



**HAL**  
open science

# Relations dose-effet et temps-effet entre l'exposition à l'amiante et les caractéristiques des plaques pleurales dans la cohorte française d'anciens travailleurs ARDCO

Morgane Menant

► **To cite this version:**

Morgane Menant. Relations dose-effet et temps-effet entre l'exposition à l'amiante et les caractéristiques des plaques pleurales dans la cohorte française d'anciens travailleurs ARDCO. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2023. Français. NNT : 2023BORD0278 . tel-04719247

**HAL Id: tel-04719247**

**<https://theses.hal.science/tel-04719247v1>**

Submitted on 3 Oct 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.

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE**

**L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉS, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE

SPÉCIALITÉ SANTÉ PUBLIQUE, OPTION ÉPIDÉMIOLOGIE

Par Morgane MENANT

**RELATIONS DOSE-EFFET ET TEMPS-EFFET ENTRE  
L'EXPOSITION A L'AMIANTE ET LES CARACTERISTIQUES  
DES PLAQUES PLEURALES DANS LA COHORTE  
FRANÇAISE D'ANCIENS TRAVAILLEURS ARDCO**

Sous la direction de Fleur DELVA

co-dirigé par Jean-Claude PAIRON

Soutenue le 27 octobre 2023

Membres du jury :

CLIN-GODARD Bénédicte, PU-PH, CHU CAEN

GEHANNO Jean-François, PU-PH CHU de Rouen

ANDUJAR Pascal, PU-PH, INSERM U955 GEIC20 Team, Faculté de Santé (Créteil)

BALDI Isabelle, PU-PH, INSERM U1219 EPICENE Team (Bordeaux)

DELVA Fleur, PH, Université de Bordeaux

PAIRON Jean-Claude, PU-PH, INSERM 955 GEIC20 Team, Faculté de Santé (Créteil)

Présidente

Rapporteur

Examinateur

Examinatrice

Directrice de thèse

Co-directeur



## **FINANCEMENT**

Cette thèse a été financée par l'Institut National du Cancer (INCa) grâce à la subvention doctorale «Recherches sur le cancer en Sciences Humaines et Sociales, Épidémiologie, Santé publique» de 2020.



## RÉSUMÉ

**Contexte :** Les plaques pleurales (PP) sont la manifestation la plus fréquente après une exposition à l'amiante et elles sont pour cela considérées comme un marqueur de l'exposition. En général, la prévalence de PP observée est entre 4,1% et 13% dans les populations faiblement exposées et peut atteindre près de 70% dans les populations de travailleurs exposés fortement à l'amiante. Les PP constituent une pathologie d'intérêt puisque bien qu'elles soient bénignes dans la majorité des cas, des études ont décrit une baisse significative de paramètres de la fonction respiratoire en leur présence. Plusieurs études ont démontré que l'étendue des PP était associée à une diminution de ces paramètres de la fonction respiratoire. De plus, même si cela reste controversé, la présence de PP est décrite comme associée à la survenue de pathologies malignes telles que les mésothéliomes et le cancer broncho-pulmonaire et ce indépendamment de l'exposition à l'amiante. Ainsi, il apparaît nécessaire de déterminer les facteurs d'exposition à l'amiante qui sont impliqués dans leur survenue et leurs caractéristiques volumétriques en particulier en s'appuyant sur des examens TDM pour le diagnostic des PP, puisqu'il s'agit de la méthode de diagnostic de référence à ce jour.

**L'objectif principal de ce travail est d'étudier les relations dose-effet et temps-effet de l'exposition à l'amiante sur la présence, le volume et l'évolution volumétrique des PP à partir d'examens TDM dans une cohorte d'anciens travailleurs exposés professionnellement à l'amiante en France, la cohorte ARDCo.**

**Méthodes :** Pour répondre à cet objectif, nous avons dans un premier temps réalisé une revue de la littérature sur les relations entre les paramètres d'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales. Les paramètres d'exposition à l'amiante tels que l'indice cumulé d'exposition, le temps depuis la première exposition, le niveau maximum d'exposition à l'amiante ont été estimés par expertise à partir du calendrier professionnel des sujets de la cohorte ARDCO. A partir d'examen TDM, des radiologues experts ont déterminé la présence de PP. Le volume des PP a ensuite été mesuré à l'aide d'un logiciel de quantification automatique à partir d'examens TDM. L'évolution de volume des PP a été calculée entre deux examens TDM. Nous avons étudié les relations dose-effet et temps-effet entre l'exposition à l'amiante et la présence de PP. Nous avons ensuite décrit le volume des plaques pleurales ainsi que leur évolution. Enfin, nous avons étudié les critères d'expositions à l'amiante associés à ce volume et à son évolution.

**Résultats :** Nous avons observé que les paramètres de dose d'exposition à l'amiante tels que l'indice cumulé d'exposition et le niveau maximum d'exposition ainsi que les paramètres temporels tels que le temps depuis la première exposition sont associés à la présence de PP. En ce qui concerne le volume des PP, seule la dose d'exposition à l'amiante, modélisée par l'indice cumulé d'exposition a été retrouvée comme y étant associée ainsi qu'à son évolution. En effet, les paramètres temporels n'ont pas été retrouvés comme associés au volume des PP ou à son évolution.

**Conclusion :** Nos résultats montrent que les paramètres de dose d'exposition à l'amiante et de temps n'ont pas les mêmes effets sur l'apparition, le volume et l'évolution des PP. Ces données pourraient notamment permettre de définir les critères de suivi des populations exposées à l'amiante.

**Mots-clés :** plaques pleurales, amiante, exposition professionnelle, dose-effet

## ABSTRACT

**Background:** Pleural plaques (PP) are the most frequent manifestation of asbestos exposure, and are therefore considered a marker of exposure. In general, the observed prevalence of PP ranges from 4.1% to 13% in low-exposure populations, and can reach almost 70% in populations of workers with high exposure to asbestos. PP is a pathology of interest because, although benign in the majority of cases, studies have described a significant drop in respiratory function parameters in its presence. Several studies have demonstrated that the extent of PP is associated with a decrease in these respiratory function parameters. What's more, although it remains controversial, the presence of PP has been described as associated with the occurrence of malignant pathologies such as mesothelioma and bronchopulmonary cancer, independently of asbestos exposure. It therefore appears necessary to determine the asbestos exposure factors involved in their occurrence and their volumetric characteristics, in particular by using CT scans to diagnose PP, since this is the reference diagnostic method to date. The main objective of this study is to investigate the dose-effect and time-effect relationships of asbestos exposure on the presence, volume and volumetric evolution of PP based on CT examinations in a cohort of former workers professionally exposed to asbestos in France, the ARDCo cohort.

**Methods:** To meet this objective, we began by reviewing the literature on the relationship between asbestos exposure parameters and the presence of pleural plaques. Asbestos exposure parameters such as cumulative exposure index, time since first exposure and maximum asbestos exposure level were expertly estimated from the occupational calendar of subjects in the ARDCO cohort. Expert radiologists used CT scans to determine the presence of PP. The volume of PP was then measured using automatic quantification software based on CT scans. Changes in PP volume were calculated between two CT scans. We studied the dose-response and time-response relationships between asbestos exposure and the presence of PP. We then described the volume of pleural plaques and their evolution. Finally, we studied the asbestos exposure criteria associated with this volume and its evolution.

**Results:** We observed that asbestos exposure dose parameters such as cumulative exposure index and maximum exposure level, as well as temporal parameters such as time since first exposure, were associated with the presence of PP. With regard to the volume of PP, only the asbestos exposure dose, modelled by the cumulative exposure index, was found to be associated with it and its evolution. In fact, temporal parameters were not found to be associated with PP volume or its evolution.

**Conclusion:** Our results show that asbestos exposure dose and time parameters do not have the same effects on the appearance, volume and evolution of PP. These data could be used to define criteria for monitoring populations exposed to asbestos.

Key-words : pleural plaques, asbestos, occupational exposure, dose-effect

## REMERCIEMENTS

C'est un exercice très difficile que de remercier en seulement quelques lignes toutes les personnes qui m'ont accompagnée durant ces trois années. Il y aura probablement des oublis alors à tous : merci !

### **À ma directrice de thèse, Fleur Delva**

Fleur, je te remercie sincèrement de m'avoir accompagnée et guidée avec bienveillance durant ces 3 années. Merci de m'avoir transmis tes connaissances et ta rigueur scientifique tout au long de ce travail. Nos nombreux échanges m'ont apporté un enrichissement professionnel précieux.

### **À mon co-directeur de thèse, Jean-Claude Pairon**

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de co-diriger ce travail. Malgré un contexte qui aura limité nos échanges à des réunions Zoom, vous m'avez partagé avec passion votre expertise et ce fut très précieux. Je vous suis reconnaissante du temps et de la confiance que vous m'avez accordée durant ce travail.

### **Aux membres du jury**

Je remercie Yolande Esquirol et Jean-François Gehanno d'avoir accepté de juger ce travail en qualité de rapporteurs. Vos commentaires constructifs à la lecture de mon manuscrit m'ont aidée à prendre du recul sur mon travail. Merci également à Pascal Andujar, Isabelle Baldi et Bénédicte Clin-Godard d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse en tant qu'examinateurs. Je remercie également cette dernière d'avoir pris part à mon comité de suivi avec beaucoup de bienveillance.

### **À Patrick Brochard**

Je vous remercie sincèrement de m'avoir fait confiance dès mon stage de première année de master. Votre passion pour la recherche a été une vraie inspiration pour moi durant toutes ces années. Je vous suis reconnaissante du temps que vous avez pris pour partager avec moi une partie de votre savoir.

### **À Aude Lacourt**

Je te remercie particulièrement de m'avoir aidée à formuler ce projet de thèse et d'avoir pris part à mon comité de suivi.

### **À l'équipe EPICENE**

Une très grande équipe par le nombre et par les qualités des personnes qui la composent. Je vous remercie tous pour votre excellent accueil depuis maintenant 5 ans. J'ai eu l'occasion de partager avec beaucoup d'entre vous, tant sur le plan personnel que professionnel. Le partage lors des séminaires mensuels était très précieux.

Plus particulièrement, je tiens à adresser mes remerciements à Céline Gramond pour le partage de ses nombreuses connaissances sur la cohorte ARDCO ainsi que pour l'aide qu'elle m'a apportée dans les

moments de doute. Merci également à Sabyne Audignon qui m'a souvent permis d'y voir plus clair sur les expositions professionnelles et dont les paroles ont été réconfortantes lorsque j'en avais besoin. Merci à Ilyes Benlala d'avoir toujours répondu à mes questions avec le sourire, nos longues discussions m'ont beaucoup appris sur les images TDM et la quantification du volume des plaques pleurales. Je remercie aussi Brice Amadéo pour sa participation bienveillante à mon comité de suivi. Un très grand merci également à Christel et Cécile, les deux anges gardiens d'EPICENE, pour avoir toujours fait preuve d'une très grande réactivité.

Merci aussi à Guillaume, Nolwenn, Angéline, Hélène, Camille, Julie, Fabienne, Alain...

### **À l'Institut National du Cancer**

Pour le financement accordé à ce projet et pour la création d'un riche réseau doctoral. Je remercie particulièrement Jérôme Foucaud, Coline Bancel, Iris Cervenka et Leïla Renard pour le temps qu'ils nous ont consacré dans la préparation et le déroulé des séminaires. Je remercie Zina Bessa, Jean-Claude Ruano-Borbalan et Cyrille Delpierre pour leurs interventions très enrichissantes.

Un petit coucou et un grand merci à tous les doctorants INCa croisés au fil de ces trois années : ce fut un plaisir de vous rencontrer !

Emmanuelle B., ça a toujours été un plaisir de passer du temps avec toi durant les séminaires. C'est comme si on se connaissait depuis toujours. Merci pour les bons moments, tes paroles rassurantes et ton grain de folie.

### **À l'équipe pédagogique de l'ISPED**

Je vous remercie pour la formation que vous m'avez dispensée et qui a largement contribué à la réussite de ce travail. Votre accueil chaleureux au sein de l'équipe pour la réalisation d'heures d'enseignements durant ma thèse a été une véritable bulle d'oxygène. Je remercie en particulier Gaëlle Coureau, Marianne Savès, Valérie Kievsky, Marta Avalos et Pierre Jolly ainsi que les autres membres avec qui j'ai pu travailler pour la confiance que vous m'avez accordée.

### **À l'équipe du MOOC PoP-Health**

Marianne, Mathe-Aline, Ilaria, Mélanie, Jeanne et Constance, ce fut un plaisir et un honneur de travailler sur ce projet avec vous. Je vous souhaite qu'il perdure dans l'ambiance jovial que j'ai pu connaître. Merci pour les moments d'échange passés ensemble durant cette mission.

### **Aux copains du bureau**

Laure, Sara, Soufiane, malgré les déménagements j'ai eu le plaisir de toujours vous trouver près de moi ! Je vous remercie pour ces bons moments passés parfois dans le froid ou la canicule, dans le bruit des travaux ou dans le calme surprenant. Merci pour nos petites et nos grandes discussions, la chasse aux œufs de Pâques, le stock de café et de thé toujours approvisionné : autant de petites choses qui donnent le sourire au quotidien.

Bénédicte, tu sais déjà à quel point tu as été un véritable guide pour nous tous en tant que nouveaux doctorants, merci infiniment pour tous les conseils que tu m'as donnés et pour ton empathie extraordinaire.

Jeanne B., après notre master ce fut un plaisir de partager cette expérience de thèse avec toi depuis le début. J'ai adoré reprendre le flambeau du séminaire des doctorants avec toi et Jeanne, quelle équipe ! Je te remercie pour le soutien que tu m'as apporté et pour ta présence rassurante. Tu as fait partie des personnes avec qui je pouvais tout partager : inquiétudes, questions mais aussi joies et bonnes nouvelles. Merci d'avoir été une oreille attentive durant toutes ces années. J'espère que nous aurons encore l'occasion de partager d'autres moments ensemble.

### **Aux copines d'autres bureaux**

Blandine, Coralie, Ilana, quel bonheur de vous retrouver lors de la pause déjeuner ou en dehors du campus : un véritable échappatoire ! Vous m'avez soutenue, fait rire et chanter, rassurée et je vous en remercie sincèrement. Marie P., je te remercie pour ton soutien sans faille durant ma thèse, tu as toujours été de très bons conseils.

Guillaume, ami des bureaux lointains, c'était vraiment un plaisir de te croiser, toi et ta bonne humeur ! Julia P., ma copine depuis le master, nous avons malheureusement travaillé dans des bureaux trop éloignés pour nous voir tous les jours mais la façon dont tu rayannes est inégalable et m'est très précieuse.

J'espère que nous aurons toutes l'occasion de passer de nouveaux moments ensemble, vous comptez beaucoup pour moi.

Jeanne N., du master à la thèse, nous voilà sur la ligne d'arrivée presque main dans la main. Je prends un petit peu d'avance sur toi, mais je t'aperçois déjà terminer ta thèse avec brio. Tu peux être fière de toi. Je te remercie pour ces années passées ensemble, à organiser le séminaire des doctorants avec Jeanne B., à discuter de nos doutes et de nos réussites tant sur le plan personnel que professionnel. Tu as rendu cette aventure qu'est la thèse plus humaine et tu fais partie des personnes précieuses grâce auxquelles je me suis accrochée. Je te remercie infiniment et j'espère partager avec toi de nombreux autres moments.

### **Aux membres de l'association BBPH**

Je suis très heureuse d'avoir fait partie de l'aventure que représente la création d'une association avec vous. Vous êtes toutes de belles personnes et votre motivation à toutes épreuves a déjà permis l'organisation de beaux événements. Merci à toutes pour les moments passés ensemble.

### **À mes amies de (presque) toujours**

Anaïs, Barbara, Lina, merci d'être mes amies depuis tant d'années. Même éloignées par les kilomètres, je sais que je peux compter sur vous n'importe quel jour, à n'importe quelle heure et ça pour toujours. Merci pour tous les moments passés ensemble. Je suis prête à relever tous les autres défis de la vie car je sais que vous serez toujours à mes côtés, et vice versa !

Marinou, je suis chanceuse de t'avoir comme amie, merci d'être si attentionnée et d'être présente en toutes circonstances.

Coralie, ma patate, je suis heureuse que notre amitié résiste aux emplois du temps chargés et aux aléas de la vie. Ton écoute a toujours été rassurante et je t'en remercie sincèrement.

Marion, ma copine d'amour, tu sais déjà à quel point tu es importante pour moi. Merci d'être là au quotidien, pour partager des moments simples, des superbes escapades, des films de Noël en été sous le plaid, pour m'épauler, me faire rire et parfois pleurer de joie.

### **À mes amis de (presque) toujours**

Alexandre et Paul, vous avez toujours cru en moi et m'avez accompagnée durant toutes les épreuves, joyeuses ou difficiles, de ma vie depuis plus de 10 ans. Votre amitié est inégalable et je suis chanceuse de vous avoir près de moi. Pour tout cela et pour tout le reste, merci.

### **À mes copains de master devenus véritables amis**

Charlotte, rien ne sert d'écrire beaucoup de mots pour décrire ce qui nous unit car nous sommes pareils. Je te remercie de toujours me faire dépasser mes limites, tu es vraiment une amie idéale ! J'ai hâte de nous partager ensemble plein de belles aventures !

Emma, notre amitié s'est dessinée dès les premiers jours de notre rencontre et depuis j'ai toujours pu compter sur toi. Je suis heureuse que nous partagions ensemble de nombreux moments et les étapes les plus importants de nos vies. Merci pour tout.

Thibault, merci d'être l'ami que tu es, un peu râleur mais toujours de bons conseils et d'un soutien indéfectible ! Je mesure la chance que j'ai que notre amitié perdure au fil des années et au-delà des kilomètres, mais c'est ça les vrais amis n'est-ce pas ?

### **À ma famille**

Karine, merci d'être la grande sœur idéale. Tu m'accompagnes depuis que je suis petite dans les étapes importantes de ma vie, j'ai découvert beaucoup de choses grâce à toi. Même si tu es loin aujourd'hui, c'est un lien qui ne se défera jamais.

Louis, mon neveu, je suis fière de l'homme que tu es en train de devenir. Merci d'être si attentionné envers les autres et de faire résonner ton rire partout où tu vas.

Camille, toutes les deux nous tenions déjà par la main avant même que nous sachions tenir debout. Et comme depuis toujours on continuera d'avancer ensemble, ta main dans la mienne, ma main dans la tienne. Merci pour tout.

Vincent, mon grand frère, merci la vie (et surtout merci à toi) de nous avoir réunis sous le même toit depuis presque 3 ans. Je suis reconnaissante de tous les moments que nous avons pu passer ensemble et de tout ce que nous avons partagé grâce à ça. Merci d'avoir séché mes larmes beaucoup de fois, merci pour les moments de rire, de danse, de joie et de fête. Tu es un véritable pilier pour moi, merci de me faire garder les pieds sur terre lorsque cela est nécessaire.

Bérénice, merci d'égayer ce foyer chaque jour, de le remplir de ta bienveillance et d'avoir toujours une oreille attentive.

Léonard, même si tu n'aimes ni la purée de pomme de terre ni les épinards, merci de me faire rire et d'apporter de la joie au quotidien. P.S. : Je suis d'accord pour continuer à te faire cuire des pâtes tant que tu n'apprécieras pas ma cuisine à sa juste valeur !

Maman, Papa, je n'aurais pas assez de mots pour vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi. Sans vous je ne serais pas celle que je suis aujourd'hui. Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises et pour votre soutien inconditionnel. Merci d'avoir toujours cru en moi, j'espère que vous serez toujours fière de moi. Je vous aime de tout mon cœur.

### **À Adrien**

La vie offre parfois de belles surprises et tu en es la preuve. Je te remercie pour tout le bonheur et la sérénité que tu m'apportes au quotidien, merci de toujours me soutenir et m'encourager comme tu le fais. Je mesure chaque jour la chance que j'ai de t'avoir et j'ai hâte de vivre à tes côtés toutes les aventures que me réserve la vie.

## VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

### Article soumis :

**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 J-C, Delva. Relationships between asbestos exposure and pleural plaques: dose and time effects using fractional polynomials. *Occup Environl Med*. Submitted April 2023.

### Autre article :

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. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(3)

### Communications orales :

Présentation au séminaire des doctorants de l'Institut National du Cancer – Thématique : implication des travaux de thèse dans les politiques de santé publique et les pratiques, novembre 2021.

Présentation au séminaire des doctorants de l'Institut National du Cancer – Thématique : communication de la recherche, septembre 2022.

Présentation au séminaire des doctorants de l'Institut National du Cancer – Thématique : les inégalités en santé, septembre 2023.

### Autres activités :

❖ 2021-2022

**Tutrice d'étudiants** - M1 Santé Publique en e-learning (Institut de Santé Publique d'Epidemiologie et de Developpement, Bordeaux) - suivi de la progression et du stage

**Tutrice d'étudiants** - M2 Santé Publique en e-learning (Institut de Santé Publique d'Epidemiologie et de Developpement, Bordeaux) - suivi de la progression et du stage

**Encadrante** - Projet tutoré master M1 Santé Publique en e-learning - formulation du sujet, encadrement et évaluation des étudiants

**Membre de l'équipe pédagogique** - MOOC Pop-Heath : membre de l'équipe pédagogique. Création de contenu de communication sur les réseaux sociaux, relecture du contenu pédagogique, réponse aux questions des apprenants sur le forum en ligne

**Organisatrice/Animatrice** – Animation et organisation en trinôme du séminaire des doctorants

❖ 2022-2023

**Tutrice d'étudiants** - M1 Santé Publique en e-learning (Institut de Santé Publique d'Epidemiologie et de Developpement, Bordeaux) - suivi de la progression et du stage

**Tutrice d'étudiants** - M2 Santé Publique en e-learning (Institut de Santé Publique d'Epidemiologie et de Developpement, Bordeaux) - suivi de la progression et du stage

**Membre de l'équipe pédagogique** - MOOC Pop-Heath - Création de contenu de communication sur les réseaux sociaux, relecture du contenu pédagogique, réponse aux questions des apprenants sur le forum en ligne

**Lectrice** – M1 Santé Publique en présentiel et en e-learning (Institut de Santé Publique d'Epidemiologie et de Developpement, Bordeaux) : évaluation des présentations orales et rapports de stage



**Encadrante** - Méthodes avancées en épidémiologie étiologique - M2 Santé Publique en e-learning – suivi et évaluation de projets

**Encadrante** - Méthodologie de projet : Elaboration de protocoles études - M2 Santé Publique en e-learning – suivi et évaluation de projets

**Animatrice** – Projet DILEMME – Médiation scientifique auprès d'un public de lycéens

**Membre des fondateurs** de l'association Blooming Members of BPH et **membre du pôle scientifique** Organisation et animation d'évènements scientifiques en santé publique (Mercredi des Jeunes chercheurs (évènement hebdomadaire), séminaires...)

## TABLE DES MATIERES

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| RÉSUMÉ.....                                                                                       | 3  |
| ABSTRACT .....                                                                                    | 4  |
| REMERCIEMENTS.....                                                                                | 5  |
| VALORISATIONS SCIENTIFIQUES.....                                                                  | 10 |
| TABLE DES MATIERES .....                                                                          | 12 |
| LISTE DES TABLEAUX.....                                                                           | 15 |
| LISTE DES FIGURES .....                                                                           | 17 |
| LISTE DES ABREVIATIONS .....                                                                      | 19 |
| I. Introduction et objectifs de la thèse .....                                                    | 21 |
| II. Contexte .....                                                                                | 23 |
| 2.1. L’amiante : expositions, pathologies induites, réglementation et aspects médico-sociaux .... | 23 |
| 2.1.1. Les groupes minéralogiques et utilisations de l’amiante .....                              | 23 |
| 2.1.2. Les différents types d’exposition.....                                                     | 24 |
| 2.1.2.1. Exposition professionnelle .....                                                         | 24 |
| 2.1.2.1.1. Circonstances de l’exposition professionnelle .....                                    | 25 |
| 2.1.2.1.2. Mesure et quantification de l’exposition professionnelle .....                         | 25 |
| 2.1.2.2. Exposition extra-professionnelle ou domestique.....                                      | 29 |
| 2.1.2.3. Exposition environnementale .....                                                        | 29 |
| 2.1.3. Pathologies liées à l’exposition à l’amiante.....                                          | 31 |
| 2.1.3.1. Les pathologies malignes .....                                                           | 32 |
| 2.1.3.1.1. Le cancer-bronchopulmonaire .....                                                      | 32 |
| 2.1.3.1.2. Le mésothéliome .....                                                                  | 33 |
| 2.1.3.1.3. Autres cancers .....                                                                   | 33 |
| 2.1.3.2. Les maladies bénignes.....                                                               | 33 |
| 2.1.3.2.1. L’asbestose .....                                                                      | 33 |
| 2.1.3.2.2. La pleurésie bénigne .....                                                             | 34 |
| 2.1.3.2.3. Les épaissements pleuraux viscéraux.....                                               | 34 |
| 2.1.3.2.4. Les plaques pleurales .....                                                            | 34 |
| 2.1.4. Législation, suivi et indemnisation des travailleurs exposés à l’amiante .....             | 35 |
| 2.1.4.1. Législation relative à l’utilisation et à l’exposition à l’amiante .....                 | 35 |

|            |                                                                                                                |    |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.4.2.   | Suivi et indemnisation des travailleurs exposés à l'amiante en France.....                                     | 36 |
| 2.1.4.2.1. | Suivi des travailleurs exposés à l'amiante .....                                                               | 36 |
| 2.1.4.2.2. | Reconnaissance des maladies professionnelles liées à l'exposition à l'amiante .                                | 37 |
| 2.1.4.2.3. | Autres dispositifs d'indemnisation des maladies liées à l'amiante.....                                         | 42 |
| 2.2.       | Plaques pleurales : fréquence, physiopathologie, diagnostic et pathologies associées .....                     | 43 |
| 2.2.1.     | Prévalence des plaques pleurales .....                                                                         | 43 |
| 2.2.2.     | Physiopathologie.....                                                                                          | 43 |
| 2.2.3.     | Techniques de diagnostic des plaques pleurales .....                                                           | 44 |
| 2.2.4.     | Caractéristique volumétrique des plaques.....                                                                  | 44 |
| 2.2.5.     | Plaques pleurales et mésothéliome .....                                                                        | 45 |
| 2.2.6.     | Plaques pleurales et cancer broncho-pulmonaire .....                                                           | 45 |
| 2.2.7.     | Plaques pleurales et fonction pulmonaire .....                                                                 | 46 |
| III.       | Exposition à l'amiante et plaques pleurales : études menées sur les données de la cohorte française ARDCO..... | 48 |
| 3.1.       | La cohorte ARDCO.....                                                                                          | 48 |
| 3.1.1.     | Conception de l'étude et description des sujets .....                                                          | 48 |
| 3.1.2.     | Évaluation de l'exposition à l'amiante .....                                                                   | 51 |
| 3.1.3.     | Diagnostic des plaques pleurales .....                                                                         | 52 |
| 3.1.4.     | Méthode de quantification des plaques pleurales .....                                                          | 53 |
| 3.2.       | Relation entre l'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales .....                              | 55 |
| 3.2.1.     | Etat des connaissances : revue de la littérature.....                                                          | 55 |
| 3.2.1.1.   | Méthodes .....                                                                                                 | 55 |
| 3.2.1.1.1. | Bases de données et équations de recherche .....                                                               | 55 |
| 3.2.1.1.2. | Critères d'inclusion .....                                                                                     | 56 |
| 3.2.1.1.3. | Critères d'exclusion .....                                                                                     | 56 |
| 3.2.1.1.4. | Processus de sélection .....                                                                                   | 56 |
| 3.2.1.1.5. | Recueil des données .....                                                                                      | 56 |
| 3.2.1.2.   | Résultats .....                                                                                                | 57 |
| 3.2.1.2.1. | Sélection des articles.....                                                                                    | 57 |
| 3.2.1.2.2. | Caractéristiques des études.....                                                                               | 58 |
| 3.2.1.2.3. | Résultats des études .....                                                                                     | 63 |
| 3.2.1.3.   | Discussion .....                                                                                               | 64 |

|            |                                                                                                                 |     |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.2.     | Etude sur les données de la cohorte ARDCO.....                                                                  | 66  |
| 3.2.2.1.   | Méthodes .....                                                                                                  | 67  |
| 3.2.2.2.   | Résultats .....                                                                                                 | 68  |
| 3.2.2.2.1. | Résultats de l'analyse principale.....                                                                          | 68  |
| 3.2.2.2.2. | Analyse de sensibilité : Résultats dans le sous-groupe des hommes .....                                         | 74  |
| 3.2.2.3.   | Discussion .....                                                                                                | 76  |
| 3.3.       | Relation entre l'exposition à l'amiante et le volume des plaques pleurales .....                                | 79  |
| 3.3.1.     | Méthodes .....                                                                                                  | 79  |
| 3.3.2.     | Résultats .....                                                                                                 | 81  |
| 3.3.2.1.   | Résultats de l'analyse principale .....                                                                         | 81  |
| 3.3.2.2.   | Analyse de sensibilité : Résultats portant sur les examens de la 3 <sup>ème</sup> campagne .....                | 88  |
| 3.3.3.     | Discussion .....                                                                                                | 94  |
| 3.4.       | Relation entre l'exposition à l'amiante et l'évolution du volume des plaques pleurales .....                    | 96  |
| 3.4.1.     | Méthodes .....                                                                                                  | 96  |
| 3.4.2.     | Résultats .....                                                                                                 | 98  |
| 3.4.3.     | Discussion .....                                                                                                | 105 |
| IV.        | Discussion générale de la thèse .....                                                                           | 106 |
| 4.1.       | Synthèse des résultats .....                                                                                    | 106 |
| 4.2.       | Comparaison avec la littérature et interprétation des résultats.....                                            | 107 |
| 4.3.       | Discussion des relations dose-effet et temps-effet entre l'exposition à l'amiante et les plaques pleurales..... | 108 |
| 4.4.       | Forces et limites de la thèse .....                                                                             | 109 |
| V.         | Perspectives et implications en santé publique .....                                                            | 111 |
|            | BIBLIOGRAPHIE .....                                                                                             | 112 |
|            | ANNEXES .....                                                                                                   | 121 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 - Concentration en fibres d'amiante OMS et FFA par litre (f/L) selon les situations d'exposition.C.EYPERT-BLAISON et al. ....                                                                                     | 28 |
| Tableau 2 - Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante , Régime général de la sécurité sociale – Tableau n°30 .....                                                                    | 38 |
| Tableau 3 - Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante, régime agricole – Tableau n°47 .....                                                                                           | 39 |
| Tableau 4 - Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation des poussières, Régime général de la sécurité sociale – Tableau n°30 bis .....                                                                              | 40 |
| Tableau 5 - Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation des poussières, régime agricole – Tableau n°47 bis .....                                                                                                    | 40 |
| Tableau 6 - Cancers du larynx et de l'ovaire provoqués par l'inhalation de poussières d'amiante, régime agricole - Tableau 47ter .....                                                                                      | 41 |
| Tableau 7 - Données sociodémographiques de la cohorte ARDCO et paramètres d'exposition à l'amiante des sujets de la cohorte ARDCO (N = 14 218) .....                                                                        | 51 |
| Tableau 8 - Description des caractéristiques des études - Revue de la littérature .....                                                                                                                                     | 59 |
| Tableau 9 - Résultats des études incluses dans la revue de la littérature - Association entre l'exposition à l'amiante et présence de plaques pleurales .....                                                               | 60 |
| Tableau 10 - Caractéristiques socio-démographiques et d'exposition à l'amiante de la population d'étude - Etude entre l'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales – Etude principale (n=5 392) .....       | 69 |
| Tableau 11 - Association entre l'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales, modèles de régression logistique multivariés (n=5 392) .....                                                                   | 73 |
| Tableau 12 - Caractéristiques socio-démographiques et exposition à l'amiante des sujets de l'étude - Etude amiante et présence de plaques pleurales chez les hommes (n=5 160) .....                                         | 75 |
| Tableau 13 - Association entre l'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales, modèles de régression logistiques multivariés ajustés sur l'âge et le statut tabagique - Etude chez les hommes (n=5 160) ..... | 75 |
| Tableau 14 - Caractéristiques socio-démographiques et de l'exposition à l'amiante des sujets de l'étude - Etude amiante et volume des plaques pleurales (n=148) .....                                                       | 83 |
| Tableau 15 - Description du volumes des plaques pleurales - Etude amiante et volume des plaques pleurales (n=148) .....                                                                                                     | 83 |
| Tableau 16 - Association entre l'exposition à l'amiante et le log du volume des plaques pleurales, modèles de régression linéaires multivariés ajustés sur l'âge et le statut tabagique (n=148) .....                       | 87 |
| Tableau 17 - Caractéristiques socio-démographiques et de l'exposition à l'amiante des sujets de l'étude - Etude amiante et volume des plaques pleurales : analyse de sensibilité (n=146) .....                              | 89 |
| Tableau 18 - Description du volumes des plaques pleurales - Etude amiante et volume des plaques pleurales : analyse de sensibilité (n=148).....                                                                             | 89 |

|                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 19 - Association entre l'exposition à l'amiante et le log du volume des plaques pleurales, modèles de régression linéaires multivariés ajustés sur l'âge et le statut tabagique : analyses de sensibilité (n=146) ..... | 93  |
| Tableau 20 - Caractéristiques des sujets et des plaques pleurales - Etude entre l'exposition à l'amiante et l'évolution du volume des plaques pleurales (n=142).....                                                            | 100 |
| Tableau 21 - Association entre l'exposition à l'amiante et le log( $\Delta$ Volume +0,32), modèles de régression linéaires multivariés ajustés sur l'âge et le statut tabagique (n=142) .....                                   | 104 |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 - Echantillon de roche avec filon d'amiante chrysotile - Crédit LAFP – Ville de Paris .....                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 23 |
| Figure 2 - Fibre d'amiante chrysotile - Crédit LAFP – Ville de Paris.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 23 |
| Figure 3 - Fibre d'amiante amosite - Crédit LAFP – Ville de Paris .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 23 |
| Figure 4 - Carte des niveaux de susceptibilité de présence d'amiante à l'échelle 1/1 000 000 - BRGM .....                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 30 |
| Figure 5 - L'ancienne mine d'amiante de Canari, sur le versant ouest du Cap Corse • © GERARD BALDOCCHI / MAXPPP .....                                                                                                                                                                                                                                                                          | 31 |
| Figure 6 - Représentation schématique du rôle de la longueur et de la biopersistance des fibres dans leur pathogénicité, d'après Donaldson, 2013.....                                                                                                                                                                                                                                          | 44 |
| Figure 7 - Algorithme de classement de l'exposition à l'amiante. Cohorte ARDCO, 2003-2023. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 52 |
| Figure 8 - Enveloppe convexe (bleue) de l'ensemble de points rouges .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 53 |
| Figure 9 - Traitement MIP sur scanner thoracique : avant/après - I. Benlala .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 54 |
| Figure 10 - Diagramme de flux de la sélection des études - Revue de la littérature .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 57 |
| Figure 11 - Diagramme de flux de sélection de la population d'étude - Relation entre l'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales – Etude principale.....                                                                                                                                                                                                                      | 70 |
| Figure 12 - Rapports de cotes des plaques pleurales en fonction de l'indice cumulé d'exposition à l'amiante (IEC), référence = 25 unités-années. Modèle I : modèle de régression logistique, effet de l'IEC à l'amiante et du temps écoulé depuis la première exposition à l'amiante sur la présence de plaques pleurales, ajusté sur l'âge et le statut tabagique, n=5 392.....               | 71 |
| Figure 13 - Rapports de cotes des plaques pleurales en fonction du temps écoulé depuis la première exposition (TSFE), référence = 10 ans. Modèle I, modèle de régression logistique, effet de l'indice cumulé d'exposition à l'amiante et du temps écoulé depuis la première exposition à l'amiante sur la présence de plaques pleurales, ajusté sur l'âge et le statut tabagique n=5 392..... | 72 |
| Figure 14 - Diagramme de flux - Etude entre l'exposition à l'amiante et le volume des plaques pleurales .....                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 82 |
| Figure 15 - Histogramme du volume des plaques pleurales chez les sujets de l'étude (n=148) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 84 |
| Figure 16 - Nuage de points du volume des plaques pleurales en cm <sup>3</sup> en fonction de l'indice cumulé d'exposition (unités-année) - Etude amiante et volume des plaques pleurales (n=148) .....                                                                                                                                                                                        | 84 |
| Figure 17 - Nuage de points du volume des plaques pleurales en cm <sup>3</sup> en fonction de la durée de l'exposition (années) - Etude amiante et volume des plaques pleurales (n=148) .....                                                                                                                                                                                                  | 85 |
| Figure 18 - Nuage de points du volume des plaques pleurales en cm <sup>3</sup> en fonction du temps depuis la première exposition (années) - Etude amiante et volume des plaques pleurales (n=148) .....                                                                                                                                                                                       | 85 |
| Figure 19 - Histogramme du volume des plaques pleurales chez les sujets de l'étude – Etude amiante et volume des plaques pleurales : analyses de sensibilité (n=146).....                                                                                                                                                                                                                      | 90 |
| Figure 20 - Nuage de points du volume des plaques pleurales en cm <sup>3</sup> en fonction de l'indice cumulé d'exposition (unités-année) - Etude amiante et volume des plaques pleurales : analyses de sensibilité (n=146) .....                                                                                                                                                              | 90 |

|                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 21 - Nuage de points du volume des plaques pleurales en cm <sup>3</sup> en fonction de la durée de l'exposition (années) - Etude amiante et volume des plaques pleurales : analyses de sensibilité (n=146) .....                          | 91  |
| Figure 22 - Nuage de points du volume des plaques pleurales en cm <sup>3</sup> en fonction du temps depuis la première exposition (années) - Etude amiante et volume des plaques pleurales : analyses de sensibilité (n=146) .....               | 91  |
| Figure 23 - Diagramme de flux - Etude entre l'exposition à l'amiante et l'évolution du volume des plaques pleurales .....                                                                                                                        | 99  |
| Figure 24 - Histogramme du pourcentage de variation du volume des plaques pleurales entre les deux examens - Etude entre l'exposition à l'amiante et l'évolution du volume des plaques pleurales (n=142) .....                                   | 101 |
| Figure 25 - Nuage de points de la variation du volume des plaques pleurales en cm <sup>3</sup> en fonction de l'indice cumulé d'exposition à l'amiante (unités-année) - Etude amiante et évolution du volume des plaques pleurales (n=142) ..... | 102 |
| Figure 26 - Nuage de points de la variation du volume des plaques pleurales en cm <sup>3</sup> en fonction du temps depuis la première exposition à l'amiante - Etude amiante et évolution du volume des plaques pleurales (n=142) .....         | 102 |
| Figure 27 - Nuage de points de la variation du volume des plaques pleurales en cm <sup>3</sup> en fonction durée d'exposition à l'amiante - Etude amiante et évolution du volume des plaques pleurales (n=142) .....                             | 103 |



## LISTE DES ABREVIATIONS

|                  |                                                                              |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| APR              | Appareil de Protection Respiratoire                                          |
| ARDCo            | Asbestos Related Diseases COhort                                             |
| BRGM             | Bureau de Recherches Géologiques et Minières                                 |
| CBP              | Cancer Broncho-Pulmonaire                                                    |
| CCPPRB           | Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale |
| CIRC             | Centre International de Recherche sur le Cancer                              |
| CITI             | Classification Internationale Type par Industrie                             |
| CITP             | Classification Internationale Type des Professions                           |
| CNAM             | Caisse Nationale d'Assurance Maladie                                         |
| CNIL             | Commission Nationale Informatique et Liberté                                 |
| CPAM             | Caisse Primaire d'Assurance Maladie                                          |
| CVF              | Capacité Vitale Forcée                                                       |
| EFR              | Explorations Fonctionnelles Respiratoires                                    |
| FEV <sub>1</sub> | Forced Expiratory Volume in one second (=VEMS)                               |
| FIVA             | Fonds d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante                              |
| HAS              | Haute Autorité de Santé                                                      |
| IA               | Intelligence Artificielle                                                    |
| IC95%            | Intervalle de Confiance à 95%                                                |
| INCa             | Institut National du Cancer                                                  |
| INRS             | Institut National de Recherche et de Sécurité                                |
| IMC              | Indice de Masse Corporel                                                     |
| M(P)CA           | Matériaux (et Produits) Contenant de l'Amiante                               |
| MIP              | Maximum Intensity Projection                                                 |
| MSA              | Mutualité Sociale Agricole                                                   |
| NAF              | Nomenclature d'Activités Française                                           |
| OMS              | Organisation Mondiale de la Santé                                            |
| PNSE             | Plans Nationaux Santé Environnement                                          |
| PP               | Plaques Pleurales                                                            |
| RGPD             | Règlement Général sur la Protection des Données                              |
| RGSS             | Régime Général de la Sécurité Sociale                                        |
| SIR              | Suivi Individuel Renforcé                                                    |

TDM

Examen Tomodensitométrie

VEMS

Volume Expiratoire Maximal par Seconde (= FEV<sub>1</sub>)

## I. Introduction et objectifs de la thèse

L'amiante est un minéral fibreux naturel qui a été longuement utilisé durant le XX<sup>ème</sup> siècle dans les pays industrialisés du fait de ses nombreuses propriétés. Il continue à être exploité et utilisé dans de nombreux pays en voie de développement et en Asie. Il entraîne des pathologies qui surviennent plusieurs années après l'exposition, les plus fréquentes étant les épaissements pleuraux localisés appelés plaques pleurales (1).

Les plaques pleurales bien qu'elles soient bénignes, peuvent être associées à une baisse significative de la fonction pulmonaire (2).

De plus, même si cela reste controversé, la présence de plaques pleurales est décrite comme associée à la survenue de pathologies malignes telles que le mésothéliome et le cancer broncho-pulmonaire et ce indépendamment de l'exposition à l'amiante(3,4).

En outre, un enjeu majeur de santé publique est aujourd'hui de réduire la mortalité liée au cancer broncho-pulmonaire en agissant sur son incidence d'une part, notamment à travers des actions de prévention à l'égard de la consommation de tabac, et d'autre part en dépistant plus précocement les sujets atteints afin d'augmenter leur survie. Ainsi, le dépistage systématique du cancer bronchopulmonaire (CBP) fait l'objet de recherche depuis plusieurs années.

L'essai randomisé National Lung Screening Trial mené aux Etats-Unis depuis 2002 a montré un effet positif du dépistage systématique du CBP chez les gros fumeurs (plus de 30 paquets-années) ayant fait l'objet d'un dépistage annuel par scanner (5). En effet, une baisse de 20% de la mortalité par cancer broncho-pulmonaire a été observée dans ce groupe par rapport au groupe n'ayant bénéficié d'aucun dépistage. Par ailleurs, l'étude NELSON menée aux Pays-Bas et en Belgique dès 2003 rapporte également les mêmes conclusions. Cette étude a également inclus des gros fumeurs (plus de 10 cigarettes par jour pendant au moins 30 ans ou plus de 15 cigarettes par jour pendant au moins 25 ans). Un des groupes a bénéficié d'un scanner tous les 2 ans. Après 10 ans de suivi une baisse des décès par cancer broncho-pulmonaire de 24% a été observée chez le groupe avec scanner par rapport au groupe sans scanner, ce qui montre un effet bénéfique du dépistage effectué tous les 2 ans (6).

Malgré ces études qui montrent qu'un dépistage systématique du CBP chez des gros fumeurs peut réduire la mortalité due à cette maladie, en France en 2016 la Haute Autorité de Santé (HAS) n'a pas recommandé la mise en place de ce dépistage chez des fumeurs, estimant que le ratio bénéfices/risques ne semblait pas favorable notamment en raison du surdiagnostic (7). L'avis de la HAS a été actualisé en 2021 et celle-ci encourage la mise en place d'expérimentations en vie réelle afin d'évaluer la pertinence de la mise en place d'un dépistage à l'échelle d'une population à travers l'étude des modalités de dépistage, de la performance/efficacité et de l'efficacité, des contraintes organisationnelles et des dimensions éthiques et sociales (8). En parallèle la même année, le président de la République a dévoilé la stratégie décennale de lutte contre les cancers et a indiqué faire du dépistage du cancer du poumon une priorité (9).

L'examen par scanner est aujourd'hui la meilleure méthode pour dépister le cancer broncho-pulmonaire et bien que son effet sur la santé via l'irradiation soit faible, une biopsie est nécessaire pour confirmer une suspicion de CBP déterminée par scanner (10). Or, les effets secondaires liés aux investigations invasives ne sont pas à négliger, ni même les conséquences psychologiques en cas de faux positif.

Une piste pour améliorer le bénéfice du dépistage systématique du CBP serait de mieux définir la population à haut risque de cancer broncho-pulmonaire. Même si cela reste controversé, les caractéristiques des plaques pleurales pourraient être un critère d'éligibilité au dépistage du cancer broncho-pulmonaire dans la mesure où elles semblent être impliquées dans son étiologie.

Ainsi, du fait de l'implication des plaques pleurales dans la baisse de la fonction pulmonaire ainsi que dans l'étiologie de pathologies malignes, il apparaît intéressant de déterminer rigoureusement les facteurs d'exposition à l'amiante qui sont impliqués dans leur survenue et leurs caractéristiques volumétriques. Il s'agit notamment de s'appuyer sur des examens tomodensitométriques (TDM) pour le diagnostic des plaques pleurales, puisqu'il s'agit de la méthode de diagnostic de référence à ce jour.

Après avoir rappelé l'état des connaissances sur l'amiante et les pathologies induites par son exposition, la réglementation et certains aspects médico-sociaux, l'objectif principal de ce travail est d'étudier les relations dose-effet et temps-effet de l'exposition à l'amiante sur la présence, le volume et l'évolution volumétrique des plaques pleurales. Pour cela, trois sous objectifs ont été définis :

- Réaliser un état de l'art des connaissances sur les relations dose-effet et temps-effet de l'exposition à l'amiante sur la présence des plaques pleurales par une revue systématique de la littérature
- Etudier les relations dose-effet et temps-effet entre l'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales à partir d'examens TDM dans une cohorte d'anciens travailleurs exposés professionnellement à l'amiante en France (cohorte ARDCO).
- Etudier les relations dose-effet et temps-effet entre l'exposition à l'amiante et le volume des PP et leur évolution à partir d'examens TDM dans une cohorte d'anciens travailleurs exposés professionnellement à l'amiante en France (cohorte ARDCO)

## II. Contexte

### 2.1. L'amiante : expositions, pathologies induites, réglementation et aspects médico-sociaux

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'amiante ainsi : « Le terme « amiante » désigne un groupe de minéraux fibreux naturels (serpentine ou amphibole) actuellement utilisés, ou l'ayant été dans le passé, dans le commerce à cause de leur extraordinaire résistance à la traction, de leur mauvaise conduction de la chaleur et de leur résistance relative aux attaques chimiques. Les principales variétés d'amiante sont le chrysotile, qui est une serpentine, et la crocidolite, l'anthophyllite, la trémolite et l'actinolite, qui sont des amphiboles. » (11).

L'amiante dont la production et l'utilisation sont interdites en France depuis 1997, en Europe depuis 2004 et dans de multiples autres pays, continue à être produit et utilisé dans de nombreux pays du Monde bien que celui-ci soit impliqué dans l'étiologie de plusieurs pathologies.

Cette première partie est consacrée à la description des différents types d'amiante, de leurs utilisations, des conditions d'exposition possibles, du cadre législatif y faisant référence ainsi que des pathologies qui en résultent.

#### 2.1.1. Les groupes minéralogiques et utilisations de l'amiante

L'amiante désigne un minéral d'origine naturelle à texture fibreuse dont deux groupes minéralogiques peuvent être distingués. Le premier groupe est celui des amphiboles dont les fibres à l'échelle microscopique sont droites et raides. Les variétés d'amphiboles les plus utilisées dans le passé sont l'amosite et le crocidolite mais leurs fibres cassantes ont limité leur utilisation. Le second groupe est celui des serpentines avec une variété principale, le chrysotile ou « amiante blanc ». Ses fibres sont longues, ondulées et flexibles et ce dernier a représenté près de 95% de l'amiante commercialisé dans le monde (1,12-14).



Figure 1 - Echantillon de roche avec filon d'amiante chrysotile - Crédit LAFP – Ville de Paris



Figure 2 - Fibre d'amiante chrysotile - Crédit LAFP – Ville de Paris



Figure 3 - Fibre d'amiante amosite - Crédit LAFP – Ville de Paris

L'amiante a longtemps été considéré comme un matériau idéal en raison de ses nombreuses propriétés et de son faible coût. Ce matériau provenant de grands gisements est notamment résistant au feu et à la chaleur, imputrescible, et a une faible conductivité thermique, acoustique et électrique. De plus, son élasticité lui permet d'être filé et tressé en conservant une forte résistance mécanique (1,12).

Utilisé à moindre échelle dans certaines populations depuis l'Antiquité notamment mélangé à d'autres matériaux pour la fabrication de poterie ou tissé avec des fibres végétales pour confectionner des tissus, il a connu une large expansion au début du XX<sup>ème</sup> siècle en particulier lors de la période de reconstruction qui a suivi la Seconde Guerre mondiale. Ainsi, en France, l'utilisation de l'amiante a atteint son apogée en 1975 avec 150 000 tonnes par an ce qui représente plusieurs milliers de produits fabriqués et destinés à l'industrie ou à une utilisation domestique (1,12).

En France, l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) a recensé plusieurs formes d'utilisation de l'amiante (12) :

- L'amiante brut en vrac pour l'isolation thermique notamment pour la réalisation de flocage ;
- L'amiante tissé ou tressé pour l'isolation thermique de canalisation, la fabrication de textile... ;
- L'amiante sous formes de plaques de papier ou carton pour l'isolation thermique d'équipement chauffants, faux plafonds... ;
- L'amiante sous forme de feutre utilisé pour la filtration ;
- L'amiante sous forme de poudre pour l'incorporation à d'autres produits (enduits, ciments, mortiers, peintures...) ;
- L'amiante mélangé à des matières plastiques ou à des élastomères pour la fabrication de joints, revêtements, ustensiles ménagers, garniture de freins et d'embrayages... ;
- L'amiante incorporé aux bitumes pour l'étanchéité des toitures, les revêtements routiers...

Nous pouvons ajouter qu'un grand nombre d'objets de la vie quotidienne étaient fabriqués à partir de matières contenant de l'amiante : jouets, articles pour fumeurs (pipes à tabac, porte-cigarette, porte-cigare), grille-pain, housses de planche à repasser, maniques, jardinières...

### 2.1.2. Les différents types d'exposition

L'exposition principale à l'amiante résulte de l'inhalation de fibres présentes dans l'air mais elle peut également avoir lieu lors de l'ingestion de fibres. L'exposition à l'amiante peut selon le contexte être professionnelle, extra-professionnelle ou environnementale (1).

#### 2.1.2.1. Exposition professionnelle

L'exposition à l'amiante lors d'activités professionnelles est la source d'exposition la plus fréquente en raison des nombreux usages qui ont été faits de l'amiante.

#### 2.1.2.1.1. Circonstances de l'exposition professionnelle

Elle intervient lorsqu'une personne est exposée lors d'activités professionnelles de production ou d'utilisation d'amiante ou bien en cas de contact avec celui-ci (12).

En situation professionnelle, il existe deux grands types d'exposition à l'amiante. Le premier correspond aux postes de travail fixes pour lesquels les travailleurs sont exposés de façon continue à l'amiante, à des niveaux plus ou moins élevés. Ce type d'exposition est courant dans les industries de production telles que les mines de transformation ou d'utilisation primaire de l'amiante. En France, ces profils d'exposition ont principalement concerné les années 1940-1990, années durant lesquelles l'amiante était produit et utilisé massivement. Le second correspond à des postes pour lesquels l'exposition n'est pas constante mais intervient lors de tâches particulières et non récurrentes, par exemple lors d'interventions ponctuelles sur des matériaux contenant de l'amiante (1).

L'OMS a estimé en 2018 que chaque année dans le monde, environ 125 millions de personnes étaient exposées à l'amiante au travail (11). En effet, bien que l'utilisation de l'amiante soit interdite dans de nombreux pays dont la France depuis plusieurs décennies, beaucoup de pays tels que la Russie, le Kazakhstan, la Chine et l'Inde continuent d'en produire et de l'exploiter. Par ailleurs en France en 2000, on estimait qu'environ 25% des hommes de plus de 60 ans récemment retraités avaient été exposés à l'amiante au cours d'au moins un emploi dans leur carrière professionnelle (15,16).

En France, l'INRS a établi une liste des principaux métiers et activités concernés par une susceptibilité d'exposition à l'amiante par exemple (12):

- Le désamiantage en bâtiment ou sur des équipements
- Les métiers intervenant sur les bâtiments tels que plombier-chauffagiste, maçon, carreleur, peintre, électricien, chauffagiste...
- Les travailleurs sur chantier naval ou ferroviaire et garagistes
- Réalisation de travaux publics
- Maintenance et entretien divers (nettoyage des sols, égoutiers par exemple)...

#### 2.1.2.1.2. Mesure et quantification de l'exposition professionnelle

##### **Caractérisation de l'exposition à l'amiante**

Quelle que soit la situation dans laquelle elle intervient, l'exposition à l'amiante peut être catégorisée comme directe, indirecte ou passive. L'exposition est dite directe lorsque la personne manipule elle-même le matériau qui contient de l'amiante, par exemple lorsqu'un ouvrier effectuait le flocage d'un bâtiment. Elle est caractérisée comme indirecte lorsque la personne est exposée par d'autres personnes manipulant le matériau à proximité, par exemple dans le cas où la personne se trouvait dans le bâtiment où avaient lieu des travaux de flocage. Enfin, elle est dite passive lorsque qu'il n'y a aucune intervention sur l'amiante, par exemple en présence de contamination du lieu de travail par des fibres d'amiante.

L'exposition à l'amiante peut aussi être catégorisée selon l'intensité de l'exposition. Les catégories d'expositions professionnelles à l'amiante sont celles établies lors de la conférence de consensus de 1999 (17) :

- ❖ Expositions fortes :
  - Expositions certaines, élevées, continues et d'une durée supérieure ou égale à 1 an (par exemples : industrie de production d'amiante, flochage, activités sur chantiers navals),
  - Expositions certaines, élevées, discontinues et d'une durée supérieure ou égale à 10 ans (par exemple : mécaniciens rectifieurs de freins de poids lourds, tronçonnage de l'amiante-ciment) ;
- ❖ Expositions intermédiaires : toutes les autres situations d'exposition professionnelle documentée ;
- ❖ Expositions faibles : certaines expositions passives (par exemple : résidence, travail dans un local contenant de l'amiante floqué non dégradé).

L'unité quantitative généralement utilisée pour décrire l'exposition à l'amiante correspond au nombre de fibres/mL d'air (f/mL) ou fibres/L (f/L). Il peut être calculé une estimation cumulée pour une période donnée en général exprimée en f/mL.années ou f/L.années.

### **Evaluation de l'exposition à l'amiante**

Il existe plusieurs méthodes d'évaluation de l'exposition à l'amiante (1). L'exposition peut être mesurée de manière instrumentale directement sur l'environnement de travail à l'aide de compteurs automatiques de particules, d'enregistreur laser ou métrologie avec quantification et analyse des fibres au microscope.

Par exemple, des mesures directes par microscopie électronique à transmission analytique (META) ont été réalisées lors d'activités sur différents types de matériaux amiantifères et ont permis d'obtenir une concentration minimum, maximum et moyenne de fibres/L dans l'air ainsi qu'avec appareil de protection respiratoire (APR) (Tableau 1) (18). Dans cette étude, les fibres étaient classées comme suit :

- Fibres « OMS » : longueur (L) > 5µm ; 0,2µm < diamètre (D) < 3µm ; L/D ≥ 3
- Fibres fines d'amiante (FFA) : L > 5µm ; 0,01 µm < D < 0,2 µm ; L/D ≥ 3

Cependant, en recherche l'évaluation de l'exposition à l'amiante est souvent réalisée de manière rétrospective. Pour ce faire, des méthodes indirectes sont généralement utilisées. L'évaluation indirecte de l'exposition à l'amiante peut être réalisée à l'aide de questionnaires ou auto-questionnaires qui recensent les déclarations des sujets sur l'exposition à l'amiante. L'exposition peut également être expertisée, notamment par des hygiénistes industriels, grâce aux déclarations des sujets sur les tâches réalisées au cours de chaque emploi, ainsi que leurs durées et l'environnement de travail. Il existe également des matrices emploi-exposition qui donnent une évaluation moyenne de l'exposition d'une profession ou d'un poste de travail.



Par exemple, la matrice emploi-expositions MatGéné de Santé Publique France permet de déterminer cinq paramètres d'exposition (19) :

- une **probabilité d'exposition** qui correspond à la proportion moyenne de travailleurs exposés aux fibres d'amiante dans l'emploi concerné ;
- une **fréquence d'exposition liée aux tâches spécifiques** qui correspond à la fréquence des situations d'exposition liées aux gestes spécifiques de l'emploi. Elle donne une indication de la proportion du temps moyen que le travailleur passe à effectuer ces gestes spécifiques sur l'ensemble de son temps de travail au cours d'une journée de travail typique de 8h ;
- une **fréquence d'exposition liée à l'ambiance de travail** qui correspond à la fréquence de "l'exposition de fond ". Elle donne une indication de la proportion du temps moyen que le travailleur passe en présence de cette exposition de fond sur l'ensemble de son temps de travail au cours d'une journée de travail typique de 8h ;
- une **intensité d'exposition liée aux tâches spécifiques** qui correspond à l'intensité estimée lors des situations d'exposition. Elle évalue la concentration moyenne à laquelle est soumis le travailleur lors de la réalisation de ces gestes spécifiques ;
- une **intensité d'exposition liée à l'ambiance de travail** qui correspond à l'intensité estimée lors de "l'exposition de fond". Elle évalue la concentration moyenne à laquelle est soumis le travailleur lors de cette exposition de fond.

Une autre méthode indirecte est de rechercher des marqueurs radiologiques (plaques pleurales, fibrose...) et biologiques (corps asbestosiques, mesure de la charge pulmonaire en fibres d'amiante) de l'exposition. Il est à noter que la négativité du marqueur ne permet pas d'exclure une exposition.

Tableau 1 - Concentration en fibres d'amiante OMS et FFA par litre (f/L) selon les situations d'exposition. C.EYPERT-BLAISON et al.

| MATÉRIAU                                                                                             | TECHNIQUE                                                   | NOMBRE PRÉLEVTS. | MÉD. OMS+FFA f/L | MOY. OMS+FFA f/L | MAX. OMS+FFA f/L | AVEC APR (f/L) |              |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|--------------|--------------|
|                                                                                                      |                                                             |                  |                  |                  |                  | MÉD. OMS+FFA   | MOY. OMS+FFA | MAX. OMS+FFA |
| Terrains amiantifères*                                                                               | Terrassement - Pelletage                                    | 4                | 8,8              | 8,8              | 8,8              | 0,14           | 0,14         | 0,14         |
| Installations de stockage de déchets - Déchargement de big bag et démantèlement avant inertage       | Divers - Mécanique ou manuel à préciser                     | 8                | 6                | 6                | 9                | 4,5            | 4,5          | 9,0          |
| Situations accidentelles - au cas par cas                                                            | Divers - Mécanique ou manuel à préciser                     | 4                | 6                | 6,4              | 10               | 0,15           | 0,16         | 0,26         |
| Canalisation en amiante ciment - Découpe au godet                                                    | Découpage - Sciage - Tronçonnage                            | 6                | 18               | 16               | 21               | 0,35           | 0,51         | 0,9          |
| Canalisation en amiante ciment - Gaine                                                               | Désembolitage - Descellement - Arrachage                    | 16               | 9                | 13               | 29               | 0,47           | 0,58         | 1,3          |
| Calorifugeage / Joints                                                                               | Découpage - Sciage - Tronçonnage                            | 8                | 14               | 19               | 47               | 0,07           | 0,11         | 0,31         |
| Colles de revêtement de sol (hors mortier colle)                                                     | Retrait chimique                                            | 4                | 41               | 50               | 89               | 0,68           | 0,82         | 1,5          |
| Enrobés amiantés - Enlèvement par broissage de bitume amianté - Rabotage fraisage d'enrobés amiantés | Divers - Mécanique ou manuel à préciser                     | 4                | 7,4              | 33               | 116              | 0,12           | 0,55         | 1,9          |
| Colles de carrelage murs                                                                             | Rabotage - Fraisage - Grenailage - Sablage                  | 4                | 72               | 72               | 129              | 0,28           | 0,28         | 0,51         |
| Colles de revêtement de sol (hors mortier colle)                                                     | Rectification - Ponçage                                     | 20               | 73               | 104              | 421              | 1,2            | 1,7          | 7,0          |
| Colles de revêtement de sol (hors mortier colle)                                                     | Burinage - Piquage                                          | 8                | 87               | 169              | 449              | 1,4            | 2,8          | 7,5          |
| Toitures et plaques en amiante ciment                                                                | Désembolitage - Descellement - Arrachage                    | 28               | 36               | 89               | 473              | 0,78           | 2,5          | 12           |
| Canalisation en amiante ciment - Gaine -                                                             | Découpage - Sciage - Tronçonnage                            | 10               | 9                | 57               | 498              | 0,29           | 1,2          | 8,3          |
| Calorifugeage / Joints                                                                               | Spatule - Raciage                                           | 8                | 133              | 327              | 719              | 1,1            | 4,6          | 12           |
| Calorifugeage / Joints                                                                               | Désembolitage - Descellement - Arrachage                    | 8                | 412              | 429              | 795              | 1,6            | 1,7          | 3,2          |
| Faux plafonds - Plaque cartonnée                                                                     | Désembolitage - Descellement - Arrachage                    | 18               | 153              | 355              | 1593             | 2,6            | 5,9          | 27           |
| Colles de carrelage murs                                                                             | Burinage - Piquage                                          | 12               | 22               | 323              | 1849             | 0,37           | 5,4          | 31           |
| Toitures et plaques en amiante ciment                                                                | Découpage - Sciage - Tronçonnage                            | 2                | 2033             | 2033             | 2973             | 8,1            | 8,1          | 12           |
| Canalisation en amiante ciment - Gaine                                                               | Burinage - Piquage                                          | 3                | 5150             | 4135             | 5369             | 31             | 46           | 86           |
| Toitures et plaques en amiante ciment                                                                | Perçage - Vissage - Carottage - Tirage de câbles - Décapage | 4                | 3018             | 3337             | 5422             | 12             | 13           | 22           |
| Dalles de sol                                                                                        | Spatule - Raciage                                           | 16               | 109              | 574              | 5566             | 1,8            | 10           | 93           |
| Peintures et enduits Intérieurs et extérieurs                                                        | Burinage - Piquage                                          | 4                | 4060             | 4073             | 6356             | 16             | 16           | 25           |
| Peintures et enduits Intérieurs et extérieurs                                                        | Rectification - Ponçage                                     | 16               | 2320             | 3055             | 8580             | 9,3            | 12           | 34           |
| Bâtiment sinistré (Incendie, tornade, explosion, ancien site industriel)                             | Terrassement - Pelletage                                    | 12               | 9                | 2631             | 21241            | 0,15           | 44           | 354          |
| Plâtres amiantés                                                                                     | THP - UHP                                                   | 10               | 7364             | 11414            | 28461            | 29             | 46           | 114          |
| Flocage                                                                                              | Spatule - Raciage                                           | 16               | 2129             | 6289             | 29304            | 8,5            | 25           | 117          |
| Plâtres amiantés                                                                                     | Burinage - Piquage                                          | 4                | 17772            | 22240            | 49767            | 71             | 89           | 199          |
| Plâtres amiantés                                                                                     | Rectification - Ponçage                                     | 8                | 31909            | 31115            | 60443            | 128            | 124          | 242          |

### 2.1.2.2. Exposition extra-professionnelle ou domestique

L'exposition extra-professionnelle ou domestique peut résulter d'un contact au sein du foyer familial avec des travailleurs exposés à l'amiante et en particulier avec les textiles portés qui transportent les poussières d'amiante. L'activité contaminante la plus citée est le lavage du linge des travailleurs exposés (20). Cette exposition peut aussi être induite par la manipulation ou l'utilisation d'objets contenant de l'amiante tels que ceux décrits en partie 1.1 de ce manuscrit. Enfin, les activités de bricolage (travaux sur bâtiment contenant de l'amiante par exemple) ou de maintenance (travaux de réparation automobile par exemple) peuvent également constituer des circonstances d'exposition domestique à l'amiante si ceux-ci sont réalisés sur des équipements en contenant (21). De la même manière que les expositions environnementales, les expositions domestiques sont difficiles à quantifier et à évaluer.

### 2.1.2.3. Exposition environnementale

L'exposition environnementale à l'amiante peut être classée selon trois sources : « naturelle », « industrielle », et résultant de fibres émises par la mise en place d'amiante dans des bâtiments et installations diverses.

L'exposition à l'amiante peut intervenir lorsque l'inhalation des fibres provient d'une source « naturelle » d'origine géologique. En effet, des fibres peuvent être présentes dans l'air à proximité des affleurements naturels d'amiante. En France dans le cadre de la mise en place des Plans Nationaux Santé Environnement (PNSE), le Bureau de Recherches Géologiques et Minières (BRGM) a élaboré pour le territoire métropolitain une carte des niveaux de susceptibilité de présence d'amiante environnementale classifiant ainsi les zones de « susceptibilité nulle » à « susceptibilité forte » (22). On observe ainsi des susceptibilités « moyennes » à « fortes » dans plusieurs régions dont le Massif Central, les Pyrénées, les Vosges, le Mercantour, sur les côtes bretonnes ou encore dans le département de la Haute-Corse. Au contraire, des susceptibilités nulles sont décrites dans le bassin de Paris et le bassin d'Aquitaine (Figure 4).

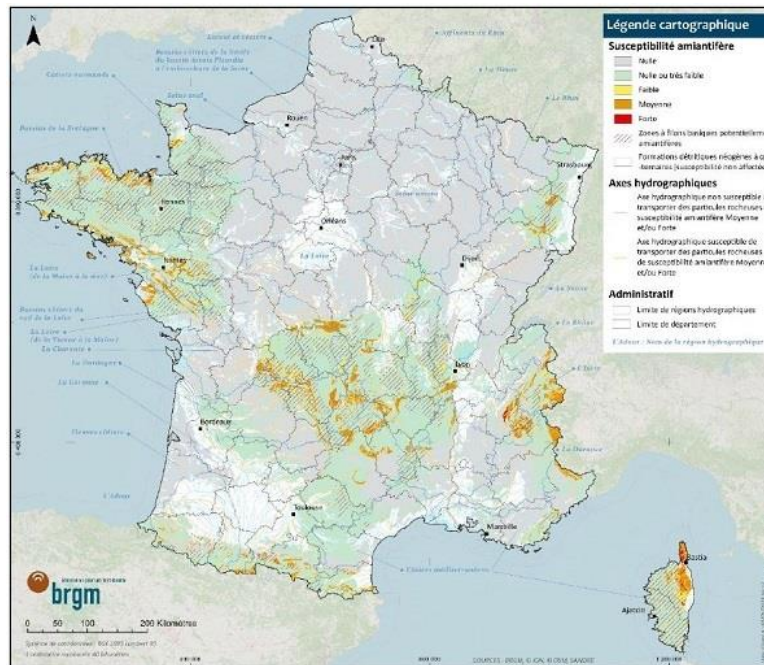


Figure 4 - Carte des niveaux de susceptibilité de présence d'amiante à l'échelle 1/1 000 000 - BRGM

Il est à noter qu'en novembre 2021 en France, la norme NF P94-001 relative au repérage de l'amiante environnemental, à l'étude géologique des sols et des roches en place, ainsi qu'à la méthodologie pour l'identifier a été mise en place afin d'encadrer le repérage de l'amiante avant travaux y compris de l'amiante environnemental (23).

L'exposition environnementale à l'amiante peut également être induite par une source « industrielle » ponctuelle par exemple lorsqu'une mine d'amiante ou une usine de transformation projette des fibres dans le voisinage. La population résidant, travaillant ou déambulant à proximité peut alors être exposée.

La France a été productrice d'amiante avec des mines en Corse et en Savoie. En particulier, la mine de Canari en Haute-Corse (Figure 5) représentait la production nationale principale et celle-ci a été fermée en 1965. Une campagne de mesures en bord de mer -lieu de baignade très fréquenté lors de la période estivale- a été réalisée à proximité de cette ancienne mine en 1997. Les résultats montrent une concentration en fibres/L d'air comprise entre 0,2 et 7 fibres/L contre une concentration entre 0,08 et 2,73 fibres/L à Paris la même année, et ce bien que l'exploitation de la mine ait été stoppée depuis plus de 30 ans (24).



Figure 5 - L'ancienne mine d'amiante de Canari, sur le versant ouest du Cap Corse • © GERARD BALDOCCHI / MAXPPP

Une exposition environnementale de source industrielle a également été démontrée chez des personnes résidant à proximité du Comptoir des minéraux et matières premières (CMMP) à Aulnay-Sous-Bois. Ce site a exploité de l'amiante jusqu'en 1975 (25).

Enfin, l'exposition environnementale à l'amiante peut résulter du relargage de fibres dans l'atmosphère par des installations dégradées contenant de l'amiante ou résultant d'une intervention sur ces installations. Celle-ci s'applique aux personnes résidant dans des bâtiments contenant de l'amiante dégradé mais aussi aux populations résidant en zones urbaines dans lesquelles des opérations libérant des fibres d'amiante dans l'atmosphère ont lieu (démolition par exemple). En France, ces situations ont été décrites dans les locaux comportant des flocages dégradés (tour du Tripode à Nantes, Université de Jussieu à Paris...) (24).

De manière générale, l'exposition environnementale à l'amiante est difficile à identifier, à caractériser et à prédire et il existe beaucoup moins de données métrologiques disponibles par rapport à celles existantes sur l'exposition professionnelle (24).

### 2.1.3. Pathologies liées à l'exposition à l'amiante

La texture particulière de l'amiante peut mener à la libération de fibres d'amiante que l'on distingue communément en fibres courtes ( $L < 5\mu\text{m}$ ) et fibres longues ( $L \geq 5\mu\text{m}$ ). Celles-ci alors présentes dans l'air peuvent être inhalées et passer dans les voies respiratoires supérieures puis se déposer dans l'arbre bronchique (26).

Les fibres d'amiante ont généralement un diamètre inférieur à  $1\mu\text{m}$  et peuvent lors de leur inhalation atteindre facilement la région alvéolaire. Le caractère pathogène de ces fibres est associé à leur dimension et leur bio-persistance : les fibres d'amiante les plus fines peuvent pénétrer profondément

dans l'appareil respiratoire et les fibres longues et fines sont difficiles à éliminer par l'organisme. Généralement, les petites fibres sont phagocytées par les macrophages alvéolaires et éliminées tandis que les fibres longues ne le sont qu'en partie (27,28). Bien que les études toxicologiques aient démontré une toxicité supérieure des fibres longues par rapport aux fibres courtes, l'ensemble des fibres d'amiante est considéré comme potentiellement toxique (29,30).

C'est pour cela que l'exposition à l'amiante est associée à des maladies touchant principalement les voies respiratoires même si, nous le verrons, d'autres localisations peuvent être touchées. Classé cancérigène par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) depuis 1977, l'amiante est impliqué dans l'apparition de maladies malignes mais aussi de maladies bénignes.

On notera que des troubles psychologiques peuvent aussi apparaître consécutivement à une exposition à l'amiante (31–33). Des symptômes anxieux et dépressifs ont notamment été décrits plus fréquemment chez des sujets exposés professionnellement à l'amiante par rapport aux sujets non exposés. La prévalence des symptômes d' « anxiété probable » et de « dépression probable » était respectivement de 19,7 % et de 9,9 % dans une population de travailleurs anciennement exposés à l'amiante français (34).

### 2.1.3.1. Les pathologies malignes

#### 2.1.3.1.1. Le cancer-bronchopulmonaire

On retrouve parmi les maladies malignes causées par l'exposition à l'amiante le cancer broncho-pulmonaire. En effet, en dehors du tabac qui est le facteur de risque principal de cette maladie, l'amiante est la première exposition professionnelle impliquée dans son étiologie (35,36). On notera qu'aucune spécificité clinique, radiologique ou histologique ne permet de distinguer les cancers broncho-pulmonaires liés à l'amiante des cancers broncho-pulmonaire liés au tabac.

En 2023 dans le monde, le cancer du poumon était le deuxième cancer le plus fréquent avec plus de 2 millions de nouveaux cas (37). À la deuxième place des cancers en France également soit 52 777 nouveaux cas en 2023, il est la première cause de décès par cancer avec plus de 22 décès attribuables la même année selon un rapport de l'Institut National du Cancer (INCa) (38). Il fait en effet partie des cancers ayant un mauvais pronostic et 80% des cas diagnostiqués le sont à un état avancé ou métastatique (39). En 2015, on estimait que la part de cancers du poumon attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante variait de 5,9 % à 16,2 % chez les hommes et de 0,9 % à 1,4 % chez les femmes (40).

Il a été montré que le risque relatif de cancer du poumon associé à l'exposition à l'amiante dépend du temps écoulé depuis la première exposition, du temps écoulé depuis la dernière exposition et du niveau cumulé d'exposition. Il existe une controverse quant à la forme de la relation (linéaire ou non) mais la relation la plus communément admise est une relation linéaire sans seuil avec une variation du risque relatif comprise entre 0,1 et 4% par f/ml.année selon les études (41).

Il a également été démontré une interaction entre l'exposition au tabac et l'exposition à l'amiante de sorte que le risque chez les exposés à l'amiante non-fumeurs est 5 fois plus important que chez les non-fumeurs non-exposés à l'amiante, et 53 fois plus important chez les fumeurs exposés à l'amiante que chez les non-fumeurs exposés à l'amiante (42).

Le cancer broncho-pulmonaire apparaît au plus tôt 10 ans après l'exposition à l'amiante, en moyenne 15 à 20 ans après l'exposition mais peut survenir beaucoup plus tard après l'exposition à l'amiante (43,44).

#### 2.1.3.1.2. Le mésothéliome

Outre le cancer broncho-pulmonaire, le mésothéliome qui touche majoritairement la plèvre mais aussi le péritoine, le péricarde ou la vaginale testiculaire est une tumeur agressive dont près de 90% des cas chez les hommes et 65% des cas chez les femmes sont attribués à une exposition à l'amiante. De ce fait il est considéré comme spécifique d'une exposition à l'amiante bien que quelques études aient décrit des cas suite à une exposition à l'ériónite ou à des radiations ionisantes (12,45,46).

En France entre 1998 et 2017, on observait grâce au Programme National de Surveillance du Mésothéliome (PNSM) une incidence de 2,1 à 3 pour 100 000 chez les hommes et de 0,5 à 0,9 pour 100 000 chez les femmes. La survie moyenne observée est de 12 mois chez les hommes et de 13 mois chez les femmes (45).

Le risque de mésothéliome pleural augmente avec l'intensité de l'exposition à l'amiante et sa durée et il n'a pas été identifié de seuil d'exposition en dessous duquel son risque d'apparition serait nul (12,47). Le temps de latence, entre le début de l'exposition et le diagnostic du mésothéliome varie de 20 à plus de 40 ans.

#### 2.1.3.1.3. Autres cancers

Des cancers d'autres localisations comme le larynx ou les ovaires sont également associées à l'exposition à l'amiante et d'autres associations sont encore débattues telles que celles avec les cancers du système digestif (48–51).

#### 2.1.3.2. Les maladies bénignes

##### 2.1.3.2.1. L'asbestose

Des maladies bénignes peuvent également résulter d'une exposition à l'amiante. C'est le cas de l'asbestose qui correspond à une fibrose bilatérale du poumon consécutive à une exposition à l'amiante. Elle résulte de la rétention des fibres d'amiante dans l'appareil respiratoire et est dans un premier temps souvent asymptomatique puis se manifeste par une dyspnée d'effort pouvant être accompagnée de toux. Dans la majorité des cas l'asbestose reste stable même si dans certains cas elle évolue vers une insuffisance respiratoire chronique réduisant l'espérance de vie du patient (52).

L'asbestose apparaît particulièrement chez les personnes ayant été fortement exposées à l'amiante (supérieure à 25 fibres/mL années) (14,53).

#### 2.1.3.2.2. La pleurésie bénigne

La pleurésie bénigne est une inflammation de la plèvre souvent unilatérale qui régresse généralement spontanément mais qui peut récidiver du même côté ou du côté opposé. Elle peut aussi laisser place à un épaissement pleural viscéral. Pas ou peu de symptômes y sont associés et elle passe le plus souvent inaperçue. Dans certains cas, une toux, une dyspnée ou des douleurs sont cependant observées (52,54,55).

Elle est assez fréquemment décrite et est surtout observée chez des sujets avec une exposition à l'amiante élevée, sans être spécifique à l'amiante. On retrouve en effet cette pathologie chez environ 5% des travailleurs exposés à l'amiante (54,56).

#### 2.1.3.2.3. Les épaissements pleuraux viscéraux

L'exposition à l'amiante peut également engendrer des épaissements pleuraux viscéraux également appelés « épaissements pleuraux diffus » c'est-à-dire une fibrose de la plèvre viscérale, l'une des deux membranes qui enveloppent le poumon. Cette affection n'est pas spécifique d'une exposition à l'amiante. Des douleurs pleurales et une dyspnée d'effort liés à cette pathologie sont souvent décrites évoluant vers une insuffisance respiratoire bien que certaines formes asymptomatiques existent. Souvent unilatérale, cette fibrose restreint le volume pulmonaire ou limite la mobilité diaphragmatique(52,56–59).

L'incidence des épaissements pleuraux viscéraux augmente avec l'intensité de l'exposition à l'amiante. A titre d'indication ils ne représentaient que 3% des pathologies liées à l'amiante signalées entre 2004 et 2008 en France (60,61).

#### 2.1.3.2.4. Les plaques pleurales

Les plaques pleurales (PP) sont des zones circonscrites de fibrose localisées au niveau de la plèvre. Elles peuvent être localisées au niveau de la plèvre pariétale ou diaphragmatique et plus rarement au niveau de la plèvre péricardique. Avec le temps, ces plaques se calcifient (14). D'un point de vue clinique, les plaques pleurales ne provoquent généralement pas de symptômes. Dans certains cas, des douleurs thoraciques et une dyspnée sont observées (2).

En France en 2012, elles représentaient plus de 60% des pathologies chez les victimes de l'amiante recensées par le Fonds d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante (FIVA) et encore près de 40% en 2021 (62).

Le temps écoulé depuis la première exposition et l'exposition cumulée à l'amiante sont les paramètres les plus cités comme associés à leur présence (63–65).

Outre l'amiante, des cas de plaques pleurales ont été confirmés après une exposition aux fibres céramiques réfractaires et à l'érianite (66,67).

Les PP représentent un enjeu médico-économique individuel important. En effet, du fait de leur prévalence importante et de leur relative spécificité, celles-ci sont considérées comme un marqueur de



l'exposition. Leur seule présence suffit à prouver une exposition antérieure à l'amiante, ouvrant alors droit en France aux indemnisations citées ci-dessous (voir Partie 2.1.4.2).

Nous verrons dans la suite de ce mémoire, que les PP peuvent être impliquées dans l'étiologie de maladies malignes et être en lien avec une baisse de la fonction respiratoire. Elles constituent la pathologie d'intérêt de ce travail de thèse.

#### 2.1.4. Législation, suivi et indemnisation des travailleurs exposés à l'amiante en France

##### 2.1.4.1. Législation relative à l'utilisation et à l'exposition à l'amiante

L'utilisation, l'importation et la commercialisation de l'amiante ont été interdites en France à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1997 par décret n° 96-1133 du 24 décembre 1996 et ce pour tous les types de fibres (68). Ce décret vise d'une part à protéger la population contre les risques liés à l'amiante présent dans les bâtiments. Pour cela, le décret prévoit la recherche et la surveillance de l'état des structures amiantifères ou « matériaux/produits contenant de l'amiante (MCA/MPCA) » et encadre les situations dans lesquelles ces MCA/MPCA doivent être retirés, confinés ou encapsulés. De plus, le décret prévoit des règles de protection de l'environnement lors des chantiers de désamiantage et le conditionnement des déchets.

Il est à noter qu'il existait jusqu'en 2002 une dérogation permettant à titre exceptionnel et temporaire d'utiliser du chrysotile lorsqu'il n'existait aucun substitut qui présentait un risque moindre pour la santé des travailleurs et donnait toutes les garanties techniques de sécurité correspondant à la finalité de l'utilisation (68,69).

D'autre part, la protection des travailleurs est un axe important de ce décret puisqu'il complète les dispositions du Code du travail relatives à la prévention du risque d'exposition à des agents chimiques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction en encadrant (68) :

- les travaux de retrait et d'encapsulage de l'amiante;
- les interventions sur des matériaux ou appareils susceptibles de libérer des fibres d'amiante.

Suite à cette première forte décision législative, d'autres arrêtés ont au fil du temps renforcé la protection des travailleurs. Des mesures protectives collectives et individuelles ont notamment été précisées par des arrêtés complémentaires en 2013 (70). La formation des travailleurs ayant un risque d'être exposés à l'amiante fait aussi partie des obligations des employeurs avec la mise en place de formations spécifiques à la prévention des risques en février 2012.

Depuis le 1er juillet 2015, la valeur limite d'exposition professionnelle en France est de 10 fibres d'amiante par litre d'air inhalé sur 8h de travail contre 100 fibres/litre depuis 2012 (71).

Plus récemment en 2016, la législation oblige le donneur d'ordre, le maître d'ouvrage ou le propriétaire à faire rechercher la présence d'amiante préalablement à toute opération comportant des risques d'exposition des travailleurs à l'amiante et ce pour 6 domaines d'activité (72) :

- Immeubles bâtis ;
- Terrains, ouvrages de génie civil et infrastructures de transport ;
- Matériels roulants ferroviaires et autres matériels roulants de transport ;
- Navires, bateaux et autres engins flottants ;
- Aéronefs ;
- Installations, structures ou équipements concourant à la réalisation ou la mise en œuvre d'une activité.

Ainsi chaque processus, c'est-à-dire chaque combinaison matériau amiante/technique de traitement/protections collectives mises en œuvre, est classé selon un niveau défini réglementairement :

- premier niveau : empoussièrément dont la valeur est inférieure à 100 f/L ;
- deuxième niveau : empoussièrément dont la valeur est supérieure ou égale à 100 f/L et inférieure à 6 000 f/L ;
- troisième niveau : empoussièrément dont la valeur est supérieure ou égale à 6 000 f/L et inférieure à 25 000 f/L ;
- au-delà du troisième niveau, l'entreprise doit interrompre les travaux et revoir ses processus pour réduire les concentrations d'amiante à un niveau inférieur.

Une plateforme en ligne nommée DEMAT@MIANTE a été mise en place progressivement dans les régions de France en 2021 puis déployée dans l'ensemble du pays en 2022 afin de permettre aux entreprises de désamiantage la saisie en ligne de leurs plans de démolition, retrait et encapsulage et avenants, en vue de les transmettre en un clic à l'ensemble des destinataires mentionnés au Code du Travail (73,74).

#### 2.1.4.2. Suivi et indemnisation des travailleurs exposés à l'amiante en France

##### 2.1.4.2.1. Suivi des travailleurs exposés à l'amiante

En France, une conférence de consensus a permis en 1999 d'établir une première stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante (17). Cette stratégie de surveillance a été concomitante à la mise en place de mesures de renforcement des actions de prévention visant à supprimer les situations d'exposition et à protéger les travailleurs contre les expositions notamment grâce au port d'équipement de protection respiratoire.

Ainsi, les salariés en activité et exposés à l'amiante bénéficiaient d'une surveillance médicale au début de l'exposition, et en cours d'exposition et d'un suivi post-exposition puis post-professionnel. Cette surveillance était basée sur un examen clinique annuel (tous les 2 ans pour le suivi post-professionnel), une radiographie pulmonaire de face et des épreuves fonctionnelles respiratoires tous les 2 ans.

Depuis 2011, le suivi après exposition à l'amiante des anciens travailleurs préconise la réalisation d'un examen tomodensitométrique (TDM) thoracique afin de dépister les pathologies liées à l'amiante.

Depuis 2016, la Loi Travail impose que les salariés exposés à l'amiante -entre autres- fassent l'objet d'un suivi individuel renforcé (SIR) dont l'un des objectifs est d'informer le travailleur sur les risques des expositions au poste de travail, du suivi médical nécessaire et des moyens de prévention à mettre en œuvre. Il est associé à un examen médical d'aptitude réalisé par le médecin du travail qui est renouvelé au minimum tous les 4 ans. A cette fin, l'employeur lui transmet une copie de la fiche d'exposition amiante du salarié (72).

Une copie de la fiche est remise au salarié à son départ de l'entreprise. Pour les expositions à l'amiante antérieures au 1er février 2012, l'employeur doit également fournir au salarié qui quitte l'entreprise une attestation d'exposition. Lors du départ à la retraite, le travailleur bénéficie également d'une visite réalisée par le médecin du travail dans le but d'organiser la surveillance post-professionnelle.

Suite au décret n°2022-372 entré en vigueur le 31 mars 2022, la visite médicale auparavant intitulée "de fin de carrière" devient la "surveillance post-exposition ou post-professionnelle". Cette visite désormais réglementée permet de faire le relevé des expositions à des nuisances à effets différés (dont l'amiante) et de définir les modalités de la surveillance. L'employeur doit dorénavant informer son service de santé au travail "de la cessation de l'exposition d'un des travailleurs de l'entreprise" à l'amiante. Une visite médicale spécifique est alors « mise en place » et non plus « préconisée » par le service de santé au travail (75).

#### 2.1.4.2.2. Reconnaissance des maladies professionnelles liées à l'exposition à l'amiante

En France, les atteintes bénignes ou malignes liées à l'inhalation de fibres d'amiante peuvent être reconnues en tant que maladies professionnelles depuis 1950 (76).

Le cadre de reconnaissance de ces maladies par le régime général de la sécurité sociale (RGSS) et le régime agricole (RA) est fixé par plusieurs tableaux de maladies professionnelles mis à jour en 2000 et 2005 (77,78) :

- Les tableaux n°30 du RGSS (Tableau 2) et n°47 du RA (Tableau 3) « Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante »
- Les tableaux n°30 bis du RGSS (Tableau 4) et n°47 bis du RA (Tableau 5) « Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation des poussières »

En août 2023, le RA a reconnu le cancer des ovaires et le cancer du larynx comme des maladies professionnelles liées à l'amiante au titre du tableau 47ter (Tableau 6).

Tableau 2 - Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante, Régime général de la sécurité sociale – Tableau n°30

| DÉSIGNATION DES MALADIES                                                                                                                                                                                                                                                | DÉLAI de prise en charge                                | LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cette liste est commune à l'ensemble des affections désignées aux paragraphes A, B, C, D et E                                                                                                                                                                           |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| A. - Asbestose : fibrose pulmonaire diagnostiquée sur des signes radiologiques spécifiques, qu'il y ait ou non des modifications des explorations fonctionnelles respiratoires. Complications : insuffisance respiratoire aiguë, insuffisance ventriculaire droite.     | 35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 2 ans) | Travaux exposant à l'inhalation de poussières d'amiante, notamment : - extraction, manipulation et traitement de minerais et roches amiantifères.<br><br>Manipulation et utilisation de l'amiante brut dans les opérations de fabrication suivantes : - amiantement ; amiante-plastique ; amiante-textile ; amiante-caoutchouc ; carton, papier et feutre d'amiante enduit ; feuilles et joints en amiante ; garnitures de friction contenant de l'amiante ; produits moulés ou en matériaux à base d'amiante et isolants. |
| B. - Lésions pleurales bénignes avec ou sans modifications des explorations fonctionnelles respiratoires :<br><br>- plaques calcifiées ou non péricardiques ou pleurales, unilatérales ou bilatérales, lorsqu'elles sont confirmées par un examen tomodensitométrique ; | 40 ans                                                  | Travaux de cardage, filage, tissage d'amiante et confection de produits contenant de l'amiante.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| - pleurésie exsudative ;                                                                                                                                                                                                                                                | 35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans) | Application, destruction et élimination de produits à base d'amiante : - amiante projeté ; calorifugeage au moyen de produits contenant de l'amiante ; démolition d'appareils et de matériaux contenant de l'amiante, déflocage.                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| - épaissement de la plèvre viscérale, soit diffus soit localisé lorsqu'il est associé à des bandes parenchymateuses ou à une atelectasie par enroulement. Ces anomalies constatées devront être confirmées par un examen tomodensitométrique.                           | 35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans) | Travaux de pose et de dépose de calorifugeage contenant de l'amiante.<br><br>Travaux d'équipement, d'entretien ou de maintenance effectués sur des matériels ou dans des locaux et annexes revêtus ou contenant des matériaux à base d'amiante.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| C. - Dégénérescence maligne bronchopulmonaire compliquant les lésions parenchymateuses et pleurales bénignes ci-dessus mentionnées.                                                                                                                                     | 35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans) | Conduite de four.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| D. - Mésothéliome malin primitif de la plèvre, du péritoine, du péricarde.                                                                                                                                                                                              | 40 ans                                                  | Travaux nécessitant le port habituel de vêtements contenant de l'amiante.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| E. - Autres tumeurs pleurales primitives.                                                                                                                                                                                                                               | 40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Tableau 3 - Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante, régime agricole –  
Tableau n°47

| DÉSIGNATION DES MALADIES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | DÉLAI DE PRISE en charge | LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. - Asbestose : fibrose pulmonaire diagnostiquée sur des signes radiologiques spécifiques, qu'il y ait ou non des modifications des explorations fonctionnelles respiratoires. Complications : insuffisance respiratoire aiguë, insuffisance ventriculaire droite.                                                                               | 20 ans                   | Travaux exposant à l'inhalation de poussières d'amiante, notamment :<br><br>Travaux d'équipement, d'entretien ou de maintenance effectués sur des matériels ou dans des locaux et annexes revêtus ou contenant des matériaux à base d'amiante. |
| B. - Lésions pleurales bénignes, avec ou sans modifications des explorations fonctionnelles respiratoires : pleurésie exsudative ; plaques pleurales plus ou moins calcifiées bilatérales, pariétales, diaphragmatiques ou médiastinales ; plaques péricardiques ; épaissements pleuraux bilatéraux, avec ou sans irrégularités diaphragmatiques. | 20 ans                   | Application, destruction et élimination de produits à base d'amiante :<br><br>- amiante projeté ;                                                                                                                                              |
| C. - Dégénérescence maligne broncho-pulmonaire compliquant les lésions parenchymateuses et pleurales bénignes ci-dessus mentionnées.                                                                                                                                                                                                              | 35 ans                   | - calorifugeage au moyen de produits contenant de l'amiante ;                                                                                                                                                                                  |
| D. - Mésothéliome malin primitif de la plèvre, du péritoine, du péricarde.                                                                                                                                                                                                                                                                        | 40 ans                   | - démolition d'appareils et de matériaux contenant de l'amiante, déflocage.                                                                                                                                                                    |
| E. - Autres tumeurs pleurales primitives.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 40 ans                   | Travaux de pose et de dépose de calorifugeage contenant de l'amiante.                                                                                                                                                                          |

Tableau 4 - Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation des poussières, Régime général de la sécurité sociale – Tableau n°30 bis

| DÉSIGNATION DE LA MALADIE           | DÉLAI de prise en charge                                    | LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES de provoquer cette maladie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cancer broncho-pulmonaire primitif. | 40 ans<br>(sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans) | Travaux directement associés à la production des matériaux contenant de l'amiante.<br>Travaux nécessitant l'utilisation d'amiante en vrac.<br>Travaux d'isolation utilisant des matériaux contenant de l'amiante.<br>Travaux de retrait d'amiante.<br>Travaux de pose et de dépose de matériaux isolants à base d'amiante.<br>Travaux de construction et de réparation navale.<br>Travaux d'usinage, de découpe et de ponçage de matériaux contenant de l'amiante.<br>Fabrication de matériels de friction contenant de l'amiante.<br>Travaux d'entretien ou de maintenance effectués sur des équipements contenant des matériaux à base d'amiante. |

Tableau 5 - Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation des poussières, régime agricole – Tableau n°47 bis

| DÉSIGNATION DES MALADIES            | DÉLAI DE PRISE en charge                                    | LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES de provoquer ces maladies                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cancer broncho-pulmonaire primitif. | 35 ans<br>(sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans) | Travaux d'isolation utilisant des matériaux contenant de l'amiante.<br>Travaux de retrait d'amiante.<br>Travaux de pose et de dépose de matériaux isolants à base d'amiante.<br>Travaux d'usinage, de découpe et de ponçage de matériaux contenant de l'amiante.<br>Travaux d'entretien ou de maintenance effectués sur des équipements contenant des matériaux à base d'amiante. |

Tableau 6 - Cancers du larynx et de l'ovaire provoqués par l'inhalation de poussières d'amiante, régime agricole - Tableau 47ter

| DÉSIGNATION DE LA MALADIE                                                                                      | DÉLAI de prise en charge                                         | LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES de provoquer cette maladie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cancer primitif du larynx,<br>Dysplasie primitive de haut grade du larynx                                      | 40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition minimale de 5 ans) | Travaux d'isolation utilisant des matériaux contenant de l'amiante.<br>Travaux de retrait d'amiante.<br>Travaux de pose et de dépose de matériaux isolants à base d'amiante.<br>Travaux d'usinage, de découpe et de ponçage de matériaux contenant de l'amiante.<br>Travaux d'entretien et de maintenance effectués sur des équipements contenant des matériaux à base d'amiante.<br>Travaux de manipulation, d'assemblage, de pièces ou de matériaux contenant de l'amiante.<br>Travaux habituellement réalisés dans des locaux exposant directement à de l'amiante à l'état libre.<br>Travaux nécessitant le port habituel de vêtements contenant de l'amiante. |
| Cancer primitif de l'ovaire à localisation :<br>- ovarienne ;<br>- séreuse tubaire ;<br>- séreuse péritonéale. |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Ainsi, chaque patient -ou son représentant- ayant l'une de ces maladies consécutivement à l'exposition à l'amiante lors de l'exercice de son emploi en tant que salarié et remplissant les conditions indiquées dans le tableau doit adresser à son organisme de sécurité sociale une déclaration. Il doit fournir un certificat médical initial établi par un médecin, les examens diagnostiques et indiquer les périodes et durées présumées d'exposition au risque. L'organisme de sécurité sociale à l'aide d'experts et de médecins conseils valide ainsi les diagnostics et vérifie que les conditions administratives et médicales

sont respectées afin de permettre la reconnaissance en maladie professionnelle avec application d'un principe de présomption d'imputabilité.

#### 2.1.4.2.3. Autres dispositifs d'indemnisation des maladies liées à l'amiante

Il existe deux autres dispositifs réglementaires d'indemnisation des travailleurs salariés exposés à l'amiante. Les travailleurs exposés à l'amiante peuvent bénéficier d'une allocation de cessation anticipée d'activité (79,80):

- Dès l'âge de 50 ans s'ils sont reconnus atteints d'une maladie professionnelle liée à l'amiante
- A l'âge de 60 ans moins le tiers de la durée de travail effectué dans un établissement de fabrication de matériaux contenant de l'amiante ou dans un établissement de flocage et de calorifugeage à l'amiante mentionnés dans des listes fixées par arrêté ministériel et au plus tôt à 50 ans
- A l'âge de 60 ans moins le tiers de la durée d'exercice d'un métier exercé dans un établissement de construction ou de réparation navales mentionné dans une liste fixée par arrêté ministériel et au plus tôt à 50 ans
- A l'âge de 60 ans moins le tiers de la durée d'activité en tant qu'ouvrier docker professionnel ou personnel portuaire assurant la manutention dans un port mentionné dans une liste fixée par arrêté ministériel au cours d'une période pendant laquelle était manipulé de l'amiante.

Il existe également le Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante (FIVA) qui est destiné à toute personne présentant une maladie liée à l'amiante quel que soit son statut (salarié, en recherche d'emploi, travailleurs indépendants, fonctionnaire, retraité...) et l'origine de l'exposition dès lors que celle-ci est survenue sur le territoire de la République française (81). Le FIVA indemnise deux catégories de préjudice (82) :

- les préjudices économiques :

- Le préjudice professionnel réellement constaté (perte de revenus)
- Les frais de santé restant à la charge de la victime
- Les autres frais supplémentaires : tierce personne, aménagement du véhicule et du logement, frais de déplacement, etc.

- les préjudices personnels :

- L'incapacité fonctionnelle
- Le préjudice moral
- Le préjudice physique
- Le préjudice d'agrément
- Le préjudice esthétique



Pour le FIVA, la présence de plaques pleurales ou de mésothéliome atteste d'une exposition à l'amiante. Le FIVA indemnise également les ayants-droits d'une personne décédée suite à une exposition à l'amiante.

## 2.2. Plaques pleurales : fréquence, physiopathologie, diagnostic et pathologies associées

### 2.2.1. Prévalence des plaques pleurales

Les plaques pleurales sont la manifestation la plus fréquente après une exposition à l'amiante et elles sont pour cela considérées comme un marqueur de l'exposition (48,83). Leur prévalence varie en fonction du niveau d'exposition à l'amiante des populations étudiées mais celles-ci sont observées dans des populations faiblement exposées tout comme dans des populations fortement exposées (48,84). En général, la prévalence de plaques pleurales observée est entre 4% et 13% dans les populations faiblement exposées et peut atteindre près de 70% dans les populations de travailleurs exposés fortement à l'amiante (85).

Ameille et al. ont en 2007 décrit une prévalence de plaques pleurales de 9.7% chez des employés de transports urbains faiblement exposés à l'amiante et dans une autre étude publiée en 2012 une prévalence de 5% a été décrite chez des mécaniciens automobiles (86,87). Mastrangelo et al. ont décrit une prévalence de plaques pleurales de 24,2% dans une population constituée de travailleurs dans les domaines ferroviaire, naval, de manufacture d'amiante-ciment avec une exposition à l'amiante qui était hétérogène entre les travailleurs (65).

Dans des populations spécifiques, la prévalence des plaques pleurales peut être très importante. Près de 90% des sujets inclus dans une étude de Barbieri et al. portant sur des autopsies de patients décédés de pathologies relatives à une exposition à l'amiante présentaient des PP (88).

Murray et al. ont décrit une prévalence de 88% de PP dans une étude incluant des sujets ayant travaillé dans la mine de Wittenoom en Australie ou ayant habité à proximité, cette ville ayant été désertée dans les années 1960 (89).

### 2.2.2. Physiopathologie

Le mécanisme de formation des plaques pleurales n'est pas clairement déterminé. Des études ont fait l'analogie entre les fibres d'amiante et les nanotubes de carbone, qui ont a priori des propriétés similaires et qui semblent associés au même type de pathologies pleurales malignes (27). Ainsi, des études expérimentales ont permis d'évoquer une réaction inflammatoire secondaire à l'accumulation de fibres au niveau des pores lymphatiques pleuraux. Ce serait le cas pour les fibres longues et biopersistantes, c'est-à-dire que la phagocytose n'arriverait pas à les éliminer complètement (phagocytose dite « frustrée » ou incomplète) (Figure 6) (27,90).

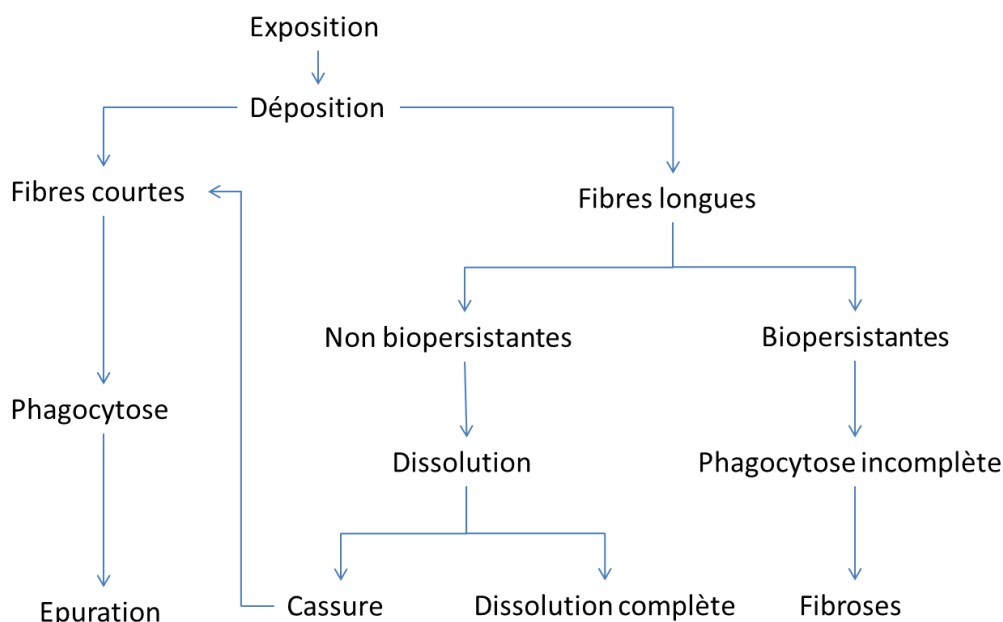


Figure 6 - Représentation schématique du rôle de la longueur et de la biopersistance des fibres dans leur pathogénicité, d'après Donaldson, 2013

### 2.2.3. Techniques de diagnostic des plaques pleurales

Le diagnostic des plaques pleurales s'effectue par imagerie. Ainsi, jusqu'en 2011, le suivi des travailleurs exposés à l'amiante imposait la réalisation d'une radiographie thoracique régulière. Cependant, bien qu'il ait un faible coût et qu'il soit faiblement irradiant, cet examen est peu sensible pour le diagnostic des plaques pleurales et des autres pathologies bénignes liées à l'amiante.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a fait de l'examen TDM, l'examen de référence lors d'une audition publique en 2010. Celui-ci apparaît comme étant l'examen le plus performant pour le dépistage des pathologies bénignes induites par l'amiante et bien plus spécifique et sensible que la radiographie thoracique dans la détection des plaques pleurales (91–93).

### 2.2.4. Caractéristique volumétrique des plaques

L'aspect volumétrique et la surface des plaques pleurales est un critère qu'il est désormais possible d'évaluer grâce à une évaluation visuelle, manuelle, semi-automatique ou automatique (56,88,94–97). Bien que certaines de ces méthodes semblent avoir une bonne reproductibilité intra et inter-observateurs, il n'y a pas de consensus à l'heure actuelle sur la meilleure méthode à employer. On notera cependant qu'en ce qui concerne l'aspect pratique, la segmentation manuelle des plaques pleurales à partir d'un examen TDM est une tâche qui peut être plus fastidieuse et chronophage que les autres méthodes (97). De manière générale, les données quantitatives (surface ou volume des plaques pleurales) sont peu répandues car malgré l'évolution des techniques d'évaluation, ce travail demande beaucoup de ressources humaines et matérielles.

La quantification des plaques pleurales semble importante dans la mesure où ces paramètres quantitatifs et en particulier leur surface, nous le verrons dans la suite de ce manuscrit, ont été décrits dans plusieurs études comme associés à une diminution de la fonction pulmonaire.

#### 2.2.5. Plaques pleurales et mésothéliome

Plusieurs études ont montré que les sujets dont l'examen radiologique présente des plaques pleurales ont un sur-risque de développer un mésothéliome pleural par rapport à la population générale (98–100). En 2022, Taeger et al. ont montré que la présence de plaques pleurales diagnostiquée à partir d'examen radiologique ou TDM était associée à un important risque de mésothéliome pleural (SIR=13,14 IC95%[8,51;19,40]) (99). Cette association reflète l'effet de l'exposition à l'amiante qui induit ces deux pathologies. Cependant, des études se sont intéressées à cette association en prenant en compte l'exposition à l'amiante.

Une étude de la cohorte française, Asbestos Related Diseases COhort (ARDCO) basée sur des examens TDM a montré une forte association entre la présence de plaques pleurales et la présence de mésothéliome pleural après ajustement sur l'exposition à l'amiante (indice cumulé d'exposition et temps depuis la première exposition) (4).

En Australie, le temps depuis la première exposition à l'amiante a également été pris en compte dans une étude sur les travailleurs de la mine de Wittenoom. Cette étude basée sur des examens radiographiques a montré une association entre la présence d'anomalies bénignes de la plèvre et le risque de mésothéliome du péritoine, mais pas de la plèvre (101).

#### 2.2.6. Plaques pleurales et cancer broncho-pulmonaire

De même que pour le mésothéliome, la question de l'association entre les plaques pleurales et le cancer broncho-pulmonaire a été étudiée. L'amiante est reconnu comme étant facteur de risque avéré de cancer broncho-pulmonaire et de développement des plaques pleurales. Concernant les plaques pleurales et le risque de cancer du poumon, à ce jour les données de la littérature scientifique sont contradictoires et ne permettent pas de conclure si à exposition égale, une personne présentant des plaques pleurales est à surrisque de développer un cancer broncho-pulmonaire par rapport à une personne qui ne présente pas de plaques pleurales.

De nombreuses études basées sur des radiographies ont montré l'existence d'une association entre la présence de plaques pleurales et le risque de cancer broncho-pulmonaire sans tenir compte de l'exposition à l'amiante (98,100,102) tandis que cette association n'a pas été mise en évidence dans d'autres études (103–105).

Parmi les auteurs ayant pris compte l'exposition à l'amiante, Brims et al. se sont appuyés sur deux études de cohortes : une cohorte de travailleurs miniers et résidents de Wittenoom en Australie et une cohorte hétérogène de travailleurs exposés à l'amiante. L'ensemble des diagnostics de plaques pleurales a été réalisé par radiographie et près d'un tiers des sujets avaient également un TDM. Que

ce soit chez les sujets ayant bénéficié d'une radiographie ou d'un TDM, il n'est pas trouvé d'association significative entre la présence de plaque pleurale et le risque de cancer broncho-pulmonaire ajusté sur le statut tabagique, la présence d'asbestose et l'exposition cumulée à l'amiante (106).

En 2014, Paireon et al. ont montré à partir des données d'une cohorte française d'anciens travailleurs exposés à l'amiante, une association significative entre la présence de plaques pleurales et la mortalité par cancer broncho-pulmonaire après ajustement sur le statut tabagique et l'exposition cumulée à l'amiante (107). De plus, en 2022 Gallet et al. ont grâce aux nouvelles données de cette même cohorte, décrit un effet modificateur du statut tabagique sur cette relation. Ils ont en effet montré une relation positive entre la présence de plaques pleurales et le risque de cancer broncho-pulmonaire chez les non-fumeurs ajusté sur l'âge et l'exposition cumulée à l'amiante, le temps depuis la première et la dernière exposition à l'amiante. Dans ces deux études, le diagnostic des plaques pleurales reposait sur des examens TDM (108).

### 2.2.7. Plaques pleurales et fonction pulmonaire

Outre la potentielle implication des plaques pleurales dans le risque de développer des pathologies malignes, des études se sont intéressées à l'association entre leur présence et la fonction pulmonaire.

Il existe plusieurs indicateurs pour évaluer la fonction pulmonaire. La capacité vitale forcée (CVF) est la quantité d'air qui peut être expulsée des poumons après une inspiration aussi profonde que possible. Le volume expiratoire maximal par seconde VEMS ou FEV<sub>1</sub> constitue aussi un élément important de l'examen, il correspond à la quantité d'air expirée pendant la première seconde d'une expiration aussi puissante et rapide que possible faisant suite à une inspiration profonde (109).

Dans l'étude de cette relation, il semble important de prendre en compte la consommation tabagique comme un potentiel facteur de confusion. Kopylev et al. ont réalisé en 2015 une revue systématique de la littérature sur les relations entre la présence de plaques pleurales et la fonction pulmonaire et ont recensé de nombreuses études dans lesquelles les plaques pleurales étaient diagnostiquées par examen radiologique et qui ne prenaient pas en compte le statut tabagique (2).

Si on ne considère que les études basées sur des examens TDM et prenant en compte le statut tabagique, deux études ont montré une relation significative entre la présence de PP et une baisse de la fonction pulmonaire. Rui et al. ont montré en 2004 une baisse significative du VEMS de 7,00% IC95% = [-12,53 ; -1,47] et de la CVF de 6,00% IC95% = [-10,20 ; -1,80] chez les sujets ayant des plaques pleurales par rapport à ceux n'en ayant pas (110). Clin et al. ont en 2011 retrouvé la même association avec une baisse du VEMS de 4,00% IC95% = [-6,09 ; -1,91] et une baisse de la CVF de -3,80% IC95% = [-5,59 ; -2,01%] (111). Oldenbourg et al. 2001 n'ont cependant pas retrouvé d'association significative entre la présence de plaques pleurales et une altération de la fonction pulmonaire dans leur étude basée sur des examens TDM et prenant en compte le statut tabagique des sujets, de même que l'étude de Zu et al. en 2016 (112,113).

La relation entre l'étendue des plaques et la fonction pulmonaire a également fait l'objet de recherches. Copley et al. ont étudié l'extension des plaques pleurales selon plusieurs méthodes (à partir de TDM et

à partir de radiographies) chez 50 patients et ont mesuré une baisse significative de la CVF corrélée à l'extension des plaques pleurales et ce quelle que soit la méthode de mesure de l'extension des plaques pleurales (95). Dans leur étude incluant 2 743 anciens travailleurs exposés à l'amiante, Clin et al. ont montré une diminution significative de la CVF avec l'augmentation de l'étendue des plaques pleurales indépendamment du statut tabagique et de l'exposition cumulée à l'amiante (111). Dans l'étude de Lillis et al, un score plus élevé (indiquant une taille de plaques pleurales plus importante) était significativement associé à une diminution plus importante de 5 à 10 % de la CVF par rapport à un score d'indice plus faible, ajusté sur le statut tabagique et le temps depuis la première exposition à l'amiante (114). Van Cleemput et al ont rapporté une diminution non significative du VEMS par rapport à la valeur prédite avec l'augmentation de la surface totale des plaques pleurales, cependant leur étude reposait uniquement sur 73 anciens travailleurs exposés à l'amiante et 21 sujets contrôles (94).

D'après les données de la littérature, la présence de plaques pleurales, ainsi que leur étendue semblent donc avoir un effet dans la diminution de la fonction pulmonaire chez les sujets exposés à l'amiante.

### III. Exposition à l'amiante et plaques pleurales : études menées sur les données de la cohorte française ARDCO

#### 3.1. La cohorte ARDCO

##### 3.1.1. Conception de l'étude et description des sujets

Suite aux recommandations de la Conférence de Consensus de 1999 sur la stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante, une étude expérimentale sur le suivi des personnes retraitées ou inactives ayant été exposées à l'amiante a été menée de 2002 à 2005 (SPP-A/APEXS), à la demande de la Direction des Relations du Travail du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité et de la Direction des Risques Professionnels de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). Les objectifs principaux de ce programme étaient d'améliorer les conditions de suivi médical des personnes ayant été exposées à l'amiante, d'améliorer l'information de ces personnes et du corps médical et d'évaluer l'apport de l'examen TDM thoracique dans le dépistage des lésions attribuables à l'amiante (115).

L'étude a été menée dans 4 régions de France : l'Aquitaine, la Basse-Normandie, la Haute-Normandie et Rhône-Alpes.

Un courrier expliquant les objectifs de l'étude et invitant à la participation était envoyé aux assurés bénéficiaires de l'Allocation Travailleur Amiante, aux bénéficiaires d'un suivi post-professionnel non renouvelé depuis plus de 2 ans, aux inactifs de plus de 55 ans sélectionnés selon leur code métier ou encore les pré-retraités selon la catégorie de profession déclarée. En Rhône-Alpes, les sujets ont été invités sur la base du code Nomenclature d'Activités Française (NAF) de leur dernier emploi. L'étude était selon les régions, relayée par les professionnels de santé (médecins généralistes, pneumologues, radiologues, établissements hospitaliers, pharmaciens) qui informaient leurs patients que leur participation était possible s'ils en faisaient la demande auprès de leur CPAM. En Haute et Basse-Normandie, les médias locaux ont également relayé l'information. Les sujets souhaitant participer ont été soumis à un auto-questionnaire disponible en Annexe 2, retraçant leur calendrier professionnel permettant de déterminer leur exposition à l'amiante lors de leur carrière professionnelle.

Ainsi, 16 885 retraités ont été inclus dans l'étude SPP-A/APEXS.

Pour chacun des participants, des données sociodémographiques (sexe, âge, statut social) ont été recueillies et transmises par les CPAM.

Les participants volontaires ont pu bénéficier d'un examen médical durant lequel leur était proposé la prescription d'examens radiologiques du thorax (radiographie et TDM) pour lesquels des bordereaux de synthèse des anomalies constatées ont été élaborés. Des paramètres cliniques ont ainsi pu être transmis par le médecin réalisant le bilan :

- antécédents médicaux,
- tabagisme,
- symptômes et données d'examen clinique,
- conclusion de suivi :
  - pathologie pleurale bénigne,
  - fibrose pulmonaire,
  - nodule(s) pulmonaire(s) isolé(s),
  - cancer bronchique probable,
  - mésothéliome probable,

Des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) ont également été réalisées par des pneumologues dans les conditions habituelles de leur pratique (spirométrie complète) et les paramètres suivants ont été saisis : capacité pulmonaire totale (CPT), capacité vitale forcée (CVF), volume expiratoire maximal pendant la 1<sup>ère</sup> seconde (VEMS), rapport VEMS/CVF, débit expiratoire maximal entre 25 et 75 % de la CVF, débit expiratoire maximal à 75%, à 50%, et 25 % de la CVF, volume résiduel (VR), rapport VR/CPT.

D'un point de vue réglementaire, l'avis d'un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) a été demandé dans la mesure où l'utilisation de l'examen TDM thoracique, à des fins de surveillance médicale, délivre une irradiation dans une population a priori en bonne santé. Le CCPPRB de l'hôpital Cochin a été saisi et a rendu un avis favorable le 5 mars 2002. La Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) a fourni son accord pour chacun des outils de recueil propres à l'étude. A partir de 2018, le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) a également été pris en compte.

La cohorte multicentrique Asbestos Related Diseases COhort (ARDCO) a été constituée à l'issue de l'expérimentation SPP-A/APEXS. Seuls les sujets ayant été exposés à l'amiante et dont l'historique de la carrière est complet ont été inclus dans la cohorte soit 14 218 sujets. Leurs caractéristiques socio-démographiques et paramètres d'exposition à l'amiante sont décrits dans le Tableau 7.

Ces sujets ont été suivis au cours de plusieurs programmes successifs soutenus par la CNAM :

- **ARDCO1 de 2006 à 2009** dont l'objectif principal était d'évaluer l'incidence des cancers bronchopulmonaires, des mésothéliomes en fonction des caractéristiques de l'exposition à l'amiante ainsi que l'existence des maladies bénignes telles que l'asbestose et les plaques pleurales.
- **ARDCO2 de 2010 à 2012** dont les objectifs, en plus de la poursuite des objectifs du programme précédent, étaient d'étudier la relation entre les plaques pleurales et le risque de survenue de mésothéliome et de cancer bronchopulmonaire, d'évaluer les conséquences psychologiques du dépistage et de déterminer la périodicité du dépistage par TDM grâce à la réalisation d'un nouvel examen 6 ans après le premier.
- **ARDCO3 de 2013 à 2015** dont les objectifs étaient de poursuivre l'étude de la relation entre l'incidence et de la mortalité des cancers et des pathologies bénignes et l'exposition à l'amiante, d'étudier le rôle des co-expositions dans cette relation (laine minérale, ciment, fibres céramiques récractaires) et de définir les populations à risque de CBP et les modalités de surveillance
- **ARDCO 4 de 2016 à 2018** dont les objectifs étaient de poursuivre l'évaluation de l'incidence et de la mortalité par cancers en lien avec l'exposition à l'amiante, la présence de plaques pleurales et en tenant compte des co-expositions, d'organiser une nouvelle campagne de TDM (3<sup>ème</sup> campagne) et de définir les modalités optimales de surveillance des populations exposées à l'amiante
- **ARDCO 5 de 2019 à 2021** dont les objectifs étaient, en plus de la poursuite de l'évaluation de l'incidence et de la mortalité par cancers en lien avec l'exposition à l'amiante, la présence de plaques pleurales et en tenant compte des co-expositions, d'exploiter les données de la dernière campagne de TDM
- **ARDCO6 de 2022 à aujourd'hui** dont les objectifs sont de poursuivre l'évaluation de l'incidence et de la mortalité par cancers en lien avec l'exposition à l'amiante, la présence de plaques pleurales et en tenant compte des co-expositions, de développer et d'exploiter des techniques de type intelligence artificielle afin d'identifier sur les TDM les anomalies clés associées à la survenue ultérieure de pathologies et de contribuer à améliorer la surveillance des populations antérieurement exposées à l'amiante et potentiellement multi-exposées.



Tableau 7 - Données sociodémographiques de la cohorte ARDCO et paramètres d'exposition à l'amiante des sujets de la cohorte ARDCO (N = 14 218)

|                                                 | Hommes<br>(N=13 481) |      | Femmes<br>(N=737) |      | Total<br>(N=14 218) |      |
|-------------------------------------------------|----------------------|------|-------------------|------|---------------------|------|
|                                                 | n                    | %    | n                 | %    | n                   | %    |
| <b>Région</b>                                   |                      |      |                   |      |                     |      |
| Aquitaine                                       | 2 144                | 15,9 | 69                | 9,4  | 2 213               | 15,6 |
| Normandie                                       | 4 163                | 30,9 | 440               | 59,7 | 4 603               | 32,4 |
| Rhône-Alpes                                     | 7 174                | 53,2 | 228               | 30,9 | 7 402               | 52,0 |
| <b>Age à l'inclusion</b>                        |                      |      |                   |      |                     |      |
| <60 ans                                         | 2 995                | 22,2 | 340               | 46,1 | 3 335               | 23,5 |
| 60-74                                           | 10 112               | 75,0 | 381               | 51,7 | 10 493              | 73,8 |
| ≥ 75 ans                                        | 374                  | 2,8  | 16                | 2,2  | 390                 | 2,7  |
| Moyenne (écart-type)                            | 63,2 (5,6)           |      | 60,2 (6,7)        |      | 63,1 (5,7)          |      |
| Min-max                                         | 36,9-94,8            |      | 36,3-86,8         |      | 36,3-94,8           |      |
| <b>Tabac</b>                                    |                      |      |                   |      |                     |      |
| Non-fumeur                                      | 2 759                | 29,8 | 184               | 32,9 | 2 943               | 30,0 |
| Ex-fumeur                                       | 5 705                | 61,6 | 337               | 60,2 | 6 042               | 61,5 |
| Fumeurs                                         | 796                  | 8,6  | 39                | 6,9  | 835                 | 8,5  |
| Donnée manquante                                | 4 221                |      | 177               |      | 4 398               |      |
| <b>Exposition à l'amiante</b>                   |                      |      |                   |      |                     |      |
| <b>Groupe d'exposition « Carrière »</b>         |                      |      |                   |      |                     |      |
| Faible                                          | 841                  | 6,2  | 229               | 31,1 | 1 070               | 7,5  |
| Intermédiaire bas                               | 3 728                | 27,7 | 192               | 26,1 | 3 920               | 27,6 |
| Intermédiaire haut                              | 5 610                | 41,6 | 130               | 17,6 | 5 740               | 40,4 |
| Fort                                            | 3 302                | 24,5 | 186               | 25,2 | 3 488               | 24,5 |
| <b>IEC en unité d'exposition-années (u.e.a)</b> |                      |      |                   |      |                     |      |
| Moyenne (écart-type)                            | 60,96 (99,70)        |      | 43,15 (83,56)     |      | 60,04 (99,00)       |      |
| Médiane                                         | 23,16                |      | 2,40              |      | 21,9                |      |
| Min-Max                                         | 0,01-490             |      | 0,01-410          |      | 0,01-490            |      |
| <b>Durée totale d'exposition (année)</b>        |                      |      |                   |      |                     |      |
| Moyenne (écart-type)                            | 31,22 (10,44)        |      | 19,75 (10,42)     |      | 30,62 (10,74)       |      |
| Médiane                                         | 34                   |      | 20                |      | 33                  |      |
| Min-Max                                         | 1-55                 |      | 1-43              |      | 1-55                |      |

### 3.1.2. Évaluation de l'exposition à l'amiante

Le calendrier professionnel des sujets ainsi que les réponses aux questionnaires ont permis d'obtenir des informations sur le secteur d'activité et leur profession, la manipulation de matériaux pour chacun de leurs emplois etc. Chaque emploi a été classé selon les nomenclatures françaises et internationales : code Nomenclature d'Activités Française (NAF), Classification Internationale Type des Professions (CITP), Classification Internationale Type par Industrie (CITI). Ces informations ont été expertisées et caractérisées par des hygiénistes industriels ce qui a permis d'évaluer leurs expositions professionnelles à l'amiante. Un certain nombre de paramètres ont pu être déterminés : le niveau d'exposition maximum, l'année de première exposition, l'année de dernière exposition, la durée et l'indice d'exposition cumulée à l'amiante.

Le niveau d'exposition à l'amiante est divisé en 5 catégories :

- Exposition nulle ;
- Exposition faible ;
- Exposition intermédiaire basse ;
- Exposition intermédiaire haute ;
- Exposition forte.

Il s'appuie notamment sur le caractère direct, indirect ou passif de l'exposition, sur la classe d'exposition conforme aux recommandations du jury de la Conférence de consensus de 1999 (lignes continues sur la Figure 7) et est réajusté par les hygiénistes industriels d'après les informations obtenues grâce aux questionnaires (lignes discontinues sur la Figure 7). Pour chaque sujet, un niveau d'exposition est défini pour chacun de ses emplois et le niveau maximum de ceux-ci est retenu. Tous les sujets de la cohorte sont des sujets anciennement exposés et ont donc un niveau d'exposition non nul.

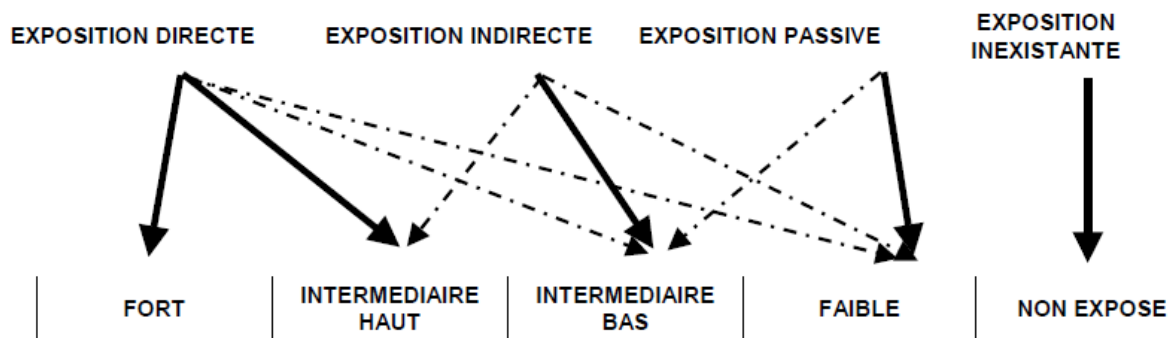


Figure 7 - Algorithme de classement de l'exposition à l'amiante. Cohorte ARDCO, 2003-2023.

Le niveau d'exposition permet de calculer l'IEC à l'amiante qui est exprimé en unités d'exposition x années, selon la formule suivante :

$$IEC = \sum_{i=1}^n l_i \times durée_i$$

$l_i$  désigne le coefficient affecté au niveau d'exposition de chaque emploi  $i$  : 0 pour un niveau nul ; 0,01 pour un niveau faible ; 0,1 pour un niveau intermédiaire bas ; 1 pour un niveau intermédiaire haut ; 10 pour fort ; durée <sub>$i$</sub>  désigne la durée de l'emploi avec  $i$  exprimée en années.

### 3.1.3. Diagnostic des plaques pleurales

Deux campagnes de dépistage par TDM additionnelles à celle proposée lors de l'inclusion des sujets ont été menées au sein de la cohorte en 2010-2012 et 2016-2018. A chacune des campagnes, les anomalies pleurales étaient repérées et l'évolution des plaques pouvaient être évaluées le cas échéant sur les examens successifs. Pour les trois campagnes, un protocole de réalisation et d'analyse

standardisé avait été rédigé. Les bordereaux de lecture pour chaque campagne sont présentés en Annexe 3, Annexe 4 et Annexe 5,. Le bordereau de lecture devait être complété par des radiologues experts chargés d'analyser les TDM. Chaque TDM était ainsi lu par deux radiologues experts, et par un troisième en cas de discordance des diagnostics. La lecture se faisait en aveugle de l'exposition à l'amiante des sujets. Les TDM de la première campagne étaient stockés majoritairement sur film et ceux des deux suivantes étaient majoritairement voire exclusivement stockés sur CD-Rom.

En ce qui concerne les plaques pleurales, leurs critères d'identification ont été établis selon l'Atlas iconographique tomодensitométrique des pathologies bénignes de l'amiante rédigé par Beigelman-Aubry C. et al. et correspondent à : une surélévation quadrangulaire en plateau, de densité tissulaire parfois calcifiée ou élevures pleurales non quadrangulaires et/ou à bord effilés, mais multiples et bilatérales. Lorsqu'elles sont de siège postérieur, ces images doivent persister en procubitus (116).

#### 3.1.4. Méthode de quantification des plaques pleurales

L'équipe Image et Son du Laboratoire Bordelais de Recherche en Informatique (LABRI) a développé un logiciel permettant la quantification semi-automatisée du volume des plaques pleurales à partir de TDM. Ce logiciel est inspiré des méthodes de segmentation préexistantes basées sur le calcul d'enveloppe convexe. Un masque des poumons est créé à partir d'une segmentation par seuillage sur les niveaux de gris des images du TDM. Une fermeture morphologique est ensuite appliquée afin de supprimer les « petits trous » de l'image et de délimiter au mieux les poumons : on obtient un masque des poumons. Puis l'enveloppe convexe de ce masque est calculée. L'enveloppe convexe d'un ensemble de points est le plus petit ensemble convexe qui les contient tous (Figure 8). Ainsi, en soustrayant le masque des poumons de son enveloppe convexe, on obtient une segmentation des plaques pleurales. Le logiciel est associé à des outils interactifs pour aider les lecteurs à éventuellement corriger manuellement les résultats, à calculer le volume d'une plaque ou de l'ensemble des plaques.

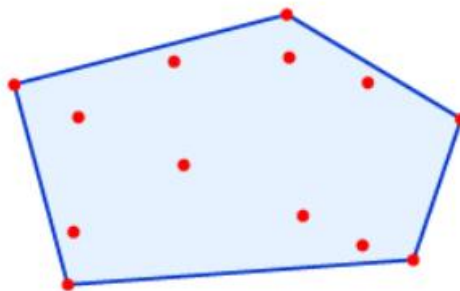


Figure 8 - Enveloppe convexe (bleue) de l'ensemble de points rouges

La segmentation manuelle a été évaluée et montre une très bonne reproductibilité intra-observateur et inter-observateur et a donc été considérée comme le gold standard pour l'entraînement d'une intelligence artificielle (IA). A partir d'un échantillon d'examen TDM sur lesquels les plaques pleurales ont été segmentées selon la méthode décrite précédemment et corrigées manuellement par des radiologues experts, une IA a été entraînée pour reconnaître automatiquement les plaques pleurales.

Un prétraitement de type Maximum Intensity Projection (MIP) a été réalisé sur les images des TDM. Cela consiste en la conservation des voxels (« pixels » de l'image 3D du TDM) ayant les valeurs les plus élevées donc la plus claire à l'image (exemple Figure 9 ). Un examen TDM comporte un grand nombre d'images et le temps de segmentation peut donc être élevé. De ce fait après le traitement MIP, plusieurs images ont été fusionnées afin d'en réduire le nombre et donc le temps d'exécution des segmentations. Une épaisseur de tranche de 5mm a été utilisée faisant ainsi passer le nombre d'images TDM de 300 à 60 (97). Le chevauchement entre la segmentation réalisée par l'IA et la segmentation manuelle (DICE), c'est-à-dire la similarité des pixels 2D entre les deux segmentations était bon (DICE = 0,63). Le DICE de similarité pour les plaques pleurales calcifiées était très bon (DICE = 0,82). La concordance 3D entre les volumes quantifiés par l'IA et ceux quantifiés manuellement était très bonne (CCC>0,98 IC95%=[0,96 ;0,99]).

Ainsi, dans la suite de ce travail, la quantification du volume des plaques pleurales a été réalisée à l'aide de l'IA précédemment décrite et systématiquement vérifiée et corrigée si besoin par des radiologues experts (97).

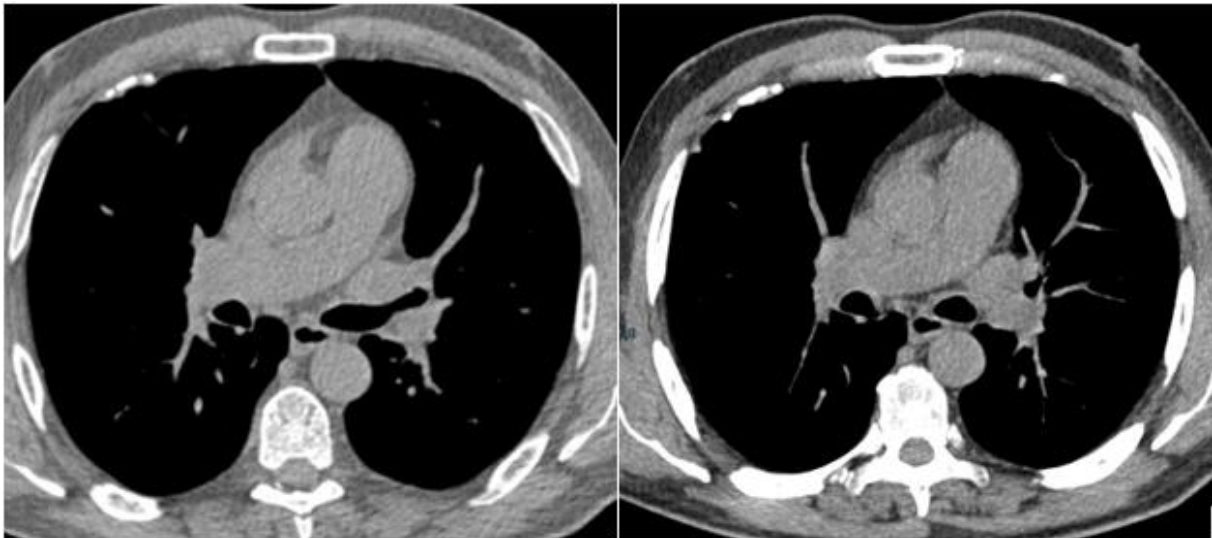


Figure 9 - Traitement MIP sur scanner thoracique : avant/après - I. Benlala

### 3.2. Relation entre l'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales

#### 3.2.1. Etat des connaissances : revue de la littérature

Des études ont cherché à déterminer les relations existantes entre les critères d'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales. Certaines études ont identifié le temps écoulé depuis le début de l'exposition comme un des critères majeurs d'exposition à l'amiante lié à la présence de plaques pleurales (117,118). Koskinen et al. ont montré grâce à des régressions univariées une association plus importante entre le temps écoulé depuis la première exposition et la présence de plaques pleurales qu'entre la durée d'exposition et la présence de plaques pleurales (119). Erlich et al. ont fait le même constat en réalisant des analyses multivariées (120). Dans cette étude, le temps écoulé depuis la première exposition semble également être un critère plus prédicteur de la présence de plaques pleurales que l'exposition cumulée à l'amiante. Finkelstein et al. ont dans leur étude montré que l'exposition cumulée à l'amiante était le paramètre d'exposition le plus associé aux plaques pleurales (121).

La majorité des études étudiant les relations entre l'exposition à l'amiante et les plaques pleurales et menées avant les années 1990 étaient basées sur des radiographies thoraciques. Or, comme nous l'avons vu en partie 2.2.3., l'examen TDM est un meilleur outil pour le diagnostic des plaques pleurales. Les données radiologiques peuvent donc être inexactes et conduire à l'inexactitude de la relation entre les facteurs d'exposition à l'amiante et la survenue des plaques pleurales.

L'objectif de cette revue de la littérature est de faire un état des lieux des connaissances sur la relation entre l'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales à partir des études dont le diagnostic des plaques pleurales a été réalisé à partir d'examens TDM.

##### 3.2.1.1. Méthodes

###### 3.2.1.1.1. Bases de données et équations de recherche

Deux bases de données bibliographiques ont été utilisées pour identifier les articles : Medline à partir de son interface PubMed et Scopus. Les bases de données ont été consultées le 15 janvier 2022. La sélection des articles a été limitée à ceux publiés en anglais ou en français et à partir de 1990. En effet, les études publiées avant étaient principalement basées sur des radiographies du thorax, alors que le TDM est reconnu comme l'examen le plus efficace pour le diagnostic des plaques pleurales.

Une recherche manuelle des listes de référence des articles inclus a été effectuée pour compléter les références.

Pour les relations entre l'exposition à l'amiante et les plaques pleurales, tous les enregistrements des deux bases de données bibliographiques ont été recherchés en utilisant les mots suivants : ["asbestos" and "pleura\*" and "plaque\*"] .

Les équations de recherche étaient les suivantes :

Medline :

*((pleura\* [Title/Abstract]) AND (plaque\* [Title/Abstract]) AND (asbestos [Title/Abstract]) AND ("1990"[Date - Publication] : "2022"[Date - Publication])) + Humans*

Scopus :

*TITLE-ABS-KEY (pleura\*) AND TITLE-ABS-KEY (plaque) AND TITLE-ABS-KEY (asbestos) AND PUBYEAR > 1989 AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Humans"))*

Les astérisques permettent d'utiliser la troncature pour remplacer un ou plusieurs caractères (par exemple, pleura\* inclura les résultats pour pleura, pleural etc.

#### 3.2.1.1.2. Critères d'inclusion

Les études ont été incluses dans cette revue si elles répondaient aux critères suivants : études concernant les humains, études publiées dans des revues à comité de lecture, études utilisant l'examen TDM pour le diagnostic des PP, quantifiant l'exposition à l'amiante à l'aide d'un calendrier professionnel ou de mesures réalisées sur le lieu de travail, étudiant la relation entre l'exposition à l'amiante et les plaques pleurales en rapportant l'association statistique avec une valeur de p ou un IC (95 %). Pour les études analysant la même population, l'article le plus récemment publié évaluant l'association statistique et répondant à tous les critères précédents a été inclus.

#### 3.2.1.1.3. Critères d'exclusion

Les études ne répondant pas aux critères d'inclusion ont été exclues : études animales, revues systématiques, rapports de cas, études portant sur la relation entre une exposition autre que l'amiante et les plaques pleurales ou entre l'amiante et une pathologie autre que les plaques pleurales. Les études basées sur des radiographies du thorax ou des autopsies pour le diagnostic des plaques pleurales ont été exclues.

#### 3.2.1.1.4. Processus de sélection

Les doublons d'articles identifiés dans les deux bases de données bibliographiques ont été supprimés. Les articles restants ont été examinés afin d'identifier ceux qui répondaient aux critères d'inclusion.

#### 3.2.1.1.5. Recueil des données

Les données suivantes ont été extraites de chaque étude incluse : premier auteur, année de publication, pays, population totale, méthode de collecte et d'identification de l'exposition, méthode de collecte des informations sur les plaques pleurales et nombre de diagnostics positifs, mesure d'association et ajustement. Dans le cas où plusieurs résultats étaient présentés, l'ensemble des résultats qui répondaient à la question de recherche a été recueilli. Les données ont été enregistrées dans un tableau de lecture. La qualité méthodologique des articles a été évaluée à l'aide de l'échelle STROBE

(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Les éléments de la liste de contrôle se concentrent sur la manière dont l'étude a été conçue, analysée et interprétée.

### 3.2.1.2. Résultats

#### 3.2.1.2.1. Sélection des articles

En utilisant la méthodologie précédente, 1 062 articles ont été identifiés : 751 à partir de Pubmed et 311 à partir de Scopus, dont 204 étaient des doublons et ont été supprimés. Après lecture des 858 articles restants, 7 ont été inclus dans cette étude.

Les différentes étapes de la sélection des études sont présentées dans le diagramme de flux (Figure 10). Par

La recherche additionnelle sur les listes de référence des articles inclus n'a pas révélé d'autres études pertinentes.

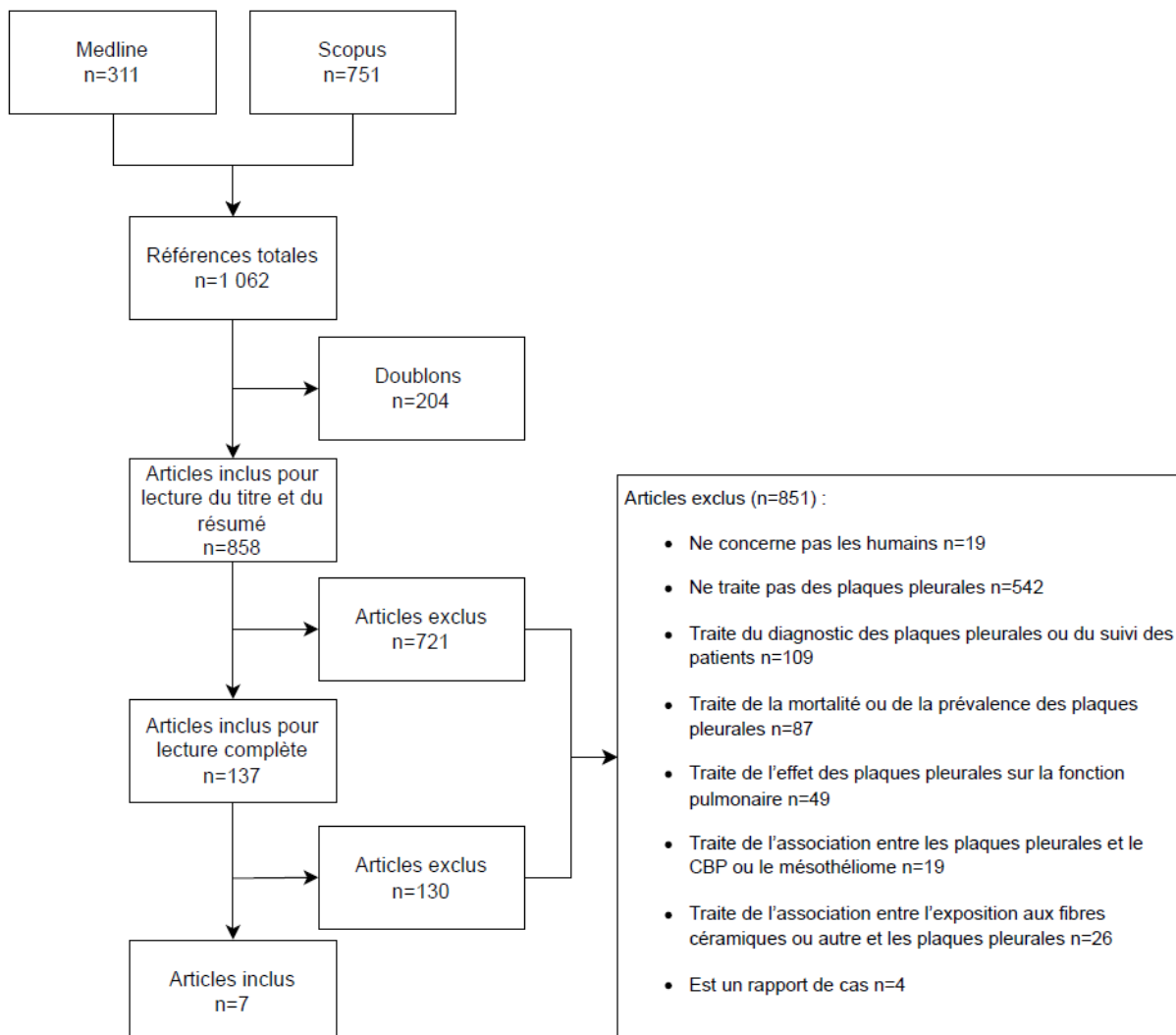


Figure 10 - Diagramme de flux de la sélection des études - Revue de la littérature

#### 3.2.1.2.2. Caractéristiques des études

Les articles inclus ont été publiés entre 1999 et 2016. Sur les 7 études sélectionnées, 5 ont été réalisées en Europe, une au Japon et une en Australie. Les études ont été principalement menées sur des populations de travailleurs exposés à l'amiante : des travailleurs en chantiers navals, des mineurs, des travailleurs en usines d'amiante ou des populations à l'exposition hétérogène. La plus grande population étudiée comprend 5 545 sujets et la plus petite 103 sujets. Les principales caractéristiques des études sont présentées dans le Tableau 8.

L'exposition à l'amiante des sujets a été recueillie à partir des calendriers professionnels dans 7 études et Yusa et al. l'ont associée à une autopsie ou à une biopsie (122). Van Cleemput et al. ont utilisé des informations provenant de la surveillance personnelle et de l'échantillonnage statique pour évaluer l'exposition à l'amiante (94).



Tableau 8 - Description des caractéristiques des études - Revue de la littérature

| Auteur<br>(Année)         | Pays      | Population                                                                                                  | Exposition à l'amiante                                                        |                                                                                                                           | Pleural plaques                                    |                      |
|---------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------|
|                           |           |                                                                                                             | Collecte des données                                                          | Evaluation de l'exposition                                                                                                | Collecte des données                               | Diagnostics positifs |
| Murray<br>(2016)(89)      | Australie | 906 travailleurs retraités d'une mine de crocidolite ou ex-résidents de la ville de la mine                 | Calendrier professionnel                                                      | Estimé pour chaque emploi à partir de mesure et d'une expertise                                                           | TDM avec simple lecture                            | 580                  |
| Yusa<br>(2015)(122)       | Japon     | 207 sujets avec cancer primitif du poumon et exposition probable ou confirmée à l'amiante                   | Biopsie ou autopsie                                                           | Nombre de corps asbestosiques par g de tissu sec (PABC)                                                                   | TDM avec double lecture, consensus si discordances | 131                  |
| Eisenhawer<br>(2014)(64)  | Allemagne | 196 sujets ayant une exposition suspectée à l'amiante, travailleurs dans le domaine de l'énergie électrique | Calendrier professionnel (auto-questionnaire)                                 | Analyse par un logiciel (sur la base des données de mesure de l'amiante dans différents environnements de travail/tâches) | TDM avec double lecture, consensus si discordances | 112                  |
| Ameille<br>(2012)(86)     | France    | 103 mécaniciens automobiles                                                                                 | Calendrier professionnel                                                      | Non précisé                                                                                                               | TDM avec double lecture, consensus si discordances | 5                    |
| Mastrangelo<br>(2009)(65) | Italie    | 722 travailleurs retraités exposés à l'amiante                                                              | Calendrier professionnel (questionnaire administré par un médecin du travail) | Matrices or connaissances d'experts                                                                                       | TDM, protocole standardisé                         | 187                  |
| Paris<br>(2009)(63)       | France    | 5545 travailleurs retraités exposés à l'amiante                                                             | Calendrier professionnel (auto-questionnaire)                                 | Hygiénistes industriels                                                                                                   | TDM, protocole standardisé, simple lecture         | 882                  |
| Soulat<br>(1999)(123)     | France    | 170 employés d'une usine dans laquelle des silo étaient isolés avec de l'amiante                            | Calendrier professionnel                                                      | Critères définis [Pairon 1994 (124)]                                                                                      | TDM                                                | 56                   |

Tableau 9 - Résultats des études incluses dans la revue de la littérature - Association entre l'exposition à l'amiante et présence de plaques pleurales

| Auteur (Année)                | Association                                                               | Mesure d'association                                     | Ajustement                |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Murray (2016)</b> (89)     | Exposition cumulée à l'amiante (fibre/ml x année) / PP score <sup>1</sup> | OR = 0,074 [IC95% 0,048 ; 0,099]                         |                           |
| <b>Yusa (2015)</b> (122)      | PABC <sup>2</sup> (log10) / Classe de PP <sup>3</sup>                     | OR = 3,02 [IC95% 2,15 ; 4,34]                            |                           |
|                               | Durée d'exposition à l'amiante (année) / Classe de PP <sup>3</sup>        | OR = 0,99 [IC95% 0,97;1,02]                              | Âge                       |
|                               | Temps depuis la première exposition (année) / Classe de PP <sup>3</sup>   | OR = 1,03 [IC95% 0,99 ; 1,07]                            |                           |
| <b>Eisenhawer (2014)</b> (64) | Exposition cumulée à l'amiante (fibres/année) / Présence de PP            | OR <sub>≥25f/an VS ≤1f/an</sub> = 2,54 [IC95% 1,12;5,76] | Tabac et âge              |
|                               | Exposition cumulée à l'amiante (fibres/année) / Présence de PP            | OR <sub>≥25 VS ≤1</sub> = 2,09 [IC95% 0,90 ; 4,82]       |                           |
|                               | Temps depuis la première exposition (10 années) / Présence de PP          | OR = 1,61 [1,07;2,41]                                    | Tabac                     |
|                               | Exposition cumulée à l'amiante (fibres/année) / Présence de PP            | OR <sub>≥25 VS ≤1</sub> = 2,09 [IC95% 0,90 ; 4,83]       |                           |
| <b>Ameille (2012)</b> (86)    | Temps depuis la première exposition (années) / Présence of PP             | OR = 1,1 [IC95% 0,9;1,4]                                 | Âge, tabac et antécédents |
|                               | Durée d'exposition à l'amiante (années) / Présence de PP                  | OR = 1,2 [IC95% 1,0;1,4]                                 | de maladies respiratoires |

<sup>1</sup> PP score : Score prenant en compte la fraction de circonférence des plaques par rapport à la cage thoracique et leur épaisseur, vaut 0 chez les sujets sans PP

<sup>2</sup> PABC : pulmonary asbestos bodies concentration = concentration en corps asbestosiques par g de tissu sec

<sup>3</sup> Classe de PP : classe 0, absence de plaques ; classe 1, présence sur moins d'un quart de la paroi thoracique ; classe 2, présence sur plus d'un quart de la paroi thoracique

Tableau 8 - Résultats des études incluses dans la revue de la littérature - Association entre l'exposition à l'amiante et présence de plaques pleurales (suite)

|                               |                                                                      |                                                                                                                                                                              |                                     |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Mastrangelo (2009)(65)</b> | Temps depuis la première exposition (années) / Présence de PP        | OR <sub>27-30</sub> vs ≤25 = 3,64 [IC95% 2,17 ; 6,11]<br>OR <sub>31-33</sub> vs ≤25 = 2,48 [IC95% 1,45 ; 4,25]<br>OR <sub>≥34</sub> vs ≤25 = 2,96 [IC95% 1,73 ; 5,08]        | Âge et tabac                        |
|                               | Exposition cumulée à l'amiante (fibres/ml x année) / Présence de PP  | OR <sub>8-42</sub> vs ≤8 = 1,15 [IC95% 0,67 ; 1,98]<br>OR <sub>43-159</sub> vs ≤8 = 1,99 [IC95% 1,20 ; 3,28]<br>OR <sub>≥160</sub> vs ≤8 = 3,15 [IC95% 1,93 ; 5,13]          |                                     |
|                               | Durée d'exposition à l'amiante (années) / Présence de PP             | OR <sub>13-18</sub> vs <12 = 1,34 [IC95% 0,84;2,14]<br>OR <sub>19-23</sub> vs <12 = 1,36 [IC95% 0,83;2,12]<br>OR <sub>≥24</sub> vs <12 = 1,57 [IC95% 0,98;2,50]              |                                     |
|                               | Niveau maximum d'exposition à l'amiante (fibres/ml) / Présence de PP | OR <sub>1,35</sub> vs <1,35 = 1,37 [IC95% 0,59 ; 3,18]<br>OR <sub>13,5</sub> vs <1,35 = 2,02 [IC95% 1,40 ; 6,48]<br>OR <sub>&gt;13,5</sub> vs <1,35 = 4,79 [IC95% 2,02;11,3] |                                     |
| <b>Paris (2009)(63)</b>       | Temps depuis la première exposition (années) / Présence de PP        | OR <sub>37-42</sub> vs <37 = 1,04 [IC95% 0,81;1,33]<br>OR <sub>42-48</sub> vs <37 = 1,16 [IC95% 0,92;1,45]<br>OR <sub>48-72</sub> vs <37 = 2,02 [IC95% 1,60 ; 2,55]          | Tabac et indice de masse corporelle |
|                               | Exposition cumulée à l'amiante (unité/année) / Présence de PP        | OR <sub>30-52</sub> vs <30 = 1,26 [IC95% 0,99;1,58]<br>OR <sub>52-70</sub> vs <30 = 1,45 [IC95% 1,16;1,82]<br>OR <sub>70-100</sub> vs <30 = 1,49 [IC95% 1,18;1,89]           |                                     |

Tableau 8 - Résultats des études incluses dans la revue de la littérature - Association entre l'exposition à l'amiante et présence de plaques pleurales (fin)

|                           |                                                               |                                                                                                                                                                  |                                     |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Paris (2009)(63)</b>   | Niveau maximum d'exposition à l'amiante / Présence de PP      | OR modéré VS faible=1,59 [IC95% 0,81;3,12]<br>OR fort VS faible=2,83 [IC95% 1,46; 5,40]                                                                          |                                     |
|                           | Temps depuis la première exposition (années) / Présence de PP | OR <sub>37-42</sub> VS <37= 1,09 [IC95% 0,86;1,39]<br>OR <sub>42-48</sub> VS <37 = 1,25 [IC95% 1,01;1,55]<br>OR <sub>48-72</sub> VS < 37= 2,20 [IC95% 1,48;5,40] | Tabac et indice de masse corporelle |
| <b>Soulat (1999)(123)</b> | Durée d'exposition à l'amiante (années) / Présence de PP      | (p<0,05)                                                                                                                                                         |                                     |
|                           | Intensité de l'exposition / Présence de PP                    | (p>0,01)                                                                                                                                                         |                                     |

### 3.2.1.2.3. Résultats des études

Les critères d'exposition à l'amiante principalement étudiés sont la durée d'exposition, l'exposition cumulée, le niveau d'exposition maximal et le temps écoulé depuis la première exposition (TSFE). Les résultats des études sont présentés dans le Tableau 9 .

Le TSFE a été décrit comme associé de manière significative à la présence de plaques pleurales dans trois études, tandis qu'une étude n'a pas trouvé d'effet significatif de ce paramètre. Eisenhower et al. ont montré un effet linéaire et significatif de l'augmentation de 10 ans du TSFE sur la présence de plaques pleurales chez des travailleurs du secteur de l'électricité : OR=1,61 [IC95% 1,07 ; 2,41] ajusté sur l'IEC à l'amiante et le statut tabagique (64). Paris et al. ont décrit un effet significatif non linéaire du TSFE sur la présence de PP : OR<sub>48-72 VS 0-37 ans</sub> = 2,02 [IC95% 1,60 ; 2,55] dans une cohorte d'anciens travailleurs exposés à l'amiante, ajusté sur le statut tabagique et l'indice de masse corporel (IMC) (63). Mastrangelo et al. ont rapporté un effet significatif non linéaire du TSFE sur la présence de PP : OR<sub>27-30 VS ≤26ans</sub> = 3,64 [IC95% 2,17 ; 6,11] ajusté sur l'âge et le statut tabagique (65). Dans une étude portant sur des travailleurs du secteur des transports faiblement exposés à l'amiante, Ameille et al. n'ont pas trouvé cette association (p=0,56)(86).

Dans l'étude de Yusa et al. les plaques pleurales étaient classées selon leur présence et leur extension (classe 0 : absence de plaques ; classe 1 : présence sur moins d'un quart de la paroi thoracique ; classe 2 : présence sur plus d'un quart de la paroi thoracique). Dans cette étude, la durée d'exposition à l'amiante n'a pas été retrouvée comme associée avec l'étendue des plaques pleurales, après ajustement sur l'âge, le nombre de corps asbestosiques dans les poumons et le TSFE : OR = 0,99 [IC95% 0,97;1,02] (122). L'étude de Mastrangelo et al n'a pas montré non plus d'effet significatif de la durée d'exposition sur la présence de plaques pleurales (65). Ameille et al. ont montré une association linéaire non significative entre la durée d'exposition (en année) à l'amiante et la présence de plaques pleurales après ajustement sur l'âge, le statut tabagique et les maladies respiratoires : OR=1,2 [IC95%1,0 ; 1,4]. Enfin, dans l'étude de Soulat et al. une association linéaire entre la durée d'exposition et la présence de plaques pleurales (p<0,05) a été trouvée (123).

En ce qui concerne l'exposition cumulée à l'amiante, Mastrangelo et al. ont montré un effet non linéaire significatif de l'IEC à partir de 43 f/ml-années par rapport à 8f/ml-années ajusté sur l'âge et le statut tabagique : OR<sub>43-159 VS ≤ 8 f/ml-année</sub> = 1.99 [IC95% 1,20 ; 3,28] et OR<sub>≤160 VS ≤ 8 f/ml-année</sub> = 3,15 [IC95% 1,93 ; 5,13] (65). Murray et al. ont étudié la relation entre l'IEC et un score de plaque prenant en compte la fraction de circonférence des plaques par rapport à la taille de la cage thoracique et leur épaisseur, et qui valait 0 chez les sujets sans PP. Ils ont montré que pour l'augmentation d'une unité de l'exposition à l'amiante en f/ml-année, le score de plaque augmentait de 0,074 [IC95% 0,048;0,099] (89). Eisenhower et al. ont rapporté un effet significatif de l'IEC sur les probabilités de PP pour une exposition supérieure à 25 fibres/ml-année par rapport à 1 fibre/ml-année, après ajustement pour le tabagisme et l'âge(64). Cependant, dans cette étude, cet effet n'a pas été retrouvé dans les analyses incluant des variables temporelles telles que le TSFE ou la durée d'exposition. Enfin, Ameille et al n'ont pas trouvé d'association statistique entre l'IEC à l'amiante et la présence de plaques pleurales (p=0,26)(86).

Paris et al. ont décrit une association significative du niveau d'exposition à l'amiante sur la présence de plaques pleurales chez les sujets ayant une exposition « forte » par rapport à ceux ayant une exposition « faible » après ajustement sur le TSFE, le statut tabagique et l'IMC: OR<sub>fort VS faible</sub>= 2,83 [IC95% 1,46 ; 5,40] (63). Mastrangelo et al. ont rapporté un effet significatif du niveau d'exposition maximal pour les valeurs supérieures ou égales à 13,5 fibres/mL par rapport aux valeurs inférieures à 1,35 fibres/mL : OR<sub>13.5 VS <1.35fibres/mL</sub>= 2.02 [IC95% 1,40 ; 6,48] et OR<sub>>13.5 VS <1.35 fibres/mL</sub>= 4,79 [IC95% 2,02 ; 11,3](65).

### 3.2.1.3. Discussion

Parmi les études sélectionnées, 4 concernaient des populations homogènes : l'étude d'Ameille et al. concernait des mécaniciens automobiles (86), Eisenhower et al. ont étudié des travailleurs dans le domaine de l'énergie électrique (64), Murray et al. des travailleurs retraités et des ex-résidents d'une ville minière (89) et Soulat et al. des employés d'une usine de production d'engrais dans laquelle des silos contenant des distillateurs étaient isolés avec de l'amiante en vrac (123). Les études de Mastrangelo et al, et Paris et al. concernaient des populations de retraités exposés à l'amiante dans divers domaines d'activité (63,65). Yusa et al. ont travaillé sur des sujets exposés à l'amiante présentant un cancer broncho-pulmonaire primitif (122). Ainsi, les résultats retrouvés dans chacune des études peuvent être spécifiques à chacune des populations et non transposables à des populations différentes.

La majorité des études ont évalué l'exposition à l'amiante à partir du calendrier professionnel des sujets recueilli à l'aide de questionnaires administrés en face à face ou d'auto-questionnaires. Cette méthode de recueil, bien qu'adaptée aux études rétrospectives, est sujette au biais de mémorisation des sujets qui doivent indiquer leur historique d'emploi complet concernant leur vie entière. De plus, les méthodes d'analyse de ces calendriers professionnels diffèrent selon les études. Certaines études se sont basées sur des matrices emploi-expositions ou des données d'exposition par emploi (64,65,89). Ces méthodes ne permettent pas de tenir compte de la variabilité de l'exposition possible pour un même emploi et pour une même tâche effectuée dans différentes conditions et différents environnements. Ces méthodes peuvent mener à des biais de classement. L'aide d'experts a cependant été sollicitée dans plusieurs études afin de minimiser ces risques (65,89) et Paris et al. ont fait appel à des hygiénistes industriels afin d'évaluer l'ensemble des calendriers professionnels (63). Yusa et al. ont évalué l'exposition à l'amiante à partir des corps asbestosiques pulmonaires recueillis lors de biopsie et d'autopsie. Cette méthode ne permet pas de rendre compte de l'exposition totale à l'amiante, les corps asbestosiques étant surtout induits par l'exposition aux amphiboles (125,126). La méthode d'évaluation de l'exposition à l'amiante à partir des calendriers professionnels n'était pas renseignée dans l'étude de Ameille et al. (86).

En ce qui concerne le diagnostic des plaques pleurales, la majorité des études avaient un protocole standardisé de réalisation des TDM et dans 3 études les TDM bénéficiaient d'une double lecture avec consensus en cas de désaccord. Ces méthodes permettent de minimiser les erreurs de classement. Il est cependant possible que les sujets ayant des plaques pleurales peu visibles car peu étendues par exemple, aient été classés à tort comme n'ayant pas de plaques pleurales. Ce biais peut être différentiel

si ce type de plaques survient plus particulièrement chez les sujets ayant une exposition à l'amiante faible ou un TSFE court.

Cette revue de la littérature suggère que le TSFE et l'IEC sont les critères les plus régulièrement prédicteurs de la survenue de plaques pleurales.

En ce qui concerne le TSFE, deux études ont montré un effet non linéaire sur la présence de plaques pleurales. Mastrangelo et al. ont étudié cette relation ajustée sur l'âge et le statut tabagique et ont montré un effet significatif à partir de 27 ans après l'exposition en comparaison à un TSFE inférieur ou égal à 25 ans (65). Paris et al. ont étudié cette relation ajustée sur l'IMC, le statut tabagique et l'IEC dans un premier modèle ce qui a montré un effet significatif du TSFE à partir de 48 ans en comparaison à un TSFE inférieure à 37 ans (63). Dans un second modèle comprenant, l'IMC, le statut tabagique et le niveau d'exposition à l'amiante, l'effet du TSFE était significatif à partir de 42 ans en comparaison à un TSFE inférieur à 37 ans. Une étude, celle d'Eisenhawer et al. a retrouvé une association linéaire entre le TSFE et la présence de plaques pleurales ajusté sur l'IEC et le statut tabagique (64). Dans le protocole d'analyse des données de cette étude, rien n'indique qu'une autre forme de relation ait été recherchée. Les auteurs ont choisi de ne pas prendre en compte l'âge pour des raisons de colinéarité des variables temporelles, ceci ayant pu surestimer l'effet du TSFE. Ameille et al. n'ont pas retrouvé d'effet significatif du TSFE sur la présence de plaques pleurales ajusté sur l'âge, le statut tabagique et les maladies respiratoires (86). Cette étude était basée sur une population à l'effectif relativement faible parmi laquelle seuls 5 sujets avaient des plaques pleurales ce qui a pu rendre difficile la mise en évidence d'associations statistiques. La faible prévalence des plaques pleurales dans cette population est en faveur d'une faible exposition à l'amiante chez la majorité de ces sujets. De plus, les sujets étaient tous mécaniciens automobiles et cette étude se rapporte donc plus particulièrement à l'étude de l'effet du chrysotile. A contrario, dans les études de Paris et al. (63) et Eisenhawer et al. (64), les populations avaient des expositions à l'amiante hétérogènes en termes de types de fibres puisqu'il s'agissait de sujets provenant de différents secteurs d'activités. Yusa et al. n'ont pas trouvé d'association significative entre le TSFE et la présence de plaques pleurales cependant l'étendue des plaques pleurales (présence sur plus ou moins d'un quart de la paroi thoracique) était également prise en compte et a pu complexifier la mise en évidence d'une association (122). De plus, les sujets de cette étude devaient avoir subi une biopsie ou une autopsie et étaient donc des sujets avec des profils pathologiques particuliers.

En ce qui concerne l'exposition cumulée à l'amiante, dans l'étude de Murray et al. une relation linéaire a été décrite avec un score de plaques pleurales prenant en compte leur présence mais aussi leur étendue (89). Yusa et al. ont réparti les plaques pleurales en classe en fonction de leur étendue également mais n'ont pas étudié l'effet de l'IEC (122). En revanche, ils ont étudié le nombre de corps asbestosiques pulmonaires qui ont la particularité de se former plus fréquemment après une exposition aux amphiboles qu'après une exposition au chrysotile et qui est un indicateur approximatif de l'exposition cumulée à l'amiante. Ils ont retrouvé une association linéaire significative entre le nombre de corps asbestosiques pulmonaires et la présence et l'étendue des plaques pleurales. Mastrangelo et al. ont identifié une relation non linéaire significative entre l'IEC et la présence de plaques pleurales à

partir de 43 fibres/ml-années par rapport à moins de 8 fibres/ml-années cependant cette étude n'était pas ajustée sur d'autres paramètres d'exposition à l'amiante (65). Eisenhower et al. ont trouvé un effet non linéaire significatif de l'IEC sur la présence de plaques pleurales ajusté sur l'âge et le statut tabagique à partir de 25 fibres/ml-années par rapport à moins d'une fibre/ml-années (64). Cependant cet effet n'était plus significatif lorsque le TSFE était ajouté au modèle de même que lorsque la durée d'exposition à l'amiante l'était. Ainsi, dans cette étude les variables temporelles semblent être de meilleurs prédicteurs de la survenue de plaques pleurales que l'IEC. En revanche dans l'étude de Paris et al. l'IEC est significativement associé à la présence de plaques pleurales ajusté sur le TSFE pour des valeurs supérieures à 52 unités-années par rapport à une exposition inférieure à 30 unités-années (63).

Cette revue de la littérature a permis grâce à son algorithme de recherche assez large et comprenant les mots clés principaux une identification présumée exhaustive des études concernant la relation entre l'exposition à l'amiante et les plaques pleurales à partir d'examen TDM. Les bases de données consultées sont parmi celles ayant le plus de références dans le domaine de l'épidémiologie. Nous pouvons cependant noter que la revue de la littérature a été réalisée en simple lecture et il est possible que certaines études aient été manquées. Les résultats des études laissent penser qu'il n'y a pas de biais de publication sur le sujet d'intérêt car plusieurs études publiées faisaient état de relations non significatives.

Compte tenu de la grande hétérogénéité des études, le résumé des résultats doit être interprété avec prudence mais l'ensemble de ces résultats montre qu'il subsiste des discordances entre les résultats des études menées à partir d'examen TDM. En particulier, il semble nécessaire de préciser la forme des relations existant entre le TSFE, l'IEC et la présence de plaques pleurales.

### 3.2.2. Etude sur les données de la cohorte ARDCO

Comme nous l'avons décrit en partie 3.2.1, de nombreuses études basées sur des radiographies du thorax ont montré une association positive entre la présence de plaques pleurales et l'intensité de l'exposition ou l'exposition cumulée à l'amiante avec des discordances entre certaines études. La tomodensitométrie thoracique à haute résolution est considérée comme l'outil le plus spécifique et le plus sensible pour le diagnostic des plaques pleurales mais y a moins d'études basées sur le TDM qui examinent les mêmes associations et des discordances persistent entre certaines de ces études.

En 2009, Paris et al. ont rapporté un effet non linéaire significatif du TSFE et de l'indice d'exposition cumulée à l'amiante (IEC) sur la présence de plaques pleurales dans une étude de cohorte française de sujets exposés à l'amiante chez qui le diagnostic des plaques pleurales était basé sur des TDM scotckés sur film ou CD-Rom et retenu par le radiologue ayant fait l'examen (63). La présente étude rapporte de nouvelles données, basées sur le suivi de la même cohorte avec plusieurs campagnes de TDM et une caractérisation améliorée des plaques pleurales fondée sur une double lecture par des radiologues experts. Cette étude propose également une modélisation des variables quantitatives par des polynômes fractionnaires.



Ainsi, l'objectif de l'étude est d'étudier la relation entre les paramètres d'exposition à l'amiante et les plaques pleurales en utilisant les données de la cohorte ARDCO, cohorte de travailleurs retraités exposés professionnellement à l'amiante pour lesquels le diagnostic des plaques pleurales est basé sur un examen TDM interprété par des experts.

Cette étude a fait l'objet d'un article soumis au journal Occupational and Environmental Medicine en avril 2023 (Annexe 1).

### 3.2.2.1. Méthodes

#### **Sélection de la population**

Les sujets de la cohorte ARDCO ayant au moins un TDM disponible stocké sur CD-ROM et aucune valeur manquante sur les variables d'exposition à l'amiante d'intérêt et le statut tabagique sont inclus. Les TDM stockés sur film ont été exclus car de moins bonne qualité.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées dans le sous-groupe des hommes.

#### **Collecte des données**

Les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, secteur d'activité...) et le statut tabagique ont été extraits des questionnaires administrés à l'inclusion des sujets dans la cohorte.

#### **Diagnostic des plaques pleurales**

Les plaques pleurales ont été diagnostiquées selon la méthode décrite en partie 3.1.3.

Si un sujet disposait de plusieurs TDM, le premier indiquant la présence de plaque(s) pleurale(s) était sélectionné pour l'étude. Pour un sujet ne présentant pas de plaques pleurales, le dernier TDM disponible a été sélectionné.

#### **Evaluation de l'exposition à l'amiante**

Les variables d'exposition à l'amiante ont été évaluées selon les méthodes décrites en partie 3.1.2. Le temps depuis la première exposition (TSFE) a été défini comme le temps écoulé entre la première année d'exposition à l'amiante et la date du TDM considéré pour chaque sujet. Le temps depuis la dernière exposition (TSLE) a été défini comme le temps écoulé entre la dernière année d'exposition à l'amiante et la date du TDM considéré pour chaque sujet.

#### **Analyses statistiques**

La relation entre les paramètres d'exposition professionnelle à l'amiante et la présence de plaques pleurales a été estimée à l'aide de modèles de régression logistique ajustés sur l'âge au moment de l'examen TDM en années et sur le statut tabagique à l'inclusion dans la cohorte classé comme suit : jamais fumeur, ex-fumeur (ayant arrêté depuis au moins 1 an), et fumeur actuel.

Dans le modèle I, les paramètres inclus pour l'exposition professionnelle à l'amiante étaient l'IEC et le TSFE. Dans le modèle II, les paramètres d'exposition à l'amiante étaient le niveau maximum

d'exposition et le TSFE. Les modèles III et IV étaient respectivement les mêmes que les modèles I et II, auxquels la variable TSLE a été ajoutée.

Pour l'association entre le TSFE, le TSLE, l'âge et l'IEC, et la présence de plaques pleurales, l'hypothèse nulle de linéarité a été testée et le modèle le mieux ajusté a été sélectionné. À cette fin, nous avons utilisé des modèles de régression incluant des polynômes fractionnaires. Les polynômes fractionnaires permettent de modéliser l'effet d'une variable continue (i.e TSFE, TSLE, âge et IEC) sur l'évènement (i.e présence de plaques pleurales) par une fonction polynomiale fractionnaire non linéaire si nécessaire (127). Cette méthode de modélisation est plus robuste que la catégorisation des variables quantitatives ou que la non vérification de l'hypothèse de linéarité.

Les polynômes fractionnaires, introduits dans les années 1990 et popularisés par P. Royston et al. sont une extension des polynômes ordinaires dans lesquels les puissances sont comprises dans un ensemble prédéfini de valeurs  $S = \{-2; -1; 0,5; 0; 0,5; 1; 2; 3\}$ . Par convention la puissance 0 correspond à  $\ln(x)$ . Bien que restreint, cet ensemble est suffisant pour modéliser la quasi-totalité des situations rencontrées en pratique. Le nombre de termes compris dans le polynôme fractionnaire est appelé ordre ou degré et en général, il n'est pas nécessaire de considérer des degrés supérieurs à 2 pour représenter de façon satisfaisante la relation entre une variable continue  $x$  et un outcome  $Y$ . Ainsi, Dans cette étude, des polynômes fractionnaires de degré 2 maximum ont été utilisés.

La transformation d'une variable  $x$  sous forme de polynôme fractionnaire de degré 2 (noté PF2) s'écrit (127) :

$$PF2(p1,p2) = \beta_0 + \beta_1 x^{p1} + \beta_2 x^{p2} \quad \text{si } p1 \neq p2$$

$$PF2(p1,p2) = \beta_0 + \beta_1 x^{p1} + \beta_2 x^{p1} \log(x) \quad \text{si } p1 = p2$$

Dans tous les modèles, 10 ans a été utilisé comme valeur de référence pour le TSFE, 0 année a été utilisé comme référence pour le TSLE, et 25 unités-années a été la valeur de référence pour l'IEC. Ces valeurs de référence correspondent à une valeur approximative du minimum observé dans notre population d'étude.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.6.1.

### 3.2.2.2. Résultats

#### 3.2.2.2.1. Résultats de l'analyse principale

##### **Sélection de la population**

Sur les 14 218 sujets inclus dans la cohorte ARDCO, 5 808 sujets avaient au moins un examen tomodensitométrique stocké sur CD-ROM. Les sujets dont les données sur le tabagisme étaient incomplètes ( $n=416$ ) ont été exclus de l'analyse. Ainsi, 5 392 sujets ont été inclus dans l'étude (Figure 11).

## Analyse descriptive

Les caractéristiques des sujets de l'étude sont présentées dans le Tableau 10. L'âge moyen au moment du scanner HRCT était de 66,9 ans. La majorité des sujets (95,7 %) étaient des hommes et la plupart d'entre eux étaient d'anciens fumeurs (64,2 %). En ce qui concerne l'exposition à l'amiante, pour la majorité des sujets (43,0 %) un niveau d'exposition maximal « intermédiaire haut » a été estimé. Les sujets atteints de PP avaient un IEC moyen à l'amiante deux fois plus élevé que les autres (104,9 vs. 55,2 unités-années). De plus, 44,8 % des sujets avec PP avaient un niveau d'exposition maximal « élevé », alors que seulement 22,8 % des sujets sans PP avaient un niveau d'exposition maximal " élevé " à l'amiante. Le temps moyen écoulé depuis la première exposition était de 47,4±8,7 ans.

La prévalence des PP parmi les 5 392 sujets était de 25 % (n = 1 348), atteignant 39,6 % parmi les sujets ayant un niveau d'exposition maximal " élevé ".

Tableau 10 - Caractéristiques socio-démographiques et d'exposition à l'amiante de la population d'étude - Etude entre l'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales – Etude principale (n=5 392)

| Characteristics                                                                       | Tous les sujets<br>(n=5 392) | PP+ <sup>1</sup><br>(n=1 348) | PP- <sup>2</sup><br>(n=4 044) |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Âge au TDM (années), moyenne±écart-type</b>                                        | 66,9±7,2                     | 67,2±6,6                      | 66,9±7,4                      |
| <b>Sexe</b>                                                                           |                              |                               |                               |
| <i>Homme</i>                                                                          | 5 160 (95,7%)                | 1 320 (97,9%)                 | 3 840 (95,0%)                 |
| <i>Femme</i>                                                                          | 232 (4,3%)                   | 28 (2,1%)                     | 204 (5,0%)                    |
| <b>Niveau maximum d'exposition à l'amiante</b>                                        |                              |                               |                               |
| <i>Faible</i>                                                                         | 232 (4,3%)                   | 22 (1,6%)                     | 210 (5,2%)                    |
| <i>Intermédiaire bas</i>                                                              | 1 318 (24,4%)                | 193 (14,3%)                   | 1 125 (27,8%)                 |
| <i>Intermédiaire haut</i>                                                             | 2 316 (43,0%)                | 529 (39,2%)                   | 1 787 (44,2%)                 |
| <i>Fort</i>                                                                           | 1 526 (28,3%)                | 604 (44,8%)                   | 922 (22,8%)                   |
| <b>IEC<sup>3</sup> à l'amiante (unité-année), moyenne±écart-type</b>                  | 67,7±102,8                   | 104,9±122,9                   | 55,2±91,9                     |
| <b>Temps depuis la première exposition à l'amiante (années), moyenne±écart-type</b>   | 47,4±8,7                     | 48,4±7,6                      | 47,1±9,1                      |
| min — max                                                                             | 8 — 74                       | 9 — 74                        | 8 — 74                        |
| <b>Temps depuis la dernière exposition à l'amiante (années), moyenne ± écart-type</b> | 15,0±9,9                     | 14,3±9,8                      | 15,3±9,9                      |
| min — max                                                                             | 0 — 62                       | 0 — 54                        | 0 — 62                        |
| <b>Statut tabagique</b>                                                               |                              |                               |                               |
| <i>Fumeur</i>                                                                         | 412 (7,6%)                   | 99 (7,3%)                     | 323 (7,7%)                    |
| <i>Ex-fumeur</i>                                                                      | 3 463 (64,2%)                | 951 (70,5%)                   | 2 512 (62,1%)                 |

<sup>1</sup> PP+ : Sujets ayant des plaques pleurales – <sup>2</sup> PP- : Sujets n'ayant pas de plaques pleurales – <sup>3</sup> IEC : indice cumulé d'exposition

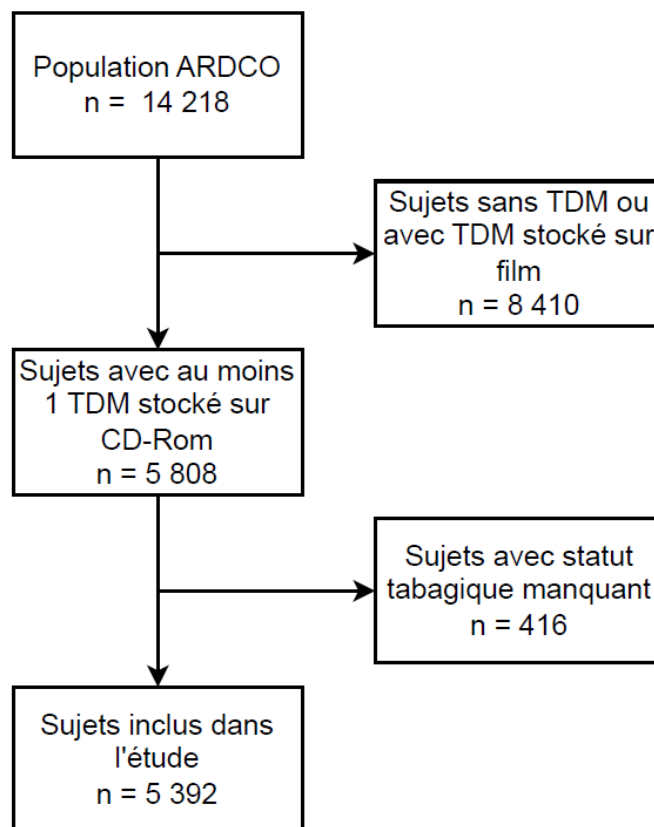


Figure 11 - Diagramme de flux de sélection de la population d'étude - Relation entre l'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales – Etude principale

### Analyses multivariées

Les résultats des analyses multivariées montrent que tous les paramètres d'exposition à l'amiante étudiés sont associés à la présence de PP (Tableau 11).

Un effet non linéaire de l'âge, du TSFE, du TSLE et de l'IEC sur la présence de PP a été observé et donc modélisé à l'aide de polynômes fractionnaires dans chaque modèle :

- Age : PF2(-2 ; -2)
- TSFE : PF2(2 ; 2)
- TSLE : PF2(1 ; 2)
- IEC : PF2(0,5 ; 1)

Le modèle I montre que le TSFE et l'IEC sont significativement et indépendamment associés à la prévalence des PP, après ajustement sur l'âge et le statut tabagique.

Plus précisément, le modèle I montre que la probabilité de présence de plaques pleurales augmente avec l'IEC et atteint un maximum pour des valeurs d'environ 300 unités-années : OR<sub>300</sub> VS 25 unités-années = 2,55 [IC95% 2,17 ; 2,99]. Pour les valeurs supérieures à 300 unités-années, les rapports de cotes de PP semblent rester à peu près constants (Figure 12).

Le modèle I montre également que la probabilité de présence de plaques pleurales augmente avec le TSFE jusqu'à environ 50 ans : OR<sub>50</sub> VS 10 ans = 8,22 [IC95% 3,18 ; 21,26] (Figure 13).

Le modèle II montre que le TSFE et les niveaux maximaux d'exposition à l'amiante « intermédiaire haut » et « élevé » (référence « faible ») sont également associés de manière significative et indépendante à la prévalence des PP, ajusté sur l'âge et le statut tabagique. L'effet du TSFE sur la présence de PP est similaire au modèle I (figure présentée en Annexe 6).

Les modèles III et IV montrent que la probabilité de présence de plaques pleurales diminue lorsque le TSLE augmente (figures présentées en Annexe 7 et Annexe 8) pour des valeurs de TSLE allant jusqu'à 30 ans (référence 0), après ajustement sur l'IEC, le TSFE, l'âge et le statut tabagique pour le modèle III et ajustement sur le TSFE, le niveau d'exposition maximal, l'âge et le statut tabagique pour le modèle IV.

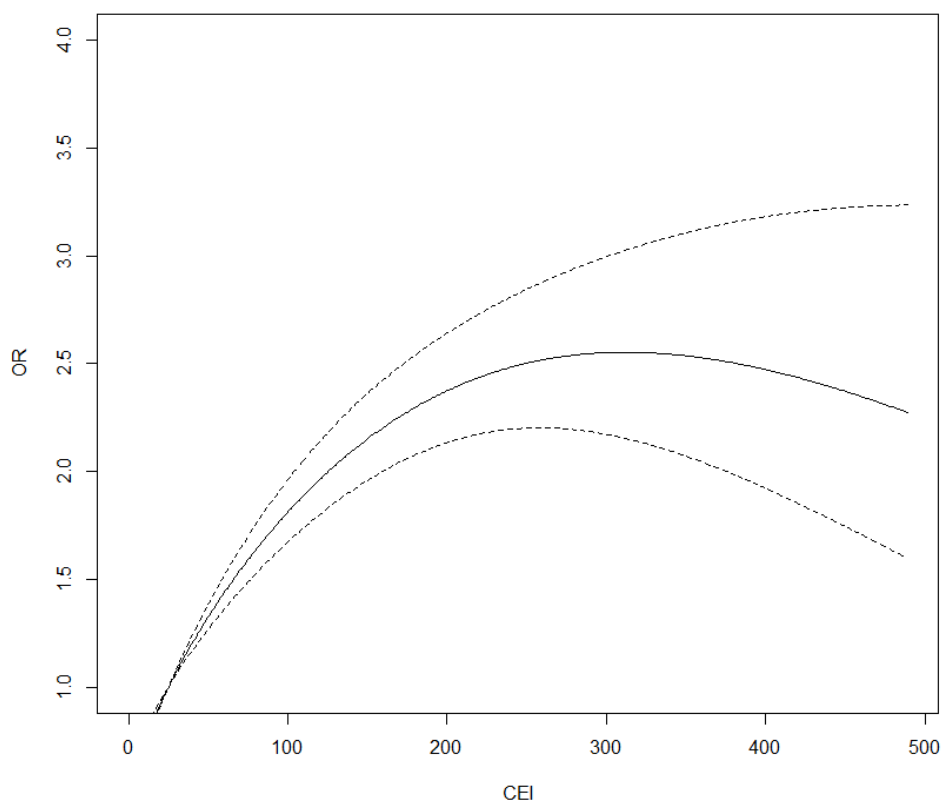


Figure 12 - Rapports de cotes des plaques pleurales en fonction de l'indice cumulé d'exposition à l'amiante (IEC), référence = 25 unités-années. Modèle I : modèle de régression logistique, effet de l'IEC à l'amiante et du temps écoulé depuis la première exposition à l'amiante sur la présence de plaques pleurales, ajusté sur l'âge et le statut tabagique, n=5 392.

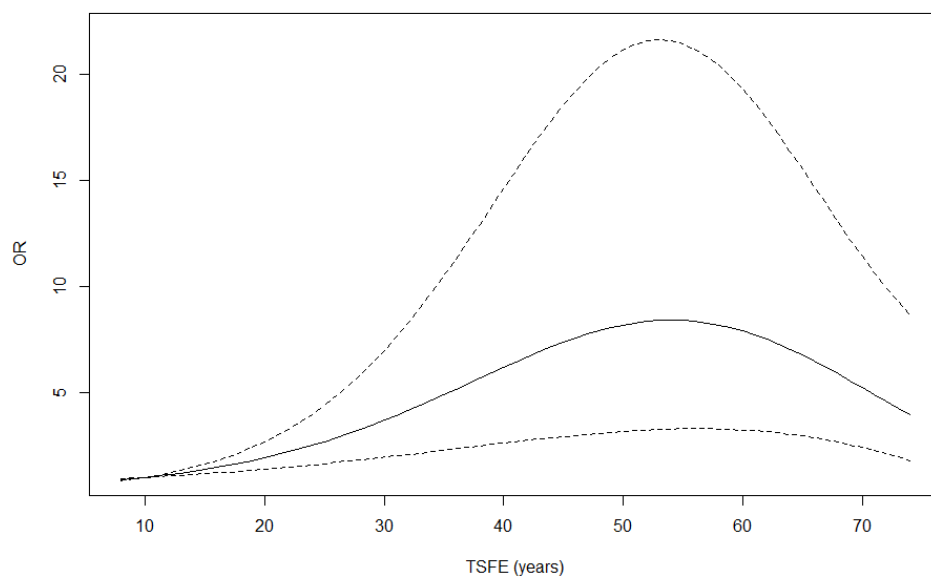


Figure 13 - Rapports de cotes des plaques pleurales en fonction du temps écoulé depuis la première exposition (TSFE), référence = 10 ans. Modèle I, modèle de régression logistique, effet de l'indice cumulé d'exposition à l'amiante et du temps écoulé depuis la première exposition à l'amiante sur la présence de plaques pleurales, ajusté sur l'âge et le statut tabagique n=5 392.

Tableau 11 - Association entre l'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales, modèles de régression logistique multivariés (n=5 392)

|                                                      | Modèles multivariés |                       |             |                       |             |                       |              |                       |
|------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|--------------|-----------------------|
|                                                      | OR                  | [IC95%]               | OR          | [IC95%]               | OR          | [IC95%]               | OR           | [IC95%]               |
|                                                      | Modèle I            |                       | Modèle II   |                       | Modèle III  |                       | Modèle IV    |                       |
| <b>Temps depuis la dernière exposition* (années)</b> |                     |                       |             |                       |             |                       |              |                       |
| 10 VS 0                                              |                     |                       |             |                       | <b>0,69</b> | <b>[0,58 ; 0,82]</b>  | <b>0,65</b>  | <b>[0,54 ; 0,77]</b>  |
| 20 VS 0                                              |                     |                       |             |                       | <b>0,58</b> | <b>[0,44 ; 0,76]</b>  | <b>0,50</b>  | <b>[0,38 ; 0,65]</b>  |
| 30 VS 0                                              |                     |                       |             |                       | <b>0,60</b> | <b>[0,44 ; 0,82]</b>  | <b>0,45</b>  | <b>[0,33 ; 0,62]</b>  |
| 40 VS 0                                              |                     |                       |             |                       | 0,76        | [0,55 ; 1,05]         | <b>0,49</b>  | <b>[0,36 ; 0,68]</b>  |
| 50 VS 0                                              |                     |                       |             |                       | 1,19        | [0,79 ; 1,79]         | <b>0,64</b>  | <b>[0,42 ; 0,96]</b>  |
| <b>Temps depuis la première exposition* (années)</b> |                     |                       |             |                       |             |                       |              |                       |
| 20 VS 10                                             | <b>1,91</b>         | <b>[1,38 ; 2,66]</b>  | <b>1,95</b> | <b>[1,41 ; 2,69]</b>  | <b>1,98</b> | <b>[1,43 ; 2,75]</b>  | <b>2,03</b>  | <b>[1,47 ; 2,81]</b>  |
| 30 VS 10                                             | <b>3,69</b>         | <b>[1,95 ; 7,01]</b>  | <b>3,87</b> | <b>[2,05 ; 7,27]</b>  | <b>3,94</b> | <b>[2,08 ; 7,48]</b>  | <b>4,19</b>  | <b>[2,23 ; 7,88]</b>  |
| 40 VS 10                                             | <b>6,21</b>         | <b>[2,62 ; 14,70]</b> | <b>6,73</b> | <b>[2,87 ; 15,75]</b> | <b>6,73</b> | <b>[2,84 ; 15,96]</b> | <b>7,48</b>  | <b>[3,19 ; 17,52]</b> |
| 50 VS 10                                             | <b>8,22</b>         | <b>[3,18 ; 21,26]</b> | <b>9,29</b> | <b>[3,63 ; 23,70]</b> | <b>8,88</b> | <b>[3,43 ; 23,03]</b> | <b>10,40</b> | <b>[4,06 ; 26,59]</b> |
| 60 VS 10                                             | <b>7,93</b>         | <b>[3,24 ; 19,40]</b> | <b>9,38</b> | <b>[3,87 ; 22,71]</b> | <b>8,35</b> | <b>[3,40 ; 20,49]</b> | <b>10,35</b> | <b>[4,27 ; 25,11]</b> |
| 70 VS 10                                             | <b>5,24</b>         | <b>[2,40 ; 11,44]</b> | <b>6,53</b> | <b>[3,00 ; 14,19]</b> | <b>5,22</b> | <b>[2,39 ; 11,45]</b> | <b>6,90</b>  | <b>[3,17 ; 15,03]</b> |
| <b>IEC à l'amiante (unité-année)</b>                 |                     |                       |             |                       |             |                       |              |                       |
| 100 VS 25                                            | <b>1,81</b>         | <b>[1,67 ; 1,96]</b>  |             |                       | <b>1,84</b> | <b>[1,69 ; 1,99]</b>  |              |                       |
| 200 VS 25                                            | <b>2,37</b>         | <b>[2,13 ; 2,64]</b>  |             |                       | <b>2,41</b> | <b>[2,16 ; 2,69]</b>  |              |                       |
| 300 VS 25                                            | <b>2,55</b>         | <b>[2,17 ; 2,99]</b>  |             |                       | <b>2,57</b> | <b>[2,19 ; 3,02]</b>  |              |                       |
| 400 VS 25                                            | <b>2,47</b>         | <b>[1,92 ; 3,18]</b>  |             |                       | <b>2,46</b> | <b>[1,91 ; 3,17]</b>  |              |                       |
| <b>Niveau maximum d'exposition*</b>                  |                     |                       |             |                       |             |                       |              |                       |
| Faible (n= 232)                                      |                     |                       | <b>1</b>    |                       |             |                       | <b>1</b>     |                       |
| Intermédiaire bas (n= 1,318)                         |                     |                       | <b>1,53</b> | [0,96 ; 2,45]         |             |                       | <b>1,47</b>  | [0,92 ; 2,35]         |
| Intermédiaire haut (n= 2,316)                        |                     |                       | <b>2,58</b> | <b>[1,64 ; 4,08]</b>  |             |                       | <b>2,49</b>  | <b>[1,58 ; 3,93]</b>  |
| Fort (n=1 526)                                       |                     |                       | <b>6,03</b> | <b>[3,82 ; 9,52]</b>  |             |                       | <b>5,93</b>  | <b>[3,75 ; 9,37]</b>  |

\*à l'amiante – <sup>1</sup>IEC : indice cumulé d'exposition

En gras sont indiqués tous les OR objectivant une association significative entre le paramètre d'exposition étudié et la présence de PP

### 3.2.2.2. Analyse de sensibilité : Résultats dans le sous-groupe des hommes

#### Sélection de la population

Sur les 14 218 sujets inclus dans la cohorte ARDCO, 13 481 sujets sont des hommes. Parmi eux, 5 160 avaient au moins un examen TDM stocké sur CD-ROM et aucune donnée manquante sur les variables d'intérêt et ont donc été inclus dans cette étude.

#### Analyse descriptive

Les caractéristiques des sujets de l'étude sont présentées dans le Tableau 12. L'âge moyen au moment du scanner HRCT était de 67,1 ans. En ce qui concerne l'exposition à l'amiante, pour la majorité des sujets (43,7%) un niveau d'exposition maximal intermédiaire haut a été estimé. Les sujets atteints de PP avaient un IEC moyen à l'amiante deux fois plus élevé que les autres (105,7 vs. 55,9 unités-années). De plus, 44,4% des sujets avec PP avaient un niveau d'exposition maximal "élevé", alors que seulement 22,7% des sujets sans PP avaient un niveau d'exposition maximal "élevé" à l'amiante. Le temps moyen écoulé depuis la première exposition était de 47,4±8,7 ans.

| Caractéristique                                                               | Tous les sujets<br>(n=5 160) | PP+ <sup>1</sup><br>(n=1 320) | PP- <sup>2</sup><br>(n=3 840) |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Âge au TDM (années), moyenne±écart-type</b>                                | 67,1±7,2                     | 67,2±6,6                      | 67,1±7,4                      |
| <b>Niveau maximum d'exposition*</b>                                           |                              |                               |                               |
| <i>Faible</i>                                                                 | 198 (3,8%)                   | 19 (1,4%)                     | 179 (4,7%)                    |
| <i>Intermédiaire bas</i>                                                      | 1,250 (24,2%)                | 191 (14,5%)                   | 1,059 (27,6%)                 |
| <i>Intermédiaire haut</i>                                                     | 2,253(43,7%)                 | 524 (39,7%)                   | 1,729 (45,0%)                 |
| <i>Fort</i>                                                                   | 1,526 (28,3%)                | 586 (44,4%)                   | 873 (22,7%)                   |
| <b>IEC<sup>3</sup> à l'amiante (unite-année), moyenne±écart-type</b>          | 68,6±103,6                   | 105,7±123,4                   | 55,9±92,6                     |
| <b>Temps depuis la première exposition* (années),<br/>moyenne±écart-type,</b> |                              |                               |                               |
|                                                                               | 47,7±8,6                     | 48,4±7,6                      | 47,5±9,0                      |
| min — max                                                                     | 8 — 74                       | 9 — 74                        | 8 — 74                        |
| <b>Statut tabagique</b>                                                       |                              |                               |                               |
| <i>Fumeur</i>                                                                 | 401 (7,8%)                   | 98 (7,4%)                     | 303 (7,9%)                    |
| <i>Ex-fumeur</i>                                                              | 3,327 (64,5%)                | 928 (70,3%)                   | 2,399 (62,5%)                 |



Non-fumeur 1,432 (27,8%) 294 (22,3%) 1,138 (29,6%)

\*à l'amiante - 1 PP+ : Sujets ayant des plaques pleurales – 2 PP- : Sujets n'ayant pas de plaques pleurales –<sup>3</sup>IEC : indice cumulé d'exposition

La prévalence des PP parmi les 5 160 sujets était de 25,6% (n = 1 320), atteignant 38,4% parmi les sujets ayant un niveau d'exposition maximal "élevé".

Tableau 12 - Caractéristiques socio-démographiques et exposition à l'amiante des sujets de l'étude - Etude amiante et présence de plaques pleurales chez les hommes (n=5 160)

### Analyses multivariées

Les résultats des analyses multivariées montrent que tous les paramètres d'exposition à l'amiante étudiés sont associés à la présence de PP (Tableau 13).

Un effet non linéaire de l'âge et de l'IEC sur la présence de PP a été observé et donc modélisé à l'aide de polynômes fractionnaires.

Le modèle (a) montre que le TSFE et l'IEC sont significativement et indépendamment associés à la prévalence des PP, après ajustement sur l'âge et le statut tabagique. Plus précisément, le modèle (a) montre que les probabilités de PP augmentent avec l'IEC et atteignent un maximum pour des valeurs d'environ 300 unités-années : OR<sub>300 VS 25 unités- années</sub> = 2,57 [IC95% 2,19 ; 3,02]. Pour les valeurs supérieures à 300 unités-années, la valeur des rapports de cotes de PP semble se stabiliser (figure présentée en Annexe 9)

Tableau 13 - Association entre l'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales, modèles de régression logistiques multivariés ajustés sur l'âge et le statut tabagique - Etude chez les hommes (n=5 160)

|                                                         | Modèles multivariés |                      |             |                      |
|---------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|-------------|----------------------|
|                                                         | OR                  | [IC95%]              | OR          | [IC95%]              |
|                                                         | Modèle (a)          |                      | Modèle (b)  |                      |
| <b>Temps depuis la première exposition* (10 années)</b> | <b>1,19</b>         | <b>[1,04 ; 1,36]</b> | <b>1,25</b> | <b>[1,09 ; 1,43]</b> |
| <b>IEC<sup>1</sup> à l'amiante (unités-année)</b>       |                     |                      |             |                      |
| 100 VS 25                                               | 1,81                | [1,67 ; 1,96]        |             |                      |
| 200 VS 25                                               | 2,39                | [2,14 ; 2,66]        |             |                      |
| 300 VS 25                                               | 2,57                | [2,19 ; 3,02]        |             |                      |
| 400 VS 25                                               | 2,49                | [1,94 ; 3,22]        |             |                      |
| <b>Niveau maximum d'exposition*</b>                     |                     |                      |             |                      |
| Faible (n=232)                                          |                     |                      | 1           |                      |
| Intermédiaire bas (n=1 318)                             |                     |                      | 1,61        | [0,97 ; 2,65]        |
| Intermédiaire haut (n=2 316)                            |                     |                      | 2,68        | [1,65 ; 4,36]        |
| Fort (n=1 526)                                          |                     |                      | 6,21        | [3,81 ; 10,13]       |

\*à l'amiante –<sup>1</sup>IEC : indice cumulé d'exposition

---

En gras sont indiqués tous les OR objectivant une association significative entre le paramètre d'exposition étudié et la présence de PP

---

Le modèle (a) montre également un effet linéaire du TSFE. Plus précisément, la cote de plaques pleurales augmente de 1,19 [IC95% 1,04 ; 1,36] pour chaque dizaine d'année écoulée après la fin de l'exposition.

Le modèle (b) montre que le TSFE et les niveaux maximum d'exposition à l'amiante "élevé intermédiaire" et "haut" (référence " faible ") sont également associés de manière significative et indépendante à la prévalence des PP, ajusté sur l'âge et le statut tabagique. La cote de plaques pleurales pour l'augmentation d'une dizaine d'année du TSFE ajusté sur le niveau maximal d'exposition est de 1,25 [IC95% 1,09 ; 1,43].

### 3.2.2.3. Discussion

Le résultat principal de cette étude concerne l'effet non linéaire des déterminants de l'exposition à l'amiante associé à la présence de plaques pleurales pour les paramètres temps (TSFE et TSLE) et dose (IEC). L'étude confirme les résultats précédents pour cette population (63), avec une catégorisation plus fine de l'exposition, un suivi plus long des sujets avec double lecture des TDM par des experts, et une caractérisation plus précise des effets. Elle suggère de plus que le TSLE est associé à une diminution de la probabilité de développer des plaques pleurales.

L'étude a montré un effet non linéaire de l'IEC sur la probabilité de présence de plaques pleurales. La cote de plaques pleurales augmente avec l'IEC et atteint un maximum avant de se stabiliser autour de 300 unités-années. L'analyse de sensibilité réalisée chez les hommes de la cohorte confirme également cet effet ainsi que sa forme. D'autres études basées sur des examens TDM ont montré un effet non linéaire significatif de l'IEC sur la présence de plaques pleurales en modélisant l'IEC en classes. Certaines études, ont comme la nôtre une population d'étude avec une exposition hétérogène à l'amiante, impliquant plusieurs secteurs d'activité. Mastrangelo et al. ont montré un effet significatif de l'IEC pour les classes de doses supérieures à 159 fibres/ml-années par rapport à 43 fibres/ml-années ajusté sur l'âge et le statut tabagique :  $OR_{43-159} \text{ VS } <43 \text{ fibres/ml-années} = 1,99$  [IC95% 1,20 ; 3,28]) (65). Murray et al. ont montré que pour l'augmentation d'une unité de l'exposition à l'amiante en f/ml-années, le score de plaque qui prenait en compte la circonférence des plaques par rapport à la cage thoracique et leur épaisseur .augmentait de 0,074 [IC95% 0,048;0,099] (89).

D'autres études sont basées sur des données de cohortes avec une exposition plus homogène. Rapisarda et al. ont rapporté que le taux de prévalence de la PP augmentait avec l'IEC chez les travailleurs exposés à la fluoro-édénite (128). Eisenhower et al. ont étudié des travailleurs du secteur de l'énergie électrique et ont rapporté un effet significatif de l'IEC sur les probabilités de plaques pleurales pour une exposition supérieure à 25 fibres/ml-année par rapport à 1 fibre/ml-année, après ajustement sur le tabagisme et l'âge (64). Cependant, dans l'étude d'Eisenhower et al. cet effet n'a pas été retrouvé dans les analyses incluant des variables temporelles telles que le TSFE ou la durée d'exposition. La modélisation d'une association non linéaire à l'aide de classes plutôt que de fonctions

telles que les polynômes fractionnaires peut expliquer la difficulté du modèle à montrer les effets de la dose et du temps (129). Lockey et al., qui ont étudié des travailleurs exposés à la vermiculite de Libby, ont également montré que l'exposition cumulée aux fibres d'amiante était significativement associée à des changements pleuraux, y compris un épaississement pleural diffus ou localisé (plaques pleurales) pour une exposition supérieure à  $<0,15$  fibre-années/cm<sup>3</sup> (130). Ameille et al, qui ont étudié des travailleurs du secteur des transports faiblement exposés à l'amiante, n'ont pas trouvé d'association statistique entre l'IEC à l'amiante et la présence de plaques pleurales ( $p=0,26$ ) (86).

Barbieri et al. ont publié en 2019 des analyses d'autopsie qui retrouvent également les liens entre l'exposition cumulée à l'amiante et la présence de PP démontrés dans notre étude (88).

En outre, notre étude a montré un effet non linéaire du TSFE à l'amiante sur les probabilités de plaques pleurales. La cote de plaques pleurales augmente avec le TSFE pour atteindre un maximum aux alentours de 50 ans. Graphiquement, on observe donc une stabilisation. L'interprétation de la diminution apparente de l'effet du TSFE sur la présence de plaques pleurales pour des valeurs au-delà de 60 ans doit être abordée avec prudence compte tenu du nombre de sujets et donc de la puissance du modèle pour ces valeurs. On notera que l'analyse de sensibilité réalisée chez les hommes de la cohorte montre un effet linéaire du TSFE. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce résultat : il est possible que l'effet non linéaire du TSFE ait été difficile à modéliser du fait du plus faible effectif de sujets. De plus, l'inclusion des femmes dans le modèle principal a pu induire une variabilité supplémentaire en raison de différences biologiques entre les hommes et les femmes. Une autre hypothèse est celle d'une exposition à l'amiante différente entre les hommes et les femmes en termes de type d'amiante ou de comportement face à l'exposition, ce qui pourrait expliquer un effet de l'exposition différent au cours du temps. Des recherches approfondies en utilisant une autre méthode de modélisation des effets, splines par exemple, pourrait permettre la compréhension de cette incohérence.

D'autres études basées sur des examens TDM ont examiné l'effet du TSFE sur la prévalence de plaques pleurales. Eisenhawer et al. ont montré un effet linéaire et significatif de l'augmentation de 10 ans du TSFE sur une base de données provenant d'une cohorte de travailleurs du secteur de l'électricité :  $OR=1,61$  [IC 95% 1,07 ; 2,41] (64). Dans une étude portant sur des mécaniciens automobiles exposés à l'amiante, Ameille et al. n'ont pas trouvé cette association ( $p=0,56$ ) (86).

Parmi les études avec des populations hétérogènes exposées à l'amiante et un diagnostic de plaques pleurales basé sur des TDM, Mastrangelo et al. ont trouvé un effet non linéaire de TSFE sur la présence de plaques pleurales, modélisé par des classes :  $OR_{27-30 \text{ vs } \leq 26 \text{ ans}} = 3,64$  [IC95% 2,17 ; 6,11] (65).

Notre étude a modélisé les effets non linéaires des variables quantitatives sur la présence de plaques pleurales à l'aide de polynômes fractionnaires, qui permettent de rendre compte de leur effet de manière plus précise que les classes.

De plus, la mesure de l'exposition à l'amiante a été évaluée par des hygiénistes industriels à l'aide du calendrier professionnel, ce qui a permis de disposer d'une expertise couvrant l'ensemble de la carrière des sujets. Il est cependant nécessaire de noter que dans cette étude, il n'est pas possible de distinguer

les types de fibres d'amiantes auxquels ont été exposés les sujets et donc de déterminer si tous les types de fibres ont le même effet sur la présence de plaques pleurales.

Le diagnostic de plaques pleurales a été réalisé par TDM avec une double ou triple lecture en cas de désaccord entre les experts, ce qui a permis de limiter les erreurs de classification. Il est cependant possible que certaines plaques pleurales soient difficilement identifiables sur l'imagerie ce qui peut créer un biais de classification. Ce biais peut être différentiel s'il concerne en particulier des sujets qui ont une exposition faible à l'amiantes en termes de dose et/ou de temps. Cependant, les experts n'avaient aucune information sur le niveau d'exposition ni sur les paramètres de cette exposition à l'amiantes.

Le suivi des sujets et la réalisation de plusieurs campagnes de TDM permet d'avoir plus de recul sur les effets du TSLE et du TSFE. Cependant, le cas où les plaques pleurales seraient apparues longtemps avant la réalisation de l'examen TDM, les TSFE et les TSLE ont pu être surestimés mais la réalisation de plusieurs examens TDM a permis de limiter au mieux ce risque pour les sujets ayant des plaques pleurales incidentes.

La prévalence des plaques pleurales sur l'ensemble des sujets de notre étude était de 25 %. L'exposition à l'amiantes des sujets de cette étude ayant couvert un large éventail d'activités industrielles, le niveau d'IEC était très variable. Cependant, la prévalence de la PP a atteint 39,6 % chez les sujets ayant un niveau d'exposition maximal "élevé". Ces taux de prévalence sont équivalents à ceux observés dans des populations aux expositions hétérogènes comme dans l'étude de Mastrangelo et al. (65).

### 3.3. Relation entre l'exposition à l'amiante et le volume des plaques pleurales

Il a été montré dans plusieurs études que l'étendue et le volume des plaques pleurales étaient associés à une diminution de la fonction pulmonaire (voir partie 2.2.7).

Certaines études ont pu étudier la relation entre les facteurs d'exposition à l'amiante et la surface des plaques pleurales. Yusa et al. ont réalisé une évaluation semi-quantitative des plaques pleurales en les classant en fonction de leur extension sur la paroi thoracique à partir d'une coupe de tomodensitométrie montrant la plus grande étendue de plaques pleurales. La classe 0 correspondait à l'absence de plaques pleurales, la classe 1 correspondait à des plaques pleurales étendues sur moins d'un quart de la surface interne du thorax, et la classe 2 correspondait à des plaques pleurales étendues sur au moins un quart de la surface interne du thorax. Ainsi, ils n'ont pas trouvé d'association significative entre le TSFE et la surface des plaques pleurales mais ont montré une association significative entre la présence de corps asbestosiques, témoin de l'exposition cumulée à l'amiante, et la surface des plaques pleurales (122). Van Cleemput et al. ont utilisé une méthode semi-automatique qui leur a permis de quantifier la surface des plaques pleurales chez les travailleurs exposés à l'amiante. Chez ces sujets, la surface moyenne des plaques était de  $43,0 \pm 56,8$  cm<sup>2</sup>. Aucune association n'a été trouvée entre la surface des plaques pleurales et l'exposition cumulée à l'amiante ( $p=0,94$ ), ni entre la surface des plaques pleurales et le TSFE ( $p=0,15$ )(94). Il existe à ce jour peu de données scientifiques sur l'association entre les facteurs d'exposition à l'amiante et la surface ou le volume des plaques pleurales du fait des technologies nécessaires pour cette quantification.

Dans la cohorte ARDCO, le volume des plaques pleurales a pu être mesuré selon la méthode décrite en partie 3.1.4. Ainsi, les objectifs de cette étude étaient de décrire le volume des plaques pleurales chez les sujets de la cohorte ARDCO et d'étudier la relation entre les paramètres d'exposition à l'amiante et celui-ci.

#### 3.3.1. Méthodes

##### **Sélection de la population**

Les sujets de la cohorte ARDCO ayant au moins un TDM disponible stocké sur CD-ROM, présentant des plaques pleurales dont le volume a été quantifié et n'ayant aucune donnée manquante sur les variables d'exposition à l'amiante d'intérêt et le statut tabagique ont été inclus dans l'étude.

##### **Collecte de données**

Les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, secteur d'activité...) et le statut tabagique ont été extraits des questionnaires administrés à l'inclusion des sujets.

##### **Quantification du volume des plaques pleurales**

La quantification du volume des plaques pleurales a été réalisée selon la méthode décrite en partie 3.1.4. de ce manuscrit. Le volume des plaques pleurales est exprimé en cm<sup>3</sup>.

Au sein de la cohorte, la sélection des examens soumis à la quantification du volume des plaques pleurales était la suivante : les sujets ayant des plaques pleurales aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> campagnes ont été sélectionnés afin que leurs deux examens soient examinés et que les plaques pleurales soient quantifiées. Il est possible que certains examens sélectionnés n'étaient pas disponibles ou illisibles, de ce fait certains sujets n'ont qu'une mesure du volume des plaques pleurales. Dans cette étude, l'examen de la 2<sup>ème</sup> campagne a été sélectionné et si celui-ci n'était pas disponible l'examen de la 3<sup>ème</sup> campagne était sélectionné.

Une analyse de sensibilité ne portant que sur les examens de la 3<sup>ème</sup> campagne a été effectuée.

### **Evaluation de l'exposition à l'amiante**

Les variables d'exposition à l'amiante ont été évaluées selon les méthodes décrites dans le paragraphe 3.1.2. Le temps depuis la première exposition (TSFE) a été défini comme le temps écoulé entre la première année d'exposition à l'amiante et la date du TDM considéré pour chaque sujet. Le temps depuis la dernière exposition (TSLE) a été défini comme le temps écoulé entre la dernière année d'exposition à l'amiante et la date du TDM considéré pour chaque sujet.

### **Analyses descriptives**

Afin de décrire le volume des plaques pleurales en cm<sup>3</sup>, l'histogramme de cette variable a été tracé. De plus, dans un but exploratoire de la relation entre les paramètres d'exposition à l'amiante et ce volume, les nuages de points du volume des plaques pleurales en cm<sup>3</sup> en fonction de l'IEC, de la durée d'exposition à l'amiante et du TSFE à l'amiante ont été tracés.

### **Analyses statistiques**

La relation entre les paramètres d'exposition professionnelle à l'amiante et le volume des plaques pleurales a été estimée à l'aide de modèles de régression linéaire. Pour respecter l'hypothèse de normalité des résidus des modèles, la variable  $\log(\text{volume(PP)})$  a été modélisée.

Dans le modèle 1, les paramètres inclus pour l'exposition professionnelle à l'amiante étaient l'IEC et le TSFE. Dans le modèle 2, les paramètres étaient le niveau maximum d'exposition, la durée d'exposition et le TSFE. Les modalités « faible » et « intermédiaire bas » du niveau maximum d'exposition ont été regroupées car les effectifs étaient faibles. Le modèle 3 était identique au modèle 1 auquel la variable TSLE a été ajoutée. L'ensemble des modèles étaient ajustés sur l'âge au moment du TDM et sur le statut tabagique (jamais fumeur, ex-fumeur - ayant arrêté depuis au moins 1 an -, et fumeur actuel).

Pour l'association entre le TSFE, le TSLE, l'âge et l'IEC, et le volume des plaques pleurales, l'hypothèse nulle de linéarité a été testée et le modèle le mieux ajusté a été sélectionné. À cette fin, nous avons utilisé des modèles de régression incluant des polynômes fractionnaires. Cette technique permet de modéliser l'effet d'une variable continue (TSFE, TSLE, âge et IEC) sur le résultat (volume des PP) par une fonction polynomiale fractionnaire non linéaire si nécessaire.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.6.1.

### 3.3.2. Résultats

#### 3.3.2.1. Résultats de l'analyse principale

##### **Sélection de la population**

Sur les 14 218 sujets de l'étude ARDCO, 1 053 sujets ont participé aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> campagnes de TDM. Parmi ceux-ci, 161 sujets présentaient des plaques pleurales aux deux examens et ont donc été sélectionnés par les radiologues pour la quantification des plaques pleurales. Après exclusion des TDM illisibles ou indisponibles, la quantification des plaques pleurales a pu être réalisée pour au moins un examen chez 148 sujets, ces derniers ont été inclus dans la présente étude (Figure 14). Plus précisément, le volume des plaques pleurales a été mesuré sur l'examen de la 2<sup>ème</sup> campagne pour 144 sujets. Cet examen étant indisponible chez 4 sujets, le volume des plaques pleurales de l'examen réalisé lors de la 3<sup>ème</sup> campagne a été sélectionné pour cette étude chez ceux-ci.

##### **Analyse descriptive**

Les caractéristiques des sujets de l'étude sont présentées dans le Tableau 14. La majorité des sujets étaient des hommes (99,3%). L'âge moyen au moment du TDM était de 66,5 ans. En ce qui concerne l'exposition à l'amiante, pour la majorité des sujets (45,7%) un niveau d'exposition maximal intermédiaire haut a été estimé et 34,5% des sujets avaient un niveau maximal d'exposition fort.

Les caractéristiques du volume des plaques pleurales sont présentées dans le Tableau 15 et l'histogramme du volume des plaques pleurales est présenté sur la Figure 15. Le volume moyen des plaques pleurales chez l'ensemble des sujets était de  $20,6 \pm 36,8 \text{ cm}^3$  et de  $28,6 \pm 50,5 \text{ cm}^3$  chez les sujets avec un niveau maximum d'exposition fort. Le nuage de points du volume des plaques pleurales en fonction de l'IEC des sujets est présenté en Figure 16 et ne permet pas de mettre en évidence une corrélation entre ces deux variables. En ce qui concerne les variables temporelles, les nuages de points suggèrent une corrélation entre le TSFE et la durée d'exposition à l'amiante et le volume des plaques pleurales et plus précisément une tendance à l'augmentation du volume au fil du temps (Figure 17 et Figure 18).

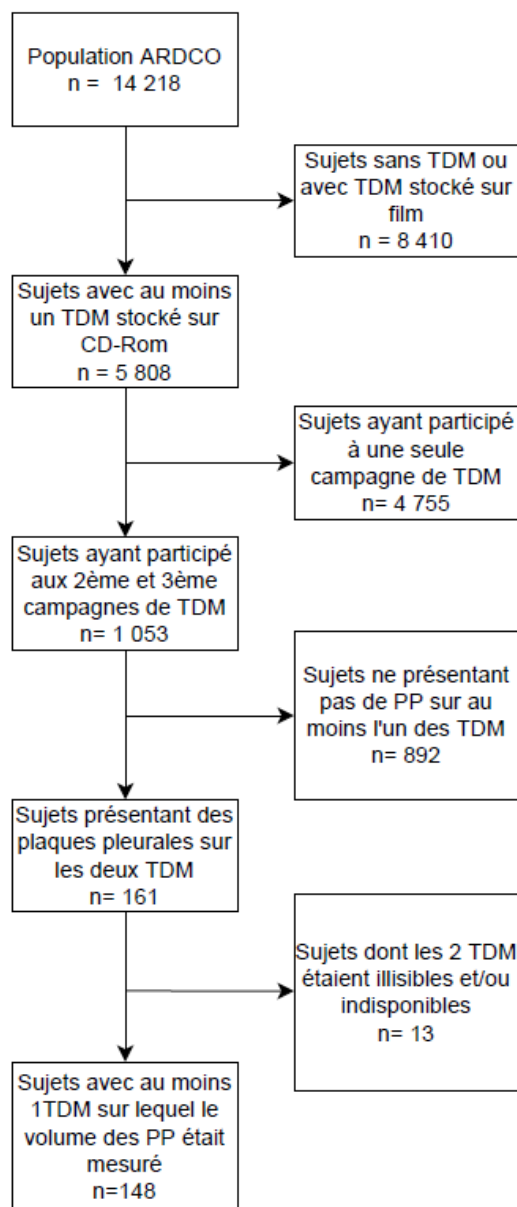


Figure 14 - Diagramme de flux - Etude entre l'exposition à l'amiante et le volume des plaques pleurales



Tableau 14 - Caractéristiques socio-démographiques et de l'exposition à l'amiante des sujets de l'étude - Etude amiante et volume des plaques pleurales (n=148)

| <b>Characteristics</b>                                                       |             |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Age au TDM (années), moyenne ± écart-type</b>                             | 66,5±5,1    |
| <b>Sexe</b>                                                                  |             |
| <i>Homme</i>                                                                 | 147 (99,3%) |
| <i>Femme</i>                                                                 | 1 (0,7%)    |
| <b>Statut tabagique</b>                                                      |             |
| <i>Fumeur</i>                                                                | 11 (7,4%)   |
| <i>Ex-fumeur</i>                                                             | 97 (65,5%)  |
| <i>Non-fumeur</i>                                                            | 40 (27,0%)  |
| <b>Niveau maximum d'exposition à l'amiante</b>                               |             |
| <i>Faible + Intermédiaire bas</i>                                            | 30 (20,3%)  |
| <i>Intermédiaire haut</i>                                                    | 64 (45,7%)  |
| <i>Fort</i>                                                                  | 51 (34,5%)  |
| <b>IEC<sup>1</sup> à l'amiante (unités-années),<br/>moyenne ± écart-type</b> | 93,2 ±124,9 |
| <b>TSFE<sup>2</sup> à l'amiante (années),<br/>moyenne ± écart-type</b>       | 52,5±4,9    |
| min — max                                                                    | 37—66       |
| <b>TSLE<sup>3</sup> à l'amiante (années),<br/>moyenne ± écart-type</b>       | 17,7±10,1   |
| min — max                                                                    | 5 — 53      |
| <b>Durée d'exposition à l'amiante (années)<br/>moyenne ± écart-type</b>      | 33,3±10,3   |
| min — max                                                                    | 2 — 47      |

<sup>1</sup>IEC : indice cumulé d'exposition, <sup>2</sup>TSFE : temps depuis la première exposition, <sup>3</sup>TSLE : temps depuis la dernière exposition

Tableau 15 - Description du volumes des plaques pleurales - Etude amiante et volume des plaques pleurales (n=148)

|                                                | <b>Volume des plaques pleurales (cm<sup>3</sup>)</b> |              |       |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------|-------|
|                                                | moyenne±écart-type                                   |              |       |
|                                                | min — max                                            |              |       |
|                                                | médiane                                              |              |       |
| <b>Tous les sujets (n=148)</b>                 | 20,6±36,8                                            | 0,05 — 252,4 | 7,61  |
| <b>Niveau d'exposition maximum à l'amiante</b> |                                                      |              |       |
| <i>Faible + intermédiaire bas (n=30)</i>       | 17,8±29,6                                            | 0,2 — 144,6  | 5,35  |
| <i>Intermédiaire haut (n=67)</i>               | 15,8±24,7                                            | 0,15 — 132,3 | 4,54  |
| <i>Fort (n=51)</i>                             | 28,6±50,5                                            | 0,05 — 252,4 | 11,45 |

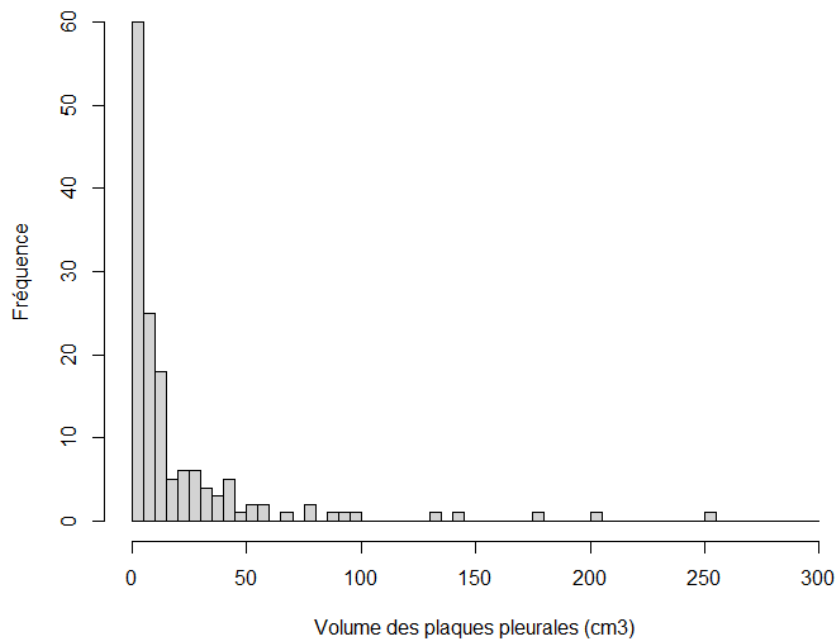


Figure 15 - Histogramme du volume des plaques pleurales chez les sujets de l'étude (n=148)

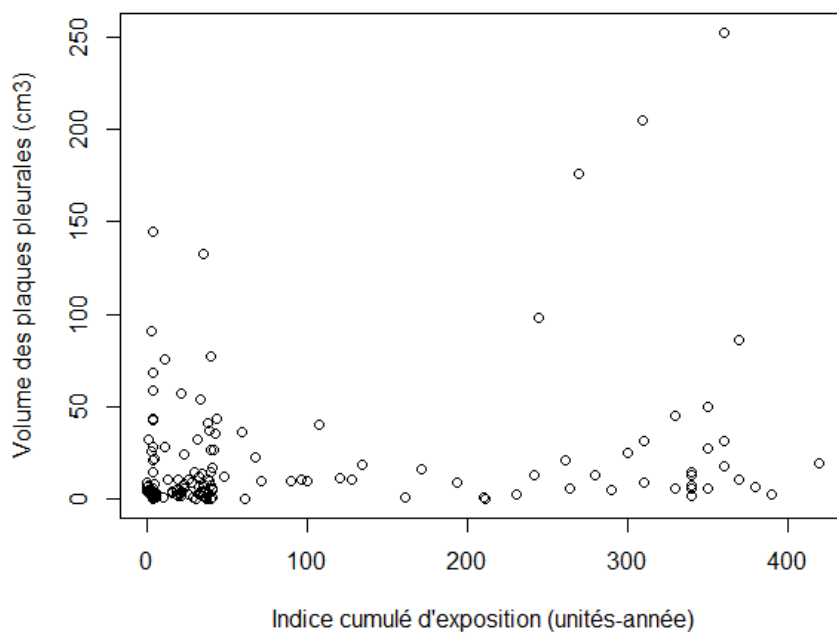


Figure 16 - Nuage de points du volume des plaques pleurales en cm<sup>3</sup> en fonction de l'indice cumulé d'exposition (unités-année) - Etude amiante et volume des plaques pleurales (n=148)

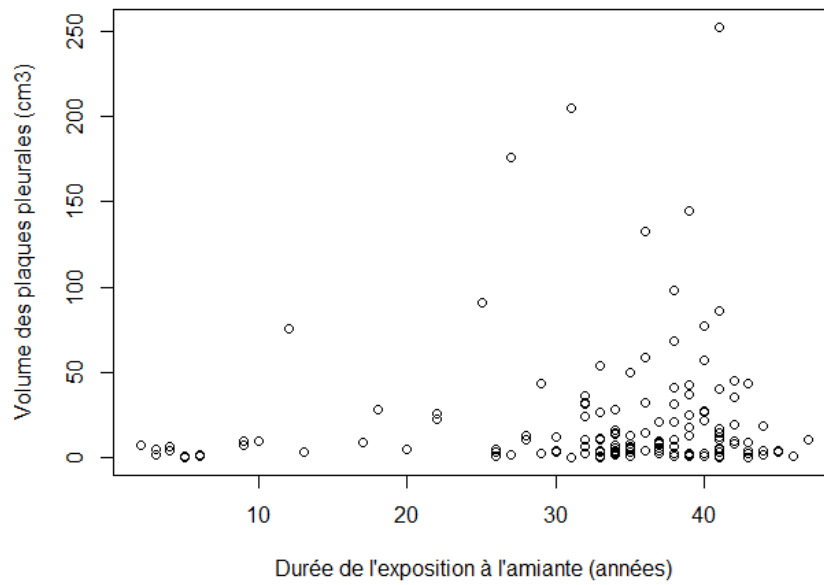


Figure 17 - Nuage de points du volume des plaques pleurales en cm<sup>3</sup> en fonction de la durée de l'exposition (années) - Etude amiante et volume des plaques pleurales (n=148)

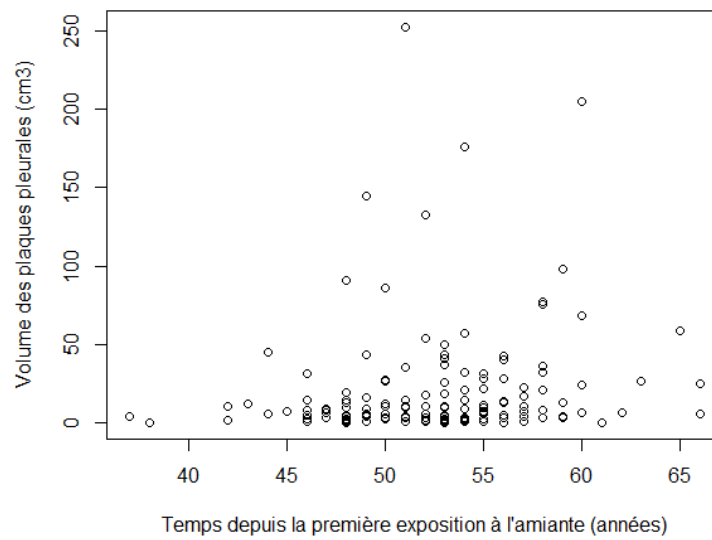


Figure 18 - Nuage de points du volume des plaques pleurales en cm<sup>3</sup> en fonction du temps depuis la première exposition (années) - Etude amiante et volume des plaques pleurales (n=148)

## Analyses multivariées

Les résultats des analyses multivariées sont présentés dans le Tableau 16.

Le modèle 1 montre un effet linéaire significatif de l'IEC sur le log du volume des plaques pleurales. Plus précisément, le log(volume(PP)) augmente de 0,08 [IC95% 0,03 ; 0,13] pour chaque augmentation de 25 unités/années de l'IEC, après ajustement sur le TSFE, l'âge et le statut tabagique. Ce même modèle suggère un effet linéaire du TSFE sur le log du volume des plaques pleurales mais celui-ci n'est pas significatif : le log(volume(PP)) augmente de 0,32 [IC95% -0,19 ; 0,83] pour chaque augmentation de 10 années du TSFE ( $p=0,21$ ) à IEC, âge et statut tabagique égaux.

Le modèle 2 montre un effet linéaire non significatif du TSFE sur le log du volume des plaques pleurales : le log(volume(PP)) augmente de 0,35 [IC95% -0,17 ; 0,86] pour l'augmentation de 10 années du TSFE ( $p=0,18$ ) ajusté sur le niveau maximum d'exposition à l'amiante, la durée d'exposition, l'âge et le statut tabagique. En ce qui concerne le niveau maximum d'exposition à l'amiante, celui-ci n'a pas été retrouvé significativement associé au log(volume(PP)) ajusté sur les autres facteurs.

Le modèle 3 montre une association significative entre l'IEC et le log du volume des plaques pleurales : le log du volume des plaques pleurales augmente de 0,07 [IC95% 0,01 ; 0,11] pour une augmentation de 25 unités/années de l'IEC ( $p=0,01$ ) ajusté sur le TSFE, le TSLE, l'âge et le statut tabagique. Ce modèle suggère également une association entre le TSFE et le log du volume des plaques pleurales ajusté sur le TSLE, l'âge et le statut tabagique mais celle-ci est non significative : le log(volume(PP)) augmente de 0,44 pour chaque augmentation de 10 ans du TSFE ( $p=0,08$ ). En revanche, le TSLE ne semble pas associé au log(volume(PP)) dans ce modèle, après ajustement sur les autres facteurs.

Tableau 16 - Association entre l'exposition à l'amiante et le log du volume des plaques pleurales, modèles de régression linéaires multivariés ajustés sur l'âge et le statut tabagique (n=148)

| Variable                                                           | IC à 95%    |                   | p-valeur    | IC à 95% |              | p-valeur | IC à 95%    |                    | p-valeur    |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|-------------|----------|--------------|----------|-------------|--------------------|-------------|
|                                                                    | Modèle 1    |                   |             | Modèle 2 |              |          | Modèle 3    |                    |             |
| <b>Indice d'exposition cumulée à l'amiante</b> (25 unités/années)  | <b>0,08</b> | <b>0,03; 0,13</b> | <b>0,01</b> |          |              |          | <b>0,07</b> | <b>0,01 ; 0,11</b> | <b>0,01</b> |
| <b>Temps depuis la première exposition à l'amiante</b> (10 années) | 0,32        | -0,19 ; 0,83      | 0,21        | 0,35     | -0,17 ; 0,86 | 0,18     | 0,44        | -0,62 ; 0,94       | 0,08        |
| <b>Temps depuis la dernière exposition à l'amiante</b> (10 années) |             |                   |             |          |              |          | -0,12       | -0,37 ; 0,13       | 0,35        |
| <b>Niveau maximum d'exposition à l'amiante</b>                     |             |                   |             |          |              |          |             |                    |             |
| <i>Intermédiaire haut / Faible-Intermédiaire bas</i>               |             |                   |             | -0,17    | -0,82 ; 0,49 | 0,62     |             |                    |             |
| <i>Fort / Faible-Intermédiaire bas</i>                             |             |                   |             | 0,43     | -0,26 ; 1,13 | 0,22     |             |                    |             |
| <b>Durée d'exposition à l'amiante</b> (10 années)                  |             |                   |             | 0,23     | -0,01 ; 0,48 | 0,07     |             |                    |             |

### 3.3.2.2. Analyse de sensibilité : Résultats portant sur les examens de la 3<sup>ème</sup> campagne

#### **Sélection de la population**

Sur les 14 218 sujets de l'étude ARDCO, 1 053 sujets ont participé aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> campagnes de TDM. Parmi ceux-ci, 161 sujets présentaient des plaques pleurales aux deux examens et ont donc été sélectionnés par les radiologues pour la quantification des plaques pleurales. La quantification des plaques pleurales a été effectuée sur l'examen de la 3<sup>ème</sup> campagne chez 146 sujets. Ces sujets ont été inclus dans cette analyse de sensibilité.

#### **Analyse descriptive**

Les caractéristiques des sujets de l'étude sont présentées dans le Tableau 17. Tous les sujets inclus dans cette étude sont les mêmes que dans l'étude principale à l'exception de 4 sujets. Les caractéristiques des sujets sont donc comparables à l'exception des temps depuis la première et la dernière exposition à l'amiante lors de l'examen TDM puisqu'il s'agit d'examens réalisés ultérieurement. La majorité des sujets étaient des hommes (99,3%). L'âge moyen au moment du TDM était de 71,5 ans. En ce qui concerne l'exposition à l'amiante, pour la majorité des sujets (45,3%) un niveau d'exposition maximal intermédiaire haut a été estimé et 34,2% des sujets avaient un niveau maximal d'exposition fort.

Les caractéristiques du volume des plaques pleurales sont présentées dans le Tableau 18 et l'histogramme du volume des plaques pleurales est présenté sur la Figure 19. Le volume moyen des plaques pleurales chez l'ensemble des sujets était de  $27,2 \pm 43,7$  cm<sup>3</sup> et de  $35,8 \pm 54,1$  cm<sup>3</sup> chez les sujets avec un niveau maximum d'exposition fort. Le nuage de points du volume des plaques pleurales en fonction de l'IEC des sujets est présenté en Figure 20 et ne permet pas de mettre clairement en évidence une corrélation entre ces deux variables. En ce qui concerne les variables temporelles, les nuages de points suggèrent une corrélation entre le TSFE et la durée d'exposition à l'amiante et le volume des plaques pleurales et plus précisément une tendance à l'augmentation du volume au fil du temps (Figure 21 et Figure 22).

Tableau 17 - Caractéristiques socio-démographiques et de l'exposition à l'amiante des sujets de l'étude - Etude amiante et volume des plaques pleurales : analyse de sensibilité (n=146)

| <b>Caractéristiques</b>                                                |             |
|------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Age au TDM (années), moyenne ± écart-type</b>                       | 71,5±5,1    |
| <b>Sexe</b>                                                            |             |
| Homme                                                                  | 145 (99,3%) |
| Femme                                                                  | 1 (0,7%)    |
| <b>Statut tabagique</b>                                                |             |
| Fumeur                                                                 | 10 (6,%)    |
| Ex-fumeur                                                              | 97 (66,7%)  |
| Non-fumeur                                                             | 39 (26,7%)  |
| <b>Niveau maximum d'exposition à l'amiante</b>                         |             |
| Faible + Intermédiaire bas                                             | 30 (20,5%)  |
| Intermédiaire haut                                                     | 66 (45,3%)  |
| Fort                                                                   | 50 (34,2%)  |
| <b>IEC<sup>1</sup> à l'amiante (unité-année), moyenne ± écart-type</b> | 92,3 ±124,6 |
| <b>TSFE<sup>2</sup> à l'amiante (années), moyenne ± écart-type</b>     | 58,5±4,9    |
| min — max                                                              | 43—72       |
| <b>TSLE<sup>3</sup> à l'amiante (années), moyenne ± écart-type</b>     | 23,6±10,1   |
| min — max                                                              | 13 — 5      |
| <b>Durée d'exposition à l'amiante (années)</b>                         | 33,3±10,3   |
| min — max                                                              | 2 — 47      |

<sup>1</sup>IEC : indice cumulé d'exposition, <sup>2</sup>TSFE : temps depuis la première exposition,

<sup>3</sup> TSLE : temps depuis la dernière exposition

Tableau 18 - Description du volumes des plaques pleurales - Etude amiante et volume des plaques pleurales : analyse de sensibilité (n=148)

|                                                | <b>Volume des plaques pleurales (cm<sup>3</sup>)</b> |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                | moyenne±écart-type                                   |
|                                                | min — max                                            |
|                                                | médiane                                              |
| <b>Tous les sujets (n=146)</b>                 | 27,2±43,7                                            |
|                                                | 0,10 — 264,2                                         |
|                                                | 10,66                                                |
| <b>Niveau d'exposition maximum à l'amiante</b> |                                                      |
| <b>Faible + intermédiaire bas (n=30)</b>       | 25,2±45,6                                            |
|                                                | 0,75 — 240,8                                         |
|                                                | 8,19                                                 |
| <b>Intermédiaire haut (n=67)</b>               | 21,4±32,1                                            |
|                                                | 0,31 — 183,2                                         |
|                                                | 8,32                                                 |
| <b>Fort (n=51)</b>                             | 35,8±54,1                                            |
|                                                | 0,10 — 264,2                                         |
|                                                | 15,67                                                |

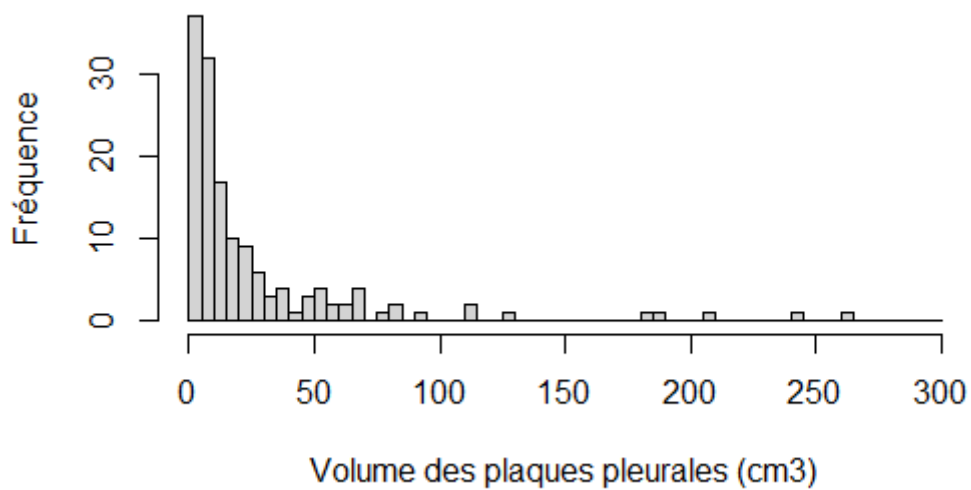


Figure 19 - Histogramme du volume des plaques pleurales chez les sujets de l'étude – Etude amiante et volume des plaques pleurales : analyses de sensibilité (n=146)

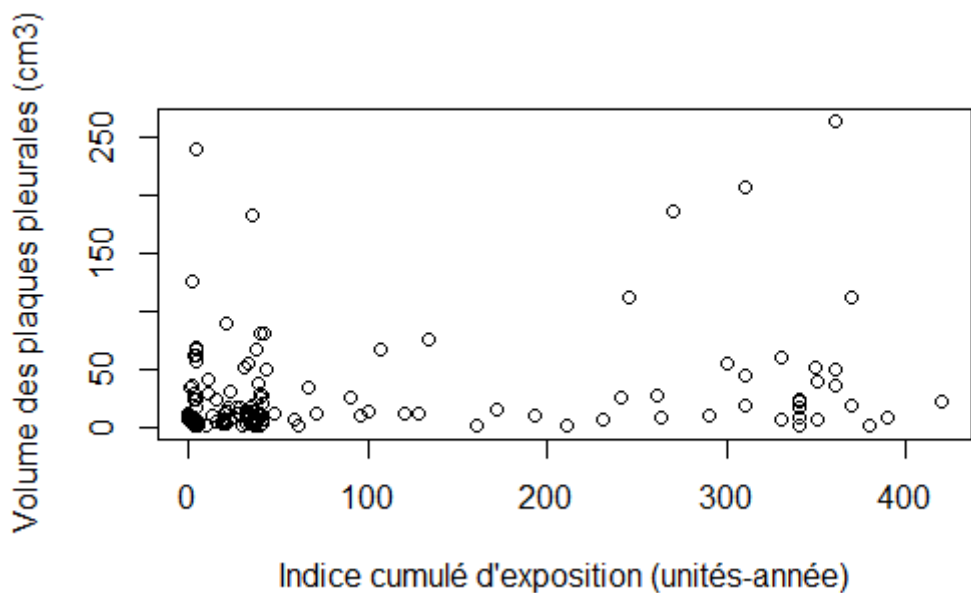


Figure 20 - Nuage de points du volume des plaques pleurales en cm<sup>3</sup> en fonction de l'indice cumulé d'exposition (unités-année) - Etude amiante et volume des plaques pleurales : analyses de sensibilité (n=146)



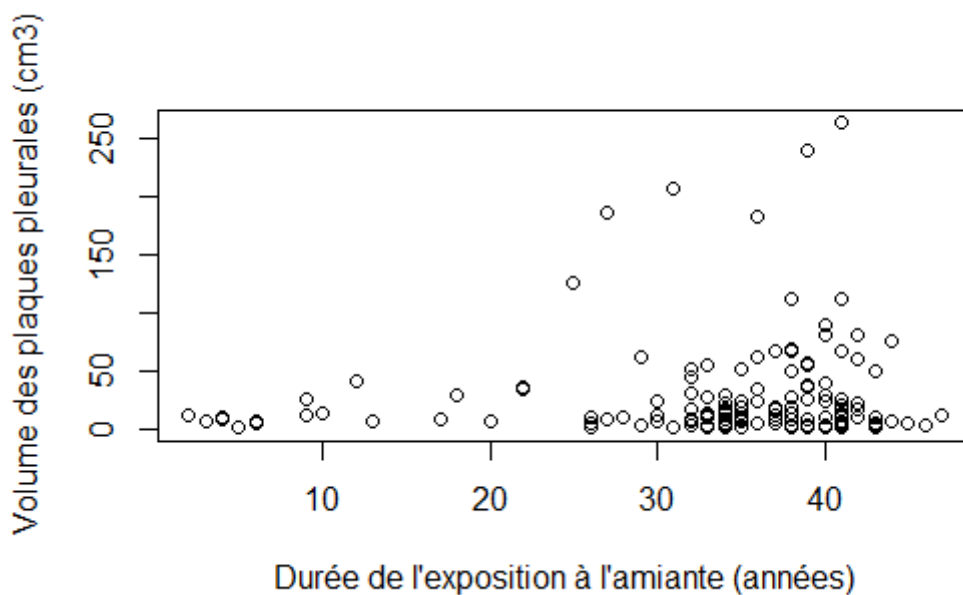


Figure 21 - Nuage de points du volume des plaques pleurales en cm3 en fonction de la durée de l'exposition (années) - Etude amiante et volume des plaques pleurales : analyses de sensibilité (n=146)

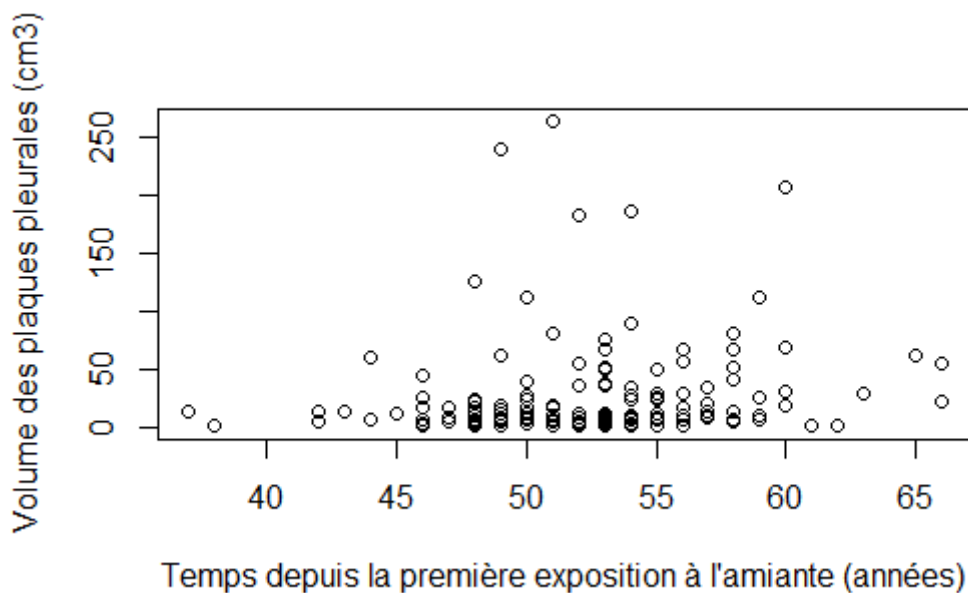


Figure 22 - Nuage de points du volume des plaques pleurales en cm3 en fonction du temps depuis la première exposition (années) - Etude amiante et volume des plaques pleurales : analyses de sensibilité (n=146)

## Analyses multivariées

Les résultats des analyses multivariées sont présentés dans le Tableau 19.

Le modèle *a* montre un effet linéaire significatif de l'IEC sur le log du volume des plaques pleurales. Plus précisément, le log(volume(PP)) augmente de 0,05 [IC95% 0,01 ; 0,10] pour chaque augmentation de 25 unités/années de l'IEC, après ajustement sur le TSFE, l'âge et le statut tabagique. Ce même modèle suggère un effet linéaire du TSFE sur le log du volume des plaques pleurales mais celui-ci n'est pas significatif : le log(volume(PP)) augmente de 0,36 [IC95% -0,11 ; 0,83] pour chaque augmentation de 10 années du TSFE ( $p=0,13$ ) à IEC, âge et statut tabagique égaux.

Le modèle *b* montre un effet linéaire non significatif du TSFE sur le log du volume des plaques pleurales : le log(volume(PP)) augmente de 0,41 [IC95% -0,02 ; 0,09] pour l'augmentation de 10 années du TSFE ( $p=0,17$ ) ajusté sur le niveau maximum d'exposition à l'amiante, la durée d'exposition, l'âge et le statut tabagique. En ce qui concerne le niveau maximum d'exposition à l'amiante, celui-ci n'a pas été retrouvé significativement associé au log(volume(PP)) ajusté sur les autres facteurs. La durée d'exposition à l'amiante ne semble pas non plus associée au log du volume des plaques pleurales.

Le modèle *c* montre une association significative entre l'IEC et le log du volume des plaques pleurales : le log du volume des plaques pleurales augmente de 0,05 [IC95% 0,01 ; 0,10] pour une augmentation de 25 unités/année de l'IEC ( $p=0,03$ ) ajusté sur le TSFE, le TSLE, l'âge et le statut tabagique. Ce modèle suggère une association entre le TSFE et le log du volume des plaques pleurales ajusté sur le TSLE, l'âge et le statut tabagique mais celle-ci est non significative : le log(volume(PP)) augmente de 0,37 pour chaque augmentation de 10 ans du TSFE ( $p=0,12$ ). En revanche, le TSLE ne semble pas associé au log(volume(PP)) dans ce modèle, après ajustement sur les autres facteurs.

Tableau 19 - Association entre l'exposition à l'amiante et le log du volume des plaques pleurales, modèles de régression linéaires multivariés ajustés sur l'âge et le statut tabagique : analyses de sensibilité (n=146)

| Variable                                                           | IC à 95%    |                   | p-valeur    | IC à 95% |              | p-valeur | IC à 95%    |                    | p-valeur    |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|-------------|----------|--------------|----------|-------------|--------------------|-------------|
|                                                                    | Modèle a    |                   |             | Modèle b |              |          | Modèle c    |                    |             |
| <b>Indice d'exposition cumulée à l'amiante (25 unités/années)</b>  | <b>0,05</b> | <b>0,01; 0,10</b> | <b>0,02</b> |          |              |          | <b>0,05</b> | <b>0,01 ; 0,10</b> | <b>0,03</b> |
| <b>Temps depuis la première exposition à l'amiante (10 années)</b> | 0,36        | -0,11 ; 0,83      | 0,13        | 0,41     | -0,02 ; 0,09 | 0,17     | 0,37        | -0,10 ; 0,85       | 0,12        |
| <b>Temps depuis la dernière exposition à l'amiante (10 années)</b> |             |                   |             |          |              |          | -0,05       | -0,28 ; 0,19       | 0,68        |
| <b>Niveau maximum d'exposition à l'amiante</b>                     |             |                   |             |          |              |          |             |                    |             |
| <i>Intermédiaire haut / Faible-Intermédiaire bas</i>               |             |                   |             | -0,16    | -0,82 ; 0,49 | 0,60     |             |                    |             |
| <i>Fort / Faible-Intermédiaire bas</i>                             |             |                   |             | 0,29     | -0,31 ; 1,06 | 0,37     |             |                    |             |
| <b>Durée d'exposition à l'amiante (10 années)</b>                  |             |                   |             | 0,09     | -0,14 ; 0,32 | 0,45     |             |                    |             |

### 3.3.3. Discussion

Le résultat principal de cette étude est l'association de l'IEC à l'amiante à l'augmentation du log du volume des plaques pleurales. Un effet potentiel du TSFE de même qu'un effet de la durée d'exposition à l'amiante sur le log du volume des plaques pleurales sont également suggérés mais ne sont pas significatifs.

Cette étude décrit le volume des plaques pleurales chez les sujets de la cohorte ARDCO. Le volume moyen des plaques pleurales était de  $20,6 \pm 36,8 \text{ cm}^3$  et était plus important chez les sujets ayant un niveau maximum d'exposition à l'amiante « fort » par rapport aux autres sujets. De plus, 5 sujets présentent un volume de plaques pleurales supérieur à  $100 \text{ cm}^3$  avec un maximum de  $252,4 \text{ cm}^3$  représentant ainsi une diminution de près d'un quart de litre du volume pulmonaire sain. Cha et al. ont décrit dans leur étude un volume moyen des plaques pleurales de  $18,07 \pm 19,73 \text{ cm}^3$  chez des sujets exposés à l'amiante ne présentant pas d'autres anomalies pulmonaires. Le volume maximum observé dans l'étude de Cha et al. était de  $73,48 \text{ cm}^3$ . Les 26 sujets inclus dans cette étude avaient une exposition environnementale à l'amiante et 18 avaient également eu une exposition professionnelle à l'amiante. L'exposition environnementale à l'amiante est généralement plus faible que les expositions professionnelles et bien que notre population d'étude comporte des niveaux d'expositions hétérogènes, cela peut expliquer la différence de distribution du volume des plaques pleurales observé entre ces deux populations. On peut de plus noter que la moyenne et l'écart type du volume des plaques retrouvés dans la population de l'étude de Cha et al. se rapproche de ceux des sujets de notre étude ayant un niveau maximum d'exposition « intermédiaire haut »:  $15,8 \pm 24,7 \text{ cm}^3$ .

A notre connaissance, aucune autre étude n'a évalué avec précision le volume des plaques pleurales dans le but d'étudier les relations avec les paramètres d'exposition à l'amiante. L'étude de Cha et al. ayant mesuré le volume des plaques pleurales ne n'est pas intéressée à l'association entre les paramètres de l'exposition à l'amiante et le volume des plaques pleurales.

Cependant, quelques études ont quantifié les plaques pleurales selon d'autres indicateurs. Van Cleemput et al. ont calculé la surface des plaques pleurales à partir d'examen TDM et selon une méthode semi-automatique : les plaques pleurales étaient entourées à l'aide d'une souris d'ordinateur puis la surface totale était calculée par un logiciel (le Leica Quantimet system). La surface moyenne des plaques pleurales était de  $47,9 \pm 61,7 \text{ cm}^2$ . L'étude menée sur 73 sujets exposés à des concentrations « modérément hautes » et « hautes » d'amiante lors de leur emploi dans une usine de production d'amiante n'a pas montré d'association significative entre le TSFE, l'exposition cumulée à l'amiante et la surface des plaques pleurales. La différence maximum du TSFE entre les sujets n'était que de 5 ans ce qui peut expliquer la difficulté du modèle à mettre en évidence une relation. De plus, la faible variation de l'exposition cumulée à l'amiante chez les sujets est également une limite de cette étude. Yusa et al. ont classé les plaques pleurales selon leur étendue par rapport à la paroi thoracique : absence de plaques et présence sur plus ou moins d'un quart de la paroi thoracique. L'étude incluait 200 sujets dont 131 avaient des plaques pleurales. Cette étude suggère une association entre le TSFE et l'étendue des plaques mais cette association est non significative ( $OR=1,03$  [IC95% = 0,99 ; 1,07] pour l'augmentation d'une année). La durée d'exposition a également été étudiée et aucune association n'a été trouvée

entre celle-ci et l'étendue des plaques pleurales (OR = 0.99 [0.97 ; 1.02] pour l'augmentation d'une année). Dans cette étude, l'exposition cumulée à l'amiante a été évaluée selon la présence de corps asbestosiques. Une relation significative entre leur nombre (modélisé par le log) et la surface des plaques pleurales a été retrouvée : OR = 3,02 [IC95% 2,15 ; 4,34].

Bien que la surface des plaques pleurales et le volume soient toutes deux des données quantitatives, celles-ci doivent être comparées avec précaution étant donné l'absence de données concernant le lien existant entre ces deux indicateurs. L'effet de l'exposition à l'amiante sur l'un et l'autre de ces paramètres n'est aujourd'hui que peu documenté. Cependant, les résultats de l'étude de Yusa et al. montrent des résultats qui comme la nôtre, retrouvent une relation entre l'exposition cumulée à l'amiante et les paramètres quantitatifs des plaques pleurales. De même, ces études suggèrent une association potentielle entre les facteurs temporels (TSFE et durée d'exposition) et les paramètres quantitatifs (surface/étendue) des plaques pleurales.

En ce qui concerne notre étude, elle est à notre connaissance la plus importante rapportant le volume des plaques pleurales mesuré à l'aide d'une intelligence artificielle. Cette étude est également la première à étudier les relations entre les paramètres d'exposition à l'amiante et le volume des plaques pleurales. Des experts ont vérifié et corrigé manuellement la mesure du volume des plaques pleurales évaluée par le logiciel ce qui permet d'éviter les biais de mesure. Il faut cependant noter que les sujets dont les plaques ont été quantifiées sont des sujets ayant des plaques présentes aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> campagnes de TDM de la cohorte ARDCO. La quantification des plaques incidentes à la 3<sup>ème</sup> campagne n'a pas été réalisée et cela a pu créer un biais de sélection si ces sujets présentaient un mécanisme de croissance des plaques différent des sujets inclus, notamment si les variables associés à la survenue et au volume des plaques pleurales sont différentes chez ces sujets. Il est ainsi possible que les résultats de cette étude ne soient pas transposables à l'ensemble des sujets exposés à l'amiante ayant des plaques pleurales. Cependant, 28 sujets inclus dans l'étude avaient des plaques incidentes à la 2<sup>ème</sup> campagne de TDM et participent ainsi à la représentativité de l'échantillon. De même, nous avons fait le choix d'étudier le volume des plaques pleurales sur l'examen de la 2<sup>ème</sup> campagne. Des analyses de sensibilité prenant en compte uniquement les examens de la 3<sup>ème</sup> campagne ont été réalisées et ont montré des résultats semblables à la présente étude. En effet, ces analyses ont confirmé la significativité de l'effet du l'IEC et l'effet suggéré du TSFE sur le log du volume des plaques pleurales. Cependant, sur ces données, l'effet de la durée d'exposition sur le log du volume des plaques pleurales n'était pas significatif. Ces résultats suggèrent qu'avec le temps, la durée d'exposition à l'amiante pourrait avoir moins d'effet sur le volume des plaques pleurales que la dose d'exposition à l'amiante.

### 3.4. Relation entre l'exposition à l'amiante et l'évolution du volume des plaques pleurales

Les plaques pleurales ont été identifiées dans plusieurs études comme des facteurs de diminution de la fonction pulmonaire (voir partie 2.2.7). Il a en particulier été montré que la surface des plaques pleurales était associée à une diminution de la CVF après ajustement sur le statut tabagique et l'exposition cumulée à l'amiante dans l'étude de Clin et al. et ajustement sur le statut tabagique et le temps depuis la première exposition à l'amiante dans l'étude de Lillis et al.

Dans les parties précédentes de ce travail, nous avons cherché à identifier les facteurs de l'exposition à l'amiante associés à la présence et au volume des plaques pleurales. Ainsi, des paramètres de dose tels que l'IEC et de temps tels que le TSFE ou le TSLE ont pu être identifiés (voir partie 3.2).

Comme nous l'avons vu précédemment, les données sur l'étendue des plaques pleurales ou encore leur volume sont des données rares et plus encore lorsqu'elles concernent leur évolution puisque cela implique une mesure répétée de ces données. De ce fait, à notre connaissance aucune étude épidémiologique n'a étudié l'évolution du volume des plaques pleurales et l'association entre l'exposition à l'amiante et l'évolution du volume des plaques pleurales. Or du point de vue des pratiques cliniques, connaître les paramètres liés à l'évolution des plaques pleurales pourrait permettre d'ajuster les modalités de surveillance de celles-ci.

Dans la cohorte ARDCO, le volume des plaques pleurales a pu être mesuré pour les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> campagnes de TDM selon la méthode décrite en partie 3.1.4. Ainsi, les objectifs de cette étude étaient de décrire l'évolution du volume des plaques pleurales chez les sujets de la cohorte ARDCO et d'étudier les paramètres d'exposition à l'amiante qui y sont associés.

#### 3.4.1. Méthodes

##### **Sélection de la population**

Les sujets de la cohorte ARDCO ayant deux TDM disponibles stockés sur CD-ROM, présentant des plaques pleurales dont le volume a été quantifié et n'ayant aucune donnée manquante sur les variables d'exposition à l'amiante d'intérêt et le statut tabagique ont été inclus dans l'étude. Au sein de la cohorte, la sélection des examens pour lesquels la quantification du volume des plaques pleurales était la suivante : les sujets ayant des plaques pleurales aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> campagnes ont été sélectionnés afin que leurs deux examens soient examinés et que les plaques pleurales soient quantifiées.

##### **Collecte de données**

Les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, secteur d'activité...) et le statut tabagique ont été extraits des questionnaires administrés à l'inclusion des sujets.

##### **Quantification du volume des plaques pleurales**

La quantification du volume des plaques pleurales a été réalisée selon la méthode décrite en partie 5.4. de ce manuscrit. Le volume des plaques pleurales est exprimé en cm<sup>3</sup>.

L'évolution du volume des plaques pleurales correspond à la différence de volume observée entre les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> campagnes, exprimé en cm<sup>3</sup> et calculé pour chaque sujet comme suit :

$$\Delta Volume = Volume_{(3\text{ème campagne})} - Volume_{(2\text{ème campagne})}$$

### **Evaluation de l'exposition à l'amiante**

Les variables d'exposition à l'amiante ont été évaluées selon les méthodes décrites dans le chapitre 3.1.2. Le temps depuis la première exposition (TSFE) a été défini comme le temps écoulé entre la première année d'exposition à l'amiante et la date du premier examen considéré pour chaque sujet. Le temps depuis la dernière exposition (TSLE) a été défini comme le temps écoulé entre la dernière année d'exposition à l'amiante et la date du premier examen considéré pour chaque sujet.

### **Analyses statistiques**

L'évolution moyenne, minimum et maximum du volume des plaques pleurales entre les deux campagnes a été décrite en cm<sup>3</sup> et en pourcentage (%).

La relation entre les paramètres d'exposition professionnelle à l'amiante et l'évolution du volume des PP a été estimée à l'aide de modèles de régression linéaire. Pour respecter l'hypothèse de normalité des résidus des modèles, l'échelle logarithmique a été utilisée.

La présence de valeurs négatives dans la variable  $\Delta Volume$  a impliqué l'ajout d'une constante afin que la transformation logarithmique puisse être appliquée. Ainsi, la variable  $\log(\Delta Volume + 0,32)$  a été modélisée.

Dans le modèle 1, les paramètres inclus pour l'exposition professionnelle à l'amiante étaient l'IEC et le TSFE. Dans le modèle 2, les paramètres étaient le niveau maximum d'exposition, la durée d'exposition et le TSFE. Les modalités « faible » et « intermédiaire bas » du niveau maximum d'exposition ont été regroupées car les effectifs étaient faibles. Le modèle 3 était identique au modèle 1 auquel la variable TSLE a été ajoutée. L'ensemble des modèles étaient ajustés sur l'âge au moment du TDM et sur le statut tabagique (jamais fumeur, ex-fumeur - ayant arrêté depuis au moins 1 an -, et fumeur actuel).

Pour l'association entre le TSFE, le TSLE, l'âge et l'IEC, et l'évolution du volume des plaques pleurales, l'hypothèse nulle de linéarité a été testée et le modèle le mieux ajusté a été sélectionné. À cette fin, nous avons utilisé des modèles de régression incluant des polynômes fractionnaires. Cette technique permet de modéliser l'effet d'une variable continue (TSFE, TSLE, âge et l'IEC) sur l'évènement par une fonction polynomiale fractionnaire non linéaire si nécessaire.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.6.1.

### 3.4.2. Résultats

#### **Sélection de la population**

Sur les 14 218 sujets de l'étude ARDCO, 1 053 sujets ont participé aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> campagnes de TDM. Parmi ceux-ci, 161 sujets présentaient des plaques pleurales aux deux examens et ont donc été sélectionnés par les radiologues pour la quantification des plaques pleurales. Après exclusion des TDM illisibles ou indisponibles, la quantification des plaques pleurales a pu être réalisée pour les deux examens chez 142 sujets, ces derniers ont été inclus dans la présente étude (Figure 23).

#### **Analyse descriptive**

Les caractéristiques des sujets de l'étude et de l'évolution du volume des plaques pleurales sont présentées dans le Tableau 20. La majorité des sujets étaient des hommes (99,3%). L'âge moyen au moment du TDM était de 63,8 ans. En ce qui concerne l'exposition à l'amiante, pour la majorité des sujets (45,1%) un niveau d'exposition maximal intermédiaire haut a été estimé et 33,8% des sujets avaient un niveau maximal d'exposition fort.

Le volume moyen des plaques pleurales à la 2<sup>ème</sup> campagne était de  $20,3 \pm 36,9 \text{ cm}^3$  et celui-ci était de  $27,2 \pm 43,7 \text{ cm}^3$  à la 3<sup>ème</sup> campagne. Le temps moyen entre les deux examens était de 6 ans. L'histogramme du pourcentage de variation du volume des plaques pleurales entre les deux campagnes est présenté sur la Figure 24. L'évolution moyen du volume des plaques pleurales entre les deux campagne était de  $7,0 \pm 12,7 \text{ cm}^3$ . Cette différence de volume représentait en moyenne une augmentation de  $73,2 \pm 96,4\%$  du volume entre les deux examens.

Le nuage de points de l'évolution du volume des plaques pleurales en fonction de l'IEC des sujets est présenté Figure 25 et ne permet pas de mettre clairement en évidence une relation corrélation entre ces deux variables. En ce qui concerne les variables temporelles, les nuages de points présentés en Figure 26 ne permet d'émettre une hypothèse sur la nature des relations existantes entre le TSFE et la variation du volume des plaques pleurales. En revanche, sur la Figure 27, le variation du volume des plaques pleurales semble augmenter avec la durée d'exposition à l'amiante.



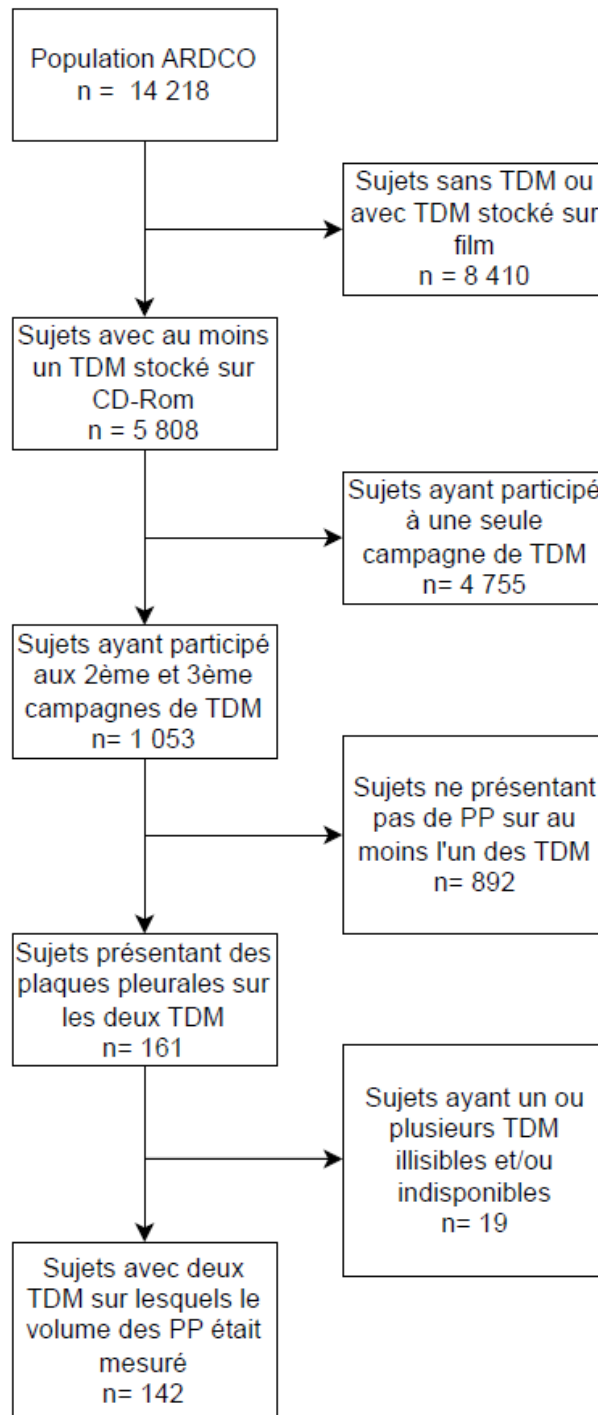


Figure 23 - Diagramme de flux - Etude entre l'exposition à l'amiante et l'évolution du volume des plaques pleurales

Tableau 20 - Caractéristiques des sujets et des plaques pleurales - Etude entre l'exposition à l'amiante et l'évolution du volume des plaques pleurales (n=142)

| Caractéristiques                                                                                   | Sujets de l'étude<br>(n=142) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Âge à l'inclusion</b> (années), moyenne ± écart-type                                            | 63,8 ± 4,2                   |
| <b>Sexe</b>                                                                                        |                              |
| <i>Hommes</i>                                                                                      | 141 (99,3%)                  |
| <i>Femmes</i>                                                                                      | 1 (0,7%)                     |
| <b>Statut tabagique</b>                                                                            |                              |
| <i>Fumeur</i>                                                                                      | 10 (7,0%)                    |
| <i>Ancien fumeur</i>                                                                               | 94 (66,2%)                   |
| <i>Non fumeur</i>                                                                                  | 38 (26,8%)                   |
| <b>Niveau maximum d'exposition à l'amiante</b>                                                     |                              |
| <i>Faible ou Intermédiaire bas</i>                                                                 | 30 (21,1%)                   |
| <i>Intermédiaire haut</i>                                                                          | 64 (45,1%)                   |
| <i>Fort</i>                                                                                        | 48 (33,8%)                   |
| <b>Indice d'exposition cumulé à l'amiante (unités-années),</b><br>moyenne ± écart-type             | 91,6 ± 123,7                 |
| <b>Temps depuis la première exposition à l'amiante (années),</b><br>moyenne ± écart-type           | 52,4 ± 4,9                   |
| <b>Durée d'exposition à l'amiante (années)</b>                                                     | 33,4 ± 10,3                  |
| <b>Temps entre les deux examens (années)</b>                                                       | 6,0 ± 0,7                    |
| <b>Volume des PP à la 2ème campagne (cm<sup>3</sup>),</b> moyenne ± écart-type                     | 20,3 ± 36,9                  |
| min — max                                                                                          | 0,05 — 252,4                 |
| <b>Volume des PP à la 3ème campagne (cm<sup>3</sup>),</b> moyenne ± écart-type                     | 27,2 ± 43,7                  |
| min — max                                                                                          | 1,01 — 264,20                |
| <b>Variation du volume des PP entre les deux examens (cm<sup>3</sup>)</b><br>moyenne ± écart-type, | 7,03 ± 12,74                 |
| min — max                                                                                          | -0,31 — 96,186               |
| <b>Variation du volume des PP entre les deux examens (%)</b>                                       | 73,2 ± 96,4                  |

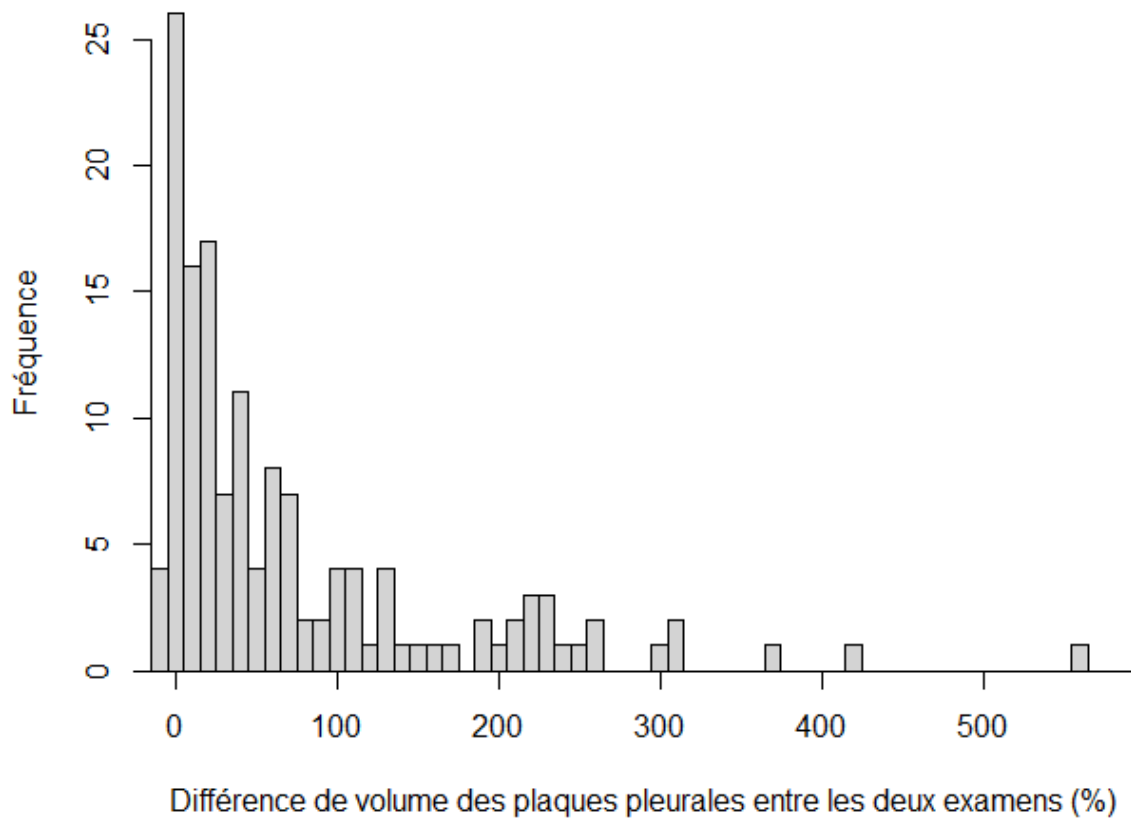


Figure 24 - Histogramme du pourcentage de variation du volume des plaques pleurales entre les deux examens - Etude entre l'exposition à l'amiante et l'évolution du volume des plaques pleurales (n=142)

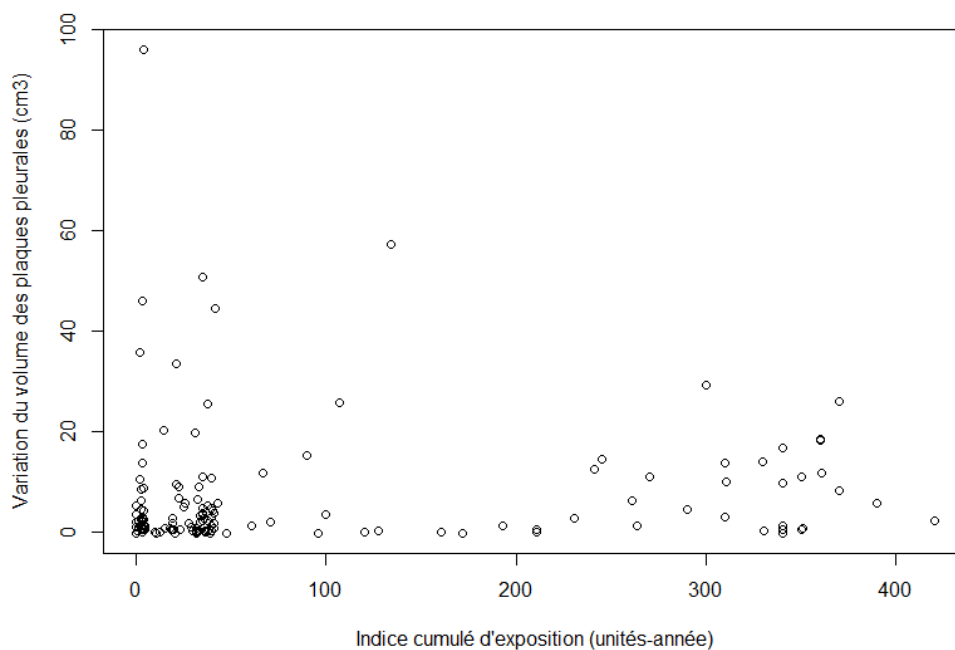


Figure 25 - Nuage de points de la variation du volume des plaques pleurales en cm<sup>3</sup> en fonction de l'indice cumulé d'exposition à l'amiante (unités-année) - Etude amiante et évolution du volume des plaques pleurales (n=142)

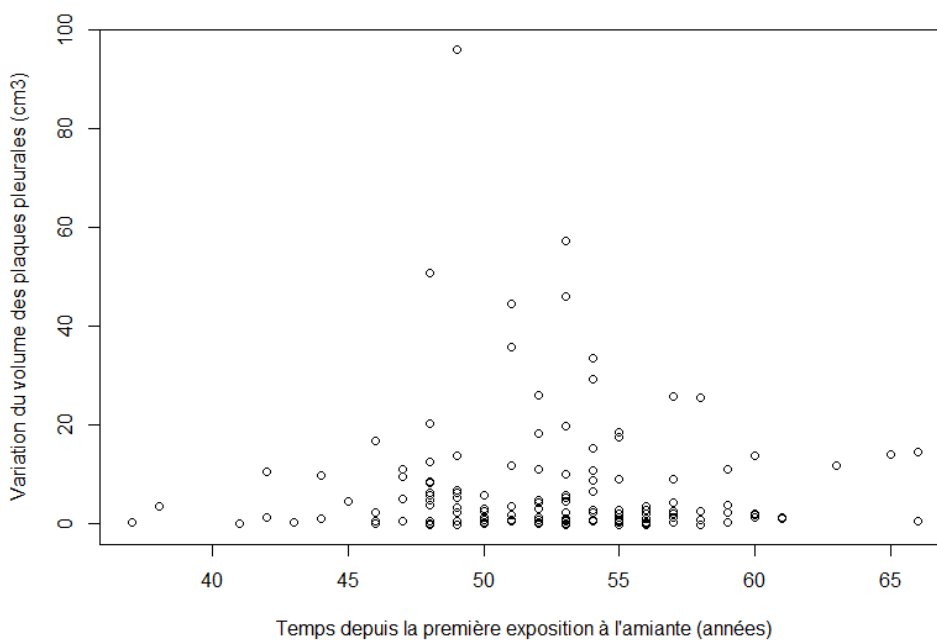


Figure 26 - Nuage de points de la variation du volume des plaques pleurales en cm<sup>3</sup> en fonction du temps depuis la première exposition à l'amiante - Etude amiante et évolution du volume des plaques pleurales (n=142)

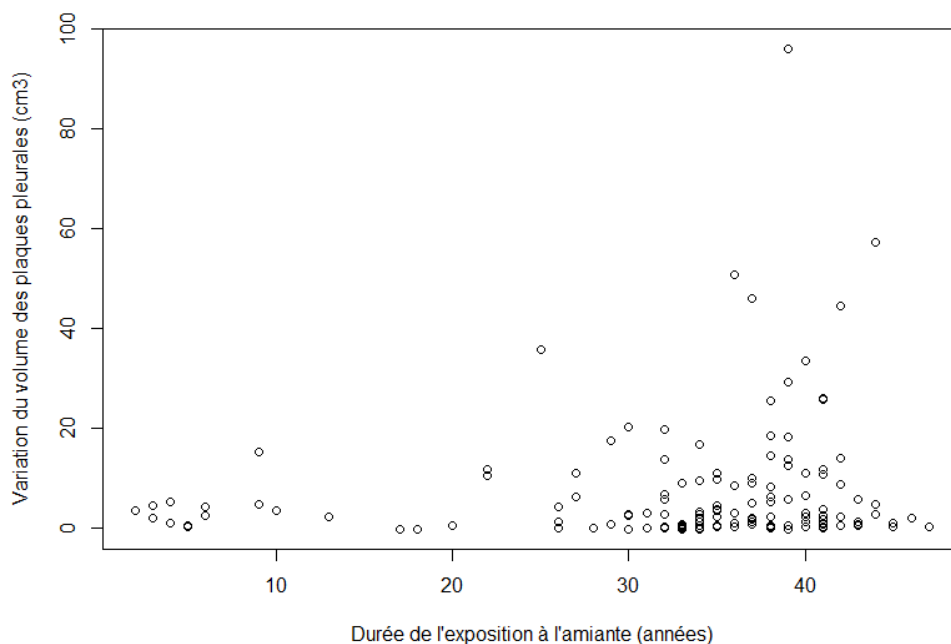


Figure 27 - Nuage de points de la variation du volume des plaques pleurales en cm<sup>3</sup> en fonction durée d'exposition à l'amiante - Etude amiante et évolution du volume des plaques pleurales (n=142)

### Analyses multivariées

Les résultats des analyses multivariées sont présentés dans le Tableau 21.

Le modèle 1 montre un effet linéaire significatif de l'IEC sur l'évolution du volume des plaques pleurales. Plus précisément, le  $\log(\Delta \text{Volume (PP)} + 0,32)$  augmente de 0,11 [IC95% 0,01 ; 0,23] pour chaque augmentation de 50 unités/année de l'IEC, ajusté sur le TSFE, l'âge et le statut tabagique. Dans ce même modèle, le TSFE n'est pas associé à une variation du log du volume des plaques pleurales ajusté sur l'IEC, l'âge et le statut tabagique.

Le modèle 2 ne met pas en évidence d'effet significatif du TSFE, de la durée d'exposition ni du niveau maximum d'exposition à l'amiante sur l'évolution du volume des plaques pleurales ajusté sur les autres facteurs.

Le modèle 3 montre un effet linéaire non significatif de l'IEC sur l'évolution du volume des plaques pleurales ajusté sur le TSFE, le TSLE, l'âge et le statut tabagique : OR=0,11 [-0,01 ; 0,23]. Le TSFE et le TSLE ne sont pas associés la variation du volume des plaques pleurales ajusté sur l'IEC, l'âge et le statut tabagique.

Tableau 21 - Association entre l'exposition à l'amiante et le log( $\Delta$ Volume +0,32), modèles de régression linéaires multivariés ajustés sur l'âge et le statut tabagique (n=142)

| Variable                                                           | IC à 95%    |                    | p-valeur    | IC à 95% |              | p-valeur | IC à 95% |              | p-valeur |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|-------------|----------|--------------|----------|----------|--------------|----------|
|                                                                    | Modèle 1    |                    |             | Modèle 2 |              |          | Modèle 3 |              |          |
| <b>Indice cumulée d'exposition à l'amiante</b> (50 unités/année)   | <b>0,11</b> | <b>0,01 ; 0,23</b> | <b>0,04</b> |          |              |          | 0,11     | -0,01 ; 0,23 | 0,05     |
| <b>Temps depuis la première exposition à l'amiante</b> (10 années) | 0,14        | -0,42 ; 0,69       | 0,63        | 0,10     | -0,49 ; 0,68 | 0,74     | 0,16     | -0,40 ; 0,72 | 0,57     |
| <b>Temps depuis la dernière exposition à l'amiante</b> (10 années) |             |                    |             |          |              |          | -0,07    | -0,35 ; 0,21 | 0,62     |
| <b>Niveau maximum d'exposition à l'amiante</b>                     |             |                    |             |          |              |          |          |              |          |
| <i>Intermédiaire haut / Faible-Intermédiaire bas</i>               |             |                    |             | 0,03     | -0,71 ; 0,76 | 0,95     |          |              |          |
| <i>Fort / Faible-Intermédiaire bas</i>                             |             |                    |             | 0,39     | -0,39 ; 1,16 | 0,32     |          |              |          |
| <b>Durée d'exposition à l'amiante</b> (10 années)                  |             |                    |             | 0,09     | -0,19 ; 0,37 | 0,53     |          |              |          |

### 3.4.3. Discussion

Cette étude a pour la première fois étudié l'évolution du volume des plaques pleurales entre les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> campagnes de TDM de la cohorte ARDCO. Le temps moyen entre les deux examens était de 6 ans. L'évolution moyenne du volume des plaques pleurales entre les deux campagnes était de  $7,0 \pm 12,7 \text{ cm}^3$  soit une augmentation moyenne de  $73,2 \pm 96,4\%$ .

En ce qui concerne la relation entre les paramètres de l'exposition à l'amiante et l'évolution du volume des plaques pleurales, cette étude a montré que l'IEC est le facteur associé significativement à l'augmentation du log du volume des plaques pleurales. La manque de données aujourd'hui publiées sur cette association ne permet pas de comparer nos résultats avec d'autres études. La méconnaissance du mécanisme d'évolution des plaques pleurales pose également la question de l'effet d'autres facteurs non étudiés ici. L'évolution des plaques pleurales pourrait en effet, en plus des facteurs liés à l'exposition à l'amiante, résulter de prédispositions génétiques à la fibrose ou à d'autres facteurs méconnus incluant les co-expositions à d'autres particules.

Dans notre étude, 5 sujets présentaient une diminution du volume des plaques pleurales. Après discussion avec l'équipe de radiologie, il apparaît que ces valeurs sont dues aux erreurs de mesure du volume des plaques pleurales qui peuvent être liées soit à l'imagerie soit au processus de quantification des plaques pleurales. Il a été choisi de ne pas dénaturer les données et de les conserver telle quelle. En effet, l'erreur est facilement identifiable sur ces valeurs aberrantes mais il n'est pas possible de statuer sur la présence d'éventuelles erreurs minimisant ou maximisant la différence de volume entre deux examens pour chacun des examens. La quantification des plaques pleurales ayant suivi la même méthode pour tous les examens, l'hypothèse a été faite que la probabilité de survenue d'erreur était la même pour tous les sujets et qu'ainsi, l'erreur de mesure était non différentielle. Afin de pouvoir tout de même étudier statistiquement la relation entre les paramètres d'exposition à l'amiante et l'évolution du volume des plaques pleurales en respectant les hypothèses du modèle de régression linéaire, l'ajout d'une constante a été choisie.

Cette étude est à notre connaissance la seule rapportant l'évolution du volume des plaques pleurales entre deux examens TDM. La mesure du volume des plaques pleurales à l'aide d'une intelligence artificielle donne une information reposant sur un processus ayant une bonne reproductibilité intra et inter-observateur. La vérification et la correction manuelle de la mesure du volume des plaques pleurales réalisée par le logiciel par des experts permet d'éviter les biais de mesure. Tout comme dans les études précédentes basées sur les données de la cohorte ARDCO, l'évaluation de l'exposition à l'amiante des sujets résulte de l'analyse du calendrier professionnel des sujets sur leur vie entière par des hygiénistes industriels. Les paramètres d'exposition ayant pu être étudiés sont ainsi nombreux et précis bien qu'il ne soit pas à exclure des biais de mémoire liés au caractère déclaratif et rétrospectif du calendrier professionnel.

#### IV. Discussion générale de la thèse

##### 4.1. Synthèse des résultats

L'objectif principal de ces travaux de thèse était d'étudier les relations dose-effet et temps-effet entre l'exposition à l'amiante et les plaques pleurales. Plus précisément, nous avons étudié la relation entre l'exposition à l'amiante et la présence des plaques pleurales (partie 3.2), leur volume (partie 3.3) et l'évolution volumétrique (partie 3.4).

Tout d'abord, en ce qui concerne les relations entre l'exposition à l'amiante et la présence de plaques pleurales, une revue de la littérature a montré que l'indice cumulé d'exposition, le temps écoulé depuis la première exposition et le niveau d'exposition à l'amiante étaient les paramètres d'exposition à l'amiante le plus souvent retrouvés comme associés à la présence de plaques pleurales, avec cependant quelques discordances sur la significativité et la forme de la relation selon les études. Notre étude sur les données de la cohorte ARDCO a pu mettre en évidence un effet non linéaire de l'indice cumulé d'exposition à l'amiante après ajustement sur le temps écoulé depuis la première exposition, l'âge et le statut tabagique. La cote de plaques pleurales augmente avec l'augmentation de l'IEC puis atteint son maximum et se stabilise pour les valeurs autour de 300 unités-années de l'IEC. On observe un rapport de cote de 2,37 [IC95% 2,13 ; 2,64] chez les sujets ayant un IEC de 200 unités-année par rapport aux sujets ayant un IEC de 25 unités-année et un rapport de cote de plaques pleurales de 2,55 [IC95% 2,17 ; 2,99] chez les sujets ayant un IEC de 300 unités-année par rapport aux sujets ayant un IEC de 25 unités-année. Le temps écoulé depuis la première exposition est un paramètre qui est aussi retrouvé comme associé à la survenue de plaques pleurales. Dans notre étude, la cote de plaques pleurales augmente avec le temps écoulé depuis la première exposition de façon non linéaire et l'effet atteint son maximum aux alentours de 50 ans. Le temps depuis la dernière exposition a également été retrouvé comme associé à la survenue de plaques pleurales : plus celui-ci augmente, plus la cote de plaques pleurales diminue de façon non linéaire. On note par exemple un rapport de cote de plaques pleurales de 0,58 [IC95% 0,44 ; 0,76] chez les sujets ayant eu leur dernière exposition il y a 30 ans par rapport à ceux ayant leur dernière exposition au temps présent après ajustement sur l'IEC et le TSFE. Enfin, le niveau maximum d'exposition à l'amiante est également un des paramètres d'exposition à l'amiante retrouvé comme significativement associé à la présence de plaques pleurales : les sujets ayant un niveau maximum d'exposition à l'amiante « intermédiaire haut » ou « fort » ont plus de plaques pleurales que les sujets ayant un niveau maximum d'exposition faible.

Ensuite, au sein de la cohorte ARDCO nous avons pu décrire le volume des plaques pleurales. Nous avons ainsi relevé un volume moyen des plaques pleurales de  $20,6 \pm 36,8 \text{ cm}^3$  avec un minimum de  $0,05 \text{ cm}^3$  et un maximum de  $252,4 \text{ cm}^3$ . L'étude des relations entre l'exposition à l'amiante et le volume des plaques pleurales montre un effet linéaire significatif de l'IEC sur le log du volume des plaques pleurales après ajustement sur le TSFE, l'âge et le statut tabagique : le log du volume des plaques pleurales augmente de 0,06 pour l'augmentation de 25 unités-année de l'IEC. En ce qui concerne, le TSFE, l'étude a montré un effet linéaire sur le log du volume des plaques pleurales à IEC, âge et statut tabagique égaux mais celui-ci n'est pas significatif ( $p=0,12$ ). En ce qui concerne le niveau maximum d'exposition à l'amiante, celui-ci n'a pas été retrouvé significativement associé au log du volume des



plaques pleurales ajusté sur les autres facteurs. De même, le temps écoulé depuis la dernière exposition n'a pas été retrouvé comme associé au log du volume des plaques pleurales.

Enfin, nous avons étudié l'évolution du volume des plaques pleurales chez les sujets de la cohorte ARDCO. L'évolution moyenne du volume des plaques pleurales entre les campagnes 2 et 3 était de  $7,0 \pm 12,7 \text{ cm}^3$  soit une augmentation moyenne de  $73,2 \pm 96,4\%$ . Les deux examens étaient en moyenne espacés de 6 ans. En ce qui concerne l'étude des facteurs de l'exposition à l'amiante associés à l'évolution du volume des plaques pleurales, nous avons montré que seul l'IEC semble avoir un effet significatif sur l'évolution du volume des plaques pleurales : le  $\log(\Delta \text{Volume (PP)} + 0,32)$  augmente de 0,11 [IC95% 0,01 ; 0,23] après ajustement sur l'âge, le TSFE et le statut tabagique. Les autres facteurs tels que le TSFE, le TSLE et le niveau d'exposition maximum à l'amiante n'ont pas été retrouvés comme associé à l'évolution du volume des plaques pleurales.

#### 4.2. Comparaison avec la littérature et interprétation des résultats

Les résultats des études réalisées dans l'ensemble de ce travail de thèse confirment et viennent compléter les résultats publiés par d'autres chercheurs.

En ce qui concerne la présence de plaques pleurales, les études publiées depuis 1990 avaient mis en avant un effet significatif de l'exposition cumulée à l'amiante. Mastrangelo et al. et Eisenhower et al. avaient comparativement à notre étude identifié un effet non linéaire de l'exposition cumulée ce que nous retrouvons également dans notre étude (64,65). On notera cependant que Murray et al. qui avaient étudié la présence des plaques pleurales ainsi que leur taille avaient mis en évidence un effet linéaire de l'indice cumulé d'exposition -sans indiquer avoir cherché une autre forme de relation- et que dans l'étude d'Ameille et al. qui reposait sur peu de sujets ayant des plaques pleurales, aucune association statistique entre l'IEC et la présence de plaques pleurales n'avait été retrouvée (86,89). Comme dans notre étude, un effet non linéaire du TSFE sur la présence de plaques pleurales a été retrouvé dans plusieurs études publiées. Les temps de référence étaient différents entre les études ( $\leq 26$ ans dans l'étude de Mastrangelo et al.,  $\leq 37$ ans dans l'étude de Paris et al.) et la variable TSFE était modélisée en classes (63,65). Grâce à la modélisation à l'aide des polynômes fractionnaires dans notre étude, nous avons pu garder la variable TSFE continue et observer l'effet pour tous temps. Aucune étude n'avait de modèles présentant les mêmes variables d'ajustement que la nôtre : Mastrangelo et al. présentaient un modèle ajusté sur l'âge et le statut tabagique mais pas sur l'IEC, Paris et al. sur le statut tabagique et l'IMC uniquement et Eisenhower et al. sur l'IEC et le statut tabagique. Enfin, le niveau maximum d'exposition était associé à la présence de plaques pleurales dans les deux études publiées par Paris et al. et Mastrangelo et al. (63,65). Nos résultats ainsi que ceux des autres études publiées à ce sujet montrent que l'exposition cumulée à l'amiante, le temps écoulé depuis la première exposition, le temps écoulé depuis la dernière exposition et le niveau d'exposition à l'amiante sont des paramètres de l'exposition à l'amiante qui sont associés à la survenue des plaques pleurales.

Les données sur le volume des plaques pleurales sont rares. On peut comparer nos résultats avec ceux de Cha et al. mesurés sur une population de sujets exposés à l'amiante en situation professionnelle ou environnementale (131). Chez les 26 sujets inclus dans leur étude, ils ont mesuré manuellement à partir

des images des examens TDM un volume moyen des plaques pleurales de 18,07cm<sup>3</sup> avec un minimum de 0,64cm<sup>3</sup> et un maximum de 73,48cm<sup>3</sup>. En revanche, l'étude de Cha et al. n'a pas étudié les relations entre l'exposition à l'amiante et le volume des plaques pleurales car son objectif était d'étudier les relations entre le volume des plaques pleurales et la fonction pulmonaire. D'autres études ont cherché à quantifier les plaques pleurales afin d'étudier le rôle de l'exposition à l'amiante dans le développement de ces dernières. Cependant le paramètre quantitatif des plaques pleurales ne concernait pas leur volume mais selon les études concernait leur surface ou un score construit à partir de la fraction atteinte de la paroi thoracique. Van Cleemput et al. ont mesuré la surface des plaques pleurales chez des sujets ayant été exposés professionnellement à l'amiante (94). Dans leur étude, ni l'exposition cumulée ni le TSFE n'ont été retrouvés associés à la surface des plaques pleurales. Il faut cependant noter que l'écart maximum du TSFE entre les sujets était de 5 ans maximum ce qui a pu empêcher de mettre en évidence un effet de cette variable. Une autre étude, celle de Yusa et al. s'étant appuyée sur un score prenant en compte l'étendue des plaques pleurales par rapport à la paroi thoracique a mis en évidence une possible association entre le TSFE et ce score mais la puissance statistique était trop faible pour mener à un résultat significatif (122). Malgré le peu de données disponibles sur les relations entre l'exposition à l'amiante et les données quantitatives concernant les plaques pleurales, notre étude et les résultats d'autres études suggèrent un effet de l'exposition cumulée sur ces paramètres.

En ce qui concerne l'évolution du volume des plaques pleurales, à notre connaissance aucune étude n'est comparable à celle menée dans ce travail de thèse. Dans notre étude, seule l'exposition cumulée semble avoir un potentiel effet sur la variation du volume des plaques pleurales.

#### 4.3. Discussion des relations dose-effet et temps-effet entre l'exposition à l'amiante et les plaques pleurales

L'ensemble des résultats de ce travail et leur comparaison avec la littérature publiée montre qu'en ce qui concerne la présence de plaques pleurales, les paramètres de dose et de temporalité de l'exposition à l'amiante jouent tous deux un rôle important. En effet, il a été mis en évidence dans notre étude que la présence de plaques pleurales était associée à l'IEC et plus précisément que la probabilité de présence de plaques pleurales augmentait avec la dose d'exposition à l'amiante. L'apparition des plaques pleurales ne dépend pas seulement de la dose d'exposition à l'amiante puisque la latence, modélisée par le temps écoulé depuis la première exposition à l'amiante est également un des paramètres retrouvés comme associé à la présence de plaques pleurales dans la majorité des études et dans la nôtre. La cote de plaques pleurales augmente lorsque le temps depuis la première exposition augmente. De plus, notre étude suggère que la probabilité de développer des plaques pleurales diminue avec le temps depuis la dernière exposition.

En ce qui concerne les caractéristiques volumétriques des plaques pleurales, la dose d'exposition à l'amiante semble être la caractéristique de l'exposition portant l'effet principal. Dans notre étude, l'IEC est associé au log du volume des plaques pleurales ainsi qu'à l'évolution de celui-ci. En revanche les paramètres temporels tels que la latence modélisé par le TSFE ou la durée d'exposition n'ont pas été retrouvés comme associés ni au volume des plaques pleurales ni à son évolution.

#### 4.4. Forces et limites de la thèse

Les résultats énoncés précédemment doivent être interprétés en connaissance des forces et des limites potentielles des études réalisées. Les données sur lesquelles sont basées ces études proviennent de la cohorte ARDCO. Il convient ainsi de discuter également des forces et limites de cette cohorte.

La cohorte ARDCO couvre 4 régions de France et concerne ainsi une large population d'anciens travailleurs exposés professionnellement à l'amiante. Celle-ci ne comporte cependant aucun sujet ayant une exposition nulle à l'amiante qui permettrait d'étudier les relations exposés/non exposés mais aujourd'hui le caractère pathogène de l'amiante est suffisamment documenté. Par ailleurs, le grand nombre de sujets inclus dans la cohorte permet d'avoir une distribution large des caractéristiques de l'exposition à l'amiante (exposition cumulée, temps depuis la première exposition et temps depuis la dernière exposition) et un nombre assez important de sujets dans chacune des catégories des variables catégorielles telles que le niveau maximum d'exposition à l'amiante. Ces caractéristiques sont idéales pour mesurer avec précision les relations dose-effet et temps-effet de l'exposition à l'amiante sur l'apparition et l'évolution des pathologies. De plus, ce large panel comporte des travailleurs de tous secteurs d'activité et de profils d'exposition variés ce qui fait espérer une bonne représentativité de la population des sujets exposés professionnellement à l'amiante. C'est une force majeure car beaucoup d'études s'intéressant à l'exposition à l'amiante concernent des populations homogènes de travailleurs et leurs résultats ne sont pas transposables à une population générale d'exposés. Toutefois, l'étude portant sur des volontaires, on peut imaginer que les sujets les plus exposés et ayant déjà des pathologies connues notamment des asbestoses, aient décidé de ne pas participer à l'étude. Ainsi, la population pourrait ne pas être représentative des sujets très exposés.

En ce qui concerne l'évaluation de l'exposition à l'amiante, celle-ci a été réalisée par des hygiénistes industriels à partir du calendrier professionnel vie entière obtenu par questionnaire. Le recueil de l'exposition via le calendrier professionnel peut être soumis au biais de mémoire étant donné le délai entre les premiers emplois des sujets et la date du recueil. Cependant, cette méthode constitue l'une des meilleures méthodes d'évaluation rétrospective de l'exposition à l'amiante. De plus, les variables de caractérisation de l'exposition évaluées sont nombreuses et variées ce qui nous a permis dans ce travail de mesurer l'effet dose et l'effet temps de l'exposition avec précision selon des variables continues (IEC, TSFE, TSLE) mais aussi catégorielles (niveau maximum d'exposition).

Le diagnostic des plaques pleurales a été réalisé à partir d'examen TDM, méthode qui est considérée comme le gold standard des méthodes de diagnostic pour cette pathologie. Les erreurs de classement sont possibles, notamment pour les sujets présentant des plaques pleurales peu étendues et peu visibles à l'imagerie. Cependant, la double lecture et troisième lecture en cas de discordance par des radiologues experts et l'utilisation de grilles de lecture standardisées les minimisent. La mesure du volume des plaques pleurales a été réalisée à l'aide d'une intelligence artificielle et chaque mesure a été vérifiée et corrigée si besoin par un expert. Cette méthode a permis de minimiser les erreurs de mesure mais il n'est pas exclu que le volume réel des plaques pleurales soit légèrement différent de celui mesuré car celui-ci dépend de la méthode de mesure mais aussi des images TDM. L'erreur de mesure est non différentielle puisque la qualité des images TDM ne dépend pas de l'exposition à

l'amiante. De plus, le suivi mis en place au sein de la cohorte a permis d'obtenir pour une majeure partie des sujets plusieurs examens TDM successifs. Ainsi, l'apparition des plaques pleurales a pu être diagnostiquée au fil du temps et l'évolution du volume des plaques pleurales a pu être étudié.

Les méthodes d'analyse des données sont également à discuter. A propos du diagnostic des plaques pleurales, il a été choisi de ne pas inclure la 1<sup>ère</sup> campagne de TDM car les examens étaient de moins bonne qualité et ils étaient stockés sur film ce qui induisait un trop grand risque de biais de classement. De plus, l'effectif de la cohorte permettait d'omettre ces examens en conservant une bonne puissance statistique.

Aucun sujet n'avait de données manquantes sur les variables d'exposition et quelques sujets présentaient des données manquantes concernant leur statut tabagique. Le statut tabagique est une donnée sensible à recueillir parmi les populations et d'autant plus chez les sujets à risque de présenter ou présentant des pathologies pulmonaires comme c'est le cas chez les personnes exposées à l'amiante. L'hypothèse est donc qu'il s'agit d'un type de données « manquantes de manière non aléatoire », c'est-à-dire qui peut dépendre de la valeur de la variable. Pour ce type de données manquantes il est possible de réaliser les analyses sur données complètes ou c'est-à-dire de ne faire porter l'analyse que sur les sujets dont les données ne comportent pas de données manquantes sur la variable comme nous l'avons fait ou une imputation des données manquantes (132). Ici, étant donné que le fait d'être un cas incomplet est indépendant du fait d'avoir des plaques pleurales, la méthode choisie est valide (133,134).

L'utilisation des polynômes fractionnaires a offert une modélisation fine des effets non linéaires des variables d'exposition quantitatives telles que l'IEC, le TSFE, le TSLE ainsi que de l'âge comme variable d'ajustement.

Enfin, les analyses de sensibilité ont permis d'évaluer la robustesse des résultats et notamment d'observer si les résultats concernant l'association entre l'IEC et le volume des plaques pleurales étaient stables sur des examens TDM différents.

## V. Perspectives et implications en santé publique

L'amiante est un sujet majeur de santé publique car malgré son interdiction depuis 1997 en France et dans le même temps dans beaucoup d'autres pays, nous savons que les pathologies peuvent survenir bien plus de 20 ans après l'exposition. De plus, certains autres pays du Monde continuent son exploitation et il reste donc intéressant de préciser les relations dose-effet et temps-effet entre l'exposition et les pathologies en résultant comme nous l'avons fait dans ce travail. Il apparaît que la dose d'exposition à l'amiante est le paramètre à prendre en compte en priorité si d'un point de vue clinique nous nous intéressons au volume des plaques pleurales et à leur évolution.

Surtout, les plaques pleurales sont possiblement impliquées dans la survenue de pathologies malignes telles que le cancer broncho-pulmonaire ou le mésothéliome ce qui pousse d'autant plus à s'intéresser aux facteurs associés à leur apparition et à leur évolution. En effet, si des études confirment que la présence de plaques pleurales, leur volume et leur évolution sont des bio-marqueurs prédictifs de la survenue de ces pathologies malignes, les paramètres d'exposition à l'amiante qui y sont associés pourraient par extension être des critères à prendre en compte dans le suivi des sujets exposés. En ce qui concerne le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par exemple, les critères d'exposition à l'amiante favorisant l'apparition de plaques pleurales pourraient être ajoutés à ceux favorisant la survenue du cancer afin de mieux cibler la population de fumeurs à risque pour lesquels le dépistage pourrait être bénéfique.

L'étude des caractéristiques volumétriques des plaques pleurales et de leur évolution est un pas supplémentaire vers la compréhension des liens qui existent entre leur présence et la fonction pulmonaire. En effet, il aurait été intéressant de réaliser dans une nouvelle campagne au sein de la cohorte ARDCO des tests spirométriques qui pourraient être mis en lien avec les données volumétriques des plaques pleurales. A l'heure actuelle, les seules données disponibles concernant la fonction pulmonaire des sujets ont été mesurées lors de leur inclusion à un temps beaucoup trop éloigné des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> campagnes sur lesquelles reposent les données quantitatives.

Enfin, ce travail a montré un doublement moyen du volume des plaques pleurales entre les deux campagnes de TDM. Il serait intéressant d'organiser la mesure du volume des plaques pleurales sur une campagne ultérieure avec le même intervalle de temps (6 ans ici) afin de déterminer si leur croissance est constante et de préciser les facteurs d'exposition qui sont impliqués. Cela permettrait également de mieux comprendre les mécanismes d'évolution de cette pathologie dont les critères quantitatifs pourraient jouer un rôle dans la baisse de la fonction pulmonaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Inserm (dir.). Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Rapport. Les éditions Inserm, Paris; 1997.
2. Kopylev L, Christensen KY, Brown JS, Cooper GS. A systematic review of the association between pleural plaques and changes in lung function. *Occup Environ Med*. août 2015;72(8):606-14.
3. 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;0:1-7.
4. Pairon JC, Laurent F, Rinaldo M, Clin B, Andujar P, Ameille J, et al. Pleural plaques and the risk of pleural mesothelioma. *J Natl Cancer Inst*. 20 févr 2013;105(4):293-301.
5. Nanavaty P, Alvarez MS, Alberts WM. Lung Cancer Screening: Advantages, Controversies, and Applications. *Cancer Control*. 1 janv 2014;21(1):9-14.
6. 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. *New England Journal of Medicine*. 6 févr 2020;382(6):503-13.
7. Haute Autorité de Santé (HAS) - Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France - Point de situation sur les données disponibles. 2016.
8. Haute Autorité de Santé (HAS). Dépistage du cancer bronchopulmonaire par scanner thoracique faible dose sans injection : Actualisation de l'avis de 2016. Rapport. 2021.
9. Institut National du Cancer (INCa). Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. Editions INCa. 2021.
10. Cullen MR, Barnett MJ, Balmes JR, Cartmel B, Redlich CA, Brodtkin CA, et al. Predictors of lung cancer among asbestos-exposed men in the {beta}-carotene and retinol efficacy trial. *Am J Epidemiol*. 1 févr 2005;161(3):260-70.
11. Élimination des maladies liées à l'amiante [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/WHO-FWC-PHE-EPE-14.01>
12. INRS. Dossier Amiante 2023 [mis à jour le 28/03/2023]. Disponible sur: [www.inrs.fr/risques/amiante.html](http://www.inrs.fr/risques/amiante.html).
13. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail. Amiante - Qu'est-ce que c'est? [Internet]. 2023 [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/asbestos/whatis.html>
14. Scherpereel A. Asbestos and respiratory diseases. *Presse Med*. 2016;45(1):117-32.
15. Goldberg M, Banaei A, Goldberg S, Auvert B, Luce D, Guéguen A. Past occupational exposure to asbestos among men in France. *Scand J Work Environ Health*. févr 2000;26(1):52-61.
16. Imbernon E, Bonenfant S, Goldberg M. Estimation de la prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante des retraités récents (1994-1996) du régime général de sécurité sociale. Estimation de la prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante des retraités récents (1994-1996) du régime général de sécurité sociale. 1999; *Bull Epidémiol Hebd*. n°50:209-11.
17. Conférence de consensus. Elaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante. Texte du jury de la conférence de consensus 1999.

18. Eypert-Blason C, Clerc C, Romero-Hariot A. Amiante dans l'air des lieux de travail : pertinence de l'analyse par microscopie électronique à transmission analytique (meta). *J Occup Environ Hyg.* 2018;15(252):263-74.
19. Exp-Pro - Présentation du projet Matgéné [Internet]. [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://expro.santepubliquefrance.fr/matgene>
20. Sahmel J1, Barlow CA, Simmons B, et al. Evaluation of take-home exposure and risk associated with the handling of clothing contaminated with chrysotile asbestos. *Risk Analysis* 2014; 34: 1448-68.
21. Guldner L, Grange D, Audignon S, Jezewsy-Serra D, Rigou A, Guillet A, et al. Étude des expositions non professionnelles à des facteurs de risque de mésothéliome dans l'étude pilote DO-Mésothéliome 2013-2015. *Bull Epidemiol Hebd.* 2020;(12):250-8. [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/12/2020\\_12\\_3.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/12/2020_12_3.html).
22. Lahondère D., Cagnard F., Wille G., Duron J., Hertout A. (2021) – L'amiante dans l'environnement naturel: Éléments de compréhension et d'aide à l'identification et à la caractérisation. Rapport final, BRGM/RP-70343-FR.
23. Norme NF P94-001 [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://norminfo.afnor.org/norme/nf-p94-001/reperage-amiante-environnemental-etude-geologique-des-sols-et-des-roches-en-place-mission-et-methodologie/130285>
24. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Exposition environnementale à l'amiante : état des données et conduite à tenir. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_759760/fr/exposition-environnementale-a-l-amiante-etat-des-donnees-et-conduite-a-tenir](https://www.has-sante.fr/jcms/c_759760/fr/exposition-environnementale-a-l-amiante-etat-des-donnees-et-conduite-a-tenir)
25. Comptoir des Minéraux et des Matières Premières (CMMP) [Internet]. 2019 [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/comptoir-des-mineraux-et-des-matieres-premieres-cmmp>
26. Mossman BT, Lippmann M, Hesterberg TW, Kelsey KT, Barchowsky A, Bonner JC. Pulmonary endpoints (lung carcinomas and asbestosis) following inhalation exposure to asbestos. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2011;14(1-4):76-121.
27. Donaldson K, Poland CA, Murphy FA, MacFarlane M, Chernova T, Schinwald A. Pulmonary toxicity of carbon nanotubes and asbestos - similarities and differences. *Adv Drug Deliv Rev.* déc 2013;65(15):2078-86.
28. Dodson RF, Atkinson MAL, Levin JL. Asbestos fiber length as related to potential pathogenicity: a critical review. *Am J Ind Med.* sept 2003;44(3):291-7.
29. AFSSET. Les fibres courtes et les fibres fines d'amiante. Prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante. Mise à jour des données sanitaires et d'exposition. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail; 2022.
30. AFSSET. Les fibres courtes et les fibres fines d'amiante. Prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail; 2009.
31. Maurel M, Stoufflet A, Thorel L, Berna V, Gislar 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.
32. 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.

33. Lin Q, Jiang C, Lam T, Xu L, Jin Y, Cheng K. Past Occupational Dust Exposure, Depressive Symptoms and Anxiety in Retired Chinese Factory Workers: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Jrnl of Occup Health*. nov 2014;56(6):444-52.
34. Mouchetrou Njoya I, Paris C, Dinot 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*. 1 avr 2017;27(2):359-66.
35. Zhang Y, Mi M, Zhu N, Yuan Z, Ding Y, Zhao Y, et al. Global burden of tracheal, bronchus, and lung cancer attributable to occupational carcinogens in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: results from the global burden of disease study 2019. *Annals of Medicine*. 12 déc 2023;55(1):2206672.
36. Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med*. mai 1996;29(5):474-90.
37. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). (consulté le 24/05/2023). GLOBOCAN 2023 : estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020, [en ligne]. [http://gco.iarc.fr/today/home/Cancer today](http://gco.iarc.fr/today/home/Cancer%20today) [Internet]. Disponible sur : <http://gco.iarc.fr/today/home>.
38. Institut National du Cancer (INCa) - Panorama des cancers en France - Édition 2023.
39. Institut National Du Cancer (INCa). SURVIE ATTENDUE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS EN FRANCE : ÉTAT DES LIEUX. Rapport. Editions INCa. 2010.
40. 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.
41. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg*. déc 2000;44(8):565-601.
42. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci*. 1979;330:473-90.
43. Nielsen LS, Bælum J, Rasmussen J, Dahl S, Olsen KE, Albin M, et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer--a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health*. 2014;69(4):191-206.
44. Huh DA, Chae WR, Choi YH, Kang MS, Lee YJ, Moon KW. Disease Latency according to Asbestos Exposure Characteristics among Malignant Mesothelioma and Asbestos-Related Lung Cancer Cases in South Korea. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. janv 2022;19(23):15934.
45. Gilg Soit Ilg A, Ducamp S, Gramond C, Audignon S, Chamming's S, de Quillacq A, et al. Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM). Actualisation des principaux résultats. *Bull Epidemiol Hebd* 2015;(3-4):28-37.
46. Rake C, Gilham C, Hatch J, Darnton A, Hodgson J, Peto J. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: a case-control study. *Br J Cancer*. 7 avr 2009;100(7):1175-83.
47. Lacourt A, Lévêque E, Guichard E, Gilg Soit Ilg A, Sylvestre MP, Leffondré K. Dose-time-response association between occupational asbestos exposure and pleural mesothelioma. *Occup Environ Med*. sept 2017;74(9):691-7.
48. Ameille J. [The different pleuro-pulmonary pathologies related to asbestos: definitions, epidemiology and evolution]. *Rev Mal Respir*. oct 2012;29(8):1035-46.



49. Institute of Medicine (US) Committee on Asbestos: Selected Health Effects. Asbestos: Selected Cancers [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006 [cité 24 mai 2023]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20332/>
50. Cancer de l'ovaire et facteurs de risque • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-lovaire/>
51. Cancer du larynx et facteurs de risques • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/larynx/>
52. Letourneux M, Paris C, Pommier De Santi P, Clin B, Marquignon MF, Galateau-Sallé F. [Benign asbestos-related pleuropulmonary diseases]. *Rev Mal Respir.* déc 2007;24(10):1299-313.
53. Norbet C, Joseph A, Rossi SS, Bhalla S, Gutierrez FR. Asbestos-related lung disease: a pictorial review. *Curr Probl Diagn Radiol.* août 2015;44(4):371-82.
54. Hillerdal G, Ozesmi M. Benign asbestos pleural effusion: 73 exudates in 60 patients. *Eur J Respir Dis.* 1987;71:113-21.
55. Lilis R, Lerman Y, Selikoff IJ. Symptomatic benign pleural effusions among asbestos insulation workers: residual radiographic abnormalities. *Br J Ind Med.* 1988;45:443-9.
56. Schwartz DA, Galvin JR, Yagla SJ, Speakman SB, Merchant JA, Hunninghake GW. Restrictive lung function and asbestos-induced pleural fibrosis. A quantitative approach. *J Clin Invest.* juin 1993;91(6):2685-92.
57. Schwartz DA, Fuortes LJ, Galvin JR, Burmeister LF, Schmidt LE, Leistikow BN, et al. Asbestos-induced pleural fibrosis and impaired lung function. *Am Rev Respir Dis.* févr 1990;141(2):321-6.
58. McGavin CR, Sheers G. Diffuse pleural thickening in asbestos workers: disability and lung function abnormalities. *Thorax.* 1984;39:604-7.
59. Smith KA, Sykes LJ, McGavin CR. Diffuse pleural fibrosis--an unreliable indicator of heavy asbestos exposure? *Scand J Work Environ Health.* févr 2003;29(1):60-3.
60. Moisan F, Smaïli S, Marchand JL. Description de la mortalité des victimes de l'amiante connues du Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (Fiva). Analyse de la mortalité par cause entre 2004 et 2008. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2013.
61. Smaïli S, Moisan F, Marchand JL. Description de la mortalité 2004-2008 des victimes de l'amiante connues du Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (Fiva) et atteintes de pathologies bénignes. Numéro thématique. *Amiante: la surveillance des expositions et de l'impact sanitaire sur la population reste nécessaire.* *Bull Epidemiol Hebd.* 2015(3-4):60-5.
62. Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante. Rapport d'activité. 2021.
63. Paris C, Thierry S, Brochard P, Letourneux M, Schorle E, Stoufflet A, et al. Pleural plaques and asbestosis: dose- and time-response relationships based on HRCT data. *Eur Respir J.* juill 2009;34(1):72-9.
64. Eisenhower C, Felten MK, Tamm M, Das M, Kraus T. Radiological surveillance of formerly asbestos-exposed power industry workers: rates and risk factors of benign changes on chest X-ray and MDCT. *J Occup Med Toxicol.* 2014;9:18.
65. Mastrangelo G, Ballarin MN, Bellini E, Bicciato F, Zannol F, Giofrè F, et al. Asbestos exposure and benign asbestos diseases in 772 formerly exposed workers: dose-response relationships. *Am J Ind Med.* août 2009;52(8):596-602.

66. Emri S, Demir A, Dogan M, Akay H, Bozkurt B, Carbone M, et al. Lung diseases due to environmental exposures to erionite and asbestos in Turkey. *Toxicol Lett.* 28 févr 2002;127(1-3):251-7.
67. Lockey JE, LeMasters GK, Levin L, Rice C, Yiin J, Reutman S, et al. A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry. *Chest.* juin 2002;121(6):2044-51.
68. Décret n°96-1133 du 24 décembre 1996 relatif à l'interdiction de l'amiante, pris en application du code du travail et du code de la consommation. 96-1133 déc 24, 1996.
69. Sénat [Internet]. 2023 [cité 1 juin 2023]. Le drame de l'amiante en France : comprendre, mieux réparer, en tirer des leçons pour l'avenir (rapport). Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r05-037-1/r05-037-1.html>
70. Arrêté du 7 mars 2013 relatif au choix, à l'entretien et à la vérification des équipements de protection individuelle utilisés lors d'opérations comportant un risque d'exposition à l'amiante.
71. Décret n° 2015-789 du 29 juin 2015 relatif aux risques d'exposition à l'amiante - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000030820620>
72. LOI n° 2016-1088 du 8 août 2016 relative au travail, à la modernisation du dialogue social et à la sécurisation des parcours professionnels (1). 2016-1088 août 8, 2016.
73. DEMAT@MIANTE - Page de connexion [Internet]. [cité 26 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.dematamiante.travail.gouv.fr/demat-amiante-frontend/#!/auth/login>
74. Décret n° 2022-1748 du 30 décembre 2022 relatif à la plateforme de saisie et de transmission dématérialisée des plans de démolition, de retrait ou d'encapsulation d'amiante intitulée « DEMAT@MIANTE ». 2022-1748 déc 30, 2022.
75. Décret n° 2022-372 du 16 mars 2022 relatif à la surveillance post-exposition, aux visites de préreprise et de reprise des travailleurs ainsi qu'à la convention de rééducation professionnelle en entreprise - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045365883>
76. Décret n°50-1082 du 31 août 1950 Modification des traleaux annexes au Décret No 462959 du 31-12-1946. 50-1082 août 31, 1950.
77. Décret n°2000-343 du 14 avril 2000 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles annexés au livre IV du code de la sécurité sociale (deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat). 2000-343 avr 14, 2000.
78. Décret n°2005-368 du 19 avril 2005 relatif à la partie réglementaire du livre VII du code rural et modifiant la partie réglementaire des livres Ier, II, III, IV, V, VI et VIII du même code. 2005-368 avr 19, 2005.
79. Preretraite amiante du salarié du secteur privé [Internet]. [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F2110>
80. Preretraite amiante d'un agent de la fonction publique [Internet]. [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F36282>
81. Victime de l'amiante : comment être indemnisé ? [Internet]. [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F174>
82. FIVA, Que contient une offre d'indemnisation ? [Internet]. [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.fiva.fr/contenu.php>

83. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Suivi post-professionnel des personnes exposées à l'amiante – Mise à jour du protocole et de la grille de lecture d'imagerie. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3099768/fr/suivi-post-professionnel-des-personnes-exposees-a-l-amiante-mise-a-jour-du-protocole-et-de-la-grille-de-lecture-d-imagerie](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3099768/fr/suivi-post-professionnel-des-personnes-exposees-a-l-amiante-mise-a-jour-du-protocole-et-de-la-grille-de-lecture-d-imagerie)
84. Cugell DW, Kamp DW. Asbestos and the pleura: A review. *Chest*. 2004;125(3):1103-17.
85. Schwartz DA. New developments in asbestos-induced pleural disease. *Chest*. janv 1991;99(1):191-8.
86. Ameille J, Rosenberg N, Matrat M, Descatha A, Mompoin D, Hamzi L, et al. Asbestos-related diseases in automobile mechanics. *Ann Occup Hyg*. janv 2012;56(1):55-60.
87. Ameille J, Mattei N, Laurent F, Letourneux M, Paris C, Clément A, et al. Computed tomography findings in urban transportation workers with low cumulative asbestos exposure. *Int J Tuberc Lung Dis*. déc 2007;11(12):1352-7.
88. Barbieri PG, Consonni D, Somigliana A. Relationship between pleural plaques and biomarkers of cumulative asbestos dose. A necropsy study. *Med Lav*. 29 oct 2019;110(5):353-62.
89. Murray CP, Wong PM, Teh J, de Klerk N, Rosenow T, Alfonso H, et al. Ultra low dose CT screen-detected non-malignant incidental findings in the Western Australian Asbestos Review Programme. *Respirology*. nov 2016;21(8):1419-24.
90. Fleury Feith J, Jaurand MC. Pleural lymphatics and pleural diseases related to fibres. *Rev Pneumol Clin*. déc 2013;69(6):358-62.
91. Ameille J, Descatha A. Screening for benign pleural disease in adults: why and how? *Rev Pneumol Clin*. avr 2006;62(2):89-92.
92. Staples CA. Computed tomography in the evaluation of benign asbestos-related disorders. *Radiol Clin North Am*. nov 1992;30(6):1191-207.
93. Sethi V, Seely JM. Imaging of pleural disease. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2013;20(5):228-38.
94. Van Cleemput J, De Raeve H, Verschakelen JA, Rombouts J, Lacquet LM, Nemery B. Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. mars 2001;163(3 Pt 1):705-10.
95. Copley SJ, Wells AU, Rubens MB, Chabat F, Sheehan RE, Musk AW, et al. Functional consequences of pleural disease evaluated with chest radiography and CT. *Radiology*. juill 2001;220(1):237-43.
96. Meirelles GSP, Kavakama JI, Jasinowodolinski D, Nery LE, Terra-Filho M, Rodrigues RT, et al. Pleural plaques in asbestos-exposed workers: reproducibility of a new high-resolution CT visual semiquantitative measurement method. *J Thorac Imaging*. mars 2006;21(1):8-13.
97. 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. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(3).
98. Hillerdal G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study. *Chest*. janv 1994;105(1):144-50.
99. Taeger D, Wichert K, Lehnert M, Casjens S, Pesch B, Weber DG, et al. Lung cancer and mesothelioma risks in a prospective cohort of workers with asbestos-related lung or pleural diseases. *Am J Ind Med*. août 2022;65(8):652-9.

100. Karjalainen A, Pukkala E, Kauppinen T, Partanen T. Incidence of cancer among Finnish patients with asbestos-related pulmonary or pleural fibrosis. *Cancer Causes Control*. févr 1999;10(1):51-7.
101. Reid A, de Klerk N, Ambrosini G, Olsen N, Pang SC, Musk AW. The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis. *Occup Environ Med*. oct 2005;62(10):665-9.
102. Hillerdal G. Pleural plaques and risk for cancer in the County of Uppsala. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1980;107:111-7.
103. Partanen T, Nurminen M, Zitting A, Koskinen H, Wiikeri M, Ahlman K. Localized pleural plaques and lung cancer. *Am J Ind Med*. 1992;22(2):185-92.
104. Sandén A, Järholm B, Larsson S, Thiringer G. The risk of lung cancer and mesothelioma after cessation of asbestos exposure: a prospective cohort study of shipyard workers. *Eur Respir J*. mars 1992;5(3):281-5.
105. Harber P, Mohsenifar Z, Oren A, Lew M. Pleural plaques and asbestos-associated malignancy. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc*. août 1987;29(8):641-4.
106. Brims FJH, Kong K, Harris EJA, Sodhi-Berry N, Reid A, Murray CP, et al. Pleural Plaques and the Risk of Lung Cancer in Asbestos-exposed Subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2020;201(1):57-62.
107. Paireon 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.
108. 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. *Occupational and Environmental Medicine*. 2022;79(10).
109. Gibson GJ, Whitelaw W, Siafakas NS. Évaluation globale de la fonction respiratoire. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 juin 2004;21(3, Part 3):9-19.
110. Rui F, De Zotti R, Negro C, Bovenzi M. A follow-up study of lung function among ex-asbestos workers with and without pleural plaques. *Med Lav*. juin 2004;95(3):171-9.
111. 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.
112. Oldenburg M, Degens P, Baur X. Asbestos-induced lung function reduction with and without pleural plaques. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*. 2001;27(8):422-3.
113. Zu K, Tao G, Goodman JE. Pleural plaques and lung function in the Marysville worker cohort: a re-analysis. *Inhal Toxicol*. sept 2016;28(11):514-9.
114. Lilis R, Miller A, Godbold J, Chan E, Selikoff IJ. Pulmonary function and pleural fibrosis: quantitative relationships with an integrative index of pleural abnormalities. *Am J Ind Med*. 1991;20(2):145-61.
115. Paireon JC. BP, Letourneux M., Paris C, Schorle E et coll. Suivi postprofessionnel amiante : étude expérimentale, rapport final. 2007 Février 2007.
116. Beigelman-Aubry C, Ferretti G, Mompoin D, Ameille J, Letourneux M, Laurent F. Atlas iconographique tomodensitométrique des pathologies bénignes de l'amiante. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 juin 2007;24(6):759-81.

117. Boffetta P. Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. *Med Lav.* déc 1998;89(6):471-80.
118. Jakobsson K, Strömberg U, Albin M, Welinder H, Hagmar L. Radiological Changes in Asbestos Cement Workers. *Occupational and Environmental Medicine.* 1995;52(1):20-7.
119. Koskinen K, Zitting A, Tossavainen A, Rinne JP, Roto P, Kivekäs J, et al. Radiographic abnormalities among Finnish construction, shipyard and asbestos industry workers. *Scand J Work Environ Health.* avr 1998;24(2):109-17.
120. Ehrlich R, Lilis R, Chan E, Nicholson WJ, Selikoff IJ. Long term radiological effects of short term exposure to amosite asbestos among factory workers. *Br J Ind Med.* avr 1992;49(4):268-75.
121. Finkelstein MM, Vingilis JJ. Radiographic abnormalities among asbestos-cement workers. An exposure-response study. *Am Rev Respir Dis.* janv 1984;129(1):17-22.
122. Yusa T, Hiroshima K, Sakai F, Kishimoto T, Ohnishi K, Usami I, et al. Significant relationship between the extent of pleural plaques and pulmonary asbestos body concentration in lung cancer patients with occupational asbestos exposure. *Am J Ind Med.* avr 2015;58(4):444-55.
123. Soulat JM, Lauque D, Esquirol Y, Déprés M, Giron J, Claudel R, et al. High-resolution computed tomography abnormalities in ex-insulators annually exposed to asbestos dust. *Am J Ind Med.* déc 1999;36(6):593-601.
124. Pairon JC, Orłowski E, Iwatsubo Y, Billon-Galland MA, Dufour G, Chamming's S, et al. Pleural mesothelioma and exposure to asbestos: evaluation from work histories and analysis of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid or lung tissue in 131 patients. *Occup Environ Med.* avr 1994;51(4):244-9.
125. Pooley FD. Asbestos bodies, their formation, composition and character. *Environmental Research.* 1 déc 1972;5(4):363-79.
126. Morgan A, Holmes A. The enigmatic asbestos body: Its formation and significance in asbestos-related disease. *Environmental Research.* 1 déc 1985;38(2):283-92.
127. Royston P, Sauerbrei W. *Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables.* Hoboken: Wiley; 2008.
128. Rapisarda V, Ledda C, Ricceri V, Arena F, Musumeci A, Marconi A, et al. Detection of pleural plaques in workers exposed to inhalation of natural fluoro-edenite fibres. *Oncol Lett.* mai 2015;9(5):2046-52.
129. Greenland S. Avoiding Power Loss Associated with Categorization and Ordinal Scores in Dose-Response and Trend Analysis. *Epidemiology.* juill 1995;6(4):450.
130. Lockey JE, Dunning K, Hilbert TJ, Borton E, Levin L, Rice CH, et al. HRCT/CT and Associated Spirometric Effects of Low Libby Amphibole Asbestos Exposure. *Journal of Occupational and Environmental Medicine.* janv 2015;57(1):6.
131. Cha YK, Kim JS, Kwon JH. Quantification of pleural plaques by computed tomography and correlations with pulmonary function: preliminary study. *J Thorac Dis.* avr 2018;10(4):2118-24.
132. Ward RC, Axon RN, Gebregziabher M. Approaches for missing covariate data in logistic regression with MNAR sensitivity analyses. *Biom J.* juill 2020;62(4):1025-37.
133. White IR, Carlin JB. Bias and efficiency of multiple imputation compared with complete-case analysis for missing covariate values. *Statistics in Medicine.* 2010;29(28):2920-31.

134. Bartlett JW, Carpenter JR, Tilling K, Vansteelandt S. Improving upon the efficiency of complete case analysis when covariates are MNAR. *Biostatistics*. 1 oct 2014;15(4):719-30.

## ANNEXES

### TABLE DES ANNEXES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Annexe 1 - Article soumis - Relationships between asbestos exposure and pleural plaques: dose and time effects using fractional polynomials – OEM .....                                                                                                                                                                                                                                                 | 115 |
| Annexe 2 - Questionnaire d'évaluation de l'exposition à l'amiante, cohorte ARDCO 2002-2005.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 134 |
| Annexe 3 - Bordereau de lecture de l'examen tomodensitométrique première campagne, cohorte ARDCO, 2002-2005.....                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 138 |
| Annexe 4 - Bordereau de lecture de l'examen tomodensitométrique, deuxième campagne, cohorte ARDCO, 2010-2012.....                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 139 |
| Annexe 5 - Bordereau de lecture de l'examen tomodensitométrique, troisième campagne, cohorte ARDCO, 2016-2018.....                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 141 |
| Annexe 6 - Rapports de cotes des plaques pleurales en fonction du temps écoulé depuis la première exposition (TSFE), référence = 10 ans. Modèle II, modèle de régression logistique : effet du niveau maximum d'exposition à l'amiante et du temps écoulé depuis la première exposition à l'amiante sur la présence de plaques pleurales, ajusté sur l'âge et le statut tabagique n=5 392.....          | 142 |
| Annexe 7 - Rapports de cotes des plaques pleurales en fonction du temps écoulé depuis la dernière exposition (TSLE), référence = 0 ans. Modèle III, modèle de régression logistique, effet de l'IEC à l'amiante et du temps écoulé depuis la première et la dernière exposition à l'amiante sur la présence de plaques pleurales, ajusté sur l'âge et le statut tabagique n=5 392.....                  | 143 |
| Annexe 8 - Rapports de cotes des plaques pleurales en fonction du temps écoulé depuis la dernière exposition (TSLE), référence = 0 an. Modèle IV, modèle de régression logistique, Effet du niveau maximum d'exposition et du temps écoulé depuis la première et la dernière exposition à l'amiante sur la présence de plaques pleurales, ajusté sur l'âge et le statut tabagique n=5 392.....          | 144 |
| Annexe 9 - Rapports de cotes des plaques pleurales de 'l'indice cumulé d'exposition à l'amiante (IEC), référence= 25 unités-année. Modèle (a), modèle de régression logistique, effet de l'IEC à l'amiante et du temps écoulé depuis la première exposition à l'amiante sur la présence de plaques pleurales, ajusté sur l'âge et le statut tabagique, étude chez les hommes uniquement, (n=5 160)..... | 145 |

## Occupational & Environmental Medicine

### Relationships between asbestos exposure and pleural plaques: dose and time effects using fractional polynomials

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Journal:                      | <i>Occupational and Environmental Medicine</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Manuscript ID                 | oemed-2023-108975                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Article Type:                 | Original research                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Date Submitted by the Author: | 26-Apr-2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Complete List of Authors:     | Menant, Morgane; Bordeaux Population Health EPICENE Benlala, Ilyes; Faculté de Médecine, Université de Bordeaux, 33000 Bordeaux, ; de Recherche Cardio-thoracique de Bordeaux, F-33600, Pessac, France. CHU Bordeaux, Service d'Imagerie Thoracique et Cardiovasculaire, F-33600, Pessac, France<br>Thaon, Isabelle; Université de Lorraine, APEMAC, équipe MICS, F-54000 Nancy, France; CHRU de Nantes, entre de Consultations de Pathologie professionnelle, CHU de Nancy, F-54 000 Nancy, France<br>Andujar, pascal; GEIC20 Team, INSERM U955, 94000 Créteil, France; Service de Pathologies Professionnelles et de l'Environnement, Centre Hospitalier Intercommunal Créteil, Institut Santé-Travail Paris-Est, 94000 Créteil, France<br>Julia, Benoist; IIMTPIF, Brochard, Patrick; Faculté de Médecine, Université de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France; Service de Médecine du Travail et de Pathologies Professionnelles, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France<br>Chouaid, Christos; Service de Pneumologie, CHI Créteil 94000 Créteil, CLIN, Bénédicte; Service de Santé au Travail et Pathologie Professionnelle; INSERM U1086<br>GISLARD, Antoine; Faculté de Médecine, Normandie Université, UNIROUEN, UNICAEN, ABTE, 76000 Rouen, France; Centre de consultations de pathologie professionnelle<br>gramond, celine; Bordeaux Population Health EPICENE Paris, Christophe; Service de Santé au Travail et Pathologie Professionnelle; INSERM U1085<br>PAIRON, Jean-Claude; GEIC20 Team, INSERM U955, 94000 Créteil, France; Institut Santé-Travail Paris-Est<br>Delva, Fleur; Bordeaux Population Health EPICENE; Service Santé Travail Environnement, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France |
| Keywords:                     | Asbestos < Materials, exposures or occupational groups, Epidemiology < General expertise, Occupational Health < General expertise                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

SCHOLARONE™  
Manuscripts

<https://mc.manuscriptcentral.com/oem>



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

<https://mc.manuscriptcentral.com/oem>

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



*I, the Submitting Author has the right to grant and does grant on behalf of all authors of the Work (as defined in the below author licence), an exclusive licence and/or a non-exclusive licence for contributions from authors who are: i) UK Crown employees; ii) where BMJ has agreed a CC-BY licence shall apply, and/or iii) in accordance with the terms applicable for US Federal Government officers or employees acting as part of their official duties; on a worldwide, perpetual, irrevocable, royalty-free basis to BMJ Publishing Group Ltd (“BMJ”) its licensees and where the relevant Journal is co-owned by BMJ to the co-owners of the Journal, to publish the Work in this journal and any other BMJ products and to exploit all rights, as set out in our [licence](#).*

*The Submitting Author accepts and understands that any supply made under these terms is made by BMJ to the Submitting Author unless you are acting as an employee on behalf of your employer or a postgraduate student of an affiliated institution which is paying any applicable article publishing charge (“APC”) for Open Access articles. Where the Submitting Author wishes to make the Work available on an Open Access basis (and intends to pay the relevant APC), the terms of reuse of such Open Access shall be governed by a Creative Commons licence – details of these licences and which [Creative Commons](#) licence will apply to this Work are set out in our licence referred to above.*

*Other than as permitted in any relevant BMJ Author’s Self Archiving Policies, I confirm this Work has not been accepted for publication elsewhere, is not being considered for publication elsewhere and does not duplicate material already published. I confirm all authors consent to publication of this Work and authorise the granting of this licence.*

## Relationships between asbestos exposure and pleural plaques: dose and time effects using fractional polynomials

### Abstract

#### Objective

The aim of this study was to confirm the relationship between several parameters of exposure to asbestos and pleural plaques (PP) using data from a large cohort of retired workers occupationally exposed to asbestos in France (ARDCO Cohort).

#### Method

A large screening program, including HRCT examinations at inclusion and two other HRCT campaigns, was organized from 2003 to 2016 in 4 regions of France for voluntary, formerly asbestos-exposed workers. The time since first exposure (TSFE), the time since last exposure (TSLE), cumulative exposure index to asbestos (CEI), and maximum level of exposure to asbestos, were used in logistic regression using fractional polynomials to model the relationship with PP adjusted for age and smoking status.

#### Results

The study included 5,392 subjects with at least one HRCT available. There was a significant nonlinear effect of TSFE, TSLE, and CEI on the presence of PP. The risk of PP increased with increasing CEI, reaching its maximum and stabilizing at around 300 units/year adjusted for TSFE, age, and smoking status. Models also show that PP odds rise with increasing TSFE up to a value of about 50 years adjusted for CEI, age, and smoking status. PP odds decrease when TSLE increases. Maximum levels of "high intermediate" and "high" (reference to "low") asbestos exposure are also significantly and independently associated with the prevalence of PP adjusted for TSFE, age, and smoking status.

#### Conclusion

The study provides new data on the link between asbestos exposure and the presence of PP using fractional polynomials with nonlinear relationships for time exposure parameters (TSFE, TSLE) and asbestos exposure parameters (CEI and maximum level of exposure).

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**What is already known on this topic:** There are HRCT-based studies investigating the associations between time since first exposure, cumulative exposure to asbestos and presence of pleural plaques (PP) with inconsistencies between some of these studies.

**What this study adds:** This study reports nonlinear relationships between cumulative exposure index to asbestos (CEI), time since first exposure to asbestos (TSFE) and time since last exposure to asbestos (TSLE) and the presence of PP. Notably, TSLE appears to show that cessation of exposure is associated with a decrease in the likelihood of developing PP.

**How this study might affect research, practice and/or policy:** This study provides indication on exposition parameters which could be considered in the follow-up of populations exposed to asbestos in particular in designing the screening program for lung cancer.

## Introduction

Asbestos is a natural mineral with a fibrous texture that was mined and industrially used for many decades in the 20<sup>th</sup> century (1). Exposure to asbestos can lead to the development of respiratory diseases. Most often, it causes benign diseases such as asbestosis or pleural plaques, although malignant diseases can also occur (mesothelioma and lung, larynx and ovarian cancers) (1). Although its use has been banned in many countries since the 1990s, the WHO estimates that 125 million workers were still exposed to it worldwide in 2018 (2).

Pleural plaques (PP) are circumscribed areas of fibrous thickening, typically of the parietal pleura and diaphragmatic pleura. They are the commonest disease after asbestos exposure and are considered as a marker of asbestos exposure (3). Although benign, consideration of PP may be important since an association has been reported between the presence of PP and pleural mesothelioma adjusted to asbestos exposure (4). In addition, studies on a french cohort of asbestos-exposed subjects (the Asbestos Diseases COhort (ARDCO) have shown an increased risk of lung cancer in the presence of PP, confirmed by HRCT adjusted to asbestos exposure (5,6). However, this association remains controversial (7).

Numerous studies based on chest Xrays (CxR) have shown a positive association between the presence of PP and time since first asbestos exposure (TSFE) (8,9), intensity of exposure (10–12), or cumulative exposure to asbestos (13,14). Thoracic high-resolution computed tomography (HRCT) is considered to be the most specific and sensitive tool for PP diagnosis (15,16). There are fewer HRCT-based studies investigating the same associations, with inconsistencies between some of these studies. Eisenhower et al. (17) reported a significant association between the duration of exposure to asbestos and the presence of PP, while

1  
2  
3 Mastrangelo et al. did not (18). Similarly, in 2012, Ameille et al. reported a non-significant effect  
4 of TSFE on the presence of PP (19), while other studies reported the opposite (17,18). Paris  
5 et al. reported a significant association between TSFE and cumulative exposure to asbestos  
6 and the presence of PP(20).  
7  
8

9  
10 In 2009, Paris et al. reported a significant nonlinear effect of TSFE and cumulative index  
11 exposure to asbestos (CEI) for the presence of PP in a French cohort study of asbestos-  
12 exposed subjects based on HRCT (21). The present study reported new data, based on follow-  
13 up of the same cohort with several HRCT and improved characterization of PP grounded in a  
14 double reading by expert radiologists.  
15  
16

17 The aim of the study was to confirm the relationship between asbestos exposure and PP using  
18 data from a large cohort of retired workers occupationally exposed to asbestos using HRCT  
19 data: the Asbestos Diseases COhort (ARDCO).  
20  
21  
22

## 23 24 25 METHOD

### 26 27 *Study design*

28 A screening program was conducted from October 2003 until December 2005, and included  
29 retired workers from four regions of France (Basse-Normandie, Haute-Normandie, Aquitaine  
30 and Rhône-Alpes), previously occupationally exposed to asbestos. The main purpose of this  
31 cohort was to improve medical surveillance of workers formerly exposed to asbestos. The  
32 Asbestos Diseases COhort (21) was comprised of volunteers. At inclusion, subjects were  
33 offered a physical examination, HRCT, and pulmonary function tests. Two additional HRCT  
34 campaigns were conducted in 2010 and 2016. Thus, all subjects included in the study had at  
35 least one available HRCT stocked on CD-ROM and no missing value on asbestos exposure  
36 variables of interest and smoking status.  
37  
38

### 39 40 41 *Data collection*

42 A self-administered standardized questionnaire was used to collect socio-demographic  
43 characteristics (age, gender, sector of activity...), smoking status, and complete work history  
44 with title and duration for each job occupation mentioned.  
45  
46

### 47 48 49 *HRCT scanning*

50 For each campaign, all HRCT were read by two radiologists with expertise in thoracic imaging,  
51 and by a third radiologist in the event of disagreement. The radiologists did not know the  
52 subject's cumulative asbestos exposure and were asked to complete a standardized form,  
53 including the diagnosis of PP and interstitial anomalies (22). Circumscribed quadrangular  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 pleural elevations, with sharp borders and tissue density, sometimes calcified, led to a positive  
4 diagnosis of PP. If a subject had several HRCT available, the first one with PP was selected  
5 for the study. For a subject with no PP, the last available HRTC was selected.  
6  
7

#### 8 *Exposure assessment procedures*

9

10 The complete work history of each subject was retrospectively analyzed by industrial  
11 hygienists to evaluate asbestos exposure. The intensity of exposure was defined for each job  
12 and classified into four categories associated with a coefficient: low (0.01), low intermediate  
13 (0.1), high intermediate (1), and high (10). The maximum level of exposure for an individual  
14 corresponds to the maximum level found among all the individual's jobs. A cumulative  
15 exposure index (CEI) to asbestos was then calculated for each subject over his/her working  
16 life, as the sum of exposures of each job (coefficient level x duration in years), expressed in  
17 exposure units x years since we had no metrology data. Time since first exposure (TSFE) was  
18 defined as the time between the first year of exposure to asbestos and the date of the HRCT.  
19 Time since last exposure (TSLE) was defined as the time between the last year of exposure  
20 to asbestos and the date of the HRCT.  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27

#### 28 *Statistical analysis*

29

30 The relationship between the parameters of occupational exposure to asbestos and presence  
31 of PP was estimated using logistic regression models adjusted for age at HRCT and smoking  
32 status (never smokers, ex-smokers - having stopped for at least 1 year -, and current smokers).  
33 In model I, the parameters included for occupational asbestos exposure were CEI and TSFE.  
34 In model II, the parameters were maximum level exposure and TSFE. Models III and IV were  
35 respectively the same as models I and II, to which the TSLE variable was added.  
36  
37  
38  
39  
40

41 For the association between TSFE, TSLE, age and CEI, and the presence of PP, the null  
42 hypothesis of linearity against alternative regression functions was tested and the best fitting  
43 model was selected. To this end, we used fractional polynomial regression models. This  
44 technique allows to model the effect of a continuous variable (TSFE, TSLE, age and CEI) on  
45 the result (presence of PP) by a non-linear fractional polynomial function if necessary. (23).  
46  
47  
48

49 In all the models, 10 years was used as the reference value for the TSFE, 0 year was used as  
50 the reference for the TSLE, and 25 unit-years was the reference value for the CEI. These  
51 reference values correspond to an approximate value of the minimum observed in our study  
52 population.  
53  
54  
55

56 Statistical analyses were conducted using R software version 3.6.1.  
57

## 58 RESULTS

59  
60



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### *Cohort selection*

Of the 14,218 subjects included in the ARDCO cohort, 5,808 subjects had at least one CT stored on CD-ROM. Subjects with incomplete data on smoking status (n=416) were excluded from the analysis. Thus, 5,392 subjects were included in the study (Figure 1).

### *Descriptive analysis*

The characteristics of the study subjects are presented in Table 1. Mean age at HRCT scan was 66.9 years. The majority of the subjects (95.7%) were male and most of them were ex-smokers (64.2%). Regarding asbestos exposure, the majority of subjects (43.0%) were estimated to have a high intermediate maximum exposure level. Subjects with PP had a mean CEI to asbestos twice as high as those without (104.9 vs. 55.2 units-year). Moreover, 44.8% of the subjects with PP had a "high" maximum exposure level, while only 22.8% of the subjects without PP had a "high" maximum exposure level to asbestos. The average time since first exposure was 47.4±8.7 years.

The prevalence of PP among the 5,392 subjects was 25% (n = 1,348), reaching 39.6% among subjects with "high" maximum exposure level.

Interstitial abnormalities were present in 833 subjects (15.4%) and, more specifically, in 540 subjects without PP (13.3%) and 293 subjects with PP (21.7%).

### *Multivariate analyses*

The results of the multivariate analyses show that all of the asbestos exposure parameters studied were associated with the presence of PP (Table 2).

A nonlinear effect of age, TSFE, TSLE, and CEI on the presence of PP was observed and therefore modeled using fractional polynomials.

Model I shows that TSFE and CEI are significantly and independently associated with the prevalence of PP, adjusted for age and smoking status.

Specifically, Model I shows that PP odds rise with increasing CEI and reach a maximum for values of around 300 unit-years :  $OR_{300 \text{ VS } 25 \text{ units-years}} = 2.55$  [95% CI 2.17 ; 2.99]. For values above 300 unit-years, the odds ratios for PP appear to remain roughly constant (Figure 2).

Model I also shows that PP odds increase with increasing TSFE up to a TSFE value of about 50 years:  $OR_{50 \text{ VS } 10 \text{ years}} = 8.22$  [95% CI 3.18 ; 21.26] (Figure 3).

Model II shows that TSFE and the maximum levels of asbestos exposure "high intermediate" and "high" (reference "low") are also significantly and independently associated with the

1  
2  
3 prevalence of PP, adjusted for age and smoking status. The effect of TSFE on the presence  
4 of PP is similar to model I (Figure S1).  
5

6  
7 Models III and IV show that PP odds decrease when TSLE increases (Figure S2 and Figure  
8 S3) for TSLE values up to 30 years (reference 0), adjusted to CEI, TSFE, age, and smoking  
9 status for model III and adjusted to TSFE, maximum exposure level, age, and smoking status  
10 for model IV.  
11  
12

## 13 DISCUSSION

14  
15 The main result of this study concerns the non-linear effect of asbestos exposure determinants  
16 associated with the presence of PP for both time (TSFE and TSLE) and dose (CEI or maximal  
17 exposure level) parameters. The study confirms the previous findings for this population (21),  
18 with a finer categorization of the exposure, a longer follow-up of the subjects with additional  
19 and double expert reading of HRCT, and more precise characterization of the effects. It  
20 suggests that TSLE is associated with a decrease of the likelihood of developing PP.  
21  
22  
23  
24  
25

### 26 *Dose and time effects*

27  
28 The study showed a nonlinear effect of CEI on the PP odds. The risk of PP increases with CEI  
29 and reaches a maximum before stabilizing at around 300 units-years. Other HRCT-based  
30 studies have shown a non-linear effect of CEI on PP odds modeling, using classes of CEI.  
31  
32

33  
34 Some studies, like ours, have a study population with heterogeneous exposure to asbestos,  
35 involving several sectors of activity. Mastrangelo et al. showed a significant effect of CEI for  
36 dose classes above 159 fibers/ml-year compared to 43 fibers/ml-year adjusted for age and  
37 smoking status :  $OR_{43-159\text{fibers/ml-year}} = 1.99$  [95% CI 1.20 ; 3.28] (18). Murray et al. showed that  
38 for every unit increase of asbestos exposure in f/ml year , the plaque score increased by 0.074  
39 [95%CI 0.048;0.099] (24). The plaque score considered the circumference of the plaques in  
40 relation to the rib cage and their thickness, and was 0 in subjects without PP.  
41  
42  
43  
44

45  
46 Other studies are based on cohort data with more homogeneous exposure. Rapisarda et al.  
47 reported that the prevalence ratio of PP increased with increasing CEI in fluoro-edenite  
48 exposed workers (25). Eisenhawer et al. (17) studied workers in electrical energy and reported  
49 a significant effect of CEI on PP odds for exposure above 25 fibers/year compared to 1  
50 fiber/year, adjusted for smoking and age. However, in Eisenhawer et al.'s study, this effect was  
51 not found in the analyses including temporal variables such as TSFE or exposure duration.  
52 Modeling a nonlinear association using classes rather than functions such as fractional  
53 polynomials may explain the model's difficulty in showing the effects of dose and of time (26).  
54 Lockey et al. who studied workers exposed to Libby vermiculite also showed that cumulative  
55 exposure to asbestos fibers was significantly associated with pleural changes, including diffuse  
56  
57  
58  
59  
60



1  
2  
3 and localized pleural thickening for exposure above  $<0.15$  fiber-year/cm<sup>3</sup> (27). Ameille et al.,  
4 who studied transport workers with low exposure to asbestos, did not find a statistical  
5 association between CEI to asbestos and the presence of PP ( $p=0.26$ ) (28).  
6  
7

8 Barbieri et al. published autopsy analyses in 2019 that support the links demonstrated in this  
9 and other studies between cumulative asbestos exposure and the presence of PP(29)  
10

11  
12 In addition, our study showed a nonlinear effect of TSFE on the PP odds. PP odds increase  
13 with TSFE to reach a maximum at around 50 years. Graphically, we can thus observe a  
14 stabilization. Interpretation of the apparent decrease in the effect of TSFE on the presence of  
15 PP for values beyond 60 years should be approached with caution given the number of  
16 subjects and thus the power of the model for these values. Other HRCT-based studies have  
17 investigated the effect of TSFE on the prevalence of PP. Eisenhower et al. showed a linear  
18 and significant effect of TSFE based on data from a cohort of electric power workers : OR=1.61  
19 [95% CI 1.07 ; 2.41]) (17). In a study of transport workers with low exposure to asbestos,  
20 Ameille et al. did not find this association ( $p=0.56$ )(28).  
21  
22

23  
24 Among studies with heterogeneous asbestos exposure study populations and data from  
25 HRCT, Mastrangelo et al. found a nonlinear effect of TSFE on the presence of PP modeled by  
26 classes: OR<sub>27-30 VS  $\leq 26$  years</sub> = 3.64 [95% CI 2.17 ; 6.11] (18).  
27  
28

### 29 *Strengths and limitations*

30  
31 The present study modeled the nonlinear effects of quantitative variables on the presence of  
32 PP using fractional polynomials, which allow for a more accurate account of their effect than  
33 classes.  
34

35  
36 Moreover, asbestos exposure measurement was assessed by industrial hygienists using the  
37 occupational calendar, which provided an expertise covering the subjects' entire career.  
38

39  
40 The PP diagnosis was made by HRCT, with a double or triple reading in the event of  
41 disagreement between experts, helping to limit classification errors.  
42

43  
44 The prevalence of PP in all subjects in our study was 25%. Since exposure to asbestos of  
45 subjects in this study covered a wide range of industrial activities, the level of CEI was  
46 significantly variable. However, the prevalence of PP reached 39.6% in subjects with a "high"  
47 maximum exposure level.  
48

49  
50 Finally, as HRCT were performed at a given point in time, the TSFE may have been  
51 overestimated in the event that the PP appeared before the diagnostic examination was  
52 performed. Thus, it is possible that the times after first exposure to asbestos presented in this  
53 study were slightly overestimated in a fraction of the subjects.  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## CONCLUSION

Based on a large French CT-based screening program in asbestos-exposed subjects, the study provided new data on the link between asbestos temporal parameters and the presence of PP. Indeed, using fractional polynomials, it described nonlinear relationships between TSFE and TSLE and the presence of PP. Notably, TSLE appears to show that cessation of exposure is associated with a decrease in the likelihood of developing PP. Time since cessation of exposure to asbestos could be considered in the follow-up of populations exposed to asbestos, in particular in designing the screening program for lung cancer. Indeed, as a link is suspected between presence of PP and excess risk of lung cancer in asbestos exposed workers, it appears important to carefully characterize the occurrence of PP in order to better define appropriate surveillance and screening programs for these workers.

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304375>.
2. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). (consulted on february 27, 2020) Asbestos: elimination of asbestos-related diseases, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/asbestos-elimination-of-asbestos-related-diseases>.
3. Kopylev L, Christensen KY, Brown JS, Cooper GS. A systematic review of the association between pleural plaques and changes in lung function. *Occup Environ Med*. 2015;72:606-14.
4. Pairon JC, Laurent F, Rinaldo M, Clin B, Andujar P, Ameille J, et al. Pleural plaques and the risk of pleural mesothelioma. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:293-301.
5. 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*. 2014;190:1413-20.
6. 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*. 2022;79:706-12.
7. Brims FJH, Kong K, Harris EJA, Sodhi-Berry N, Reid A, Murray CP, et al. Pleural Plaques and the Risk of Lung Cancer in Asbestos-exposed Subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:57-62.
8. Ehrlich R, Lilis R, Chan E, Nicholson WJ, Selikoff IJ. Long term radiological effects of short term exposure to amosite asbestos among factory workers. *Br J Ind Med*. 1992;49:268-75.
9. Koskinen K, Zitting A, Tossavainen A, Rinne JP, Roto P, Kivekäs J, et al. Radiographic abnormalities among Finnish construction, shipyard and asbestos industry workers. *Scand J Work Environ Health*. 1998;24:109-17.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

10. Rossiter CE, Bristol LJ, Cartier PH, Gilson JG, Grainger TR, Sluis-Cremer GK, et al. Radiographic changes in chrysotile asbestos mine and mill workers of Quebec. *Arch Environ Health*. 1972;24:388-400.
11. Harries PG, Mackenzie FA, Sheers G, Kemp JH, Oliver TP, Wright DS. Radiological survey of men exposed to asbestos in naval dockyards. *Br J Ind Med*. 1972;29:274-9.
12. Sheers G, Templeton AR. Effects of Asbestos in Dockyard Workers. *Br Med J*. 7 sept 1968;3:574-9.
13. Copes R, Thomas D, Becklake MR. Temporal patterns of exposure and nonmalignant pulmonary abnormality in Quebec chrysotile workers. *Arch Environ Health* 1985;40: 80–7.
14. Finkelstein MM, Vingilis JJ. Radiographic abnormalities among asbestos-cement workers. An exposure–response study. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129:17–22.
15. Ameille J, Descatha A. Screening for benign pleural disease in adults: why and how? *Rev Pneumol Clin*. 2006;62:89-92.
16. Staples CA. Computed tomography in the evaluation of benign asbestos-related disorders. *Radiol Clin North Am*. 1992;30:1191-207.
17. Eisenhower C, Felten MK, Tamm M, Das M, Radiological surveillance of formerly asbestos-exposed power industry workers: rates and risk factors of benign changes on chest X-ray and MDCT. *J Occup Med Toxicol Lond Engl*. 2014;9:18.
18. Mastrangelo G, Ballarin MN, Bellini E, Bicciato F, et al. Asbestos exposure and benign asbestos diseases in 772 formerly exposed workers: dose-response relationships. *Am J Ind Med*. 2009;52:596-602.
19. Ameille J, Rosenberg N, Matrat M, Descatha A, Mompoin D, Hamzi L, et al. Asbestos-related diseases in automobile mechanics. *Ann Occup Hyg*. 2012;56:55-60.
20. Paris C, Martin A, Letourneux M, Wild P. Modelling prevalence and incidence of fibrosis and pleural plaques in asbestos-exposed populations for screening and follow-up: a cross-sectional study. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2008;7:30.
21. Paris C, Thierry S, Brochard P, Letourneux M, Schorle E, Stoufflet A, et al. Pleural plaques and asbestosis: dose- and time-response relationships based on HRCT data. *Eur Respir J*. 2009;34:72-9.
22. Laurent F, Paris, C, Ferretti G.R, Beigelman C, et al. Inter-reader agreement in HRCT detection of pleural plaques and asbestosis in participants with previous occupational exposure to asbestos. *Occup Environ Med*. 2014;71:865–70.
23. Royston P, Sauerbrei W. Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables. Hoboken: Wiley; 2008.
24. Murray CP, Wong PM, Teh J, de Klerk N, Rosenow T, Alfonso H, et al. Ultra low dose CT screen-detected non-malignant incidental findings in the Western Australian Asbestos Review Programme. *Respirol Carlton Vic*. 2016;21:1419-24.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21
25. Rapisarda V, Ledda C, Ricceri V, Arena F, Musumeci A, Marconi A, et al. Detection of pleural plaques in workers exposed to inhalation of natural fluoro-edenite fibres. *Oncol Lett.* 2015;9:2046-52.
  26. Greenland S. Avoiding power loss associated with categorization and ordinal scores in dose-response and trend analysis. *Epidemiology* 1995;6:450-4.
  27. Lockey JE, Dunning K, Hilbert TJ, Borton E, Levin L, Rice CH, et al. HRCT/CT and Associated Spirometric Effects of Low Libby Amphibole Asbestos Exposure. *J Occup Environ Med.* 2015;57:6.
  28. Ameille J, Mattei N, Laurent F, Letourneux M, Paris C, Clément A, et al. Computed tomography findings in urban transportation workers with low cumulative asbestos exposure. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2007;11:1352-7.
  29. Barbieri PG, Consonni D, Somigliana A. Relationship between pleural plaques and biomarkers of cumulative asbestos dose. A necropsy study. *Med Lav.* 2019;110:353-62.

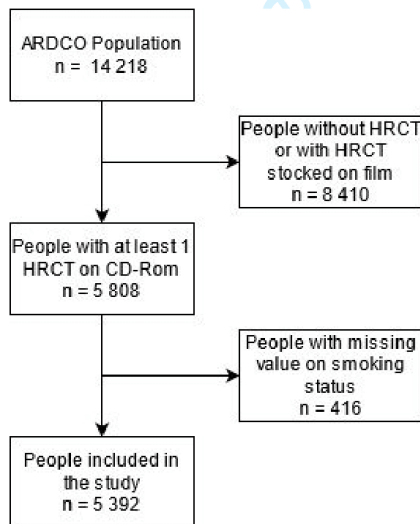


Figure 1. Study flow chart. HRCT = high-resolution computed tomography

**Table 1. Study population (N= 5,392).**

| Characteristics                                      | All subjects<br>(n=5,392) | PP+<br>(n=1,348) | PP-<br>(n=4,044) |
|------------------------------------------------------|---------------------------|------------------|------------------|
| <b>Age at HRCT (years), mean ± SD</b>                | 66.9±7.2                  | 67.2±6.6         | 66.9±7.4         |
| <b>Gender</b>                                        |                           |                  |                  |
| <i>Men</i>                                           | 5,160 (95.7%)             | 1,320 (97.9%)    | 3,840 (95.0%)    |
| <i>Women</i>                                         | 232 (4.3%)                | 28 (2.1%)        | 204 (5.0%)       |
| <b>Maximal exposure level to asbestos</b>            |                           |                  |                  |
| <i>Low</i>                                           | 232 (4.3%)                | 22 (1.6%)        | 210 (5.2%)       |
| <i>Low intermediate</i>                              | 1,318 (24.4%)             | 193 (14.3%)      | 1,125 (27.8%)    |
| <i>High intermediate</i>                             | 2,316 (43.0%)             | 529 (39.2%)      | 1,787 (44.2%)    |
| <i>High</i>                                          | 1,526 (28.3%)             | 604 (44.8%)      | 922 (22.8%)      |
| <b>CEI to asbestos (units-year), mean ± SD</b>       | 67.7±102.8                | 104.9±122.9      | 55.2±91.9        |
| <b>Time since first exposure (years), mean ± SD,</b> | 47.4±8.7                  | 48.4±7.6         | 47.1±9.1         |
| min — max                                            | 8 — 74                    | 9 — 74           | 8 — 74           |
| <b>Time since last exposure (years), mean ± SD,</b>  | 15.0±9.9                  | 14.3±9.8         | 15.3±9.9         |
| min — max                                            | 0 — 62                    | 0 — 54           | 0 — 62           |
| <b>Smoking status</b>                                |                           |                  |                  |
| <i>Smoker</i>                                        | 412 (7.6%)                | 99 (7.3%)        | 323 (7.7%)       |
| <i>Ex-smoker</i>                                     | 3,463 (64.2%)             | 951 (70.5%)      | 2,512 (62.1%)    |
| <i>Non-smoker</i>                                    | 1,517 (28.1%)             | 298 (22.1%)      | 1,219 (30.1%)    |

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46

|                                            |                              | Multivariate models |               |             |               |             |                      |              |                      | Table 2. Association between parameters of exposure to asbestos and pleural plaques (N=5,392)                                                                                                                  |
|--------------------------------------------|------------------------------|---------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|----------------------|--------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            |                              | OR                  | [95% CI]      | OR          | [95% CI]      | OR          | [95% CI]             | OR           | [95% CI]             |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            |                              | Model I             | Model II      | Model III   | Model III     | Model IV    | Model IV             | Model IV     | Model IV             |                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Time since last exposure (10 years)</b> |                              |                     |               |             |               |             |                      |              |                      |                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Time since last exposure (years)</b>    |                              |                     |               |             |               |             |                      |              |                      |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | 10 VS 0                      |                     |               |             |               | <b>0.69</b> | <b>[0.58; 0.82]</b>  | <b>0.65</b>  | <b>[0.54; 0.77]</b>  | Model I: Association between cumulative exposure index of asbestos, time since first exposure, and the presence of pleural plaques, adjusted for age and smoking status                                        |
|                                            | 20 VS 0                      |                     |               |             |               | <b>0.58</b> | <b>[0.44; 0.76]</b>  | <b>0.50</b>  | <b>[0.38; 0.65]</b>  |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | 30 VS 0                      |                     |               |             |               | <b>0.60</b> | <b>[0.44; 0.82]</b>  | <b>0.45</b>  | <b>[0.33; 0.62]</b>  |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | 40 VS 0                      |                     |               |             |               | 0.76        | [0.55; 1.05]         | <b>0.49</b>  | <b>[0.36; 0.68]</b>  |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | 50 VS 0                      |                     |               |             |               | 1.19        | [0.79; 1.79]         | <b>0.64</b>  | <b>[0.42; 0.96]</b>  |                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Time since first exposure (years)</b>   |                              |                     |               |             |               |             |                      |              |                      |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | 20 VS 10                     | <b>1.91</b>         | [1.38; 2.66]  | <b>1.95</b> | [1.41; 2.69]  | <b>1.98</b> | <b>[1.43; 2.75]</b>  | <b>2.03</b>  | <b>[1.47; 2.81]</b>  | Model II: Association between time since first exposure to asbestos, maximal level of exposure, and the presence of pleural plaques, adjusted for age and smoking status                                       |
|                                            | 30 VS 10                     | <b>3.69</b>         | [1.95; 7.01]  | <b>3.87</b> | [2.05; 7.27]  | <b>3.94</b> | <b>[2.08; 7.48]</b>  | <b>4.19</b>  | <b>[2.23; 7.88]</b>  |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | 40 VS 10                     | <b>6.21</b>         | [2.62; 14.70] | <b>6.73</b> | [2.87; 15.75] | <b>6.73</b> | <b>[2.84; 15.96]</b> | <b>7.48</b>  | <b>[3.19; 17.52]</b> |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | 50 VS 10                     | <b>8.22</b>         | [3.18; 21.26] | <b>9.29</b> | [3.63; 23.70] | <b>8.88</b> | <b>[3.43; 23.03]</b> | <b>10.40</b> | <b>[4.06; 26.59]</b> |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | 60 VS 10                     | <b>7.93</b>         | [3.24; 19.40] | <b>9.38</b> | [3.87; 22.71] | <b>8.35</b> | <b>[3.40; 20.49]</b> | <b>10.35</b> | <b>[4.27; 25.11]</b> |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | 70 VS 10                     | <b>5.24</b>         | [2.40; 11.44] | <b>6.53</b> | [3.00; 14.19] | <b>5.22</b> | <b>[2.39; 11.45]</b> | <b>6.90</b>  | <b>[3.17; 15.03]</b> |                                                                                                                                                                                                                |
| <b>CEI to asbestos (units-year)</b>        |                              |                     |               |             |               |             |                      |              |                      |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | 100 VS 25                    | <b>1.81</b>         | [1.67; 1.96]  |             |               | <b>1.84</b> | <b>[1.69; 1.99]</b>  |              |                      | Model III: Association between cumulative exposure index of asbestos, time since first exposure, time since last exposure to asbestos, and the presence of pleural                                             |
|                                            | 200 VS 25                    | <b>2.37</b>         | [2.13; 2.64]  |             |               | <b>2.41</b> | <b>[2.16; 2.69]</b>  |              |                      |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | 300 VS 25                    | <b>2.55</b>         | [2.17; 2.99]  |             |               | <b>2.57</b> | <b>[2.19; 3.02]</b>  |              |                      |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | 400 VS 25                    | <b>2.47</b>         | [1.92; 3.18]  |             |               | <b>2.46</b> | <b>[1.91; 3.17]</b>  |              |                      |                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Maximal exposure level</b>              |                              |                     |               |             |               |             |                      |              |                      |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | Low (n= 232)                 |                     |               | <b>1</b>    |               |             |                      | <b>1</b>     |                      | Model IV: Association between time since first exposure to asbestos, time since last exposure to asbestos, maximal level of exposure, and the presence of pleural plaques, adjusted for age and smoking status |
|                                            | Low intermediate (n= 1,318)  |                     |               | <b>1.53</b> | [0.96; 2.45]  |             |                      | <b>1.47</b>  | [0.92 ; 2.35]        |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | High intermediate (n= 2,316) |                     |               | <b>2.58</b> | [1.64; 4.08]  |             |                      | <b>2.49</b>  | <b>[1.58; 3.93]</b>  |                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | High (n=1 526)               |                     |               | <b>6.03</b> | [3.82; 9.52]  |             |                      | <b>5.93</b>  | <b>[3.75; 9.37]</b>  |                                                                                                                                                                                                                |

12

<https://mc.manuscriptcentral.com/oem>

Page 15 of 17

Occupational and Environmental Medicine

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46

plaques adjusted for age and smoking status

Model IV: Association between time since first exposure to asbestos, time since last exposure to asbestos, maximal level of exposure, and the presence of pleural plaques, adjusted for age and smoking status

HRCT: High-resolution computed tomography

CEI: Cumulative index exposure

13

<https://mc.manuscriptcentral.com/oem>

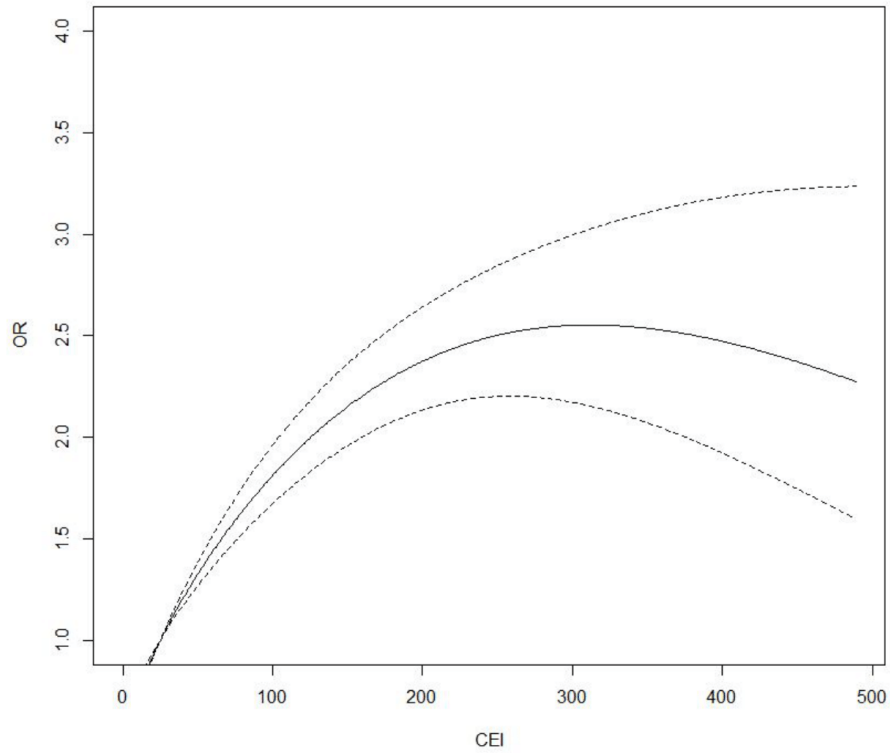


Figure 2 – Pleural plaques odds ratios as a function of cumulative index exposure, reference = 25 units-years.  
Model 1: logistic regression model, effect of cumulative index exposure to asbestos, and time since first exposure to asbestos on presence of pleural plaques, adjusted for age and smoking status, n=5,392.



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

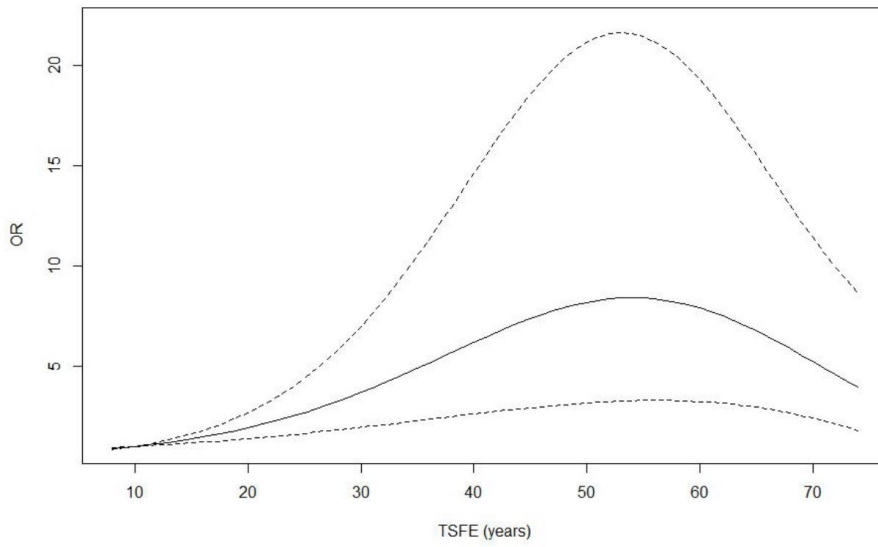
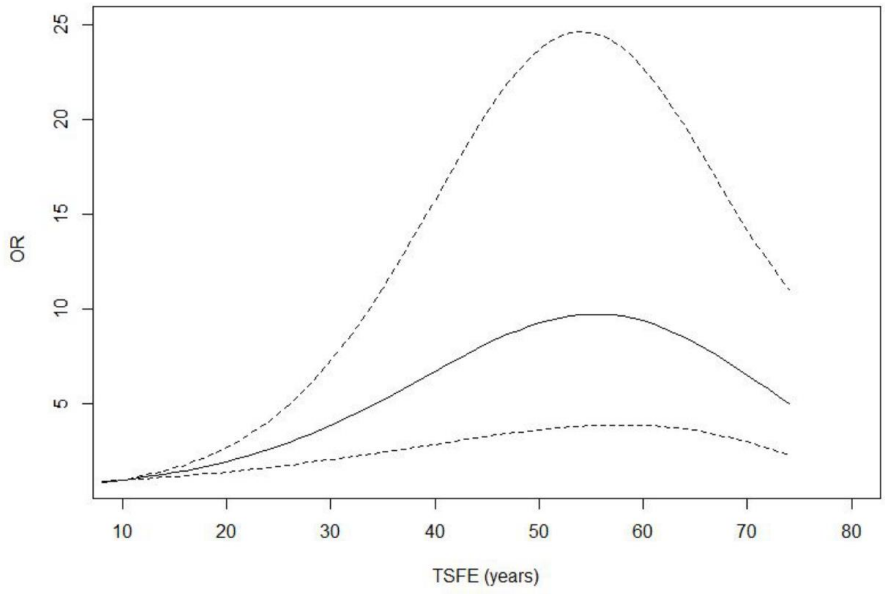


Figure 3 – Pleural plaques odds ratios as a function of time since first exposure (TSFE), reference = 10 years. Model I, logistic regression model, effect of cumulative index exposure to asbestos, and time since first exposure to asbestos on presence of pleural plaques, adjusted for age and smoking status n=5,392.

For Review Only



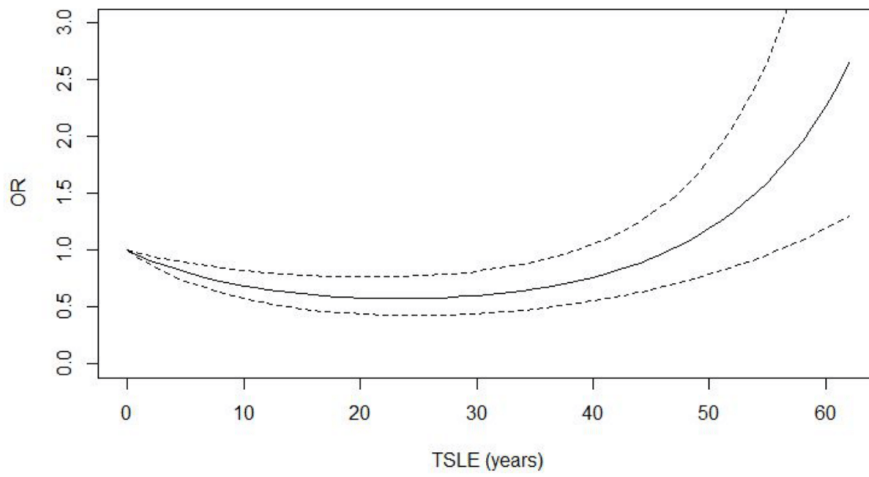
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



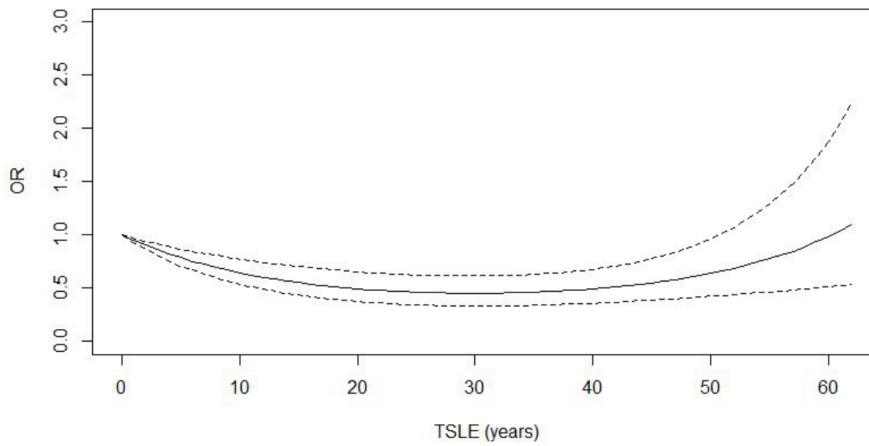
Supplementary material Figure S1 - Pleural plaques odds ratios as a function of time since first exposure (TSFE), reference = 10 years. Model II, logistic regression model, effect of maximal exposure level to asbestos, and time since first exposure to asbestos on presence of pleural plaques, adjusted for age and smoking status n=5,392.

Peer Review Only

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



Supplementary material Figure S2 - Pleural plaques odds ratios as a function of time since last exposure (TSLE), reference = 0 year. Model III, logistic regression model, effect of cumulative index of exposure to asbestos, time since first exposure to asbestos, and time since last exposure to asbestos on presence of pleural plaques, adjusted for age and smoking status, n=5,392.



Supplementary material Figure S3 - Pleural plaques odds ratios as a function of time since last exposure (TSLE), reference = 0 year. Model IV, logistic regression model, effect of maximum exposure level to asbestos, time since first exposure to asbestos, and time since last exposure to asbestos on presence of pleural plaques, adjusted for age and smoking status, n=5,392.



Activité principale de l'entreprise : \_\_\_\_\_ /\_//\_//\_//\_//\_//

Profession que vous y exercez : \_\_\_\_\_ /\_//\_//\_//\_//\_//

*NNe rien écrire dans cette marge*

**Emploi n° 3 :**

De \_\_\_\_\_ (année de début d'emploi) à \_\_\_\_\_ (année de fin d'emploi) /\_//\_//\_//\_//\_//

Nom de l'employeur : \_\_\_\_\_

Ville : \_\_\_\_\_ Département : /\_//\_//\_//

Activité principale de l'entreprise : \_\_\_\_\_ /\_//\_//\_//\_//\_//

Profession que vous y exercez : \_\_\_\_\_ /\_//\_//\_//\_//\_//

**Emploi n° 4 :**

De \_\_\_\_\_ (année de début d'emploi) à \_\_\_\_\_ (année de fin d'emploi) /\_//\_//\_//\_//\_//

Nom de l'employeur : \_\_\_\_\_

Ville : \_\_\_\_\_ Département : /\_//\_//\_//

Activité principale de l'entreprise : \_\_\_\_\_ /\_//\_//\_//\_//\_//

Profession que vous y exercez : \_\_\_\_\_ /\_//\_//\_//\_//\_//

**Emploi n° 5 :**

De \_\_\_\_\_ (année de début d'emploi) à \_\_\_\_\_ (année de fin d'emploi) /\_//\_//\_//\_//\_//

Nom de l'employeur : \_\_\_\_\_

Ville : \_\_\_\_\_ Département : /\_//\_//\_//

Activité principale de l'entreprise : \_\_\_\_\_ /\_//\_//\_//\_//\_//

Profession que vous y exercez : \_\_\_\_\_ /\_//\_//\_//\_//\_//

**Emploi n° 6 :**

De \_\_\_\_\_ (année de début d'emploi) à \_\_\_\_\_ (année de fin d'emploi) /\_//\_//\_//\_//\_//

Nom de l'employeur : \_\_\_\_\_

Ville : \_\_\_\_\_ Département : /\_//\_//\_//

Activité principale de l'entreprise : \_\_\_\_\_ /\_//\_//\_//\_//\_//

Profession que vous y exercez : \_\_\_\_\_ /\_//\_//\_//\_//\_//

**Emploi n° 7 :**

De \_\_\_\_\_ (année de début d'emploi) à \_\_\_\_\_ (année de fin d'emploi) /\_//\_//\_//\_//\_//

Ville : \_\_\_\_\_ Département : /\_//\_//\_//

Activité principale de l'entreprise : \_\_\_\_\_ /\_//\_//\_//\_//\_//

Profession que vous y exercez : \_\_\_\_\_ /\_//\_//\_//\_//\_//

**Emploi n° 8 :**

De \_\_\_\_\_ (année de début d'emploi) à \_\_\_\_\_ (année de fin d'emploi) / \_\_/\_\_/ / \_\_/\_\_/

Ville : \_\_\_\_\_ Département : / \_\_/\_\_/

Activité principale de l'entreprise : \_\_\_\_\_ / \_\_/\_\_/ / \_\_/\_\_/

Profession que vous y exerciez : \_\_\_\_\_ / \_\_/\_\_/ / \_\_/\_\_/

**NB : Si vous avez exercé plus de 8 emplois,  
vous pouvez continuer sur la dernière page de ce document**

**4 - Travailleurs du bâtiment et des travaux publics**

Avez-vous travaillé, à un moment ou à un autre de votre vie professionnelle, dans les métiers suivants du bâtiment ou des travaux publics (merci de cocher la ou les cases correspondant à votre situation) ?

- Calorifugeur de 19\_\_ à \_\_\_\_     Plombier de 19\_\_ à \_\_\_\_     Chauffagiste de 19\_\_ à \_\_\_\_  
 Fumiste de 19\_\_ à \_\_\_\_     Couvreur de 19\_\_ à \_\_\_\_     Électricien de 19\_\_ à \_\_\_\_  
 Tuyauteur de 19\_\_ à \_\_\_\_     Plâtrier de 19\_\_ à \_\_\_\_     Étancheur de 19\_\_ à \_\_\_\_  
 Démolisseur de 19\_\_ à \_\_\_\_     Ouvrier de centrale d'enrobés de 19\_\_ à \_\_\_\_  
 Poseur de faux plafonds de 19\_\_ à \_\_\_\_  
 Poseur de revêtements de sol de 19\_\_ à \_\_\_\_  
 Poseur de canalisation en amiante-ciment de 19\_\_ à \_\_\_\_  
 Monteur en gaine de ventilation de 19\_\_ à \_\_\_\_  
 Installateur de matériel d'isolation et d'insonorisation de 19\_\_ à \_\_\_\_  
 Installateur de matériels de protection incendie de 19\_\_ à \_\_\_\_  
 autre (précisez) : \_\_\_\_\_ de 19\_\_ à \_\_\_\_

**5 - Recherche complémentaire sur des tâches spécifiques**

*NNe rien écrire dans cette marge*

✓ Avez-vous manipulé de l'amiante ou des matériaux en contenant, qu'elle qu'en soit la forme : vrac, tissus, tresses, cordons, toiles, ...?

non                       ne sait pas                       oui    de 19\_\_ à \_\_\_\_

/\_\_/

/\_\_/\_\_/ /\_\_/\_\_/

✓ Avez-vous déjà fabriqué, réparé ou manipulé des mécanismes d'embrayage ou des garnitures de freins (voitures, poids lourds, trains, avions, presses, treuils, ponts roulants, ascenseurs, ...)?

non                       ne sait pas                       oui    de 19\_\_ à \_\_\_\_

/\_\_/

/\_\_/\_\_/ /\_\_/\_\_/

✓ Avez-vous effectué des travaux d'isolation ou de calorifugeage avec des matériaux contenant de l'amiante (sur des fours, des chaudières, des

/\_\_/

chauffe-eau, des portes ou cloisons coupe-feu, du matériel frigorifique, des navires, des trains, des voitures, ...)?

non                       ne sait pas                       oui    de 19\_\_ à \_\_\_\_

/\_//\_/\_/ /\_//\_/\_/

✓ Avez-vous déjà effectué des travaux d'entretien, de réparation ou de maintenance sur des matériaux floqués ou calorifugés (plafonds, gaines de tuyauterie, ...)?

/\_/\_/

non                       ne sait pas                       oui    de 19\_\_ à \_\_\_\_

/\_//\_/\_/ /\_//\_/\_/

✓ Avez-vous projeté ou retiré du flocage à base d'amiante (par exemple pour effectuer des protections anti-feu ou de l'insonorisation)?

/\_/\_/

non                       ne sait pas                       oui    de 19\_\_ à \_\_\_\_

NNe rien écrire dans cette marge  
/\_//\_/\_/ /\_//\_/\_/

✓ Avez-vous travaillé à proximité immédiate de personnes réalisant des opérations de calorifugeage, décalorifugeage, ou de flocage d'amiante?

/\_/\_/

non                       ne sait pas                       oui    de 19\_\_ à \_\_\_\_

/\_//\_/\_/ /\_//\_/\_/

✓ Avez-vous déjà réalisé des travaux d'entretien, de réparation, ou de maintenance sur des matériaux chauds (chaudières, incinérateurs, étuves, fours, moteurs, turbines, ...)?

/\_/\_/

non                       ne sait pas                       oui    de 19\_\_ à \_\_\_\_

/\_//\_/\_/ /\_//\_/\_/

✓ Avez-vous utilisé des protections en amiante contre la chaleur : vêtements, gants, tabliers, plaques, coussins, matelas, ...?

/\_/\_/

non                       ne sait pas                       oui    de 19\_\_ à \_\_\_\_

/\_//\_/\_/ /\_//\_/\_/

✓ Avez-vous déjà usiné (percé, coupé, meulé...) du fibrociment pour réaliser des couvertures, des conduites d'adduction d'eau, des gaines techniques, ...?

/\_/\_/

non                       ne sait pas                       oui    de 19\_\_ à \_\_\_\_

/\_//\_/\_/ /\_//\_/\_/

**Pour le (ou les) emploi(s) où vous pensez avoir été exposé à de l'amiante, cette page vous permet de nous apporter des précisions ; ou bien de nous faire part de toutes vos remarques complémentaires relatives à votre parcours professionnel.**

**EXAMEN TOMODENSITOMETRIQUE THORACIQUE**

Identification du centre d'imagerie : \_\_\_\_\_ Date de l'examen (j, m, a) : ... / ... / ...

Identification du patient (NOM, Prénom, Date de naissance) : \_\_\_\_\_

Date lecture (j, m, a) : ... / ... / ... Identification lecteur : ..... Lecture : sur films  sur console

**TECHNIQUE**

Problème de protocole ? **OUI** :  **NON** :  si OUI, indiquer pourquoi :

Qualité 

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|

**PRESENCE D'ANOMALIES SUR L'EXAMEN ?**

**OUI** :  **NON** :

**ANOMALIES PARENCHYMATEUSES**

**OUI** :

**NON** :

|                           | Abs <sup>1</sup> | Unilat |   | Bilat | Carène | Veines pulm inf | C de S | Surface concernée |         |       | Numéros des coupes concernées (facultatif) |
|---------------------------|------------------|--------|---|-------|--------|-----------------|--------|-------------------|---------|-------|--------------------------------------------|
|                           |                  | D      | G |       |        |                 |        | < 1/9             | 1/9 1/3 | > 1/3 |                                            |
| Lignes septales           |                  |        |   |       |        |                 |        |                   |         |       |                                            |
| Opacités intra-lobulaires |                  |        |   |       |        |                 |        |                   |         |       |                                            |
| Verre dépoli              |                  |        |   |       |        |                 |        |                   |         |       |                                            |
| Micronodules bien limités |                  |        |   |       |        |                 |        |                   |         |       |                                            |
| Ligne courbe souspleurale |                  |        |   |       |        |                 |        |                   |         |       |                                            |
| Rayon de miel             |                  |        |   |       |        |                 |        |                   |         |       |                                            |
| Bande parenchymateuse     |                  |        |   |       |        |                 |        |                   |         |       |                                            |
| Atélectasie ronde         |                  |        |   |       |        |                 |        |                   |         |       |                                            |
| Emphysème                 |                  |        |   |       |        |                 |        |                   |         |       |                                            |

**SYNTHESE ASBESTOSE**

|           | Absente | Indéterminée |         | Op.Int.Is | Asbestose | OGD |     |
|-----------|---------|--------------|---------|-----------|-----------|-----|-----|
| Asbestose |         | Grav D       | Autre * |           |           | Oui | Non |
|           |         |              |         |           |           |     |     |

\* à expliquer en bas de page SVP

**ANOMALIES PLEURALES**

**OUI** :

**NON** :

|                              | Abs <sup>1</sup> | Indét | Probab (1 à 3) | Epaisseur maxi (mm) |     |      |      | Etendue maxi |         |       | N° cpes concernées (facultatif) |
|------------------------------|------------------|-------|----------------|---------------------|-----|------|------|--------------|---------|-------|---------------------------------|
|                              |                  |       |                | < 2                 | 2-5 | 6-10 | > 10 | < 1/4        | 1/4.1/2 | > 1/2 |                                 |
| Plaques pleurales pariétales | D                |       |                |                     |     |      |      |              |         |       |                                 |
|                              | G                |       |                |                     |     |      |      |              |         |       |                                 |
| Epaissements pleuraux diffus | D                |       |                |                     |     |      |      |              |         |       |                                 |
|                              | G                |       |                |                     |     |      |      |              |         |       |                                 |

|                              | Abs <sup>1</sup> | Prés <sup>1</sup> | Probab |
|------------------------------|------------------|-------------------|--------|
| Plaques pl. diaphragmatiques | D                |                   |        |
|                              | G                |                   |        |
| Calcifications pleurales     | D                |                   |        |
|                              | G                |                   |        |

**Nodules non calcifiés**

|   | Localisation |     |       |       |       | Taille (mm) |       |      | Homogène |     | Spiculé |     | Numéros des coupes concernées |
|---|--------------|-----|-------|-------|-------|-------------|-------|------|----------|-----|---------|-----|-------------------------------|
|   | Sup D        | Moy | Inf D | Sup G | Inf G | 5-10        | 11-20 | > 20 | Oui      | Non | Oui     | Non |                               |
| 1 |              |     |       |       |       |             |       |      |          |     |         |     |                               |
| 2 |              |     |       |       |       |             |       |      |          |     |         |     |                               |
| 3 |              |     |       |       |       |             |       |      |          |     |         |     |                               |
| 4 |              |     |       |       |       |             |       |      |          |     |         |     |                               |
| 5 |              |     |       |       |       |             |       |      |          |     |         |     |                               |
| 6 |              |     |       |       |       |             |       |      |          |     |         |     |                               |

Autres anomalies et commentaires (en clair) :

Autres nodules associés : oui  non

**EXAMEN TOMODENSITOMETRIQUE THORACIQUE  
ARDCO II : RELECTURE EXPERT**

**Identification du patient :**

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_  
 Numéro d'anonymat :  Carton :

**Identification du lecteur :**

FL  VL  MM  GF  AJ

Date de lecture :  /  /

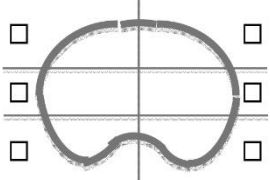
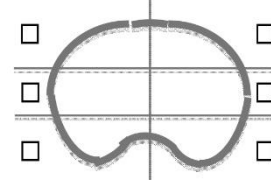
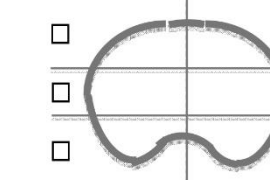
|                  |                                  |                                     |                                     |                                         |
|------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>TECHNIQUE</b> | Parenchyme                       | Très bonne <input type="checkbox"/> | Acceptable <input type="checkbox"/> | Non acceptable <input type="checkbox"/> |
|                  | Plèvre                           | Très bonne <input type="checkbox"/> | Acceptable <input type="checkbox"/> | Non acceptable <input type="checkbox"/> |
|                  | Hélice en décubitus              | Oui <input type="checkbox"/>        | Non <input type="checkbox"/>        |                                         |
|                  | Hélice (ou coupes) en procubitus | Oui <input type="checkbox"/>        | Non <input type="checkbox"/>        |                                         |

**PRESENCE D'ANOMALIES SUR L'EXAMEN** Oui  Non

**ANOMALIES PARENCHYMATEUSES** Oui  Non

|                           | Absente                  | Gravito dépendance       | Images interstitielles isolées ou indéterminées |                                   | Asbestose probable       |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
|                           |                          |                          | Anomalies mineures                              | Anomalies autres qu'une asbestose |                          |
| Anomalies interstitielles | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                        | <input type="checkbox"/>          | <input type="checkbox"/> |

En cas d'anomalies interstitielles ou d'asbestose probable, cochez les zones pulmonaires concernées :

|                                                                                                                                       |                                                                                                                                       |                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Niveau Carène</i>                                                                                                                  | <i>Niveau Veines pulmonaires</i>                                                                                                      | <i>Niveau Culs de sacs pleuraux</i>                                                                                                    |
| <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> |

Présence d'images en rayon de miel : Oui  Non

NUM

1

ETT 2



**NODULES NON CALCIFIES**

|   | Lobe Sup D               | Lobe Moy                 | Lobe Inf D               | Lobe Sup G               | Lobe Inf G               | Diamètre moyen (en mm)   |                          |                          |                          |                          |                          |                          | Aspect                   |                          |                          | N° de coupe              |                          |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|   |                          |                          |                          |                          |                          | 4                        | 5                        | 6                        | 7                        | 8                        | 9                        | 10                       | 11-20                    | >20                      | Solide                   |                          | Mixte                    | Verre dépoli             |                          |                          |                          |
| 1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Micronodules de moins de 4 mm de diamètre :

|                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absent                   | <6                       | ≥6                       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**ANOMALIES PLEURALES**

Oui  Non

|                                                              |   | Absent                   | Indéter-<br>miné         | Présence                 | Epaisseur maxi (mm)      |                          |                          |                          | Etendue maxi cumulée     |                          |                          |                          | Calcification<br>(présence) |
|--------------------------------------------------------------|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|                                                              |   |                          |                          |                          | < 2                      | 2-5                      | 5-10                     | > 10                     | < 1cm                    | 1cm - ¼                  | ¼ - ½                    | > ½                      |                             |
| Plaques pleurales<br>pariétales                              | D | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    |
|                                                              | G | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    |
| Plaques<br>diaphragmatiques                                  | D | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          | <input type="checkbox"/>    |
|                                                              | G | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          | <input type="checkbox"/>    |
| <b>Nb TOTAL d'anomalies</b>                                  |   |                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                             |
| Fibrose pleurale<br>viscérale y compris<br>atélectasie ronde | D | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          | <input type="checkbox"/>    |
|                                                              | G | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          | <input type="checkbox"/>    |
| Pleurésie                                                    | D | <input type="checkbox"/> |                          | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          | <input type="checkbox"/>    |
|                                                              | G | <input type="checkbox"/> |                          | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          | <input type="checkbox"/>    |
| Autres anomalies<br>pleurales                                | D | <input type="checkbox"/> |                          | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          | <input type="checkbox"/>    |
|                                                              | G | <input type="checkbox"/> |                          | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          | <input type="checkbox"/>    |
| Si autres, précisez :                                        |   |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                             |

**EMPHYSEME** NON :  MINIME (<25%) :  MODERE (25% à 50%) :  SEVERE (>50%) :

**COMMENTAIRES**



**EXAMEN TOMODENSITOMETRIQUE THORACIQUE**

Identification du **centre d'imagerie** et du **radiologue** :

Identification du **patient** (nom, prénom, date de naissance) : .....

Date de l'**examen** (j, m, a) : ... / ... / ...      date de la **lecture** (j, m, a) : ... / ... / ...

|                  |                                  |                                |                                |
|------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>TECHNIQUE</b> | Hélice en décubitus              | OUI : <input type="checkbox"/> | NON : <input type="checkbox"/> |
|                  | Hélice (ou coupes) en procubitus | OUI : <input type="checkbox"/> | NON : <input type="checkbox"/> |

Qualité 

|   |   |   |
|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|

|                                          |                                |                                |
|------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>PRESENCE D'ANOMALIES SUR L'EXAMEN</b> | OUI : <input type="checkbox"/> | NON : <input type="checkbox"/> |
|------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|

|                                   |                                |                                |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>ANOMALIES PAREMCHYMATEUSES</b> | OUI : <input type="checkbox"/> | NON : <input type="checkbox"/> |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|

|                           | Absentes | Gravito-dépendance | Anomalies interstitielles mineures | Anomalies incompatibles avec une PIC | PIC possible ou certaine |
|---------------------------|----------|--------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| Anomalies Interstitielles |          |                    |                                    |                                      |                          |

Emphysème : minime (< 25%)  ; modéré (25% à 50%)  ; sévère (> 50%)   
 centrolobulaire  ; panlobulaire  ; bulleux ou sous-pleural

|                             |                                |                                |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>ANOMALIES PLEURAL ES</b> | OUI : <input type="checkbox"/> | NON : <input type="checkbox"/> |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|

|                                                                   |   | Absence | Présence |           |
|-------------------------------------------------------------------|---|---------|----------|-----------|
|                                                                   |   |         | unique   | multiples |
| Plaque(s) pleurale(s) pariétale(s)                                | D |         |          |           |
|                                                                   | G |         |          |           |
| Plaque(s) pleurale(s) diaphragmatique(s)                          | D |         |          |           |
|                                                                   | G |         |          |           |
| Epaississement ou autres signes de fibrose de la plèvre viscérale | D |         |          |           |
|                                                                   | G |         |          |           |
| Autres anomalies pleurales                                        | D |         |          |           |
|                                                                   | G |         |          |           |

**NODULES NON CALCIFIES**

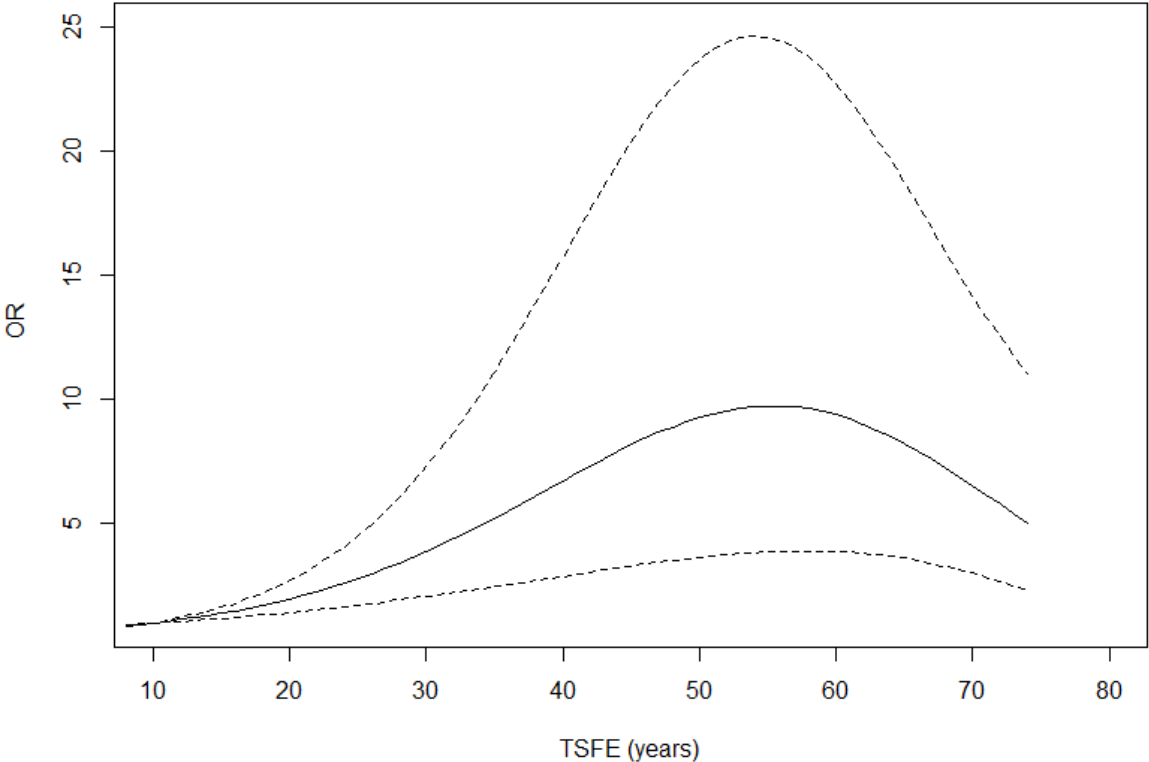
|   | Lobe Sup D | Lobe Moy | Lobe Inf D | Lobe Sup G | Lobe Inf G | Volume (en mm <sup>3</sup> ) ou plus grand diamètre (en mm) |                              |                          | Morphologie |       |            |                                  | N° de coupe/ nombre de coupes de la série |  |
|---|------------|----------|------------|------------|------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------|-------|------------|----------------------------------|-------------------------------------------|--|
|   |            |          |            |            |            | <5mm/50mm <sup>3</sup>                                      | 5-10mm/50-500mm <sup>3</sup> | >10mm/500mm <sup>3</sup> | Solide      | Mixte | non solide | Ganglion intrapulmonaire certain |                                           |  |
| 1 |            |          |            |            |            |                                                             |                              |                          |             |       |            |                                  |                                           |  |
| 2 |            |          |            |            |            |                                                             |                              |                          |             |       |            |                                  |                                           |  |
| 3 |            |          |            |            |            |                                                             |                              |                          |             |       |            |                                  |                                           |  |
| 4 |            |          |            |            |            |                                                             |                              |                          |             |       |            |                                  |                                           |  |
| 5 |            |          |            |            |            |                                                             |                              |                          |             |       |            |                                  |                                           |  |
| 6 |            |          |            |            |            |                                                             |                              |                          |             |       |            |                                  |                                           |  |

**AUTRES ANOMALIES ET COMMENTAIRES (EN CLAIR)** .....

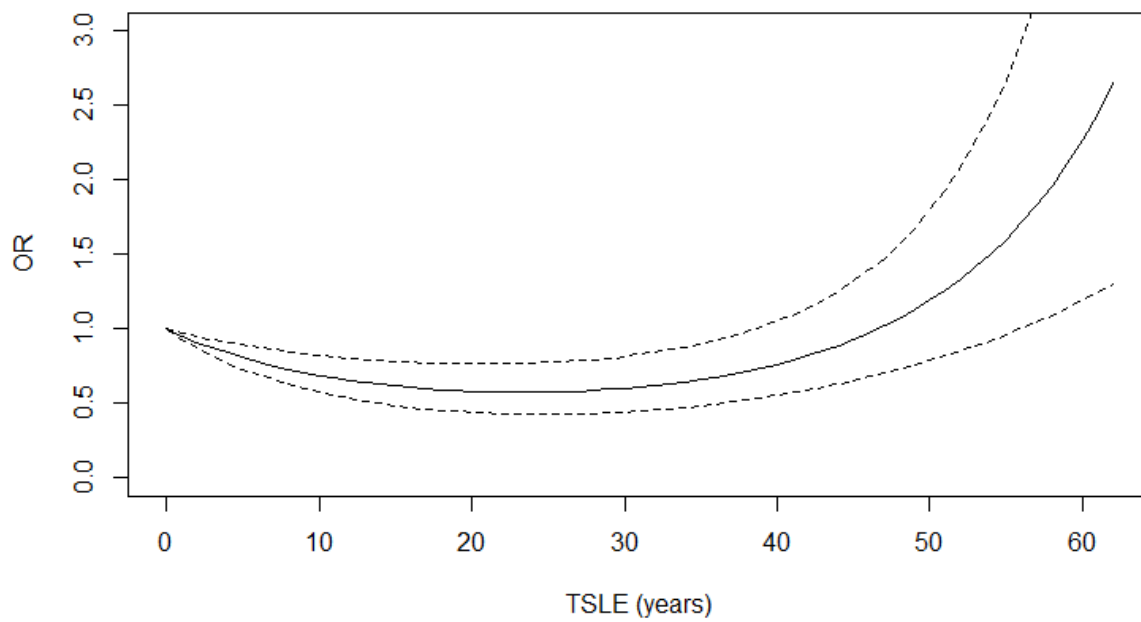
.....

.....

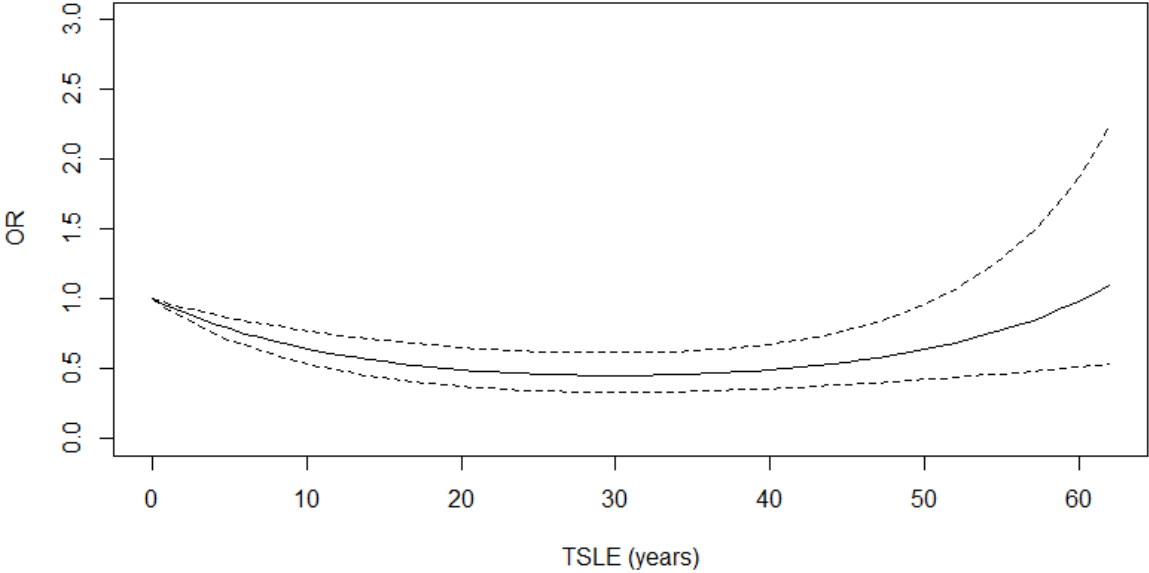
Annexe 6 - Rapports de cotes des plaques pleurales en fonction du temps écoulé depuis la première exposition (TSFE), référence = 10 ans. Modèle II, modèle de régression logistique : effet du niveau maximum d'exposition à l'amiante et du temps écoulé depuis la première exposition à l'amiante sur la présence de plaques pleurales, ajusté sur l'âge et le statut tabagique n=5 392.



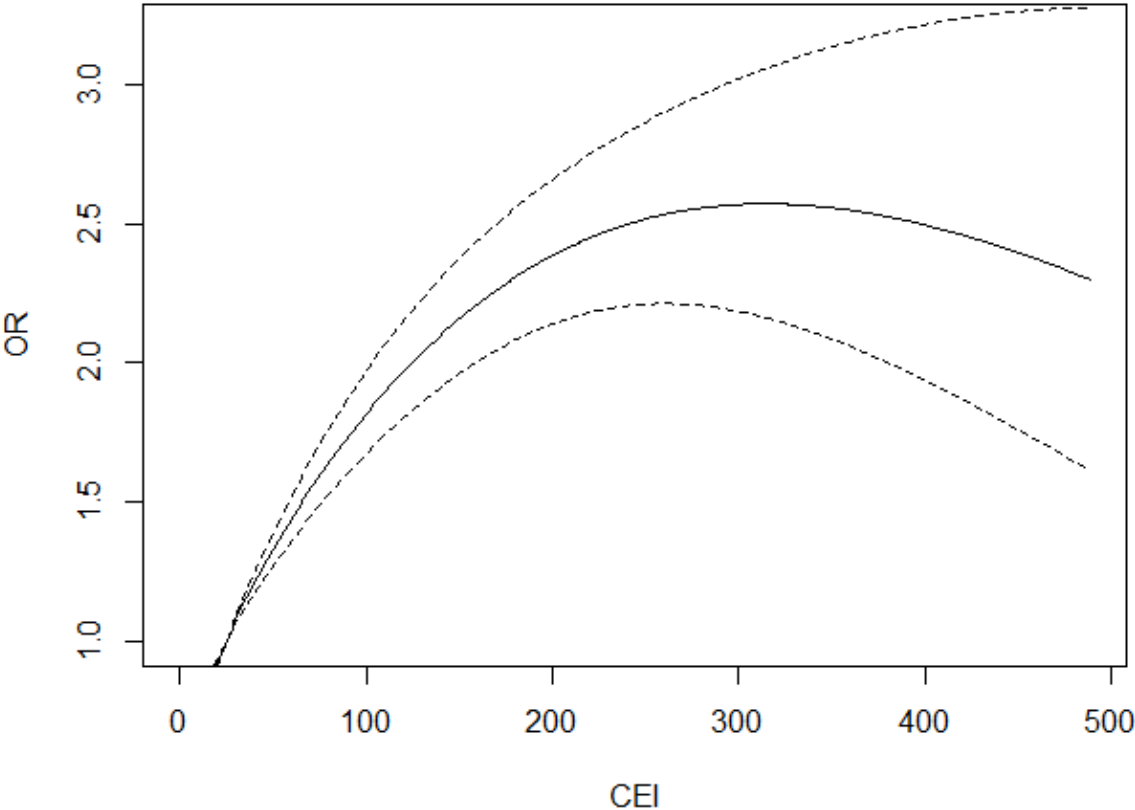
Annexe 7 - Rapports de cotes des plaques pleurales en fonction du temps écoulé depuis la dernière exposition (TSLE), référence = 0 ans. Modèle III, modèle de régression logistique, effet de l'IEC à l'amiante et du temps écoulé depuis la première et la dernière exposition à l'amiante sur la présence de plaques pleurales, ajusté sur l'âge et le statut tabagique n=5 392.



Annexe 8 - Rapports de cotes des plaques pleurales en fonction du temps écoulé depuis la dernière exposition (TSLE), référence = 0 an. Modèle IV, modèle de régression logistique, Effet du niveau maximum d'exposition et du temps écoulé depuis la première et la dernière exposition à l'amiante sur la présence de plaques pleurales, ajusté sur l'âge et le statut tabagique n=5 392.



Annexe 9 - Rapports de cotes des plaques pleurales de l'indice cumulé d'exposition à l'amiante (IEC), référence= 25 unités-année. Modèle (a), modèle de régression logistique, effet de l'IEC à l'amiante et du temps écoulé depuis la première exposition à l'amiante sur la présence de plaques pleurales, ajusté sur l'âge et le statut tabagique, étude chez les hommes uniquement, (n=5 160).



## RELATIONS DOSE-EFFET ET TEMPS-EFFET ENTRE L'EXPOSITION A L'AMIANTE ET LES CARACTERISTIQUES DES PLAQUES PLEURALES DANS LA COHORTE FRANÇAISE D'ANCIENS TRAVAILLEURS ARDCO

### Résumé :

**Contexte :** Les plaques pleurales (PP) sont la manifestation la plus fréquente après une exposition à l'amiante et sont considérées comme un marqueur de l'exposition. Les PP constituent une pathologie d'intérêt car bien qu'elles soient bénignes, des études ont décrit une baisse significative de paramètres de la fonction respiratoire en leur présence. De plus, même si cela reste controversé, la présence de PP est décrite comme associée à la survenue de pathologies malignes et ce indépendamment de l'exposition à l'amiante. Ainsi, il apparaît nécessaire de déterminer les facteurs d'exposition à l'amiante qui sont impliqués dans leur survenue et leurs caractéristiques volumétriques en particulier en s'appuyant sur des examens TDM pour le diagnostic des PP, puisqu'il s'agit de la méthode de diagnostic de référence. **L'objectif principal de ce travail est d'étudier les relations dose-effet et temps-effet de l'exposition à l'amiante sur la présence, le volume et l'évolution volumétrique des PP à partir d'examens TDM dans une cohorte d'anciens travailleurs exposés professionnellement à l'amiante en France, la cohorte ARDCo.** **Méthodes :** Pour répondre à cet objectif, nous avons dans un premier temps réalisé une revue de la littérature sur les relations entre les paramètres d'exposition à l'amiante et la présence de PP. Les paramètres d'exposition à l'amiante tels que l'indice cumulé d'exposition, le temps depuis la première exposition, le niveau maximum d'exposition à l'amiante ont été estimés par expertise à partir du calendrier professionnel des sujets de la cohorte ARDCO. A partir d'examen TDM, des radiologues experts ont déterminé la présence de PP. Le volume des PP a été mesuré à l'aide d'un logiciel de quantification automatique. L'évolution de volume des PP a été calculée entre deux examens TDM. Nous avons étudié les relations dose-effet et temps-effet entre l'exposition à l'amiante et la présence de PP. Enfin, nous avons étudié les critères d'exposition à l'amiante associés au volume des PP et à son évolution. **Résultats :** Nous avons observé que les paramètres de dose d'exposition à l'amiante sont associés à la présence de PP. En ce qui concerne le volume des PP, seule la dose d'exposition à l'amiante, modélisée par l'indice cumulé d'exposition a été retrouvé comme y étant associé ainsi qu'à son évolution. En effet, les paramètres temporels n'ont pas été retrouvés comme associés au volume des PP ou à son évolution. **Conclusion :** Nos résultats montrent que les paramètres de dose d'exposition à l'amiante et de temps n'ont pas les mêmes effets sur l'apparition, le volume et l'évolution des PP. Ces données pourraient notamment permettre de définir les critères de suivi des populations exposées à l'amiante.

**Mots clés :** plaques pleurales, amiante, exposition professionnelle, dose-effet

## DOSE-RESPONSE AND TIME-RESPONSE RELATIONSHIPS BETWEEN ASBESTOS EXPOSURE AND PLEURAL PLAQUES CHARACTERISTICS IN THE FRENCH ARDCO COHORT OF FORMER WORKERS

**Abstract: Background:** Pleural plaques (PP) are the most frequent manifestation of asbestos exposure and are considered a marker of exposure. PP is a pathology of interest because, although benign in the majority of cases, studies have described a significant drop in respiratory function parameters in its presence. Although it remains controversial, the presence of PP has been described as associated with the occurrence of malignant pathologies, independently of asbestos exposure. It therefore appears necessary to determine the asbestos exposure factors involved in their occurrence and their volumetric characteristics, in particular by using CT scans to diagnose PP, since this is the reference diagnostic method to date. The main objective of this study is to investigate the dose-effect and time-effect relationships of asbestos exposure on the presence, volume and volumetric evolution of PP based on CT examinations in a cohort of former workers professionally exposed to asbestos in France, the ARDCo cohort. **Methods:** To meet this objective, we began by reviewing the literature on the relationship between asbestos exposure parameters and the presence of pleural plaques. Asbestos exposure parameters such as cumulative exposure index, time since first exposure and maximum asbestos exposure level were expertly estimated from the occupational calendar of subjects in the ARDCO cohort. Expert radiologists used CT scans to determine the presence of PP. The volume of PP was then measured using automatic quantification software based on CT scans. Changes in PP volume were calculated between two CT scans. We studied the dose-response and time-response relationships between asbestos exposure and the presence of PP. We then described the volume of pleural plaques and their evolution. Finally, we studied the asbestos exposure criteria associated with this volume and its evolution. **Results:** We observed that asbestos exposure dose parameters were associated with the presence of PP. With regard to the volume of PP, only the asbestos exposure dose, modelled by the cumulative exposure index, was found to be associated with it and its evolution. In fact, temporal parameters were not found to be associated with PP volume or its evolution. **Conclusion:** Our results show that asbestos exposure dose and time parameters do not have the same effects on the appearance, volume and evolution of PP. These data could be used to define criteria for monitoring populations exposed to asbestos.

**Key-words :** pleural plaques, asbestos, occupational exposure, dose-effect

Bordeaux Population Health Research Center  
Inserm, U1219, Équipe EPICENE, 146 rue Léo Saignat, 33076, Bordeaux