

Epidémiologie de la Sclérodermie Systémique

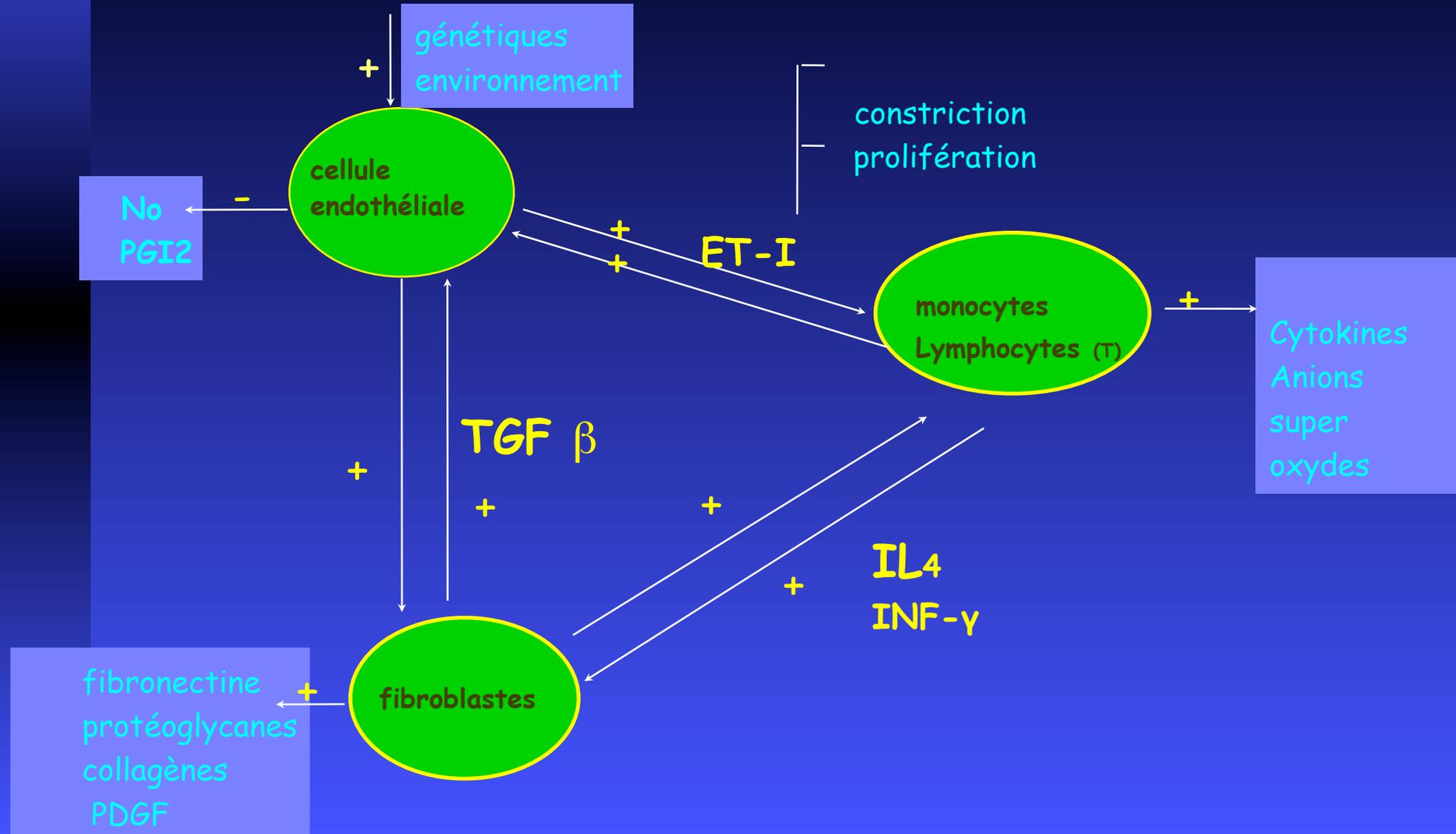
Elisabeth Diot

Médecine Interne, CHU de Tours
INSERM-U 618, IFR 135

Introduction

- **Physiopathologie mal connue**
- **Déterminisme poly-factoriel**
- **Terrain génétique prédisposé**
- **Influence de facteurs endogènes**
- **Facteurs exogènes occupationnels**
 - ◆ **Silice**
 - ◆ **Autres expositions: silicone, solvants, chlorure de vinyl monomère....**
 - ◆ **Toxiques « domestiques »**

Physiopathologie



Epidémiologie-prévalence (1)

- **Maladie rare**
- **Sex ratio: 3/1, pic entre 45 et 60 ans**
- **Incidence: 0,4 à 2 cas/ 100.000 h/ an**
- **Prévalence: 3 à 24 cas pour 100.000 habitants**
- **France:**
 - ◆ **Le Guern: 15,8 pour 100.000 (1)**
 - ◆ **Maître: 9,3 pour 100.000 (2)**
- **Variable selon la méthodologie et les pays**

(1) Le Guern et al Rheumatol 2004; 43: 1129-37

(2) Maitre et al J Rheumatol 2004; 31: 2395-2401

Epidémiologie-prévalence (2)

■ Facteurs génétiques:

- ◆ prévalence variable selon les pays
- ◆ Surprévalence au sein d'une même région

■ Facteurs environnementaux:

- ◆ Hétérogénéité dans une région (1, 2)
- ◆ Inversion du sex ratio: 1/1

(1) Englert et al Intern Med J 2005; 35: 228-33

(2) Maitre et al J Rheumatol 2004; 31: 2395-401

Historique

■ Silice cristalline:

- ◆ Bramwell (1914)
- ◆ Erasmus (1957)
- ◆ Rodman (1967), Sluis-Cremer (1985)

■ Solvants:

- ◆ Décroûteurs d'autoclaves, huiles toxiques
- ◆ Bovenzi (1995)
- ◆ Nieter (1998)

Exposition à la silice cristalline

Secteurs d'extraction	<ul style="list-style-type: none">- mines- carrières de roche- creusement de tunnels
Secteurs d'utilisation	<ul style="list-style-type: none">- fonderies, maçons fumistes- travaux publics, bâtiment, pierres- verre, cristallerie, bijouterie- céramique, faïence, porcelaine, sanitaires- briques réfractaires- utilisation d'abrasifs- prothèses dentaires, optique- caoutchouc

Tableau des solvants organiques

■ HydroC aromatiques

- ◆ Benzène
- ◆ Toluène
- ◆ White spirit

■ HydroC halogénés

- ◆ Trichloréthylène
- ◆ Perchloréthylène

■ Solvants oxygénés

- ◆ Alcool
- ◆ Cétones, acétates
- ◆ Ethers de glycol

- Diluants, détachants
- Peintures, vernis, laques
- colles
- Encres, colorants
- Matières plastiques
- Pesticides, carburants
- Cosmétiques, médicaments

Physiopathologie

■ Silice (1)

- ◆ Inhalation (dioxyde de silicium)
- ◆ Modification de réponse humorale et cellulaire (λ T)
- ◆ Stimulation macrophages: synthèse collagène

■ Solvants (2)

- ◆ Inhalation + pénétration cutanée
- ◆ Dénaturation ou liaisons protéiques
- ◆ Réponse humorale et cellulaire

(1) Hausteinvet al J Rheumatol 1998; 25: 1917-26

(2) Bovenzi et al 1995; 21: 289-92

Etude occupationnelle Cas/T

Etude occupationnelle Cas/T

- **80 cas de SSc (critères de l'ARA) hospitalisés en Médecine Interne entre 1998 et 2000**

Etude occupationnelle Cas/T

- **80 cas de SSc (critères de l'ARA) hospitalisés en Médecine Interne entre 1998 et 2000**

- **2 témoins par cas, appariement sur:**
 - ◆ **sexe**
 - ◆ **âge (\pm 3 ans)**
 - ◆ **tabagisme (A.T.)**
 - ◆ **sans pathologie respiratoire interstitielle, auto-immune, néoplasique**

Diot et al. Occup Environ Med 2002; 59: 549-9.

Méthode

Méthode

- **Recueil par questionnaire standard:**

- ◆ ATCD, traitements, mode de vie, tabac
- ◆ historique des activités professionnelles
- ◆ facteurs de confusion potentiels

Méthode

- **Recueil par questionnaire standard:**
 - ◆ ATCD, traitements, mode de vie, tabac
 - ◆ historique des activités professionnelles
 - ◆ facteurs de confusion potentiels

- **Evaluation des expositions:**
 - ◆ Comité de 6 experts (épidémiologistes, médecins du travail, hygiéniste industriel)
 - ◆ Non connaissance du statut cas ou témoin

Méthode: évaluation des expositions

- **Prise en compte des périodes d'emploi > 6 mois**
- **Scores d'exposition à un facteur de risque potentiel (silice) définis pour chaque période**
 - ◆ Probabilité d'exposition : 0 - 0,25 - 0,75 - 1
 - ◆ Intensité : 0 - 1 - 2 - 3
 - ◆ Fréquence / temps de travail quotidien : 0,05 - 0,30 - 0,75
 - ◆ Durée : nombre d'années d'exposition pour la période

Méthode: évaluation des expositions

Méthode: évaluation des expositions

- **Score pour chaque période d'emploi:**
 - ◆ **probabilité x fréquence x intensité x durée**

Méthode: évaluation des expositions

- **Score pour chaque période d'emploi:**
 - ◆ probabilité x fréquence x intensité x durée
- **Score final d'exposition cumulée au facteur de risque considéré:**
 - ◆ Somme des scores des différentes périodes d'emploi
 - ◆ Score final > 1 défini comme haut score d'exposition

Données descriptives

		Cas		Témoins	
		N =	%	N=	%
Sex ratio	H	11	13.8	22	13.8
	F	69	86.2	138	86.2
Age (ans)	Minimum	19		17	
	Median	56		56	
	Maximum	82		82	
Tabac	Non fumeurs	63	78.7	126	78.7
	fumeurs	17	21.3	34	21.3
Age au diagnostic (ans)	Minimum	19		-	
	Median	45		-	
	Maximum	77		-	
Sclérodermie	limitée	54	67.5	-	
	diffuse	26	32.5	-	

Risque associé à des expositions

	<i>Cas</i>	<i>Témoins</i>	† p<0.05; ‡ p<0.01.
	N =	N =	O.R. (IC 95%)
Silice cristalline	10	4	5.57 (1.69 - 18.37)‡
Trichloréthylène	13	12	2.39 (1.04 - 5.22)†
Solvants chlorés	16	14	2.61 (1.20 - 5.66)†
Toluène	8	5	3.44 (1.09 - 10.90)†
Solvants arom.	11	9	2.67 (1.06 - 6.75)†
Cétones	8	2	8.78 (1.82 - 42.38)‡
White spirit	15	10	3.46 (1.48 - 8.11)‡
Résines époxy	6	3	4.24 (1.03 - 17.44)†
Fumées soudage	7	4	3.74 (1.06 - 13.18)†

Risque associé à un score élevé d'exposition professionnelle cumulée

	<i>Cas</i>	<i>Témoins</i>	† p<0.05; ‡ p<0.01.
	N =	N =	O.R. (IC 95%)
Silice cristalline	7	4	3.74 (1.06 - 13.18)†
Trichloréthylène	7	2	7.58 (1.54 - 37.36)‡
Solvants chlorés	8	4	4.33 (1.26 - 14.86)†
Solvants arom.	6	4	3.16 (0.87 - 11.55)
Cétones	5	0	non calculable
Tous solvants	17	12	3.32 (1.50 - 7.37) ‡

Discussion

- **Confirmation du rôle de**
 - ◆ Silice
 - ◆ Certains solvants (chlorés, aromatiques)
- **Rôle possible d'autres agents toxiques**
 - ◆ Résines époxy, white spirit, cétones, fumées de soudage...
- **Points méthodologiques**
 - ◆ Sclérodermie : population homogène
 - ◆ Sélection des témoins
 - ◆ Facteurs de confusion potentiels pris en compte
 - ◆ Recherche RDE: arguments pour causalité

Relation exposition/ gravité ?

- **Analyse de 106 patients sclérodermiques**
 - ◆ spécificités cliniques des sclérodermies associées
 - ◆ expositions professionnelles à risque

- **Principales caractéristiques cliniques étudiées**
 - ◆ Extension cutanée
 - ◆ Profil immunologique (centromères, anti-topoI)
 - ◆ Atteinte pulmonaire infiltrante

Magnant et al J Rheumatol 2005; 32: 1713-8

Résultats

associations entre critères de sévérité

	Atteinte pulmonaire N=63	Pas d'atteinte pulmonaire N=42	ACA positifs N=51	ACA négatifs N=54	Anti-topo I positifs N=31	Anti-topo I négatifs N=74
Atteinte cutanée diffuse N=35	28	7	5	30	25	10
	$p=0,003$		$p=0,001$		$p=0,00001$	
Atteinte pulmonaire N=63			22	41	27	36
			$p=0,0125$		$p=0,00001$	
ACA positifs N=51					0	51
					$p=0,00001$	

Probabilité évaluée par test de Fisher exact

Aeschlimann A et al, Ann Rheum Dis 1989; 48: 992-7.

Diot E et al, Chest 1999; 116: 715-20.

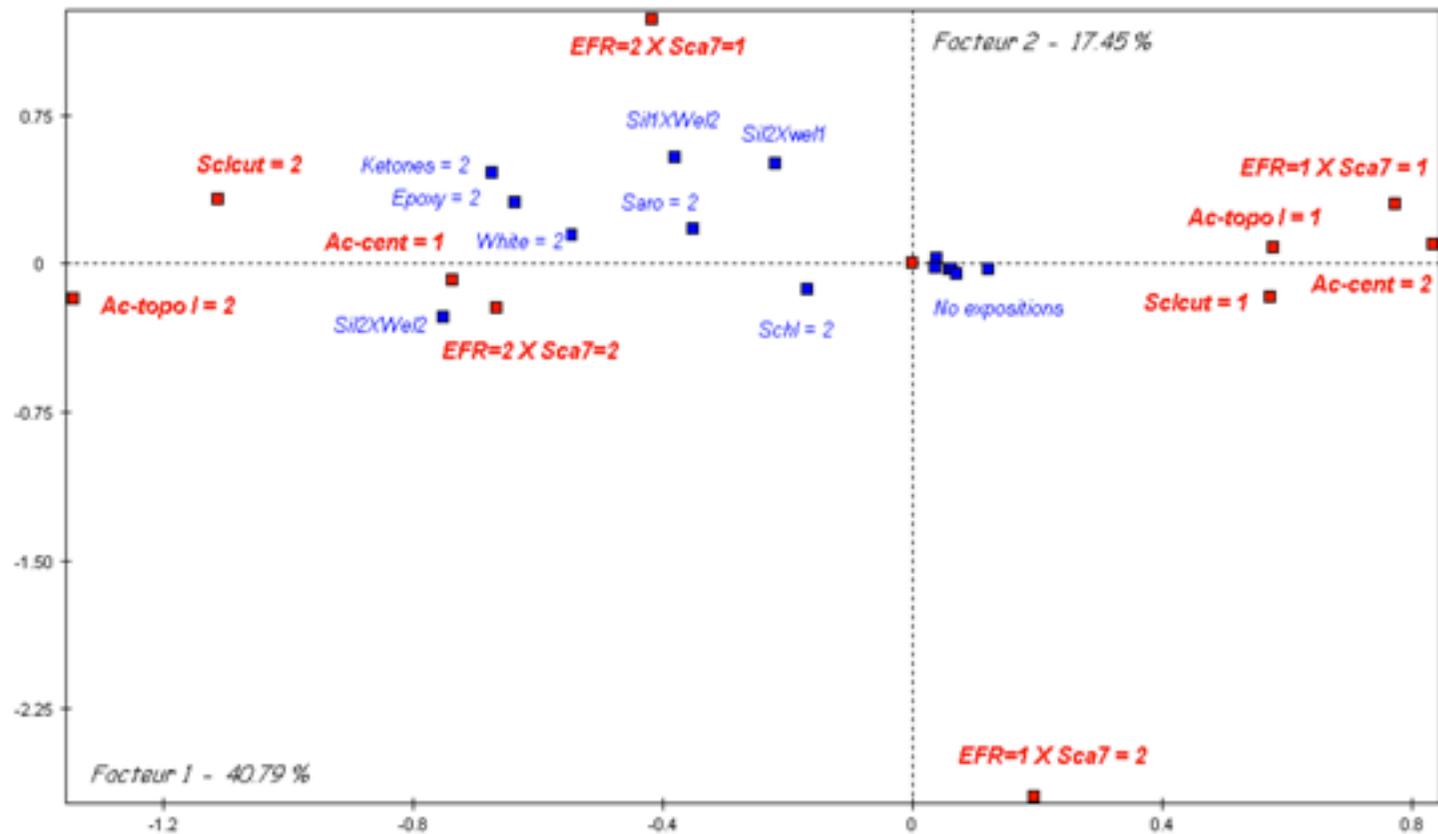
Résultats

association entre critères de sévérité et exposition toxique

	Patients exposés N=39	Patients non exposés N=66	probabilité
Atteinte cutanée diffuse	17 (44%)	18 (27%)	p=0,06
Atteinte pulmonaire	27 (69%)	36 (55%)	p=0,10
ACA positifs	14 (36%)	37 (56%)	p=0,03
Anti-topo I positifs	12 (31%)	19 (29%)	p=NS

Probabilité évaluée par test de Fisher exact

Analyse en corrélation multiple



imputabilité de l'exposition toxique

Exposition	études	synthèse
Silice	5 études cas-témoins depuis 1995	Imputabilité forte
Solvants (tous confondus)	2 méta-analyses (Aryal 2001) 5 études cas-témoins depuis 1998	Imputabilité probable (722 SSc, R relatif: 2,91)
Fumées de soudage	Diot (2002)	Données insuffisantes Imputabilité faible
Silicone	1 méta-analyse (Janowski 2000)	Imputabilité non retenue
Vibrations	Bovenzi (2001), Maître (2004)	Imputabilité pour l'instant non retenue
Résines époxy	Silman (1992), Diot (2002)	Données hétérogènes et insuffisantes Imputabilité pour l'instant non retenue

Magnant et al Press Med 2006; 35: 1894-1901

Solvents cas-témoins (1291 SSc)

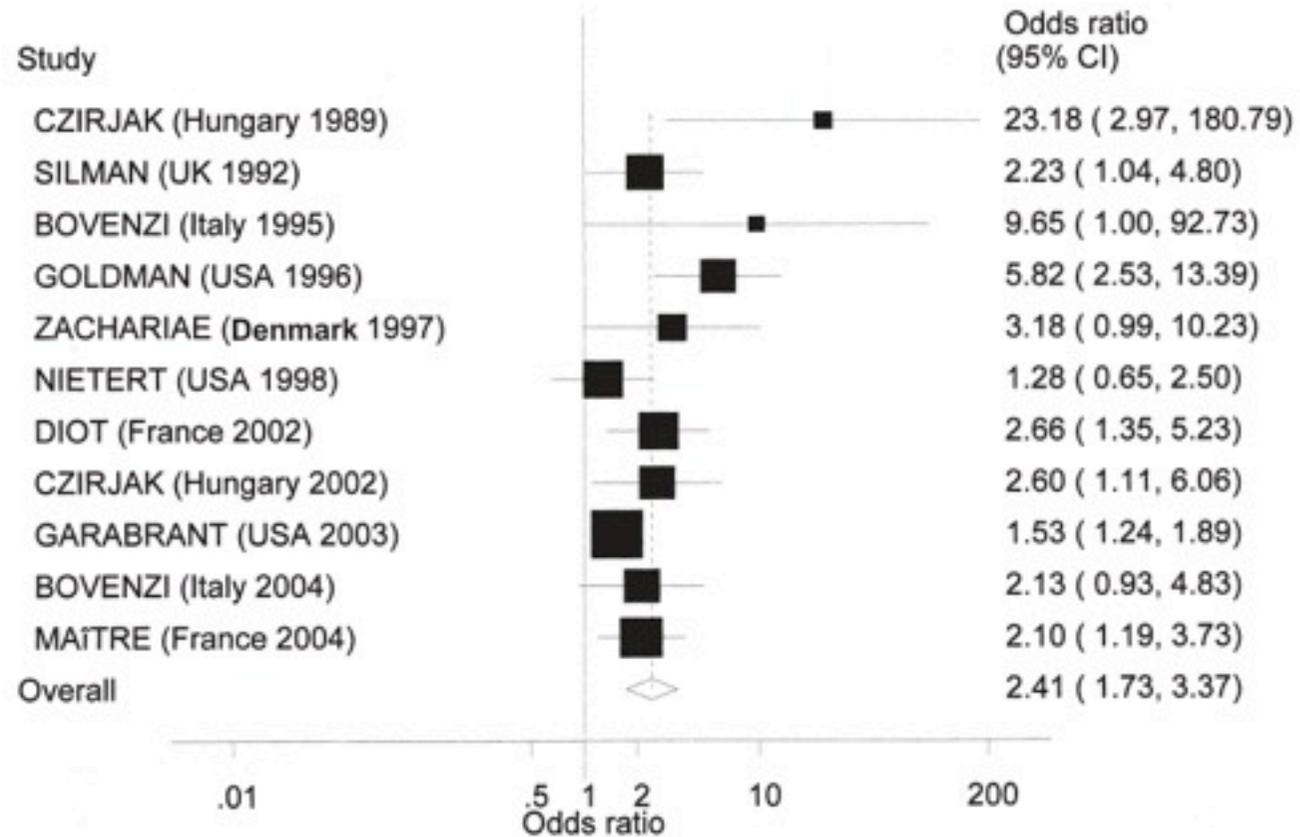


Figure 1. Exposure to any or any organic solvent and the risk of systemic sclerosis (SSc) in the whole sample. Points and overall (diamond) estimates are given as odds ratios (OR) with 95% CI. The size of each box is roughly proportional to the weight of the corresponding study in the metaanalysis.

Kettaneh et al J Rheumatol 2007; 34: 97-103

Solvents cas-témoins: sexe

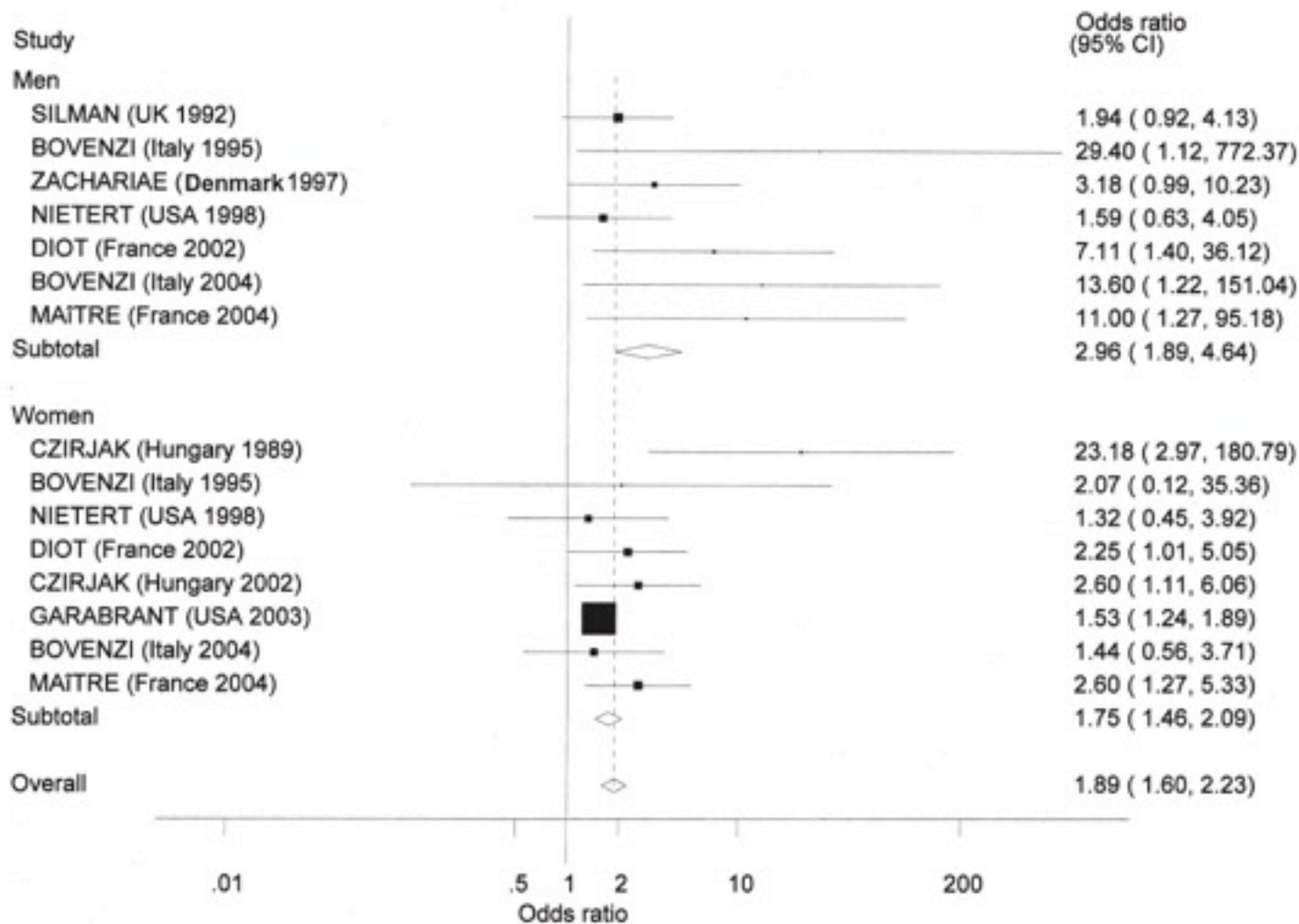


Figure 3. Exposure to any or any organic solvent and the risk of SSc in men and women. Points and overall (diamond) estimates are given as OR with 95% CI. The size of each box is roughly proportional to the weight of the corresponding study in the meta-analysis.

Conduite pratique

■ Silice

- ◆ Tableau 25 bis des Maladies Professionnelles
- ◆ Eviction et reclassement

■ Solvants

- ◆ Non encore reconnu
- ◆ Comité régional de Reconnaissance (CRRMP)
 - ◆ Lien direct établi
 - ◆ IPP de 25%

Conclusion

■ Rôle des facteurs environnementaux

- ◆ Silice: reconnue
- ◆ Solvants: imputabilité forte
- ◆ Autres toxiques?

■ Probable lien

- ◆ Gravité de la maladie
- ◆ Sexe masculin

■ Dépistage +++