



**HAL**  
open science

# Agressions respiratoires des expositions aux contaminants professionnels et leurs conséquences sur la santé mentale

Isabelle Thaon

## ► To cite this version:

Isabelle Thaon. Agressions respiratoires des expositions aux contaminants professionnels et leurs conséquences sur la santé mentale. Life Sciences [q-bio]. Université de Lorraine, 2024. tel-04843915

**HAL Id: tel-04843915**

**<https://hal.science/tel-04843915v1>**

Submitted on 18 Dec 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

**Agressions respiratoires des expositions aux contaminants professionnels  
et leurs conséquences sur la santé mentale**

**Mémoire présenté et soutenu publiquement pour l'obtention du diplôme  
D'HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES**

LE 12 décembre 2024

Par Isabelle THAON

CNU sous-section 46-02 Médecine et santé au travail  
UMR 1319 INSPIRE - Université de Lorraine, Inserm

**Membres du jury**

**Rapporteurs**

- Madame la Professeure Barbara CHARBOTEL, Université de Lyon CNU 4602
- Monsieur le Professeur Sébastien HULO, Université de Lille CNU 4602
- Monsieur le Professeur Nicolas ROCHE, Université de Paris CNU 5101

**Examineurs :**

- Madame la Professeure Nelly AGRINIER, Université de Lorraine CNU 4601
- Madame la Professeure Bénédicte CLIN, Université Caen Normandie CNU 4602
- Madame la Professeure Annie SOBASZEK, Université de Lille CNU 4602

**Examineur et Parrain scientifique :**

- Monsieur le Professeur Pascal ANDUJAR, Université Paris-Est Créteil CNU 4602



## Remerciements

**Aux rapporteurs et membres du jury**, je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

**A mon parrain scientifique, Pascal**, sans tes conseils précieux et ton soutien ce manuscrit n'aurait jamais pu aboutir, tu as fait preuve d'une disponibilité et d'une patience inégalées, je t'en serais toujours reconnaissante. J'espère pouvoir continuer à travailler avec toi.

**A Christophe Paris**, tu m'as guidé dans mon cheminement scientifique depuis ma thèse d'université et tu m'as offert l'opportunité de travailler sur la cohorte ARDCO puis, à de multiples reprises sur divers autres projets. J'attends avec impatience le début d'ILDEX.

**A Jean Claude Pairon et à l'ensemble des collègues du consortium ARDCO, Bénédicte, Fleur, Patrick, Céline, Antoine, François, Morgane, Ilyes et tant d'autres**, je vous remercie de m'avoir permis de travailler avec vous, nos échanges sont toujours stimulants.

**A Gaby Reboux, Jean Jacques Laplante et tous les anciens collègues de chrono-environnement**  
La rédaction de ce manuscrit m'a rappelé ce que je vous dois à tous, comme à Jean Charles Dalphin, bien que partie vers d'autres horizons, je ne vous oublie pas.

**Aux membres de l'équipe INSPIRE**, je vous remercie de m'avoir accueillie parmi vous, l'interdisciplinarité de l'équipe me permet d'entrevoir de nouvelles perspectives, j'espère pouvoir mettre en place avec vous de nouveaux projets.

**A mes étudiants passés et actuels**, quel que soit votre niveau de formation, vous faire découvrir mes thématiques d'intérêt et la démarche scientifique, partager avec vous mes projets et enrichir mes réflexions par nos échanges, a toujours été et restera un moteur pour moi.

**A Emmanuelle Siefert**, nos échanges ces deux dernières années ont été riches et stimulants j'attends avec impatience la suite de nos projets.

**Aux présidents et aux membres successifs de la sous-section 46.02** depuis 2004, vous avez su me guider, ce qui m'a permis de débiter mes travaux, puis de les poursuivre, malgré les aléas, je vous remercie sincèrement pour votre aide et vos encouragements.

**A Marc Braun et Abderrahim Oussalah**, je vous remercie pour vos conseils, votre soutien et votre patience, je vous dois, ainsi qu'à Pascal Andujar d'avoir accepté de mettre un point final à ce manuscrit.

**A Emmanuelle Penven**, tu as été présente presque dès le début de mon parcours, en tant qu'interne tu as notamment participé avec moi à l'aventure du projet STEFI, puis sur tant d'autres projets en tant que collaboratrice à Besançon puis à Nancy. Sur le plan professionnel nos complémentarités et nos échanges constituent une des grandes forces de notre équipe hospitalière. Sur le plan personnel, ton amitié m'est infiniment précieuse.

**A ma famille**, malgré la distance qui nous sépare je sais que je peux compter toujours sur vous. Un remerciement spécial à ma mère pour son aide.

**A Nicolas**, nous n'avons pas toujours été en accord mais je sais que sans tes efforts et ta compréhension je n'aurais pas pu mener le parcours qui m'a amené ici aujourd'hui

**A Frédéric**, en rédigeant puis en relisant ce manuscrit je te revois grandir. Tu restes le plus grand bonheur de ma vie. A l'heure pour toi de prendre ton envol je te souhaite de trouver la voie qui te permettra de t'épanouir.



***In Memoriam : Pr J.C Dalphin,***

Sans lui mon parcours scientifique n'aurait pas réellement commencé  
et ne pourrait donc se poursuivre aujourd'hui.

Ses conseils cliniques, sa passion pour la recherche et sa joie de vivre  
me manquent, probablement comme à tous ceux qui l'ont connu.



## Table des matières

<b>I. CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>13</b>
A. État civil .....	13
B. Titres .....	14
C. Diplômes en Médecine .....	14
D. Diplômes en Sciences .....	14
E. Activités Hospitalières .....	15
1. Fonctions et parcours professionnel hospitaliers .....	15
2. Responsabilités et fonctions d’expertises en lien avec l’activité hospitalière .....	16
F. Enseignements et Responsabilités pédagogiques .....	16
1. Responsabilités pédagogiques .....	16
2. Activités d’Enseignements.....	18
G. Responsabilités et fonctions d’expertises en lien avec l’activité scientifique.....	22
<b>II. ACTIVITES DE RECHERCHE DE MA THESE A CE JOUR .....</b>	<b>25</b>
A. Affiliations aux équipes d’accueil labellisées .....	25
B. Expositions à des poussières organiques ou minérales et troubles ventilatoires obstructifs en milieu professionnel .....	25
1. Expositions aux poussières organiques en lien avec symptômes respiratoires et/ou une altération de la fonction respiratoire Chez les producteurs laitiers du Doubs .....	30
2. Asthme et fonction respiratoire au sein d’une cohorte de travailleurs vieillissants la cohorte ESTEV (Enquête Santé Travail Et Vieillesse).....	36
3. Autres travaux de recherche en lien avec les TVO en milieu professionnel.....	40
C. Autres pathologies respiratoires professionnelles liées à des aérocontaminants : les pneumopathies d’hypersensibilité (PHS).....	45
1. PHS dite « Poumon du mécanicien » et contamination microbiologique des huiles et fluides de coupes : Étude STEFI (2008/2011).....	48
2. PHS chez les musiciens et contamination microbiologique des instruments à anche 49	
3. PHS et exposition au tourteau d’argan .....	50
D. Autre exposition à un polluant atmosphérique : l’amiante et ses conséquences en termes de pathologies respiratoires, de cancers mais aussi d’atteinte à la santé mentale... 51	
1. Atteintes à la santé physique (cancers) en lien avec les expositions à l’amiante dans la cohorte ARDCO .....	56
2. Atteintes à la santé physique (plaques pleurales) en lien avec les expositions à l’amiante dans la cohorte ARDCO.....	58
3. Étude de la balance coût/efficacité d’un dépistage du cancer bronchique à partir du suivi des sujets fumeurs dans la cohorte ARDCO .....	59
4. Impact de l’exposition à l’amiante et des pathologies liées à l’amiante sur la santé mentale chez des sujets inclus dans un projet de surveillance post-professionnelle : application au sein de la cohorte ARDCO .....	60



<b>III.</b>	<b>PERSPECTIVES DE RECHERCHE .....</b>	<b>69</b>
<b>A.</b>	<b>Impact des expositions professionnelles à des agents cancérigènes sur la santé perçue et la santé mentale .....</b>	<b>69</b>
1.	A court terme (INSPIRE, UMR 1319) : Santé mentale, santé perçue et perception des risques liés à l'amiante au sein de la cohorte ARDCO.....	69
2.	A moyen terme (INSPIRE, UMR 1319) : Impact des expositions professionnelles à des agents cancérigènes sur la santé perçue dans des populations actuellement en activité : amiante et autres agents cancérigènes.....	75
<b>B.</b>	<b>Recherche clinique (Projet ILDEX-CT) : Impact des expositions professionnelles et environnementales aux polluants aériens en termes de santé respiratoire, le cas des pneumopathies infiltrantes diffuses (PID). .....</b>	<b>82</b>
1.	Projet ILDEX-CT : Expositions professionnelles et environnementales dans les fibroses pulmonaires idiopathiques (2025/2028) .....	83
2.	Syndromes des anti-synthétases et expositions professionnelles et environnementales .....	86
<b>C.</b>	<b>Collaborations scientifiques envisagées dans le cadre des axes du projet .....</b>	<b>87</b>
<b>IV.</b>	<b>LISTES DES FINANCEMENTS OBTENUS .....</b>	<b>89</b>
<b>V.</b>	<b>LISTES DES ENCADREMENTS .....</b>	<b>91</b>
1.	Co-Encadrement d'une thèse d'université (2012-2016) avec autorisation de co-encadrement de thèse.....	91
2.	Encadrements/co-encadrements de Master 2.....	91
3.	Encadrements de stages initiation à la recherche dans le cadre master 1 .....	92
4.	Encadrement de thèses d'exercice de médecine .....	92
5.	Participation à des jurys de thèses d'université, comités de suivi de thèse, jurys de masters ou jurys de thèses d'exercice.....	93
<b>VI.</b>	<b>LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS .....</b>	<b>95</b>
1.	Indicateurs bibliométriques au 14/06/2024.....	95
2.	Listes des publications .....	96
3.	Listes des communications .....	100
<b>VII.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE : .....</b>	<b>108</b>

## Listes des abréviations

- ACT : Autorisation de Codirection de Thèse
- ADEREST : Association pour le Développement des Recherches et Études en Santé au Travail
- ARDCO : *Asbestos Related Diseases COhort*
- ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- ART : Asthme en Relation avec le Travail
- ATS : *American Thoracic Society*
- BTP : Bâtiment et Travaux Publics
- BPCO : Broncho-Pneumopathies Chroniques Obstructives
- CNAM-TS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
- CCPP : Centre de Consultations de Pathologies Professionnelles
- CECEA : Commission d'Examen des Conditions d'Exposition à l'Amiante
- CEHUMT Collège des Enseignants Hospitalo-Universitaire de Médecine du Travail
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
- CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
- CPP : Consultations de Pathologies Professionnelles
- CRRMP Comités Régionaux de Reconnaissance des Maladies Professionnelles
- CV : Capacité vitale
- CVF : Capacité Vitale Forcée
- DEMM : Débit Expiratoire Maximum Médian
- DEP : Débit Expiratoire de Pointe
- DES : Diplôme d'Études Spécialisées
- ECN : Examen National Classant
- ED : Enseignements Dirigés
- EDN : Épreuves Dématérialisées Nationales
- EFR explorations fonctionnelles respiratoires
- ERS : *European Respiratory Society*
- ESTEV : Enquête Santé Travail Et Vieillesse
- FIVA : Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante
- FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique
- FRA : Fraction de Risque Attribuable
- GAST : Groupe d'Alerte en Santé au Travail
- GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
- GPVF : Gaz, Poussières, Vapeurs, Fumées
- GT : Groupe de Travail
- HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HR : Hazard Ratio
- HRBNS : hyperréactivité bronchique non spécifique
- IC : intervalle de confiance
- ICE : indice cumulé d'exposition
- IgE : Immunoglobuline E
- IgG : ImmunoGlobuline G

- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IMTL : Institut de Médecine du Travail de Lorraine
- INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité
- LLN : *Lower Limit of Normal*
- MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
- MSA : Mutualité Sociale Agricole
- NO exhalé : monoxyde d'azote exhalé
- OR : Odds Ratio
- PCQ : *Psychological Consequences Questionnaire*
- PIC : Pneumopathie infiltrante commune
- PID : Pneumopathies Infiltrantes Diffuses
- RADS : *Reactive Disease Airways Syndrom*
- RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- REPRAN : Réseau Pathologies Respiratoires Agricoles National
- RNV3P : Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles
- SFST : Société Française de Santé au Travail
- TEDE : Temps Écoulé depuis la Dernière Exposition
- TEPE : Temps Écoulé depuis la Première Exposition
- TDM : Tomodensitométrie
- TPS : Test de provocation spécifique
- TVO : Trouble Ventilatoire Obstructif
- TVR : Trouble Ventilatoire Restrictif
- VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde
- VPN : Valeur Prédicative Négative
- VPP : Valeur Prédicative Positive

## ***Préambule***

Durant mon cursus d'internat en médecine et santé au travail j'ai décidé d'orienter mon parcours vers l'enseignement et la recherche en santé au travail. J'ai donc obtenu une maîtrise en sciences biologiques et médicales en recherche clinique et épidémiologie. C'est également au cours de mon internat que s'est développé mon attrait pour les pathologies respiratoires d'origine professionnelle lors de mes stages successifs en pneumologie, en consultations de pathologie professionnelles, puis aux Houillères du Bassin de Lorraine, où j'ai entrepris ma thèse d'exercice sur les Broncho-Pneumopathies Chroniques Obstructives (BPCO) du mineur de charbon et enfin dans une entreprise métallurgique ; où j'ai réalisé mémoire de Diplôme d'Études Spécialisée (DES) de médecine et santé au travail sur les risques, notamment respiratoires liés au soudage. A la fin de mon internat, fin 1998, j'ai obtenu un poste d'Assistant Hospitalo-Universitaire au CHU de Besançon et à l'Université de Franche-Comté. En 2000, j'y ai obtenu un DEA d'épidémiologie clinique. Cependant à partir de cette année-là suite au départ en retraite anticipé de la PUPH de médecine et santé au travail j'ai dû assurer en tant que seule médecin senior l'activité hospitalière de la consultation de pathologies professionnelles et de la convention de médecine du travail de l'université ainsi que les enseignements de médecine du travail.

En 2004, le soutien des membres de la sous-section du CNU 46.02 et un rapprochement le Pr JC Dalphin, pneumologue de Besançon très fortement impliqué dans la recherche dans le domaine des pathologies respiratoires agricoles m'ont permis d'entreprendre une thèse d'université. Cette thèse relative aux BPCO professionnelles a été réalisée sous la direction du Pr JC Dalphin avec une période de mobilité en 2004/2005 auprès du Pr C Paris alors rattaché à l'Université de Lorraine. Nommée MCU-PH en médecine et santé au travail à Besançon en 2006 j'ai obtenu ma thèse d'Université en 2008. J'ai poursuivi mes travaux de recherche au sein de l'UMR CNRS Chrono-environnement à l'Université de Franche-Comté, dans le domaine des pathologies respiratoires professionnelles principalement en milieu agricole mais également en milieu industriel notamment avec le projet STEFI. Ce projet en lien avec les risques de Pneumopathies d'hypersensibilités (PHS) liées aux huiles de coupes m'a permis d'obtenir mon 1er financement d'un projet mené en tant qu'investigatrice principale. Dès cette période j'ai encadré des étudiants de master 1 et co-encadré deux étudiants de masters2 et j'ai favorisé la participation des internes de médecine dans mes activités de recherche dans le cadre de leur thèse d'exercice ou de leur mémoire de DES. Si cette activité de recherche était pleinement satisfaisante, j'ai souhaité à la fin des années 2010 pouvoir exercer mes activités hospitalières et d'enseignements de façon moins isolée. J'ai donc accepté de rejoindre, ainsi que le Dr E. Penven alors jeune AHU à mes côtés, le projet porté par le Pr Paris au CHRU de Nancy et à l'Université de Lorraine.

Ma mutation ayant été acceptée j'ai intégré à compter de septembre 2011, l'Université de Lorraine (alors Université Henri Poincaré Nancy 1) et le CHRU de Nancy. Sur le plan universitaire le projet du Pr Paris s'est concrétisé avec la création en janvier 2013 d'une nouvelle équipe de recherche : l'équipe INGRES (EA7298). Dans cette nouvelle équipe j'ai entrepris de développer une nouvelle activité en lien avec la santé mentale des travailleurs ayant été exposés à l'amiante au sein de la cohorte française ARDCO. C'est en lien avec cette thématique que j'ai entrepris, avec obtention d'une Autorisation de Codirection de Thèse (ACT), le co-encadrement de la thèse d'université du Dr Mouchetrou dont j'avais déjà encadré le Master 2 à l'université de Franche-Comté. J'ai suivi à cette période une première formation à l'encadrement des doctorants. J'ai également entrepris des recherches de financements pour un projet portant sur la santé perçue chez les patients atteints de cancers bronchique, le projet PAOLA, pour lequel j'ai obtenu un financement fin 2014.

Cependant en septembre 2016 le Pr Paris, directeur de l'EA INGRES et chef du service hospitalier auquel je suis rattachée (CCPP) mais également le Pr Barbaud, directrice adjointe de l'EA INGRES ont obtenu leur mutation vers d'autres établissements. Dans ce contexte, j'ai dû assurer d'une part l'activité hospitalière du CCPP avec Dr Penven alors uniquement PH à 50% et d'autre part l'ensemble des activités d'enseignement de santé au travail pour l'Université de Lorraine. Après la soutenance de la thèse d'université du Dr Mouchetrou en décembre 2016, je n'ai pas souhaité entreprendre immédiatement de nouvel encadrement de thèse d'université. Suite à la fermeture de l'EA INGRES fin 2017, j'ai intégré en

janvier 2018 l'EA APEMAC dirigée par le Pr Guillemin. J'ai alors à la demande du Pr Paris et du Pr Menu, assuré un encadrement de proximité pour une doctorante du Pr Paris, Mme Mevel qui a obtenu fin 2018. J'ai poursuivi également l'encadrement de plusieurs thèses d'exercice de médecine dont deux ont abouti à des publications. Sur le plan hospitalier, la période 2020/2021 a été marquée par un surcroît d'activité hospitalière en lien avec les deux congés maternités du seul autre médecin senior du service hospitalier dont je suis maintenant le chef de service depuis plusieurs années. Toutefois en juin 2021 dans l'optique d'une reprise d'encadrement de master 2 ou de co-encadrement de thèses d'université j'ai à nouveau suivi une formation destinée à l'encadrement des doctorants. J'ai ensuite débuté fin 2021 l'encadrement du stage de master 2 de Mme Siefert. Son sujet projet a porté sur la qualité de vie de travailleurs exposés à l'amiante dans le cohorte ARDCO. Mme Siefert a obtenu son master en septembre 2023 avec un article paru en mai 2024, après un master 2 conduit sur deux ans du fait d'un congé maternité et de la préparation en parallèle de la thèse d'exercice soutenue en avril 2023. Emmanuelle Siefert, qui a obtenu son DES de santé au travail en avril 2024, a débuté en mai 2024 une activité de médecin du travail à temps partiel. Elle souhaite s'engager dans un projet de thèse à compter de fin 2024, thèse que je souhaite co-encadrer. La candidature à l'HDR me permettrait d'envisager ensuite de nouveaux encadrements de thèses d'université.

# I. CURRICULUM VITAE

## A. État civil

**Nom Prénom :** THAON Isabelle

**Fonction actuelle :** **Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier (MCU-PH) en médecine et santé au travail depuis septembre 2011** au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy et l'Université de Lorraine

### Adresses professionnelles :

#### **Faculté de Médecine, Maïeutique et métiers de la Santé**

9 rue de la Forêt de Haye

CS 50184

54505 Vandoeuvre Lès Nancy Cedex

Mail : [isabelle.thaon@univ-lorraine.fr](mailto:isabelle.thaon@univ-lorraine.fr)

#### **CHRU de Nancy**

Centre de Consultations de Pathologie Professionnelle

Bâtiment des Spécialités Médicales Philippe Canton

Rue du Morvan

54511 Vandoeuvre Lès Nancy Cedex

Courriel : [i.thaon@chru-nancy.fr](mailto:i.thaon@chru-nancy.fr)

Tel : 03 83 15 71 71

Fax : 03 83 15 71 70

## B. Titres

- 1990 – 1994 Premier et deuxième Cycles des Études Médicales - Faculté de médecine de Marseille
- Nov. 1994 – oct. 1998 Interne en Médecine du Travail des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
- Nov. 1998 – oct. 2002 Assistant Hospitalier Universitaire en Médecine du Travail
- Mai 2004 – août 2006 Praticien Hospitalier Universitaire en Médecine du Travail
- Depuis septembre 2006 Maître de Conférences Universitaire – Praticien Hospitalier en Médecine et santé au travail (hors classe depuis 2021)

## C. Diplômes en Médecine

- **1997 : Diplôme Inter Universitaire Complémentaire de Toxicologie Clinique Industrielle**, Faculté de médecine de Paris VII.  
*« A propos d'un cas d'intoxication au perchloréthylène chez une employée de pressing »*
- **1998 : Doctorat d'État en Médecine** - Faculté de médecine de Strasbourg.  
*« Broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) et exposition aux poussières de charbon »*
- **1998 : Diplôme d'Études Spécialisées en Médecine du Travail (DES)**, Faculté de médecine de Strasbourg  
*« Les risques liés au soudage au travers d'une étude de poste chez des soudeurs fabriquant des pelles mécaniques »*

## D. Diplômes en Sciences

- **1998 : Maîtrise de sciences biologiques et médicales**, Faculté de médecine de Strasbourg. (Certificat de statistique, informatique et modélisation et Certificat de méthodes en recherche clinique et épidémiologie)
- **2000 : Diplôme d'études approfondies : Épidémiologie clinique et Évaluation des actions de santé** – Université de Franche-Comté  
*« Charge de travail et qualité de vie chez le personnel soignant »*
- **2008 : Doctorat en Sciences de la vie et de la santé – Option Épidémiologie clinique** Université de Franche-Comté (soutenu le 19 décembre 2008)  
*« Influence des facteurs de risque professionnels et individuels dans les troubles ventilatoires obstructifs en milieu professionnel »*

## E. Activités Hospitalières

### 1. Fonctions et parcours professionnel hospitaliers

- **1994 à 1998 : Interne en médecine du travail des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**
  - **1998 à 2002 : Assistant Hospitalier Universitaire en Médecine du travail - Service de médecine du travail et des risques professionnels, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Besançon**
    - *Activités cliniques dans l'unité de Consultations de Pathologies Professionnelles (CPP) et dans l'unité consacrée aux conventions de médecine du travail entre le CHU et divers organismes dont l'Université de Franche-Comté*
  - **2002 à 2003 : Praticien Attaché en Médecine du Travail - Service de médecine du travail et des risques professionnels, CHU de Besançon**
    - *Activités dans le cadre de l'unité de CPP et dans le cadre de l'unité consacrée aux conventions de médecine du travail entre le CHU et divers organismes dont l'Université de Franche-Comté*
  - **2003 à 2004 : Praticien Hospitalier Contractuel en Médecine du Travail - Service de médecine du travail et des risques professionnels, CHU de Besançon**
    - *Activités dans le cadre de l'unité de CPP et dans le cadre de l'unité consacrée aux conventions de médecine du travail entre le CHU et divers organismes dont l'Université de Franche-Comté*
  - **2004 à 2006 : Praticien Hospitalier Universitaire en Médecine du Travail - Service de médecine du travail et des risques professionnels, CHU de Besançon**
    - *Activités dans le cadre de l'unité de CPP et dans le cadre de l'unité consacrée aux conventions de médecine du travail entre le CHU et divers organismes dont l'Université de Franche-Comté*
- Avec période de Mobilité au CHU de Nancy du 1<sup>er</sup> octobre 2004 au 31 mars 2005**
- **2006 à 2011 : Maître de Conférences Universitaire – Praticien Hospitalier en Médecine du Travail - Service de médecine du travail et des risques professionnels, CHU de Besançon**
    - *Activités dans le cadre de 3 unités fonctionnelles*
      - *Unité de CPP*
      - *Unité de consacrée à la convention de médecine du travail entre le CHU et l'Université de Franche-Comté*
      - *Unité de recherche clinique consacrée aux consultations de « Étude longitudinale de la fonction respiratoire des agriculteurs en milieu de production laitière » de janvier à juin 2006, puis de l'étude « Santé au travail et fluides de coupe industriels STEFI » (2008 à 2010)*
  - **Depuis septembre 2011 : Maître de Conférences Universitaire – Praticien Hospitalier en Médecine du Travail - Centre de Consultations de Pathologies Professionnelles (CCPP), Pôle des Spécialités Médicales CHRU de Nancy**
    - *Activités de consultations de diagnostic étiologique professionnel, principalement dans le domaine des BPCO, des Pneumopathies Infiltrantes Diffuses (PID), des cancers, du vécu de souffrance au travail.*
    - *Activités de consultations d'aide au maintien ou au retour au travail principalement dans le domaine des cancers ou plus récemment du COVID long.*



## 2. Responsabilités et fonctions d'expertises en lien avec l'activité hospitalière

### Au sein du CHRU de Nancy :

- **Chef de service du CCCP du CHRU de Nancy depuis septembre 2016** (par intérim jusqu'en février 2018)
- **Membre de la commission Qualité de Vie au Travail de la Commission Médicale d'Établissement depuis septembre 2017**

### Au niveau régional :

- **Comités Régionaux de Reconnaissance des Maladies Professionnelles (CRRMP) : expert en tant que praticien qualifié en pathologies professionnelles au CRRMP de Dijon (2006 à 2011) et CRRMP de Nancy (2011 à 2014), puis CRRMP Grand Est (depuis 2014)**
- **Groupe d'Alerte en Santé au Travail (GAST) – coordonné par les Agences Régionales de Santé et les Cellules d'intervention en région (Cire) de Santé Publique France : expert en tant que praticien du CCPP dans le GAST de Lorraine (2012 à 2018), puis GAST Grand Est (depuis 2018)**

### Au niveau national :

- **Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P) – regroupant les 26 CCPP français et coordonné par Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) :**
  - **Représentante élue des CCPP au Comité de Pilotage et à la cellule opérationnelle du RNV3P de 2018 à 2022, puis de 2022 à 2026**
  - **Membre du Groupe de Travail (GT) Méthodologie et Stratégie d'exploitation des données depuis 2019**
- **Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante (FIVA) : membre suppléant de la Commission d'examen des conditions d'exposition à l'amiante (CECEA) depuis 2021**
- **Participation aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaire Expositions professionnelles - environnementales et PID, labélisée Respifil, depuis avril 2023**
- **Réseau Pathologies Respiratoires Agricoles National (REPRAN) de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) : praticien référent pour le Grand-Est depuis 2018**

## F. Enseignements et Responsabilités pédagogiques

### 1. Responsabilités pédagogiques

#### *Antérieurement au sein de la Faculté de médecine de Besançon et région Franche-Comté :*

- **Coordonnatrice locale du DES de médecine et santé au travail de 2006 à 2011**
- **Membre de la commission inter-régionale du DES de médecine et santé au travail de 2006 à 2011**

#### ***Antérieurement au sein de la Faculté de Médecine de Nancy :***

- **Responsable de l'UE « Maîtrise et Gestion des risques Environnementaux et professionnels » du Master 1 « Santé Publique »** - Co-habilité Universités de Bourgogne, Strasbourg, Franche-Comté, Champagne-Ardenne et Lorraine – de 2011 à 2018
- **Membre du Comité pédagogique du Master 2 « Santé publique et Environnement » - spécialité « santé publique et risques environnementaux »** (parcours recherche et professionnel) : Co-habilité Universités Paris Descartes, Paris Sud 11, de Lorraine et EHESP – de 2012 à 2016
- **Co-responsable de l'UE 10 « Évaluation et gestion des risques professionnels » du Master 2 « Santé publique et Environnement »** - spécialité « santé publique et risques environnementaux » : de 2012 à 2016
- **Membre de la Conseil de la Pédagogie** de 2018 à 2022

#### ***Actuellement au sein de la Faculté de Médecine, Maïeutique et métiers de la Santé de Nancy :***

- **Coordonnatrice locale du DES de médecine et santé au travail** depuis 2016 et **Présidente de la Commission Locale du DES de Médecine et Santé au travail** depuis 2017
- **Coordonnatrice locale du DIU « Pratiques médicales en santé au travail pour les collaborateurs médecins »** depuis 2016
- **Membre de la commission locale du DES de Santé publique** depuis 2017
- **Membre de la commission locale du DES d'allergologie** depuis 2017
- **Membre de la commission locale du DES de médecine physique et réadaptation** depuis 2021
- **Membre de la Commission de docimologie** depuis 2016
- **Membre du Groupe de Travail Examen Clinique Objectif Structuré (ECOS)** depuis 2022

#### ***Au niveau de la région Grand-Est***

- **Membre de la Commission régionale du DES de Médecine et Santé du Travail** depuis 2017 (membre de la commission inter-régionale du DES de médecine et santé au travail de 2011 à 2020)
- **Membre du conseil pédagogique inter-régional du DIU « Pratiques médicales en santé au travail pour les collaborateurs médecins »** depuis sa création en 2013

#### ***Au niveau National***

- **Membre élue du Conseil National des Universités sous-section 46-02** (3 mandats : 2010 à 2016 ; 2016 à 2022 ; 2022 à 2028)
- **Vice-présidente MCU-PH du Collège des Enseignants Hospitalo-Universitaire de Médecine du travail (CEHUMT)** depuis 2022
- **Membre du Bureau du CEHUMT** de 2018 à 2022 et de 2022 à 2026
- **Référent numérique pour le 3ème cycle du CEHUMT** depuis 2018
- **Membre des GT du CEHUMT « Travail en charge de la rédaction et la relecture des situations de départs »** et GT « Rédaction des fiches du Livret de Suivi des Apprentissages (LISA) » depuis 2021
- **Membre de comité de sélection pour 1 poste de Maître de Conférences des Universités à la Faculté de pharmacie de Lille (poste en santé publique et épidémiologie)** en 2022

## 2. Activités d'Enseignements

Mon nombre d'heures d'enseignements effectués lors de l'année universitaire 2023-2024 est 120 heures ventilées sur les 3 cycles des études médicales, en formation continue.

### *a) 1er cycle des études médicales*

#### **Service sanitaire en santé – partie pratique**

- Depuis 2018 : séances d'Enseignements Dirigés (ED) destinés à l'aide à l'élaboration et à la rédaction du projet d'action, à la restitution après mise en œuvre des actions et à la rédaction du rapport d'activité

*En 2023/2024* : 3 groupes encadrés avec 4 à 5 séances d'ED d'une heure par groupe

#### **Stages de sémiologie intégrés à la pratique hospitalière**

- 2011 à 2021 : 3 étudiants de 3<sup>ème</sup> année de Diplôme de formation générale en Sciences Médicales encadrés chaque année lors de stages de 4 semaines

### *b) 2ème cycle des études médicales*

#### **Enseignement des items de l'Examen National Classant (ECN), puis des Epreuves Dématérialisées Nationales (EDN) de santé au travail du 2<sup>ème</sup> cycle**

- 1998 à 2011 à l'Université de Franche-Comté : 6 à 12 heures (H)/an
- Depuis 2011 à l'Université de Lorraine :
  - Enseignements ECN puis EDN des items 29, 180, 182 et 184, et partie santé au travail des items 186, 187, 188, 290, 291 et 367 sous forme d'ED (en 2023/2024 10h : 4 h pour FASM1 groupe A et groupe B, 2 H pour situation de départ FASM3)
  - Enseignement spécifique de santé au travail destinés aux étudiants ERAMUS : enseignement centré sur les pathologies professionnelles et les principes généraux de prévention des risques professionnels l'organisation de la santé au travail pouvant varier d'un pays à l'autre sous forme d'ED (2 H/an en moyenne)

#### **Enseignement intégré à la pratique hospitalière**

- 2011 à 2021 : accueil d'étudiants hospitaliers de 3<sup>ème</sup> année du Diplôme de formation approfondie en Sciences Médicales dans le service hospitalier (4 étudiants/an) et sous forme d'enseignement dirigés destinés à l'ensemble des étudiants hospitaliers du pôle spécialités médicales

### *c) 3ème cycle des études médicales*

#### **DES de médecine et santé au travail :**

- Depuis 1998 : Participation à l'enseignement magistral et sous forme de travaux dirigés à l'occasion de séminaires interrégionaux destinés aux internes en médecine du travail associant les Universités de Bourgogne, Strasbourg, Franche-Comté, Champagne-Ardenne et de Lorraine (2023/2024 : 2 séminaires organisées 30 H)
- Depuis 2016 : Réalisation de séances d'ED consacrées à l'apprentissage et à la mise en application de la méthodologie de recherche et de projet destinée à la préparation des thèses et des mémoires destinés aux internes de médecine et santé au travail (2023/2024 : 10 séances de 2,5 H)

### **Interventions occasionnelles dans les enseignements théoriques d'autres DES :**

- Depuis 2021 : Intervention sur « Santé au travail et médecine générale » dans le cadre du DES de médecine générale – Université de Lorraine (en 2023/2024 : 4 h)

**Enseignement intégré à la pratique hospitalière** destiné aux internes affectés dans le service hospitalier : internes en DES médecine et santé au travail (1 à 2 par semestres) mais également d'internes en DES de rhumatologie (3 internes depuis 2017) ou en DES d'allergologie (4 internes depuis 2020).

### **Encadrement de mémoires de DES :**

- Depuis 2008, encadrements réguliers dont sur les 5 dernières années : 2019 : Hehn T, Goedert C, Lecomte L, 2020 Andrich B, Briot Y, Gimbert M, Grandemange A, Makouf L ; 2022 : Hudziak C, Simerea-L'huillier A, 2023 : Gauthier L, Bargmann C, avril 2024 : Petkunaite N, Roulon M, Siefert E, en cours avec soutenances prévues en octobre 2024 (Casellato J, Demange J, Etienne Ostertag E, Hiffler F, Icshenkof A, Kiffer A, Pierret B)

### **Encadrement de thèses d'exercice de médecine**

- Thèses soutenues à l'Université de Franche-Comté : 2007 (Maitre J), 2008 (Cordier-Moulonguet S), 2009 (Penven E), 2011 (Marescaux A)
- Thèses soutenues à l'Université de Lorraine : 2017 (Riblier-Dehen D), 2019 (Cossin T), 2020 (Goedert C, Hudziak C), 2021 (Foesser S, Andrich B), 2022 (Bargmann C, Etienne Ostertag E), 2023 (Kieffer A, Roulon M, Casellato J, Siefert E, Icshenkof A) en cours avec soutenances prévues en 2024 (Bouteldja J, Briot Y, Montoya L)

### ***d) Diplôme Inter-Universitaire en « Pratiques médicales en santé travail pour la formation des collaborateurs médecins »***

Il s'agit d'une formation médicale continue (FMC) destinée à la reconversion de médecins généralistes ou spécialistes vers la médecine du travail.

### **Enseignements**

- Depuis 2013 : **Enseignements de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> années** sous forme de séminaires interrégionaux Est assurés conjointement avec le DES de médecine et santé (2023/2024 : 2 séminaires organisés 30 H)
- Depuis 2013 : **Enseignements de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> années sous la forme d'ED** consacrés à l'apprentissage de la méthodologie de recherche de projets pour la réalisation des mémoires (2023/2024 : 10 séances de 2,5 H chacun)

### **Encadrement de mémoires du DIU « Pratiques médicales pour les collaborateurs médecins en santé au travail »**

- Depuis 2016, encadrement régulier de mémoires de DIU : 2017 : Sophie L, 2018 : Berger M, Boyez C, Natale D, Muller C, 2019 : Clauss A, Lepoutre A, Nenovska M, 2020 : Capretti G, Guigmede M, Jeandel C, Knaff E, Marcoux E, Schossler P, 2021 : France E, Moussu P, Vicherat N, 2022 Ambroise C, Bedini S, Genco G, Heim V, Jung C, Revelen M, 2023 : Deutscher M, en cours avec soutenances prévues en 2024 (Martini H, Pelletier S)

### ***e) Autres participations à des actions de formations médicale continue***

#### **Participation à diverses actions de Formation Médicale Continue :**

- A destination de médecins du travail organisées par des sociétés régionales de médecine du travail (principalement *Société de Médecine du Travail et d'Ergonomie de Franche-Comté de 2007 à 2011*, Institut de Médecine du Travail de Lorraine (IMTL) depuis 2012
- A destination de médecins généralistes entre 2007 et 2010 organisées par (Fédération Régionale de FMC de Franche-Comté Union Nationale des Associations de Formation Médicale Continue de Franche-Comté)

### ***f) Formations paramédicales***

Depuis 2019 : Participation au Diplôme d'État d'Infirmier en Pratique Avancée 2ème spécialisation : **Oncologie, hémato-oncologie**. Enseignement thématique en Cancer et travail (4 H/an)

2000 à 2011 : **Institut de Formation des Masseurs Kinésithérapeutes du CHU de Besançon**. Enseignements de médecine du travail et d'ergonomie (12 H/an)

### ***g) Licences et masters (antérieurement)***

**Master 1 « Santé Publique »** (Co-habilité Universités de Bourgogne, Strasbourg, Franche-Comté, Champagne-Ardenne et Lorraine)

- 2006 à 2018 : Participation aux enseignements l'UE « **Maîtrise et Gestion des risques Environnementaux et professionnels** », sous forme présentielle jusqu'en 2011 puis en e-learning
- 2007 à 2018 : **Encadrement de mémoires réalisés dans le cadre l'UE « Stage d'initiation à la recherche en santé publique et environnement »** tous les ans de groupes de 2 à 5 étudiants

**Master 2 « Santé publique et Environnement » spécialité « santé publique et risques environnementaux » (parcours recherche et professionnel)** (Co-habilité Universités Paris Descartes, Paris Sud 11, Université de Lorraine et EHESP)

- 2011 à 2016 : Participation aux enseignements de l'UE 10 « **Évaluation et gestion des risques professionnels** » (11 H de CM et 3 H d'ED/an)

**Master Sciences pour l'Ingénieur : spécialité éco-conception à finalité professionnelle** - Université de Franche-Comté - UFR Sciences et Techniques

- 2006 à 2011 : Participation aux enseignements de l'UE « **Evaluation gestion des risques** » (8 H/an)

**Master sciences environnementales spécialité géologie appliquée à finalité professionnelle** – Université de Franche-Comté – UFR Sciences et Techniques

- 2005 à 2011 : Participation aux enseignements en **Hygiène, sécurité et santé au travail** (3 à 4 H/an)

**Master Sciences Environnementales : spécialité vie, terre, environnement, santé, société** - UFR Sciences et Techniques – Université de Franche-Comté

- 2008 à 2011 : Notion de valeurs limites d'exposition (2 H/an)

**Licence professionnelle Gestion des risques sanitaires Option Milieu industriel** – Université de Franche-Comté - IUT de Besançon-Vesoul

- 2005 à 2011 : **Participation aux enseignements en Hygiène, sécurité et santé au travail** (4 à 8 H/an)

**Licence professionnelle protection de l'environnement spécialité gestion et traitement des déchets** - Université de Franche-Comté - IUT de Lons

- 2007 à 2011 : **Participation aux enseignements en Hygiène, sécurité et santé au travail** (8 à 12 H/an)

## NOUVELLE GRILLE SIAPS

Nom Thaon	page 9/9
Prénom Isabelle	
Discipline (sous-section CNU) 4602 - Médecine et santé au travail	
UFR Nancy	

	2023-2024	2022-2023	2021-2022	2020-2021	2019-20
<b>Total des heures d'enseignements</b>	164	169	150	155	116
<b>Points de jury heures d'enseignement</b>	80	0	0	0	0
<b>Total retenu heures d'enseignement (Max = 200)</b>	200	169	150	155	116
<b>Total des responsabilités pédagogiques</b>	360	280	310	260	260
<b>Points de jury Responsabilités pédagogiques</b>	100	0	0	0	0
<b>Total retenu Responsabilités pédagogiques (Max = 400)</b>	400	280	310	260	260
<b>Total des innovations pédagogiques</b>	0	0	0	0	0
<b>Points de jury Innovations pédagogiques</b>	60	0	0	0	0
<b>Total retenu Innovations pédagogiques (Max = 400)</b>	60	0	0	0	0
<b>TOTAL RETENU (Max = 1000)</b>	<b>660</b>	<b>449</b>	<b>460</b>	<b>415</b>	<b>376</b>

Certifié le 19/04/2024

Signature du Candidat



Signature du Doyen

## G. Responsabilités et fonctions d'expertises en lien avec l'activité scientifique

### Au niveau régional

#### ***Antérieurement en Franche-Comté (2005-2011)***

- ***Dans le cadre de la Société de Médecine du Travail et d'Ergonomie de Franche-Comté :***
  - *Membre du bureau de 2005 à 2011*
  - *Membre du comité d'organisation de Journées Franco-Suisses de Médecine du Travail organisées à Besançon en Juin 2007, chargée de la constitution du bureau scientifique (2005- 2007)*
- ***Membre du Réseau d'Allergologie de Franche-Comté – Pathologies Pulmonaires Professionnelles Agricoles et des Indépendants***

#### ***Actuellement en Lorraine (depuis 2011)***

- **Directrice du conseil scientifique** (depuis 2015) et membre (depuis 2012) de l'**Institut de Médecine du Travail de Lorraine** (IMTL, société savante régionale)

### Au niveau national

- **Membre du Conseil scientifique de la Société Française de Santé au Travail (SFST)** (antérieurement Société Française de Médecine du Travail – SFMT) de 2013 à 2022
- **Membre du Conseil d'administration et trésorière adjointe de la SFST** de 2020 à 2022
- **Membre du GT Pathologies Pulmonaires Professionnelles Environnementales et Iatrogéniques (PAPPEI)** commun à la SFST, à la Société de Pneumologie de Langue Française et à la Société Française d'Allergologie depuis 2021.
- **Membre expert dans des GT de l'ANSES :**
  - De 2012 à 2015 : GT « **Pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et risques sanitaires associés chez les travailleurs** » - Rapport consultable sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011sa0265Ra.pdf>
  - De 2017 à 2020 : GT « **État des connaissances relatif à l'impact sanitaire de l'exposition aux moisissures présentes dans l'air ambiant sur la population générale française et recommandations en matière de surveillance nationale** » - Rapport consultable sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2018SA0011Ra.pdf>
  - De 2020 à 2022 : GT « **Qualité de l'air des enceintes ferroviaires souterraines Revue de la littérature sur les effets sanitaires Proposition de concentrations en particules dans l'air à ne pas dépasser** » - Rapport consultable sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2019SA0148Ra.pdf>
  - Depuis mars 2022 : GT « **Travailleurs et ordures ménagères** »

- Participation à des **Comités scientifiques dans le cadre de l'organisation de congrès nationaux et internationaux**
  - 2007 à 2009 : Membre du **Comité scientifique et du Comité d'organisation du 12<sup>ème</sup> colloque de l'Association pour le Développement des Recherches et Études en Santé au Travail (ADEREST)** organisé les 16 et 17 mars 2009 à Besançon
  - 2017 à 2019 : Membre du **Comité scientifique international de la Conférence de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) : les risques biologiques**, organisée à Nancy du 5 au 7 juin 2019
  - 2017 à 2019 : Présidente du **Comité scientifique des 35<sup>ème</sup> journées nationales de santé au travail dans le Bâtiment et travaux publics (BTP)** organisées par le Groupement National multidisciplinaire de Santé du travail dans le BTP à Metz du 22 au 24 mai 2019 – *Thématique « Les particules fines »*
  - 2018 à 2022 : Membre du **Comité scientifique du 36<sup>ème</sup> Congrès National de Médecine et Santé au Travail** organisé par la SFMT, la Société de Médecine et de Santé au Travail de Strasbourg et l'Institut Universitaire de Santé – Travail - Environnement à Strasbourg du 14 au 17 juin 2022 (initialement prévu en juin 2020) – Multithématique
  - Depuis 2023 : Membre du **Conseil scientifique du 37<sup>ème</sup> Congrès National de Médecine et Santé au Travail** organisé la SFST et la Société Régionale de Médecine du Travail de Montpellier (SRMTM), à Montpellier du 4 au 7 juin 2024 – Multithématique
  - Depuis 2024 : Membre du **Conseil scientifique du colloque de l'ADEREST** prévu en 2025 à Nancy
- Participation en 2020 au **Groupe de lecture des recommandations de la SFMT labélisées par l'Haute Autorité de Santé** relatives à la « Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à la silice cristalline »





## II. ACTIVITES DE RECHERCHE DE MA THESE A CE JOUR

### A. Affiliations aux équipes d'accueil labellisées

J'ai effectué ma thèse d'université au sein de l'EA Santé Environnement Rural en Franche-Comté (SERF) (Université de Franche-Comté), labellisée par la suite unité mixte de recherche Chrono-environnement, UMR 6249. J'ai été affiliée à l'UMR 6249 Chrono-environnement (Université de Franche-Comté) entre 2008 et le 31 décembre 2012 du fait de ma mutation depuis l'Université de Franche-Comté vers l'Université de Lorraine. Au 01/01/2013 j'ai intégré l'équipe d'accueil INGRES (EA7298) (Université de Lorraine) et j'ai participé à sa création en collaboration avec les Pr Christophe Paris et Annick Barbaud. Suite aux mutations des Pr Paris et Pr Barbaud, l'équipe d'accueil n'a pas été reconduite en 2018 ; année au cours de laquelle j'ai intégré l'équipe APEMAC (UR 4360) qui a été labellisée au 1er janvier 2024, unité mixte de recherche INSPIIRE (Inserm Université de Lorraine), UMR 1319. L'exposé qui suivra détaille mon activité de recherche dans ces différentes structures.

### B. Expositions à des poussières organiques ou minérales et troubles ventilatoires obstructifs en milieu professionnel

Depuis ma soutenance de ma thèse d'Université en 2008, mon activité de recherche s'est initialement centrée sur l'**épidémiologie de pathologies respiratoires obstructives** : asthme et broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Il s'agit de deux maladies respiratoires chroniques inflammatoires dont le **diagnostic est avant tout clinique**, mais qui sont parfois difficiles à caractériser du fait de leur forte intrication. Elles ont en commun un **trouble ventilatoire obstructif** (TVO) des bronches mis en évidence lors de l'examen de la fonction respiratoire par une spirométrie, appelée également boucle débit-volume. Je présente ci-dessous brièvement quelques éléments de contexte importants sur l'**asthme** et la **BPCO** avant d'aborder mes travaux de recherche dans ce domaine.

#### Définitions des TVO (asthme et BPCO) et facteurs étiologiques

Un TVO est défini par une baisse du rapport du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde (VEMS) rapporté à la Capacité Vitale Forcée (CVF). L'European Respiratory Society (ERS) et l'American Thoracic Society recommande une définition du TVO qui compare le rapport VEMS/CVF (ou VEMS/CV) à la valeur limite inférieure de la normale (= lower limit of normal ou LLN), correspondant au 5<sup>ème</sup> percentile de la distribution d'une population normale (1,2). Toutefois une autre définition du TVO, plus ancienne, co-existe toujours actuellement : elle définit le TVO par l'existence d'un rapport VEMS/CVF < 0,70 en valeur absolue après un test de bronchodilatation par un bronchodilatateur de courte durée d'action (3,4). Cette définition est toujours celle préconisée en 2023 par le groupe de travail GOLD (Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) dans son dernier rapport relatif aux BPCO bien qu'elle soit susceptible de générer un sous-diagnostic des BPCO chez le sujet jeune ou un surdiagnostic chez les sujets âgés (3). Dans le cas de l'asthme, il existe une variabilité du TVO importante au cours du temps avec en général une réversibilité complète lors d'un test de bronchodilatation définie par une augmentation du VEMS post-test d'au moins +12% et d'au moins +200 mL par rapport au VEMS pré-test. Il existe par ailleurs une variation importante du débit expiratoire de pointe (DEP) et/ou une amélioration de la fonction respiratoire sous traitement par bronchodilatateurs. Dans les asthmes débutants, il n'existe le plus souvent pas de TVO à la spirométrie, mais une variabilité du VEMS peut être mise en évidence par un autre test

pharmacologique à la recherche d'une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS), employant par exemple de la méthacholine à des doses progressivement augmentées (jusqu'à un plafond 2000 ou 2500 µg selon les laboratoires). Ce test de bronchoconstriction est considéré comme positif si le VEMS post-test chute d'au moins 20% par rapport au VEMS pré-test (1,5). A contrario en cas de BPCO, le TVO d'installation insidieuse et progressive, est non réversible lors d'un test de bronchodilatation (6).

Pour retenir le diagnostic de BPCO ou d'asthme, l'existence d'un TVO, réversible ou non doit être associé à des symptômes respiratoires dont certains peuvent être présents dans les deux affections. Le diagnostic d'asthme requiert l'existence des symptômes à type d'essoufflement (ou dyspnée), de sifflements, d'oppression thoracique et/ou de toux. Ces symptômes comme le TVO seront variables dans le temps et en intensité (1,5). La BPCO est caractérisée par l'existence de symptômes respiratoires chroniques tels que la dyspnée, la toux, les expectorations et/ou par la survenue d'infections respiratoires basses récidivantes. La présence d'une toux associée à des expectorations plus de trois mois par an pendant deux ans définit le diagnostic de bronchite chronique. Bien que souvent présente dans les BPCO, la bronchite chronique peut parfois être présente en l'absence de TVO associé ; de plus, un sujet atteint de BPCO n'a pas toujours de bronchite chronique (3). La distinction entre asthme et BPCO n'est pas toujours aussi dichotomique. En effet, dans les cas de réversibilité partielle, un test aux corticoïdes peut être réalisé pour faire le diagnostic. Malheureusement, dans certains cas, il est très difficile de faire la part des choses, en sachant que certains patients peuvent avoir à la fois un asthme et à la fois une BPCO dans le cas par exemple d'un asthmatique tabagique. C'est pourquoi depuis, depuis quelques années les pneumologues ont décrit une troisième entité associant TVO et symptômes respiratoires, appelé le syndrome de chevauchement asthme-BPCO (Asthma-COPD Overlap Syndrome (ASCO) en anglais) (7,8) Enfin, il est important de noter que d'autres pathologies respiratoires peuvent être à l'origine d'un TVO irréversible, comme la dilatation des bronches, la mucoviscidose, les bronchiolites ou l'asthme dans ses formes sévères ou évoluées, affections qui ne constituent pas une BPCO.

### **BPCO et facteurs étiologiques**

La BPCO est caractérisée par une inflammation chronique liée notamment à des toxiques inhalés, mais aussi à d'autres xénobiotiques aboutissant à une destruction alvéolaire, une hypersécrétion de mucus et/ou une fibrose des petites voies aériennes. Ce processus inflammatoire est orchestré essentiellement par les macrophages alvéolaires *via* la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de facteurs de croissance, stimulant notamment d'autres cellules inflammatoires, telles que les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes T-CD8+ (9). Cette cascade inflammatoire va avoir pour conséquence un déséquilibre des balances protéases-antiprotéases et oxydants-antioxydants. Il est important de noter qu'il existe bien souvent un emphysème centro-lobulaire associé à une BPCO (10). L'emphysème, objectivé par un examen tomodynamométrique thoracique, correspond à un élargissement des espaces aériens situés au-delà des bronchioles terminales associé à une destruction des parois alvéolaires, sans fibrose évidente.

La BPCO pourrait résulter d'une accumulation d'interactions répétées « gènes » - « environnement » tout au long de la vie (11) qui aboutiraient à des dommages des poumons et/ou à des altérations des processus de développement/vieillessement de ces derniers (3). Concernant les facteurs génétiques impliqués, une seule atteinte monogénique a été clairement identifiée celle du gène SERPINA1 entraînant un déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine, souvent lié à un emphysème précoce et sévère (3,10,11). D'autres anomalies génétiques pourraient en association entre elles, et dans une beaucoup plus faible mesure, favoriser l'apparition de BPCO (3,10). Parmi les facteurs

environnementaux responsables de BPCO, au sens anglosaxon du terme (c'est à dire extérieurs à l'individu), le tabagisme actif est sans conteste le facteur étiologique principal de la BPCO (3,10). Toutefois au niveau mondial on estime qu'environ 30% des BPCO surviendraient chez des patients n'ayant jamais fumé (12). Ainsi la pollution atmosphérique, la pollution de l'air intérieur notamment liée à la combustion de la biomasse (bois, fuel...), l'exposition au tabagisme passif, in compris in utero, sont aussi incriminés (3,10,13). Un développement anomal du poumon in utero (grande prématurité, retard de croissance intra-utérin), durant l'enfance ou à l'adolescence, ou les infections respiratoires dans l'enfance peuvent conduire l'apparition précoce au cours de la vie d'une BPCO avec le simple déclin physiologique de la fonction respiratoire. (3,10). Cependant, la responsabilité de facteurs professionnels dans la genèse ou l'aggravation de certaines BPCO est désormais établie. Les études épidémiologiques montrent un rôle important des expositions professionnelles, notamment aux gaz, poussières, vapeurs et fumées, dans la survenue de BPCO. D'après une revue de la littérature, la fraction de risque attribuable aux facteurs professionnels est estimée à environ 15% pour le TVO et à environ 15% pour la bronchite chronique (14). Plusieurs secteurs ou activités professionnelles ont été identifiés comme étant à risque avéré de survenue ou d'aggravation d'une BPCO : industrie minière et d'extraction, bâtiment et travaux publics, fonderie-sidérurgie, industrie textile (coton, chanvre, jute, soie notamment), milieu céréalier (ouvriers des silos à grains), production laitière et élevage des porcs (15,16). D'autres secteurs ou activités professionnels sont associés à un risque probable ou possible de BPCO, comme les cimenteries et les travaux du bois, de soudage et d'usinage des métaux, ou l'exposition à des fumées de gaz d'échappement de fumées de moteurs Diesel notamment (15-17).

Des effets synergiques entre la fumée de tabac et l'exposition à des toxiques inhalés (gaz, poussières organiques/minérales, vapeurs et fumées (GPVF)) ont été montrés essentiellement pour le déclin de la fonction respiratoire, la bronchite chronique ou la survenue d'une BPCO. Une étude cas-témoins nichée dans l'étude FLOW (Function, Living, Outcomes & Work) a permis, à partir de 1202 sujets atteints de BPCO âgés de 40 à 65 ans et 742 sujets témoins appariés sur l'âge, le sexe et l'ethnie, d'observer un effet synergique du tabagisme et de l'exposition professionnelle aux GPVF pour le risque de survenue de BPCO, avec les résultats suivants : un odds ratio (OR) de référence à 1 pour les sujets non-fumeurs et non exposés aux GPVF, un OR à 2,0 [IC95% : 1,3-3,1] pour les sujets non-fumeurs et exposés aux GPVF, un OR à 6,7 [IC95% : 4,6-9,8] pour les sujets fumeurs et non-exposés aux GPVF, et un OR à 14,1 [9,3-21,2] pour les sujets fumeurs et exposés aux GPVF (18).

### **Asthme et facteurs étiologiques**

L'asthme est une maladie respiratoire chronique multifactorielle fréquente évoluant par crises. De nombreux phénotypes cliniques d'asthmes ont été identifiés : certains de mécanismes allergiques d'autres de mécanismes non allergiques (5). Les facteurs étiologiques de l'asthme de mécanisme allergique sont nombreux, ils font intervenir des facteurs génétiques, mais également des facteurs environnementaux, tels que des allergènes présents à l'intérieur de l'habitat (acariens, moisissures, squames d'animaux) ou présents dans l'atmosphère (pollens, moisissures) ou en milieu professionnel (5). D'autres facteurs sont susceptibles d'aggraver la maladie asthmatique, comme les infections virales respiratoires, des agents irritants respiratoires (fumée de tabac, pollution atmosphérique), l'air froid et/ou sec, l'exercice physique. En population générale, les allergènes respiratoires sont appelés pneumallergènes courants.

La fraction de risque attribuable aux expositions professionnelles dans l'asthme est d'environ 16% (IC95% : 10 à 22%) (14). L'asthme en relation avec le travail (ART) est une entité nosographique bien identifiée correspondant à une inflammation chronique des voies aériennes, s'accompagnant d'une obstruction variable des bronches et d'une HRBNS de degré variable,

induite par l'exposition à un ou plusieurs agents présents dans le milieu professionnel. (19–21). L'ART est soit un asthme de novo causé par l'exposition à un allergène ou un irritant sur le lieu du travail (on parle d'asthme professionnel), soit un asthme préexistant aggravé par le travail (on parle d'asthme aggravé par le travail (19–22)). Brièvement, il existe deux principaux types d'asthmes professionnels (AP). Le premier est l'**asthme de mécanisme allergique**, Immunoglobuline E (IgE) médié ou non, pathologie allergique des bronches, comprenant une période de latence (entre le début de l'exposition et la survenue de l'asthme) correspondant au temps nécessaire à l'acquisition d'une sensibilisation à l'agent sensibilisant causal. Les agents sensibilisants rencontrés en milieu professionnels sont soit de haut poids moléculaire (supérieur à 10 kDa, généralement de nature protéique) soit de bas poids moléculaire (agents chimiques principalement). Le second type d'asthme professionnel est l'**asthme de mécanisme non allergique** en lien avec une exposition avec des irritants. On parle alors d'asthmes induits par les irritants (ou syndrome d'irritation bronchique). Ces asthmes peuvent apparaître après une exposition accidentelle unique massive à une substance irritante (asthme sans période de latence appelé syndrome de Brooks ou reactive airways dysfunction syndrom (RADS) en anglais) ou après des expositions répétées à des irritants sur le lieu de travail (parfois appelé low RADS) (19–21,23). Ces expositions aux irritants sont alors responsables à l'origine d'une HBRNS et de la survenue de symptômes similaires à ceux de l'asthme immunologique. Certains asthmes professionnels dus à des agents spécifiques relèveraient toutefois de mécanismes physiopathologiques qui restent inconnus (20).

Un asthme d'origine professionnelle doit être évoqué systématiquement chez l'adolescent (apprentissage) ou l'adulte en âge de travailler devant des nouveaux symptômes évocateurs d'asthme, la réapparition d'un asthme de l'enfance, une détérioration du contrôle de l'asthme ou un TVO inexplicé (19,24). En premier lieu, une anamnèse minutieuse et exhaustive est indispensable. Les principales questions à explorer sont l'histoire détaillée de l'asthme de novo ou préexistant aggravé par le travail, l'existence de manifestations associées (rhino-conjonctivite allergique, urticaire...), d'un terrain atopique, d'exposition accidentelle antérieure à une substance chimique dans l'hypothèse d'un syndrome de Brooks, la notion d'une profession à risque et la mise en évidence d'une relation temporelle (rythme professionnel) entre la survenue des symptômes et le travail (déclenchement des symptômes en période de travail et amélioration des symptômes les jours de repos, disparition lors des congés) (19). Bien que plus de 400 causes d'asthmes professionnels aient été identifiées, un groupe restreint d'agents et de professions sont à l'origine de la majorité des cas d'ART (19,25,26):

- Boulangers-pâtisseries : farines de céréales (blé, seigle, son...), enzymes ( $\alpha$ -amylase), acariens de stockage, blattes) ;
- Métiers de la santé : latex des gants, formaldéhyde utilisé comme fixateur de tissus, ammoniums quaternaires et amines aliphatiques utilisés dans les produits de désinfection
- Métiers de la coiffure : persulfates alcalins utilisés comme produit de décoloration capillaire, latex des gants
- Peintres au pistolet dans l'industrie automobile par exemple : isocyanates entrant dans la composition des peintures polyuréthanes
- Travailleurs du bois (menuisiers, ébénistes...) : poussières de bois, colles (colophane, formaldéhyde), vernis (isocyanates, chrome),
- Métiers de nettoyage : acariens, latex des gants, ammoniums quaternaires, amines aliphatiques. L'utilisation de produits sous forme de sprays facilite la pénétration des allergènes dans les voies respiratoires.

## **Contexte de mes travaux en lien avec les TVO en milieu professionnel**

Mon activité de recherche sur l'épidémiologie des pathologies respiratoires en lien avec des expositions professionnelles a bénéficié de l'opportunité qui m'a été offerte d'entreprendre une thèse d'université au sein de l'EA Santé et Environnement Rural (SERF) en Franche-Comté antérieurement. Cette équipe menait alors depuis plusieurs années, sous la direction du Pr Jean-Charles Dalphin, des travaux concernant les affectations respiratoires chez les producteurs laitiers du Doubs, principalement des affections associées à un TVO (asthme et BPCO) et des pneumopathies d'hypersensibilité (PHS). Ma thèse d'université intitulée « Influence des facteurs de risques professionnels et individuels dans les troubles ventilatoires obstructifs en milieu professionnel » soutenue en 2008, avait pour objectif d'analyser l'influence des facteurs professionnels et individuels sur les symptômes respiratoires et sur la fonction respiratoire et son évolution, d'une part, chez les producteurs laitiers, et d'autre part, au sein d'une population plus générale de salariés. Ces travaux de recherche ont été poursuivis après ma thèse d'Université au sein :

- des cohortes <sup>1</sup> de producteurs laitiers du Doubs de 2008 à 2012 dans l'équipe SERF puis l'UMR Chrono-environnement, en collaboration avec la Mutualité Sociale Agricole (MSA),
- de la cohorte en population générale salariée, ESTEV « Enquête Santé Travail Et Vieillesse », après ma mutation à Nancy, de 2011 à 2014.

Mon activité de recherche a toujours été étroitement liée à mon activité clinique qui a notamment pour objectif d'identifier des expositions professionnelles pouvant être en lien essentiellement avec des pathologies respiratoires. L'identification de ce lien permet :

- d'améliorer ou de traiter la pathologie respiratoire en question dans le cas de l'asthme ou d'une pneumopathie d'hypersensibilité en supprimant l'exposition ou en la réduisant ;
- d'offrir le cas échéant au patient la possibilité de bénéficier d'un dispositif de réparation *via* notamment une déclaration en maladie professionnelle ;
- de s'interroger sur le retentissement de ces affectations sur les possibilités de maintien en emploi.

### **Mes travaux de recherche sur l'épidémiologie des pathologies respiratoires en lien avec des expositions professionnelles visaient :**

- à mieux caractériser les phénotypes des pathologies liées à un TVO et à identifier les facteurs professionnels favorisant leur survenue afin de préconiser des mesures de prévention.
- à analyser l'impact des pathologies associées à un TVO sur le maintien en emploi et les trajectoires professionnelles

---

<sup>1</sup> *En épidémiologie une cohorte est un ensemble de sujets, ayant des caractéristiques communes (par exemple en lien avec une exposition professionnelle) qui sont suivis dans le temps, dans le but d'étudier la survenue d'événements de santé d'intérêt.*

## **1. Expositions aux poussières organiques en lien avec symptômes respiratoires et/ou une altération de la fonction respiratoire Chez les producteurs laitiers du Doubs**

### **Historique des cohortes de producteurs laitiers du Doubs**

Jusqu'en 1986, date de mise en place de la 1<sup>ère</sup> cohorte, très peu de données scientifiques étaient disponibles (27–29) sur la santé respiratoire des producteurs laitiers. Un excès de risque de bronchite chronique en milieu agricole de façon générale avait cependant déjà été évoqué (28–30). Plusieurs articles et revues de la littérature faisait également état d'un risque accru des BPCO chez les céréaliers (31,32). A partir de 1986, le Pr JC Dalphin et l'équipe SERF, puis l'UMR Chrono-environnement, ont donc organisé en collaboration avec la MSA de Franche Comté le suivi longitudinal de trois cohortes de producteurs laitiers du Doubs, puis d'une cohorte de sujets atteints de BPCO.

Successivement trois cohortes de producteurs laitiers ont ainsi vu le jour :

- La première cohorte constituée en 1986, comprenait initialement 250 producteurs laitiers et 250 administratifs du secteur agricole (33), 194 producteurs laitiers et 155 administratifs revus en 1992 (34) et 157 producteurs laitiers et 159 administratifs revus en 1998 (35,36)
- La seconde cohorte constituée en 1990 (37) de 400 éleveurs laitiers, de sexe masculins, utilisant soit séchage traditionnel du fourrage (274) soit un séchage artificiel en grange (123), revus ensuite en 1995 (38,39) puis en 2003 (36)
- La troisième cohorte a été constituée en 1994 de 265 exploitants agricoles producteurs laitiers, 149 salariés administratifs affiliés à la MSA et 208 salariés agricoles exposés aux aérocontaminants d'origine animale ou végétale (inséminateurs, bouviers, ouvriers de scierie, aviculteurs...), (40) . En 1999, 215 exploitants laitiers et 110 administratifs ont été revus (41) (42). Puis 2006, 219 producteurs laitiers, 130 autres salariés agricoles exposés aux aérocontaminants et 99 administratifs ont à nouveau été revus (36,43,44)

### **Contexte scientifique antérieurement aux travaux de ma thèse d'université :**

L'excès de risque de bronchite chronique chez les producteurs laitiers mis en évidence aux États Unis en 1980 (27) puis en Italie en 1984 (29) avait été confirmé à plusieurs reprises dans les premières phases de suivi des cohortes de Doubs (33,34,40,41) mais également en Finlande (45), et au Danemark (46). L'existence d'un effet de l'activité de production laitière sur la fonction respiratoire restait plus discutée. Dans la 1<sup>ère</sup> cohorte du Doubs, on observait plusieurs paramètres ventilatoires (VEMS, VEMS/CVF, DEMM et DEP) significativement abaissés chez les producteurs laitiers par comparaison aux administratifs tant à l'inclusion (33) que lors du suivi à 6 ans (34). Alors que dans la 3<sup>ème</sup> cohorte on constatait uniquement un VEMS/CVF abaissé à l'inclusion (40) et lors du suivi à 6 ans (41). De même l'existence d'un éventuel déclin accéléré au de la fonction respiratoire à 6 ans chez les producteurs laitiers restait à confirmer. Ainsi dans la 1<sup>ère</sup> cohorte du Doubs si des déclin plus importants de VEMS et de la CV semblaient être observés chez les producteurs ces différences restaient non significatives (34). Par contre les producteurs laitiers de la 3<sup>ème</sup> cohorte du Doubs présentaient un déclin annuel moyen du VEMS/CVF au cours de 6 premières années de suivi plus important que les administratifs, ( $p=0,025$  après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme, la taille, la valeur initiale des paramètres, et l'altitude) (41).

En ce qui concerne les facteurs d'exposition professionnels pouvant expliquer le risque accru de symptômes respiratoires, voire d'atteintes fonctionnelles le rôle des poussières organiques avait souvent été évoqué dans les BPCO en milieu agricole (47–51). Cependant si des mesures d'aérocontaminants du milieu professionnel étaient disponibles et souvent réalisées dans les grands élevages de porcs ou les grands silos dans lesquels l'exposition est relativement constante, elle restait difficile en production laitière. En effet, en production laitière, l'exposition est

hétérogène variable d'une ferme à l'autre, d'un lieu à un autre dans la même ferme, d'un moment à un autre au cours de la journée et d'un canton à un autre en fonction notamment de l'altitude (52). De ce fait, dans le suivi des producteurs laitiers du Doubs, le choix s'était porté sur une évaluation indirecte des expositions professionnelles, basée notamment sur les tâches habituellement effectuées, les pratiques agricoles (mode de stockage et/ou des séchages des fourrages, etc.), les divers aménagements caractérisant la modernité des exploitations (ventilation électrique de la grange et de l'étable, couloir central dans les étables, chargement mécanisé du fourrage, bâtiments d'exploitations séparés du domicile...). L'effet éventuel des techniques modernes de séchage des fourrages (38,53) susceptibles de permettre une réduction de l'exposition aux microorganismes fongiques et bactériens (52) restait notamment encore à éclaircir. Le séchage artificiel en grange versus le séchage traditionnel des fourrages, était associé à une moindre contamination par des microorganismes (52). Au sein de la 2<sup>ème</sup> cohorte, ce mode séchage avait également été associé, à l'inclusion à des paramètres respiratoires (VEMS, VEMS/CVF) légèrement plus élevés (37) puis à une moindre prévalence de la bronchite chronique (4% versus 10%;  $p < 0,05$ ) lors du suivi à 6 ans (38). Cependant, dans cette même cohorte, aucun impact du mode de séchage des fourrages sur le déclin de la fonction respiratoire à 6 ans n'avait été retrouvé (38). La plupart des autres indicateurs d'exposition proposés dans ces études (taille ferme, taille du cheptel, quantité de foin manipulée dans vie professionnelle) ne semblaient pas avoir d'effet sur la fonction respiratoire (54).

#### **Objectif principal :**

- Comparer la prévalence des symptômes, des altérations fonctionnelles respiratoires dont les TVO et l'évolution des paramètres fonctionnels sur 6 ou 12 ans, chez les producteurs laitiers et chez des salariés non exposés aux poussières agricoles ou chez d'autres salariés agricoles exposés aux bioaérosols

#### **Objectifs secondaires :**

- Identifier l'impact éventuel de facteurs, susceptibles de moduler l'intensité et la nature de l'exposition aux poussières agricoles (pratiques agricoles et facteurs climatiques notamment), sur les symptômes, les paramètres fonctionnels respiratoires et leur évolution sur 6 ou 12 ans chez les producteurs laitiers
- Évaluer l'impact socio-professionnel de la survenue des symptômes et des altérations fonctionnelles respiratoires au travers du départ en retraite anticipé

#### **Travaux mis en œuvre comme investigatrice associée puis investigatrice principale :**

- réalisation d'analyses de données et valorisation des résultats relatifs au suivi à 6 ans de la 3<sup>ème</sup> cohorte (42) et au suivi à 12 ans de la 1<sup>ère</sup> cohorte (35)
- réalisation, en tant qu'**investigatrice principale, du suivi longitudinal à 12 ans de la 3<sup>ème</sup> cohorte** mise en place du projet (rédaction du protocole (2005), dossier du Comité pour la Protection des Personnes en Recherche Biomédicale (CPPRB), recueil des données avec deux internes (2006-2007), puis analyse des données du suivi longitudinal à 12 ans de la 3<sup>ème</sup> cohorte et la valorisation des résultats sous forme de trois articles (36,43,44) et de plusieurs communications orales,
- collaboration à l'élaboration du protocole de constitution d'une nouvelle cohorte en 2010/2011 avant mon départ de l'Université de Franche-Comté, dont le protocole a fait l'objet d'une publication (55).



## Principaux résultats :

**Concernant les symptômes respiratoires**, l'analyse des données des suivis à 12 ans de la 1<sup>ère</sup> et de la 3<sup>ème</sup> cohorte a conforté les résultats déjà observés antérieurement. Ainsi nous avons retrouvé lors du suivi à 12 ans de la 1<sup>ère</sup> cohorte une prévalence accrue de la bronchite chronique chez les producteurs laitiers avec 17,2 % versus 5,7% (OR ajusté sur l'âge, le sexe et le tabagisme 2,22 IC 95 % [1,09–4,53]) (35). De façon similaire lors du suivi à 12 ans de la 3<sup>ème</sup> cohorte une prévalence accrue de la toux matinale chronique a été retrouvée : 13,7 % des producteurs laitiers versus 4 % chez les administratifs (OR ajusté sur l'âge et le tabagisme 4,27 IC 95 % [1,41-12,95] (44). Cette étude a également retrouvé une prévalence accrue de la toux matinale chronique chez 13,8% des salariés agricoles, non producteurs laitiers exposés aux aérocontaminants (inséminateurs, bouviers, ouvriers de scierie, aviculteurs...) avec un OR ajusté sur l'âge et le tabagisme à 3,59 IC 95 % [1,16-11,11] par comparaison aux administratifs. Ce groupe de salariés agricoles, non producteurs laitiers, inclus dans la 3<sup>ème</sup> cohorte n'avait pas fait l'objet d'analyses antérieures.

**Concernant l'asthme et les symptômes respiratoires évocateurs d'asthme** (sifflements thoraciques au cours de la vie entière ou au cours de l'année précédente), les résultats ont été là encore assez semblables à ceux observés antérieurement. Dans 1<sup>ère</sup> cohorte comme dans la 3<sup>ème</sup>, bien que les prévalences d'asthme et de symptômes liés à l'asthme observées chez les producteurs laitiers aient été généralement supérieures à celles observées chez les administratifs nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes (35). Nous avons cependant observé lors du suivi à 12 ans de la 3<sup>ème</sup> cohorte (44) que la manipulation de fourrage ou de paille (chez les producteurs laitiers et chez les autres salariés exposés aux aérocontaminants agricoles) était associée à une prévalence accrue de sifflements thoraciques vie entière (OR ajusté sur l'âge et le tabagisme 3,49 IC 95 % [1,43-8,54] et de réveils nocturnes liés à une toux (OR ajusté sur l'âge et le tabagisme 2,73 IC 95 % [1,02-7,31]. Des résultats similaires ont été observés avec la manipulation d'aliments pour animaux avec des OR ajustés sur l'âge et le tabagisme respectivement à 2,40 IC 95 % [1,14-5,04] et 2,95 IC 95 % [1,17-7,29] pour les sifflements thoraciques vie entière et les réveils nocturnes liés à une toux. Nous avons également noté un probable effet de sélection puisque des prévalences les plus élevées de symptômes respiratoires à type d'asthme ou de symptômes liés à l'asthme ont été observées chez les producteurs laitiers et salariés agricoles qui avaient déjà cessé les manipulations de fourrage ou de paille ou d'aliments pour animaux (44) .

**Concernant la fonction respiratoire**, les analyses transversales des données des suivis à 12 ans ont retrouvé des résultats similaires à ceux observés à l'inclusion et lors des suivis à 5/6 ans. Ces résultats montraient des paramètres fonctionnels respiratoires abaissés chez les producteurs laitiers de la 1<sup>ère</sup> cohorte par comparaison aux administratifs mais des différences moins nettes pour les producteurs laitiers de la 3<sup>ème</sup> cohorte. Ainsi lors du suivi à 12 ans de la 1<sup>ère</sup> cohorte (1998) la Capacité Vitale (CV), le VEMS et le Débit Expiratoire Maximum Médian (DEMM), (exprimés en % des valeurs théoriques) et le rapport VEMS/CV étaient plus bas chez les producteurs laitiers que chez les administratifs ; ces différences sont restées significatives ( $p < 0,025$ ) après ajustement sur le tabagisme (non-fumeurs, fumeurs, ex-fumeurs) (35). Tandis que dans la 3<sup>ème</sup> cohorte, lors des analyses transversales du suivi à 12 ans (2006), nous n'avons mis en évidence aucune différence significative concernant la CVF et le VEMS entre les producteurs laitiers, les salariés agricoles et les administratifs. Cependant, le Débit Expiratoire de Pointe (DEP) ( $p = 0,03$ ) et le DEMM ( $p = 0,04$ ) étaient significativement abaissés chez les producteurs laitiers comparés aux administratifs, après ajustement sur l'âge, le tabagisme, la taille et l'altitude (44).

**Concernant l'évolution à 12 ans de ces paramètres fonctionnels**, chez les producteurs laitiers, et par comparaison aux administratifs, il existait un déclin accéléré du rapport VEMS/CVF tant dans la 1<sup>ère</sup> cohorte ( $p=0,04$ , après ajustement sur l'âge, le tabagisme, le sexe et l'altitude) (35) que dans la 3<sup>ème</sup> cohorte ( $p<0,01$ , après ajustement sur l'âge, le tabagisme, le sexe, l'altitude, et la valeur du VEMS/CVF lors de l'inclusion) (44). Dans la 3<sup>ème</sup> cohorte nous avons également retrouvé également des déclin accrus du DEP et du DEMM mais les différences observées restaient non significatives ( $p=0,07$  et  $0,08$  respectivement après ajustement sur l'âge, le tabagisme, le sexe, l'altitude, et la valeur du paramètre à l'inclusion). Par contre, nous n'avons pas retrouvé de déclin accéléré significatif du VEMS ou de la CVF chez les producteurs laitiers par comparaison aux administratifs tant dans la 1<sup>ère</sup> cohorte (35) que dans la 3<sup>ème</sup> cohorte (44). L'impact sur l'évolution à 12 ans de ces paramètres fonctionnels respiratoires, de différentes pratiques agricoles et des facteurs climatiques, facteurs susceptibles de moduler l'intensité et la nature de l'exposition aux poussières agricoles a également été exploré. La pratique de l'affouragement semble pouvoir avoir un impact sur le déclin de la fonction respiratoire, les résultats restaient cependant à confirmer. Dans la 1<sup>ère</sup> cohorte, nous avons ainsi constaté, un déclin accéléré de la CVF ( $p<0,001$  en analyse bivariée) et du VEMS ( $p<0,05$  en analyse bivariée) chez les sujets qui réalisaient encore l'affouragement personnellement par apport à ceux ne l'ayant jamais pratiqué (35). De façon similaire dans la 3<sup>ème</sup> cohorte, la manipulation actuelle (versus jamais) de fourrage et/ou de paille semblaient associée à un déclin accéléré de la CVF et du VEMS, chez les producteurs laitiers et les autres salariés exposés aux poussières agricoles ; les différences observées étaient cependant non significatives ( $p=0,09$  dans les deux cas après ajustement sur l'âge, le tabagisme, le sexe, l'altitude et la valeur du paramètre à l'inclusion). De façon similaire, dans la 3<sup>ème</sup> cohorte la manipulation actuelle d'aliments pour animaux (versus jamais de manipulation) et le nombre d'années de manipulation d'aliments pour animaux au cours des 12 ans de suivi ont été associée à un déclin accéléré du VEMS (respectivement  $p=0,05$  et  $p=0,03$  après ajustement sur l'âge, le tabagisme, le sexe, l'altitude et la valeur du VEMS à l'inclusion)(44).

Le **critère de modernité des exploitations pourrait avoir un impact sur la santé respiratoire** en distinguant les fermes modernes (séchage artificiel en grange et/ou d'une ventilation électrique de la grange et de l'étable), des fermes modernisées (couloir central dans les étables et/ou chargement mécanisé du fourrage et/ou bâtiments d'exploitations séparés du domicile) et des fermes dites traditionnelles (aucun des aménagements précédents). La comparaison des données spirométriques lors du suivi à 6 ans des producteurs laitiers de la 1<sup>ère</sup> cohorte a ainsi permis de constater qu'une plus grande modernité des exploitations était associée à de meilleurs paramètres ventilatoires exprimés en pourcentage des valeurs théoriques ( $p<0,001$  pour la CVF, le VEMS et le DEMM après ajustement sur tabagisme, la poursuite ou non de l'activité de production laitière, le temps passé dans l'étable). Une plus grande modernité des exploitations a également été associée à un moindre déclin de ces paramètres sur 6 ans ( $p<0,001$  pour déclin annuel moyens de la CVF, du VEMS, et du DEMM après ajustement sur l'âge, le sexe, tabagisme, la valeur du paramètre à l'inclusion, le temps passé dans l'étable) (42). On notera cependant que, lors du suivi à 12 ans de ces mêmes producteurs laitiers, la modernité des exploitations n'est plus associée qu'à un moindre déclin de la CVF ( $p<0,05$ ) (35). Enfin, aucun des facteurs climatiques testés (pluviométrie et température moyennes sur 24 ans en saison chaude et en saison froide) n'a été mis en lien avec la fonction respiratoire ou son évolution à 6 ans lors du suivi de la 1<sup>ère</sup> cohorte (42).

Au cours de ces suivis, **l'impact éventuel de l'activité de productions laitière sur l'hématose** a également été recherché (oxymètre de pouls) à trois reprises (suivi à 12 ans de la 1<sup>ère</sup> cohorte et à 5 et 12 ans de la 3<sup>ème</sup> cohorte). Dans les trois cas, une saturation en O<sub>2</sub> statistiquement plus basse chez les producteurs laitiers que chez les administratifs a été retrouvée :

- **Lors du suivi à 5 ans de la 3<sup>ème</sup> cohorte** : 96,9 % versus 97,6% ( $p < 0,01$  après ajustement sur le sexe, l'âge et le tabagisme) (41)
- **Lors du suivi à 12 ans de la 1<sup>ère</sup> cohorte** : 96,7 % versus 97,3 % ( $p < 0,0001$  après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme, le VEMS/CV et l'altitude, (35),
- **Lors du suivi à 12 ans de la 3<sup>ème</sup> cohorte** : 96,05 % versus 96,68% ( $p = 0,02$  après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme, la taille, le VEMS, le pouls et l'altitude) (44)

La signification clinique de ces différences peut toutefois être discutée compte tenu des faibles différences observées. On notera que lors du suivi à 6 ans des producteurs laitiers de la 3<sup>ème</sup> cohorte nous avons également retrouvé une corrélation positive entre le critère de modernité des exploitations (0 : fermes traditionnelles ; 1 : fermes modernisées ; 2 : fermes modernes) et la saturation en oxygène ( $p < 0,001$ , après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme, le temps passé dans l'étable).

Dans le **cadre de la thèse d'exercice d'A. Marescaux**, (36,56) nous avons souhaité rassembler les données de fonction respiratoire des producteurs laitiers des 3 cohortes afin d'étudier la BPCO. Ce paramètre, n'avait jusque-là pas été étudié dans les analyses portant sur chacune des cohortes du fait de trop faibles effectifs. Au cours du travail de thèse la BPCO a été définie par l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif défini selon les critères du Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) par VEMS/CVF  $< 0,70$ . Ces résultats, ont été repris par le Pr B. Degano et le Dr T. Soumagne et complété par l'utilisation de l'autre définition fonctionnelle de la BPCO prenant en compte une valeur du VEMS/CVF inférieure au 5<sup>ème</sup> percentile de la distribution du rapport VEMS/CV (LLN) selon les équations de référence de la CECA (Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier). Ces analyses mettent notamment en évidence, un excès de risque de BPCO chez les producteurs laitiers fumeurs travaillant dans les exploitations sans séparation des bâtiments d'habitations de l'étable versus les producteurs laitiers non-fumeurs travaillant dans les exploitations avec séparation des bâtiments d'habitations de l'étable quelle que soit la définition de la BPCO utilisée (OR pour définition GOLD 1,02 IC 95% (1,96-8,25), pour définition avec la LLN 3,42 IC 95% (1,11-10,54)(36).

Dans le cadre **du co-encadrement du master 2 du Dr I. Mouchetrou-Noya**, nous avons souhaité évaluer si les symptômes et la fonction respiratoire à l'inclusion pouvait être un facteur prédictif de cessation d'activité anticipée (avant l'âge de 60 ans), chez les 265 producteurs laitiers de la 3<sup>ème</sup> cohorte tout en prenant en compte un certain nombre de critères relatifs aux caractéristiques de l'exploitation (surfaces exploitée, taille du cheptel, ferme traditionnelle versus modernes ou modernisée). Nous avons pour cela utilisé des modèles de cox avec l'âge comme échelle de temps. Lors des analyses prenant en compte l'ensemble les producteurs laitiers des deux sexes, le principal facteur prédictif de cessation d'activité avant 60 ans est lié au critère de modernité des exploitations : le travail dans une exploitation traditionnelle étant plus fréquemment associé à une cessation anticipée d'activité ( $p < 0,01$ , après ajustement sur le sexe, le tabagisme, et la fonction respiratoire) (43). Ce paramètre reflète probablement des aspects économiques liés à la cessation anticipée d'activité. Lors des analyses stratifiées sur le sexe, chez les femmes l'asthme semble être le principal facteur prédictif de cessation anticipée d'activité ( $p = 0,0006$  après ajustement sur le tabagisme et la modernité de l'exploitation) alors que chez les hommes le critère de modernité de l'exploitation semble être le principal facteur ( $p = 0,07$  après ajustement sur l'âge, le tabagisme et l'existence d'un asthme) (43).

## Encadrements d'étudiants

- **Co-encadrement du Master 2** : Ibrahim Mouchetrou en septembre 2009 (43)
- **Encadrement de la thèse d'exercice en médecine** : Alexia Marescaux en 2011 (56) dont les travaux ont été complétés repris pour une publication (36)

## Valorisation sous la forme de publications dans des revues à comité de lecture (les auteurs soulignés sont des étudiants que j'ai encadrés ou co-encadrés)

- Venier AG, Chaudemanche H, Monnet E, **Thaon I**, Fury R, Laplante JJ, Dalphin JC. Influence of occupational factors on lung function in French dairy farmers. A 5-year longitudinal study. *Am J Ind Med.* 2006 Apr;49(4):231-7.
- Gainet M, **Thaon I**, Westeel V, Chaudemanche H, Venier AG, Dubiez A, Laplante JJ, Dalphin JC. Twelve-year longitudinal study of respiratory status in dairy farmers. *Eur Respir J.* 2007 Jul;30(1):97-103.
- **Thaon I**, Thiebaut A, Jochault L, Lefebvre A, Laplante JJ, Dalphin JC. Influence of hay and animal feed exposure on respiratory status: a longitudinal study. *Eur Respir J.* 2011 Apr;37(4):767-74.
- Mouchetrou IN, Monnet E, Laplante JJ, Dalphin JC, **Thaon I**. Predictors of early cessation of dairy farming in the French Doubs province: 12-year follow-up. *Am J Ind Med.* 2012 Feb;55(2):136-42.
- Degano B, Bouhaddi M, Laplante JJ, Botebol M, Annesi-Maesano I, Marescaux A, Roux P, **Thaon I**, Wolf JP, Regnard J, Dalphin JC. BPCO des producteurs laitiers : dépistage, caractérisation et constitution d'une cohorte. Etude BALISTIC. *Revue des Maladies Respiratoires* 2012 Nov;29(9):1149-56.
- Marescaux A, Degano B, Soumagne T, **Thaon I**, Laplante JJ, Dalphin JC. Impact of farm modernity on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in dairy farmers. *Occup Environ Med.* 2016 Feb;73(2):127-33.

## Valorisation sous la forme de communications orales lors de congrès

- **Thaon I**, Thiebaut A, Jochault L, Moulounguet S, Laplante J, Dalphin JC. Symptômes et fonction respiratoire des exploitants laitiers du Doubs : suivi longitudinal à 12 ans. 30<sup>ème</sup> congrès national de médecine du travail. Tours, 3 au 6 juin 2008. *Abstract in Arch Mal Prof.* 2008 ; 69 (2) : 293.
- Venier AG, Mauny F, **Thaon I**, Pernet D, Polio JC, Laplante JJ, Dubiez A, Dalphin JC. Influence des facteurs individuels et environnementaux sur le déclin de la fonction respiratoire des producteurs laitiers. 12<sup>ème</sup> colloque de l'Association pour le Développement des Études et Recherches Épidémiologiques en Santé Travail. Besançon, 16 au 17 mars 2009. *Abstract in Arch Mal Prof Environ.* 2009 ; 70(6) :674.

## Valorisation sous la forme de communications affichées lors de congrès

- **Thaon I**, Thiebaut A, Jochault L, Lefebvre A, Laplante JJ, Dubiez A, Dalphin JC. Déclin de la fonction respiratoire chez les producteurs laitiers : influence des poussières organiques. 12<sup>ème</sup> colloque de l'Association pour le Développement des Études et Recherches Épidémiologiques en Santé Travail, les 16 et 17 mars 2009. *Abstract in Arch Mal Prof Environ.* 2009 ; 70(6) : 683.
- Thiebaut A, **Thaon I**, Travers C, Penven E, Gantcheva S. Suivi des patients atteints de rhinite et d'asthme dans le réseau PAPP (Pathologies Pulmonaires Professionnelles Agricoles). 31<sup>ème</sup> Congrès national de médecine et santé au travail. Toulouse 1<sup>er</sup> au 4 juin 2010. *Abstract in Arch Mal Prof Environ.* 2010 ; 71 (3) : 477.
- Marescaux A, **Thaon I**, Laplante JJ, Degano B, Dalphin JC. Exposition professionnelle et BPCO chez les producteurs laitiers. 16<sup>ème</sup> Congrès de Pneumologie de Langue Française. Lyon, 27 au 29 janvier 2012. *Abstract in Rev Ma Respir.* 2012 ; 29 (suppl 1) : A30.
- Marescaux A, **Thaon I**, Laplante JJ, Degano B, Dalphin JC. Prevalence and factors associated with COPD in dairy farmers. International congress of the European Respiratory Society Vienne, 1er au 5 Septembre 2012. *Abstract in Eur Respir J.* 2012; 40:Suppl 56, P4360.

## 2. Asthme et fonction respiratoire au sein d'une cohorte de travailleurs vieillissants la cohorte ESTEV (Enquête Santé Travail Et Vieillessement)

Au cours de ma thèse d'université (6 mois en 2005/2006), j'ai effectué une période de mobilité de 6 mois au sein du CCPP du CHRU de Nancy dirigé alors par le Pr Christophe Paris et de l'équipe de recherche INSERM ERI11 de l'Université Nancy 2 Poincaré. Cette période m'a permis d'initier des travaux de recherche sur la cohorte ESTEV « Enquête Santé Travail Et Vieillessement » comportant des travailleurs non agricoles. Ses travaux de recherche se sont poursuivis, après ma mutation à Nancy en septembre 2011, au sein de l'EA7298 INGRES de l'Université de Lorraine et du CCPP de Nancy alors tous deux dirigés par le Pr C Paris, avec le partenariat de l'INRS en particulier de Pascal Wild et du Dr V. Demange alors en charge de la poursuite de l'exploitation des données de l'« Enquête Santé Travail Et Vieillessement ».

**Contexte :** La cohorte ESTEV a été constituée en 1990 dans le cadre d'une enquête épidémiologique prospective multicentrique (7 régions françaises) mise en place par un groupe pilote associant des membres de l'unité Inserm U170, des membres du CREAPT, des médecins inspecteurs du travail et 400 médecins du travail volontaires, sous la coordination de F. Derriennic, chercheur Inserm à l'U170 (Villejuif). Après tirage au sort dans les listes de salariés suivis par les médecins du travail, l'enquête a été proposée à 24 228 salariés. Parmi eux, 21 378 ont accepté et participé en 1990, soit 12 450 hommes et 8 928 femmes. En 1995, 18 695 sujets (87,4 %) ont été revus (10 789 hommes et 7 906 femmes). Les sujets ont été répartis de manière équivalente en quatre cohortes de même âge (37, 42, 47 et 52 ans en 1990, et 42, 47, 52 et 57 ans en 1995). Le questionnaire comportait 4 parties : (I) les caractéristiques professionnelles et notamment la profession actuelle, la profession la plus longue, et un relevé des principales expositions professionnelles organisationnelles, physiques et chimiques ; (II) les conditions de vie comme les items de vie sociale, d'activités sportives et la grille de santé perçue du Nottingham Health Profile ; (III) un recueil des antécédents et des maladies évolutives, ainsi qu'un examen médical standardisé et (IV) des examens complémentaires dont une spirométrie. Le recueil de 1995 comportait les

mêmes items, auxquels ont été ajoutées des questions relatives aux changements professionnels (chômage, intérim, changement de profession...) intervenus dans l'intervalle des deux recueils. Les résultats du recueil 1990 avait fait l'objet de la publication d'un ouvrage (57) et de plusieurs publications relatives notamment aux effets de l'âge et du vieillissement sur les douleurs articulaires I ;, (58–61). Aucune exploitation des données concernant les pathologies respiratoires et notamment les spirométries n'avait cependant été réalisée.

#### **Travaux mis en œuvre comme investigatrice principale :**

1. Réalisation personnelle de l'étude portant l'impact professionnel de l'asthme au sein de la cohorte : élaboration du protocole d'analyses des données, exploitations statistiques des données et réalisation d'une publication (62)

2. Réalisation personnelle de l'étude portant sur l'impact de l'exposition aux fumées de soudage au sein de la cohorte (63) :

– Élaboration d'une Matrice Emploi Exposition (MEE) « fumées de soudage ». Les données relatives aux facteurs d'exposition professionnels susceptibles d'influencer la fonction respiratoire, disponibles au sein de l'enquête ESTEV restaient très générales. Elles se limitaient à la notion d'exposition aux « agents chimiques » et aux « poussières gaz et fumées » dans le questionnaire. La méthodologie utilisée consiste à définir chacun des couples « Profession » - « Secteur d'activité » pour lesquels une exposition est possible (quelle qu'en soit la probabilité) puis pour chaque situation où une exposition est possible à définir quelle en est la probabilité, la fréquence, voir le niveau d'exposition. Il est également possible de rajouter au couple « Profession-secteur d'activité » une notion de période temporelle d'exposition, la probabilité d'exposition mais également les niveaux ayant pu varier au cours du temps avec les changements et les améliorations technologiques.

– Les données de la MEE « fumées de soudage » ont permis d'identifier un échantillon de 3136 ouvriers de sexe masculin de la cohorte ESTEV comprenant 1344 sujets exposés de façon probable (probabilité > 90 %) aux fumées et gaz de soudage et 1792 sujets non exposés aux fumées et gaz de soudage ou à d'autres facteurs professionnels associés à un risque avéré de BPCO. Compte tenu de la multiplicité des intervenants ayant effectué les examens spirométriques (380 médecins du travail), une validation de la qualité des spirométries a été réalisée avec examen de la copie des examens spirométriques afin de s'assurer du respect des critères de validité de ceux-ci (nombre d'essai, aspect des courbes...) pour chacun des sujets de l'échantillon « étude fumées de soudage ». Compte tenu des données non retrouvées et des courbes non valides, cette validation a permis d'identifier 1252 individus (709 non exposés et 503 exposés) disposant en 1990 et en 1995 d'examens spirométriques valides avec VEMS et CVF disponibles.

– Analyse des données relatives à l'impact de l'exposition aux fumées de soudage sur les paramètres fonctionnels respiratoires à l'inclusion et leur évolution à 5 ans pour les sujets 1252 individus dont les données spirométriques avaient été validées, et valorisation par une publication (63)

3. Par ailleurs, contribution à deux autres publications au sein de la cohorte ESTEV, en lien avec les facteurs de risques professionnels biomécaniques et psychosociaux de douleurs chroniques de l'épaule (64) et des troubles musculo-squelettiques (TMS) des membres ou du rachis (65)

## *a) Fonction respiratoire et exposition aux fumées de soudage au sein de la cohorte ESTEV*

**Contexte :** Antérieurement, plusieurs études en population générales avait en effet mis en évidence, un risque accru d'altérations de la fonction respiratoire (66–69) en cas d'exposition aux poussières (organiques et/ou inorganiques), fumées et/ou gaz. Certaines études longitudinales en population générale retrouvaient également un déclin accéléré des paramètres ventilatoires (70–72), mais ce résultat restait inconstant (69,73). De plus l'impact sur la fonction respiratoire à long terme d'expositions plus spécifiques telles que les fumées soudage restait plus discuté. Les études comparant la fonction respiratoire des soudeurs à celles des témoins faisaient apparaître des résultats discordants. Certaines études montraient une altération de la fonction respiratoire chez les soudeurs, après ajustement sur le tabagisme, avec une diminution des débits des petites bronches (74–77), du VEMS (74,76,78) et/ou du VEMS/CVF (74,77,78). Cependant d'autres études ne retrouvaient cependant aucune différence (79–82) Quelques études rapportaient une relation dose-effet avec le niveau (83) ou la durée (nombre d'années) d'exposition (78,84). Les résultats les plus récents montrant une différence entre soudeurs et témoins étaient cependant rapportés dans des pays en voie d'industrialisation dans lesquels les conditions d'exposition étaient probablement plus défavorables (absence d'aspiration notamment) (74,76–78). Les études longitudinales étaient moins nombreuses et leurs résultats également discordants. Une étude avec groupe témoin concernant 487 soudeurs et calfateurs<sup>2</sup> dans la construction navale avait montré un déclin accéléré de la fonction respiratoire à l'issue du suivi longitudinal de 7 ans (85,86) . Deux autres études avec un suivi longitudinal de courte durée (environ 18 mois) avaient également mis en évidence une diminution du VEMS et de la CVF exprimés en pourcentage des valeurs théoriques chez 194 apprentis soudeurs (87) et 43 soudeurs affectés à la construction d'un pont (88), les sujets étant pris pour leur propre témoin. Mais d'autres études ne montraient aucune différence entre soudeurs et témoins concernant le déclin de la fonction respiratoire (89–91). Il est cependant à noter que pour deux d'entre elles au moins le nombre de sujets inclus étaient faibles : 51 soudeurs et 54 témoins dans l'une (90) et 54 soudeurs et 38 témoins dans l'autre (91).

**Objectif :** Comparer les paramètres fonctionnels respiratoires, ainsi que leur évolution à 5 ans, chez des ouvriers de sexe masculins en fonction de l'exposition ou non aux fumées de soudage.

**Principaux résultats :** Une fraction de la cohorte ESTEV comportant 503 ouvriers exposés aux fumées de soudage et 709 ouvriers non exposés, ayant tous bénéficié d'une spirométrie validée entre 1990 à 1995, ont été inclus. A l'inclusion en 1990, les sujets exposés aux fumées de soudage avaient des paramètres fonctionnels respiratoires (CVF, VEMS, un DEP et un DEM75%CVF exprimés en % des valeurs prédites) similaires aux sujets non exposés après ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et le tabagisme (en paquets-années). En revanche, 5 ans après inclusion, les sujets exposés aux fumées de soudage avaient des déclinés annuels moyens de la CVF et du VEMS plus importants, mais à la limite de la significativité, ( $p=0,06$  et  $0,07$  respectivement), après ajustement sur l'âge, le tabagisme, l'IMC et la valeur initiale de la CVF ou du VEMS, respectivement). En revanche, après stratification sur le tabagisme, un déclin accéléré du VEMS était retrouvé de façon statistiquement significative ( $p=0,046$ ), après ajustement sur l'âge, l'IMC et la valeur du paramètre, chez les sujets exposés aux fumées de soudage n'ayant jamais fumé. Ce déclin accru du VEMS était lié à la durée d'exposition hebdomadaire aux fumées de soudage suggérant un effet des fumées de soudage sur les voies respiratoires bien que l'implication d'une

---

<sup>2</sup> Calfateurs : ouvriers dont le rôle est de calfater les navires c'est-à-dire de rendre étanche leur coque en rebouchant les trous et les fentes avec de l'étoupe notamment

co-exposition ne puisse être exclue. Par ailleurs, l'absence d'effets observés chez les sujets fumeurs et les ex-fumeurs suggérait des effets de sélection en cas d'exposition conjointe aux fumées de soudage et de tabac.

### **Valorisation sous la forme d'une publication dans une revue à comité de lecture**

- **Thaon I**, Demange V, Herin F, Touranchet A, Paris C. Increased lung function decline in blue-collar workers exposed to welding fumes. *Chest*. 2012 Jul;142(1):192-9.

### **Valorisation sous la forme de communications affichées lors de congrès**

- **Thaon I**, Demange V, Herin F, Touranchet A, Paris C. Déclin accru de la fonction respiratoire chez des ouvriers exposés aux fumées de soudage. 32<sup>ème</sup> congrès de médecine et santé au travail. Clermont-Ferrand, du 5 au 8 juin 2012 (poster). *Abstract in Arch Mal Prof Environ*. 2012 ; 73 (3) : 437.
- **Thaon I**, Demange V, Wild P, Herin F, Touranchet A, Paris C. Déclin de la fonction respiratoire et fumées de soudage. 17<sup>ème</sup> Congrès de Pneumologie de Langue Française, Lille du 1<sup>er</sup> au 3 février 2013. *Abstract in Rev Mal Respir*. 2013 ; 30 (Suppl 1) : A35-6.

### ***b) Conséquences professionnelles de l'asthme chez les hommes de la cohorte ESTEV***

**Contexte :** Plusieurs publications antérieures avaient mis en évidence chez les asthmatiques un niveau de productivité plus bas et/ou des arrêts de travail plus fréquents (92–94). Cependant l'impact éventuel sur l'employabilité et les conséquences en termes d'inactivité ou de chômage était plus discuté. (95–98). De plus aucune étude ne cherchait à différencier l'impact éventuel sur la vie professionnelle selon que celui-ci avait été diagnostiqué avant ou après le début de la vie professionnelle.

**Objectif :** décrire les relations existantes entre la maladie asthmatique et la vie professionnelle des sujets atteints, avec une attention particulière portée sur les trajectoires des patients atteints de cette pathologie respiratoire, et à ses conséquences sur l'emploi.

**Principaux résultats :** Parmi les 12233 hommes inclus dans notre étude, 398 étaient asthmatiques ou avaient des antécédents d'asthme soit une prévalence d'asthme dans notre échantillon de 3,25 % (62). Parmi les 398 asthmatiques inclus, on pouvait distinguer 226 asthmatiques de l'enfance (dont 64 ayant un asthme actif en 1990) et 172 asthmatiques de l'âge adulte (dont 95 ayant un asthme actif en 1990). Les antécédents de chômage avant 1990 ou entre 1990 et 1995 n'apparaissaient pas liés au statut asthmatique. Cependant les asthmatiques de l'enfance étaient moins fréquemment ouvriers, étaient plus souvent diplômés et travaillaient plus souvent dans les services que les non asthmatiques. Ce qui n'était pas observé chez les asthmatiques dont l'asthme s'est déclaré à l'âge adulte. Les études antérieures (95,99,100) ayant montré que malgré un absentéisme accru, le niveau scolaire atteint par les enfants asthmatiques restait identique à celui des non-asthmatiques, ces résultats témoignaient probablement d'un effet de sélection au moment du choix de l'emploi ou en tout début de carrière. De plus cinq ans après inclusion (en 1995) les asthmatiques, dont l'asthme, apparu à l'âge adulte était toujours actif



à l'inclusion (en 1990), étaient plus fréquemment inactifs pour raisons médicales que les non asthmatiques (OR 3,77 IC 95% [1,45-9,81]) (62). La persistance d'un asthme actif en deuxième partie de carrière (au-delà 40 ans dans notre échantillon) semblait en faveur d'une cessation précoce d'activité pour raisons médicales. L'existence de ces effets de sélection liés à l'asthme, est d'ailleurs une des causes de l'effet travailleur sain fréquemment observé dans les études relatives aux asthmes en relation avec le travail (101).

#### **Valorisation sous la forme d'une publication dans une revue à comité de lecture**

- **Thaon I, Wild P, Mouchot L, Monfort C, Touranchet A, Kreutz G, Derriennic F, Paris C.** Long-term occupational consequences of asthma in a large French cohort of male workers followed up for 5 years. *Am J Ind Med.* 2008 May;51(5):317-23.

#### **Valorisation sous la forme de communications orales lors de congrès**

- **Thaon I, Wild P, Mouchot L, Monfort C, Touranchet A, Kreutz G, Derriennic F, Paris C.** Long-term consequences of a common chronic disease: asthma. 28<sup>th</sup> ICOH Congress 2006, Milan (Italy), 11 au 16 juin 2006. Abstract in proceedings of 28<sup>th</sup> ICOH Congress 2006 p 179.
- **Thaon I, Wild P, Mouchot L, Monfort C, Touranchet A, Kreutz G, Derriennic F, Paris C.** Asthme et activité professionnelle chez les hommes de la cohorte ESTEV (Étude Santé Travail Et Vieillesse). 10<sup>ème</sup> Colloque de l'Association pour le Développement des Études et Recherches Épidémiologiques en Santé Travail. Lille, 30 et 31 mars 2006. Abstract in *Arch Mal Prof.* 2007 ; 68 (1) : 72-3.

### **3. Autres travaux de recherche en lien avec les TVO en milieu professionnel**

Mes travaux de recherche ont porté également sur les asthmes en relation avec le travail (ART) en lien avec la place de certaines explorations dans la stratégie de dépistage ou de diagnostic des ART ou en lien avec la mise en évidence de nouvelles expositions ou circonstances d'exposition associées à des ART. Ces travaux ont été conduits entre 2012 et 2021 dans le cadre de l'EA7298 INGRES de l'Université de Lorraine jusqu'en 2018 puis dans le cadre des activités cliniques menées au sein du CCPP du CHRU de Nancy.

**Contexte :** Sur le plan clinique, l'absence de diagnostic des ART et plus particulièrement celui des asthmes professionnels (en dehors du cas des RADS liés à une exposition accidentelle unique aux irritants) conduit à la persistance de l'exposition professionnelle en cause avec un risque d'aggravation de l'asthme. Plusieurs années peuvent s'écouler entre les premiers symptômes et le diagnostic d'asthme professionnel (19,102) A l'inverse conclure à tort à l'existence d'un AP peut avoir des conséquences sociales et financières majeures en cas d'exclusion injustifiées du milieu de travail (19). Comme évoqué en préambule à ce chapitre consacré aux TVO en milieu professionnel, l'anamnèse est un temps fondamental dans le diagnostic de ART. Toutefois le diagnostic d'asthme professionnel ne doit pas reposer sur la seule plausibilité de l'histoire clinique (19,102). Diverses explorations peuvent contribuer au diagnostic des AP notamment des marqueurs d'une sensibilisation à un allergène du milieu professionnel (Pricks tests, IgE spécifiques) et la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires : suivi du débit de pointe, voire du VEMS ou de l'HRBNS en période de travail et en période non travaillée, voire dans certains cas particulier la réalisation d'un test de provocation réaliste ou spécifique en milieu hospitalier spécialisé. Vandenas et al ont par exemple proposé un arbre décisionnel en 2016. Ils proposent

des explorations de 1<sup>er</sup> niveau comprenant la recherche d'une HRBNS réalisée en période de travail avec exposition (la valeur prédictive négative (VPN) de cet examen étant supérieure à 95%) et la recherche de marqueurs d'une sensibilisation à un allergène du milieu professionnel (la présence d'un marqueur de sensibilisation associé à une HRBNS ayant une valeur prédictive positive (VPP) supérieure à 95%) (102). Dans les cas où ces explorations de 1<sup>er</sup> niveau ne permettent pas d'exclure ou d'affirmer le diagnostic, ils proposent deux autres stratégies d'exploration l'une basée sur la réalisation, en périodes de travail et en dehors du travail, de mesures répétées du DEP ou du VEMS et/ou d'une recherche d'HRBNS et/ ou d'une recherche d'éosinophilie dans les expectorations, l'autre basée sur la réalisation de tests de provocation spécifiques (TPS) en milieu hospitalier. Cette dernière exploration consiste à exposer de façon contrôlée, en milieu hospitalier, le patient à une substance suspectée d'être à l'origine de l'asthme professionnel afin d'observer l'éventuelle apparition d'un TVO après cette exposition. Comme le rappelle le Pr O. Vandenplas le TPS ne doit être utilisé que lorsque les conditions de sécurité et d'efficacité sont optimales (102) . La place de ces différentes explorations dans la stratégie diagnostique des asthmes professionnels fait cependant l'objet de diverses publications parfois à l'origine de controverses. Ainsi Pralong et al ont publié des valeurs de sensibilité, de spécificité, de VPP et de VPN de l'HRBNS à la méthacholine (définie par une chute d'au moins 20% du VEMS pour une dose cumulée de 960µg de méthacholine) - recherches d'HRBNS réalisées de façon unique ou répétée, en période de travail ou en dehors, en référence à des résultats de TPS au Canada (103). Les auteurs de la publication font ainsi état d'une VPN de 97,7% pour une recherche d'HRBNS au moins une fois en période de travail, sur la base de 479 patients étudiés. Et devant ce résultat les auteurs de la publication concluent qu'une absence d'HRBNS lors d'un test à la méthacholine, chez un sujet toujours exposé professionnellement, rend le diagnostic d'AP improbable. Cette proposition de prise en charge (qui a été reprise dans la stratégie de Vandenplas et al. sus citée) a toutefois été contestée par une équipe britannique spécialisée dans les AP via une lettre à l'éditeur en réponse à la publication de Pralong. Les auteurs britanniques de Birmingham signalent avoir mis en évidence plusieurs cas d'AP lors de TPS chez des patients sans HRBNS retrouvée en période de travail et dans les suites du TPS (104) et estiment que l'absence de poursuite des explorations chez les sujets ayant un résultat négatif à la recherche d'HRBNS peut générer une perte de chance pour certains patients qui resteraient alors toujours exposés en l'absence de diagnostic retenu d'asthme professionnel. A noter que cette équipe britannique, dirigée par le Pr S. Burge, a notamment développé un logiciel et un score permettant d'évaluer la rythmicité professionnelle du DEP : le score OASYS-2 actuellement largement utilisé par les équipes spécialisées dans le diagnostic des asthmes professionnels (105). La place éventuelle d'autres explorations dans la stratégie diagnostique des asthmes professionnels, notamment de marqueurs de l'inflammation, tels que le monoxyde d'azote exhalé (NO exhalé) a fait également l'objet d'interrogations (106,107).

Par ailleurs comme évoqué en préambule si plusieurs centaines d'agents ont été identifiés comme pouvant être à l'origine asthmes professionnels et bien qu'un petit nombre d'agents restent responsables de la majorité des asthmes professionnels (19,108), de nouveaux agents responsables d'asthmes professionnels, notamment immunologiques, sont régulièrement mis en évidence comme le montre la revue de la littérature effectuée par Cartier sur le période 2014 – 2020. (109) . Il est notamment intéressant de noter que certaines de ces expositions nouvellement décrites sont liées à nouvelles pratiques professionnelles ou de nouveaux modes de consommations : par exemple l'utilisation de colorants capillaires d'origine naturelle (110,111).

**Travaux en lien avec le diagnostic ou de dépistage des ART et notamment des asthmes professionnels menés dans le cadre de collaborations en tant qu'investigatrice associée entre 2012 et 2021 :**

- ***Étude de la place du NO exhalé dans le dépistage des asthmes professionnel dans une cohorte de jeunes boulangers et coiffeurs au sein de la cohorte ABCD (Asthme en Boulangerie et Coiffure Débutant) : (112)***

L'objectif principal du projet ABCD était d'évaluer l'incidence de l'asthme professionnel chez des boulangers, pâtisseries ou coiffeurs et d'identifier les facteurs de risques d'AP. Un des **objectifs** secondaires, ici présenté, était d'évaluer la performance de mesure du NO exhalé dans la détection de l'asthme professionnel à partir d'une étude cas témoin nichée au sein de la cohorte. **Principaux résultats** de cette étude cas témoin nichée : les 19 cas d'asthme professionnel, dont 17 jeunes boulangers ou pâtisseries et 2 coiffeurs, correspondaient aux sujets présentant un asthme professionnel probable ou certain à l'issue du bilan diagnostic comprenant une recherche de symptômes évocateurs d'asthme, un suivi du DEP durant 3 semaines, une spirométrie avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs et des dosages d'IgE spécifiques en lien avec leurs expositions (lorsqu'une technique de dosage était disponible). En parallèle le groupe témoin comprenait 159 sujets travaillant également comme boulangers, pâtisseries ou coiffeurs et pour lesquels le bilan avait conclu à un asthme professionnel possible, une absence d'asthme professionnel ou une situation inclassable du fait de données manquantes. En analyses multivariées des valeurs de NO exhalé plus élevées étaient associées au statut d'asthmatique professionnel ( $p < 0,001$ ), et au statut de non-fumeur ( $p < 0,001$ ). Concernant l'étude de la sensibilité et de la spécificité du dosage de NO exhalé dans le diagnostic de l'asthme professionnel : une sensibilité acceptable du NO exhalé a été mise en évidence uniquement pour de faible valeur : 78,9% pour une valeur seuil de 8,5 ppb et de 68,4% pour une valeur seuil de 10,5 ppb (spécificités respectivement de 42,8% et 56,0%). Les valeurs seuils proposées en 2011 par l'ATS (113) dans l'interprétation du NO exhalé de 25 ppb et 50 ppb ne retrouvaient que des sensibilités très faibles : respectivement de 42,1% et 21%. Ces résultats ne semblaient donc pas en faveur d'une utilisation du NO exhalé en tant qu'outil de dépistage des asthmes professionnels.

- ***Projet ARPEIGE (Allergies Respiratoires Professionnelles et Interactions Gènes Environnement) : programme de dépistage des ART dans les services de santé au travail (participation en tant qu'investigatrice associée) (114,115)***

Le projet ARPEIGE était basé sur un programme de dépistage des ART au sein des services de santé au travail par des médecins du travail volontaires. Il s'agit d'un projet ayant fait l'objet d'une collaboration avec le département Epidémiologie en Entreprise de l'INRS. **L'objectif principal** était de décrire les résultats du repérage systématique de symptômes évoquant un asthme actif dans une population de salariés vus en consultation en Service de Santé au Travail au cours d'une période de deux semaines. Parmi les **principaux résultats** on retiendra que sur les 3930 salariés qui ont répondu 503 salariés (13%) rapportaient des antécédents d'asthme diagnostiqué par un médecin, dont 381 qui au questionnaire de repérage présentaient au moins un symptôme pouvant évoquer un potentiel asthme actif. Parmi ces 381 patients, 53 présentaient au moins un symptôme évocateur d'asthme au poste de travail avec amélioration des symptômes hors travail. Parmi les 3401 sujets sans diagnostic d'asthme connu, près d'un tiers (1206 salariés) rapportaient cependant au moins un symptôme pouvant évoquer un possible asthme actif et 162 salariés rapportaient également au moins un symptôme évocateur d'asthme au poste de travail avec une amélioration des symptômes hors du travail. Devant ce constat une publication à destination des médecins du travail a été réalisée reprenant les principaux résultats et rappelant aux médecins du travail que

l'absence de diagnostic d'asthme établi ne suffit pas à éliminer la possibilité d'un ART (114). Suite à cette phase de dépistage les 1596 salariés présentant au moins un symptôme évoquant un asthme actif se sont vu proposer de poursuivre les investigations (questionnaire approfondi relatif aux symptômes et aux exposition et mise en place d'un suivi du DEP). Seuls 152 ont poursuivis les investigations. Parmi eux un possible diagnostic d'ART a été retenu chez 93 salariés, un possible asthme sans relation avec le travail chez 43 d'entre eux et une absence d'asthme chez 16 sujets. (115).

– ***Contribution à une revue de la littérature sur la place des différentes explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) dans les ART (116).***

Cette revue reprend les différents types d'EFR pouvant être mises en œuvre dans le diagnostic des ART en distinguant deux catégories d'explorations fonctionnelles respiratoires. Les premières sont destinées à confirmer le diagnostic d'asthme dans un contexte de suspicion clinique d'ART. Elles regroupent la spirométrie avec recherche de réversibilité d'un TVO sous bronchodilatateurs, et la recherche d'HRBNS généralement par un test de provocation à la méthacholine ou à l'histamine, ou plus rarement à l'aide de mannitol. Nous avons rappelé notamment que l'existence d'une HRBNS est un faveur du diagnostic d'asthme chez un patient présentant des symptômes mais également que l'absence d'HRBNS n'exclue pas un diagnostic d'ART notamment lorsque le sujet n'est plus exposé (103,117). Les explorations de la seconde catégorie sont destinées à consolider le diagnostic d'ART et à différencier parmi les ART les asthmes aggravés par le travail des AP. Elles comprennent tout d'abord le suivi du DEP pluriquotidien (4 mesures par jours) sur des périodes continues de 4 à 6 semaines avec idéalement une période sans activité professionnelle d'au moins 2 semaines. Analysé à l'aide du logiciel OASYS-2 il dispose d'une sensibilité de 75% et d'une spécificité de 94% dans le diagnostic des ART (105). Elles comprennent également des recherches comparatives d'HRBNS en période de travail et après une période d'au moins 10 à 14 jours en dehors du travail, avec une étude de la variation du seuil d'HRBNS. Enfin c'est dans cette catégorie que l'on classe les TPS. Ce test, généralement considéré comme l'examen de référence dans le diagnostic des AP, n'est toutefois réalisable que dans un faible nombre de centres d'explorations fonctionnelles spécialisées dans les ART. L'European Respiratory Society (ERS) Task force recommande la réalisation de TPS lorsque les autres méthodes objectives ne peuvent être mises en œuvre, ou sont moins efficaces ou ont échoué à prouver le diagnostic d'AP. (118)

– ***Mise en place d'un dépistage d'AP chez 9 ouvriers manipulant des tourteaux d'argan et avec mise au point d'un dosage d'IgE spécifique anti-argan après le diagnostic de 2 cas de Pneumopathies d'Hypersensibilité liés à l'Argan (119) dans la groupe et la découverte de symptomatologies pouvant évoquer des AP chez certains salariés (108)***

Dans le cadre des consultations du CCPP de Nancy nous avons identifié le premier cas décrit de Pneumopathie d'Hypersensibilité (PHS) en lien avec une exposition à de la poudre d'argan dans une industrie cosmétique utilisant des tourteaux d'argan (résidus obtenus après extraction de l'huile d'argan à partir de l'Arganier ou *Argania Spinosa*). La découverte de ce cas a conduit à des investigations cliniques et paracliniques auprès des autres ouvriers exposés, ce qui a permis de détecter des symptômes évocateurs d'un dépistage d'asthme professionnel chez les 9 ouvriers travaillant dans le même atelier **Objectif** : décrire les résultats du dépistage d'asthme professionnel et des travaux ayant conduit à la mise au point d'un dosage spécifique d'IgE spécifiques anti-Argan. **Principaux résultats** : Les 9 salariés ont bénéficié d'une consultation avec recherche de signes cliniques évocateurs d'asthme ou de rhinite puis d'une spirométrie avec test de réversibilité aux bêta2mimétiques. Cinq patients présentant des symptômes évocateurs d'asthme professionnel et/ou un TVO avec réversibilité ont bénéficié d'une recherche d'HRBNS à la méthacholine. Les trois

patients présentant une HRBNS ont ensuite bénéficié d'un TPS avec la poudre d'argan (avec un TPS témoin avec utilisation de lactose) retrouvant une chute significative du VEMS lors de la manipulation d'Argan. De plus la collaboration avec le laboratoire Genclis a permis la description à l'électrophorèse de sept bandes protéiques dans la poudre issue du tourteau d'argan et l'absence de bandes protéiques dans l'huile d'argan puis la réalisation de dosages d'IgE spécifiques vis-à-vis d'une part contre les extraits protéiques issus de la poudre de tourteaux d'argan d'autre part contre l'huile d'argan. Parmi les trois patients dont le TPS a permis de conclure à la présence d'un asthme professionnel en lien avec l'exposition à la poudre de tourteau d'Argan : 2 présentaient une sensibilisation contre l'une des protéines identifiées dans la poudre. L'un de ces deux patients, de même que le 3<sup>ème</sup> sujet souffrant d'un asthme professionnel, étaient également sensibilisés à une autre protéine identifiée dans la poudre d'argan. L'ensemble de ces éléments confirment l'existence chez ces 3 patients des premiers cas décrits d'asthme professionnel par sensibilisations au tourteau d'argan.

- ***Les explorations menées au sein du CCPP ont également permis la publication de deux cas originaux d'asthmes professionnels confirmés par TPS :***

Le premier cas concerne une femme avec un diagnostic d'asthme professionnel en lien avec la manipulation de feuilles de tabac confirmé par TPS plus de 10 ans après l'arrêt de son exposition professionnelle. Cette patiente avait présenté des symptômes évocateurs d'asthme rythmés par le travail avec, selon elle, une exposition importante aux poussières de feuilles de tabac durant la quinzaine d'année où elle avait travaillé dans une manufacture de tabac. Un diagnostic d'asthme avait été établi 5 ans après le début de son activité professionnelle mais le lien avec son travail n'avait pas pu être confirmé et la patiente avait donc poursuivi son activité, ce qui a alors possiblement contribué à l'aggravation de la pathologie. L'arrêt de son activité professionnelle avait permis une réduction des symptômes, durant les premières années, suivie d'une dégradation. Ce cas, dans un contexte d'exposition originale illustre la possibilité de confirmer un asthme professionnel même à distance de l'arrêt de l'exposition et confirme la possibilité de persistance de la maladie après arrêt de l'exposition (120).

Le second cas concerne une femme avec un diagnostic d'asthme professionnel confirmé par TPS en lieu avec l'exposition indirecte à une peinture en poudre contenant de l'hydroxyde de l'aluminium dans l'industrie automobile. La patiente présentait des symptômes d'asthme rythmés par le travail avec une HRBNS retrouvée lors du bilan et un score OASYS-2 à 3,9 (normale à 2,5) confirmant une variabilité du DEP avec l'activité professionnelle. Le TPS avec manipulation, à des durées de temps croissantes, de la peinture en poudre incriminée avait provoqué une chute significative du VEMS. Un reclassement, dans l'entreprise, sur un poste sans exposition à cette peinture, a permis une disparition des symptômes (121).

### **Valorisation sous la forme de publications dans des revues à comité de lecture**

- Florentin A, Acouetey DS, Remen T, Penven E, **Thaon I**, Zmirou-Navier D, Paris C. Exhaled nitric oxide and screening for occupational asthma in two at-risk sectors: bakery and hairdressing. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Jun;18(6):744-50.doi: 10.5588/ijtld.13.0641. PubMed PMID: 24903948.
- Penven E, Poussel M, **Thaon I**, Paris C. Occupational asthma to dried tobacco leaves: a very delayed diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):144-5.

- Paris C, Herin F, Penven E, **Thaon I**, Richard C, Jacquenet S, Barbaud A, Poussel M. First evidence of occupational asthma to argan powder in a cosmetic factory. *Allergy*. 2016 Apr;71(4):550-5. doi: 10.1111/all.12811. Epub 2016 Jan 8. PubMed PMID: 26606505
- Tiotiu A, **Thaon I**, Poussel M, Penven E. Occupational asthma caused by powder paint in the automotive industry. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(4):316-318. doi: 10.18176/jiaci.0394. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30957758.
- Poussel M, **Thaon I**, Penven E, Tiotiu A Pulmonary Function Testing in Work-Related Asthma: An Overview From Spirometry to Specific Inhalation Challenge. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 26;18(5):2325.
- Demange V, Paris C, **Thaon I**, Penven E, Wild P. Une étude de l'asthme en relation avec le travail parmi 152 salariés asthmatiques potentiels repérés lors d'une visite en service de santé au travail. *Arch Mal Prof Environ*. 2021 ; 82(1) :28-40.

#### **Valorisation sous la forme de publications dans des revues de spécialistes**

- Demange V, Penven E, **Thaon I**, Paris C, Mevel H, Wild P. Repérage de l'asthme lors du suivi individuel de l'état de santé au travail. *Références en santé au travail*. 2019 Sept ; 159 : 33-42.

#### **Valorisation sous la forme de communications orales invitées lors de congrès en lien avec la thématique**

- **Thaon I**, Penven E, Asthme du boulanger, 11ème Congrès Francophone d'Allergologie Paris 19 au 22 avril 2016. Acte dans *Revue Française d'Allergologie* 2016 : 56(3) : 267-268.
- **Thaon I**, Corriger J, Penven E. 13ème Congrès Francophone d'Allergologie Paris 17 au 20 avril 2018. Actualités en allergologie respiratoire professionnelle. Actes dans *Revue Française d'Allergologie* 2018 :58(3) : 179-181
- **Thaon I**. Actualités en allergologie professionnelle. 17ème Congrès Francophone d'Allergologie à Paris, 19 au 22 avril 2022. (*Conférence initialement prévue en avril 2020*)

### **C. Autres pathologies respiratoires professionnelles liées à des aérocontaminants : les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS)**

Les activités de recherche menées au sein des cohortes de producteurs laitiers du Doubs au sein de l'équipe SERF puis chrono-environnement et mes activités cliniques au CHRU de Besançon puis au CHRU de Nancy m'ont également amené à m'intéresser à **l'épidémiologie d'autres pathologies respiratoires liées à des expositions à des aérocontaminants en milieu professionnel : les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS)**. Je présente ci-dessous quelques éléments de contexte importants sur les PHS avant d'aborder mes travaux de recherche dans ce domaine.

#### **Définition des PHS :**

Les PHS sont des maladies qui touchent les poumons, appartenant à la famille des Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PID) en lien avec l'inhalation chronique de substances très

diverses mais le plus souvent organiques (ou biologiques). L'inhalation de ces substances – appelées antigènes – contre lesquels le sujet va se sensibiliser va provoquer, une réaction immuno-allergique retardée complexe (avec un mécanisme différent de celui observé dans les asthmes professionnels impliquant notamment des ImmunoGlobulines G (IgG)). Après la phase de sensibilisation, chez certains sujets, des granulomes vont se développer au centre du lobule pulmonaire et de ses connexions avec les petites voies aériennes. (122–124).

Initialement les PHS ont surtout été décrites en milieu professionnel notamment agricole et ce sont d'ailleurs vu dénommées en fonction des métiers qu'exerçaient les patients : on parle ainsi encore aujourd'hui de « maladie du poumon de fermier » ou de « maladies des éleveurs d'oiseaux » (122–124).

### **Les expositions susceptibles de provoquer des PHS et les sources d'expositions**

Comme dans les asthmes professionnels, des très nombreux agents et plusieurs centaines de sources possibles d'expositions ont été décrits en lien avec la survenue de PHS (123).. Le plus souvent il s'agit d'agents de nature organique : des bactéries, des spores de moisissures, des substances protéiques animales ou végétales. Beaucoup plus rarement il s'agit de substances chimiques de bas poids moléculaires (exemple des isocyanates mais aussi des médicaments) ou des métaux (122–124).

Les sources d'expositions sont souvent rencontrées en milieu professionnel notamment agricole. Les deux plus connues sont la « maladie du poumon de fermier » où l'exposition est généralement liée à l'inhalation de particules de foin moisies dans lesquels divers micro-organismes se sont développés et la « maladie des éleveurs d'oiseaux » liée à l'inhalation de protéines aviaires présentes dans les plumes et les déjections des oiseaux. Un très grand nombre de professions du monde agricole peut être touchées par des PHS : quelques exemples : « poumon des fromagers », « poumon des écorceurs d'érables », « poumon des champignonnistes », « poumon des minotiers », « poumon des composteurs », « maladie des vigneronnes » ... (122–124).

Mais des professions en dehors du monde agricole peuvent également être concernées : dans l'industrie agroalimentaire, comme des industries sans lien avec le monde agricole. Des PHS ont ainsi été décrites dans en mécanique industrielle chez les ouvriers utilisant des systèmes d'usinage des métaux. Cette activité nécessite l'utilisation d'huiles ou de fluides de coupes. La contamination des fluides (à base aqueuse) par des micro-organismes bactériens ou fongiques est ainsi à l'origine du « poumon des mécaniciens »(125–128). De façon similaire on retrouve la «Maladie des climatiseurs ou des humidificateurs » (129,130) liée à une contamination des systèmes de climatisation ou d'humidification ; à ne pas confondre une autre maladie, de nature elle infectieuse que l'on rencontre également chez ces professionnels : « la légionellose ». Dans l'industrie on va également retrouver des PHS en lien avec des agents chimiques , notamment des isocyanates (dans les secteurs utilisant des résines polyuréthanes et chez les peintres au pistolet), ou des acrylates notamment chez les prothésistes dentaires (131,132) ou avec des métaux. Des PHS ont également être décrites de façon plus rare dans le secteur tertiaire par exemple chez une esthéticienne en lien avec la contamination d'un diffuseur de vapeur (133).

On retrouve également des PHS en lien avec des expositions de l'environnement extra-professionnel en lien avec le logement ou les loisirs (134,135). On peut citer par exemple les PHS liées à la prolifération de moisissures dans les logements (136,137) notamment après un dégât des eaux ou en lien avec un défaut de ventilation, le « poumon des jacuzzis » (138,139) ou le « poumon des saxophonistes » qui a pu être décrit chez des professionnels mais aussi chez des particuliers utilisant des instruments à vents à anche (140,141).

Au sein d'une même profession ou dans une forme de PHS, plusieurs agents peuvent être à l'origine de la maladie, avec des variations dans le temps ou sur le plan géographique (123). Ainsi, dans la « maladie du poumon de fermier » le rôle prépondérant de certains agents tels que

*Saccharopolyspora rectivirgula* et *Thermoactinomyces vulgaris*, a pu être remis en cause au profit d'autres agents tels qu'*Absidia corymbifera* (142) (en France dans le Doubs et en Finlande), ou *Aspergillus umbrosus* et *Wallemia sebi* (en Scandinavie) (143).

Sur le plan physiopathologique, la survenue d'une PHS nécessite une inhalation répétée d'un ou plusieurs antigènes, qui va, chez certains individus, entraîner une sensibilisation puis dans certains cas, l'apparition de l'atteinte pulmonaire granulomateuse. Il existerait une susceptibilité génétique qui favoriserait la sensibilisation et le développement de la maladie chez certains des individus exposés (123).

### **Diagnostic :**

Historiquement, les PHS étaient classées en fonction de leur durée d'évolution : formes aiguës, formes subaiguës ou chroniques. Les dernières recommandations de l'ATS (123) proposent cependant de distinguer plutôt les PHS fibrosantes associées à une fibrose pulmonaire prédominante sur le plan radiologique ou histologique et les PHS non fibrosantes. Parmi les symptômes cliniques, communs aux deux types de PHS, on retrouve une toux et un essoufflement (ou dyspnée), parfois associés à un amaigrissement, un syndrome pseudogrippal, une oppression ou des sifflements thoraciques. On retrouve ainsi certains symptômes communs observés dans les asthmes et les BPCO. Le diagnostic de PHS repose sur une analyse multidisciplinaire des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) prenant en compte les données relatives aux expositions qui ont peut être identifiées, celles du scanner thoracique, celles du lavage broncho-alvéolaire (mettant en évidence une alvéolite lymphocytaire) et les données histologiques relatives aux biopsies bronchiques ou pulmonaires (lorsqu'elles existent – la biopsie pulmonaire étant un acte invasif elle n'est en effet pas réalisée si les données des autres examens sont en faveur du diagnostic) ; aucune de ces données n'est à elle seule suffisante pour affirmer le diagnostic (123). Dans les formes de PHS non fibrosantes le scanner thoracique met en évidence une atteinte interstitielle avec des lésions en verre dépoli avec un aspect en mosaïque (anomalies suggérant une atteinte de petites voies aériennes avec des nodules centrolobulaires sur les images en inspiration et des lésions de trappage sur les images en expiration. Dans les formes fibrosantes on retrouve des réticulations en association avec des bronchectasies de traction dans des zones de verre dépoli. Les lésions en rayons de miel sont généralement minimales mais peuvent être étendues dans les formes sévères de PHS fibrosantes. Comme dans les formes non fibrosantes on retrouve une atteinte en mosaïque (123). Les données permettant d'attester d'une exposition à un plusieurs agents susceptibles d'être à l'origine d'une PHS sont également importantes. A la suite d'un groupe de travail l'ATS a publié en 2020 un rapport concernant les différentes méthodes utilisables pour évaluer les expositions en cas de suspicion de PHS (144). Parmi ces méthodes on retrouve :

- l'anamnèse par le clinicien à la recherche de situations d'exposition qui reste fondamentale,
- l'utilisation de questionnaires de repérage des expositions ((145,146) mais qui doivent être traduits et adaptés, ou d'un site répertoriant les expositions (<http://www.hplung.com/>),
- les marqueurs de sensibilisation IgG (qui témoignent d'une exposition à l'antigène et d'une sensibilisation vis-à-vis de l'antigène mais peuvent être présents chez des sujets sensibilisés mais n'ayant pas développé la maladie),
- des évaluations environnementales des expositions (mais souvent peu réalisables du fait du manque d'experts disponibles pour leur mise en œuvre et leur interprétation).

Dans ce contexte diagnostique complexe, les médecins du travail des CCPP ont donc une place importante dans le repérage et l'identification des expositions qui sera discuté lors des RCP en parallèle des données cliniques, tomodensitométriques et histologiques apportées par les pneumologues, les radiologues et les anatomopathologistes. Je participe ainsi depuis avril 2023, dans le cadre de mes activités cliniques à la RCP nationale labélisée Respifil (Filière des Maladies



respiratoires rares) - Expositions professionnelle-environnementales et PID). L'apport de nouvelles connaissances relatives aux expositions professionnelles dans les PHS contribuent ainsi aux discussions et à une meilleure prise en charge des patients.

**Objectifs des travaux conduits dans le domaine des PHS :** mieux caractériser certaines expositions et sources expositions (fluides de coupes, instruments de musique à vents, tourneau d'argan) à en lien avec la survenue de PHS.

### **1. PHS dite « Poumon du mécanicien » et contamination microbiologique des huiles et fluides de coupes : Étude STEFI (2008/2011)**

#### **Contexte scientifique :**

En France, selon l'INRS, en 2002, 136 000 personnes étaient exposées aux fluides aqueux et 79 000 personnes aux huiles entières dont beaucoup d'utilisateurs exposés aux deux (3 8000) (147). Le premier cas de PHS en lien avec une contamination microbiologique de fluides de coupes (appelées « poumon des mécaniciens ») avait été publié en 1995 (148). Entre 1992 et 2001, plus d'une centaine de cas avaient été rapportés dans la littérature essentiellement dans l'industrie automobile nord-américaine et au Royaume Uni (126,127,149,150) La plupart de ces cas s'étaient déclarés de façon groupée à la suite de la contamination des huiles de coupe par *Mycobacterium immunogenum* notamment (126), ou par *Pseudomonas fluorescens* (149).

En France, 13 cas groupés de PHS (151) avaient été diagnostiqués entre 2004 et 2007 dans deux industries automobiles et les analyses microbiologiques et sérologiques avaient été confiées au Laboratoire Mycologie-Parasitologie du CHU de Besançon.

**Implication dans le programme STEFI : Porteuse du programme et investigatrice principale** (élaboration du protocole, passage devant les instances éthiques (comité de protection des personnes notamment), repérage et inclusion des entreprises et des salariés, recueil des données cliniques et prélèvements de fluides et d'huiles de coupe, analyse des données cliniques).

**Obtention de deux financements :** CNAMTS/ANSES 2008 : 20 k€, Appel d'offre interne CHU Besançon 2008 : 20 k€)

**Encadrement du Master 2 d'Adam Batchili** Spécialité « santé publique et environnement » option « Évaluation des risques environnementaux et professionnels ». (Soutenance le 23 juin 2009)

J'ai monté la cohorte STEFI (Santé au travail et fluides de coupe industriels) pour améliorer les connaissances sur la PHS du mécanicien, avec les **objectifs** suivants :

- Déterminer la prévalence de la contamination bactérienne et fongique des fluides de coupe recyclés
- Évaluer la prévalence des symptômes respiratoires chez salariés franc-comtois exposés aux fluides de coupes
- Mettre au point la détection précoce des contaminations bactériennes et fongiques par RT-qPCR

#### **Principaux résultats :**

Entre décembre 2008 et avril 2010, 379 salariés (aucun cas de suspicion de PHS n'a été identifié) travaillant dans 19 entreprises utilisant des fluides de coupes ont été inclus dans le projet permettant la réalisation de 180 prélèvements de fluides (122 prélèvements de fluides aqueux et

58 d'huiles entières). Les analyses microbiologiques des 180 prélèvements de fluides et huiles de coupes effectuées dans les entreprises du projet STEFI, dans lesquelles aucun cas de PHS n'avait été identifié, ont été comparées aux 165 prélèvements réalisés sur trois sites (tous dans l'industrie automobile) dans lesquels des cas de PHS avaient été diagnostiqués. La flore des fluides de coupes des entreprises du programme STEFI était caractérisée par une prédominance de bactéries à gram négatifs, la présence de ces dernières étant de plus associée à un plus fréquent usinage d'alliages contenant du chrome et du nickel (152).

Le projet a également permis la mise au point d'antigènes recombinants utilisables dans le diagnostic des PHS du mécanicien en lien avec une exposition à *Mycobacterium immunogenum* avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 83% après des tests réalisés sur les sérums de 14 patients atteints de PHS et 12 sujets asymptomatiques également exposés à *Mycobacterium immunogenum* (153)

### **Valorisation sous la forme de publications dans des revues à comité de lecture**

- Murat JB, Grenouillet F, Reboux G, Penven E, Batchili A, Dalphin JC, **Thaon I**, Millon L. Factors influencing the microbial composition of metalworking fluids and potential implications for machine operator's lung. *Appl Environ Microbiol.* 2012 Jan;78(1):34-41.
- Roussel S, Rognon B, Barrera C, Reboux G, Salamin K, Grenouillet F, **Thaon I**, Dalphin JC, Tillie-Leblond I, Quadroni M, Monod M, Millon L. Immuno-reactive proteins from *Mycobacterium immunogenum* useful for serodiagnosis of metalworking fluid hypersensitivity pneumonitis. *Int J Med Microbiol.* 2011 Feb;301(2):150-6.

### **Valorisation sous la forme de communications orales lors de congrès**

- Reboux G, Murat JB, Grenouillet F, Batchili A, Penven E, Roussel S, Rognon B, Dalphin JC, Millon L, **Thaon I**. Metalworking fluid exposure and respiratory disorders: contrast between automotive and micro-mechanics industries. International Conference of the American Thoracic Society. New Orléans (Etats-Unis), 2010. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: A4694.
- **Thaon I**, Penven E, Murat JB, Batchili A, Grenouillet F, Reboux G, Millon L, Dalphin JC. Contamination microbiologique des fluides de coupes en Franche-Comté. 24èmes Journées franco-suisse de Médecine et Santé au Travail. Fribourg (Suisse), le 16 et 17 juin 2011.

## **2. PHS chez les musiciens et contamination microbiologique des instruments à anche**

**Contexte :** En 1988, un premier cas de PHS chez un saxophoniste (154) a été publié. Puis en 2004 un cas autre de PHS chez un saxophoniste a été pris en charge en Belgique (publié ultérieurement- (141)) et en 2006 d'un cas de PHS chez une jeune hautboïste (cas non publié) pris en charge dans le service de pneumologie du Pr JC Dalphin.

J'ai mis en place en 2007 le protocole de recherche, le recueil de données d'une étude transversale chez les joueurs d'instruments à anche du conservatoire musique de Besançon visant

à étudier la contamination microbiologique des instruments et la présence de précipitines chez ces musiciens.

**Principaux résultats :** Quarante musiciens pratiquant un instrument à vent à anche (15 saxophones, 13 clarinettes, 5 hautbois, 7 bassons) ont été recrutés. Un examen clinique, des prélèvements mycologiques (instrument et lavage buccal) et une recherche de précipitines en double diffusion et électro synérèse vis-à-vis de 6 espèces fongiques isolées, incluant *Candida albicans*, ont été réalisées. La majorité des instruments était colonisée par un ou plusieurs champignons, principalement : *Rhodotorula mucilaginosa*, *Penicillium spp.* (Majoritairement *P. chrysogenum* et *P. citrinum*), *Phoma glomerata*, *Eurotium amstelodami*, *Candida parapsilosis* et *Fusarium oxysporum*. Des facteurs de développement de champignons liés à l'entretien ont été mis en évidence : l'absence de séchage systématique favorise la colonisation par les levures blanches ( $p < 0,01$ ), l'utilisation d'eau pour tremper l'anche accroît le développement de *Phoma glomerata* ( $p = 0,01$ ) et *Fusarium oxysporum* ( $p < 0,05$ ). Les analyses sérologiques n'ont pas montré de différences significatives de la sensibilisation entre les musiciens et une population témoin. Aucun cas de PHS n'a été détecté dans la population de musiciens recrutés. L'analyse des données microbiologiques a confirmé la contamination des instruments. Ces données microbiologiques ont été in fine reprises par le Dr Thierry Soumagne après mon départ pour Nancy. (155).

#### **Valorisation sous la forme d'une publication dans une revue à comité de lecture**

- Soumagne T, Reboux G, Metzger F, Roussel S, Lefebvre A, Penven E, De Vuyst P, **Thaon I**, Dalphin JC. Fungal contamination of wind instruments: Immunological and clinical consequences for musicians. *Sci Total Environ.* 2019 ; 646:727-34.

#### **Valorisation sous la forme d'une communication orale lors d'un congrès**

- Vacheyrou M, Metzger F, Reboux G, Lefebvre A, Roussel S, Grenouillet F, **Thaon I**, Dalphin JC. Etude de la colonisation en moisissures des instruments à vent à anche et des conséquences cliniques et immunologiques chez les musiciens. Congrès de la Société Française de Mycologie Médicale. – Paris 16 et 17 novembre 2007.

### **3. PHS et exposition au tourteau d'argan**

Comme évoqué précédemment, dans le paragraphe relatif aux ART en lien avec l'exposition à l'argan, suite à la découverte au CCPP à Nancy du 1<sup>er</sup> cas décrit dans la littérature de PHS chez des agents utilisant des tourteaux d'argan, j'ai contribué à la mise en place un dépistage de PHS chez un groupe de salariés d'une entreprise de fabrication de cosmétiques avec une stratégie d'identification des agents susceptibles d'être responsables d'une PHS qu'il s'agisse de contaminants microbiologiques ou d'agent protéiques. Au total, deux cas de PHS ont été mis en évidence avec un arc de sensibilisation contre du granulât et de la poudre de tourteau à l'argan. En revanche, aucun sujet n'a présenté de sensibilisation au produit fini représenté par l'huile argan stérile. *Bacillus Licheniformis* et un *Bacillus sp.* ont été isolés à partir de la poudre et du granulât, mais sans sensibilisation contre le *Bacillus* identifiée (119).

#### **Valorisation sous la forme d'une publication dans une revue à comité de lecture**

Paris C, Herin F, Reboux G, Penven E, Barrera C, Guidat C, **Thaon I**. Working with argan cake: a new etiology for hypersensitivity pneumonitis. BMC Pulm Med. 2015 Mar 6;15:18.

#### **Autres valorisations en lien avec la thématique générale des PHS :**

##### **Revues de la littérature dans des revues à comité de lecture**

- **Thaon I**, Reboux G, Moulonguet S, Dalphin JC. Les pneumopathies d'hypersensibilité en milieu professionnel Revue des Maladies Respiratoires 2006;23(6) :705-725.
- **Thaon I**, Reboux G, Moulonguet S, Dalphin JC. Les pneumopathies d'hypersensibilité en milieu professionnel. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2007 ;68 (5) :518-540

##### **Chapitres d'ouvrages :**

- Dalphin JC, Reboux G, Lefebvre A, **Thaon I**. Pneumopathies d'hypersensibilités. In : Aubier M. Crestani B, Fournier M, Mal H. Traité de pneumologie. Paris : Médecine-Science Flammarion ; 2009. P 1008-1020.
- Marescaux A, **Thaon I**, Dalphin JC. Les pneumopathies d'Hypersensibilités (PHS) professionnelles. In Bessot JB, Pauli G, Vandenplas O. L'asthme professionnel. Paris : Margaux orange : 2012. P 501-517
- Pairon JC, Brochard P, Clin B, Gehanno JF, Letourneux M, Paris C, **Thaon I**, Ameille J. Pathologies respiratoires professionnelles. In : Lemarié E et coll. La pneumologie par les preuves. 2013 p 445-525 (*j'ai traité les parties consacrées aux PHS*)

##### **Conférence invitée :**

- **Thaon I** et Gehanno JF. Les risques biologiques en milieu professionnel : effets sur la santé. Conférence scientifique internationale de l'INRS : Les risques biologiques. Nancy du 5 au 7 juin 2019. (*Le Pr Gehanno a traité les effets infectieux des risques biologiques j'ai traité les effets immuno-allergiques : asthme et surtout PHS*)

## **D. Autre exposition à un polluant atmosphérique : l'amiante et ses conséquences en termes de pathologies respiratoires, de cancers mais aussi d'atteinte à la santé mentale**

En 2011, ma mutation au sein de l'Université de Lorraine, m'a ensuite amenée à m'intéresser à l'impact sur la santé d'un autre polluant atmosphérique : l'amiante au travers de ma participation à l'étude de la cohorte française ARDCO. Je présenterai d'abord quelques éléments de contexte concernant l'amiante et ses effets sur la santé avant de présenter cette cohorte.

#### **Contexte :**

##### **Historique d'utilisation de l'amiante :**

Le terme d'amiante regroupe un ensemble de substances minérales naturelles de la famille de silicates fibreux (chrysotile, crocidolite, amosite, actinolite, anthophyllite et trémolite) ayant certaines propriétés physiques communes dont la résistance au feu d'où son synonyme « asbeste » (du latin *asbestos* incombustible). L'amiante a été largement utilisée dans le monde pendant plus d'une centaine d'années, avec des utilisations variées dans de multiples secteurs industriels et dans le secteur du bâtiment et des travaux publics sous des formes multiples (en vrac, sous forme d'amiante ciment, tissée...) (Allen et al., 2018). Depuis les années 1980, de nombreux pays ont totalement banni l'utilisation de l'amiante, (156–159), c'est le cas de la France depuis janvier 1997 (160). Cependant malgré les recommandations répétées conjointes de l'Organisation Mondiale de la santé et de l'Organisation Internationale du Travail depuis 2006, l'amiante est encore utilisée dans de nombreux pays dans le monde, ainsi en 2016, Marsili et al estimaient que plus de 80% de la population mondiale vivait dans des pays où l'utilisation d'amiante était encore autorisée. (161). De plus, en France, comme dans d'autres pays ayant banni son utilisation, il persiste encore des matériaux contenant de l'amiante dans de nombreux bâtiments construits avant l'interdiction. Ceci nécessite des précautions lors des travaux et la réalisation de travaux de désamiantage avant toute démolition. Au-delà de la prévention de toute nouvelle exposition, un autre enjeu existe : celui de la santé des personnes ayant pu être exposées antérieurement ; les pathologies liées à l'amiante ayant pour particularité de survenir des dizaines d'années après l'exposition. (162).

#### **Amiante et effets sur la santé :**

Dès la première partie du XXème siècle, (163), mais surtout dans les années 1950-1960, (164–169), des rapports de cas, souvent groupés, puis des études épidémiologiques font suspecter, chez les ouvriers exposés à l'amiante, un risque accru de fibroses pulmonaires spécifiques responsables d'insuffisances respiratoires graves (qui sont appelées asbestoses) mais également de cancers à types de mésothéliomes et de cancers bronchiques (170). Ces données ont amené le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)<sup>3</sup> à classer, en 1977, l'amiante comme agent cancérigène certain pour l'Homme (groupe 1) pour la survenue de mésothéliomes et de cancers du poumon. Par la suite en 1989, lors de la dernière évaluation des effets cancérigènes de l'amiante par un groupe de travail du CIRC, ce dernier a confirmé l'excès de risque de mésothéliomes et des cancers broncho-pulmonaires en lien avec toutes les variétés d'amiante mais également de cancers du larynx et de l'ovaire (171,172). A la même époque, le CIRC avait également signalé l'existence d'un niveau de preuves, jugé comme limité, concernant les risques de cancer du pharynx, de cancer de l'estomac et de cancer colorectal après exposition à l'amiante. Aujourd'hui encore le rôle des expositions à l'amiante dans la survenue d'autres cancers (173,174) notamment de cancers digestifs (œsophage, estomac, colon et rectum) (175–178) reste discuté.

Il est à noter que parmi les différents cancers pour lesquels le lien avec les expositions à l'amiante est avéré, les mésothéliomes malins présentent une particularité : l'amiante constitue, à ce jour, le seul facteur de risque avéré de mésothéliomes (162). De plus le délai écoulé entre le début de l'exposition et le diagnostic est souvent de plusieurs dizaines d'années (162). Les données de 60 ans de suivi du registre australien des mésothéliomes publiées récemment font ainsi état d'un délai médian entre le début de l'exposition de l'amiante de 47 ans (extrêmes allant de 38 à 55 ans après le début de l'exposition) (179). Les mésothéliomes malins, sont des tumeurs qui se développent dans les séreuses – c'est à dire les enveloppes de certains organes : la plèvre qui enveloppent les poumons, le péritoine autour des organes de la cavité abdominale, le péricarde autour du cœur et exceptionnellement la vaginale testiculaire (162). Les mésothéliomes les plus fréquents sont ceux de la plèvre : par exemple dans le registre australien suscitait 94% des mésothéliomes étaient des mésothéliomes pleuraux (179). Cependant tous les mésothéliomes,

---

<sup>3</sup> Agence de l'Organisation Mondiale de la Santé basée à Lyon, en anglais International Agency on Cancer Research (IARC)

restent des tumeurs rares. Ainsi dans une étude récente, le CIRC évaluait le nombre de nouveaux cas de mésothéliomes survenus, dans le monde, au cours de l'année 2020, à un peu plus de 30 000 nouveaux cas soit moins de 0,2% du nombre total de nouveaux cancers diagnostiqués cette année-là (dont l'estimation dépassait les 19 millions) (180). En 2017, en France, la fraction de risque attribuable (FRA)<sup>4</sup> aux expositions professionnelles à l'amiante pour les mésothéliomes a été évaluée, chez les hommes à 83,1 % (Intervalle de Confiance (IC) à 95% de 76,6 à 89,6), correspondant à 689 cas (IC à 95 % 635 à 743) parmi les 829 nouveaux cas de mésothéliomes, et chez les femmes à 41,7% (IC à 95% 29,3 à 54,1), correspondant à 160 cas (IC à 95% 112 à 209) parmi les 384 nouveaux cas (181). Du fait de leur rareté, les mésothéliomes, bien que très souvent liés aux expositions à l'amiante, notamment dans le cas des mésothéliomes pleuraux, ne sont donc pas les cancers les plus souvent rencontrés chez les sujets ayant été exposés à l'amiante. Les cancers les plus souvent observés chez ces sujets sont des cancers du poumon (également appelé cancer broncho-pulmonaire). L'étude citée précédemment, Marant et al évaluait, pour l'année 2017, le nombre de nouveaux cas de cancers du poumon attribuables aux expositions professionnelles à l'amiante à 1373 cas (IC 95% 862 à 1974) avec une FRA évaluée à 4,6 % (IC à 95% 2,9 à 6,6) sur un total de 30 097 nouveaux cas de cancers du poumon. Chez les femmes, pour la même année, le nombre de nouveaux cas de cancers du poumon attribuables aux expositions professionnelles à l'amiante était évalué à 105 cas (IC 95% 66 à 153) avec une FRA évaluée à 0,7 % (IC à 95% 0,5 à 1,1) sur un total de 14365 de nouveaux cas de cancer du poumon. De façon générale (tous facteurs de risques confondus), les cancers du poumon sont des cancers beaucoup plus fréquents que les mésothéliomes. Dans l'étude du CIRC, déjà citée plus de 2,2 millions de cas de cancers du poumon ont été diagnostiqués dans le monde en 2020 (180). Dans cette étude le cancer du poumon était la 1<sup>ère</sup> cause de cancers chez les hommes et la 3<sup>ème</sup> cause de cancers chez les femmes après les cancers du sein et les cancers colorectaux (180). Contrairement aux mésothéliomes malins, de très nombreux facteurs de risques ont été identifiés pour les cancers du poumon et le tabagisme actif reste cependant le principal facteur de risque des cancers du poumon (182). Le CIRC retient ainsi des risques avérés de cancers bronchiques pour des facteurs environnementaux (tabagisme passif, pollution de l'air extérieur, exposition au radon...) et pour de nombreux cancérrogènes rencontrés en milieu professionnel dont l'amiante mais également la silice (présents dans le sable, ou les pierres), les hydrocarbures aromatiques polycycliques issus des dérivés de houille, les gaz d'échappement de moteurs Diesel, les chromates, le béryllium, la cadmium, l'arsenic, les fumées de soudage...(183). En France, Marant et al ont évalué, la FRA de l'ensemble des expositions professionnelles dans les cancers bronchiques en 2015 à 19,3% chez les hommes et 2,6% chez les femmes (184). Outre un risque accru en cas d'exposition à l'amiante, avec des délais de survenue souvent longs après l'exposition, les mésothéliomes et les cancers du poumon ont également en commun des pronostics qui restent parmi les plus défavorables de tous les cancers même si des progrès thérapeutiques récents ont permis une amélioration des taux de survie, notamment pour le cancer du poumon. Aux États Unis pour la période 2012 à 2018, le taux de survie à 5 ans était de 12 % pour les patients atteints de mésothéliomes pleuraux malins (185). En France, les données du programme national de surveillance du mésothéliome pour la période 1998 à 2017 font état d'une durée médiane de survie de 12 mois chez les hommes et de 13 mois chez les femmes (186). Les données du registre australien des mésothéliomes font état de façon

---

<sup>4</sup> Les FRA correspondent à la proportion de cas de maladie qui peuvent être attribués à une exposition et qui auraient donc pu être évités en l'absence d'exposition. Du fait du mode de calcul des FRA qui prend en compte la proportion de la population étudiée exposée à la ou aux substances étudiées, les FRA sont différentes chez hommes et chez les femmes. En effet la proportion de la plupart des expositions professionnelles, notamment à des cancérrogènes, diffère chez les hommes et les femmes du fait de différences entre la répartition des métiers exercés en fonction du genre. Les FRA pourront donc également différer d'un pays à l'autre ou au cours du temps en fonction.

similaire d' une médiane de survie de 298 jours (179) Concernant le cancer du poumon, aux États Unis pour la période 2012 à 2018, le taux de survie à 5 ans était de 28 % pour les patients atteints de cancers du poumon non à petites cellules et de 7% pour ceux atteints de cancers du poumon à petites cellules, avec des variations notables selon le stade d'extension de la tumeur au diagnostic (187). En France, pour les cancers diagnostiqués entre 2010 et 2015 le taux de survie à 5 ans était de 20 % selon l'Institut National du Cancer (188).

Les expositions à l'amianté sont également responsables de la survenue de pathologies non cancéreuses telles que des plaques pleurales, des épaissements de la plèvre viscérale, les pleurésies bénignes asbestosiques ou les asbestoses (189,190). Les plaques pleurales sont des pathologies bénignes, le plus souvent asymptomatiques et donc uniquement mise en évidence lors d'une radiographie ou, plus souvent, lors d'un scanner thoracique. Les asbestoses en revanche sont une forme de PID fibrosante, de sévérité variable pouvant conduire à une insuffisance respiratoire parfois mortelle.

Tous types de pathologies confondus, plusieurs études ont estimé que, dans le monde, chaque année, le nombre de décès, en lien avec des pathologies liées à l'amianté, serait supérieur à 250000 (163,191,192).

Sur le plan médico-social, en France, les patients présentant des mésothéliomes, des cancers bronchiques, des asbestoses, des plaques pleurales ou d'autres atteintes pleurales en lien avec des expositions professionnelles antérieures peuvent, depuis plusieurs décennies, faire l'objet de reconnaissances en maladies professionnelles en lien avec les tableaux de maladies professionnelles n° 30 et 30 bis dans le régime général et n° 47 et 47 bis dans le régime agricole. Plus récemment en 2023, sont apparus deux nouveaux tableaux de maladie professionnelle permettant l'indemnisation des cancers du larynx et des cancers des ovaires (tableaux 30 ter du régime général et 47 ter du régime agricole). La parution de ces nouveaux tableaux fait suite au rapport de l'ANSES paru en Janvier 2022, qui suggérait la création d'un tableau de maladie professionnelle permettant également la reconnaissance des cancers de l'ovaires et du larynx en lien avec les expositions professionnelles à l'amianté (193). Il existe par ailleurs, depuis le début des années 2000, la possibilité pour les personnes présentant une pathologie en lien avec une exposition à l'amianté, d'origine professionnelle mais aussi extraprofessionnelle, ainsi que pour leurs ayants-droits d'obtenir une réparation financière intégrale de leur préjudice auprès du Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amianté (FIVA) (194).

### **Présentation de la cohorte ARDCo (Asbestos Related Disease COhort) :**

Compte tenu de l'impact sur la santé des expositions à l'amianté, le repérage des personnes ayant été exposées à l'amianté et la surveillance médicale pouvant leur être proposée ont fait l'objet, en France, de premières recommandations à l'issue d'une Conférence de Consensus de organisée à la demande du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité en janvier 1999 (195).<sup>5</sup>

Dans les suites de ces premières recommandations, une étude expérimentale multirégionale sur le suivi des personnes retraitées ou inactives ayant été exposées à l'amianté a été mise en place à la demande de la Direction des Relations du Travail du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité et la Direction des Risques Professionnels de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Saliés (CNAM-TS) : le programme expérimental SPP-A/APEX.

Ce programme a permis la constitution de la cohorte française ARDCO (Asbestos Related Disease COhort). Le suivi cohorte ARDCO dont la coordination scientifique nationale est assurée par le Pr Jean-Claude Pairon (GEIC<sub>20</sub> Team, INSERM U955, Créteil) vise, au travers de programmes

---

<sup>5</sup> Ces recommandations ont ensuite été actualisées et complétées en 2010, à la suite d'une commission d'audition qui a élaborées de nouvelles recommandations de bonne pratiques médicales relatives au suivi post professionnel après exposition à l'amianté

successifs de suivi, à évaluer notamment l'incidence et la mortalité par cancers dans la cohorte ARDCO en relation avec les caractéristiques de l'exposition à l'amiante et l'existence de maladies bénignes liées à l'amiante (plaques pleurales en particulier), et à évaluer les pathologies pleurales et parenchymateuses bénignes.

Le programme initial SPP-A/APEX a été mis en place de 2002 à 2005 dans quatre régions françaises (Aquitaine, Haute et Basse Normandie et Rhône-Alpes). Le recrutement s'est effectué *via* une information diffusée par différents canaux, notamment par voie de média, et par un contact individuel des personnes éligibles qui avaient été identifiées dans les bases de l'Assurance Maladie. Globalement, 20157 sujets ont demandé à bénéficier du dispositif de surveillance post-professionnelle mis en place, 16885 sujets ont renvoyé un questionnaire d'évaluation des expositions professionnelles. La cohorte ARDCO a inclus initialement les sujets pour lesquels l'analyse des calendriers professionnels par des hygiénistes industriels, a permis de retenir une exposition professionnelle à l'amiante et d'estimer un calcul de leur exposition cumulée. A l'inclusion elle comprenait plus de 90 % d'hommes et l'âge à l'inclusion était supérieur à 60 ans pour 77% des sujets participants. Les données disponibles au sein de la cohorte ARDCO comprennent notamment :

- des caractéristiques sociodémographiques générales (sexe, âge...) et des données relatives au tabagisme ;
- des évaluations des expositions à l'amiante mais également à d'autres particules (silice, fibres céramiques réfractaires, laines minérales et ciment...), ces évaluations ont été effectuées par des hygiénistes industriels à partir des calendriers professionnels (dates d'emplois, secteurs d'activité et poste de travail)
- des données issues de l'assurance maladie relatives aux Affections de Longue Durée (ALD) et aux Maladies Professionnelles (MP) ;
- des données relatives à la mortalité issues du CEPI DC de l'Inserm ;
- des données issues de registres de cancer dans les régions couvertes (registre des départements du Calvados, de la Manche, de la Gironde et de l'Isère) ;
- pour une partie de la cohorte des scanners thoraciques relus par des radiologues experts, suivant une procédure standardisée et indépendante : 5825 avaient bénéficié d'un scanner thoracique dans le cadre du programme SPP-A/APEX entre 2004 et 2005, parmi eux 2350 sujets ont bénéficié d'un second scanner entre 2010 et 2012 et 1340 sujets d'un 3<sup>ème</sup> scanner entre 2016 et 2018 ;
- pour une partie des sujets de la cohorte ayant bénéficié d'un suivi par scanner thoracique des données relatives à la santé mentale et à la santé perçue (uniquement pour les sujets de haute et basse Normandie ayant bénéficié d'un premier scanner entre 2004 et 2005, puis pour les sujets, de toutes les régions, ayant bénéficié d'un scanner entre 2010 et 2012).

Des financements successifs de la CNAM-TS, du Ministère du travail et de l'Anses (ANSES 07-CRD-51, EST 2006/1/43, EST 2009/68), ont permis, depuis lors, le suivi de la cohorte dans le cadre des programmes ARDCO1 (2007/2010), ARDCO2 (2010/2012), ARDCO3(2012/2015), ARDCO4 (2016/2018), ARDCO5 (2019/2021) et ARDCO6 (2022/2025).

**La constitution et le suivi de cette cohorte a mobilisé et mobilise la participation de multiples acteurs notamment :**

- dans les structures régionales de coordination (SRC) d'Aquitaine (coordination Pr P Brochard) et de Basse & Haute Normandie, réunies au sein d'une structure unique en Basse Normandie (coordination Pr B Clin-Godard), la coordination pour la région Rhône-Alpes est assurée par l'IMTPIF (Pr JC Pairon)
- le Pr C Paris (Equipe INGRES Université de Lorraine puis CHU de Rennes)



- au sein de l'équipe des experts radiologues relecteurs est coordonnée par le Pr F Laurent (CHU Bordeaux et INSERM Centre 1045).

- En collaboration avec les registres des cancers des départements du Calvados (Pr G Launoy), de la Gironde (Dr G Coureau), de l'Isère (Dr M Colonna) et de la Manche (Pr G Launoy),

**Contribution personnelle aux travaux de recherche menés à partir de la cohorte ARDCO :**

- Je suis **responsable de la thématique « santé mentale, santé perçue et qualité de vie » de la cohorte.**
- J'ai **co-encadré la thèse d'université d'I. Mouchetrou Njoya et encadré le Master 2 de E. Siefert et deux thèses d'exercice de médecine de D. Riblier et C. Goedert.**
- Je **contribue à l'analyse de données et l'interprétation de données de plusieurs études d'ARDCO** et à plusieurs publications ayant principalement pour objectif d'évaluer l'impact somatique des expositions à l'amiante

### **1. Atteintes à la santé physique (cancers) en lien avec les expositions à l'amiante dans la cohorte ARDCO**

Le suivi de l'incidence et de la mortalité de différents cancers au sein de la cohorte ARDCO a notamment pour objectif de rechercher des associations entre exposition à l'amiante et d'autres cancers que ceux pour lesquels l'existence d'un lien est déjà établie (mésothéliome, cancer du poumon, cancer du larynx ou cancer de l'ovaire). La mise en évidence d'une association entre les caractéristiques d'exposition à l'amiante (indice cumulé d'exposition (ICE), temps écoulé depuis la 1<sup>ère</sup> exposition (TEPE) ou la dernière exposition) sont en faveur d'un possible lien entre les expositions à l'amiante et ces cancers.

#### **• Cancer du côlon et du rectum :**

**L'étude ARDCO-Nut** (196) avait pour objectif d'analyser chez les sujets d'ARDCO, l'incidence de cancers du côlon et du rectum durant les 10 ans suivant l'inclusion (Données de prise en charge en ALD pour cancer du côlon ou au rectum jusqu'à avril 2014) en fonction des caractéristiques de l'exposition à l'amiante notamment l'ICE et TEPE. Les analyses ont été conduites d'une part chez les 14515 hommes inclus lors de la constitution de la cohorte et d'autres part les 3579 hommes ayant répondu au recueil, en 2011/2012 de données complémentaires relatives à divers facteurs de risques de cancer colorectal (IMC, activité physique, polypose adénomateuse familiale, antécédents familiaux de cancer colorectal, consommation d'alcool et de viande rouge). Ces derniers constituent le sous-groupe ARDCO-Nut. Sur l'ensemble de la cohorte, le risque de survenue de cancer du côlon augmente façon significative, après ajustement sur le tabagisme, avec l'augmentation de l'ICE à l'amiante (Hazard ratio (HR) = 1,14 ; IC 95% [1,04 à 1,26] pour une augmentation d'une unité du ln de l'ICE) et chez les sujets dont le TEPE à l'inclusion est compris entre 20 et 40 ans par rapport au groupe de référence (TEPE < 20 ans) : HR = 4,67 ; IC 95% [1,92 à 11,46]. Il diminue significativement chez les sujets dont le TEPE est supérieur à 60 ans par rapport au groupe de référence (HR = 0,26 ; IC 95% [0,10 à 0,70]). Les analyses conduites dans le sous-groupe ARDCO-Nut retrouvent une augmentation significative du risque de survenue de cancer du côlon chez les sujets pour lesquelles le TEPE est compris entre 20 et 40 ans par rapport au groupe de référence (HR = 11,45 ; IC 95% [1,21 à 108,44]) après ajustement sur le tabagisme, l'IMC, l'activité physique, la polypose adénomateuse familiale, les antécédents familiaux de cancer colorectal, la consommation d'alcool et de viande rouge, mais sans association avec le ln-ICE. Concernant le cancer du rectum on retrouve également uniquement un risque de survenue accru chez les sujets dont le TEPE est compris entre 20 et 40 ans par rapport au groupe de référence

(TEPE <20 ans) HR = 4,57 ; IC 95% [1,14 à 18,27] sans association avec le ln-ICE, dans les analyses conduites sur l'ensemble de la cohorte. Compte tenu du faible cas de cancer retrouvés ces résultats doivent toutefois être interprétés avec précautions.

#### • **Cancers de l'œsophage**

La mortalité et l'incidence des cancers de l'œsophage au cours des premières années du suivi de la cohorte ont été analysées, chez les hommes, en fonction de caractéristiques des expositions à l'amiante. Concernant la mortalité par cancer de l'œsophage (de 2004 à fin décembre 2012), une association a été mise en évidence entre le risque de décès par cancer de l'œsophage et l'ICE à l'amiante, après ajustement sur le tabagisme et le TEPE (HR = 1,40 ; IC 95% [1,12 à 1,75] pour une augmentation d'une unité du ln de l'ICE). De façon similaire pour l'incidence des cancers de l'œsophage entre 2004 et 2015, une association, presque significative a été mise en évidence, entre le risque de survenue d'un cancer et l'ICE, après ajustement sur le tabagisme et le TEPE (HR = 1,26 ; IC 95% [1,00 à 1,58] pour une augmentation d'une unité du ln de l'ICE) (197).

#### • **Cancers de la tête et du cou (hors cancer du larynx)**

De façon similaire, la mortalité et l'incidence des cancers de la tête ou du cou (hors cancer du larynx) entre 2004 et 2019 ont été étudiées en fonction des caractéristiques de l'exposition à l'amiante. Là encore, une association a été retrouvée entre le risque de décès par cancer de la tête ou du cou et l'ICE à l'amiante, après ajustement sur le tabagisme et sur le TEPE (HR = 1,03 ; IC 95% [1,01 à 1,06] pour une augmentation de l'ICE de 10 fibres.année/mL). De plus, une association semble exister entre le risque de survenue d'un cancer de la tête ou du cou et l'ICE à l'amiante, après ajustement sur le tabagisme et sur le TEPE (HR = 1,02 ; IC 95% [1,00 à 1,04] pour une augmentation de l'ICE de 10 fibres.année/mL) (198).

#### **Valorisation sous la forme de publications dans des revues à comité de lecture**

- Paris C, **Thaon I**, Héryn F, Clin B, Lacourt A, Luc A, Coureau G, Brochard P, Chamming's S, Gislard A, Galan P, Hercberg S, Wild P, Paireon JC, Andujar P. Occupational Asbestos Exposure and Incidence of Colon and Rectal Cancers in French Men: The Asbestos-Related Diseases Cohort (ARDCo-Nut). *Environ Health Perspect.* 2017 Mar;125(3):409-415.
- Clin B, **Thaon I**, Boulanger M, Brochard P, Chamming's S, Gislard A, Lacourt A, Luc A, Ogier G, Paris C, Paireon JC. Cancer of the esophagus and asbestos exposure. *Am J Ind Med.* 2017 Nov;60(11):968-75.
- Clin B, Gramond C, **Thaon I**, Brochard P, Delva F, Chamming's S, Gislard A, Laurent F, Paris C, Lacourt A, Paireon JC. Head and neck cancer and asbestos exposure. *Occup Environ Med.* 2022 Oct;79(10):690-6.

#### *Article soumis*

- Delva F, Gramond C, **Thaon I**, Lacourt A, Brochard P, Benoist J, Gislard A, Paris C, Andujar P, Clin B, Paireon JC. Occupational co-exposure to mineral particles and risk of lung cancer and mesothelioma. Soumis à *Thorax* en juin 2024 – demande de révision reçue en octobre 2024

#### **Valorisation par des communications orales lors de congrès**

- Paris C, Herin F, Clin B, Luc A, Gislard A, Brochard P, Wild P, **Thaon I**, Pairon JC Asbestos exposure and digestive cancers: Preliminary findings from the French asbestos related disease cohort (ARDCO) program. International Conference on Monitoring and Surveillance of Asbestos-Related Diseases 2014. Espoo (Finland), 11 au 13 février 2014.
- Paris C, **Thaon I**, Hérin F, Clin-Godard B, Luc A, Coureau G, Brochard P, Chamming's S, Gislard A, Galan P, Hercberg S, Wild P, Andujar P, Pairon JC. Exposition à l'amiante et cancer colorectal : résultats de la cohorte ARDCO (Asbestos-Related Diseases COhort). 34ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Paris, 21 au 24 juin 2016. *Abstract in Arch Mal Prof Environ.* 2016 ; 77(3) : 498.
- Clin B, **Thaon I**, Boulanger M, Brochard P, Chamming's S, Gislard G, Lacourt A, Luc A, Ogier G, Paris C, Pairon JC, Liens entre cancer de l'œsophage et exposition professionnelle à l'amiante : étude au sein de la cohorte ARDCo, 35ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Marseille du 5 au 7 juin 2018. *Abstract in Arch Mal Prof Environ.* 2018 ; 79(3) : 397-8.

## 2. Atteintes à la santé physique (plaques pleurales) en lien avec les expositions à l'amiante dans la cohorte ARDCO

Comme indiqué précédemment, une fraction de la cohorte ARDCO a bénéficié d'un suivi itératif par scanners thoraciques avec relectures standardisées. L'analyse de ces scanners a notamment permis de mieux comprendre (1) l'impact de la présence de plaques pleurales sur le risque de survenue de cancer bronchiques, (2) l'impact dans la survenue des plaques pleurales des caractéristiques d'exposition à l'amiante (ICE et TEPE) mais également le rôle éventuel des co-expositions et enfin (3) d'améliorer le diagnostic tomodensitométrique de plaques pleurales grâce à des innovations technologiques.

### Principaux résultats :

Le suivi de l'incidence des cancers bronchiques a permis de confirmer, qu'à niveau d'exposition cumulée équivalent (ICE), la présence de plaques pleurales est associée à un risque accru de survenue d'un cancer bronchique chez les sujets non-fumeurs (HR = 3,03 ; IC 95% [1,04 à 9,04] (199). *A noter que l'impact éventuel de la présence de plaques pleurales sur le risque de cancer bronchique n'avait jamais été observé avant 2014 lors d'une première période de suivi de la cohorte ARDCO (200).*

Deux autres études ont permis de mieux comprendre les facteurs associés à la survenue de plaques pleurales chez les sujets ayant été exposés à l'amiante. L'une suggère le rôle possible de l'exposition à d'autres fibres minérales dans la survenue des plaques pleurales (201). Elle a mis en évidence, après ajustement sur l'ICE à l'amiante, une association entre la présence de plaques pleurales et l'ICE aux laines de verre (OR =1.44 [1.22-1.70] avec une relation doses effets en fonction des quartiles de l'ICE aux laines de verre). Elle retrouve également, après ajustement sur l'ICE à l'amiante, une possible association entre plaques pleurales et exposition forte aux fibres céramiques réfractaires (OR pour le quartile le plus élevé de l'ICE aux fibres céramiques réfractaires (OR= 1,29, IC 95% [1,00 à 1,67]) (201). L'autre (202) a permis de préciser l'impact de l'ICE, du TEPE mais aussi du temps écoulé depuis la dernière de l'exposition (TEDE) à l'amiante. Elle met en évidence une augmentation du risque de survenue de plaques pleurales avec l'augmentation du TEPE à l'amiante après ajustement sur l'ICE mais également une diminution du risque de survenue de plaques pleurales avec l'augmentation du TEDE à l'amiante.

Enfin l'utilisation des données ARDCo a permis de mettre en lumière, la place des innovations technologiques telle que le « machine learning » (ou apprentissages automatiques) pour une meilleure identification et quantification des plaques pleurales sur des scanners thoraciques (203,204).

### Valorisation sous la forme de publications dans des revues à comité de lecture

- Laurent F, Benlala I, Dournes G, Gramond C, **Thaon I**, Clin B, Brochard P, Gislard A, Andujar P, Chammings S, Gallet J, Lacourt A, Delva F, Paris C, Ferretti G, Pairon JC. Interstitial Lung Abnormalities Detected by CT in Asbestos-Exposed Subjects Are More Likely Associated to Age. *J Clin Med*. 2021 Jul 15;10(14):3130.
- Benlala I, De Senneville BD, Dournes G, Menant M, Gramond C, **Thaon I**, Clin B, Brochard P, Gislard A, Andujar P, Chammings S, Gallet J, Lacourt A, Delva F, Paris C, Ferretti G, Pairon JC, Laurent F. Deep Learning for the Automatic Quantification of Pleural Plaques in Asbestos-Exposed Subjects. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 27;19(3):1417.
- Gallet J, Laurent F, Paris C, Clin B, Gislard A, **Thaon I**, Chammings S, Gramond C, Ogier G, Ferretti G, Andujar P, Brochard P, Delva F, Pairon JC, Lacourt A. Pleural plaques and risk of lung cancer in workers formerly occupationally exposed to asbestos: extension of follow-up. *Occup Environ Med*. 2022 Oct ; 79 (10) 706-712.
- Paris C, **Thaon I**, Laurent F, Saade A, Andujar P, Brochard P, Benoist J, Clin B, Ferretti G, Gislard A, Gramond C, Wild P, Lacourt A, Delva F, Pairon JC. Pleural plaques and the role of exposure to mineral particles in the Asbestos Post-Exposure Survey. *Chest*. 2023, 164(1), 149-158.
- Menant M, Benlala I, **Thaon I**, Andujar P, Benoist J, Brochard P, Christos C, Clin B, Gislard A, Gramond C, Laurent F, Paris C, Pairon JC, Delva F. Relationships between asbestos exposure and pleural plaques: dose and time effects using fractional polynomials. *Occup Environ Med*. 2024 Jun 26:oemed-2023-108975. doi: 10.1136/oemed-2023-108975. Online ahead of print.

### Valorisation par des communications affichées lors de congrès

- Pairon JC, Clin B, Brochard P, Ameille J, Andujar P, Baron J, Chamming's S, Chouaïd C, Ferretti G, Galateau-Salle F, Gislard A, Gramond C, Lacourt A, Laurent F, Luc A, **Thaon I**, Wild P, Paris C. Programme multirégional de suivi post-professionnel après exposition à l'amiante : plaques pleurales et risque de cancers respiratoires, 34ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Paris du 21 au 24 juin 2016. *Abstract in Arch Mal Prof Environ*. 2016 ; 77(3) : 510.

### 3. Étude de la balance coût/efficacité d'un dépistage du cancer bronchique à partir du suivi des sujets fumeurs dans la cohorte ARDCO

Les données d'incidence du cancer bronchique observées au sein de la cohorte ARDCO, ont permis à l'aide d'une modélisation de Markov d'étudier la balance coût/efficacité d'un dépistage du cancer bronchique par scanner thoracique faible dose chez des sujets fumeurs ayant été fortement exposés à l'amiante. Cette étude a permis de montrer qu'un dépistage par scanner

thoracique tous les 2 ans était préférable à un dépistage par un scanner annuel en prenant en compte le ratio incrémental coût-efficacité<sup>6</sup> (205).

#### **Valorisation sous la forme d'une publication dans une revue à comité de lecture**

- Gendarme S, Pairon JC, Andujar P, Laurent F, Brochard P, Delva F, Clin B, Gislard A, Paris C, **Thaon I**, Goussault H, Canoui-Poitrine F, Chouaïd C. Cost-Effectiveness of an Organized Lung Cancer Screening Program for Asbestos-Exposed Subjects. *Cancers (Basel)* 2022 Aug 24;14(17):4089.

#### **4. Impact de l'exposition à l'amiante et des pathologies liées à l'amiante sur la santé mentale chez des sujets inclus dans un projet de surveillance post-professionnelle : application au sein de la cohorte ARDCO**

Au-delà du coût/efficacité de la mise en place d'un protocole de dépistage chez des sujets ayant été exposés à un agent cancérigène tel que l'amiante, l'équipe ARDCO a été amenée à s'interroger, dès la mise en place du programme SPPA-APEX, sur l'impact psychologique éventuel de ce dépistage. Au sein de la cohorte ARDCO, une première évaluation de l'impact psychologique a donc été mise place, en 2005, sur une partie des sujets de la cohorte (ceux de Normandie) par le Pr C. Paris avec l'aide de Mme M. Maurel. A partir mon intégration au consortium ARDCO en 2012 j'ai ensuite pris en charge le développement de cette thématique.

**Les principales hypothèses développées** dans cette thématique sont les suivantes :

- la perception des risques liés à l'amiante par les personnes, y ayant été exposées pourrait avoir un impact sur leur santé psychologique en lien avec un vécu d' « épée de Damoclès » à l'idée de voir survenir, des années après l'exposition, un cancer, ce d'autant, comme je l'ai indiqué en préambule que les pronostics de la plupart des cancers liées à l'amiante sont défavorables ; la perception des risques liés à l'amiante pourrait également avoir un impact sur la perception de leur état de santé de façon plus générale, et sur leur qualité de vie.
- la participation à un dépistage par scanner thoracique pourrait également avoir un impact sur la santé psychologique des participants en lien avec une anxiété anticipatrice avant l'obtention des résultats mais également après l'obtention des résultats, notamment en cas de découverte d'anomalies pleurales bénignes en lien avec l'exposition à l'amiante (plaques pleurales notamment), de nodules pulmonaires d'évolution imprévisibles.

#### **Contexte scientifique relatif à l'impact sur la santé mentale et la perception des risques liés aux expositions à l'amiante (antérieur au début des travaux personnels en 2012)**

Les publications relatives à la santé psychologique des personnes ayant été exposées à l'amiante, en lien avec leur information sur les risques liés aux expositions à l'amiante et des actions de dépistage étaient peu nombreuses. Il semble toutefois y avoir une évolution des observations rapportées entre les publications initiales datant des années 1980 et celles parues à partir de la fin de années 1990 et dans les années 2000. Cette évolution est possiblement à mettre

---

<sup>6</sup> Dans le cadre de l'évaluation d'un dépistage ou d'une technique médicale les gains en terme de santé et les coûts induits sont mis en regard par le calcul d'un ratio incrémental coût-efficacité exprimant un coût par année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie

en parallèle avec l'évolution progressive des politiques publiques dans différents pays (passage d'une interdiction progressive de certaines utilisations à la fin des années 1970 à des interdictions totales d'utilisations) (158) mais aussi l'accentuation de la diffusion dans la population générale, via les médias, d'informations relatives aux risques liés à l'amiante et au nombre croissant de cas de mésothéliomes, témoin différé de l'utilisation croissante de l'amiante après la seconde guerre mondiale (206).

**Ainsi la fin des années 1970 et dans les années 1980** : les premières campagnes d'information sur les risques liés à l'amiante suivies de dépistage d'asbestoses chez des ouvriers ayant été très exposés ne semblaient pas montrer d'impact sur la santé mentale. Comme indiqué au début du paragraphe II3, à la fin des années 1970, les données scientifiques parues depuis les années 1950 ont abouti en 1977 à la classification de l'amiante par le CIRC en cancérigène certain. Certains pays ont commencé à réglementer certaines utilisations de l'amiante. La France a notamment interdit les flocages et calorifugeages contenant de l'amiante à partir de 1978. Mais de nombreuses utilisations étaient alors encore autorisées. C'est à cette période que les salariés exposés à l'amiante ont commencé à être informés des risques qu'ils encouraient. Ainsi au début des années 1980, Lebovits et al ont interrogé sur leurs connaissances des risques liés à l'amiante 28 patients présentant un mésothéliome et pour lesquels ils avaient identifié une exposition professionnelle antérieure à l'amiante. Chez ces patients la médiane du temps écoulé entre la première exposition et le diagnostic était de 37 ans (allant de 17 à 56 ans). Cependant la moitié d'entre eux, déclaraient n'avoir été informés des risques liés à l'amiante que dans les 2 ans ayant précédé le diagnostic et même, pour 6 d'entre eux, qu'au moment du diagnostic (207). Selon Meyerowitz, une controverse se serait alors développée à cette période aux Etats Unis quant à l'opportunité d'informer les salariés de leur exposition passée du fait de possibles effets délétères psychologiques de ces informations (208). Plusieurs équipes ont cependant publié dans cette période des travaux, ne retrouvant pas d'altération notable de la santé psychologique après information des salariés et/ ou mise en place d'actions de dépistage. En 1983, Lowinger a interrogé un échantillon de 230 sujets d'une cohorte de 2270 ouvriers de l'industrie navale ayant bénéficié, cinq ans, auparavant d'une information sur les risques liés à l'amiante et d'un dépistage de l'asbestose par radiographie. Il n'a constaté aucune augmentation significative des troubles émotionnels, de la consommation d'alcool, ou de la dépression après notification du risque. (209). En 1984, Houts et Mc Dougall ont comparé la santé mentale d'ouvriers dans une verrerie ayant bénéficié 5 ans plus tôt d'une information sur les risques liés à leur exposition l'amiante, dont 22 présentaient une asbestose et 111 ne présentaient pas d'asbestose avec les 137 ouvriers d'une seule usine similaire, dans le même Etat, n'ayant pas reçu d'information sur les risques liés à l'amiante. Aucune différence significative entre les trois groupes n'a été retrouvée en ce qui concerne la santé mentale, la consommation de médicaments ou le recours à une aide psychologique. Cependant, l'état de santé était perçu comme significativement moins bon par les sujets atteints d'une asbestose et les sujets informés non malades, par rapport aux sujets n'ayant pas été informés (210). De façon similaire Lebovits et al ont comparé 111 calorifugeurs et isolateurs thermiques ayant été exposés à l'amiante avec 48 ouvriers du service postal sans exposition à l'amiante. Ils n'ont pas retrouvé de différence en termes de troubles psychologiques et une perception similaire du contrôle de la santé entre les sujets ayant été exposés à l'amiante et les ouvriers du service postal. (211,212). Et en 1986, Meyerowitz et al ont étudié les réactions d'ouvriers d'une usine de fabrication d'isolants acoustiques ayant reçu une lettre les informant de leurs antécédents d'exposition à l'amiante et de la possibilité de participer à un dépistage de l'asbestose. Ils n'ont pas mis en évidence de réactions différentes entre les ouvriers qui déclaraient avoir découvert, avec cette lettre, leurs antécédents d'exposition et les risques encourus et les ouvriers déclarant avoir déjà eu une information antérieure (208).

**A partir de la fin des années 1990 et dans les années 2000**, plusieurs pays ont interdit toute utilisation de l'amiante (158). Plusieurs publications montraient alors des taux d'incidence et de mortalité par mésothéliomes croissants et modélisaient la poursuite de cette tendance en prenant en compte les consommations croissantes d'amiante de fin la seconde guerre mondiale à la fin des années 1970 (206,213). De premières publications font alors état d'altérations de la santé mentale chez des ouvriers ayant été exposés à l'amiante. En 1998, Barak et al a rapporté 6 cas de syndromes des stress post-traumatiques, diagnostiqués par des psychiatres dans un groupe de 12 anciens ouvriers d'une centrale électrique ayant bénéficié d'un bilan respiratoire à la suite du décès de quatre de leurs anciens collègues de travail en lien avec des mésothéliomes. A noter que des asbestoses avaient été diagnostiqués lors du bilan chez ces 12 ouvriers qui avaient été exposés à l'amiante entre 1946 et 1965. Barak et al évoquaient alors des mécanismes d'anxiété anticipatoire pour expliquer la forte prévalence des syndromes des stress post-traumatiques dans ce groupe (214). En France, en 1997, une première publication s'est intéressée à l'impact éventuel de la mise en place d'un dépistage chez des sujets ayant été exposés à l'amiante. Portant sur un faible échantillon elle n'a pas mis en évidence de différence relative à la santé mentale entre les 47 sujets ayant été exposés à l'amiante et les 67 sujets n'ayant pas été exposés. (215). Ces résultats diffèrent de ceux de l'étude préliminaire au sein de la cohorte française ARDCO. A partir de 2005, à l'occasion de la constitution de la cohorte ARDCO et des premiers dépistages par scanner une évaluation de la perception des risques liés à l'exposition et de l'état psychologique a été mise en place à l'aide Psychological Consequence Questionnaire (PCQ), uniquement chez les sujets venant de "Haute" et "Basse Normandie". Chez les sujets ayant été exposés (n=3122), des scores de PCQ plus élevés, témoignant d'une souffrance psychologique plus importante, ont été mis en évidence comparativement aux sujets n'ayant pas été exposés (n= 486) après ajustement sur l'âge, le sexe et le tabagisme ( $p < 0,0001$ ) (216). Cette souffrance psychologique était associée de façon indépendante (i) à l'auto-évaluation de l'intensité de l'exposition à l'amiante, (ii) à la perception du risque d'être atteint ou de développer dans le futur d'être une pathologie liée à l'amiante et (iii) à la perception des dangers associés à l'exposition à l'amiante (perception des dangers qui est parfois erronée). Une relation dose-effet a de plus été retrouvée entre le niveau d'exposition à l'amiante autoévaluée et la souffrance psychologique (exposition modérée versus exposition faible ou nulle à l'amiante (OR = 2,96 IC 95% [2,07-4,22]), exposition forte versus vs faible ou nulle à l'amiante (OR= 5,40 IC 95% [3,78-7,74])). De façon similaire aux États Unis, Weinert et al ont rapporté une prévalence élevée de souffrance psychologique (34,5%) dans un groupe de patients bénéficiant d'un suivi médical en lien avec des expositions professionnelles ou environnementales antérieures à l'amiante dans la petite communauté rurale de Libby<sup>7</sup>. A la même période, une équipe italienne a étudié la perception des risques liés à l'amiante et les stratégies d'adaptation mises en place compte tenu de celle-ci chez une centaine d'hommes retraités ayant été exposés professionnellement à l'amiante (218). Dans ce groupe 84 % des sujets interrogés déclaraient connaître d'anciens collègues de travail actuellement décédés ou malades des suites d'une exposition antérieure à l'amiante. Toutefois, Romano et al constataient une méconnaissance des risques liés à l'amiante et des symptômes devant amener à consulter et plus de 70% des personnes interrogées ne jugeaient pas nécessaire de faire un suivi médical en lien avec leur exposition antérieure. L'analyse des stratégies d'adaptation utilisées retrouvait également une utilisation préférentielle des stratégies d'évitement et de désengagement comportemental. Concernant l'impact éventuel des stratégies de dépistage en elles-mêmes sur la santé mentale les données

---

<sup>7</sup> La ville de Libby, au Montana a été jusqu'en 1990 le siège d'une mine de vermiculite qui renfermait un dépôt naturel d'amiante, ayant contaminé la vermiculite extraite, provoquant une contamination environnementale. Selon Weinert (217), le comté où se situe Libby était, en 2008, lors de la dernière évaluation précédent sa publication, le comté des États Unis ayant le taux le plus élevé de décès en lien avec les asbestoses, standardisé sur l'âge

restaient discordantes. En France le suivi à 6 mois du 1<sup>er</sup> scanner de sujets normands de la cohorte ARDCO montrait une accentuation de la détresse psychologique chez les sujets ayant été exposés à l'amiante y compris ceux pour lesquels aucune anomalie n'avait été mise en évidence au scanner thoracique (219). Alors qu'en Finlande au sein d'une cohorte de 633 travailleurs ayant exposés à l'amiante, la comparaison des scores des scores d'anxiété avant scanner et à 12 mois du dépistage montraient une diminution de l'anxiété à 12 mois. (220)

### **Principaux objectifs :**

Parmi les sujets de la cohorte ARDCO ayant bénéficié d'un 1<sup>er</sup> scanner thoracique lors à l'inclusion (scanner réalisé dans le cadre de SPP-A/APEX) entre 2004 et 2005 et ayant participé à une 2<sup>ème</sup> phase de suivi par scanner thoracique entre 2010 et 2011 :

- Analyser la santé mentale évaluée par une échelle (HAD) explorant l'anxiété et la dépression de façon plus spécifique que le PCQ, avant la réalisation du second scanner de surveillance (ARDCO2-Psy1), à 6 mois (ARDCO2-Psy 2) puis à 3 ans (ARDCO3-psy) en fonction de l'autoévaluation de l'exposition à l'amiante, de la perception des risques et des dangers liés à l'amiante de la santé perçue, actuelle ou future, en lien avec les expositions à l'amiante et de la mise à disposition d'une information détaillée des résultats observés, lors de la 1<sup>ere</sup> phase de suivi sanitaire de la cohorte en terme d'effets sanitaires en lien avec les expositions à l'amiante
- Analyser des stratégies de coping utilisées en fonction de manifestations d'anxiété et/ou de dépression et de la perception du niveau d'exposition et des risques liés à l'amiante
- Analyser la qualité de vie à 3 ans de la réalisation du second scanner de surveillance (ARDCO3-psy) en fonction de l'autoévaluation de l'exposition à l'amiante, de la perception des risques et des dangers liés à l'amiante associé et des autres comorbidités

Parmi les sujets normands de la cohorte ARDCO ayant bénéficié d'un suivi psychologique lors de du 1<sup>er</sup> suivi ARDCO, étudier l'impact de la reconnaissance en maladie professionnelle sur l'évolution de la santé psychologique évaluée par le PCQ.

### **Principaux résultats**

#### **ARDCO2-psy1 et ARDCO2-psy 2 (2011/2012)**

Lors de la phase (ARDCO2), le groupe de 4339 participants sollicité avait été randomisé par tirage au sort en deux sous-groupes un groupe « témoin » et un groupe « intervention », ce dernier groupe étant destinataire, avant de réaliser le second scanner, d'une notice d'information relative au scanner thoracique et aux pathologies observées après exposition à l'amiante (prévalence de plaques pleurales, de asbestose, incidence du cancer bronchique et du mésothéliome), mais également à la fréquence des nodules pulmonaires isolés mis en évidence lors du scanner (données établies à partir des résultats d'ARDCO1). Parmi les 4339 participants sollicités l'occasion de la réalisation du second scanner, 2225 ont répondu, dont 48,5% ayant reçu la notice d'information. Les non-répondants comprenaient 167 personnes décédés dont le décès n'avait pas initialement été répertoriés, 248 ayant refusé de participer et 1617 perdus de vue), soit un taux de participation de 53,3% (décès exclus). Le taux de participation (décès exclus) a été significativement plus important chez les participants venant d'Aquitaine (58%) que chez ceux venant de Normandie ou de Rhône Alpes. Le sexe et l'âge à l'inclusion dans la cohorte ne différaient pas entre répondants et non répondants. Parmi les 2225 répondants (dont 2210 avec des HAD exploitables), 1743 ont effectué un second scanner à cette période (1291 ont renvoyé leur questionnaire avant réalisation du scanner et 443 ayant renvoyé peu après la réalisation du scanner) et 491 n'ayant finalement pas effectué de scanner ou de l'ayant pas transmis à l'équipe ARDCO. Concernant la sollicitation 6



mois plus tard des 2225 participants : 1569 (71%) ont également renvoyé un questionnaire HAD exploitable 6 mois plus tard (ARDCO2-psy2), dont 985 des 1291 (76%) participants ayant renvoyé leur questionnaire initial avant réalisation du 2<sup>ème</sup> scanner.

**Prévalence de l'anxiété et de la dépression dans la cohorte et association entre l'anxiété et la dépression, les niveaux d'exposition autoévalué, la perception des dangers liés à l'amiante et la santé perçue en lien avec l'amiante (co-encadrement à 50% de la thèse d'université du Dr Ibrahim Mouchetrou-Njoya (2013-2016), en collaboration avec le Pr C. Paris)**

Parmi les 2210 sujets ayant participé ARDCO2-Psy1 avec une HAD exploitable, des symptômes d'anxiété probable ( $7 < \text{HAD-A} \leq 10$ ) étaient rapportés par 23,3% des participants, d'anxiété certaine ( $\text{HAD-A} > 10$ ) par 19,7%, de dépression probable ( $7 < \text{HAD-D} \leq 10$ ) par 18,4% et de dépression certaine ( $\text{HAD-D} > 10$ ) par 9,9% (221). La prévalence des symptômes d'anxiété probable ou certaine variait selon la région d'origine des participants. Concernant l'anxiété on retrouvait ainsi en Normandie (haute et basse confondues) 24,5% d'anxiété probable et 23,7% d'anxiété certaine, en Aquitaine 20,6% d'anxiété probable et 16,8% certaine, et en Rhône-Alpes d'anxiété probable 24,0% et d'anxiété certaine 17,9%  $p = 0,0007$ ). De façon similaire, des symptômes de dépression certaine étaient retrouvés chez 10,9% de participants en Normandie, 9,4% en Aquitaine et 9,4% en Rhône-Alpes,  $p = 0,04$ ). L'anxiété et la dépression sont également significativement plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes (respectivement 34,8% versus 19%  $p < 0,0001$ , et 18,5% versus 9,5%  $p = 0,02$ ) (221). Après ajustement sur l'âge, le genre, le dernier emploi de la carrière, le tabagisme et la région d'origine, plusieurs facteurs relatifs étaient associés à un risque accru d'une anxiété probable ou certaine ( $\text{HAD-A} > 7$ ) :

- L'intensité d'exposition à l'amiante autoévaluée (OR pour exposition perçue comme forte 3,29 IC95% (2,08–5,20), comme modérée 1,98 (1,30–2,99), « ne sait pas l'évaluer » 1,57 IC 95% (0,86–2,85) versus nulle ou faible)
- La perception de l'état de santé actuel en lien avec les antécédents d'exposition à l'amiante (OR pour « déclare présenter d'une maladie » 5,81 IC 95% (3,77–8,96) et pour « ne sait pas » 2,15 IC95% (1,57–2,94) versus « absence de maladie liée à l'amiante »)
- et une perception accrue des risques liée à l'amiante avec des croyances erronées selon lesquelles « tous les patients exposés tombent malades un jour ou l'autre » ou bien « le cancer est la maladie en lien avec l'amiante la plus souvent observée » (221).

Des résultats similaires étaient observés pour la dépression et dans les modèles prenant en compte non pas la perception de l'état de santé actuel en lien avec les antécédents d'exposition à l'amiante mais la perception de la probabilité de développer une pathologie à l'avenir. (221)

**Peu d'impact de la notice d'information concernant les risques liés à l'exposition et sur l'anxiété et la dépression lors de la réalisation et à distance d'un second scanner**

Les sujets destinataires de la notice avaient souvent une meilleure connaissance des risques liés à l'amiante que ceux qui n'avaient pas été destinataires de la notice. Cependant, y compris chez les sujets destinataires de la notice, une méconnaissance des risques persistait parfois. Toutefois cette notice semblait avoir peu d'impact sur l'anxiété ou la dépression. A la période de réalisation du second scanner, la prévalence des symptômes d'anxiété ou de dépression ne différaient pas entre les participants ayant reçu la notice et ceux de l'ayant pas reçu (anxiété  $p=0,74$ , dépression  $p=0,57$ ). Toutefois, six mois après la réalisation du scanner la prévalence des symptômes d'anxiété certaine des sujets ayant reçu et déclarant avoir lu la notice (12,8%), diffèrerait significativement de celle

des sujets n'ayant pas lu (18,1%) ou pas reçu la notice (19,4%) (OR 0,51 50.32 – 0.82 après ajustement sur l'âge, le tabagisme et l'autoévaluation du niveau d'exposition à l'amiante (222).

**Impact défavorable de la reconnaissance en maladie professionnelle sur l'évolution de la santé psychologique chez les sujets normands ayant bénéficié d'une évaluation psychologique lors de la 1ere période de suivi de la cohorte (*Travaux dans le cadre de l'encadrement de la thèse d'exercice de Domitille Riblier-Dehen*)**

Lors de la 1ere phase de suivi de la cohorte les sujets normands d'ARDCO ont bénéficié de 3 phases d'évaluation psychologique : avant la réalisation du 1<sup>er</sup> scanner (ARDCO1-psy1), 6 mois après celui-ci (ARDCO1-psy2) puis 18 mois après ce dernier (ARDCO1-psy3) Cette dernière évaluation qui n'avait pas été analysée antérieurement a permis d'étudier l'évolution de l'état psychologique après la mise en œuvre éventuelle d'une déclaration en maladie professionnelle suivie ou non d'une reconnaissance de celle-ci par les organismes de sécurité sociale. Nous avons constaté que la reconnaissance d'une maladie professionnelle liée à l'amiante n'est pas associée à un vécu de réparation du préjudice mais au contraire associée à une augmentation de la détresse psychologique à long terme. L'état psychologique à 18 mois du 1<sup>er</sup> scanner (ARDCO1-Psy3) est plus altéré ( $p < 0,0001$ ) et son évolution du plus défavorable depuis la réalisation scanner chez les hommes déclarant avoir une maladie professionnelle reconnue ( $p < 0,0001$ ). Indépendamment de la reconnaissance éventuelle en maladie professionnelle, la découverte d'une pathologie en lien avec l'amiante lors du dépistage est associée à une perception moins bonne de l'état de santé général et à une augmentation de la détresse psychologique ( $p < 0,0001$ ). (223)

**Stratégies d'adaptation (coping) au sein de la cohorte ARDCO (*Travaux initiés dans le cadre du co-encadrement de thèse d'Ibrahim Mouchetrou et repris avec Emmanuelle Siefert*)**

Nous avons analysé les stratégies de coping utilisées par les sujets de la cohorte en fonction du niveau d'exposition à l'amiante perçue et l'existence ou non de symptômes d'anxiété ou de dépression. Des différences dans les stratégies de coping utilisées apparaissent en fonction de l'existence ou non de symptômes d'anxiété ou de dépression. Les sujets anxieux ou dépressifs utilisent plus fréquemment des stratégies d'évitement (dénier, auto-distraction, blâme, désengagement comportemental, utilisation de substances) et moins souvent des stratégies de pensées positives (acceptation, humour, réinterprétation positive). Le niveau d'exposition perçue à l'amiante est associé aux stratégies d'auto distraction, à la recherche de soutien instrumental et à l'humour. (*Article en cours de réécriture*).

**Qualité de vie au sein de la cohorte ARDCO qualité de vie à 3 ans de la réalisation du second scanner de surveillance (*Travaux dans le cadre de l'encadrement du Master 2 de santé publique d'Emmanuelle Siefert*)**

L'objectif principal était d'identifier les facteurs associés à une faible qualité de vie évaluée par le SF36v2 chez les personnes ayant été exposées à l'amiante.

Un score composite évaluant la perception des risques liés à l'amiante a été élaboré par analyse factorielle. Ce score prend en compte l'évaluation par le sujet de son niveau d'exposition à l'amiante, sa perception du risque de développer une pathologie liée à l'amiante dans le futur, le fait de connaître quelqu'un ayant développé une pathologie liée à l'amiante, ainsi que l'opinion du sujet sur les deux affirmations suivantes « toute personne ayant été exposée va développer une maladie liée à l'amiante » et « toutes les pathologies liées à l'amiante peuvent être guéries »(224).

Nous avons mesuré la qualité de vie liée à la santé par les dimensions composites Physical Health Component (PCS) et Mental Health Component (MCS) du SF-36v2 représentant respectivement la santé physique et la santé mentale. En analyses multivariées, après ajustement sur l'âge, le tabagisme, la région, le statut marital, les comorbidités somatiques et la prise en charge en ALD pour maladie chronique, les facteurs associés à une altération de la qualité de vie liée à la santé dans sa dimension psychique (score MCS du SF-36V2) mais également dans sa dimension physiques (score PCS du SF-36V2) sont un score élevé de risque perçu lié à l'amiante ( $p < 0,0001$  pour PCS et MCS), la présence de symptômes respiratoires ( $p < 0,0001$  pour PCS et MCS) et la présence de symptômes anxio-dépressifs ( $p < 0,0001$  pour PCS et MCS), sans association avec l'indice cumulé d'exposition à l'amiante évalué par les hygiénistes (224).

#### Valorisation sous la forme de publications dans des revues à comité de lecture

- Mouchetrou Njoya J, Paris C, Dinét J, Luc A, Lighezzolo-Alnot J, Pairon JC, **Thaon I**. Anxious and depressive symptoms in the French Asbestos-Related Diseases Cohort: risk factors and self-perception of risk. Eur J Public Health. 2017 ;27(2):359-66.
- Riblier-Dehen D, Luc A, Paris C, Clin B, Gislard A, Pairon JC, **Thaon I**. Impact psychologique du suivi post-professionnel amiante à long terme. Quelles conséquences après la déclaration suivie de la reconnaissance d'une maladie professionnelle chez des sujets de la cohorte SPP-A ? Rev Mal Respir. 2019;36(8):924-36.
- Siefert E, Delva F, Paris C, Clin B, Pairon JC, **Thaon I**. Quality of life in retired workers with past exposure to asbestos. Am J Ind Med.. 2024 Jul;67(7):610-623. doi: 10.1002/ajim.23592. Epub 2024 May 11: 10.1002/ajim.23592.

#### En cours

- Mouchetrou Njoya J, Siefert E, Paris C, Dinét J, Luc A, Lighezzolo-Alnot J, Clin B, Delva F, Pairon JC, **Thaon I**. Coping strategies, anxiety, and depression in former asbestos exposed workers – A cross-sectional study -

#### Conférence invitée

- **Thaon I**. État psychologique des sujets ayant été exposés à l'amiante : impact de l'exposition perçue, du dépistage et de la reconnaissance en maladie professionnelle. 34èmes Journées Nationales de Santé au Travail dans le BTP. Dijon, 17 au 19 mai 2017.

#### Valorisation par des communications orales lors de congrès

- **Thaon I**, Luc A, Mouchetrou-Njoya J, Penven E, Pairon JC, Paris C. Anxiety in asbestos exposed subjects involved in chest CT-scan screening program. International Conference on Monitoring and Surveillance of Asbestos-Related Diseases 2014. Espoo (Finland), 11 au 13 février 2014
- **Thaon I**. Tabagisme et exposition amiante, quelle perception des risques pour la santé chez les sujets exposés. 5ème congrès français de Tabacologie. Nancy, 17 au 18 novembre 2011
- **Thaon I**, Mouchetrou Njoya J, Luc A, Penven E, Pairon JC, Paris C. Anxiété et suivi post-professionnel amiante au sein de la cohorte ARDCO. 34ème Congrès National de Médecine

et santé au travail. Paris, 21 au 24 juin 2016. *Abstract in Arch Mal Prof Environ.* 2016 ; 77 (3) : 498.

- Siefert E, Delva F, Paris C, Pairon JC, **Thaon I**. Perception du risque amiante et qualité de vie. 37<sup>ème</sup> Congrès National de Médecine et santé au travail. Montpellier du 4 au 7 juin 2024. *Abstract in Arch Mal Prof Environ.* 2024 ; 85 (2-3) : 102341 - Doi : 10.1016/j.admp.2024.102341

### **Valorisation par des communications affichées lors de congrès**

- Paris C, Guillemin F, Luc A, Clement-Duchene C, **Thaon I**, Tarquinio C. Asbestos exposure is associated with a poorer quality of life in patients with lung cancer. International Conference of the American Thoracic Society San Francisco may 2012. *Abstract in Am J Respir Crit Care Med* May 2012; 185(1 Meeting Abstracts): A2315
- **Thaon I**, Mouchetrou-Njoya I, Luc A, Penven E, Paris C. Asbestos exposure is associated with high level of anxiety and depression scores in subjects at baseline of a ct-scan screening program of asbestos-related diseases. International Conference of the American Thoracic Society, Philadelphie (Etats-Unis), 17 au 22 mai 2013 *Abstract in Am J Respir Crit Care Med* May 2013; 187(1 Meeting Abstracts): A4496
- **Thaon I**, Mouchetrou-Njoya I, Luc A., Penven E., Pairon J. C., Paris C. The role of knowledge and perceived risks of asbestos-related effects on psychological distress. International congress of the European Respiratory Society Barcelone (Espagne), 7 au 11 septembre 2013 *Abstract in Eur Respir J* 2013;42:Suppl 57. P1909 (Poster commenté)
- **Thaon I**, Mouchetrou-Njoya I, Luc A, Pairon JC, Paris C. Anxiety in asbestos exposed subjects involved chest CT-scan screening program. International congress of the European Respiratory Society. Munich (Allemagne), 6 au 10 septembre 2014. *Abstract in Eur Respir J* 2014;4:Suppl. 58, P4550 (Poster commenté)

### **Reviewing d'une revue de la littérature en lien avec la thématique**

Revue intitulée : "The psychological distress and care needs of mesothelioma patients and asbestos-exposed subjects: A systematic review of published studies" **publiée par Michela Bonafede et al. en 2018 dans American Journal of Industrial Medicine** (225)

### **Autres valorisations en lien avec la thématique générale santé mentale et travail :**

#### ***Valorisation sous la forme de publications dans des revues à comité de lecture***

- Cossin T, **Thaon I**, Lalanne L. Workaholism Prevention in Occupational Medicine: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jul 2;18(13):7109. doi: 10.3390/ijerph18137109. PMID: 34281048.
- Gehanno JF, **Thaon I**, Pelissier C, Rollin L. Precision and Recall of Search Strategies for Identifying Studies on Work-Related Psychosocial Risk Factors in PubMed. *J Occup Rehabil.* 2023 Dec;33(4):776-784.

#### ***Valorisation sous forme de rapport d'étude***

- Anses Rapport d'étude du RNV3P. GT « Méthodologie et stratégie d'exploitation des données du RNV3P » - **rapporteur I. Thaon**. Analyse des pathologies en relation avec le travail liées à des risques psycho-sociaux chez les travailleurs agricoles ayant consulté dans le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) entre 2009 et 2020. Avril 2023 Rapport consultable sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/RNV3P2022AST0032Ra.pdf>

#### ***Valorisation par communication orale lors d'un congrès***

- Bargmann C, Etienne Ostertag E, Thaon I. 37ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Montpellier du 4 au 7 juin 2024. Parcours de soin et souffrance au travail : rôle de chacun. *Abstract in Arch Mal Prof Environ*. 2024 ; 85 (2-3) : 102127 - Doi : 10.1016/j.admp.2024.102127

#### ***Valorisation par communication affichée lors d'un congrès***

- Bloch J, Vongmany N, Larabi L, **Thaon I**. Psychopathologies chez les affiliés à la MSA dans le RNV3P. 37<sup>ème</sup> Congrès National de Médecine et santé au travail. Montpellier du 4 au 7 juin 2024. *Abstract in Arch Mal Prof Environ*. 2024 ; 85 (2-3) : 102029 - Doi : 10.1016/j.admp.2024.102029

### III. PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Mes travaux de recherche pour les années à venir se poursuivront au sein de l'UMR 1319 INSPIIRE (INterdisciplinarité en Santé Publique : Interventions et Instruments de mesure complexes – Région Est). Mon projet de recherche sera axé sur les **impacts de l'inhalation chronique de substances chimiques et/ou de particules en milieu professionnel sur la santé**. Mon projet de recherche se décomposera en deux grandes thématiques :

La première thématique de recherche sera axée sur la poursuite et le développement d'un axe de recherche relatif à **l'impact des expositions professionnelles à des agents cancérigènes sur la santé perçue et la santé mentale, au sein de la cohorte ARDCO de patients antérieurement exposés à l'amiante, mais également dans d'autres populations avec une extension à d'autres agents cancérigènes professionnels**. Mon projet de recherche sera en lien avec deux des trois axes du nouveau projet de l'équipe INSPIIRE : l'axe 1 « santé mentale et bien être » et l'axe 3 « services en santé et mesures complexes dans les maladies chroniques » et l'un des 2 thèmes transversaux de l'équipe : le thème 2 « métrologie de la santé perçue et autres mesures complexes en santé ». Les projets développés dans ce contexte feront appel à des collaborations en interne au sein de l'UMR INSPIIRE, mais également à des collaborations externes avec les équipes françaises impliquées dans le consortium ARDCO, la Société Française de Santé au Travail, et les équipes du Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P), réseau piloté par l'ANSES.

La seconde thématique de recherche portera sur **l'impact des expositions professionnelles et environnementales aux polluants aériens en termes de santé respiratoire et plus spécifiquement de Pneumopathies Infiltrantes Diffuses (PID)**, en s'appuyant sur mon activité de recherche clinique hospitalières dans le cadre de projets de recherche en lien avec les autres Centres Régionaux de Pathologies Professionnelles et Environnementales (CRPPE) du RNV3P.

#### A. Impact des expositions professionnelles à des agents cancérigènes sur la santé perçue et la santé mentale

##### 1. A court terme (INSPIIRE, UMR 1319) : Santé mentale, santé perçue et perception des risques liés à l'amiante au sein de la cohorte ARDCO

En premier lieu, il reste des données de la cohorte ARDCO à exploiter et à valoriser, dans la continuité des travaux décrits au paragraphe II-C-4

##### Etat des connaissances sur la santé mentale et la santé perçue en lien avec des expositions professionnelles antérieures à l'amiante :

Des atteintes de la santé mentale ont été fréquemment rapportées chez les patients atteints de mésothéliomes, souvent après avoir été exposés à l'amiante, mais également chez leurs aidants (226–229). Elles se distinguent des publications relatives à la santé mentale des patients atteints d'autres cancers de mauvais pronostic et de leurs aidants, compte tenu du fréquent contexte étiologique spécifique d'une exposition antérieure professionnelle, ou plus rarement environnementale à l'amiante. Ces études montrent chez les patients atteints de mésothéliomes des réactions émotionnelles variables : sentiment de trahison ou de colère envers ceux jugés responsables de leur maladie : pouvoirs publics et/ou employeurs (230), volonté d'être reconnu en tant que victime (231), mais parfois aussi ambivalence vis à vis de l'employeur avec un sentiment de devoir de loyauté et de gratitude d'avoir eu un travail (232,233).

**Les études chez sujets ayant été exposés à l'amiante ne présentant pas de cancers en lien avec cette exposition sont moins nombreuses. Cependant les études, notamment les plus récentes, menées dans des pays différents, suggèrent un risque accru d'altérations de santé mentale chez les sujets ayant été exposés à l'amiante, avec des relations dose-effets avec le niveau d'exposition cumulée à l'amiante.** Deux études anciennes, ayant comparé des sujets exposés à l'amiante et des sujets non exposés n'avaient pas mis en évidence de différence entre les deux groupes : celle de Lebovits et al., aux États Unis (211,212) et celle de Juhel, en France (215), cette dernière portant sur un faible effectif (< 50 sujets exposés). Toutefois, lors de la constitution de la cohorte française ARDCO, une plus grande fréquence de détresse psychologique (évaluée par le PCQ) a été mise en évidence chez les sujets ayant été exposés que chez les non exposés, l'exposition étant définie sur la base de l'analyse du parcours professionnel par des hygiénistes industriels (216). En Chine, Lin et al. ont rapporté une prévalence significativement plus importante de dépression, mais pas d'anxiété, dans le groupe ayant eu une exposition forte à l'amiante comparativement aux non-exposés (234). De plus dans ces deux études, des relations doses-effets ont été observées avec une augmentation des atteintes à la santé mentale pour des niveaux croissants d'exposition à l'amiante, auto-évalués (216,234) et/ou évalués par des hygiénistes (216). Dans la cohorte ARDCO, nous avons observé ces relations doses-effets :

- à plusieurs périodes du suivi : lors de la réalisation du 1<sup>er</sup> scanner (216) et du second (221), dans les 6 mois suivant la réalisation du 1<sup>er</sup> scanner (219) mais aussi plus à distance à 18 mois du 1<sup>er</sup> scanner (223) ou à 3 ans du second (224)
- et avec différents indicateurs de santé mentale et sur leurs évolutions : PCQ (216,223), HAD (221), composante santé psychique du SF36v2 (224)

***Différentes hypothèses ont été émises concernant les facteurs associés à ces atteintes de la santé mentale chez les sujets ayant exposés à l'amiante :***

#### **Un impact des stratégies de dépistage en elles même (scanner-anxiété) ?**

Des phénomènes d'anxiété en lien avec le suivi par scanners ont en effet été rapportés chez des patients pris en charge (ou ayant été pris en charge) pour des cancers (235,236). Ce phénomène, parfois décrit en anglais comme une « scanxiety » (mot valise, « scanner-anxiété ») serait associé selon les auteurs, aux procédures de scanners elles même (claustrophobie, inconfort physique) mais également en lien avec l'attente des résultats (incertitude lié aux résultats, implication relative à une éventuelle évolution de la pathologie ou aux traitements) (236). Toutefois des observations divergentes ont été rapportées, entre la France et la Finlande lors de dépistages par scanner organisés chez des sujets ayant été exposés à l'amiante. En Finlande, la diminution significative ( $p < 0.001$ ) du score d'anxiété moyen à un an du scanner par comparaison au score d'anxiété évalué lors de la réalisation du scanner semble en faveur de phénomènes de scan-anxiété qui s'atténuent à distance de l'obtention des résultats (220). Cette diminution de l'anxiété était d'ailleurs rapportée chez les sujets dont le scanner n'avait révélé aucune anomalie comme chez les sujets dits « faux positifs » (détection de nodules non calcifiés lors du scanner puis mise en place d'une stratégie de surveillance ayant conclu à l'absence de cancer) (220). En France, au contraire les résultats observés dans la cohorte ARDCO montrent une accentuation de la souffrance psychologique évaluée par le PCQ à 6 mois (219) et à 18 mois du 1<sup>er</sup> scanner thoracique (223).

## **Un impact du diagnostic de maladies non malignes liées à l'amiante ou de la découverte de présence d'anomalies à la radiographie ou au scanner thoracique<sup>8</sup> ?**

Là encore les observations semblent différentes en fonction des pays. En Australie, Franklin et al. n'ont pas retrouvé pas d'association entre le score de santé mentale d'une échelle de qualité de vie (SF12) et la présence d'anomalies radiographiques à type de plaques pleurales, d'épaississements de la plèvre viscérale ou d'asbestoses, après ajustement sur la dyspnée, l'âge, et le score de santé physique du SF12 (237). De façon similaire en Allemagne, l'association observée en analyse bivariée entre l'anxiété et les pathologies non malignes liées à l'amiante, disparaît après ajustement sur la présence d'un TVO, le niveau d'exposition cumulé à l'amiante, l'âge et le niveau d'éducation. A contrario en France, dans la cohorte ARDCO, c'est dans le sous-groupe des sujets présentant des plaques pleurales isolées (anomalies bénignes) que l'augmentation du score de souffrance psychologique la plus importante a été constatée (219). De même, à 18 mois du scanner, la découverte d'une pathologie en lien avec l'amiante lors du dépistage reste associée à une perception moins bonne de l'état de santé général et à une augmentation de la détresse psychologique. De plus (223).

## **Un rôle des symptômes respiratoires à type de dyspnée ou des altérations de la fonction respiratoire à type de TVO (le TVO étant fréquemment associée à une dyspnée) indépendamment de la présence d'une affection bénigne liée à l'amiante ?**

En Australie, Franklin et al. ont mis en évidence une association le score du santé mentale du SF12 et l'existence d'une dyspnée sévère (stade 4 de l'échelle du *Medical Research Council*) après ajustement sur l'âge, le score de santé physique du SF12, et la présence d'anomalies radiographiques à type de plaques pleurales, d'épaississements de la plèvre viscérale et/ou d'asbestose (237). En Allemagne, Lang et al ont mis en évidence une augmentation des risques d'anxiété et de dépression (évalués par la *Depression, Anxiety and Stress Scale - 21 Items*) en cas d'altérations de la fonction respiratoire à type de TVO (238). Ces risques persistent après ajustement sur l'existence d'une pathologie non maligne liée à l'amiante, le niveau d'exposition cumulé à l'amiante, l'âge et le niveau d'éducation ( $p < 0,0001$  pour l'anxiété et  $p = 0,004$  pour la dépression) (238). Plus récemment dans la cohorte ARDCO nous avons mis en évidence, à 3 ans du 2<sup>ème</sup> scanner, une association significative entre la présence des symptômes respiratoires et la

---

<sup>8</sup> La réalisation de radiographies du thorax mais surtout de scanners thoraciques (ou examens tomodensitométriques) est l'élément clé du diagnostic des pathologies non malignes liées à l'amiante. Toutefois le scanner thoracique peut également révéler la présence d'autres anomalies. Chez ces sujets ayant été exposés à l'amiante, bénéficiant, comme dans la cohorte ARDCO d'une surveillance par scanner thoracique, plusieurs situations peuvent ainsi être observées :

- Situation 1 : absence de toute anomalie au scanner
- Situation 2 : présence de pathologies non malignes caractérisées liées à l'amiante (plaques pleurales, épaissements plèvre viscérales ou asbestoses) qui peuvent être déjà connues du patient voire avoir déjà l'objet de procédures (exemple en France reconnaissance MP+ FIVA) ou être mises en évidence à l'occasion d'un nouveau scanner
- Situation 3 : présence d'autres anomalies dont le lien avec exposition à l'amiante peut être incertain ou absent. Il peut s'agir
  - soit d'anomalie de nature indéterminée : nodules ou anomalies interstitielles isolées pouvant justifier d'un suivi par scanner plus rapproché car pouvant correspondre à une pathologie débutante : pour les nodules possible cancer bronchique ou pour les anomalies interstitielles isolée possible asbestose ou autre PID
  - soit de nature déterminée par exemple lésions d'emphysème souvent post-tabagiques, parfois aussi liées à d'autres expositions professionnelles comme la silice et pour lesquelles le lien avec l'exposition à l'amiante n'est actuellement pas établi
- Situation 4 : la coexistence de d'anomalies relevant de la situation 2 et de la situation 3
- Situation 5 (rare) : découverte d'anomalies fortement évocatrices d'un cancer bronchique (exemple masse pulmonaire avec adénopathie) ou d'un mésothéliome pleural nécessitant des explorations complémentaires rapides



composante santé mentale du score de qualité de vie après ajustement sur l'âge et la présence de comorbidités (224). On remarquera que dans ces trois études les associations entre santé mentale et symptômes respiratoires, ou TVO, persistent après ajustement sur les anomalies radiologiques ou l'existence de pathologies liées à l'amiante.

L'existence de symptômes respiratoires tel que la toux ou la dyspnée chez des sujets ayant été exposés à l'amiante ne témoigne pas nécessairement d'une pathologie liée à l'amiante sous-jacente. En effet sur le plan clinique l'asbestose peut se manifester, comme les autres PID par des symptômes à type de toux et de dyspnée (239,240) et les épaissements de la plèvre viscérale peuvent parfois se manifester par des douleurs thoraciques. Toutefois ces pathologies restent rares et les plaques pleurales, pathologies liées à l'amiante les plus fréquentes, sont le plus souvent asymptomatiques (239,240). Quant au TVO, qui peut se manifester cliniquement par une dyspnée, il est sans lien avec les pathologies non malignes de l'amiante. Les asbestoses se caractérisent, en effet comme les autres PID, par un trouble ventilatoire restrictif (TVR) et non par un TVO. Un TVR peut également être observé dans certains cas d'épaissements de la plèvre viscérale alors les plaques pleurales ne sont, elles, que très rarement associées à une atteinte de la fonction respiratoire de type TVR (239–242). Chez ces sujets souvent âgés de plus de 60 ans et ayant été exposés à l'amiante, la présence d'un TVO est alors probablement, le plus souvent, en lien avec une BPCO liée à des antécédents de tabagisme et/ou d'expositions antérieures à d'autres gaz, poussières ou vapeurs dans le cadre professionnel. La prévalence accrue d'anxiété et de dépression chez les sujets atteints de BPCO est par ailleurs bien documentée (243–246).

***L'une de mes hypothèses est donc que la présence de symptômes respiratoires chez des sujets ayant été exposés à l'amiante pourrait-elle avoir un impact sur leur santé perçue en lien avec les expositions à l'amiante elle-même en lien avec leur santé mentale ?***

Dans la cohorte ARDCO nous avons retrouvé à plusieurs reprises une association des indicateurs de santé mentale (détresse psychologique évaluée par le PCQ, et anxiété et dépression évaluées par l'HAD) avec la santé perçue en lien avec l'exposition à l'amiante ou la perception des risques de survenue dans le futur d'une affection en lien avec l'exposition antérieure à l'amiante<sup>9</sup>. (216,219,221).

Concernant la santé perçue en lien les antécédents d'exposition à l'amiante, des analyses exploratoires, que j'ai mené lors de l'encadrement lors de la thèse d'exercice de médecine de Clara Goedert (247), suggèrent des différences (dans les 2 sens) entre l'état de santé, en lien avec les expositions antérieures à l'amiante, perçue par les personnes ayant été exposées et l'évaluation de leur état de santé par les médecins (sur la base des résultats du suivi par scanner et des données relatives aux affections de longue durée et aux maladies professionnelles fournies par l'Assurance Maladie). Ainsi chez les sujets fumeurs ou ex-fumeurs, 31,8% hommes pour lesquels nous avons identifié une pathologie en lien avec l'amiante déclaraient ne pas présenter d'altération de leur état de santé en lien avec l'amiante. A l'inverse parmi les patients pour lesquels l'évaluation médicale ne retenait aucune pathologie en lien avec l'amiante, 8 % des patients déclaraient avoir une atteinte à la santé en lien avec leur exposition à l'amiante. Ces résultats vont faire l'objet d'analyses complémentaires en vue d'une publication.

Ces divergences entre santé perçue et évaluation de l'état de santé par les médecins pourraient contribuer à expliquer les divergences observées relatives à la présence ou non d'associations entre santé mentale et anomalies radiologiques chez les personnes ayant été exposés à l'amiante.

---

<sup>9</sup> dans la cohorte ARDCO la santé perçue en lien avec les expositions à l'amiante est explorée par la réponse aux questions suivantes : pensez-vous être actuellement malade à cause de l'amiante (oui/non/ ne sait pas) et d'après vous existe-il un risque que vous tombiez malade à cause de l'amiante oui/c'est possible/non/ ne sait pas )

Nous avons également noté une association de la santé mentale avec la perception ou la connaissance des dangers<sup>10</sup> liées à l'amiante et avec l'autoévaluation du niveau d'exposition à l'amiante. (216,219,221). Ces différents facteurs (connaissance des dangers, perception de l'exposition et perception des risques de développer une pathologie en lien avec l'amiante) ne sont pas indépendants. Nous avons donc développé, par analyse factorielle, à l'occasion du master 2 d'E. Siefert un score composite des risques perçus liés à l'amiante prenant en compte ces différentes dimensions (224). Nous avons retrouvé des associations significatives de ce score et des symptômes respiratoires avec les composantes mentales mais aussi physiques du score de qualité de vie SF36V2, persistants après ajustement sur l'âge et les comorbidités. (224)

**Dans ce contexte, je vais poursuivre l'exploitation des données de la cohorte ARDCO et plus particulièrement l'analyse des liens entre santé perçue liée à l'amiante et perception des risques liés à l'amiante, et la recherche des facteurs associés avec la perception des risques. Je prévois notamment d'explorer trois objectifs :**

**1. Chez les fumeurs et ex-fumeurs de la cohorte, décrire la santé perçue en lien avec l'amiante d'une part et en lien avec le tabagisme d'autre part et analyser les déterminants qui y sont associés**

Ce travail sera réalisé dans la continuité de celui effectué lors de l'encadrement de la thèse d'exercice de C. Goedert (247). Nous rechercherons notamment des associations éventuelles de la santé perçue avec les symptômes respiratoires et avec la perception des risques liés à l'amiante ou au tabac.

**2. Comparer les déterminants de la perception des risques liés à l'amiante et au tabac au sein de la cohorte ARDCO et ceux de la perception des risques liés aux poussières de bois et au tabac au sein d'une autre cohorte**

Nous avons recueilli lors de la phase 2 d'ARDCO, diverses variables associées à la perception des risques liées à l'amiante d'une part et au tabac d'autre part (dangerosité, vulnérabilité (ou risque de tomber malade), risques choisis versus subis, incertitudes scientifiques quant aux effets sur la santé, bénéfices attendus, familiarité, immédiateté de la menace, catastrophe sanitaire, répartition équitable dans la population, irréversibilités des conséquences, confiance dans les pouvoirs publics à prévenir et maîtriser les risques, fiabilité des sources). Nous allons étudier par analyse factorielle exploratoire ces différents déterminants du risque dits déterminants proximaux

---

<sup>10</sup> Dans le cadre de l'évaluation des risques professionnels ou environnementaux par les experts (ingénieurs et techniciens en hygiène et sécurité, ergonomes, professionnels de santé par exemple) on distingue

- le danger défini comme la propriété intrinsèque d'une substance, d'un élément ou d'une situation susceptible de nuire ou d'être nuisible causer un dommage à l'intégrité mentale ou physique du sujet (248,249).
- et le risque défini comme la résultante d'une exposition d'un sujet à un danger, comprenant de deux dimensions (dimension : probabilité de survenue d'un dommage lors de l'exposition du sujet à un danger et dimension gravité des dommages) (248–250).

L'évaluation des risques par les experts diffère de la perception des risques par les individus (parfois décrits comme « profanes » par comparaison aux « experts » par certains auteurs) et fait l'objet d'un courant spécifique en psychologie : la psychologie du risque (250–252). Des études menées depuis les années 1960/1970 ont en effet montré que les prises de décision et les comportements des individus étaient plus étroitement liés à leur perception des risques qu'au risque évalué par un expert. (250–252).

selon Sjöberg (253) dans une approche classique selon le paradigme psychométrique de la perception du risque développé par Slovic <sup>11</sup>(252).

Nous pourrions également effectuer une analyse similaire sur les données relatives à la perception des risques liés aux poussières de bois et au tabagisme au sein de la cohorte Cerbois qui regroupe des travailleurs du bois inclus dans un programme de dépistage des cancers nasosinusiens par nasofibroscopie entre 2012 et 2014 (254,255). A noter que des données relatives à la souffrance psychique évaluée par le PCQ, similaires à celles d'ARDCO, sont également disponibles et n'ont jusqu'à présent fait l'objet que d'une analyse partielle dans le cadre d'une thèse d'exercice menée à Toulouse qui pourra être approfondie (256). Ces exploitations seront effectuées en concertation avec le Pr F Hérim responsable de la cohorte.

**3. Analyser, à partir d'entretiens semi directifs qui ont été réalisés chez 40 sujets de Normandie et d'Aquitaines, les déterminants de la perception des dangers liés à l'amiante et les représentations des risques liés à l'amiante et du tabac, notamment en fonction des différentes sources d'information et de la confiance accordée à ces sources d'information.**

Ces analyses feront appel à **des collaborations au sein du consortium de la cohorte ARDCO et au sein de l'unité INSPIRE.**

Le consortium ARDCO est dirigé par le Pr JC Pairon (Inserm, U955, Équipe GEIC20, Créteil et Institut Interuniversitaire de Médecine du Travail de Paris-Ile de France- IMTPIF, CH intercommunal de Créteil). Il comprend également, entre autres :

- Le Pr B Clin (Inserm U1086, ANTICIPE, Université de Caen et CHU de Caen) et le Dr A Gislard (UR 4651 ABTE, Université de Rouen Normandie et CHU de Rouen)
- Le Pr Brochard (CHU bordeaux), le Dr F Delva (Inserm U1219 – équipe EPICENE, Université de Bordeaux et CHU de Bordeaux), Mme C Gramond (Inserm U1219 – équipe EPICENE, Université de Bordeaux) et Pr F Laurent (Inserm U1045, Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux)
- Le Pr P Andujar (Inserm, U955, Équipe GEIC20, Institut Interuniversitaire de Médecine du Travail de Paris-Ile de France, CHIC), J BENOIST (IMTPIF, CH intercommunal de Créteil)
- Le Pr C Paris (IRSET, Inserm UMR\_S 1085, Rennes)

A noter qu'une demande de financement pour le volet ARDCO 7 est actuellement en cours.

La poursuite des analyses pourra également probablement s'intégrer à un **projet de thèse d'université** que nous envisageons de confier à E. Siefert dans la continuité des travaux menés lors de son master 2, thèse **que je pourrais être amenée à co-encadrer** dans un 1<sup>er</sup> temps puis éventuellement à encadrer directement.

Elles feront également appel à une collaboration avec le Pr Hérim (UMR1295, Inserm Université Toulouse III Paul Sabatier) concernant les données de la cohorte Cerbois.

---

<sup>11</sup> Le paradigme psychométrique de la perception du risque a été développé par Slovic afin de comprendre pourquoi certaines activités, substances ou technologies sont perçues plus risquées que d'autres par la population en générale. (250).

## 2. A moyen terme (INSPIRE, UMR 1319) : Impact des expositions professionnelles à des agents cancérogènes sur la santé perçue dans des populations actuellement en activité : amiante et autres agents cancérogènes

### Contexte et hypothèses

Comme indiqué précédemment la poursuite des données de la cohorte ARDCO va permettre d'approfondir l'étude de la santé perçue et des déterminants de la perception des risques chez les sujets ayant été exposés à l'amiante. Cependant, la cohorte ARDCO a été constituée entre 2003 et 2005 de sujets alors retraités ou inactifs ayant antérieurement été exposés à l'amiante. A l'inclusion 77% avaient entre 60 et 74 ans. Il s'agit donc d'une population de sujets, aujourd'hui âgés pour la plupart de plus de 80 ans, représentative des travailleurs ayant été majoritairement exposés avant l'instauration, en 1997, de l'interdiction de l'utilisation de l'amiante dans notre pays. De façon similaire, la plupart des données relatives la santé mentale après exposition à l'amiante concernent des sujets retraités inclus dans des programmes de surveillance médicale qu'ils s'agissent de données issues de pays ayant banni son utilisation tel que l'Allemagne (238) ou l'Australie (237).

### Les expositions à l'amiante en milieu professionnel restent cependant toujours d'actualité

De nombreux pays, dont la France et les autres pays de l'Union Européenne<sup>12</sup>, ont aujourd'hui banni toute extraction, importation ou utilisation de l'amiante. Toutefois, d'autres pays en utilisent toujours, parfois avec certaines restrictions, et quatre en produisent<sup>13</sup> (170). De plus, même dans les pays ayant interdit son utilisation, de nombreux matériaux contenant de l'amiante sont encore en place, principalement dans les bâtiments (cloisons, portes coupe-feu, faux plafonds, canalisations, dalles de sol ...) et restent donc des sources potentielles d'exposition à l'amiante (258–260). Dans ces pays, deux catégories de travailleurs sont ainsi encore aujourd'hui susceptibles de travailler au contact de l'amiante

- les travailleurs spécialisés dans le traitement de l'amiante en place (souvent appelés désamianteurs)<sup>14</sup> qui procèdent soit au retrait des matériaux ou soit à l'encapsulage (solution provisoire qui évite que les matériaux n'émettent des fibres).
- les travailleurs ayant des activités les exposant à des matériaux contenant de l'amiante : ce sont principalement des professionnels de la construction en charge des démolitions ou de réhabilitation (261), les professionnels du second œuvre du BTP en charge de l'entretien ou de la maintenance (plombier, électricien, chauffagiste, couvreur, peintre...), et les salariés travaillant dans le traitement des déchets de matériaux contenant de l'amiante<sup>15</sup>.

En France, les données de la dernière enquête « Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels » (SUMER) réalisée en 2016-2017 font ainsi état de plus de 120000 travailleurs ayant été exposés à l'amiante au cours de la dernière semaine travaillée, soit 0,5% de la population salariée. Il existait toutefois des variations notables en fonction du genre (0,9 % des

---

<sup>12</sup> Interdiction en toute utilisation en France depuis 1997 et dans les autres pays de l'Union Européenne au plus tard depuis 2005

<sup>13</sup> En Janvier 2024, l'Institut d'études géologiques des États-Unis a évalué la production minière d'amiante en 2023 à 1,3 millions de tonnes produits majoritairement en Russie (pour 1/3), ainsi qu' au Kazakhstan, en Chine et au Brésil (257).

<sup>14</sup> En France il s'agit des travailleurs relevant de la « Sous-section 3 » : Code du travail : Dispositions spécifiques aux travaux d'encapsulage et de retrait d'amiante ou d'articles en contenant - articles R4412-125 à R4412-143

<sup>15</sup> En France il s'agit des travailleurs relevant de la « Sous-section 3 » relevant de la « Sous-section 4 » : Code du travail : Dispositions particulières aux interventions sur des matériaux, des équipements, des matériels ou des articles susceptibles de provoquer l'émission de fibres d'amiante - articles R4412-144 à R4412-148

hommes salariés potentiellement exposés et 0,1 % des femmes salariés) et en fonction du secteur d'activité (agriculture 0,1%, industrie 0,7%, BTP 3,1% et secteur tertiaire 0,3%) (262,263). Selon les déclarations des médecins du travail, les fréquences et niveaux d'expositions, étaient également variables. L'intensité d'exposition était majoritairement évaluée comme très faible pour 45,9% d'entre eux mais également jugée forte dans 7,9% des cas et très forte pour 1% des sujets (262,263). De façon similaire, au Canada, Fenton et al ont évalué à environ 235 000 le nombre de travailleurs exposés à l'amiante en 2016 dont 49% exposés à des niveaux d'exposition à l'amiante faibles, 46% exposés avec des niveaux d'exposition à l'amiante modérés (258).

La priorité doit donc être aujourd'hui de s'assurer que des mesures de prévention organisationnelles et techniques efficaces soient mises en place pour assurer la protection des professionnels spécialisés dans le retrait de l'amiante et mais également celles des ouvriers réalisant des travaux de réhabilitation ou de maintenance dans des bâtiments ou des installations susceptibles de contenir de l'amiante (plombier, électricien, maçon effectuant des travaux de réhabilitation...). De plus l'ensemble de ces salariés susceptibles d'intervenir doit actuellement avoir bénéficié d'une formation spécifique concernant les dangers liés à l'amiante et les modalités de prévention des risques. Il est cependant indispensable de s'assurer que ces mesures soient effectivement mises en place afin d'assurer une protection suffisante. Or selon les déclarations des médecins du travail dans l'étude Sumer en 2016/2017, 26,7% des 120000 salariés, potentiellement exposés, ne bénéficiaient d'aucune protection collective, qui doivent être pourtant prioritaires (263). Ce nombre anormalement élevé est cependant en baisse par rapport aux données de l'enquête Sumer 2003 où les médecins avaient déclarés que 43,2% des salariés possiblement exposés ne disposaient d'aucune mesure de prévention collective (264). Concernant les mesures de prévention individuelles, en 2017, les salariés étaient 68,1% à bénéficier, notamment de masques de protection respiratoires (263), versus 47,9% en 2003 (264). Concernant plus spécifiquement les travailleurs spécialisés dans le retrait d'amiante, des campagnes de contrôle des chantiers d'enlèvement d'amiante réalisées en France entre 2004 et 2006 par la direction des relations du travail, l'INRS et la CNAMTS avaient mis évidence des cas de défaillances dans la prévention pouvant générer des pics d'exposition et à des expositions globalement trop élevées aux fibres d'amiante (265). Plus récemment, une autre étude française sur des chantiers de retrait d'amiante, a encore mis en évidence de rares cas de concentrations atmosphériques à l'intérieur des masques dépassant les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP)<sup>16</sup> (7/179 prélèvements) (266). De façon similaire, en Italie, quelques cas de dépassements des valeurs limites ont également été rapportés sur la période 1996-2013 (267)<sup>17</sup>.

Il existe assez peu de données relatives à la perception des expositions et des risques chez les travailleurs en activité susceptibles d'être exposés à l'amiante. On peut toutefois noter une étude menée chez une centaine de plombiers britanniques au début des années 2000, avant la mise en place d'un renforcement des obligations réglementaires relatives aux mesures de prévention à mettre en œuvre lors d'intervention sur des matériaux susceptibles contenir de l'amiante. Elle a montré que ces plombiers sous-estimaient la fréquence de leur exposition (268). Ainsi seuls 20% des plombiers considéraient avoir été potentiellement exposés au cours de leurs activités alors que des fibres d'amiante avaient été identifiées sur 60% des prélèvements individuels par badges passifs réalisés (268). De façon plus générale, plus de la moitié des plombiers ayant répondu pensaient qu'ils n'intervenaient sur matériaux contenant de l'amiante qu'une fois par an en moyenne. Une étude similaire également chez des plombiers a été menée plus récemment en France par l'INRS en 2012. Des fibres d'amiante avaient été repérées sur 1/3 environ des badges

---

<sup>16</sup> La valeur limite d'exposition professionnelle à l'amiante à ne pas dépasser sur 8h est actuellement fixée par le code du travail à 10 fibres par litres et doit être mesurée dans l'air inhalé par la salariée (Article R4412-100 du code du travail)

<sup>17</sup> L'Italie a interdit l'utilisation d'amiante depuis 1992

analysés (22/63). Cependant 41% des plombiers ayant été exposés n'avaient jamais indiqué avoir été exposés. De plus dans ces deux études, la mise en œuvre de moyens de protection restait insuffisante voire inexistante. Les auteurs de l'étude française concluaient donc en 2014 que la « prise en compte du risque amiante et la mise en œuvre des mesures de protection adaptées par la profession de plombiers chauffagistes restaient à améliorer » (269).

***Les travailleurs actuellement en activité sont toutefois plus fréquemment susceptibles d'être exposés ou d'avoir été exposés à d'autres cancérrogènes que l'amiante (seuls ou en association)***

En France selon l'enquête SUMER de 2017 sus citée, au total 11 % des salariés soit 2 730 000 salariés avaient été exposés à au moins un produit chimique cancérogène<sup>18</sup> au cours de la dernière semaine travaillée (262). Les cinq cancérrogènes professionnels les plus souvent rencontrés lors de cette enquête étaient les gaz d'échappement de moteurs Diesel (4% des salariés) les fumées de soudage (2%), les huiles minérales entières (2%) les poussières de bois (1,8%) et la silice cristalline (1,5%). Trois de ces substances ont en commun d'être des cancérrogènes bronchiques avérés selon le CIRC : les gaz d'échappement de moteurs Diesel, les fumées de soudage et la silice cristalline (183)<sup>19</sup>.

Entre les études SUMER de 2003 (264) et de 2017 (262), la prévalence d'exposition, était stable pour trois de ces agents cancérrogènes (gaz d'échappement de moteurs Diesel, poussières de bois et silice cristalline), alors qu'elle paraît en baisse pour les fumées de soudage et les huiles minérales entières. Les enquêtes SUMER font également état d'expositions à de nombreux autres agents cancérrogènes présents en milieu de travail ou ayant été présents au cours des 20 dernières années. On peut citer par exemple le formaldéhyde (lien avéré avec les cancers du nasopharynx), les dérivés du chrome hexavalent (lien avéré avec les cancers du poumon, et suspecté pour les cancers nasosinusiens), ou le trichloréthylène (lien avéré avec les cancers du rein). (184,262,264).

Au sein de l'Union Européenne des données plus anciennes (1990-1993) faisaient état d'au moins 23% de travailleurs exposés à des agents cancérrogènes (270). En Australie, en 2011/2012, Carey et al, ont évalué à 37,6% la proportion de travailleurs exposés à au moins un agent cancérogène sur leur poste actuel(271). Dans cette étude les expositions à des cancérrogènes professionnels les plus fréquemment rapportées étaient les rayonnements solaires UV (34,8%), les gaz d'échappement de moteurs Diesel (28,8%), le tabagisme passif (21,3%), le benzène (13,4%), le plomb (10,7%), la silice (10,5%) ou les poussières de bois (9,8%) (271). A noter que l'enquête française SUMER 2017 n'a pas spécifiquement recherché les expositions aux UV solaires.

***Concernant les données relatives à la santé mentale chez les sujets ayant été exposés à d'autres cancérrogènes que l'amiante, je n'ai identifié que peu d'études. Toutes concernent des travailleurs exposés ou ayant été exposés à la silice.*** En Chine, Lin et al qui ont rapporté une prévalence accrue

---

<sup>18</sup> Les agents chimiques cancérrogènes étudiées dans l'étude Sumer 2016/2017 comprenaient les substances classées par le CIRC en groupe 1 (agent cancérogène pour l'homme) et 2A (agent probablement cancérogènes pour l'homme) et les substances classées par l'Union Européenne dans le cadre du règlement CLP (Classification, Labelling and Packaging) en catégorie 1A (substance cancérogène pour l'homme) et 1B (substances devant être assimilées à des substances cancérrogènes pour l'homme ; certains agents sont pas classés par l'union Européenne

<sup>19</sup> Le CIRC retient par ailleurs un niveau de preuve :

- avéré concernant les risques de cancers nasosinusiens et les cancers du nasopharynx en lien avec les poussières de bois et de tumeurs malignes de la peau hors mélanome en lien avec les huiles minérales entières non ou insuffisamment traités
- limité concernant les risques de cancer de vessie en lien avec les gaz d'échappement de moteurs Diesel, de cancer du rein en lien avec les fumées de soudage

de la dépression chez les sujets ayant été exposés à l'amiante (234), ont dans la même étude, mis en évidence des prévalences accrues de dépression et d'anxiété chez les retraités ayant été fortement exposés à la silice (234). Plus récemment en Australie, Hore-Lacy et Al ont étudié le stress perçu (à l'aide de la *Perceived Stress Scale*) chez plus de 500 travailleurs exposés à la silice inclus dans un programme de dépistage de la silicose (272). Ils ont mis en évidence en analyse multivariée <sup>20</sup> une augmentation du score de stress avec l'augmentation du score de dyspnée (mMRC) avec une relation dose-effet et une absence d'association du score de stress perçu avec la présence d'anomalies à la radiographie et avec les différents paramètres fonctionnels respiratoires. Par ailleurs le score de stress perçu était plus important chez les travailleurs ayant cessé leur activité exposant à la silice. A noter que cette étude australienne a été réalisée chez des travailleurs exposés à la silice travaillant spécifiquement dans l'industrie des plans de travail en pierres reconstituées. Or il s'agit d'un secteur d'activité ayant fait spécifiquement l'objet depuis quelques années d'alertes relatives au risque accru de silicose, souvent de forme accélérée et chez des sujets jeunes. Ces plans de travail, pour cuisines ou salle bains par exemples, en « pierre artificielle » ou pierres reconstituées sont constituées de 70 à 90% de quartz (silice cristalline) mélangé à des résines. Les premiers cas de silicose dans ce secteur ont été rapportés en 2010 en Espagne (273), puis en Italie(274) et Israël où 10 cas ayant nécessité des greffes pulmonaires ont été signalés. Aux Etats Unis suite à un cas ayant également nécessité greffe pulmonaire, une alerte sanitaire a été déclenchée par l'*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) et le National Institute for *Occupational Safety and Health* (NIOSH) en 2015. En France, en 2016, une alerte sanitaire a été lancée auprès du Ministère du Travail par le groupe de travail émergence du RNV3P (275) et l'Anses a mis en place une expertise collective relative à la « Mise à jour des connaissances concernant les dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline » dont les résultats ont été publiés en 2019 (276). A noter que devant l'augmentation de cas de silicose dans l'industrie des plans de travail en pierres reconstituées, l'Australie a décidé en décembre 2023 d'interdire la pierre reconstituée décision qui prendra effet à compter de juillet 2024.

***La silice est une exposition toujours d'actualité associée à des risques sanitaires cancérigènes et non cancérigènes et objet d'une médiatisation récente***

Si le secteur des pierres reconstituées constitue un secteur à haut risque de silicose il n'est pas le seul secteur exposant à la silice. Comme le rappelle le rapport Anses de 2019 les secteurs d'activités dans lesquels les travailleurs peuvent être exposés à la silice cristalline sont très divers (industries extractives, mais également fonderie, verrerie, métallurgie, construction, travaux publics, plasturgie, agriculture ...). Sur le plan des effets sanitaires, le CIRC classe, depuis 1997, l'inhalation de silice cristalline, sous forme de quartz ou de cristobalite, en agent cancérigène certain pour l'homme (catégorie 1) en lien avec un risque accru de cancer broncho-pulmonaire (277,278). Par ailleurs quelques études ont rapporté une augmentation de risque pour d'autres sites de cancers (cancer d'estomac, gastro intestinaux ou intestinaux, de l'œsophage ou du rein) les données restent actuellement insuffisantes pour retenir un lien (276,277,279,280). Concernant le cancer broncho-pulmonaire, il existe un risque accru en cas d'exposition à la silice cristalline chez les sujets présentant une silicose mais également en l'absence de silicose. Toutefois l'existence d'une silicose majore le risque de survenue de cancer bronchique de même que l'existence d'un tabagisme (276,281,282). La silicose est une PID de type pneumoconiose qui peut prendre différentes formes (silicose chronique simple, fibrose massive progressive, silicose aigüe et silicose accélérée) mais toutes sont irréversibles et peuvent conduire à des insuffisances respiratoires sévères parfois mortelles. Loin d'être une pathologie du passé, la silicose est toujours d'actualité, y compris dans

---

<sup>20</sup> avec un ajustement sur âge, sexe, tabagisme, antécédent d'anxiété ou dépression et l'utilisation d'un interprète pour l'étude

d'autres secteurs que celui de la fabrication des plans de travail en pierre reconstituées (283–285). Elle est également un facteur de risque de maladies des voies aériennes (BPCO, emphysème, maladies des petites voies aériennes, bronchite chronique)(276). Son rôle est aussi évoqué dans la survenue de maladie auto-immunes avec des niveaux de preuves variables (lien avéré pour la sclérodermie, le lupus systémique et la polyarthrite rhumatoïde, lien plus discuté par les vascularites à Anca...) et d'insuffisance rénale chroniques (276).

En France, la publication du rapport de l'Anses en 2019, puis la parution en 2021 des recommandations françaises relatives à la surveillance médicale des travailleurs exposés à la silice (286) ont probablement contribué à une sensibilisation et à une mobilisation accrue des acteurs de la santé au travail relative à la prévention des risques liés à la silice. Sur le plan réglementaire, depuis le 1er janvier 2021, les travaux exposant à la silice cristalline sont considérés comme agent cancérigène, dans le cadre du code du travail français suite à la transposition d'une directive européenne de 2017. Cette classification accroît les obligations réglementaires des employeurs relatives à la prévention des risques liés à la silice. Plus récemment, au printemps 2024, un média télévisé grand public a diffusé un reportage relatif aux risques liés à la silice et le magazine « santé et travail » destiné aux acteurs de la prévention en entreprise a publié un article intitulé « Silice cristalline, vers un nouveau scandale sanitaire » (287). Il est donc possible que les travailleurs français exposés à la silice soient actuellement plus fréquemment sensibilisés aux risques liés à la silice qu'avant les années 2020, ce qui pourraient amener à modifier leur perception de leur exposition et des dangers liés à la silice. On peut noter qu'en 2019, cette sensibilisation était encore assez limitée y compris dans des métiers du bâtiment si l'on se réfère aux résultats de la thèse d'exercice du Dr Ferrando (288) menée à l'Université de Nice. Dans cette étude réalisée chez des salariés du secteur du BTP, tous exposés à la silice, la majorité des salariés interrogés (67%) déclaraient ne pas avoir bénéficié de sensibilisation à ce risque et 40% n'identifiaient aucun des matériaux utilisés comme les exposants à la silice. Enfin concernant la question des risques cancérigènes liés à la silice : 69 % répondaient ne pas savoir, 26% identifiaient le risque cancérigène et 5% notaient que la silice n'était pas un agent cancérigène.

### ***Des évolutions attendues dans le domaine du dépistage des cancers bronchiques en lien avec les expositions professionnelles***

Les recommandations françaises relatives à la surveillance médicale des travailleurs exposés à la silice parues en 2021 préconisent un dépistage de la silicose, de la BPCO et de l'insuffisance rénale mais ne préconisent pas de dépistage spécifique du cancer bronchique, les critères de l'OMS relatif à la mise en œuvre d'un dépistage n'étant alors pas réunis (286). Toutefois au cours des dernières années plusieurs pays ont fait évoluer leurs recommandations relatives au dépistage du cancer broncho-pulmonaires en population générale. Des essais cliniques randomisés ont mis en évidence l'efficacité de programme de dépistage par scanners thoraciques faible dose chez les populations à haut risque de cancer bronchiques (réduction de la mortalité spécifique chez les personnes ayant été fortement exposées au tabac) (289,290). Des recommandations relatives à la détermination des critères d'éligibilité à un dépistage organisé (définition des sujets à haut risque de cancer bronchique) ont été publiées dans différents pays notamment aux USA (291)<sup>21</sup>. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2022 une actualisation de ses recommandations relatives à un dépistage organisé du cancer du poumon. Alors qu'en 2016 l'HAS avait considéré que « toutes les conditions pour une mise en œuvre efficace et sûre n'étaient pas réunies ». Dans son avis de 2022 l'HAS encourage « la mise d'un programme pilote par l'INCA, afin de ne pas retarder l'accès à cette

---

<sup>21</sup> *Recommandation d'un dépistage annuel par tomodensitométrie thoracique (scanner) à faible dose scanner chez les sujets âgés de 50 à 80 ans qui fument actuellement ou ont arrêté au cours des 15 dernières années avec un tabagisme cumulé ayant atteint 20 paquets-année*



modalité de dépistage » (292). Si ces recommandations concernent le dépistage du cancer broncho-pulmonaire en population générale en lien avec les expositions au tabagisme, plus récemment des recommandations relatives à la définition des critères d'éligibilité prenant en compte avec les expositions à des cancérogènes professionnels ont également été publiées (293). En France des recommandations de bonne pratique publiées en 2015 préconisaient de mettre en place une expérimentation sur le dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les sujets exposés ou ayant été exposés professionnellement à des agents cancérogènes pulmonaires à haut risque de cancer broncho-pulmonaire par tomodensitométrie (TDM) thoracique basse dose. Ce programme expérimental est actuellement en cours (Programme LUSCO)(294).

**Dans ce contexte j'envisage de développer des projets de recherche portant notamment sur la perception des expositions, des dangers et de l'état de santé perçue chez les travailleurs exposés à l'amiante, mais également à la silice cristalline ou à d'autres agents cancérogènes professionnels. Les hypothèses qui seront développés sont les suivantes**

1. Les travailleurs dont l'exposition à l'amiante s'est produite après son interdiction et/ou susceptibles d'être actuellement encore exposés, différent des populations de retraités chez qui la santé perçue et la perception des risques liés à l'amiante ont été jusqu'à présent étudiés. Ces différences, outre leur âge et leur génération, concernent (1) les sources, les modalités, le contenu de l'information sur les dangers liés à l'amiante (2) les mesures de prévention et (3) les modalités de surveillance médicales dont ils disposent ou ont disposés. Ces différences mais également pour ceux encore en activité le fait d'être susceptible d'être encore exposé pourraient avoir un effet différent sur leur perception des risques et sur leur santé perçue en lien avec cette exposition et donc sur leur santé mentale que dans les populations de retraités ayant été exposés à l'amiante étudiées jusqu'à présent.
2. Chez les travailleurs exposés ou ayant été à des agents cancérogènes professionnels, la perception des risques (perception des dangers, perception de leur exposition et de leur risque de développer une pathologie ultérieure) et le retentissement éventuel de cette perception des risques sur leur santé perçue, leur santé mentale et leur qualité de vie seraient susceptibles de différer en fonction des cancérogènes professionnels étudiés. Différents facteurs pourraient moduler la perception des risques et de la santé perçue en lien avec ces expositions notamment :
  - l'accès aux informations relatives aux risques cancérogènes et non cancérogènes liés à ces expositions (sources de l'information : employeur, organisation professionnelles, médecins, médias ou réseaux sociaux, degré de médiatisation, etc.)
  - l'existence et la participation éventuelle, à des programmes de dépistage (anciens ou nouveaux) en lien avec ces expositions
  - l'existence de symptômes éventuels ressentis pouvant notamment être en lien avec les effets non cancérogènes de cette exposition (exemple risque de cancer bronchique mais également de BPCO ou de silicose en lien avec les expositions à la silice ; risque de cancer bronchique mais également de BPCO en lien avec les expositions aux fumées de soudage)
  - les co-expositions éventuelles à d'autres cancérogènes
  - l'origine ou de la nature du cancérogène : origine végétale (exemple poussières de bois) ou minérale (exemple silice ou amiante), agent chimique (exemple huiles minérales ou

formaldéhyde) ou émissions liées aux procédés utilisés (exemple fumées de soudage ou gaz d'échappement de moteurs Diesel),

- le statut professionnel du sujet (salariés ou indépendants, etc.) et l'avancée dans la vie professionnelle (mi carrière versus fin de carrière versus retraités) ;

Si de telles différences étaient confirmées elles devraient alors faire l'objet d'une attention particulière et d'une information adaptée notamment dans le cadre de programmes de dépistage des cancers d'origine professionnelle et aux différentes phases du suivi médical en santé au travail (notamment lors des visites de mi et fin de carrière).

**Des recherches de financement seront à prévoir pour ces projets qui pourront faire appel à des collaborations au sein de l'unité INSPIRE (notamment à des compétences en psychologie, en sociologie et en méthodologie qualitative) avec des équipes actuellement impliquées dans le consortium de la cohorte ARDCO.**

Des collaborations avec l'INRS sont également à envisager, notamment avec Valerie Demange du département d'Epidémiologie en Entreprise, avec qui j'ai pu collaborer dans le cadre du projet ESTEV puis du Projet ARPEIGE.

J'envisage de rechercher également de nouvelles collaborations avec d'autres équipes de recherche actuellement impliquées dans le suivi de cohortes de professionnels ayant pu être exposés à des cancérogènes.

## B. Recherche clinique (Projet ILDEX-CT) : Impact des expositions professionnelles et environnementales aux polluants aériens en termes de santé respiratoire, le cas des pneumopathies infiltrantes diffuses (PID).

Conjointement avec les projets en lien avec l'impact des expositions à l'amianté et à la silice, notamment, sur la santé mentale et la santé perçue que je viens de décrire, je souhaite poursuivre des projets avec l'impact de ces expositions, sur la santé respiratoire et plus spécifiquement sur les risques de développement de diverses formes de pneumopathies interstitielles diffuses (PID). Ce dernier aspect est, essentiellement, en lien direct avec mon activité clinique hospitalière.

Les Pneumopathies Interstitielles Diffuses (ou Pneumopathies Infiltrantes Diffuses - PID) regroupent un grand nombre de pathologies, hétérogènes. Elles ont pour caractéristique commune une atteinte de l'interstitium pulmonaire par un infiltrant d'éléments cellulaires et/ou non cellulaires (fibrose et/ou œdème)(295). Ces atteintes se traduisent à l'imagerie thoracique par la présence d'un syndrome interstitiel diffus, le plus souvent bilatéral. La tomodensitométrie (ou scanner) thoracique est donc un examen indispensable qui permet de caractériser les lésions élémentaires de cette atteinte interstitielle et leur distribution.

Parmi les PID pour lesquelles une cause peut être identifiée on retrouve notamment des PID en lien avec des expositions (des PID médicamenteuses, des PHS, des Pneumoconioses, des PID radio induites), et des PID en lien avec des pathologies auto-immunes (Polyarthrite rhumatoïde, Sclérodémie systémique, Lupus systémique, Syndrome de Gougerot-Sjögren, Polymyosites et dermatomyosites, syndrome des anti-synthétases...). L'ATS et l'ERS retiennent également l'existence de forme de PID avec manifestations auto-immunes mais ne remplissant par ailleurs pas les critères diagnostiques des connectivites les « Pneumopathies interstitielles diffuses avec manifestations auto-immunes »(296). Il existe également des PID en lien avec des infections, une insuffisance cardiaque ou d'origine tumorales (lymphangite carcinomateuse) (297).

Parmi les PID dont les causes restent inconnues on retrouve la sarcoïdose, les PID idiopathiques et des formes particulières de PID (Lymphangioléiomyomatose, Histiocytose langerhansienne, protéinose alvéolaire, Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles). Concernant le groupe des PID idiopathiques, l'ATS et l'ERS ont proposé en 2002 une classification conjointe mise à jour en 2013 (298,299). Cette classification distingue des PID idiopathiques chroniques fibrosantes (Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique), des PID idiopathiques en lien avec le tabagisme (Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle et Pneumopathie interstitielle desquamative<sup>22</sup>), des PID idiopathiques aiguës/subaiguës (Pneumopathie organisée cryptogénique et Pneumopathie aiguë idiopathique), des formes rares de PID idiopathiques (Pneumopathie interstitielle lymphocytaire et Fibroélastose pleuroparenchymateuse) et des formes inclassables de PID idiopathiques.

---

<sup>22</sup> les pneumopathies interstitielles desquamatives sont observées majoritairement chez des sujets fumeurs mais peuvent également plus rarement survenir chez des sujets non-fumeurs

### **Quelles implications des expositions professionnelles et environnementales aux aérocontaminants dans les différentes formes de PID ?**

J'ai déjà eu l'occasion d'évoquer le rôle de l'inhalation des aérocontaminants dans la survenue dans plusieurs formes de PID. Tout d'abord dans les PHS en milieu professionnel ou environnemental (cf. partie II B : Poumon du mécanicien, PHS des joueurs d'instrument à vent ou PHS liée à l'argan ...) puis dans deux formes de pneumoconioses : l'asbestose et la silicose. Pour mémoire dans les PHS les aérocontaminants sont le plus souvent de nature organique : bactéries, spores de moisissures, substances protéiques animales ou végétales (122–124). A l'inverse dans les pneumoconioses il s'agit de particules de nature inorganiques : amiante à l'origine de l'asbestose, silice cristalline pour la silicose, béryllium pour béryllose, silice et houille dans la pneumoconiose mixte des mineurs de charbon ou bien encore fer, talc, titane ... Bien que les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces deux groupes de PID soient différents, dans les PHS et comme dans les Pneumoconioses, le rôle de l'inhalation des aérocontaminants est donc déterminant et identifié.

Cependant, le rôle possible des expositions aux aérocontaminants dans la survenue ou l'aggravation d'autres formes de PID fait l'objet également de multiples investigations : qu'ils s'agissent de PID en lien avec des maladies auto immunes ou de PID idiopathiques et notamment de la plus fréquente la fibrose pulmonaire idiopathique.

**Dans ce contexte, parallèlement à la poursuite de mes travaux en lien avec les asbestoses au sein de la cohorte ARDCO, je vais participer à deux projets en lien avec l'identification d'expositions professionnelles ou environnementales dans d'autres formes de PID que les pneumoconioses ou les PHS. Le premier s'intéresse à la forme la plus fréquente de PID idiopathique : la FPI. Il s'agit du projet ILDEX : une étude cas témoins française multicentrique coordonnée par le Pr C. Paris dans laquelle je suis responsable d'un work package. L'autre s'intéressera à une forme rare de PID en lien avec affection auto immune : les syndromes des anti-synthétases dans les suites d'une thèse d'exercice que j'ai dirigée en 2023. Je vais présenter plus en détails le contexte de ces deux projets.**

#### **1. Projet ILDEX-CT : Expositions professionnelles et environnementales dans les fibroses pulmonaires idiopathiques (2025/2028)**

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme la plus fréquente de PID chronique idiopathique chez l'adulte (295,297). Il s'agit d'une maladie rare<sup>23</sup>. Sa prévalence augmente avec l'âge et elle survient ainsi le plus souvent après 60 ans ou 70 ans (300,301). Elle est également plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (301). Les estimations de l'incidence et de la prévalence de la FPI rapportées dans la littérature sont variables selon les périodes et les pays notamment en lien avec des critères diagnostiques différents (300–306). Une revue de la littérature de 2021 fait état d'estimations de l'incidence comprises entre 0,9 et 4,9 nouveaux cas par an pour 100000 habitants en Europe, 7,5 à 9,3/100 000 en Amérique du Nord et 3,5 à 13,0/100000 en Asie et dans les pays du pacifique (303). Concernant la prévalence elle était estimée entre 3,3 et 25,1 cas/100000 en Europe, entre 24,0 et 29,8/100000 en Amérique du Nord et entre 5,7 et 45,1 cas/100 000 en Asie et dans les pays du pacifique (303). En France, en 2012, la prévalence de la FPI a été estimée, à 8,2 cas pour 100 000 (soit 5500 cas au total) et son incidence à 2,8/100 000 (environ 1800 nouveaux cas par an) (307).

---

<sup>23</sup> Selon la réglementation européenne une maladie est dite rare lorsque sa prévalence est inférieure à 0,05%, ce qui correspond à moins d'une personne atteinte sur 2000

Il s'agit d'une maladie chronique d'évolution habituellement progressive avec des risques d'exacerbations aiguës. Son pronostic est sombre avec une survie médiane estimée à 2–5 ans à partir du début du diagnostic, bien que des avancées thérapeutiques récentes aient permis de ralentir la progression de la maladie et d'augmenter le médiane de survie (303,308–310). Les symptômes et signes cliniques, non spécifiques sont une dyspnée chronique d'aggravation progressive, une toux non productive, des crépitations inspiratoires bilatérales à l'auscultation (type velcro presque constants et d'apparition précoce) (295,297,311).

Le diagnostic de FPI repose sur l'analyse d'une combinaison de critères, après avoir, au préalable, éliminé les autres causes possibles de PID (PID médicamenteuses, PID en lien avec expositions professionnelles ou environnementales, évoquant une PHS ou une pneumoconiose, PID, PID en lien avec une maladie auto-immune ou sarcoïdose...) (295,297). La caractérisation des lésions observées sur la TDM thoracique haute résolution a un rôle clé. Des critères internationaux permettent de classer les aspects de cette imagerie de thoracique en 4 catégories : Pneumopathie infiltrante commune (PIC) certaine, PIC probable, aspect indéterminé pour PIC, aspect évoquant une autre PID (295,297). L'ensemble des éléments du dossier : imagerie, et son évolution éventuelle, mais également le contexte clinique, les EFR, l'analyse du Lavage BronchoAlvéolaire, doit idéalement être discuté en RCP (295,297). Lorsque la TDM thoracique ne permet pas de retenir un aspect de PIC certaine, les discussions multidisciplinaires devront notamment évaluer l'opportunité d'une biopsie pulmonaire chirurgicale prenant en compte la probabilité clinique d'une FPI au vu des éléments ci-dessus mais également des bénéfices attendus et des contre-indications éventuelles de la biopsie chirurgicale. Les résultats de l'examen histopathologique des biopsies chirurgicales, lorsqu'elles sont réalisées, permettent d'être également distinguer 4 situations : aspect de PIC certaine, de PIC possible, de PID indéterminée, ou en faveur d'une autre forme de PID (295,297). La combinaison des résultats de la TDM et de l'examen histopathologie, s'il est disponible, permet de classer le cas en FPI certaine, FPI probable, statut indéterminée pour FPI ou incompatible avec une FPI.

Les mécanismes physiopathologiques qui amènent au développement de la FPI restent mal connus. Cependant actuellement les concepts privilégiés dans la pathogenèse de la FPI sont ceux d'une pathologie de l'épithélium pulmonaire avec un rôle limité de l'inflammation. Des microlésions répétées de l'épithélium pulmonaire, survenant, chez un sujet génétiquement prédisposé vieillissant, seraient suivies d'une régénération anormale de l'épithélium alvéolaire. Ces lésions répétées provoqueraient notamment une activation des cellules de l'épithélium alvéolaire, une prolifération et une activation des fibroblastes pulmonaires en myofibroblastes et un dépôt anormal de matrice extracellulaire avec déclenchement d'une cascade de voies profibrotiques (312–314). Certains facteurs génétiques associés à un risque accru de FPI ont également été décrits et le tabagisme est un facteur de risque de FPI (297,299). Comme indiqué antérieurement la stratégie diagnostique des FPI nécessite d'exclure une PID de cause connue en lien direct avec une exposition professionnelle ou environnementale (PHS ou pneumoconioses). Cependant un rôle des expositions professionnelles ou environnementale via des lésions répétées de l'épithélium alvéolaire est suspecté.

Ainsi depuis une trentaine d'années plusieurs études cas témoins ont recherché une éventuelle surreprésentation des antécédents d'expositions à des polluants professionnels ou environnementaux chez les patients atteints de FPI. Les résultats d'une vingtaine d'études cas témoins ont été publiées en 1990 et 2023. Ces études ont été conduites au Royaume-Uni (315–319), aux Etats Unis (320–322), en Suède (323–325), en Corée du Sud (326–328), au Japon (329,330), au Mexique (331), en Égypte (332), en Australie (333), en Italie (334) et au Pakistan(335). Les critères diagnostiques utilisés pour retenir le diagnostic de FPI sont variables selon les études. Parmi celles utilisant des critères cliniques, tomodensitométriques et/ou anatomopathologiques, plusieurs font références aux recommandations pour la stratégie diagnostique de l'ATS/ERS datant

de 2002 (326,330–332) ou à celles de 2011 (315,327,333,336). Deux d'entre elles évoquent explicitement le recours à une RCP (315,326). A noter que deux des études suédoises concernent des cas de FPI issus d'un registre de patients sous oxygénothérapie et les données relatives à l'imagerie thoracique ne semblent pas avoir été disponibles pour tous les cas (324,325). Dans les études les plus anciennes l'imagerie est basée sur la radiographie thoracique (316,329) ou sur la radiographie associée aux EFR, avec tomодensitométrie uniquement en l'absence de TVR (318). Le nombre de cas inclus dans les études (hors études basées sur les certificats de décès) varie de 15 à 503 (5 études ont plus de 200 cas inclus). Les stratégies d'évaluation des expositions sont également variables : autoévaluation par questionnaires ou questionnaires administrés par enquêteur principalement. Deux d'entre elles font référence à l'utilisation de matrice emplois expositions après recueil du cursus professionnel (315,333), toutefois l'étude britannique ne s'est intéressé qu'aux expositions à l'amiante (315). A noter que parmi les études ayant utilisé les certificats de décès l'une est une étude cas témoins nichée dans une cohorte historique de travailleurs d'une industrie automobile (319) l'autre est issue du registre des travailleurs suédois de la construction (323).

Les expositions étudiées et celles pour lesquelles des associations significatives varient selon les études. Parmi les associations significatives retrouvées dans ces études on note les expositions aux poussières de façon générale (328,330,333), aux poussières métalliques (316,318,320,327,329,330,334), aux poussières de bois (318,324,332), aux poussières organiques (321,324,333,334), aux poussières agricoles (320,332), aux poussières d'oiseaux (325,334), aux pesticides (326,332), à la silice/au sable/aux pierres (321,326), à l'amiante (333) ou au tabagisme passif (333,334,336). Les métiers/secteurs d'activité pour lesquels des associations significatives ont été retrouvées sont ceux de l'agriculture (320,326,332,334), de la métallurgie et du travail des métaux (319,320,322,334), de la coiffure (320), de l'élevage d'oiseaux(320), les métiers du bois (322,332) et les métiers de la chimie/pétrochimie (332).

Cinq revues de la littérature ont analysé les résultats de certaines de ces études. Le nombre d'études incluses dans les analyses est variable : la méta-analyse de Taskar et Coultas a inclus 6 études parues avant 2006 (337), celle de Blanc et al 11 études parues avant septembre 2018 (14), celle de Park et al 8 études parues avant mars 2020 (338), celle de Pauchet à partir de 16 études parues avant aout 2021 (339) et celle de Gandhi à partir de 16 études parues avant juillet 2023 incluses (340).

Les résultats de ces méta-analyses ont retenu des associations avec les expositions :

- aux gaz/poussières/vapeurs/fumées (340)
- aux poussières en général (339)
- aux poussières métalliques (18,337–340)
- aux poussières de bois (337) (18,338–340)
- aux poussières agricoles (18,337,338,340)
- aux poussières organiques (339)
- à la silice pierres ou au sable (18,337,340)
- aux pesticides (338,339)

### **Les objectifs du projet Ildex sont les suivants**

- Identifier les facteurs de risques environnementaux et professionnels associés à la FPI, seul ou en association en cas d'expositions multiples.
- décrire les caractéristiques (cliniques, radiologiques, fonctionnelles...) et le pronostic à 3 ans de la maladie en fonction des expositions environnementales et professionnelles.
- élaborer des questionnaires spécifiques et standardisés afin d'évaluer avec précision et les expositions environnementales éventuellement associées à la FPI

- Développer un diagnostic tomodensitométrique de FPI basé sur une approche d'apprentissage en profondeur (Intelligence Artificielle)

**Le projet ILDEX est coordonné par le Pr C Paris (CHU de Rennes).**

Il s'agit d'une étude multicentrique incluant des cas de FPI suivis dans hôpitaux rattachés au réseau Orphalung qui comprend des centres de référence et des centres de compétences des maladies pulmonaire rares. Les évaluations des expositions seront basées sur le cursus professionnel, des questionnaires métiers/tâches et selon les cas des matrices emplois expositions.

**Le projet est organisé autour d'un consortium associant :**

- des pneumologues experts du réseau Orphalung, sous la coordination du Pr V Cottin (Hospices Civils de Lyon) coordinateur du centre national de références des maladies pulmonaires rares
- des radiologues experts : Pr F Laurent et Pr G Dournes (CHU de Bordeaux, Pr Lederlin (CHU de Rennes)
- des compétences dans le domaine de l'évaluation des expositions professionnelles et environnementales Pr C Paris (CHU de Rennes), Dr L Sese (Hôpital d'Avicenne) et moi-même ainsi que des équipes des CCPP du réseau RNV3P
- des compétences spécifiques en épidémiologie Pr R Galantezec (CHU de Rennes)

Le projet ILDEX bénéficie d'un financement ANSES APR 2022 et du fait de l'attente du second financement le projet devrait s'étaler **sur la période 2025/2028**

## 2. Syndromes des anti-synthétases et expositions professionnelles et environnementales

Les syndromes des anti-synthétases sont des maladies auto-immunes associant une myosite, une arthrite et une PID avec la présence d'autoanticorps dirigés contre les aminoacyls-ARNt synthétases (anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-ZO et anti-YRS) (341,342).

La 1<sup>ère</sup> description d'un syndrome des anti-synthétases de type anti-Jo-1 a été faite en 1984 par Hochberg et Al (343). Il s'agit de pathologies rares dont la prévalence est estimée en 1/25000 et 1/33000 individus (341).

La classique triade myosite, PID et arthrite (le plus souvent symétrique) n'est pas cependant toujours présente. Selon la revue de la littérature effectuée par Opinc et al en 2021, des cohortes ou séries de cas publiées entre 2012 et 2020 ; la myosite est présente dans 40% à 100% de cas, la PID dans 50 à 100% des cas et l'arthrite dans 24% à 75% des cas (341). D'autres symptômes peuvent être présents tels que des symptômes cutanés de dermatomyosite, une hyperkératose palmaire (appelée mains de mécaniciens), un syndrome de Raynaud, une fièvre persistante inexpliquée (341). Des critères diagnostiques ont été proposés par Connors (344) et par Solomon (345) et par l'EULAR pour les formes anti-Jo-1 (346). Ils comprennent des critères cliniques devant être associés à la présence d'autoanticorps dirigés contre les aminoacyls-ARNt synthétases.

Comme dans d'autres pathologies auto-immunes la possibilité d'un rôle éventuel des expositions professionnelles ou environnementales a été suggéré par certains auteurs. Toutefois jusqu'à présent ces hypothèses reposent uniquement sur des rapports de cas (347–349) ou des séries de cas (350–352). Les expositions qui ont été rapportées étaient des poussières organiques (contact avec des oiseaux (348), moisissures (348), activité de fermier (350)), des poussières de bois (347), des poussières minérales diverses (350,351) ou des agents chimiques (encres (349) peintures (347)).

Dans le cadre de mes activités hospitalières j'ai eu à prendre en charge 5 patients entre 2015 et 2020 afin d'étudier le lien potentiel entre leurs expositions professionnelles passées et le développement de leur syndrome des anti-synthétases. Ayant identifié chez ces patients des expositions aux poussières organiques et/ou minérales. J'ai donc encadré la thèse d'exercice de Jeremy Casellato (353) qui a fait une synthèse des expositions retrouvées chez nos patients, chez 13 autres cas vus dans les autres CCPP rattachés au RNV3P et dans l'ensemble des cas rapportés dans la littérature.

Suite à ce travail préliminaire nous avons envisagé avec le Pr Roland Jaussaud (Service de médecine interne du CHRU de Nancy) mettre en place une étude cas témoins basée sur les cas du registre Grand Est de syndrome des anti-synthétases en collaboration avec les différents services cliniques de la région prenant en charge ces patients explorant les expositions professionnelles notamment aux poussières organiques et minérales des patients atteints de syndrome des anti-synthétases.

### C. Collaborations scientifiques envisagées dans le cadre des axes du projet

Afin de mener à bien mes projets de recherche, j'envisage de collaborer avec les équipes scientifiques et hospitalières suivantes :

- **En interne avec des membres de l'unité INSPIIRE** qui regroupent notamment des compétences en psychologie, en sociologie et en méthodologie qualitative)
- **au sein du Consortium de la cohorte ARDCO** : avec principalement des membres de l'équipe Inserm, U955, Équipe GEIC20 (Pr JC Pairon qui coordonne le consortium et Pr P Andujar), le Pr B Clin de l' Inserm U1086, ANTICIPE, Université de Caen, des membres de l'équipe Inserm U1219 – équipe EPICENE, Université de Bordeaux et/ou du CHU de Bordeaux (Pr Brochard, Dr F Delva , Mme C Gramond et le Pr F Laurent), le Pr C Paris (IRSET, Inserm UMR\_S 1085, Rennes) et le Dr A Gislard de l'UR 4651 ABTE, Université de Rouen Normandie)
- **avec d'autres équipes de santé au travail notamment le Pr F Hérin** (UMR1295, Inserm Université Toulouse III Paul Sabatier) et d'autres membres de la Société Française de santé au Travail
- **au sein du consortium ILDEX** : Pr C Paris et Pr R Galantezec (CHU de Rennes) qui coordonne la consortium, des pneumologues experts du réseau Orphalung, sous la coordination du Pr V Cottin (Hospices Civils de Lyon), des radiologues experts : Pr F Laurent et Pr G Dournes (CHU de Bordeaux, Pr Lederlin (CHU de Rennes), le Dr L Sese (Hôpital d'Avicenne) et des équipes des CCPP du réseau RNV3P





## **IV. LISTES DES FINANCEMENTS OBTENUS**

### **En tant que responsable de projet**

#### **Projet STEFI : Obtention de deux financements**

- *CNAMTS/Anses 2008 : 20 000 €*
- *Appel d'offre interne, type CPRC, CHU Besançon 2008 : 20 000 €*

#### **Projet PAOLA : Obtention d'un financement**

- *Anses – Appel à projet de recherche « Environnement-Santé-Travail 2014 » : 199 992 €*

### **En tant que responsable d'un work package**

#### **Projet ILDEX-CT : Responsable du work package n°4**

- *Anses – Appel à projet de recherche Anses : montant global du financement du projet : 200 000€*



## V. LISTES DES ENCADREMENTS

### 1. Co-Encadrement d'une thèse d'université (2012-2016) avec autorisation de co-encadrement de thèse

**Ibrahim Mouchetrou-Njoya.** Thèse d'Université de 2012 à 2016 : « Exposition professionnelle à l'amiante et déterminants du retentissement psychologique », soutenance le 05 décembre 2016. Dans le cadre **d'une ACT : encadrement à 50% avec une co-direction avec Pr Christophe Paris (50%)**.

**Valorisation sous la forme de publications dans des revues à comité de lecture**

Mouchetrou Njoya I, Paris C, Dinét J, Luc A, Lighezzolo-Alnot J, Pairon JC, **Thaon I**. Anxious and depressive symptoms in the French Asbestos-Related Diseases Cohort: risk factors and self-perception of risk. Eur J Public Health. 2017 Apr 1;27(2):359-366.

Mouchetrou Njoya I, Siefert E, Paris C, Dinét J, Luc A, Lighezzolo-Alnot J, Clin B, Delva F, Pairon JC, **Thaon I**. Coping strategies, anxiety, and depression in former asbestos exposed workers – A cross-sectional study. En cours de réécriture.

**Projet d'un nouveau Co-encadrement/encadrement, à compter de 2025 de la thèse d'université d'Emmanuelle Siefert**

### 2. Encadrements/co-encadrements de Master 2

*J'ai encadré ou co-encadré 3 masters 2 recherche :*

**Adam Batchili. Master 2 de Santé publique et environnement, parcours « Évaluation des risques environnementaux et professionnels » de 2008 à 2009 soutenu en juin 2009**

Encadrement à 90% codirection avec le Pr Jean Charles Dalphin (10%) – Université de Franche-Comté

**Ibrahim Mouchetrou-Njoya Master 2 Santé publique et environnement, parcours « épidémiologie, recherche clinique, évaluation » de 2009 à 2010 soutenu en septembre 2010**

Encadrement à 90% codirection avec le Dr Elisabeth Monnet (10%) – Université de Franche-Comté

**Valorisation sous la forme d'une publication dans une revue à comité de lecture**

Mouchetrou IN, Monnet E, Laplante JJ, Dalphin JC, **Thaon I**. Predictors of early cessation of dairy farming in the French Doubs province: 12-year follow-up. Am J Ind Med. 2012 Feb;55(2):136-42. doi: 10.1002/ajim.21031. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22069061.

**Emmanuelle Siefert Master 2 de Santé publique parcours Epidémiologie et recherche Clinique, de 2021 à 2023 soutenu en septembre 2023**

Encadrement à 100%

**Valorisation sous la forme d'une publication dans une revue à comité de lecture**

Siefert E, Delva F, Paris C, Pairon JC, **Thaon I**. Quality of life in retired workers with past exposure to asbestos. Am J Ind Med. 2024 May 11. doi: 10.1002/ajim.23592. Online ahead of print. PMID: 38734874

### Valorisation sous forme d'une communication orale

Siefert E, Delva F, Paris C, Paireon JC, **Thaon I**. Perception du risque amiante et qualité de vie. 37<sup>ème</sup> Congrès National de Médecine et santé au travail. Montpellier du 4 au 7 juin 2024 *Abstract in Arch Mal Prof Environ.* 2024 ; 85 (2-3):102341. Doi : 10.1016/j.admp.2024.102341

### 3. Encadrements de stages initiation à la recherche dans le cadre master 1

De 2007 à 2018, j'ai encadré des groupes d'étudiants dans le cadre du stage d'initiation à la recherche clinique en santé publique du Master 1 santé publique et environnement.

2007/2008 (2 étudiants), 2008/2009 (3 étudiants), 2009/2010 (4 étudiants), 2011/2012 (5 étudiants), 2012/2013 (5 étudiants), 2013/2014 (8 étudiants), 2014/2015 (5 étudiants), 2015/2016 (6 étudiants), 2016/2017 (6 étudiants), 2017/2018 (5 étudiants)

J'ai d'abord assuré cet encadrement à l'Université de Franche-Comté, où j'étais affectée jusqu'en septembre 2011 puis à l'Université de Lorraine à compter de cette date. Ce master était en effet Cohabité sur les Universités de Bourgogne, Strasbourg, Franche-Comté, Champagne-Ardenne et Lorraine. Ce stage consiste pour les étudiants à rédiger en groupe rédigeant un protocole de recherche sur un thème proposé par l'encadrant.

### 4. Encadrement de thèses d'exercice de médecine

J'ai encadré 18 thèses d'exercice de médecine dont 2 ont fait l'objet de publications

- à **Université de Franche-Comté**, 4 thèses d'exercice soutenues en 2007 : *Maitre J* ; 2008 : *Cordier-Moulouquet S* ; 2009 : *Penven E* et 2011 : *Marescaux A*.
- à **Université de Lorraine**, 13 thèses d'exercices soutenues et 3 en préparation : en 2017 : *Riblier-Dehen D* ; 2019 *Cossin T* ; 2020 : *Goedert C* ; 2020 : *Hudziak C* ; 2021 : *Foesser S, Andrich B* ; 2022 : *Bargmann C, Etienne Ostertag E* et 2023 : *Kieffer O, Roulon M, Casellato J, Siefert E, Icshenkof A*.

Deux de ces thèses d'exercice ont été publiées :

- **2017 : Riblier-Dehen D, Impact psychologique du suivi post-professionnel après une exposition à l'amiante : retentissement de la reconnaissance d'une maladie professionnelle** Riblier-Dehen D, Luc A, Paris C, Clin B, Gislard A, Paireon JC, **Thaon I**. Impact psychologique du suivi post-professionnel amiante à long terme. Quelles conséquences après la déclaration suivie de la reconnaissance d'une maladie professionnelle chez des sujets de la cohorte SPP-A ? *Revue des Maladies Respiratoires.* 2019 Oct;36(8):924-936.

- **2019 : Cossin T, la prévention du workaholisme en médecine du travail : une revue systématique de la littérature**

Cossin T, **Thaon I**, Lalanne L. Workaholism Prevention in Occupational Medicine: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jul 2;18(13):7109.

## 5. Participation à des jurys de thèses d'université, comités de suivi de thèse, jurys de masters ou jurys de thèses d'exercice

### a) *Jurys de thèses d'Université :*

J'ai participé à 4 jurys de thèses d'université :

- **Alexandre NAEGELE** - Sciences de la Vie et de la Santé de l'**Université de Bourgogne Franche-Comté**. Thèse intitulée « Impact des acariens et des micro-organismes de l'habitat dans le développement de l'asthme et de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). » Soutenance le **04 décembre 2015**
- **Ibrahim MOUNCHETROU-NJOYA** - Sciences de la Vie et de la Santé de l'**Université de Lorraine (école doctorale BIOSE) – Co-encadrement de la Thèse** intitulée « exposition professionnelle à l'amiante et déterminants du retentissement psychologique ». Soutenance le **05 décembre 2017**
- **Julie PRIMERANO** - Sociologie de l'**Université de Lorraine (école doctorale SLTC)**. Thèse intitulée « Quand les rapports sociaux de classes prennent corps : catégorisations et expériences des « cancers du travail » en Lorraine » (**Prix de thèse 2020** de l'école doctorale SLTC) Soutenance le **19 novembre 2019**
- **Sarah BURZONI** - Sciences de la Vie et de la Santé de l'Université de Lorraine (école doctorale BIOSE). **Membre du comité de suivi de thèse**. Thèse intitulée « Élaboration d'une méthodologie d'évaluation qualitative du risque biologique » soutenance le **21 avril 2021**

### b) *Jurys des Master 2 Santé Publique et Environnement spécialité « Santé Publique et Risques Environnementaux »*

De 2011 à 2018, j'ai participé aux jurys du Master 2 Santé Publique et Environnement spécialité « Santé Publique et Risques Environnementaux (Master Cohabité Universités Paris Descartes, Paris Sud 11, Université de Lorraine et EHESP).

### c) *Jurys de thèses d'exercice de médecine :*

Depuis 2002, je participe régulièrement à des jurys de thèse d'exercice de médecine :

- **A l'Université de Franche-Comté** en 2002 (1), 2007 (2), 2008 (3), 2009 (2), 2010 (1), 2011 (1), 2012 (1), 2016 (1)
- **A l'Université de Lorraine** en 2011 (3), 2012 (1), 2013 (2), 2014 (2), 2016 (8), 2017 (3), 2018 (5), 2019 (5), 2020 (5), 2021 (6), 2022 (6), 2023 (9), 2024 (4)



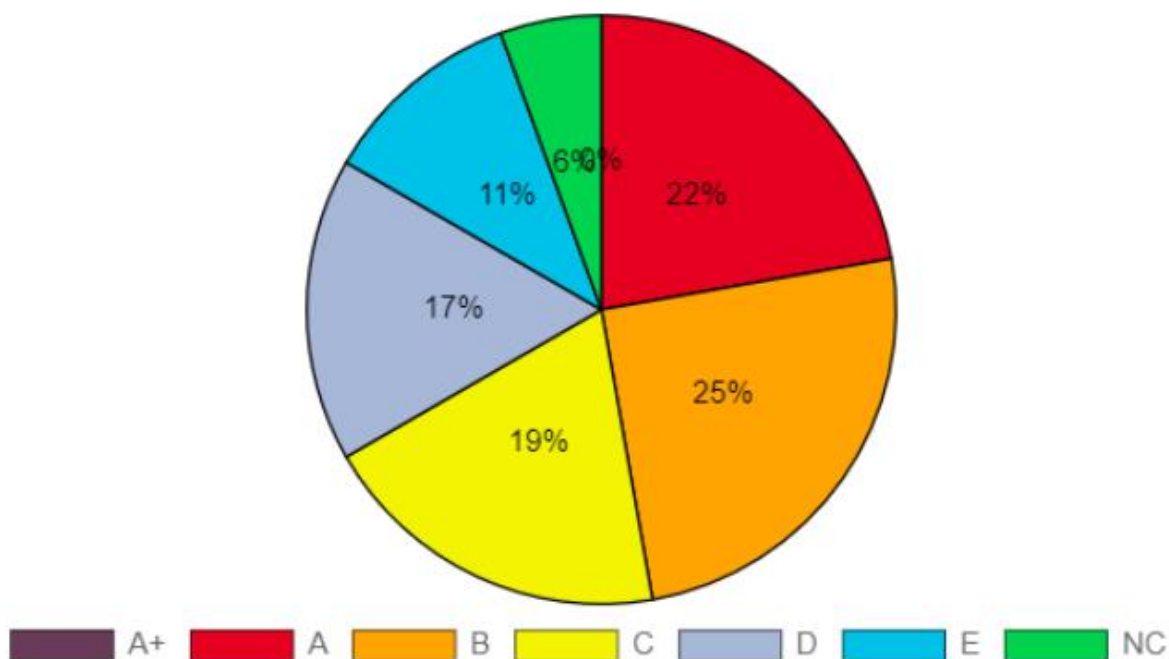
## VI. LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

### 1. Indicateurs bibliométriques au 14/06/2024

SIGAPS cumulé = 443 ; Index H (Web of Science) = 12

Période : 2006 - 2024										
Année	Total	A+	A	B	C	D	E	NC	Score	Score Frac.
2006	2	0	0	0	0	1	1	0	11	0.78
2007	2	0	1	0	0	0	1	0	26	1.37
2008	1	0	0	0	0	1	0	0	12	0.63
2009	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2010	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2011	2	0	1	1	0	0	0	0	38	2.14
2012	5	0	2	1	1	0	1	0	84	5.61
2013	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2014	2	0	0	1	0	1	0	0	15	1.02
2015	2	0	0	0	0	2	0	0	18	1.13
2016	2	0	0	2	0	0	0	0	12	0.67
2017	3	0	1	0	1	1	0	0	49	2.22
2018	1	0	0	0	1	0	0	0	4	0.22
2019	3	0	1	0	1	0	1	0	44	2.57
2020	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2021	3	0	0	2	1	0	0	0	40	3.17
2022	4	0	0	2	1	0	0	1	23	0.98
2023	2	0	2	0	0	0	0	0	48	2.77
2024	2	0	0	0	1	0	0	1	19	1.37
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>443</b>	<b>26.66</b>

Répartition par catégorie



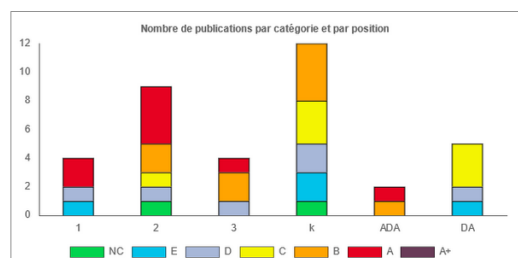


## Nombre de Publications par catégories et position période 2006/20224

Nombre de publications par catégorie et par position

Période : 2006 - 2024								
Position	Total	A+	A	B	C	D	E	NC
1	4	0	2	0	0	1	1	0
2	9	0	4	2	1	1	0	1
3	4	0	1	2	0	1	0	0
k	12	0	0	4	3	2	2	1
ADA	2	0	1	1	0	0	0	0
DA	5	0	0	0	3	1	1	0
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>2</b>

k = Toute position intermédiaire entre 3 et ADA  
 ADA = Avant Dernier Auteur  
 DA = Dernier Auteur  
 Inv = Investigateur

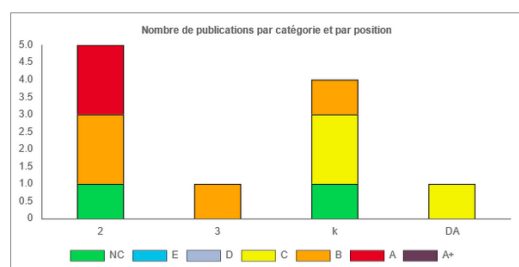


## Nombre de Publications par catégories et position période 2020/20224

Nombre de publications par catégorie et par position

Période : 2020 - 2024								
Position	Total	A+	A	B	C	D	E	NC
2	5	0	2	2	0	0	0	1
3	1	0	0	1	0	0	0	0
k	4	0	0	1	2	0	0	1
DA	1	0	0	0	1	0	0	0
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>

k = Toute position intermédiaire entre 3 et ADA  
 ADA = Avant Dernier Auteur  
 DA = Dernier Auteur  
 Inv = Investigateur



## 2. Listes des publications

### a) Publications internationales avec comité de lecture :

1. Venier AG, Chaudemanche H, Monnet E, **Thaon I**, Fury R, Laplante JJ, Dalphin JC. Influence of occupational factors on lung function in French dairy farmers. A 5-year longitudinal study. **Am J Ind Med.** 2006 Apr;49(4):231-7. doi: 10.1002/ajim.20278. PMID: 16550561. (IF = 1,4 ; Sigaps rang D).
2. Gainet M, **Thaon I**, Westeel V, Chaudemanche H, Venier AG, Dubiez A, Laplante JJ, Dalphin JC. Twelve-year longitudinal study of respiratory status in dairy farmers. **Eur Respir J.** 2007 Jul;30(1):97-103.. doi: 10.1183/09031936.00150405. PMID: 17392318. (IF = 5,3 ; Sigaps rang A).
3. Westeel V, Pitard A, Martin M, **Thaon I**, Depierre A, Dalphin JC, Arveux P. Negative impact of rurality on lung cancer survival in a population-based study. **J Thorac Oncol.** 2007 Jul;2(7):613-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e318074bb96. PMID: 17607116. (IF = 1,4 ; Sigaps rang E).
4. **Thaon I**, Wild P, Mouchot L, Monfort C, Touranchet A, Kreutz G, Derriennic F, Paris C. Long-term occupational consequences of asthma in a large French cohort of male workers followed up for 5 years. **Am J Ind Med.** 2008 May;51(5):317-23. doi: 10.1002/ajim.20570. PMID: 18286576. (IF = 1,5 ; Sigaps rang D).
5. Roussel S, Rognon B, Barrera C, Reboux G, Salamin K, Grenouillet F, **Thaon I**, Dalphin JC, Tillie-Leblond I, Quadroni M, Monod M, Millon L. Immuno-reactive proteins from Mycobacterium immunogenum useful for serodiagnosis of metalworking fluid hypersensitivity pneumonitis. **Int J Med Microbiol.** 2011 Feb;301(2):150-6. doi: 10.1016/j.ijmm.2010.07.002. PMID: 20850379. (IF = 4,2 ; Sigaps rang B).
6. **Thaon I**, Thiebaut A, Jochault L, Lefebvre A, Laplante JJ, Dalphin JC. Influence of hay and animal feed exposure on respiratory status: a longitudinal study. **Eur Respir J.** 2011 Apr;37(4):767-74. doi: 10.1183/09031936.00122209. PMID: 21030452. (IF = 5,9 ; Sigaps rang A).
7. Mouchetrou IN, Monnet E, Laplante JJ, Dalphin JC, **Thaon I**. Predictors of early cessation of dairy farming in the French Doubs province: 12-year follow-up. **Am J Ind Med.** 2012 Feb;55(2):136-42. doi: 10.1002/ajim.21031. PMID: 22069061. (IF = 2,0 ; Sigaps rang C).
8. Murat JB, Grenouillet F, Reboux G, Penven E, Batchili A, Dalphin JC, **Thaon I**, Millon L. Factors influencing the microbial composition of metalworking fluids and potential implications for machine

- operator's lung. **Appl Environ Microbiol.** **2012** Jan;78(1):34-41. doi: 10.1128/AEM.06230-11. PMID: 22057869. (IF = 3,7 ; *Sigaps rang B*).
9. **Thaon I**, Demange V, Herin F, Touranchet A, Paris C. Increased lung function decline in blue-collar workers exposed to welding fumes. **Chest.** **2012** Jul;142(1):192-9. doi: 10.1378/chest.11-0647. PMID: 22281800. (IF = 5,9 ; *Sigaps rang A*).
10. Herin F, Vézina M, **Thaon I**, Soulat JM, Paris C; ESTEV group. Predictors of chronic shoulder pain after 5 years in a working population. **Pain.** **2012** Nov;153(11):2253-9. doi: 10.1016/j.pain.2012.07.024. PMID: 22940463. (IF = 5,7 ; *Sigaps rang A*).
11. Herin F, Vézina M, **Thaon I**, Soulat JM, Paris C; ESTEV group. Predictive risk factors for chronic regional and multisite musculoskeletal pain: a 5-year prospective study in a working population. **Pain.** **2014** May;155(5):937-43. doi: 10.1016/j.pain.2014.01.033. PMID: 24561229. (IF = 5,2 ; *Sigaps rang B*).
12. Florentin A, Acouetey DS, Remen T, Penven E, **Thaon I**, Zmirou-Navier D, Paris C. Exhaled nitric oxide and screening for occupational asthma in two at-risk sectors: bakery and hairdressing. **Int J Tuberc Lung Dis.** **2014** Jun;18(6):744-50. doi: 10.5588/ijtld.13.0641. PMID: 24903948. (IF = 2,3 ; *Sigaps rang D*).
13. Paris C, Herin F, Reboux G, Penven E, Barrera C, Guidat C, **Thaon I**. Working with argan cake: a new etiology for hypersensitivity pneumonitis. **BMC Pulm Med.** **2015** Mar 6;15:18. doi: 10.1186/s12890-015-0013-3. PMID: 25888313. (IF = 2,3 ; *Sigaps rang D*).
14. Penven E, Poussel M, **Thaon I**, Paris C. Occupational asthma to dried tobacco leaves: a very delayed diagnosis. **J Investig Allergol Clin Immunol.** **2015**;25(2):144-5. PMID: 25997313. (IF = 2,1; *Sigaps rang D*).
15. Paris C, Herin F, Penven E, **Thaon I**, Richard C, Jacquenet S, Barbaud A, Poussel M. First evidence of occupational asthma to argan powder in a cosmetic factory. **Allergy.** **2016** Apr;71(4):550-5. doi: 10.1111/all.12811. PMID: 26606505. (IF = 7,4 ; *Sigaps rang B*).
16. Marescaux A, Degano B, Soumagne T, **Thaon I**, Laplante JJ, Dalphin JC. Impact of farm modernity on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in dairy farmers. **Occup Environ Med.** **2016** Feb;73(2):127-33. doi: 10.1136/oemed-2014-102697. PMID: 26675204. (IF = 3,9 ; *Sigaps rang B*).
17. Mouchetrou Njoya I, Paris C, Dinet J, Luc A, Lighezzolo-Alnot J, Pairon JC, **Thaon I**. Anxious and depressive symptoms in the French Asbestos-Related Diseases Cohort: risk factors and self-perception of risk. **Eur J Public Health.** **2017** Apr 1;27(2):359-366. doi: 10.1093/eurpub/ckw106. PMID: 27452893. (IF = 2,8 ; *Sigaps rang C*).
18. Paris C, **Thaon I**, Hérin F, Clin B, Lacourt A, Luc A, Coureau G, Brochard P, Chamming's S, Gislard A, Galan P, Hercberg S, Wild P, Pairon JC, Andujar P. Occupational Asbestos Exposure and Incidence of Colon and Rectal Cancers in French Men: The Asbestos-Related Diseases Cohort (ARDCo-Nut). **Environ Health Perspect.** **2017** Mar;125(3):409-415. doi: 10.1289/EHP153. PMID: 27517294 (IF = 8,3 ; *Sigaps rang A*).
19. Clin B, **Thaon I**, Boulanger M, Brochard P, Chamming's S, Gislard A, Lacourt A, Luc A, Ogier G, Paris C, Pairon JC. Cancer of the esophagus and asbestos exposure. **Am J Ind Med.** **2017** Nov;60(11):968-975. doi: 10.1002/ajim.22769. PubMed PMID: 28884469. (IF = 1,7 ; *Sigaps rang D*).
20. Pepin E, Gillet P, Sauvet F, Gomez-Merino D, **Thaon I**, Chennaoui M, Leger D. Shift work, night work and sleep disorders among pastry cooks and shopkeepers in France: a cross-sectional survey. **BMJ Open.** **2018** May 9;8(5):e019098. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019098. PMID: 29743318. (IF = 2,4 ; *Sigaps rang C*).
21. Soumagne T, Reboux G, Metzger F, Roussel S, Lefebvre A, Penven E, De Vuyst P, **Thaon I**, Dalphin JC. Fungal contamination of wind instruments: Immunological and clinical consequences for musicians. **Sci Total Environ.** **2019** Jan 1;646:727-734. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.07.284. PMID: 30059932. (IF = 6,6 ; *Sigaps rang A*).
22. Tiotiu A, **Thaon I**, Poussel M, Penven E. Occupational asthma caused by powder paint in the automotive industry. **J Investig Allergol Clin Immunol.** **2019**;29(4):316-318. doi: 10.18176/jiaci.0394. PMID: 30957758. (IF = 3,5 ; *Sigaps rang C*).

23. Pousset M, **Thaon I**, Penven E, Tiotiu A Pulmonary Function Testing in Work-Related Asthma: An Overview From Spirometry to Specific Inhalation Challenge. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 **Int J Environ Res Public Health**. 2021 Feb 26;18(5):2325. doi: 10.3390/ijerph18052325. PMID: 33652998 (IF = 4,6 ; Sigaps rang B).
24. Cossin T, **Thaon I**, Lalanne L. Workaholism Prevention in Occupational Medicine: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 2;18(13):7109. doi: 10.3390/ijerph18137109. PMID: 34281048. (IF = 4,6 ; Sigaps rang B).
25. Laurent F, Benlala I, Dournes G, Gramond C, **Thaon I**, Clin B, Brochard P, Gislard A, Andujar P, Chamming S, Gallet J, Lacourt A, Delva F, Paris C, Ferretti G, Pairon JC. Interstitial Lung Abnormalities Detected by CT in Asbestos-Exposed Subjects Are More Likely Associated to Age. *J Clin Med*. 2021 Jul 15;10(14):3130. doi: 10.3390/jcm10143130. PMID: 34300298. (IF = 5,0 ; Sigaps rang C).
26. Benlala I, De Senneville BD, Dournes G, Menant M, Gramond C, **Thaon I**, Clin B, Brochard P, Gislard A, Andujar P, Chamming S, Gallet J, Lacourt A, F, Paris C, Ferretti G, Pairon JC, Laurent F. Deep Learning for the Automatic Quantification of Pleural Plaques in Asbestos-Exposed Subjects. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 27;19(3):1417. doi: 10.3390/ijerph19031417. PMID: 35162440.
27. Clin B, Gramond C, **Thaon I**, Brochard P, Delva F, Chamming S, Gislard A, Laurent F, Paris C, Lacourt A, Pairon JC. Head and neck cancer and asbestos exposure. *Occup Environ Med*. 2022 Oct;79(10):690-696. doi: 10.1136/oemed-2021-108047. PMID: 35393288. (IF = 4,9 ; Sigaps rang B).
28. Gallet J, Laurent F, Paris C, Clin B, Gislard A, **Thaon I**, Chamming S, Gramond C, Ogier G, Ferretti G, Andujar P, Brochard P, Delva F, Pairon JC, Lacourt A. Pleural plaques and risk of lung cancer in workers formerly occupationally exposed to asbestos: extension of follow-up. *Occup Environ Med*. 2022 Oct ;79 (10) 706-712. doi: 10.1136/oemed-2022-108337. (IF = 4,9 ; Sigaps rang B).
29. Gendarme S, Pairon JC, Andujar P, Laurent F, Brochard P, Delva F, Clin B, Gislard A, Paris C, **Thaon I**, Goussault H, Canoui-Poitrine F, Chouaïd C. Cost-Effectiveness of an Organized Lung Cancer Screening Program for Asbestos-Exposed Subjects. *Cancers (Basel)* 2022 Aug 24;14(17):4089. doi: 10.3390/cancers14174089. (IF = 5,2 ; Sigaps rang C).
30. Paris C, **Thaon I**, Laurent F, Saade A, Andujar P, Brochard P, Benoist J, Clin B, Ferretti G, Gislard A, Gramond C, Wild P, Lacourt A, Delva F, Pairon JC. Pleural Plaques and the Role of Exposure to Mineral Particles in the Asbestos Post-Exposure Survey. *Chest*. 2023 Jul;164(1):149-158. doi: 10.1016/j.chest.2023.02.004. PMID: 36773934 (IF = 10,1 ; Sigaps rang A).
31. Gehanno JF, **Thaon I**, Pelissier C, Rollin L. Precision and Recall of Search Strategies for Identifying Studies on Work-Related Psychosocial Risk Factors in PubMed *J Occup Rehabil*. 2023 Dec;33(4):776-784. doi: 10.1007/s10926-023-10110-w. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36941513 (IF = 3,3 ; Sigaps rang A).
32. Gehanno JF, **Thaon I**, Pelissier C Assessment of search strategies in Medline to identify studies on the impact of long COVID on workability., Rollin L. *Front Res Metr Anal*. 2024 Mar 1;9:1300533. doi: 10.3389/frma.2024.1300533. eCollection 2024. PMID: 38495828
33. Siefert E, Delva F, Paris C, Pairon JC, **Thaon I** Quality of life in retired workers with past exposure to asbestos. *Am J Ind Med*. 2024 Jul;67(7):610-623. doi: 10.1002/ajim.23592. Epub 2024 May 11. PMID: 38734874 (IF = 3,5 ; Sigaps rang C)
34. Menant M, Benlala I, **Thaon I**, Andujar P, Benoist J, Brochard P, Christos C, Clin B, Gislard A, Gramond C, Laurent F, Paris C, Pairon JC, Delva F. Relationships between asbestos exposure and pleural plaques: dose and time effects using fractional polynomials. *Occup Environ Med*. 2024 Jun 26:oemed-2023-108975. doi: 10.1136/oemed-2023-108975. Online ahead of print. (IF = 4,9 ; Sigaps rang B)

#### En cours

- Delva F, Gramond C, **Thaon I**, Lacourt A, Brochard P, Benoist J , Gislard A, Paris C, Andujar P, Clin B, Pairon JC. Occupational co-exposure to mineral particles and risk of lung cancer and mesothelioma. **Soumis à Thorax en juin 2024**

b) *Publications nationales avec comité de lecture :*

1. **Thaon I**, Reboux G, Moulonguet S, Dalphin JC. Les pneumopathies d'hypersensibilité en milieu professionnel **Rev Mal Respir.** **2006**;23(6) :705-725. doi: 10.1016/s0761-8425(06)72084-8. PMID: 17202974 (IF = 0,4 ; Sigaps rang E).
2. **Thaon I**, Lhotellier B, Thiebaut A, Prenat M. Les conditions de travail des ouvrières de la maroquinerie travaillant à domicile. **Arch Mal Prof Environ.** **2007** ;68 :119-125. doi :10.1016/S1775-8785(07)88909-0
3. **Thaon I**, Reboux G, Moulonguet S, Dalphin JC. Les pneumopathies d'hypersensibilité en milieu professionnel. **Arch Mal Prof Environ.** **2007** ;68 (5) :518-540 Doi : ADMP-12-2007-68-5-1775-8785-101019-200520012
4. Degano B, Bouhaddi M, Laplante JJ, Botebol M, Annesi-Maesano I, Marescaux A, Roux P, **Thaon I**, Wolf JP, Regnard J, Dalphin JC. BPCO des producteurs laitiers : dépistage, caractérisation et constitution d'une cohorte. Etude BALISTIC. **Rev Mal Respir.** **2012** Nov;29(9):1149-56. doi: 10.1016/j.rmr.2012.08.007. PMID: 23200591 (IF = 0,5 ; Sigaps rang E).
5. Chanson C, Leonard M, **Thaon I**, Penven E, Speyer E, Paris C. Reconnaissance des psychopathologies par les Comités Régionaux de Reconnaissance des Maladies Professionnelles de Lorraine entre 2005 et 2011. **Arch Mal Prof Environ.** **2013**;74:279-288 Doi : 10.1016/j.admp.2012.11.004 (IF = 0,1 ; Sigaps rang NCI).
6. Demange V, Penven E, **Thaon I**, Paris C, Mevel H, Wild P. Repérage de l'asthme lors du suivi individuel de l'état de santé au travail. **Références en santé au travail.** **2019** Sept ; 159 : 33-42
7. Riblier-Dehen D, Luc A, Paris C, Clin B, Gislard A, Pairon JC, **Thaon I**. Impact psychologique du suivi post-professionnel amiante à long terme. Quelles conséquences après la déclaration suivie de la reconnaissance d'une maladie professionnelle chez des sujets de la cohorte SPP-A ? **Rev Mal Respir.** **2019** Oct;36(8):924-936. French. doi: 10.1016/j.rmr.2019.06.009. PMID: 31522950. (IF = 0,5 ; Sigaps = rang E).
8. Demange V, Paris C, **Thaon I**, Penven E, Wild P. Une étude de l'asthme en relation avec le travail parmi 152 salariés asthmatiques potentiels repérés lors d'une visite en service de santé au travail. **Arch Mal Prof Environ.** **2021** Jan ;82(1) :28-40 doi :10.1016/j.admp.2020.06.001 (IF = 0,4 ; Sigaps rang NCI).
9. Hehn H, Leonard M, **Thaon I**. Description de l'organisation, des motivations et des conséquences du télétravail pour les salariés dans trois grandes entreprises de Lorraine : approche qualitative. **Arch Mal Prof Environ.** **2021** Jan ;82(1) :19-27 Doi : 10.1016/j.admp.2020.03.827 (IF = 0,4 ; Sigaps rang NCI).
10. Dewitte JD, Pairon JC, et Conseil scientifique de la Société française de médecine du travail (Andujar P, Baldi I, Bensefa-Colas L, Bonnetterre V, Brochard P., Charbotel B, Clin-Godard B, Descatha A., Dewitte JD, Durand-Moreau Q, Esquirol Y, Fantoni S, Fassier JB, Garnier R, Gehanno JF, Gislard A, Gonzalez M, Letheux C, Nisse C, Pairon JC, Paris C, Petit A, Rollin L, Roulet A, **Thaon I**, Verdun-Esquer C.) Impact de l'évolution des connaissances au sujet de la transmission « aérosol » du SARS-CoV-2 sur les indications de port des équipements de protection respiratoire par le personnel soignant. Lettre de la Société française de médecine du travail, **Arch Mal Prof Environ.** **2021** jan 82(1) : 3-5 Doi :10.1016/j.admp.2020.12.008 (IF = 0,4 ; Sigaps rang NCI).
11. Clin B, Esquirol Y, Gehanno JF, Letheux C, Gonzalez M, Pairon JC, Petit A, Roquelaure Y, **Thaon I**, Dewitte JD, Verdun-Esquer C, Descatha A. Rôle des services de santé au travail dans le repérage et l'accompagnement des personnes concernées par des symptômes persistants suite à la Covid-19. Recommandations de la Société française de médecine du travail (SFMT), **Arch Mal Prof Environ.** **2021** Aout ; 82(4) :393-486 Doi : 10.1016/j.admp.2021.06.006 (IF = 0,4 ; Sigaps rang NCI). Rat AC, Bazin O, **Thaon I**. Conséquences professionnelles de l'arthrose. **Rev Rhum.** **2024** juil ; 81(4)503-512 doi: <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2024.04.015>

12. Gislard A, Gramond C, Clin B, Paris C, Delva D, Brochard P, Laurent F, Benoist J, Andujar P, Chouaïd C, **Thaon I**, Clavaud H, Boudet L, Pairon JC. Les reconnaissances en maladie professionnelle lors du suivi de la cohorte ARDCO. **Rev Mal Respir.** 2024 ; 41 (7) : 472-487(IF = 0,6 ; Sigaps = rang E).

### *c) Rapport d'expertises collectives – Participation en tant que membre des groupes de travail d'expert*

- Rapport d'expertise collective ANSES. Pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et risques sanitaires associés chez les travailleurs. Septembre 2015
- Rapport d'expertise collective ANSES. Impact sanitaire de l'exposition aux moisissures présentes dans l'air ambiant. Juillet 2020
- Rapport d'expertise collective ANSES. Qualité de l'air des enceintes ferroviaires souterraines Revue de la littérature sur les effets sanitaires Proposition de concentrations en particules dans l'air à ne pas dépasser. Mai 2022.

### *d) Chapitres de livres, ouvrages pédagogiques*

1. Flesch F, **Thaon I**. Intoxication par le fer. Encycl. Med. Chir Toxicologie Pathologie Professionnelle, 16-002-F-20, Editions Elsevier Paris 1999, 4p.
2. **Thaon I**, Guillemin M, Gonzalez M, Cantineau A. Risques toxiques et pathologies professionnelles liés au soudage métallique. Encycl. Med. Chir Toxicologie Pathologie Professionnelle, 16-538-B-10, Editions Elsevier Paris 2001, 9p.
3. Dalphin JC, **Thaon I**. Facteurs de risque non tabagiques et aspects médico-légaux. In Depierre A. et coll. Cancers broncho-pulmonaires mise au point. Paris : John Libbey Eurotext ; 2006. p 11-25
4. Flesch F, Tournoud C, **Thaon I**, Benhassine E. Intoxication par le fer. Encycl. Med. Chir Toxicologie Pathologie Professionnelle 16-002-F-10, Editions Elsevier Paris 2007.
5. Dalphin JC, Reboux G, Lefebvre A, **Thaon I**. Pneumopathies d'hypersensibilités. In : Aubier M. Crestani B, Fournier M, Mal H. Traité de pneumologie. Paris : Médecine-Science Flammarion ; 2009. P 1008-1020.
6. Marescaux A, **Thaon I**, Dalphin JC. Les pneumopathies d'Hypersensibilités (PHS) professionnelles. In Bessot JB, Pauli G, Vandenplas O. L'asthme professionnel. Paris : Margaux orange : 2012. P 501-517
7. Pairon JC, Brochard P, Clin B, Gehanno JF, Letourneux M, Paris C, **Thaon I**, Ameille J. Pathologies respiratoires professionnelles. In : Lemarié E et coll. La pneumologie par les preuves. 2013 p 445-525

## **3. Listes des communications**

### *a) Conférences invitées*

1. **Thaon I**, Penven E, Asthme du boulanger, 11ème Congrès Francophone d'Allergologie Paris 19 au 22 avril 2016. Acte dans Revue Française d'Allergologie 2016 : 56(3) : 267-268.
2. **Thaon I**. Etat psychologique des sujets ayant été exposés à l'amianté : impact de l'exposition perçue, du dépistage et de la reconnaissance en maladie professionnelle. 34èmes Journées Nationales de Santé au Travail dans le BTP. Dijon du 17 au 19 mai 2017

3. **Thaon I**, Corriger J, Penven E. 13<sup>ème</sup> Congrès Francophone d'Allergologie Paris 17 au 20 avril 2018. Actualités en allergologie respiratoire professionnelle. Acte dans Revue Française d'Allergologie 2018 :58(3) : 179-181
4. **Thaon I** et Gehanno JF. Les risques biologiques en milieu professionnel : effets sur la santé. Conférence scientifique internationale de l'INRS : Les risques biologiques. Nancy du 5 au 7 juin 2019.
5. **Thaon I**. Actualités en allergologie professionnelle. 17<sup>ème</sup> Congrès Francophone d'Allergologie Paris 19 au 22 avril 2022.

#### *b) Congrès internationaux : communications orales*

1. Philippe G, **Thaon I**, Clement I. Etude de la prévalence des troubles périnéosphinctériens du personnel féminin hospitalier. XXV<sup>ème</sup> congrès de la Société Internationale Francophone d'UroDynamique. Bruxelles 2 au 4 mai 2002.
2. Broessel N, Paris C, **Thaon I**, Cantineau A. Accidents d'exposition au sang : connaissances et pratiques de résidents français. 5<sup>ème</sup> Conférence mondiale de la CIST. Tunis. 24 au 29 septembre 2002.
3. **Thaon I**, Lhotellier B, Prenat M, Senechal D. Les conditions de travail des ouvrières de la maroquinerie travaillant à domicile. 7<sup>ème</sup> Congrès International de la CIST / ICOH « Enseignement et Formation pour tous et partout ». Strasbourg 15 et 16 septembre 2005.
4. **Thaon I**, Wild P, Mouchot L, Monfort C, Tourancher A, Kreutz G, Derriennic F, Paris C. Long-term consequences of a common chronic disease: asthma. 28<sup>th</sup> ICOH Congress 2006 Milan 11 au 16 juin 2006. Abstract in proceedings of 28<sup>th</sup> ICOH Congress 2006 p 179
5. **Thaon I**, Luc A, Mouchetrou-Njoya I, Penven E, Pairon JC, Paris C. Anxiety in asbestos exposed subjects involved in chest CT-scan screening program. International Conference on Monitoring and Surveillance of Asbestos-Related Diseases 2014. Espoo, Finland. 11 au 13 février 2014.
6. Paris C, Herin F, Clin B, Luc A, Gislard A, Brochard P, Wild P, **Thaon I**, Pairon JC Asbestos exposure and digestive cancers: Preliminary findings from the French asbestos related disease cohort (ARDCO) program. International Conference on Monitoring and Surveillance of Asbestos-Related Diseases 2014. Espoo, Finland. 11 au 13 février 2014.

#### *c) Congrès internationaux : communications affichées*

1. Reboux G, Grenouillet F, Roussel S, Tillie-Leblond I, Chouraki B, Lorthois C, Schosger M, **Thaon I**, Dalphin JC, Millon L. Microbiological survey of metalworking fluids in the French automotive industry. International Conference of the American Thoracic Society. Toronto, Ontario, Canada 16 au 21 mai 2008. *Abstract in American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009; 177
2. Reboux G, Murat JB, Grenouillet F, Batchili A, Penven E, Roussel S, Rognon B, Dalphin JC, Millon L, **Thaon I**. Metalworking fluid exposure and respiratory disorders: contrast between automotive and micro-mechanics industries. International Conference of the American Thoracic Society. New Orléans 2010. *Abstract in American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010; 181: A4694.
3. Roussel S, Rognon B, Barrera C, Reboux G, Salamin K, Grenouillet F, **Thaon I**, Dalphin JC, Tillie-Leblond I, Quadroni M, Monod M, Millon L. Use of recombinant antigens from Mycobacterium immunogenum for serodiagnosis of metalworking fluid-associated hypersensitivity pneumonitis. International Conference of the American Thoracic Society New Orléans 2010. *Abstract in American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010; 181: A4654.

4. Paris C, Guillemin F, Luc A, Clement-Duchene C, **Thaon I**, Tarquinio C. Asbestos exposure is associated with a poorer quality of life in patients with lung cancer. International Conference of the American Thoracic Society San Francisco may 2012. *Abstract in Am J Respir Crit Care Med* May 2012; 185(1 MeetingAbstracts): A2315
5. Marescaux A, **Thaon I**, Laplante JJ, Degano B, Dalphin JC. Prevalence and factors associated with COPD in dairy farmers. International congress of the European Respiratory Society Vienne 1er au 5 Septembre 2012. *Abstract in Eur Respir J* 2012 40:Suppl 56, P4360
6. **Thaon I**, Mouchetrou-Njoya I, Luc A, Penven E, Paris C. Asbestos exposure is associated with high level of anxiety and depression scores in subjects at baseline of a ct-scan screening program of asbestos-related diseases. International Conference of the American Thoracic Society, Philadelphie, 17 au 22 mai 2013 *Abstract in Am J Respir Crit Care Med* May 2013; 187(1 MeetingAbstracts): A4496
7. **Thaon I**, Mouchetrou-Njoya I, Luc A., Penven E., Pairon J. C., Paris C. The role of knowledge and perceived risks of asbestos-related effects on psychological distress. International congress of the European Respiratory Society Barcelone, 7 au 11 septembre 2013 *Abstract in Eur Respir J* 2013;42:Suppl 57. P1909 (Poster commenté)
8. Penven E, Herin F, Poussel M, Jacquenet S, Poussel C, Guidat C, **Thaon I**, Barbaud A, Paris C Occupational asthma to argan powder: First evidence. International congress of the European Respiratory Society Barcelone, 7 au 11 septembre 2013 *Abstract in Eur Respir J* 2013;42:Suppl 57. P1898 (poster commenté)
9. **Thaon I**, Mouchetrou-Njoya I, Luc A, Pairon JC, Paris C. Anxiety in asbestos exposed subjects involved chest CT-scan screening program. International congress of the European Respiratory Society Munich, 6 au 10 septembre 2014 *Abstract in Eur Respir J* 2014;4;:Suppl. 58, P4550 (poster commenté)
10. Penven E, Luc A, **Thaon I**, Paris C. Performance of a task-based questionnaire for exposure assessment of bronchial occupational carcinogens. International congress of the European Respiratory Society Munich, 6 au 10 septembre 2014 *Abstract in Eur Respir J* 2014;4;:Suppl. 58, P4548 (poster commenté)
11. Penven E, Poussel M, **Thaon I**, Paris C. Occupational asthma to dried tobacco leaves: A very delayed diagnosis! International congress of the European Respiratory Society Munich, 6 au 10 septembre 2014 *Abstract in Eur Respir J* 2014;4;:Suppl. 58, P4141

#### *d) Congrès nationaux ou transfrontaliers : communications orales*

1. **Thaon I**. Troubles musculo-squelettiques et aptitude : à propos d'un cas chez un responsable de pressing. Deuxièmes Journées du Réseau Septentrion-Santé-Travail, Lille, 9 et 10 octobre 1997. *Abstract in Médecine du travail et Ergonomie (Arbeitsgezonheidszorg et ergonomie)* 1997 ; 34 (3-4) : 200.
2. **Thaon I**, Egreteau F, Clément I. Retentissement professionnel de l'allergie au latex chez les agents du C.H.U. de Besançon. Journées Nationales d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Besançon, 25 au 27 avril 2001. *Abstract in Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2001 ;3 :344
3. **Thaon I**, Clément I, Mauny F, Guiot A, Teyssier-Cotte C, Viel JF. Charge de travail et qualité de vie chez le personnel soignant. 7<sup>ème</sup> colloque d'épidémiologie en santé au travail organisé par l'ADEREST. Strasbourg 20 et 21 septembre 2001. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles* 2002 ; 63 (2) : 106.
4. **Thaon I**, Lhotellier B, Prenat M, Senechal D. Les conditions de travail des ouvrières de la maroquinerie travaillant à domicile. 21<sup>èmes</sup> Journées Franco-Suisse de Médecine du Travail. Belfort, 9 et 10 juin 2005.

5. Philippe G, Clement I, **Thaon I**. Prévalence de l'incontinence urinaire d'effort selon le traumatisme obstétrical et la catégorie socioprofessionnelle. 4<sup>ème</sup> congrès de la Société Française de Kinésithérapie Périnéale. Strasbourg 2 au 4 décembre 2005
6. Henrotin JB, Marguet G, **Thaon I**, Valenty M. Réseau sentinelle en médecine du travail : programme de surveillance épidémiologique des Maladies à Caractère Professionnel (MCP) en Franche-Comté (résultats préliminaires de la première quinzaine MCP). 22<sup>èmes</sup> Journées Franco-Suisses de Médecine du Travail. Besançon, 7 et 8 juin 2007.
7. **Thaon I**, Wild P, Mouchot L, Monfort C, Touranchet A, Kreutz G, Derriennic F, Paris C. Asthme et activité professionnelle chez les hommes de la cohorte ESTEV (Étude Santé Travail Et Vieillesse). 10<sup>ème</sup> Colloque de l'Association pour le Développement des Études et Recherches Épidémiologiques en Santé Travail. – Lille 30 et 31 mars 2006. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles 2007 ; 68 (1) : 72-73.*
8. Penven E, Penz S, **Thaon I**. A propos de 5 cas de sclérodémie d'origine professionnelle. 23<sup>èmes</sup> Journées franco-suisses de Médecine et Santé au Travail Chambéry, le 18 et 19 juin 2009. *Abstract in Archives des maladies professionnelles et de l'environnement 2009 ; 70(5) :578*
9. Vacheyrou M, Metzger F, Reboux G, Lefebvre A, Roussel S, Grenouillet F, **Thaon I**, Dalphin JC. Etude de la colonisation en moisissures des instruments à vent à anche et des conséquences cliniques et immunologiques chez les musiciens. Congrès de la Société Française de Mycologie Médicale. – Paris 16 et 17 novembre 2007.
10. Latchmun P, Marguet G, **Thaon I**, Penven E, Valenty M. Programme de surveillance des maladies à caractère professionnel en 2007 : Résultats en Franche-Comté. 23<sup>èmes</sup> Journées franco-suisses de Médecine et Santé au Travail Chambéry, le 18 et 19 juin 2009. *Abstract in Archives des maladies professionnelles et de l'environnement 2009 ; 70(5) :584*
11. **Thaon I**, Thiebaut A, Jochault L, Moulouquet S, Laplante J, Dalphin JC. Symptômes et fonction respiratoire des exploitants laitiers du Doubs : suivi longitudinal à 12 ans. 30<sup>ème</sup> congrès national de médecine du travail. Tours 3 au 6 juin 2008. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles 2008 ; 69 (2) : 293.*
12. Latchmun P, Marguet G, **Thaon I**, Penven E, Valenty M. Programme de surveillance des maladies à caractère professionnel, résultats 2007 en Franche-Comté. 12<sup>ème</sup> colloque de l'Association pour le Développement des Études et Recherches Épidémiologiques en Santé Travail. Besançon, les 16 et 17 mars 2009. *Abstract in archives des maladies professionnelles et de l'environnement 2009 ; 70(6) :680*
13. Venier AG, Mauny F, **Thaon I**, Pernet D, Polio JC, Laplante JJ, Dubiez A, Dalphin JC. Influence des facteurs individuels et environnementaux sur le déclin de la fonction respiratoire des producteurs laitiers. 12<sup>ème</sup> colloque de l'Association pour le Développement des Études et Recherches Épidémiologiques en Santé Travail. Besançon, les 16 et 17 mars 2009. *Abstract in Archives des maladies professionnelles et de l'environnement 2009 ; 70(6) :674*
14. Girardin P, Nicolas C, Penven E, **Thaon I**, Aubin F, Humbert P. La prévention des dermatoses professionnelles en formation coiffure : état des lieux. 31<sup>ème</sup> Congrès national de médecine et santé au travail. Toulouse 1<sup>er</sup> au 4 juin 2010. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2010 ;71 (3) : 409.*
15. Pernot J, **Thaon I**, Penven E, Pernet D, Dalphin JC, Bonniaud P. La pneumopathie d'hypersensibilité aux isocyanates. 24<sup>èmes</sup> Journées franco-suisses de Médecine et Santé au Travail. Fribourg, le 16 et 17 juin 2011
16. **Thaon I**. Tabagisme et exposition amiante, quelle perception des risques pour la santé chez les sujets exposés. 5<sup>ème</sup> congrès français de Tabacologie. Nancy du 17 au 18 novembre 2011
17. Herin F, Poussel C, Poussel M, Guidat C, Renaudin J.M, Reboux G, **Thaon I**, Paris C. Le tourteau d'argan, un nouvel agent à l'origine de pneumopathie d'hypersensibilité en milieu professionnel. 32<sup>ème</sup> congrès de médecine et santé au travail. Clermont-Ferrand, du 5 au 8 juin 2012. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement, 2012 ; 73(3): 554-555*



18. Paris C, Hérin F, Penven E, Poussel M, Jacquenet S, Poussel C, Guidat C, **Thaon I**, Barbaud A. Premiers cas d'asthme professionnel au tourteau d'argan : une analogie avec une protéine végétale des fruits à coques. Conférence INRS 2013 sur la recherche en santé au travail. Les allergies professionnelles. 3 au 5 avril 2013.
19. Penven E, Corriger J, **Thaon I**. L'asthme dans la coiffure, 11ème Congrès Francophone d'Allergologie Paris 19 au 22 avril 2016. *Article dans Revue Française d'Allergologie* 2016 : 56 (3) : 269-271.
20. Paris C, **Thaon I**, Hérin F, Clin-Godard B, Luc A, Coureau G, Brochard P, Chamming's S, Gislard A, Galan P, Hercberg S, Wild P, Andujar P, Pairon JC. Exposition à l'amiante et cancer colo-rectal : résultats de la cohorte ARDCO (Asbestos-Related Diseases COhort). 34ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Paris du 21 au 24 juin 2016. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2016 : 77(3) : 498
21. **Thaon I**, Mouchetrou Njoya I, Luc A, Penven E, Pairon JC, Paris C. Anxiété et suivi post-professionnel amiante au sein de la cohorte ARDCO. 34ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Paris du 21 au 24 juin 2016. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2016 ; 77 (3) : 498
22. Clin B, **Thaon I**, Boulanger M, Brochard P, Chamming's S, Gislard G, Lacourt A, Luc A, Ogier G, Paris C, Pairon JC, Liens entre cancer de l'œsophage et exposition professionnelle à l'amiante : étude au sein de la cohorte ARDCO, 35ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Marseille du 5 au 7 juin 2018. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 2018 :79(3) :397-398
23. Penven E, Corriger J, **Thaon I**. Asthme en relation avec le travail : nouveaux métiers et nouvelles expositions à risque. 14ème Congrès Francophone d'Allergologie Paris 16 au 19 avril 2019. *Article dans Revue Française d'Allergologie* 2019 : 59(3) : 230-231.
24. Hudziack C, Poreaux C, Freling E, Brault F, Rocq F, Paris C, Barbaud A, Bursztejn AC, **Thaon I**, Penven E. Bilan des consultations bidisciplinaires de dermato-allergologie professionnelle réalisées au CHRU de Nancy entre 2012 et 2018. 36ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Strasbourg du 14 au 17 juin 2022. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2020 oct; 81 (5) 497
25. Siefert E, Delva F, Paris C, Pairon JC, **Thaon I**. Perception du risque amiante et qualité de vie. 37ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Montpellier du 4 au 7 juin 2024. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2024 ; 85 (2-3) : 102341 - Doi : 10.1016/j.admp.2024.102341
26. Bargmann C, Etienne Ostertag E, **Thaon I**. 37ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Montpellier du 4 au 7 juin 2024. Parcours de soin et souffrance au travail : rôle de chacun. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2024 ; 85 (2-3) : 102127 - Doi : 10.1016/j.admp.2024.102127
27. Prévot C, Saliou P, De Moreuil C, Cornec D, Penven E, Carles C, Lamouroux C, Bonnetterre V, Bensefa-Colas L, Lehucher MP, Tripodi D, **Thaon I**, Loddé B, Rnv3p Members, Gourier G. 37ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Origines professionnelles et environnementales des vascularites à ANCA : apport des données du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P). Montpellier du 4 au 7 juin 2024. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2024 ; 85 (2-3) : 102333 - Doi : 10.1016/j.admp.2024.102333
28. Boudet L, Matrat M, Pairon JC, Brochard P, Clin-Godart B, **Thaon I**, Lepage N, -Gislard A, Andujar P. Impact de la BPCO sur la fin de carrière professionnelle. 37ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Montpellier du 4 au 7 juin 2024. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2024 ; 85 (2-3) : 102326 - Doi : 10.1016/j.admp.2024.102326

e) *Congrès nationaux ou transfrontaliers : communications affichées*

1. **Thaon I**, Clément I, Guiot A, Mauny F, Viel JF. Santé mentale et soins infirmiers relationnels et éducatifs (poster). 28<sup>ème</sup> congrès national de médecine du travail. Bordeaux 8 au 11 juin 2004. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles* 2004 ; 65 (2-3) : 141.
2. Marguet G, Penven E, **Thaon I**. Enquête « inaptitudes » en Franche-Comté de septembre 2003 à janvier 2005. 22<sup>èmes</sup> Journées Franco-Suisses de Médecine du Travail. Besançon, 7 et 8 juin 2007.
3. Thiebaut A, Penven E, **Thaon I**. Syndrome du marteau hypothénar à propos de trois cas. 22<sup>èmes</sup> Journées Franco-Suisses de Médecine du Travail. Besançon, 7 et 8 juin 2007.
4. Metzger F., Lefebvre A., Vacheyrou M., Reboux G., **Thaon I**, Roussel S, De Vuyst P., Dalphin M.L., Pugin J.F., Dalphin J.C. Les musiciens : une population à risque respiratoire ? Congrès de pneumologie de langue française. Lille 8 au 11 Février 2008.
5. **Thaon I**, Thiebaut A , Jochault L, Lefebvre A, Laplante JJ , Dubiez A , Dalphin JC. Déclin de la fonction respiratoire chez les producteurs laitiers : influence des poussières organiques. 12<sup>ème</sup> colloque de l'Association pour le Développement des Études et Recherches Épidémiologiques en Santé Travail, les 16 et 17 mars 2009. *Abstract in archives des maladies professionnelles et de l'environnement* 2009 ; 70(6) :683
6. Thiebaut A, **Thaon I**, Travers C, Penven E, Gantcheva S. Suivi des patients atteints de rhinite et d'asthme dans le réseau PAPP (Pathologies Pulmonaires Professionnelles Agricoles. 31<sup>ème</sup> Congrès national de médecine et santé au travail. Toulouse 1<sup>er</sup> au 4 juin 2010. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2010 ;71 (3) : 477.
7. Girardin P, Lewandowski C, Pelletier F, **Thaon I**, Vigan M, Aubin F, Humbert P. Izothiazolinone en milieu professionnel. 31<sup>ème</sup> Congrès national de médecine et santé au travail. Toulouse 1<sup>er</sup> au 4 juin 2010. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2010 ;71 (3) : 412
8. Penven E, Gantcheva S, Girardin P, **Thaon I**. Dermate de contact et exposition professionnelle aux fluides de coupe. 31<sup>ème</sup> Congrès national de médecine et santé au travail. Toulouse 1<sup>er</sup> au 4 juin 2010. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2010 ;71 (3) : 415.
9. Thiebaut A, Travers C, Goguy M, Dalphin JC, **Thaon I**, Lornet JM. Le réseau Pathologies Pulmonaires Professionnelles des Agricultures et des Indépendants. 31<sup>ème</sup> Congrès national de médecine et santé au travail. Toulouse 1<sup>er</sup> au 4 juin 2010 *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2010 ;71 (3) : 479.
10. Penven E, Girardin P, Vergne M, **Thaon I**, Aubin F, Humbert P. Dermates de contact allergiques dues à une mousse polyuréthane : à propos de 6 cas. 24<sup>èmes</sup> Journées franco-suisses de Médecine et Santé au Travail. Fribourg, le 16 et 17 juin 2011
11. **Thaon I.**, Penven E, Murat JB, Batchili A, Grenouillet F, Reboux G, Millon L, Dalphin JC Contamination microbiologique des fluides de coupes en franche-Comté. 24<sup>èmes</sup> Journées franco-suisses de Médecine et Santé au Travail. Fribourg, le 16 et 17 juin 2011
12. Marescaux A, **Thaon I**, Laplante JJ, Degano B, Dalphin JC. Exposition professionnelle et BPCO chez les producteurs laitiers. 16<sup>ème</sup> Congrès de Pneumologie de Langue Française. Lyon du 27 au 29 janvier 2012. *Abstract in Revue des Maladies Respiratoires* 2012 ; 29 (suppl 1) : A30.
13. Penven E, Girardin P, Vergne M, **Thaon I**, Aubin F, Humbert P. Dermates de contact allergiques dues à une mousse polyuréthane : à propos de 6 cas. 32<sup>ème</sup> congrès de médecine et santé au travail. Clermont-Ferrand, du 5 au 8 juin 2012 (poster). *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2012 ; 73(3): 585
14. **Thaon I**, Demange V, Herin F, Touranchet A, Paris C. Déclin accru de la fonction respiratoire chez des ouvriers exposés aux fumées de soudage. 32<sup>ème</sup> congrès de médecine et santé au travail. Clermont-Ferrand, du 5 au 8 juin 2012 (poster). *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2012 ; 73 (3) : 437.

15. Herin F, Vezina M, **Thaon I**, Paris C. Les facteurs professionnels prédictifs de douleur chronique de l'épaule : à partir de l'étude ESTEV. 32<sup>ème</sup> congrès de médecine et santé au travail. Clermont-Ferrand, du 5 au 8 juin 2012 (poster). *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2012 ;73 (3) : 426-427.
16. **Thaon I**, Demange V, Wild P, Herin F, Touranchet A, Paris C. Déclin de la fonction respiratoire et fumées de soudage. 17<sup>ème</sup> Congrès de Pneumologie de Langue Française, Lille du 1<sup>er</sup> au 3 février 2013. *Abstract in Revue des Maladie Respiratoires*. 2013 ; 30 (Suppl 1) : A35-36
17. Husson B, Loizeau M, Barrachin-Koch N, **Thaon I**, Paris C. Sanglier, un métier méconnu, des risques professionnels spécifiques ? 34<sup>ème</sup> Congrès National de Médecine et santé au travail. Paris du 21 au 24 juin 2016. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2016 :77(3) : 433.
18. Loizeau M, **Thaon I**, Penven E, Reboux G, Paris C. Pneumopathie d'hypersensibilité « d'éleveur d'oiseaux » chez un agent de maintenance en centrale d'énergie : une exposition inattendue, *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2016 : 77(3) : 448
19. Penven E, Poussel M, Herin F, Richard C, Jacquenet S, **Thaon I**, Barbaud A, Paris C. Asthme professionnel à la poudre d'argan : première description. 34<sup>ème</sup> Congrès National de Médecine et santé au travail. Paris du 21 au 24 juin 2016. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2016 :77(3) : 450.
20. Pairon JC, Clin B, Brochard P, Ameille J, Andujar P, Baron J, Chamming's S, Chouaïd C, Ferretti G, Galateau-Salle F, Gislard A, Gramond C, Lacourt A, Laurent F, Luc A, **Thaon I**, Wild P, Paris C. Programme multirégional de suivi post-professionnel après exposition à l'amianté : plaques pleurales et risque de cancers respiratoires, 34<sup>ème</sup> Congrès National de Médecine et santé au travail. Paris du 21 au 24 juin 2016. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2016 :77(3) : 510,
21. Redaelli M, Bonvallot N, Clin-Godard B, Debert C, Garçon G, Goriaux M, Langlois E, Le Moual N, Mullot JU, Noack Y, Paillat A, **Thaon I**, Thiault G, Baeza-Squiban A. Pollution de l'air des enceintes ferroviaires souterraines et risques sanitaires chez les travailleurs, 34<sup>ème</sup> Congrès National de Médecine et santé au travail. Paris du 21 au 24 juin 2016. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2016 :77(3) : 548.
22. Penven E., Corriger J., Poreaux C., Freling E., Brault F., Roch F., Paris C., Barbaud A., Schmutz J.L., **Thaon I**. Bilan des consultations bi-disciplinaires de dermatologie-allergologie professionnelle réalisées au CHRU de Nancy entre 2012 et 2017. 14<sup>ème</sup> Congrès Francophone d'Allergologie Paris 16 au 19 avril 2019. *Abstract in Revue Française d'Allergologie* 2019 : 59(3) : 267-268
23. Penven E, **Thaon I**. Sclérodémie et exposition à la silice, une réalité dans le BTP. 35<sup>èmes</sup> Journées Nationales de Santé au Travail dans le BTP. Metz du 22 au 24 mai 2019.
24. Makouf L, Penven E, **Thaon I**. Cancer bronchique sans silicose chez un maçon : à propos d'un cas. 35<sup>èmes</sup> Journées Nationales de Santé au Travail dans le BTP. Metz du 22 au 24 mai 2019.
25. Hehn H, Leonard M, **Thaon I**. Description de l'organisation, des motivations et des conséquences du télétravail pour les salariés dans trois grandes entreprises de Lorraine : approche qualitative. 36<sup>ème</sup> Congrès National de Médecine et santé au travail. Strasbourg du 2 au 5 novembre 2018. *Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2020 oct; 81 (5) 443-4
26. Rat AC, **Thaon I**, Loyal D. Rhumatisme inflammatoire et travail : quelles adaptations professionnelles ? 35<sup>ème</sup> congrès français de rhumatologie. Paris du 11 au 13 décembre 2022. *Abstract in Revue du rhumatisme* 2022 dec ; 89(1) A130
27. Rat AC, Loyal D, **Thaon I**. Rhumatisme inflammatoire et travail : quelles difficultés en rapport avec les caractéristiques de l'emploi ? 35<sup>ème</sup> congrès français de rhumatologie. Paris du 11 au 13 décembre 2022. *Abstract in Revue du rhumatisme* 2022 dec ; 89(1) A130-A131

28. Penven E, Grandemange A, Bursztejn AC, **Thaon I**. Cas groupés de dermatoses de contact allergiques en milieu de travail : attention aux origines multiples. 19ème congrès Francophone d'Allergologie Paris du 16 au 19 avril 2024. abstract in Revue Française d'allergologie 2024 avr; 64 Suppl Article 103922. Doi : 10.1016/j.reval.2024.103922
29. Bloch J, Vongmany N, Larabi L -**Thaon I**. Psychopathologies chez les affiliés à la MSA dans le RNV3P. 37ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Montpellier du 4 au 7 juin 2024. Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2024 ; 85 (2-3) : 102029 - Doi : 10.1016/j.admp.2024.102029
30. Penven E, Hirter M, **Thaon I**. Vérificateurs d'extincteurs : attention au risque d'allergie cutanée à la Benzisothiazolinone. 37ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Montpellier du 4 au 7 juin 2024. Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2024 ; 85 (2-3) : 102575 - Doi : 10.1016/j.admp.2024.102575
31. Icshenkof A, Gallet P, **Thaon I**. Pratiques de suivi du personnel d'établissements de soins exposé au formaldéhyde. 37ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Montpellier du 4 au 7 juin 2024. Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2024 ; 85 (2-3) : 102665 - Doi : 10.1016/j.admp.2024.102665
32. Penven E, Grandemange A, Bursztejn AC **Thaon I**. Cas groupés d'eczéma allergique : attention aux origines multiples. 37ème Congrès National de Médecine et santé au travail. Montpellier du 4 au 7 juin 2024. Abstract in Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2024 ; 85 (2-3) : 102578 - Doi : 10.1016/j.admp.2024.102578 (**2<sup>ème</sup> prix meilleur poster**)

## VII. BIBLIOGRAPHIE :

1. Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur Respir J.* sept 2022;60(3):2101585.
2. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* juill 2022;60(1):2101499.
3. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2023;207(7):819-37.
4. Qaseem A. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2 août 2011;155(3):179.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2023 [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2023 [cité 6 mai 2023] p. 246. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>
6. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J.* avr 2015;45(4):879-905.
7. Global Initiative for Asthma, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma - COPD Overlap Syndrome (ACOS) [Internet]. 2014 [cité 17 mai 2023] p. 23. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-ACO.pdf>
8. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J.* sept 2016;48(3):664-73.
9. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J.* oct 2003;22(4):672-88.
10. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 déc 2022;206(11):1317-25.
11. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med.* mai 2022;10(5):512-24.
12. Rodríguez García C, Ruano-Ravina A, Pérez Ríos M, Martín Gisbert L, Varela-Lema L, Candal-Pedreira C, et al. Clinical characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: A systematic review. *Respir Med.* août 2023;214:107284.

13. Pando-Sandoval A, Ruano-Ravina A, Candal-Pedreira C, Rodríguez-García C, Represas-Represas C, Golpe R, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: A systematic review. *Clin Respir J.* avr 2022;16(4):261-75.
14. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2019;199(11):1312-34.
15. Andujar P, Dalphin JC. [Occupational chronic obstructive pulmonary diseases. Legal aspects and practical management]. *Rev Mal Respir.* févr 2016;33(2):91-101.
16. Soumagne T, Caillaud D, Degano B, Dalphin JC. BPCO professionnelles et BPCO post-tabagique : similarités et différences. *Rev Mal Respir.* juin 2017;34(6):607-17.
17. Murgia N, Gambelunghe A. Occupational COPD —The most under-recognized occupational lung disease? *Respirology.* juin 2022;27(6):399-410.
18. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Balmes J, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax.* janv 2009;64(1):6-12.
19. Barber CM, Cullinan P, Feary J, Fishwick D, Hoyle J, Mainman H, et al. British Thoracic Society Clinical Statement on occupational asthma. *Thorax.* mai 2022;77(5):433-42.
20. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J.* 1 mars 2012;39(3):529-45.
21. Gautier C, Lecam MT, Basses S, Pairon JC, Andujar P. Définition de l'asthme en relation avec le travail et ses conséquences sociales et professionnelles chez l'adulte et l'adolescent. *Rev Mal Respir.* nov 2021;38(9):914-35.
22. Tarlo SM. Update on work-exacerbated asthma. *Int J Occup Med Environ Health.* 2016;29(3):369-74.
23. Tarlo SM, Quirce S. Impact of Identification of Clinical Phenotypes in Occupational Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* déc 2020;8(10):3277-82.
24. Gautier C, Tedbirt B, Kuntz A, Bauvin O, Tétart F. Allergic contact dermatitis in podiatrists handling resin insoles: A report of two cases. *Contact Dermatitis.* déc 2020;83(6):521-2.
25. Iwastsubo Y, Bénézet L, Bonnet N, Garras L, Ameille J, Dalphin JC, et al. Observatoire National des Asthmes Professionnels II Bilan de la phase pilote et perspectives pour la surveillance des asthmes en lien avec le travail [Internet]. Saint Maurice: Santé Publique France; 2016 p. 12. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme/documents/rapport-synthese/observatoire-national-des-asthmes-professionnels-ii.-bilan-de-la-phase-pilote-et-perspectives-pour-la-surveillance-des-asthmes-en-lien-avec-le-travail>
26. Paris C, Ngatchou-Wandji J, Luc A, McNamee R, Bensefa-Colas L, Larabi L, et al. Work-related asthma in France: recent trends for the period 2001–2009. *Occup Environ Med.* juin 2012;69(6):391-7.

27. Babbott FL, Gump DW, Sylwester DL, MacPherson BV, Holly RC. Respiratory symptoms and lung function in a sample of Vermont dairymen and industrial workers. *Am J Public Health*. mars 1980;70(3):241-5.
28. Heller RF, Hayward DM, Farebrother MT. Lung function of farmers in England and Wales. *Thorax*. févr 1986;41(2):117-21.
29. Saia B, Mastrangelo G, Marcer G, Reggio O. Prevalence and risk factors of chronic respiratory disease in a farming population. *Med Lav*. avr 1984;75(2):101-9.
30. Milosević M. The prevalence of chronic bronchitis in agricultural workers of Slavonia. *Am J Ind Med*. 1986;10(3):319-22.
31. Chan-Yeung M, Enarson D, Grzybowski S. Grain dust and respiratory health. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 15 nov 1985;133(10):969-73.
32. Dosman JA, Cotton DJ, Graham BL, Li KY, Froh F, Barnett GD. Chronic bronchitis and decreased forced expiratory flow rates in lifetime nonsmoking grain workers. *Am Rev Respir Dis*. janv 1980;121(1):11-6.
33. Dalphin JC, Bildstein F, Pernet D, Dubiez A, Depierre A. Prevalence of chronic bronchitis and respiratory function in a group of dairy farmers in the French Doubs province. *Chest*. juin 1989;95(6):1244-7.
34. Dalphin JC, Maheu MF, Dussaucy A, Pernet D, Polio JC, Dubiez A, et al. Six year longitudinal study of respiratory function in dairy farmers in the Doubs province. *Eur Respir J*. juin 1998;11(6):1287-93.
35. Gainet M, Thaon I, Westeel V, Chaudemanche H, Venier AG, Dubiez A, et al. Twelve-year longitudinal study of respiratory status in dairy farmers. *Eur Respir J*. juill 2007;30(1):97-103.
36. Marescaux A, Degano B, Soumagne T, Thaon I, Laplante JJ, Dalphin JC. Impact of farm modernity on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in dairy farmers. *Occup Environ Med*. févr 2016;73(2):127-33.
37. Dalphin JC, Polio JC, Pernet D, Maheu MF, Toson B, Dubiez A, et al. Influence of barn drying of fodder on respiratory symptoms and function in dairy farmers of the Doubs region of France. *Thorax*. janv 1994;49(1):50-3.
38. Mauny F, Polio JC, Monnet E, Pernet D, Laplante JJ, Depierre A, et al. Longitudinal study of respiratory health in dairy farmers: influence of artificial barn fodder drying. *Eur Respir J*. nov 1997;10(11):2522-8.
39. Westeel V, Julien S, De Champs C, Polio JC, Mauny F, Gibey R, et al. Relationships of immunoglobulins E and G sensitization to respiratory function in dairy farmers. *Eur Respir J*. nov 2000;16(5):886-92.
40. Dalphin JC, Dubiez A, Monnet E, Gora D, Westeel V, Pernet D, et al. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in dairy farmers in the French province of the Doubs. *Am J Respir Crit Care Med*. nov 1998;158(5 Pt 1):1493-8.

41. Chaudemanche H, Monnet E, Westeel V, Pernet D, Dubiez A, Perrin C, et al. Respiratory status in dairy farmers in France; cross sectional and longitudinal analyses. *Occup Environ Med.* nov 2003;60(11):858-63.
42. Venier AG, Chaudemanche H, Monnet E, Thaon I, Fury R, Laplante JJ, et al. Influence of occupational factors on lung function in French dairy farmers. A 5-year longitudinal study. *Am J Ind Med.* avr 2006;49(4):231-7.
43. Mouchetrou IN, Monnet E, Laplante JJ, Dalphin JC, Thaon I. Predictors of early cessation of dairy farming in the French Doubs province: 12-year follow-up. *Am J Ind Med.* févr 2012;55(2):136-42.
44. Thaon I, Thiebaut A, Jochault L, Lefebvre A, Laplante JJ, Dalphin JC. Influence of hay and animal feed exposure on respiratory status: a longitudinal study. *Eur Respir J.* avr 2011;37(4):767-74.
45. Terho EO, Koskenvuo M, Kaprio J. Atopy: a predisposing factor for chronic bronchitis in Finland. *J Epidemiol Community Health.* juin 1995;49(3):296-8.
46. Iversen M, Dahl R, Korsgaard J, Hallas T, Jensen EJ. Respiratory symptoms in Danish farmers: an epidemiological study of risk factors. *Thorax.* nov 1988;43(11):872-7.
47. Christiani DC. Organic dust exposure and chronic airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* oct 1996;154(4 Pt 1):833-4.
48. Iversen M. Predictors of long-term decline of lung function in farmers. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace.* oct 1997;52(5):474-8.
49. Kullman GJ, Thorne PS, Waldron PF, Marx JJ, Ault B, Lewis DM, et al. Organic dust exposures from work in dairy barns. *Am Ind Hyg Assoc J.* juin 1998;59(6):403-13.
50. Larsson K, Malmberg P, Eklund A, Belin L, Blaschke E. Exposure to microorganisms, airway inflammatory changes and immune reactions in asymptomatic dairy farmers. Bronchoalveolar lavage evidence of macrophage activation and permeability changes in the airways. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1988;87(2):127-33.
51. Clapp WD, Becker S, Quay J, Watt JL, Thorne PS, Frees KL, et al. Grain dust-induced airflow obstruction and inflammation of the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 1994;150(3):611-7.
52. Dalphin JC, Pernet D, Reboux G, Martinez J, Dubiez A, Barale T, et al. Influence of mode of storage and drying of fodder on thermophilic actinomycete aerocontamination in dairy farms of the Doubs region of France. *Thorax.* sept 1991;46(9):619-23.
53. Reboux G, Dalphin JC, Polio JC, Millon L, Baverel J, Martinez J, et al. Influence of buffered propionic acid on the development of micro-organisms in hay. *Mycoses.* juin 2002;45(5-6):184-7.
54. Choma D, Westeel V, Dubiez A, Gora D, Meyer V, Pernet D, et al. [Respective influence of occupational and personal factors on respiratory function in dairy farmers]. *Rev Mal Respir.* déc 1998;15(6):765-72.



55. Degano B, Bouhaddi M, Laplante JJ, Botbol M, Annesi-Maesano I, Marescaux A, et al. BPCO des producteurs laitiers : dépistage, caractérisation et constitution d'une cohorte. Étude BALISTIC. *Rev Mal Respir.* 1 nov 2012;29(9):1149-56.
56. Marescaux A. Facteurs de risque de la BPCO chez les producteurs laitiers: Etude à partir de trois cohortes [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Franche-Comté. Faculté de médecine et de pharmacie; 2011.
57. Derriennic F, Touranchet A, Volkoff S, Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). Âge, travail, santé: études sur les salariés âgés de 37 à 52 ans : enquête ESTEV 1990. Paris: Institut national de la santé et de la recherche médicale; 1996.
58. Cassou B, Derriennic F, Monfort C, Norton J, Touranchet A. Chronic neck and shoulder pain, age, and working conditions: longitudinal results from a large random sample in France. *Occup Environ Med.* août 2002;59(8):537-44.
59. Derriennic F, Cassou B, Monfort C, Touranchet A. [Age, work and spinal pain]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* oct 1997;45(5):407-16.
60. Molinié AF. Professional careers, work constraints, and age-related selection: a study on 21,000 wage-earners of four age cohorts in 1990 and 1995. *Exp Aging Res.* déc 1999;25(4):399-404.
61. Vézina M, Derriennic F, Monfort C. The impact of job strain on social isolation: a longitudinal analysis of French workers. *Soc Sci Med* 1982. juill 2004;59(1):29-38.
62. Thaon I, Wild P, Mouchot L, Monfort C, Touranchet A, Kreutz G, et al. Long-term occupational consequences of asthma in a large French cohort of male workers followed up for 5 years. *Am J Ind Med.* mai 2008;51(5):317-23.
63. Thaon I, Demange V, Herin F, Touranchet A, Paris C. Increased lung function decline in blue-collar workers exposed to welding fumes. *Chest.* juill 2012;142(1):192-9.
64. Herin F, Vézina M, Thaon I, Soulat JM, Paris C, ESTEV group. Predictors of chronic shoulder pain after 5 years in a working population. *Pain.* nov 2012;153(11):2253-9.
65. Herin F, Vézina M, Thaon I, Soulat JM, Paris C, ESTEV group. Predictive risk factors for chronic regional and multisite musculoskeletal pain: a 5-year prospective study in a working population. *Pain.* mai 2014;155(5):937-43.
66. Korn RJ, Dockery DW, Speizer FE, Ware JH, Ferris BG. Occupational exposures and chronic respiratory symptoms. A population-based study. *Am Rev Respir Dis.* août 1987;136(2):298-304.
67. Viegi G, Prediletto R, Paoletti P, Carrozzi L, Di Pede F, Vellutini M, et al. Respiratory effects of occupational exposure in a general population sample in north Italy. *Am Rev Respir Dis.* mars 1991;143(3):510-5.
68. Xu X, Christiani DC, Dockery DW, Wang L. Exposure-response relationships between occupational exposures and chronic respiratory illness: a community-based study. *Am Rev Respir Dis.* août 1992;146(2):413-8.
69. Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, Antó JM, Roca J, Tobias A, et al. Pulmonary ventilatory defects and occupational exposures in a population-based study in Spain. *Spanish*

Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med.* févr 1998;157(2):512-7.

70. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Occupational exposure and 12-year spirometric changes among Paris area workers. *Br J Ind Med.* août 1982;39(3):221-32.
71. Humerfelt S, Gulsvik A, Skjaerven R, Nilssen S, Kvåle G, Sulheim O, et al. Decline in FEV1 and airflow limitation related to occupational exposures in men of an urban community. *Eur Respir J.* sept 1993;6(8):1095-103.
72. Krzyzanowski M, Jedrychowski W, Wysocki M. Occupational exposures and changes in pulmonary function over 13 years among residents of Cracow. *Br J Ind Med.* nov 1988;45(11):747-54.
73. Harber P, Tashkin DP, Simmons M, Crawford L, Hnizdo E, Connett J, et al. Effect of occupational exposures on decline of lung function in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2007;176(10):994-1000.
74. Ozdemir O, Numanoglu N, Gönüllü U, Savaş I, Alper D, Gürses H. Chronic effects of welding exposure on pulmonary function tests and respiratory symptoms. *Occup Environ Med.* déc 1995;52(12):800-3.
75. Wolf C, Pirich C, Valic E, Waldhoer T. Pulmonary function and symptoms of welders. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;69(5):350-3.
76. Jafari AJ, Assari MJ. Respiratory effects from work-related exposure to welding fumes in Hamadan, Iran. *Arch Environ Health.* mars 2004;59(3):116-20.
77. Fidan F, Unlü M, Köken T, Tetik L, Akgün S, Demirel R, et al. Oxidant-antioxidant status and pulmonary function in welding workers. *J Occup Health.* juill 2005;47(4):286-92.
78. Meo SA, Azeem MA, Subhan MMF. Lung function in Pakistani welding workers. *J Occup Environ Med.* oct 2003;45(10):1068-73.
79. Mur JM, Teculescu D, Pham QT, Gaertner M, Massin N, Meyer-Bisch C, et al. Lung function and clinical findings in a cross-sectional study of arc welders. An epidemiological study. *Int Arch Occup Environ Health.* 1985;57(1):1-17.
80. Hayden SP, Pincock AC, Hayden J, Tyler LE, Cross KW, Bishop JM. Respiratory symptoms and pulmonary function of welders in the engineering industry. *Thorax.* juin 1984;39(6):442-7.
81. Sobaszek A, Edme JL, Boulenguez C, Shirali P, Mereau M, Robin H, et al. Respiratory symptoms and pulmonary function among stainless steel welders. *J Occup Environ Med.* mars 1998;40(3):223-9.
82. Nielsen J, Dahlqvist M, Welinder H, Thomassen Y, Alexandersson R, Skerfving S. Small airways function in aluminium and stainless steel welders. *Int Arch Occup Environ Health.* 1993;65(2):101-5.
83. Cotes JE, Feinmann EL, Male VJ, Rennie FS, Wickham CA. Respiratory symptoms and impairment in shipyard welders and caulker/burners. *Br J Ind Med.* mai 1989;46(5):292-301.

84. Gube M, Brand P, Conventz A, Ebel J, Goen T, Holzinger K, et al. Spirometry, impulse oscillometry and capnovolumetry in welders and healthy male subjects. *Respir Med.* sept 2009;103(9):1350-7.
85. Chinn DJ, Stevenson IC, Cotes JE. Longitudinal respiratory survey of shipyard workers: effects of trade and atopic status. *Br J Ind Med.* févr 1990;47(2):83-90.
86. Chinn DJ, Cotes JE, el Gamal FM, Wollaston JF. Respiratory health of young shipyard welders and other tradesmen studied cross sectionally and longitudinally. *Occup Environ Med.* janv 1995;52(1):33-42.
87. El-Zein M, Malo JL, Infante-Rivard C, Gautrin D. Incidence of probable occupational asthma and changes in airway calibre and responsiveness in apprentice welders. *Eur Respir J.* sept 2003;22(3):513-8.
88. Bowler RM, Roels HA, Nakagawa S, Drezgic M, Diamond E, Park R, et al. Dose-effect relationships between manganese exposure and neurological, neuropsychological and pulmonary function in confined space bridge welders. *Occup Environ Med.* mars 2007;64(3):167-77.
89. Mur JM, Pham QT, Teculescu D, Massin N, Meyer-Bisch C, Moulin JJ, et al. Arc welders' respiratory health evolution over five years. *Int Arch Occup Environ Health.* 1989;61(5):321-7.
90. Beckett WS, Pace PE, Sferlazza SJ, Perlman GD, Chen AH, Xu XP. Airway reactivity in welders: a controlled prospective cohort study. *J Occup Environ Med.* déc 1996;38(12):1229-38.
91. Erkinjuntti-Pekkanen R, Slater T, Cheng S, Fishwick D, Bradshaw L, Kimbell-Dunn M, et al. Two year follow up of pulmonary function values among welders in New Zealand. *Occup Environ Med.* mai 1999;56(5):328-33.
92. Smith DH, Malone DC, Lawson KA, Okamoto LJ, Battista C, Saunders WB. A national estimate of the economic costs of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 1997;156(3 Pt 1):787-93.
93. Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2001;107(1):3-8.
94. Ward MM, Javitz HS, Smith WM, Whan MA. Lost income and work limitations in persons with chronic respiratory disorders. *J Clin Epidemiol.* mars 2002;55(3):260-8.
95. Ross S, Godden D, McMurray D, Douglas A, Oldman D, Friend J, et al. Social effects of wheeze in childhood: a 25 year follow up. *BMJ.* 5 sept 1992;305(6853):545-8.
96. Eisner MD, Yelin EH, Trupin L, Blanc PD. The influence of chronic respiratory conditions on health status and work disability. *Am J Public Health.* sept 2002;92(9):1506-13.
97. Sibbald B, Anderson HR, McGuigan S. Asthma and employment in young adults. *Thorax.* janv 1992;47(1):19-24.
98. Sauni R, Oksa P, Vattulainen K, Uitti J, Palmroos P, Roto P. The effects of asthma on the quality of life and employment of construction workers. *Occup Med Oxf Engl.* mai 2001;51(3):163-7.

99. Milton B, Whitehead M, Holland P, Hamilton V. The social and economic consequences of childhood asthma across the lifecourse: a systematic review. *Child Care Health Dev.* nov 2004;30(6):711-28.
100. Rietveld S, Colland VT. The impact of severe asthma on schoolchildren. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* août 1999;36(5):409-17.
101. Le Moual N, Kauffmann F, Eisen EA, Kennedy SM. The healthy worker effect in asthma: work may cause asthma, but asthma may also influence work. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2008;177(1):4-10.
102. Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy.* janv 2017;47(1):6-18.
103. Pralong JA, Lemièrè C, Rochat T, L'Archevêque J, Labrecque M, Cartier A. Predictive value of nonspecific bronchial responsiveness in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2016;137(2):412-6.
104. Walters GI, Burge PS, Moore VC, Robertson AS. Normal nonspecific bronchial reactivity excludes occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol.* oct 2016;138(4):1238-9.
105. Baldwin DR. Interpretation of occupational peak flow records: level of agreement between expert clinicians and Oasys-2. *Thorax.* 1 oct 2002;57(10):860-4.
106. Beretta C, Riffart C, Evrard G, Jamart J, Thimpont J, Vandenplas O. Assessment of eosinophilic airway inflammation as a contribution to the diagnosis of occupational asthma. *Allergy.* janv 2018;73(1):206-13.
107. Lemièrè C. Advanced Diagnostic Studies: Exhaled Breath and Sputum Analyses. *J Occup Environ Med.* oct 2014;56(Supplement 10):S45-8.
108. Paris C, Herin F, Penven E, Thaon I, Richard C, Jacquenet S, et al. First evidence of occupational asthma to argan powder in a cosmetic factory. *Allergy.* avr 2016;71(4):550-5.
109. Cartier A. New causes of immunologic occupational asthma 2014-2020. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 1 avr 2021;21(2):110-3.
110. Haltia T, Jungewelter S, Airaksinen L, Suomela S, Lindström I, Suojalehto H. Occupational asthma, rhinitis, and contact urticaria from indigo (*Indigofera tinctoria*) hair dye. *J Allergy Clin Immunol Pract.* sept 2021;9(9):3500-2.
111. Villalobos V, Rial MJ, Pastor-Vargas C, Esteban I, Cuesta J, Sastre J. Occupational Asthma and Rhinitis due to Yellow and Red Henna in a Hairdresser. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 24 avr 2020;30(2):133-4.
112. Florentin A, Acouetey DS, Remen T, Penven E, Thaon I, Zmirou-Navier D, et al. Exhaled nitric oxide and screening for occupational asthma in two at-risk sectors: bakery and hairdressing. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* juin 2014;18(6):744-50.
113. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (F<sub>E</sub>NO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2011;184(5):602-15.

114. Demange V, Penven E, Thaon I, Paris C, Mevel, H, Wild, P. Repérage de l'asthme lors du suivi individuel de l'état de santé au travail. *Réf En Santé Au Trav.* 2019;159:33-42.
115. Demange V, Paris C, Thaon I, Penven E, Wild P. Une étude de l'asthme en relation avec le travail parmi 152 salariés asthmatiques potentiels repérés lors d'une visite en service de santé au travail. *Arch Mal Prof Environ.* janv 2021;82(1):28-40.
116. Poussel M, Thaon I, Penven E, Tiotiu AI. Pulmonary Function Testing in Work-Related Asthma: An Overview from Spirometry to Specific Inhalation Challenge. *Int J Environ Res Public Health.* 26 févr 2021;18(5):2325.
117. Moscato G, Pala G, Barnig C, Blay F, Del Giacco SR, Folletti I, et al. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy.* avr 2012;67(4):491-501.
118. Vandenas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, De Blay F, et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J.* 1 juin 2014;43(6):1573-87.
119. Paris C, Herin F, Reboux G, Penven E, Barrera C, Guidat C, et al. Working with argan cake: a new etiology for hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med.* 6 mars 2015;15:18.
120. Penven E, Poussel M, Thaon I, Paris C. Occupational asthma to dried tobacco leaves: a very delayed diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):144-5.
121. Tiotiu A, Thaon I, Poussel M, Penven E. Occupational asthma caused by powder paint in the automotive industry. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 8 avr 2019;0.
122. Quirce S, Vandenas O, Campo P, Cruz MJ, De Blay F, Koschel D, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy.* juin 2016;71(6):765-79.
123. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2020;202(3):e36-69.
124. Thaon I, Reboux G, Moulonguet S, Dalphin JC. Les pneumopathies d'hypersensibilité en milieu professionnel. *Arch Mal Prof Environ.* 1 déc 2007;68(5):518-40.
125. Burton CM, Crook B, Scaife H, Evans GS, Barber CM. Systematic Review of Respiratory Outbreaks Associated with Exposure to Water-Based Metalworking Fluids. *Ann Occup Hyg [Internet].* 20 janv 2012 [cité 14 juin 2023]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/annweh/article/56/4/374/168393/Systematic-Review-of-Respiratory-Outbreaks>
126. Centers for Diseases Control And Prevention. From the Centers for Diseases Control and Prevention. Respiratory illness in workers exposed to metalworking fluid contaminated with nontuberculous mycobacteria--Ohio, 2001. *JAMA.* 19 juin 2002;287(23):3073-4.
127. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory illness in workers exposed to metalworking fluid contaminated with nontuberculous mycobacteria--Ohio, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 26 avr 2002;51(16):349-52.
128. Kreiss K, Cox-Ganser J. Metalworking fluid-associated hypersensitivity pneumonitis: a workshop summary. *Am J Ind Med.* oct 1997;32(4):423-32.

129. Friend JAR, Palmer KNV, Gaddie J, Pickering CAC, Pepys J. EXTRINSIC ALLERGIC ALVEOLITIS AND CONTAMINATED COOLING-WATER IN A FACTORY MACHINE. *The Lancet*. févr 1977;309(8006):297-300.
130. Robertson AS, Burge PS, Wieland GA, Carmalt MH. Extrinsic allergic alveolitis caused by a cold water humidifier. *Thorax*. 1 janv 1987;42(1):32-7.
131. Kim YH, Chung YK, Kim C, Nam ES, Kim HJ, Joo Y. A Case of Hypersensitivity Pneumonitis with Giant Cells in a Female Dental Technician. *Ann Occup Environ Med*. déc 2013;25(1):19.
132. Scherpereel A, Tillie-Leblond I, Pommier De Santi P, Tonnel AB. Exposure to methyl methacrylate and hypersensitivity pneumonitis in dental technicians. *Allergy*. août 2004;59(8):890-2.
133. Soumagne T, Reboux G, Degano B, Dalphin JC. Hypersensitivity pneumonitis in a beautician: Hypersensitivity Pneumonitis in a Beautician. *Am J Ind Med*. nov 2016;59(11):1041-5.
134. Caillaud D, Raobison R, Evrard B, Montcouquiol S, Horo K. Pneumopathies d'hypersensibilité domestiques. Alvéolites allergiques extrinsèques domestiques. *Rev Mal Respir*. oct 2012;29(8):971-7.
135. Dalphin JC. La pneumopathie d'hypersensibilité d'origine domestique. *Rev Mal Respir*. oct 2012;29(8):953-5.
136. Temprano J, Becker BA, Hutcheson PS, Knutsen AP, Dixit A, Slavin RG. Hypersensitivity pneumonitis secondary to residential exposure to *Aureobasidium pullulans* in 2 siblings. *Ann Allergy Asthma Immunol*. déc 2007;99(6):562-6.
137. Fergusson RJ, Milne LJ, Crompton GK. Penicillium allergic alveolitis: faulty installation of central heating. *Thorax*. 1 avr 1984;39(4):294-8.
138. Messe R, Barrera C, Gondouin A, Dalphin JC. Poumon de jacuzzi : analyse rétrospective de 14 cas. *Rev Mal Respir*. janv 2021;38(1):13-21.
139. Sood A, Sreedhar R, Kulkarni P, Nawoor AR. Hypersensitivity Pneumonitis-like Granulomatous Lung Disease with Nontuberculous Mycobacteria from Exposure to Hot Water Aerosols. *Environ Health Perspect*. févr 2007;115(2):262-6.
140. Metersky ML, Bean SB, Meyer JD, Mutambudzi M, Brown-Elliott BA, Wechsler ME, et al. Trombone Player's Lung. *Chest*. sept 2010;138(3):754-6.
141. Metzger F, Haccuria A, Reboux G, Nolard N, Dalphin JC, De Vuyst P. Hypersensitivity Pneumonitis Due to Molds in a Saxophone Player. *Chest*. sept 2010;138(3):724-6.
142. Reboux G, Piarroux R, Mauny F, Madroszyk A, Millon L, Bardouet K, et al. Role of Molds in Farmer's Lung Disease in Eastern France. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juin 2001;163(7):1534-9.
143. Kaukonen K, Savolainen J, Viander M, Kotimaa M, Terho EO. IgG and IgA subclass antibodies against *Aspergillus umbrosus* in farmer's lung disease. *Clin Immunol Immunopathol*. oct 1993;23(10):851-6.

144. Johansson KA, Barnes H, Bellanger AP, Dalphin JC, Fernández Pérez ER, Flaherty KR, et al. Exposure Assessment Tools for Hypersensitivity Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc.* déc 2020;17(12):1501-9.
145. Barnes H, Troy L, Lee CT, Sperling A, Streck M, Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy.* févr 2022;77(2):442-53.
146. Barnes H, Chambers D, Grainge C, Corte TJ, Bastiampillai S, Frenkel S, et al. Clinical utility of a standardized chronic hypersensitivity pneumonitis exposure questionnaire. *Respirology.* avr 2023;28(4):366-72.
147. Lafontaine M, Delsaut P, Morele Y. Risques liés à l'utilisation des fluides de coupe. *Cah Notes Doc-Hygiène Sécurité Trav* [Internet]. 2002 [cité 14 juin 2023];186. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ND%202164>
148. Bernstein DI, Lummus ZL, Santilli G, Siskosky J, Bernstein IL. Machine Operator's Lung. *Chest.* sept 1995;108(3):636-41.
149. Fishwick D, Tate P, Elms J, Robinson E, Crook B, Gallagher F, et al. Respiratory symptoms, immunology and organism identification in contaminated metalworking fluid workers. What you see is not what you get. *Occup Med.* 1 mai 2005;55(3):238-41.
150. Robertson W, Robertson AS, Burge CBSG, Moore VC, Jaakkola MS, Dawkins PA, et al. Clinical investigation of an outbreak of alveolitis and asthma in a car engine manufacturing plant. *Thorax.* 25 mai 2007;62(11):981-90.
151. Tillie-Leblond I, Grenouillet F, Reboux G, Roussel S, Chouraki B, Lorthois C, et al. Hypersensitivity pneumonitis and metalworking fluids contaminated by mycobacteria. *Eur Respir J.* mars 2011;37(3):640-7.
152. Murat JB, Grenouillet F, Reboux G, Penven E, Batchili A, Dalphin JC, et al. Factors influencing the microbial composition of metalworking fluids and potential implications for machine operator's lung. *Appl Environ Microbiol.* janv 2012;78(1):34-41.
153. Roussel S, Rognon B, Barrera C, Reboux G, Salamin K, Grenouillet F, et al. Immuno-reactive proteins from *Mycobacterium immunogenum* useful for serodiagnosis of metalworking fluid hypersensitivity pneumonitis. *Int J Med Microbiol IJMM.* févr 2011;301(2):150-6.
154. Lodha S, Maria S, Sharma OP. Hypersensitivity Pneumonitis in a Saxophone Player. *Chest.* juin 1988;93(6):1322.
155. Soumagne T, Reboux G, Metzger F, Roussel S, Lefebvre A, Penven E, et al. Fungal contamination of wind instruments: Immunological and clinical consequences for musicians. *Sci Total Environ.* 1 janv 2019;646:727-34.
156. Allen LP, Baez J, Stern MEC, Takahashi K, George F. Trends and the Economic Effect of Asbestos Bans and Decline in Asbestos Consumption and Production Worldwide. *Int J Environ Res Public Health.* 16 mars 2018;15(3):531.
157. Kazan-allen laurie. Current Asbestos Bans [Internet]. 2022 [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: [http://ibasecretariat.org/alpha\\_ban\\_list.php](http://ibasecretariat.org/alpha_ban_list.php)

158. Kazan-Allen L. International Ban Asbestos Secretariat. 2023 [cité 22 juin 2023]. Chronology of Asbestos Bans and Restrictions. Disponible sur: [http://ibasecretariat.org/chron\\_ban\\_list.php](http://ibasecretariat.org/chron_ban_list.php)
159. Lin RT, Chien LC, Jimba M, Furuya S, Takahashi K. Implementation of national policies for a total asbestos ban: a global comparison. *Lancet Planet Health*. août 2019;3(8):e341-8.
160. Dorozynski A. France bans asbestos. *BMJ*. 13 juill 1996;313(7049):72-72.
161. Marsili D, Terracini B, Santana V, Ramos-Bonilla J, Pasetto R, Mazzeo A, et al. Prevention of Asbestos-Related Disease in Countries Currently Using Asbestos. *Int J Environ Res Public Health*. 12 mai 2016;13(5):494.
162. Alpert N, van Gerwen M, Taioli E. Epidemiology of mesothelioma in the 21st century in Europe and the United States, 40 years after restricted/banned asbestos use. *Transl Lung Cancer Res*. févr 2020;9(Suppl 1):S28-38.
163. Furuya S, Chimed-Ochir O, Takahashi K, David A, Takala J. Global Asbestos Disaster. *Int J Environ Res Public Health*. 16 mai 2018;15(5):1000.
164. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med*. avr 1955;12(2):81-6.
165. Elmes PC, Mccaughey WT, Wade OL. DIFFUSE MESOTHELIOMA OF THE PLEURA AND ASBESTOS. *Br Med J*. 6 févr 1965;1(5431):350-3.
166. Owen WG. DIFFUSE MESOTHELIOMA AND EXPOSURE TO ASBESTOS DUST IN THE MERSEYSIDE AREA. *Br Med J*. 25 juill 1964;2(5403):214-8.
167. Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC. Asbestos Exposure and Neoplasia. *JAMA [Internet]*. 6 avr 1964 [cité 21 juin 2023];188(1). Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1964.03060270028006>
168. Thomson JG. Exposure to asbestos dust and diffuse pleural mesotheliomas. *Br Med J*. 12 janv 1963;1(5323):123.
169. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med*. oct 1960;17(4):260-71.
170. Järholm B, Burdorf A. Asbestos and disease - a public health success story? *Scand J Work Environ Health*. 1 mars 2024;50(2):53-60.
171. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt C):11-465.
172. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens—Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol*. mai 2009;10(5):453-4.
173. Franco N, Godono A, Clari M, Ciocan C, Zunarelli C, Pira E, et al. Occupational asbestos exposure and urinary bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. avr 2023;41(4):1005-15.
174. Godono A, Clari M, Franco N, Ciocan C, Mansour I, Zunarelli C, et al. The association between occupational asbestos exposure with the risk of incidence and mortality from



- prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* avr 2022;25(4):604-14.
175. Kwak K, Paek D, Zoh KE. Exposure to asbestos and the risk of colorectal cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* nov 2019;76(11):861-71.
176. Peterson MK, Mohar I, Lam T, Cook TJ, Engel AM, Lynch H. Critical review of the evidence for a causal association between exposure to asbestos and esophageal cancer. *Crit Rev Toxicol.* août 2019;49(7):597-613.
177. Seyyedsalehi MS, Boffetta P. Occupational asbestos exposure and risk of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 10 févr 2024;
178. Wu CW, Chuang HY, Tsai DL, Kuo TY, Yang CC, Chen HC, et al. Meta-Analysis of the Association between Asbestos Exposure and Esophageal Cancer. *Int J Environ Res Public Health.* 21 oct 2021;18(21):11088.
179. Brims F, Kumarasamy C, Menon L, Olsen N, de Klerk N, Franklin P. The Western Australian Mesothelioma Registry: Analysis of 60 years of cases. *Respirol Carlton Vic.* avr 2024;29(4):288-94.
180. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
181. Marant Micallef C, Charvat H, Houot MT, Vignat J, Straif K, Paul A, et al. Estimated number of cancers attributable to occupational exposures in France in 2017: an update using a new method for improved estimates. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* janv 2023;33(1):125-31.
182. Cao B, Hill C, Bonaldi C, León ME, Menvielle G, Arwidson P, et al. Cancers attributable to tobacco smoking in France in 2015. *Eur J Public Health.* 1 août 2018;28(4):707-12.
183. Centre international de recherche sur le cancer. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1–133a [Internet]. International Agency For Cancer Research; 2023 mars [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1–133a
184. Marant Micallef C, Shield KD, Vignat J, Baldi I, Charbotel B, Fervers B, et al. Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures. *Int J Hyg Environ Health.* janv 2019;222(1):22-9.
185. American Cancer Society. American Cancer Society. 2023 [cité 22 juin 2023]. Survival Rates for Malignant Mesothelioma. Disponible sur: <https://amp.cancer.org/cancer/types/malignant-mesothelioma/detection-diagnosis-staging/survival-statistics.html>
186. Gilg Soit Ilg A, Ducamp S, Grange D, Audignon S, Gramond C, Le Stang N, et al. Programme national de surveillance du mésothéliome pleural (PNSM) : vingt années de surveillance des cas, de leurs expositions et de leur reconnaissance médico-sociale (France, 1998-2017). *Bull Epidémiologique Hebd.* 2020;12:234-43.

187. American Cancer Society. American Cancer Society. 2023 [cité 22 juin 2023]. Lung Cancer Survival Rates. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
188. Institut National du Cancer. Institut National du Cancer. 2022 [cité 22 juin 2023]. Le cancer du poumon en chiffres. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
189. Letourneux M, Paris C, Pommier De Santi P, Clin B, Marquignon MF, Galateau-Sallé F. Affections pleuropulmonaires bénignes liées à l’amiante. *Rev Mal Respir. déc 2007;24(10):1299-313.*
190. Caceres JD, Venkata AN. Asbestos-associated pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med. mars 2023;29(2):76-82.*
191. Pega F, Hamzaoui H, Náfrádi B, Momen NC. Global, regional and national burden of disease attributable to 19 selected occupational risk factors for 183 countries, 2000-2016: A systematic analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. *Scand J Work Environ Health. 1 mars 2022;48(2):158-68.*
192. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. sept 2017;390(10100):1151-210.*
193. ANSES. Maladies professionnelles Cancers de l’ovaire et du larynx en lien avec l’exposition à l’amiante Avis de l’Anses Rapport d’expertise collective [Internet]. Maisons Alfort: Anses; 2022 janv p. 509. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2018SA0266Ra.pdf>
194. Plassart A. Réparation intégrale, FIVA, CAP AT/MP: Regards. 25 juill 2017;N° 51(1):111-8.
195. Société Française de Médecine du Travail, Société de Pneumologie de Langue Française. Elaboration d’une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l’amiante [Internet]. 1999 janv [cité 22 juin 2023] p. 14. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/conam.pdf>
196. Paris C, Thaon I, Héryn F, Clin B, Lacourt A, Luc A, et al. Occupational Asbestos Exposure and Incidence of Colon and Rectal Cancers in French Men: The Asbestos-Related Diseases Cohort (ARDCo-Nut). *Environ Health Perspect. 2017;125(3):409-15.*
197. Clin B, Thaon I, Boulanger M, Brochard P, Chamming’s S, Gislard A, et al. Cancer of the esophagus and asbestos exposure. *Am J Ind Med. nov 2017;60(11):968-75.*
198. Clin B, Gramond C, Thaon I, Brochard P, Delva F, Chamming S, et al. Head and neck cancer and asbestos exposure. *Occup Environ Med. oct 2022;79(10):690-6.*
199. Gallet J, Laurent F, Paris C, Clin B, Gislard A, Thaon I, et al. Pleural plaques and risk of lung cancer in workers formerly occupationally exposed to asbestos: extension of follow-up. *Occup Environ Med. 3 août 2022;79(10):706-12.*

200. Pairon JC, Andujar P, Rinaldo M, Ameille J, Brochard P, Chamming's S, et al. Asbestos exposure, pleural plaques, and the risk of death from lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2014;190(12):1413-20.
201. Paris C, Thaon I, Laurent F, Saade A, Andujar P, Brochard P, et al. Pleural Plaques and the Role of Exposure to Mineral Particles in the Asbestos Post-exposure Survey. *Chest.* juill 2023;164(1):149-58.
202. Menant M, Benlala I, Thaon I, Andujar P, Julia B, Brochard P, et al. Relationships between asbestos exposure and pleural plaques: dose and time effects using fractional polynomials. *Occup Environ Med.* 26 juin 2024;oemed-2023-108975.
203. Benlala I, De Senneville BD, Dournes G, Menant M, Gramond C, Thaon I, et al. Deep Learning for the Automatic Quantification of Pleural Plaques in Asbestos-Exposed Subjects. *Int J Environ Res Public Health.* 27 janv 2022;19(3):1417.
204. Laurent F, Benlala I, Dournes G, Gramond C, Thaon I, Clin B, et al. Interstitial Lung Abnormalities Detected by CT in Asbestos-Exposed Subjects Are More Likely Associated to Age. *J Clin Med.* 15 juill 2021;10(14):3130.
205. Gendarme S, Pairon JC, Andujar P, Laurent F, Brochard P, Delva F, et al. Cost-Effectiveness of an Organized Lung Cancer Screening Program for Asbestos-Exposed Subjects. *Cancers.* 24 août 2022;14(17):4089.
206. Banaei A. Future trends in mortality of French men from mesothelioma. *Occup Environ Med.* 1 juill 2000;57(7):488-94.
207. Lebovits AH, Chahinian AP, Holland JC. Exposure to asbestos: psychological responses of mesothelioma patients. *Am J Ind Med.* 1983;4(3):459-66.
208. Meyerowitz BE, Sullivan CD, Premeau CL. Reactions of asbestos-exposed workers to notification and screening. *Am J Ind Med.* 1989;15(4):463-75.
209. Lowinger P. Asbestos and other toxins. *Am J Public Health.* oct 1990;80(10):1274.
210. Houts PS, McDougall V. Effects of informing workers of their health risks from exposure to toxic materials. *Am J Ind Med.* 1988;13(2):271-9.
211. Lebovits AH, Byrne M, Stain JJ. The case of asbestos-exposed workers: a psychological evaluation. In: *Exposure to hazardous substances : Psychological parameters Advances in environmental psychology: Lebovitz A.H., Baum, A., Singer, J.E.* Hillsdale, NJ, England: Lawrence Erlbaum Associates.; 1986. p. 3-17.
212. Lebovits AH, Byrne M, Bernstein J, Strain JJ. Chronic occupational exposure to asbestos: more than medical effects? *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc.* janv 1988;30(1):49-54.
213. Price B. Analysis of Current Trends in United States Mesothelioma Incidence. *Am J Epidemiol.* 1 févr 1997;145(3):211-8.
214. Barak Y, Achiron A, Rotstein Z, Elizur A, Noy S. Stress associated with asbestosis: the trauma of waiting for death. *Psychooncology.* avr 1998;7(2):126-8.

215. Juhel S, Guillouf V, Chevreau L, Letourneux M. Surveillance post-professionnelle de retraités de l'industrie de l'amiante: Approche des conséquences psychologiques du protocole. *Arch Mal Prof Médecine Trav.* 1997;58:235-7.
216. Maurel M, Stoufflet A, Thorel L, Berna V, Gislard A, Letourneux M, et al. Factors associated with cancer distress in the Asbestos Post-Exposure Survey (APEXS). *Am J Ind Med.* avr 2009;52(4):288-96.
217. Weinert C, Hill WG, Winters CA, Kuntz SW, Rowse K, Hernandez T, et al. Psychosocial health status of persons seeking treatment for exposure to libby amphibole asbestos. *ISRN Nurs.* 2011;2011:735936.
218. Romano C, Santoro PE, Bettolo PM, Zaccaria E. [Evaluation of the psychological well-being and coping strategies in a population of ex asbestos exposed on its work place]. *G Ital Med Lav Ergon.* sept 2007;29(3 Suppl):681-3.
219. Paris C, Maurel M, Luc A, Stoufflet A, Pairon JC, Letourneux M. CT scan screening is associated with increased distress among subjects of the APEXS. *BMC Public Health.* 26 oct 2010;10:647.
220. Vierikko T, Kivistö S, Järvenpää R, Uitti J, Oksa P, Virtema P, et al. Psychological impact of computed tomography screening for lung cancer and occupational pulmonary disease among asbestos-exposed workers. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* juin 2009;18(3):203-6.
221. Mouchetrou Njoya I, Paris C, Dinet J, Luc A, Lighezzolo-Alnot J, Pairon JC, et al. Anxious and depressive symptoms in the French Asbestos-Related Diseases Cohort: risk factors and self-perception of risk. *Eur J Public Health.* 01 2017;27(2):359-66.
222. Thaon I, Mouchetrou-Njoya, I, Penven E, Pairon JC, Paris C. The role of knowledge and perceived risks of asbestos-related effects on psychological distress. In: *European Respiratory Journal.* Barcelone; 2013. p. 1909.
223. Riblier-Dehen D, Luc A, Paris C, Clin B, Gislard A, Pairon JC, et al. [Psychological impacts of follow up for occupational asbestos exposure. Consequences after compensation for occupational disease in the SPP-A cohort]. *Rev Mal Respir.* oct 2019;36(8):924-36.
224. Siefert E, Delva F, Paris C, Pairon JC, Thaon I. Quality of life in retired workers with past exposure to asbestos. *Am J Ind Med.* juill 2024;67(7):610-23.
225. Bonafede M, Ghelli M, Corfiati M, Rosa V, Guglielmucci F, Granieri A, et al. The psychological distress and care needs of mesothelioma patients and asbestos-exposed subjects: A systematic review of published studies. *Am J Ind Med.* 2018;61(5):400-12.
226. Bonafede M, Granieri A, Binazzi A, Mensi C, Grosso F, Santoro G, et al. Psychological Distress after a Diagnosis of Malignant Mesothelioma in a Group of Patients and Caregivers at the National Priority Contaminated Site of Casale Monferrato. *Int J Environ Res Public Health.* 17 juin 2020;17(12).
227. Harrison M, Gardiner C, Taylor B, Ejegi-Memeh S, Darlison L. Understanding the palliative care needs and experiences of people with mesothelioma and their family carers: An integrative systematic review. *Palliat Med.* juin 2021;35(6):1039-51.

228. Moore A, Bennett B, Taylor-Stokes G, Daumont MJ. Caregivers of patients with malignant pleural mesothelioma: who provides care, what care do they provide and what burden do they experience? *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* sept 2023;32(9):2587-99.
229. Sherborne V, Seymour J, Taylor B, Tod A. What are the psychological effects of mesothelioma on patients and their carers? A scoping review. *Psychooncology.* 28 juin 2020;
230. Guglielmucci F, Franzoi IG, Barbasio CP, Borgogno FV, Granieri A. Helping traumatized people survive: a psychoanalytic intervention in a contaminated site. *Front Psychol [Internet].* 8 déc 2014 [cité 24 juin 2023];5. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2014.01419/abstract>
231. Nagamatsu Y, Oze I, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, et al. Quality of life of survivors of malignant pleural mesothelioma in Japan: a cross sectional study. *BMC Cancer.* 27 mars 2018;18(1):350.
232. Granieri A, Tamburello S, Tamburello, Casale S, Cont C, Guglielmucci F, et al. Quality of life and personality traits in patients with malignant pleural mesothelioma and their first-degree caregivers. *Neuropsychiatr Dis Treat.* août 2013;1193.
233. Lee SF, O'Connor MM, Chapman Y, Hamilton V, Francis K. A very public death: dying of mesothelioma and asbestos-related lung cancer (M/ARLC) in the Latrobe Valley, Victoria, Australia. *Rural Remote Health.* 2009;9(3):1183.
234. Lin QH, Jiang CQ, Lam TH, Xu L, Jin YL, Cheng KK. Past occupational dust exposure, depressive symptoms and anxiety in retired Chinese factory workers: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *J Occup Health.* 2014;56(6):444-52.
235. Bui KT, Liang R, Kiely BE, Brown C, Dhillon HM, Blinman P. Scanxiety: a scoping review about scan-associated anxiety. *BMJ Open.* 26 mai 2021;11(5):e043215.
236. Derry-Vick HM, Heathcote LC, Glesby N, Stribling J, Luebke M, Epstein AS, et al. Scanxiety among Adults with Cancer: A Scoping Review to Guide Research and Interventions. *Cancers.* 22 févr 2023;15(5):1381.
237. Franklin P, Robinson M, Abaogye-Sarfo P, Samuel L, Olsen N, Mina R, et al. The mental health of asbestos-exposed subjects with pleural abnormalities. *Int Arch Occup Environ Health.* avr 2015;88(3):343-50.
238. Lang J, Felten MK, Kraus T. Are the knowledge of non-malignant asbestos-related diseases and lung function impairment differentially associated with psychological well-being? A cross-sectional study in formerly asbestos-exposed workers in Germany. *BMJ Open.* 28 oct 2019;9(10):e030094.
239. Ameille J. [The different pleuro-pulmonary pathologies related to asbestos: definitions, epidemiology and evolution]. *Rev Mal Respir.* oct 2012;29(8):1035-46.
240. Greillier L, Astoul P. Mesothelioma and asbestos-related pleural diseases. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2008;76(1):1-15.
241. Kerper LE, Lynch HN, Zu K, Tao G, Utell MJ, Goodman JE. Systematic review of pleural plaques and lung function. *Inhal Toxicol.* janv 2015;27(1):15-44.

242. Clin B, Paris C, Ameille J, Brochard P, Conso F, Gislard A, et al. Do asbestos-related pleural plaques on HRCT scans cause restrictive impairment in the absence of pulmonary fibrosis? *Thorax*. nov 2011;66(11):985-91.
243. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucek J, Richardson P, Wray NP, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest*. avr 2005;127(4):1205-11.
244. van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax*. août 1999;54(8):688-92.
245. Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. *Respir Care*. mai 2013;58(5):858-66.
246. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence, Contribution to Disease Burden and Management of Comorbid Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *COPD*. déc 2019;16(5-6):406-17.
247. Goedert C. Exposition professionnelle à l'amiante et déterminants de la perception de l'état de sante chez les sujets fumeurs ou ex fumeurs de la cohorte ARDCO [Thèse d'exercice]. [Nancy, France]: Université de Lorraine; 2020.
248. INRS. INRS. 2023 [cité 12 avr 2024]. Évaluation des risques professionnels. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/demarche/evaluation-risques-professionnels/ce-qu-il-faut-retenir.html>
249. Kouabénan DR, Cadet B, Hermand D, Muñoz Sastre MT. Chapitre 1. Risque et perception du risque dans l'activité. In: *Psychologie du risque* [Internet]. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2007. p. 15-27. (Ouvertures psychologiques). Disponible sur: <https://www.cairn.info/psychologie-du-risque--9782804155438-p-15.htm>
250. Chauvin B. Chapitre 1. Définitions. In: *La perception des risques* [Internet]. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2014. p. 12-22. (Ouvertures psychologiques). Disponible sur: <https://www.cairn.info/la-perception-des-risques--9782804162214-p-12.htm>
251. Fischhoff B, Slovic P, Lichtenstein S, Read S, Combs B. How safe is safe enough? A psychometric study of attitudes towards technological risks and benefits. *Policy Sci*. avr 1978;9(2):127-52.
252. Slovic P. Perception of risk. *Science*. 17 avr 1987;236(4799):280-5.
253. Sjöberg L. Factors in Risk Perception. *Risk Anal*. févr 2000;20(1):1-12.
254. Herin F, Martin J, Corvisier J, Luc A, Paris C. Application des recommandations concernant la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés à l'action cancérogène des poussières de bois : évaluation de la faisabilité (étude CERBois). *Arch Mal Prof Environ*. juin 2016;77(3):413.
255. Martin J, Vayr F, Paris C, Vergez S, Krief P, Luc A, et al. Nasal fibroscopy as a routine screening procedure of sinonasal adenocarcinoma of woodworkers: French longitudinal case study. *Head Neck*. oct 2018;40(10):2193-8.
256. Yanat L. Retentissement psychologique et suivi médico professionnel après exposition professionnelle aux poussières de bois dans la cohorte CERBois : Anxiété et perception du

risque cancer : bois versus tabac [Internet]. [Toulouse]: Toulouse III; 2016 [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1484/>

257. United States Geological Survey. United States Geological Survey. 2024 [cité 25 avr 2024]. Statistics and information on the worldwide supply of, demand for, and flow of the mineral commodity asbestos. Disponible sur: <https://pubs.usgs.gov/periodicals/mcs2024/mcs2024-asbestos.pdf>
258. Fenton S, Rydz E, Demers PA, Peters CE. Prevalence and Level of Occupational Exposure to Asbestos in Canada in 2016. *Ann Work Expo Health*. 21 avr 2023;67(4):536-45.
259. ANSES. Anses. 2023 [cité 26 juin 2023]. L'amiante : un sujet toujours d'actualité. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/l'amiante%C2%A0-un-sujet-toujours-d'actualit%C3%A9>
260. Bolan S, Kempton L, McCarthy T, Wijesekara H, Piyathilake U, Jasemizad T, et al. Sustainable management of hazardous asbestos-containing materials: Containment, stabilization and inertization. *Sci Total Environ*. 10 juill 2023;881:163456.
261. Ervik TK, Hammer SE, Skaugset NP, Graff P. Measurements of airborne asbestos fibres during refurbishing. *Ann Work Expo Health*. 21 sept 2023;67(8):952-64.
262. Rosankis E, Leonard M. Dares. 2023 [cité 23 juin 2023]. Les expositions des salariés aux produits chimiques cancérigènes -Enquete Sumer 2016/2017. Disponible sur: <https://dares.travail-emploi.gouv.fr/publication/les-expositions-des-salaries-aux-produits-chimiques-cancerogenes>
263. Rosankis E, Leonard M. Dares. 2023. Zoom sur les expositions à 4 produits chimiques cancérigènes - Enquête sumer 2016/2017. Disponible sur: <https://dares.travail-emploi.gouv.fr/publication/zoom-sur-les-expositions-4-produits-chimiques-cancerogenes>
264. Arnaudo B, Magaud-Camus I, Sandret N, Flourey M, Guignon N, Vinck L, et al. Les expositions aux risques professionnels : les produits chimiques -Résultats Sumer 2003 [Internet]. Dares/DRT; 2006 juill [cité 28 juin 2023] p. 363. Report No.: 118. Disponible sur: <https://dares.travail-emploi.gouv.fr/sites/default/files/pdf/de118fichchimiecor.pdf>
265. Radauceanu A, Chouanière D, Wild P, Héry M, Créau Y. Estimation de l'exposition à l'amiante lors des activités de traitement de l'amiante en place : proposition d'une matrice tâches-exposition. *Arch Mal Prof Environ*. sept 2008;69(4):586-92.
266. Chazelet S, Wild P, Silvente E, Eypert-Blaison C. Workplace Respiratory Protection Factors during Asbestos Removal Operations. *Ann Work Expo Health*. 28 mai 2018;62(5):613-21.
267. Scarselli A, Corfiati M, Di Marzio D. Occupational exposure in the removal and disposal of asbestos-containing materials in Italy. *Int Arch Occup Environ Health*. juill 2016;89(5):857-65.
268. Bard D, Burdett G. Exposure of UK industrial plumbers to asbestos, Part II: Awareness and responses of plumbers to working with asbestos during a survey in parallel with personal sampling. *Ann Occup Hyg*. mars 2007;51(2):113-9.
269. Eypert-Blaison C, Fréville L, Veissière S, Starck MC, Clerc F, Romero-Hariot A, et al. amiante: un badge pour améliorer la perception du risque. *Hygiène Sécurité Au Trav*. mars 2014;234:46-50.

270. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med.* janv 2000;57(1):10-8.
271. Carey RN, Driscoll TR, Peters S, Glass DC, Reid A, Benke G, et al. Estimated prevalence of exposure to occupational carcinogens in Australia (2011-2012). *Occup Environ Med.* janv 2014;71(1):55-62.
272. Hore-Lacy F, Hansen J, Dimitriadis C, Hoy R, Fisher J, Glass D, et al. Predictors of psychological stress in silica-exposed workers in the artificial stone benchtop industry. *Respirol Carlton Vic.* juin 2022;27(6):455-61.
273. Martínez C, Prieto A, García L, Quero A, González S, Casan P. Silicosis: a disease with an active present. *Arch Bronconeumol.* févr 2010;46(2):97-100.
274. Bartoli D, Banchi B, Di Benedetto F, Farina GA, Iaia TE, Poli C, et al. Silicosis in employees in the processing of kitchen, bar and shop countertops made from quartz resin composite. *Ital J Occup Environ Hyg.* 2012;3(3):138-43.
275. Bonnetterre V. Risque de silicose lié à la fabrication des plans de travail en pierre artificielle à haute teneur en quartz [Internet]. Anses; 2017 juin [cité 26 avr 2024] p. 2. (Vigil'Anses : Le bulletin des vigilances de l'Anses). Report No.: 2. Disponible sur: [https://vigilances.anses.fr/sites/default/files/VigilancesN2\\_Matériauxsurfacesolides.pdf](https://vigilances.anses.fr/sites/default/files/VigilancesN2_Matériauxsurfacesolides.pdf)
276. ANSES. Dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline- Avis de l'Anses Rapports d'expertise collective [Internet]. Anses; 2019 avr p. 478. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2015SA0236Ra.pdf>
277. Centre international de recherche sur le cancer, éditeur. A review of human carcinogens. Lyon: International agency for research on cancer; 2012. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
278. International Agency for Research on Cancer, éditeur. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 15 - 22 October 1996. Lyon: IARC Press; 1997. 506 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
279. Lee W, Ahn YS, Lee S, Song BM, Hong S, Yoon JH. Occupational exposure to crystalline silica and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* 12 sept 2016;oemed-2016-103552.
280. Shao J, Fu P, Wang S, Cheng H, Zhang X. Occupational exposure to silica and risk of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int Arch Occup Environ Health.* avr 2024;97(3):231-51.
281. Krabbe J, Steffens KM, Drießen S, Kraus T. Lung cancer risk and occupational pulmonary fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 31 janv 2024;33(171):230224.
282. Zhou Y, Zhang W, Wu D, Fan Y. The effect of silica exposure on the risk of lung cancer: A meta-analysis. *J Biochem Mol Toxicol.* avr 2023;37(4):e23287.
283. Handra CM, Gurzu IL, Chirila M, Ghita I. Silicosis: New Challenges from an Old Inflammatory and Fibrotic Disease. *Front Biosci Landmark Ed.* 22 mai 2023;28(5):96.



284. Liu X, Jiang Q, Wu P, Han L, Zhou P. Global incidence, prevalence and disease burden of silicosis: 30 years' overview and forecasted trends. *BMC Public Health*. 17 juill 2023;23(1):1366.
285. Min L, Mao Y, Lai H. Burden of silica-attributed pneumoconiosis and tracheal, bronchus & lung cancer for global and countries in the national program for the elimination of silicosis, 1990-2019: a comparative study. *BMC Public Health*. 22 févr 2024;24(1):571.
286. SFMT. Recommandations de bonne pratique concernant la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérigènes pulmonaires [Internet]. 2021 janv. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3215112/fr/label-surveillance-medico-professionnelle-des-travailleurs-exposes-ou-ayant-ete-exposes-a-la-silice-cristalline](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3215112/fr/label-surveillance-medico-professionnelle-des-travailleurs-exposes-ou-ayant-ete-exposes-a-la-silice-cristalline)
287. Abou El Khair C. Silice cristalline, vers un nouveau scandale sanitaire. *Santé et travail* [Internet]. 13 mars 2024 [cité 20 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.sante-et-travail.fr/silice-cristalline-nouveau-scandale-sanitaire>
288. Ferrando N. Exposition à la silice cristalline : un risque méconnu et pourtant actuel Etat des connaissances chez les ouvriers du BTP et leurs employeurs [Internet]. [Nice]: Nice Sophia Antipolis; 2019. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02432628v1>
289. De Koning HJ, Van Der Aalst CM, De Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 6 févr 2020;382(6):503-13.
290. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med*. 4 août 2011;365(5):395-409.
291. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 9 mars 2021;325(10):962-70.
292. HAS. Dépistage du cancer bronchopulmonaire par scanner thoracique faible dose sans injection : actualisation de l'avis de 2016 [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2022 févr [cité 26 avr 2024] p. 132. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3310940/fr/depistage-du-cancer-bronchopulmonaire-par-scanner-thoracique-faible-dose-sans-injection-actualisation-de-l-avis-de-2016](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3310940/fr/depistage-du-cancer-bronchopulmonaire-par-scanner-thoracique-faible-dose-sans-injection-actualisation-de-l-avis-de-2016)
293. Markowitz S, Ringen K, Dement JM, Straif K, Christine Oliver L, Algranti E, et al. Occupational lung cancer screening: A Collegium Ramazzini statement. *Am J Ind Med*. avr 2024;67(4):289-303.
294. Delva F, Laurent F, Paris C, Belacel M, Brochard P, Bylicki O, et al. LUCSO-1—French pilot study of Lung Cancer Screening with low-dose computed tomography in a smokers population exposed to Occupational lung carcinogens: study protocol. *BMJ Open*. mars 2019;9(3):e025026.
295. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2018;198(5):e44-68.

296. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* oct 2015;46(4):976-87.
297. Cottin V, Bonniaud P, Cadranel J, Crestani B, Jouneau S, Marchand-Adam S, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2021 update. Full-length version. *Respir Med Res.* juin 2023;83:100948.
298. ATS/ERS. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2002;165(2):277-304.
299. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2013;188(6):733-48.
300. Cox IA, Otahal P, de Graaff B, Corte TJ, Moodley Y, Zappala C, et al. Incidence, prevalence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis in Australia. *Respirol Carlton Vic.* mars 2022;27(3):209-16.
301. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 oct 2006;174(7):810-6.
302. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* sept 2015;46(3):795-806.
303. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 7 juill 2021;22(1):197.
304. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 1 déc 2012;21(126):355-61.
305. Raghu G, Chen SY, Hou Q, Yeh WS, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Respir J.* juill 2016;48(1):179-86.
306. Samet JM, Coultas D, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: tracking the true occurrence is challenging. *Eur Respir J.* sept 2015;46(3):604-6.
307. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J.* août 2017;50(2):1602419.
308. Bleinc A, Blin T, Legue S, Mankikian J, Plantier L, Marchand-Adam S. [Real-life survival of idiopathic pulmonary fibrosis with anti-fibrotic medication]. *Rev Mal Respir.* mai 2023;40(5):371-81.
309. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med.* juill 2014;2(7):566-72.
310. Tsubouchi K, Hamada N, Tokunaga S, Ichiki K, Takata S, Ishii H, et al. Survival and acute exacerbation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or non-IPF idiopathic

interstitial pneumonias: 5-year follow-up analysis of a prospective multi-institutional patient registry. *BMJ Open Respir Res.* nov 2023;10(1):e001864.

311. Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J.* sept 2012;40(3):519-21.
312. Crestani B. Mécanismes de la fibrose pulmonaire idiopathique. *Bull Académie Natl Médecine.* avr 2017;201(4-6):765-74.
313. Confalonieri P, Volpe MC, Jacob J, Maiocchi S, Salton F, Ruaro B, et al. Regeneration or Repair? The Role of Alveolar Epithelial Cells in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Cells.* 30 juin 2022;11(13):2095.
314. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 24 janv 2014;9(1):157-79.
315. Reynolds CJ, Sisodia R, Barber C, Moffatt M, Minelli C, De Matteis S, et al. What role for asbestos in idiopathic pulmonary fibrosis? Findings from the IPF job exposures case-control study. *Occup Environ Med.* févr 2023;80(2):97-103.
316. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ.* 3 nov 1990;301(6759):1015-7.
317. Reynolds C, Sisodia R, Barber C, Cullinan P. S123 Occupational exposures to wood, metal, and stone in IPF; findings from the idiopathic pulmonary fibrosis job exposures study (IPFJES). In: *Occupational lung disease – ‘danger at work’* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and British Thoracic Society; 2019 [cité 11 mai 2024]. p. A78.1-A78. Disponible sur: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thorax-2019-BTSabstracts2019.129>
318. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet Lond Engl.* 3 févr 1996;347(8997):284-9.
319. Hubbard R, Cooper M, Antoniak M, Venn A, Khan S, Johnston I, et al. Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *The Lancet.* 5 févr 2000;355(9202):466-7.
320. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, Stidley CA, Hunt WC, Colby TV, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. *Collaborating Centers. Am J Epidemiol.* 15 août 2000;152(4):307-15.
321. Mullen J, Hodgson MJ, DeGraff CA, Godar T. Case-control study of idiopathic pulmonary fibrosis and environmental exposures. *J Occup Environ Med.* avr 1998;40(4):363-7.
322. Pinheiro GA, Antao VC, Wood JM, Wassell JT. Occupational Risks for Idiopathic Pulmonary Fibrosis Mortality in the United States. *Int J Occup Environ Health.* avr 2008;14(2):117-23.
323. Andersson M, Blanc PD, Torén K, Järholm B. Smoking, occupational exposures, and idiopathic pulmonary fibrosis among Swedish construction workers. *Am J Ind Med.* avr 2021;64(4):251-7.
324. Ekström M, Gustafson T, Boman K, Nilsson K, Tornling G, Murgia N, et al. Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *BMJ Open.* 9 janv 2014;4(1):e004018.

325. Gustafson T, Dahlman-Höglund A, Nilsson K, Ström K, Tornling G, Torén K. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respir Med.* oct 2007;101(10):2207-12.
326. Kim SY, Kang DM, Lee HK, Kim KH, Choi J. Occupational and Environmental Risk Factors for Chronic Fibrosing idiopathic Interstitial Pneumonia in South Korea. *J Occup Environ Med.* nov 2017;59(11):e221-6.
327. Koo JW, Myong JP, Yoon HK, Rhee CK, Kim Y, Kim JS, et al. Occupational exposure and idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre case-control study in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1 janv 2017;21(1):107-12.
328. Park JS, Park Y, Lim SY, Kwon BS, Lee YJ, Cho YJ, et al. Occupational and Environmental Risk Factors of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Case-Control Study of South Korea. In: B42 ILD EPIDEMIOLOGY I [Internet]. American Thoracic Society; 2020 [cité 11 mai 2024]. p. A3379-A3379. Disponible sur: [https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1\\_MeetingAbstracts.A3379](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A3379)
329. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 1994;150(3):670-5.
330. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg.* avr 2005;49(3):259-65.
331. García-Sancho Figueroa MC, Carrillo G, Pérez-Padilla R, Fernández-Plata MR, Buendía-Roldán I, Vargas MH, et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir Med.* févr 2010;104(2):305-9.
332. Awadalla NJ, Hegazy A, Elmetwally RA, Wahby I. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Egypt: a multicenter case-control study. *Int J Occup Environ Med.* juill 2012;3(3):107-16.
333. Abramson MJ, Murambadoro T, Alif SM, Benke GP, Dharmage SC, Glaspole I, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Australia: case-control study. *Thorax.* oct 2020;75(10):864-9.
334. Paolucci G, Folletti I, Torén K, Ekström M, Dell'Omo M, Muzi G, et al. Occupational risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Southern Europe: a case-control study. *BMC Pulm Med.* 21 mai 2018;18(1):75.
335. Zubairi A, Rabbani U, Hassan M, Fatmi Z, Ahmed N, Shoukat A, et al. RISK FACTORS OF IDIOPATHIC PULMOANRY FIBROSIS IN PAKISTANI POPULATION: A MATCHED CASE-CONTROL STUDY. *Chest.* oct 2021;160(4):A1259.
336. Zubairi ABS, Rabbani U, Hassan M, Fatmi Z, Ahmed N, Ali AS, et al. Risk factors of idiopathic pulmonary fibrosis in Pakistani population: a matched case-control study. *J Pak Med Assoc.* 15 août 2023;73(9):1782-6.
337. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc.* juin 2006;3(4):293-8.
338. Park Y, Ahn C, Kim TH. Occupational and environmental risk factors of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep.* 2 mars 2021;11:4318.

339. Pauchet A, Chaussavoine A, Paireon JC, Gabillon C, Didier A, Baldi I, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: What do we Know about the Role of Occupational and Environmental Determinants? A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 3 oct 2022;25(7):372-92.
340. Gandhi SA, Min B, Fazio JC, Johannson KA, Steinmaus C, Reynolds CJ, et al. The Impact of Occupational Exposures on the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* mars 2024;21(3):486-98.
341. Opinc AH, Makowska JS. Antisynthetase syndrome – much more than just a myopathy. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2021;51(1):72-83.
342. Witt LJ, Curran JJ, Strek ME. The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome. *Clin Pulm Med.* sept 2016;23(5):218-26.
343. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB, Arnett FC, Reichlin M. Antibody to Jo-1 in polymyositis/dermatomyositis: association with interstitial pulmonary disease. *J Rheumatol.* oct 1984;11(5):663-5.
344. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial Lung Disease Associated With the Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Chest.* déc 2010;138(6):1464-74.
345. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* 2011;37(1):100-9.
346. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, Werth VP, Pilkington C, De Visser M, et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open.* nov 2017;3(2):e000507.
347. Campos G, Eisenreich MA, Lopes LM, D'Avila R, do Prado AD, Bredemeier M. Antisynthetase syndrome after acute massive inhalation of wood and paint dust. *Scand J Rheumatol.* oct 2016;45(5):425-6.
348. Kawano-Dourado L, Costa AN, Carvalho CRR, Kairalla RA. Environmental triggers of autoimmunity in anti-synthetase syndrome: the lungs under the spot light. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6):950-3.
349. Robinson D, Scholz B. The antisynthetase syndrome. *Proc Bayl Univ Med Cent.* juill 2020;33(3):401-3.
350. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, Dankó K, Vencovsky J, Fisher B, et al. Anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (EUMYONET) and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* juill 2012;91(4):206-11.
351. Santiago Villalobos R, López-Campos Bodineau JL, Rodríguez Becerra E, Laserna Martínez E, Luque Crespo E, Borja Urbano G. [Antisynthetase syndrome and interstitial lung involvement. Report of 6 cases]. *Arch Bronconeumol.* oct 2002;38(10):495-8.
352. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax.* janv 2008;63(1):53-9.

353. Casellato J. Syndrome des antisynthétases et expositions professionnelles [Internet]. De Lorraine; 2023 [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: [https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517141v1/file/MED\\_T\\_2023\\_1044\\_CASELLATO\\_JEREMY.pdf](https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517141v1/file/MED_T_2023_1044_CASELLATO_JEREMY.pdf)

## **Résumé :**

De multiples activités professionnelles, en milieu agricole, industriel ou dans le secteur du bâtiment peuvent, ou ont pu, exposer les travailleurs à l'inhalation de gaz, poussières, fumées et/ou aérosols. Ces derniers peuvent de nature variable : particules minérales par exemple amiante ou silice, mélanges complexes de gaz et particules métalliques dans les fumées de soudage, particules végétales chez les agriculteurs ou les boulangers, bioaérosols constitués de micro-organismes bactériens ou fongiques chez les agriculteurs mais également chez les usineurs en cas de contaminations de fluides de coupe. Ces expositions, facteurs d'agressions de l'appareil respiratoire peuvent favoriser l'apparition de pathologies diverses, variables selon la nature de l'exposition : troubles ventilatoires obstructifs (asthme, BPCO), pneumopathies interstitielles (pneumoconioses, pneumopathies d'hypersensibilité voire fibroses pulmonaires idiopathiques) mais aussi, pour certaines expositions, de cancers. Ces derniers surviennent souvent plusieurs dizaines d'années après l'exposition pouvant engendrer un phénomène d'épée de Damoclès. Ainsi chez certains sujets ayant été exposés à l'amiante inclus dans des programmes de surveillance un impact sur la santé mentale (anxiété et dépression) et sur la santé perçue a été pu être observé. L'exploration des déterminants de cet impact sur la santé mentale et sur la santé perçue des expositions à l'amiante voire à d'autres cancérogènes professionnels mérite d'être approfondie.

.

.

## **Habilitation à Diriger des Recherches**

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

### **Titre**

### **Mots clés**

Pathologies professionnelles / expositions professionnelles / BPCO / asthme / Cancérogènes/ amiante/ santé mentale/ santé perçue