produits moins ou, au mieux, non toxiques (119).

Il en va de la responsabilité de l'employeur vis-à-vis de l'évaluation des risques auxquels peuvent être exposés ses salariés. La mise par écrit de ces données métrologiques dans le cas de la silice, avec réactualisation régulière et en précisant les mesures de prévention effectuées, sont nécessaires et réglementaires. Ces mesures peuvent être réalisées en pratique par un organisme accrédité.

Lorsque les expositions ne peuvent être évitées, il s'avère important d'effectuer des mesures de contrôle et de les tracer pour définir des niveaux de risque, et mettre en

place un suivi adapté tout au long du parcours professionnel et par la suite après le départ à la retraite (suivi « post professionnel »).

La prévention de l'inhalation de poussières de silice repose notamment sur les mesures collectives suivantes (117) :

- le travail en système clos mis en dépression d'air, en capotant les machines émettrices de particules de silice.
- la mise en place de dispositifs de captage des poussières à la source (à envisager au mieux dès que la commande d'une nouvelle machine se profile) lorsque le système clos n'est pas réalisable
- le travail à l'humide à privilégier
- l'évitement de l'utilisation de soufflettes lors d'opérations de nettoyage (car ces appareils favorisent la remise en suspension des poussières dans l'air)
- la mise en place de dispositifs de ventilation et d'aération adaptés, dont le fonctionnement est régulièrement vérifié
- la restriction de l'accès aux locaux les plus empoussiérés, et le contrôle régulier du niveau d'empoussièrement
- le nettoyage fréquent des locaux et surfaces de travail, à l'humide ou via un aspirateur équipé d'un filtre adapté (HEPA)
- informations et formation adaptées délivrées aux salariés et aux employeurs

Sur le plan individuel, des équipements de protection individuels sont à proposer :

- Appareils de protection respiratoire (selon l'intensité et la durée prévues des tâches à risque : appareil filtrant équipé de filtres antiparticules de classe 3 – FFP 3 - ou appareil isolant)
- Combinaison à capuche
- Lunettes de protection
- Mesures d'hygiène générale : éviter de boire, manger, fumer dans les lieux de travail concernés. Laver les vêtements de travail séparément des vêtements personnels, et les ranger dans un vestiaire compartimenté.

Des recommandations récentes de la Société Française de Médecine du Travail (SFMT) publiées le 28 janvier 2021 préconisent la mise en place d'un suivi médical renforcé par le service de santé au travail (à la charge de l'employeur) en cas d'exposition à la silice cristalline, ainsi qu'un suivi post professionnel à initier dès la fin de carrière, avec dépistage organisé des pathologies suivantes : silicose chronique, BPCO, infection tuberculeuse latente dans certaines populations à risque et chez les sujets atteints de silicose, insuffisance rénale chronique (d'autant plus en cas de co-expositions néphrotoxiques professionnelles associées telles que le plomb ou le cadmium) par le biais d'examens paracliniques validés, acceptables et non invasifs (45,120).

Pour ce qui est du LES et des autres pathologies auto-immunes favorisées par l'exposition, il s'agit de rechercher des signes cliniques évocateurs en consultation par un interrogatoire orienté et un examen physique adapté, de manière répétée

dans le temps, sans dépistage organisé pour ces pathologies car l'ensemble des critères de l'OMS justifiant la réalisation d'un dépistage organisé n'est pas rempli (121).

9.2. Mesures de prévention générales individuelles et collectives vis-à-vis des rayonnements UV en milieu de travail

Environ 10% de la population active en France travaille en extérieur, notamment dans les secteurs du BTP, de l'agriculture, de l'entretien des parcs et jardins, et sont donc exposés aux rayonnements UV solaires pendant de longues périodes. Nombreux sont aussi les travailleurs exposés aux UV artificiels : soudeurs – particulièrement dans le cadre du procédé TIG de soudage à l'arc sous gaz – ouvriers lithographes et imprimeurs, éclairagistes, ou encore certaines esthéticiennes (122).

Dans le cadre de la prévention des rayonnements UV, impliqués dans le déclenchement des poussées lupiques, des mesures collectives et individuelles sont nécessaires :

- évitement de l'exposition directe ou indirecte, avec une vigilance accrue sur les lieux de travail où la réflexion du rayonnement est forte comme en bord de mer et en haute montagne. De façon générale, les personnes travaillant sur la neige, la glace, le sable, des plans d'eau, le béton et d'autres surfaces brillantes sont plus exposées. Le niveau d'exposition varie aussi selon la saison et la latitude. Il est majoré par l'altitude.
- évitement de l'exposition entre 12h et 16h surtout en période estivale où le rayonnement UV est maximal.

- Prévoir des zones de travail à l'ombre autant que possible, et des zones de repos ombragées
- photoprotection indispensable (même sous un temps nuageux) par tenue vestimentaire adaptée (en coton voire en tissu à trame serrée anti UV encore plus protectrice, chapeau à larges bords de préférence de couleur foncée), lunettes de soleil avec filtre anti UVA et UVB, écran solaire indice 50 anti - UVA et UVB en application cutanée environ 30 minutes avant l'exposition, à renouveler toutes les 2h et en cas de contact avec l'eau (5).
- mise en place de moyens techniques tels qu'écrans et capotages permettant de réduire l'exposition aux rayonnements optiques artificiels (122).

Les fenêtres des locaux de travail peuvent être équipées de filtres anti UV, de même que les vitres des portières ainsi que les pare-brise de voitures si nécessaire (pour les chauffeurs routiers et conducteurs de transports publics extérieurs).

9.3. Mesures de prévention générales collectives et individuelles vis-à-vis des solvants en milieu de travail (51,123,124)

Les mesures de prévention à mettre en place vis-à-vis des solvants organiques sont directement en lien avec la prévention générale du risque chimique, au même titre que pour la silice cristalline.

Autant que possible, les solvants classés et étiquetés dangereux doivent être évités et substitués par des produits ou des mélanges moins risqués.

Il convient de veiller à préserver et maintenir l'intégrité de la barrière cutanée notamment au niveau des mains et des avant-bras, par l'utilisation de crèmes émollientes sur peau propre et sèche, si besoin avant et après les heures de travail,

afin d'éviter de potentialiser l'absorption cutanée des substances chimiques par le biais d'effractions cutanées.

L'absorption cutanée, qui se produit par diffusion passive au niveau des différentes couches de la peau, dépend entre autres de l'épaisseur de la couche cornée, des propriétés physico-chimiques (concentration, pH, caractère plus ou moins hydrophile ou lipophile) du produit chimique considéré. La couche cornée (*stratum corneum*) est d'autant plus perméable qu'elle est fine. Le traitement adapté de lésions lupiques touchant ces régions concourt aussi à limiter l'absorption et donc la toxicité des solvants.

Des règles de prévention collective « classiques » doivent être respectées :

- ventilation générale efficace des locaux de travail
- ventilation locale par aspiration à la source des vapeurs et aérosols
- utilisation de machines capotées permettant de travailler de manière étanche et automatisation des tâches lorsque cela est possible
- protection des locaux vis-à-vis du risque d'incendie régulièrement vérifiée par des professionnels
- installations électriques des locaux conformes aux normes en vigueur
- informations et formation adaptées délivrées aux salariés et à leurs employeurs et transfert de connaissances quant à l'attitude à adopter en cas de fuite accidentelle de produit.

En cas de manipulation de solvants, certaines règles individuelles s'imposent :

- lire l'étiquette présente sur le flacon, voire prendre connaissance de la fiche de données de sécurité du produit avant sa manipulation

- ne pas transvaser un produit dans un flacon ayant contenu un autre produit chimique
- bien fermer les contenants afin d'éviter les fuites ou pertes par évaporation
- ne jamais se laver les mains avec un solvant
- ne pas les déverser dans les égouts
- placer les déchets dans des récipients dédiés
- porter des vêtements de travail adaptés et notamment des gants étanches avec manchettes (au minimum)
- placer son visage à distance du jet en cas de pulvérisation de solvant sous forme de spray
- mesures d'hygiène générale (déjà présentées dans le sous-chapitre concernant le risque lié à la silice cristalline) : éviter de boire, manger, fumer dans les lieux de travail concernés. Laver les vêtements de travail séparément des vêtements personnels, et les ranger dans un vestiaire compartimenté.

Un suivi médical renforcé sera effectué par le service de santé au travail, et un suivi post professionnel sera discuté selon le(s) type(s) de solvants concerné(s), leur(s) concentration(s) et leur fréquence d'utilisation.

10. Conclusion

Le lupus érythémateux systémique est une connectivite auto-immune relativement rare, mais dont la morbidité reste importante, avec un impact souvent considérable sur le plan socio-professionnel notamment. Il existe deux types de liens entre le travail et la pathologie : l'effet de certaines expositions professionnelles et environnementales sur le développement de la maladie d'une part, et les conséquences de la pathologie sur le maintien en emploi d'autre part.

L'objectif principal de ce travail est de faire le point quant aux facteurs professionnels et environnementaux possibles, probables ou avérés impliqués dans la survenue d'un lupus érythémateux systémique, via une revue de la littérature. L'exposition aux éléments professionnels et environnementaux dont l'association morbide est prouvée sont la silice cristalline, le tabagisme, les rayonnements ultra-violet. Les pesticides, le mercure et les solvants organiques sont fortement incriminés, mais ces liens nécessitent encore d'autres études afin d'être étayés et précisés.

Rappelons qu'il existe une potentialisation des effets nocifs de certaines expositions par des facteurs individuels modifiables tels que le tabagisme, qui lorsqu'il s'associe à la silice cristalline induit une majoration de la toxicité chronique.

Les co-expositions sont fréquentes dans de nombreux secteurs professionnels, notamment le secteur du bâtiment et des travaux publics, où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à la silice cristalline et aux rayonnements UV, multipliant les risques de toxicité parfois systémique, par le biais de contacts principalement respiratoires et/ou cutanés.

La seconde partie de ce travail consiste à recueillir les données de consultations en lien avec un LES dans les centres hospitaliers de Pathologie Professionnelle, d'après la base de données nationale du RNV3P, entre 2010 et 2020, ainsi que les demandes de reconnaissance en maladie professionnelle effectuées ces dernières années. Il en ressort que les lupus de cause professionnelle concernent majoritairement des hommes, âgés de quarante à soixante ans en moyenne. Ceux-ci n'ont souvent pas d'antécédent familial de maladie auto-immune.

La prévention en milieu de travail doit être à visée collective en priorité, sur les plans techniques mais aussi organisationnels (alternance des tâches, roulements, etc.)

visant à limiter les durées et périodes d'exposition pour un même salarié et à substituer les produits en cause quand cela est possible, notamment pour la silice cristalline. Les mesures de protection individuelles s'y associent nécessairement. Le médecin du travail et son équipe pluriprofessionnelle jouent ici un rôle primordial afin d'optimiser les conditions de travail et d'éviter la désinsertion socio-professionnelle en favorisant le maintien en emploi.

Il s'agit aussi de rester pragmatiques, par exemple le fait de se protéger du soleil en portant des vêtements à manches longues lorsque la température extérieure est très élevée peut s'avérer très inconfortable, être ainsi mal accepté par l'individu voire non recommandé selon les activités réalisées (afin de ne pas diminuer la dextérité ni risquer de gêner le salarié dans ses missions professionnelles). Une protection topique par crème solaire d'indice très élevé anti UVA et UVB reste alors indispensable, ainsi que l'évitement des rayons UV dans la mesure du possible.

Si une exposition professionnelle est mise en cause (avec des arguments suffisants) dans la survenue d'une pathologie bien que l'association avec la substance ou le produit suspectés ne soit pas prouvée de façon certaine, il est envisageable d'effectuer une déclaration de maladie « à caractère professionnel » à visée épidémiologique, afin de contribuer à la révision des tableaux de maladies professionnelles et repérer à grande échelle les situations professionnelles les plus à risques. Ce type de déclaration repose sur un signalement médical, via le RNV3P, pouvant être effectué par tout docteur en médecine. Cette procédure est peu utilisée en pratique.

Un travail collaboratif entre les différents services cliniques prenant en charge les patients lupiques afin de proposer un questionnaire spécifique standardisé visant à

rechercher des étiologies professionnelles ou environnementales pourrait être un sujet intéressant pour une prochaine étude plus approfondie. Cela permettrait aussi de sensibiliser davantage les sujets et les professionnels de santé à l'existence de ces facteurs de risque, ainsi qu'aux moyens de prévention existants.

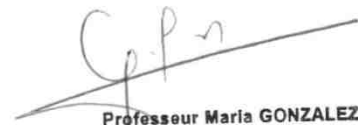
En ce sens, le groupe de travail axé sur la thématique du maintien de l'insertion socio-professionnelle porté par le centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares de Strasbourg (RESO), incluant des médecins du travail, s'inscrit dans un projet de prise en charge globale et individualisée des sujets lupiques.

VU

Strasbourg, le 2 Juin 2021

Le président du jury de thèse

Professeure Maria GONZALEZ



Professeure Maria GONZALEZ
 P.U. C.P.H. Chef de Service
 HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
 Hôpital Civil Bâtiment Prévention
 Service de Pathologie Professionnelle
 67091 STRASBOURG Cedex
 Tél. 03 88 11 64 66 - Fax 03 88 11 65 24
 Email : maria.gonzalez@chru-strasbourg.fr
 N° ADELI : 67 10 5907 9 - N° RPPS : 1000242825 7

VU et approuvé

Strasbourg, le **02 JUIN 2021**

Administrateur provisoire de la Faculté de

Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



Annexe 1 – Score d'activité SLEDAI

Les manifestations décrites sont prises en compte si elles sont présentes le jour de la consultation ou dans les 10 jours précédents. La présence de chacune de ces variables est cotée par un score. Le total s'échelonne de 0 à 105.

Convulsions	D'apparition récente, après exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses.
Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité (hallucinations, incohérence du discours, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique), après exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse.
Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante (troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus au moins deux des manifestations suivantes : troubles de perception, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice).
Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus (nodules dysoriques, hémorragies rétiniennes, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique), après exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.
Atteinte des nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien.
Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs.
AVC	D'apparition récente (artériosclérose exclue).
Vascularite	Ulcérations, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.
Arthrite	Plus de deux articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou

	épanchement articulaire).
Myosite	Douleur et faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou des aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.
Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges
Hématurie	> 5 GR / champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'autre cause.
Protéinurie	> 0,5 g/24h d'apparition ou majoration récente
Pyurie	> 5 GB/champ en l'absence d'infection
Alopécie	D'apparition récente ou récidivante, en plaques ou diffuse
Ulcérations muqueuses	Ulcérations orales ou nasales apparues récemment ou récidivantes
Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec épanchement ou épaissement pleural
Péricardite	Douleur péricardique avec ou sans épanchement liquidien
Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 en-deçà de la normale inférieure du laboratoire
Anticorps anti ADN natif	Positivité > 25% par le test de Farr ou taux supérieur aux normes du laboratoire
Fièvre	>38°C en l'absence de cause infectieuse
Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/ mm ³
Leucopénie	< 3000 GB/ mm ³ en l'absence d'autre cause

Annexe 2 – Tableau récapitulatif des principaux médicaments inducteurs lupiques

Classes médicamenteuses	Risque élevé	Risque modéré	Risque faible	Risque très faible
Anti hypertenseurs	Hydralazine		Acebutolol Captopril Methyropa	Atenolol Clonidine Enalapril Labetalol Minoxidil Pindolol Prazosine
Anti arythmiques	Procainamide	Quinidine		Disopyramide Propafenone
Antibiotiques			Isoniazide Minocycline	Nitrofurantoïne
Anticonvulsivants			Carbamazépine	Phénytoïne Triméthadione Primidone Ethosuximide
Antipsychotiques			Chlorpromazine	Chlorprothixène Lithium carbonate Phenelzine
Antithyroïdiens			Propylthiouracile (PTU)	
Anti inflammatoires			D-pénicillamine Sulfasalazine	Phénylbutazone
Diurétiques				Hydrochlorothiazide
Statines				Atorvastatine Lovastatine
Biothérapies				Immunoglobulines IV Infliximab (anti TNF α) Adalimumab (anti TNF α) Interféron α
Divers				Hydroxyurée Levodopa Timolol (collyre)

Annexe 3 - Tableau 22 A-3 du régime agricole relatif aux affections systémiques consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A-3 Maladies systémiques - Sclérodémie systémique progressive - Lupus érythémateux disséminé	40 ans sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans	Travaux exposant à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline ou des silicates cristallins, effectués dans une exploitation ou une entreprise relevant du régime agricole de la protection sociale

Annexe 4 - Codes de la classification CIM 10 correspondant ou susceptibles de correspondre à un lupus érythémateux, utilisés pour rechercher les dossiers d'intérêt de façon élargie, d'après la base du RNV3P

L93 - Lupus érythémateux (et ses codes fils)

L94 - Autres affections localisées du tissu conjonctif

L98 - Autres affections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané, non classées ailleurs

L98.6 - Autres lésions infiltrantes de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané

L98.8 - Autres affections précisées de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané

L98.9 - Affection de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané, sans précision

M32 - Lupus érythémateux disséminé (et ses codes fils)

M35 - Autres atteintes systémiques du tissu conjonctif

M35.8 - Autres atteintes systémiques précisées du tissu conjonctif

M35.9 - Atteinte systémique du tissu conjonctif, sans précision

N08.5 - Glomérulopathie au cours d'affections disséminées du tissu conjonctif

N16.4 - Maladie rénale tubulo-interstitielle au cours d'affections disséminées du tissu conjonctif

2018	M	26	20 ans (LES)	Syndrome d'Evans	Rayons UV			Avis d'aptitude	Syndrome de Gougerot (mère)	Préparateur de commandes/ distributeur de prospectus	Publicité
2018	F	59	41 ans (LES)	BPCO	Produits nettoyants Décapants	36 ans		Recherche d'étiologie professionnelle	Absence	Employée de ménage	Services à la personne
2019	M	58	56 ans (scléromyosite)	Aucune	Trichloréthylène Autres solvants organiques Benzène Amiante Hydrocarbures aromatiques	35 ans	< 1 an	Recherche d'étiologie professionnelle	Absence	Mécanicien automobile	Automobile

Annexe 6 – tableau 3 : Données des consultations aux CCPP au niveau national (hors Strasbourg) en lien avec un LES entre octobre 2014 et décembre 2019

Année	Sexe	Âge	Âge de découverte du LES (ou pathologie apparentée)	Maladies associées	Expositions	Durée d'exposition	Délai entre la fin de l'exposition et la constatation de la maladie	Motif de consultation	ATCD familiaux de maladies auto-immunes	Métier	Secteur d'activité
2019	M	47	47 ans (LES)	Aucune	Silice cristalline	20 ans	Exposition en cours	Recherche d'étiologie professionnelle	Aucun	Maçon	Bâtiment
2016	M	34	31 ans (connectivite mixte)	Aucune	Iso-propanol	Exposition très rare		Recherche d'étiologie professionnelle	Aucun	Charpentier couvreur	Bâtiment
2014	M	57	57 ans (LES)	Aucune	Silice cristalline Colles White spirit	Environ 40 ans	Exposition en cours	Recherche d'étiologie professionnelle	Aucun	Modeleur	Fonderie
2017	M	55	Environ 50 ans (LES)	Aucune	Silice cristalline	Environ 20 ans	Exposition en cours	Recherche d'étiologie professionnelle	Sclérose en plaques (frère)	Ebarbeur Emailleur	Fonderie
2019	M	60	59 ans (connectivite indifférenciée)	Aucune	Silice cristalline	Environ 20 ans	Environ 3 ans	Recherche d'étiologie professionnelle	Aucun	Plombier Maçon	Travaux publics

2018	M	51	51 ans (possible syndrome de chevauchement)	Aucune	Pesticides (herbicides)	Rare		Recherche d'étiologie professionnelle	Aucun	Agriculteur	Production agricole
2018	M	58	51 ans (vascularite à ANCA)	Scléromyosite (57 ans)	Silice cristalline	13 ans	21 ans	Recherche d'étiologie professionnelle	Aucun	Ouvrier de chantier	Bâtiment
2019	M	36	36 ans (possible syndrome de Gougerot)	Aucune	Solvants organiques	11 ans	Exposition en cours	Recherche d'étiologie professionnelle	Aucun	Technicien-chimiste	Chimie
2019	F	50	42 ans (LES)	Syndrome de Gougerot	Produits phytosanitaires (possible exposition environnementale)	Peu fréquente		Recherche d'exposition environnementale	Non connus	Conseillère principale d'éducation	Education
2018	F	39	20 ans (LES)	Aucune	Produits de coiffure	Environ 20 ans	Exposition en cours	Recherche d'étiologie professionnelle	Non connus	Coiffeuse	Services à la personne
2018	F	36	28 ans (LES)	Aucune	Silice cristalline	5 ans	Exposition en cours	Recherche d'étiologie professionnelle	Non connus	Sérigraphe	Imprimerie
2016	F	31	30 ans (LES)	Aucune	Amines aromatiques	7 ans	Exposition en cours	Recherche d'étiologie professionnelle	Non connus	Coiffeuse	Services à la personne

Bibliographie

1. Kerrache F. Facteurs de risque professionnels et environnementaux de la sclérodémie systémique et du lupus érythémateux systémique: état des lieux [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2014.
2. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: A 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev.* nov 2014;13(11):1082-9.
3. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0248866313010552?token=29EAC5947543A35BB029DAFA21FABF4768C49677A2E1D8372290528ED451F58C1F09235546F30DCA74990DE510D96B8F>
4. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2018;30(2):144-50.
5. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) lupus systémique [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf
6. Histoire du lupus - CRMR des maladies auto-immunes de Strasbourg (RESO) [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <https://maladie-autoimmune.fr/histoire-history-lupus/>
7. AFL + - Le Lupus - Histoire du Lupus [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.lupusplus.com/articles.php?lng=fr&pg=32>
8. Lipsker D, Sibilia J. *Lupus érythémateux*. Elsevier Masson. 2013.
9. Saurat J-H., Lipsker D. Classification des signes cutanés du lupus érythémateux. In: *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Elsevier Masson; 2017.
10. Christian Marcelli. Lupus érythémateux disséminé. In: *Rhumatologie*. Elsevier Masson; 2015. (Les référentiels des Collèges).
11. *Lupus systémique* | SNFMI [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.snfmi.org/content/lupus-systemique>
12. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *J Autoimmun.* févr 2014;48-49:10-3.
13. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630-40.
14. Rovenský J, Payer J, éditeurs. Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI). In: *Dictionary of Rheumatology* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2009 [cité 20 oct 2020]. p. 209-209. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-211-79280-3_1086
15. Gold LS, Ward MH, Dosemeci M, Roos AJD. Systemic autoimmune disease mortality and occupational exposures. *Arthritis Rheum.* 2007;56(10):3189-201.

16. Harzallah A, Hajji M, Kaaroud H, Hamida FB, Abdallah TB. Facteurs de risque cardiovasculaires au cours du lupus systémique. *Pan Afr Med J* [Internet]. 14 déc 2015 [cité 10 juin 2020];22. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4789257/>
17. Arnaud L. Dépistage et prise en charge du risque cardiovasculaire au cours du lupus systémique : élaboration de recommandations pour la pratique clinique, à partir d'une analyse de la littérature et de l'avis d'experts. *Rev Médecine Interne*. 2015;9.
18. Granger V, de Chaisemartin L, Chollet-Martin S. La pêche miraculeuse des filets du neutrophile. *médecine/sciences*. mai 2014;30(5):544-9.
19. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P, Jahnsen FL. Plasmacytoid Dendritic Cells Accumulate in Cutaneous Lupus Erythematosus Lesions. 2001;159(1):7.
20. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum*. avr 2005;52(4):1138-47.
21. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. juill 2009;10(5):373-9.
22. Cervera R. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmun Rev*. mars 2006;5(3):180-6.
23. Syndrome des antiphospholipides (syndrome des SAPL) | SNFMI [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.snfmi.org/content/antiphospholipides-syndrome-des-sapl>
24. Noël B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. janv 2007;21(1):17-24.
25. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology*. avr 2005;209(2):135-47.
26. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. sept 2018;30(5):490-7.
27. Clowse M. Lupus Activity in Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. mai 2007;33(2):237-v.
28. Silice cristalline fiche toxicologique INRS [Internet]. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_232
29. Silice cristalline Forsapre [Internet]. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: https://www.forsapre.fr/fiches_fan/silice-sio2
30. Bonnet C. La silice industrielle. 2010.
31. [guide_de_collecte_sumer_2016-2017.pdf](https://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/guide_de_collecte_sumer_2016-2017.pdf) [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: https://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/guide_de_collecte_sumer_2016-2017.pdf
32. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, Sanderson WT, Dement JM, Cohen PL, et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: A population-based, case-control study in the Southeastern United States. *Arthritis Rheum*. 2002;46(7):1840-50.

33. Parks CG, Cooper GS. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a review of the evidence and exposure assessment methods in population-and clinic-based studies. *Lupus*. 1 nov 2006;15(11):728-36.
34. Li X, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. Occupational Risk Factors for Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study Based on Hospitalizations in Sweden. *J Rheumatol*. avr 2012;39(4):743-51.
35. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD, et al. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology*. 1 nov 2010;49(11):2172-80.
36. Dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2015SA0236Ra.pdf>
37. Pollard KM. Silica, Silicosis, and Autoimmunity. *Front Immunol* [Internet]. 11 mars 2016 [cité 22 mai 2020];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2016.00097/abstract>
38. Subra JF, Renier G, Reboul P, Tollis F, Boivinet R, Schwartz P, et al. Lymphopenia in occupational pulmonary silicosis with or without autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. déc 2001;126(3):540-4.
39. Rocha-Parise M, Santos LMB, Damoiseaux JGMC, Bagatin E, Lido AV, Torello CO, et al. Lymphocyte activation in silica-exposed workers. *Int J Hyg Environ Health*. avr 2014;217(4-5):586-91.
40. Lee S, Matsuzaki H, Kumagai-Takei N, Yoshitome K, Maeda M, Chen Y, et al. Silica exposure and altered regulation of autoimmunity. *Environ Health Prev Med*. sept 2014;19(5):322-9.
41. Brown JM, Archer AJ, Pfau JC, Holian A. Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice. *Clin Exp Immunol*. 2003;131(3):415-21.
42. Tableau 25 des maladies professionnelles régime général - historique - INRS [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2025§ion=historique>
43. Blanc PD, Järvholm B, Torén K. Prospective Risk of Rheumatologic Disease Associated with Occupational Exposure in a Cohort of Male Construction Workers. *Am J Med*. oct 2015;128(10):1094-101.
44. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson L, Norris JM, et al. Epidemiology of Environmental Exposures and Human Autoimmune Diseases: Findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun*. déc 2012;39(4):259-71.
45. Layouni J. Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à la silice cristalline - Synthèse des recommandations de bonnes pratiques HAS. 2021.
46. Mulloy KB. Silica exposure and systemic vasculitis. *Environ Health Perspect*. déc 2003;111(16):1933-8.

47. Ghahramani N. Silica Nephropathy. *Int J Occup Env Med IJOEM* [Internet]. 6 juin 2010 [cité 26 oct 2020];1(3 July). Disponible sur: <https://www.theijoem.com/ijoem/index.php/ijoem/article/view/45>
48. Vacek PM, Verma DK, Graham WG, Callas PW, Gibbs GW. Mortality in Vermont granite workers and its association with silica exposure. *Occup Environ Med*. mai 2011;68(5):312-8.
49. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3648-54.
50. Bensefa-Colas L, Choudat D. Reconnaissance et réparation des maladies professionnelles en France. *J EMC Pathol Prof Environ*. avr 2019;14(203).
51. Prévention des risques liés aux solvants - INRS [Internet]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/risques/solvants/ce-qu-il-faut-retenir.html>
52. Schmitt A-L. Travail et produits chimiques : liaisons dangereuses - de la démarche de prévention à l'obligation de protection.
53. Parks C, De Roos A. Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus. *Lupus*. mai 2014;23(6):527-36.
54. Pollard KM, Hultman P, Kono DH. Toxicology of Autoimmune Diseases. *Chem Res Toxicol*. 15 mars 2010;23(3):455-66.
55. Gilbert KM, Griffin JM, Pumford NR. Trichloroethylene activates Cd4 T cells: potential role in an autoimmune response. *Drug Metab Rev*. janv 1999;31(4):901-16.
56. Kilburn KH, Warshaw RH. Prevalence of Symptoms of Systemic Lupus Erythematosus and of Fluorescent Antinuclear Antibodies Associated with Chronic Exposure to Trichloroethylene and Other Chemicals in Well Water. *Syst Lupus Erythematosus*. :9.
57. Barragán-Martínez C, Speck-Hernández CA, Montoya-Ortiz G, Mantilla RD, Anaya J-M, Rojas-Villarraga A. Organic Solvents as Risk Factor for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 19 déc 2012 [cité 6 août 2020];7(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3526640/>
58. Cooper GS, Parks CG. Occupational and environmental exposures as risk factors for systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. sept 2004;6(5):367-74.
59. Geara AS, Torbey E, El-imad B. Lupus cerebritis after visiting a tanning salon. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2009;67(4):391-3.
60. Walsh SJ, Gilchrist A. Geographical clustering of mortality from systemic lupus erythematosus in the United States: contributions of poverty, Hispanic ethnicity and solar radiation. *Lupus*. 2006;15(10):662-70.
61. Grant W. Solar UV-B radiation is linked to the geographic variation of mortality from systemic lupus erythematosus in the USA. *Lupus*. 1 févr 2004;13:281-2.
62. Barbhैया M, Costenbader K. Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. mai 2014;23(6):588-95.

63. Saurat J-H., Lipsker D. Lupus érythémateux et ultraviolets. In: *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 6ème édition. Elsevier Masson; 2017. p. page 477.
64. Islam MdA, Khandker SS, Alam SS, Kotyla P, Hassan R. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 1 nov 2019;18(11):102392.
65. Fava A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. *J Autoimmun*. janv 2019;96:1-13.
66. Watad A, Neumann SG, Soriano A, Amital H, MaCR YS. Vitamin D and Systemic Lupus Erythematosus: Myth or Reality? 2016;18:6.
67. Shoenfeld Y, Giacomelli R, Azrielant S, Berardicurti O, Reynolds JA, Bruce IN. Vitamin D and systemic lupus erythematosus - The hype and the hope. *Autoimmun Rev*. janv 2018;17(1):19-23.
68. DGS_Anne.M, DGS_Anne.M. L'interdiction de fumer dans les lieux publics [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/l-interdiction-de-fumer-dans-les-lieux-publics>
69. Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette Smoking and the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. juin 2018;14(6):481-7.
70. Hardy CJ, Palmer BP, Muir KR, Sutton AJ, Powell RJ. Smoking history, alcohol consumption, and systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 1 août 1998;57(8):451-5.
71. Barbhayia M, Tedeschi SK, Lu B, Malspeis S, Kreps D, Sparks JA, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohorts. *Ann Rheum Dis*. févr 2018;77(2):196-202.
72. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al. Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, and Risk of Systemic Lupus Erythematosus: A Case-control Study in a Japanese Population. *J Rheumatol*. juill 2012;39(7):1363-70.
73. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):849-57.
74. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhayia M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. juin 2017;31(3):306-20.
75. Takvorian S, Merola J, Costenbader K. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. mai 2014;23(6):537-44.
76. Barbhayia M, Lu B, Sparks JA, Malspeis S, Chang S-C, Karlson EW, et al. Influence of Alcohol Consumption on the Risk of Systemic Lupus Erythematosus among Women in the Nurses' Health Study Cohorts. *Arthritis Care Res*. mars 2017;69(3):384-92.
77. Wang J, Pan H-F, Ye D-Q, Su H, Li X-P. Moderate alcohol drinking might be protective for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. déc 2008;27(12):1557-63.

78. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, Clair EWS, Gilkeson GS, Dooley MA. Occupational risk factors for the development of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* :7.
79. Dahlgren J, Takhar H, Anderson-Mahoney P, Kotlerman J, Tarr J, Warshaw R. Cluster of systemic lupus erythematosus (SLE) associated with an oil field waste site: a cross sectional study. *Environ Health.* déc 2007;6(1):8.
80. Paumier A, Sadeg N, Brousse F. Références en santé au travail - Imprégnation des agriculteurs par les pesticides. sept 2020;(163).
81. Parks CG, D'Aloisio AA, Sandler DP. Early Life Factors Associated with Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus in Women. *Front Immunol* [Internet]. 31 mars 2016 [cité 18 mai 2020];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2016.00103/abstract>
82. Parks CG, Walitt BT, Pettinger M, Chen J, de Roos AJ, Hunt J, et al. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care Res.* févr 2011;63(2):184-94.
83. La population française particulièrement exposée aux pesticides selon l'InVS [Internet]. *Actu-Environnement.* [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.actu-environnement.com/ae/news/pesticides-population-impregnation-Invs-etude-PCB-organochlores-organophosphores-pyrethrinoides-18433.php4>
84. Cooper GS, Parks CG, Schur PS, Fraser PA. Occupational and Environmental Associations with Antinuclear Antibodies in a General Population Sample. *J Toxicol Environ Health A.* déc 2006;69(23):2063-9.
85. Hanlon P, Avenell A, Aucott L, Vickers MA. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R3.
86. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* nov 2008;87(6):311-8.
87. Grimaldi CM, Cleary J, Dagtas AS, Moussai D, Diamond B. Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J Clin Invest.* 15 juin 2002;109(12):1625-33.
88. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(5):804-8.
89. Bernier M, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2009;61(4):476-81.
90. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez J-V, Ruiz-Sternberg Á-M. Safety of Hormonal Replacement Therapy and Oral Contraceptives in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 19 août 2014 [cité 18 oct 2020];9(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4138076/>
91. Raeisi D, Zare ME, Kansestani AN, Sherkatolabbasieh H, Shafeizadeh S. Sex Hormones and Prolactin Levels and Their Association with Anti Cardiolipin Antibody in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 12 août 2018;336-45.

92. Guettrot-Imbert G, Morel N, Le Guern V, Plu-bureau G, Frances C, Costedoat-Chalumeau N. Pregnancy and contraception in systemic and cutaneous lupus erythematosus. *Ann Dermatol Vénéréologie*. oct 2016;143(10):590-600.
93. Somers EC, Richardson BC. Environmental Exposures, Epigenetic Changes and the Risk of Lupus. *Lupus*. mai 2014;23(6):568-76.
94. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 1 mai 2013;72(5):659-64.
95. Murdaca G, Orsi A, Spanò F, Puppo F, Durando P, Icardi G, et al. Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: Current views upon safety and immunogenicity. *Autoimmun Rev*. 1 févr 2014;13(2):75-84.
96. Grimaldi-Bensouda L. The Risk of Systemic Lupus Erythematosus Associated With Vaccines: An International Case-Control Study - *Arthritis & Rheumatology*. 2014.
97. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Fernandez M, Apte M, Villemain LM, Reveille JD, et al. The Impact of Increased Body Mass Index on Systemic Lupus Erythematosus: Data From LUMINA, a Multiethnic Cohort. *JCR J Clin Rheumatol*. juin 2007;13(3):128-33.
98. Body Mass Index and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus- a Paradoxical Relationship? [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/body-mass-index-and-disease-activity-in-systemic-lupus-erythematosus-a-paradoxical-relationship/>
99. Oeser A, Chung CP, Asanuma Y, Avalos I, Stein CM. Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3651-9.
100. Rizk A, Gheita TA, Nassef S, Abdallah A. The impact of obesity in systemic lupus erythematosus on disease parameters, quality of life, functional capacity and the risk of atherosclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(3):261-7.
101. Marzulli FN, Green S, Maibach HI. Hair dye toxicity--a review. *J Environ Pathol Toxicol*. avr 1978;1(4):509-30.
102. Hardy CJ, Palmer BP, Muir KR, Powell RJ. Systemic lupus erythematosus (SLE) and hair treatment: a large community based case-control study. *Lupus*. 1999;8(7):541-4.
103. Bengtsson AA, Rylander L, Hagmar L, Nived O, Sturfelt G. Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: a case-control study in southern Sweden. *Rheumatol Oxf Engl*. mai 2002;41(5):563-71.
104. Sánchez-Guerrero J, Karlson EW, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Liang MH. Hair dye use and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. avr 1996;39(4):657-62.
105. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Smoking and use of hair treatments in relation to risk of developing systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. déc 2001;28(12):2653-6.

106. Cooper GS, Treadwell EL, Dooley MA, St Clair EW, Gilkeson GS, Taylor JA. N-acetyl transferase genotypes in relation to risk of developing systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* janv 2004;31(1):76-80.
107. Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9seau-national-de-vigilance-et-de-pr%C3%A9vention-des-pathologies-professionnelles-rnv3p>
108. Garris C, Oglesby A, Sulcs E, Lee M. Impact of systemic lupus erythematosus on burden of illness and work productivity in the United States. *Lupus.* 1 sept 2013;22(10):1077-86.
109. Agarwal N, Kumar V. Burden of lupus on work: Issues in the employment of individuals with lupus. *Work.* 1 janv 2016;55(2):429-39.
110. Bultink IEM, Turkstra F, Dijkmans BAC, Voskuyl AE. High Prevalence of Unemployment in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Association with Organ Damage and Health-Related Quality of Life. *J Rheumatol.* 2008;6.
111. Pays-Bas : le temps partiel, toujours au cœur de la combinaison famille-emploi - IRES [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ires.fr/publications/chronique-internationale-de-l-ires/item/4345-pays-bas-le-temps-partiel-toujours-au-coeur-de-la-combinaison-famille-emploi>
112. Scofield L, Reinlib L, Alarcón GS, Cooper GS. Employment and disability issues in systemic lupus erythematosus: A review. *Arthritis Care Res.* 2008;59(10):1475-9.
113. Yelin E, Trupin L, Katz P, Criswell L, Yazdany J, Gillis J, et al. Work dynamics among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 15 févr 2007;57(1):56-63.
114. Al Dhanhani AM, Gignac MAM, Beaton DE, Su J, Fortin PR. Work factors are associated with workplace activity limitations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.* nov 2014;53(11):2044-52.
115. Utset TO, Fink J, Doninger NA. Prevalence of Neurocognitive Dysfunction and Other Clinical Manifestations in Disabled Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2005;8.
116. Florence P. Accompagnement au titre de la prévention de la désinsertion professionnelle par les organismes de protection sociale [Internet]. Ministère du Travail, de l'Emploi et de l'Insertion. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://travail-emploi.gouv.fr/emploi/emploi-et-handicap/prevention-et-maintien-dans-l-emploi/accompagnement-au-titre-de-la-prevention-de-la-desinsertion-professionnelle-par-securite-sociale>
117. Silice cristalline et santé au travail - INRS [Internet]. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/silice-cristalline/ce-qu-il-faut-retenir.html>
118. Silice cristalline et risques de cancer - Cancer et environnement [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/400-Silice.ce.aspx>
119. Hoy RF, Chambers DC. Silica-related diseases in the modern world. *Allergy* [Internet]. [cité 27 févr 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14202>
120. Layouni J. Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à la silice cristalline - Recommandations de bonne pratique HAS. 2021;83.

121. Programmes de dépistage : accroître l'efficacité et optimiser le rapport entre bénéfices et effets nocifs - guide de l'OMS [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330852/9789289054799-fre.pdf>
122. La prévention des risques professionnels des rayons ultraviolets [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.officiel-prevention.com/dossier/protections-collectives-organisation-ergonomie/rayonnements/la-prevention-des-risques-professionnels-des-rayons-ultraviolets>
123. Palmade N, Dantec L, Picot A. La prévention du risque : le remplacement des solvants les plus toxiques par des solvants moins toxiques. In: Conservation, restauration et sécurité des personnes. 2010. p. 15.
124. La prévention des risques de l'exposition professionnelle aux solvants organiques [Internet]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.officiel-prevention.com/dossier/protections-collectives-organisation-ergonomie/risque-chimique-2/la-prevention-des-risques-de-lexposition-professionnelle-aux-solvants-organiques>

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BRAMONT-NACHMAN Prénom : Aurélia

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 31/05/21

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUMÉ :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une pathologie auto-immune rare, de mécanismes physiopathologiques complexes, dont les manifestations cliniques sont polymorphes. Elle résulte de l'interaction de facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. Les limitations fonctionnelles induites par la pathologie peuvent être importantes, notamment du fait de symptômes tels que des arthromyalgies, des troubles cognitifs, une asthénie, des manifestations neuropsychiatriques et peuvent avoir un impact important sur l'insertion professionnelle et le maintien en emploi. Différents facteurs d'expositions professionnels et environnementaux sont impliqués, de façon avérée ou potentielle, dans la survenue de la pathologie et le déclenchement de ses poussées.

Différents facteurs d'expositions professionnels et environnementaux sont impliqués, de façon avérée ou potentielle, dans la survenue de la pathologie et le déclenchement de ses poussées. L'objectif principal de ce travail est d'analyser les associations existantes entre la maladie et les facteurs professionnels et environnementaux. Nous effectuons dans un premier temps une revue de la littérature scientifique, depuis le début des années 1990. Nous évaluons ensuite le nombre de consultations effectuées dans les centres hospitaliers de Pathologie professionnelle en vue de la recherche d'étiologie(s) professionnelle(s) de la maladie au niveau national, ainsi que le nombre de déclarations en maladie professionnelle effectuées en France entre 2014 et 2020. Enfin, nous analysons l'impact de la maladie sur le travail d'après les données de la littérature, et proposons des mesures générales de prévention collective et individuelle.

Les facteurs favorisants impliqués dans le développement et l'apparition de la maladie et de ses poussées sont la silice cristalline, les rayonnements ultra-violet, le tabagisme et de façon moins certaine les solvants organiques, le mercure et les pesticides.

Rubrique de classement : Médecine et Santé au Travail

Mots-clés : lupus érythémateux systémique, lupus systémique, facteurs professionnels, facteurs environnementaux, silice, rayons UV

Présidente : Madame la Professeure Maria GONZALEZ

Assesseurs : Madame la Docteure Stéphanie KLEINLOGEL (directrice de thèse)
Monsieur le Professeur Bernard GOICHOT
Monsieur le Professeur Laurent ARNAUD

Adresse de l'auteur : 10 rue du c. divisionnaire Becker, 67100 Strasbourg
