

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1517

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Antoine PAUCHET

Le 4 avril 2022

**Déterminants professionnels et environnementaux de la fibrose
pulmonaire idiopathique : revue systématique de la littérature et
méta-analyse.**

Directeur de thèse : Dr Yolande ESQUIROL

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Marc SOULAT	Président
Monsieur le Professeur Fabrice HERIN	Assesseur
Madame le Professeur Isabelle BALDI	Assesseur
Monsieur le Professeur Michel DRUET-CABANAC	Assesseur
Madame le Docteur Yolande ESQUIROL	Assesseur



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2021

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARLET Philippe	Professeur LAURENT Guy
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BOCCALON Henri	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur BOUTAULT Franck	Professeur MANELFE Claude
Professeur BONEU Bernard	Professeur MARCHOU Bruno
Professeur CARATERO Claude	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CHAP Hugues	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur CONTE Jean	Professeur MURAT
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GRAND Alain	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SERRE Guy
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie, Addictologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et Santé au Travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

Professeurs des Universités de Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeurs Associés Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. CHICOULAA Bruno
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CORRE Jill	Hématologie, Transfusion
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MARTINEZ Alejandra	Cancérologie, Radiothérapie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine Légale et Droit de la Santé
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes, Addictologie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

Professeur des Universités de Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
Mme MOREAU Jessika	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytotologie pathologiques
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytotologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. REVET Alexis	Pédopsychiatrie, Addictologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

Maîtres de Conférences Universitaires de Médecine Générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr FREYENS Anne
Dr PIPONNIER David
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr. BOUSSIER Nathalie
Dr LATROUS Leila

REMERCIEMENTS

A mon Président de jury,

A Monsieur le Professeur Jean-Marc SOULAT

Professeur à l'université Toulouse 3 et Praticien hospitalier en Médecine et Santé au Travail au CHU de Toulouse.

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse, veuillez recevoir mes sincères remerciements.

Toute ma reconnaissance également pour vos enseignements et pour m'avoir permis de découvrir la spécialité de Médecine du Travail dès l'externat, dans le Service de Pathologies Professionnelles et Environnementales puis en service inter-entreprise au SAMSI, cela m'a permis de me décider à choisir cette spécialité.

A mes Juges,

A Monsieur le Professeur Fabrice HERIN

Professeur à l'université Toulouse 3 et Praticien hospitalier en Médecine et Santé au Travail au CHU de Toulouse.

Tous mes remerciements pour votre participation à ce jury.

Toute ma reconnaissance également pour vos enseignements et pour m'avoir incité à écrire un article scientifique avec Jeanne, c'était un exercice nouveau et très intéressant.

A Madame le Professeur Isabelle BALDI

Professeur à l'université de Bordeaux et Praticien hospitalier en Médecine et Santé au Travail au CHU de Bordeaux.

Tous mes remerciements pour votre participation à ce jury et pour vos enseignements lors des cours de DES.

A Monsieur le Professeur Michel DRUET-CABANAC

Professeur à l'université de Limoges et Praticien hospitalier en Médecine et Santé au Travail au CHU de Limoges.

Tous mes remerciements pour votre participation à ce jury et pour vos enseignements lors des cours de DES.

A ma Directrice de thèse,

A Madame le Docteur Yolande ESQUIROL

Maître de conférence universitaire à l'université Toulouse 3 et Praticien hospitalier en Médecine et Santé au Travail au CHU de Toulouse.

Tous mes remerciements pour votre participation à ce jury, pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse sur ce sujet passionnant, pour votre disponibilité à tout moment et votre humanité.

Toute ma gratitude pour m'avoir permis de participer à l'écriture et à la soumission d'un article scientifique, exercice riche qui m'a énormément appris, et pour le temps que vous y avez consacré.

Toute ma reconnaissance également pour vos enseignements.

A tous les membres du Jury,

Veillez accepter mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Claude PAIRON

A Madame le Professeur Isabelle BALDI

A Monsieur le Professeur Alain DIDIER

Tous mes remerciements pour avoir contribué à la relecture de cet article. Vos apports ont été riches et instructifs, et ont permis d'améliorer ce travail.

A mes rencontres professionnelles,

Aux équipes que j'ai eu le plaisir de rencontrer pendant mes stages d'internat, à l'ASMT, au SSTMC, à la MSA, au CHU, à la clinique Pasteur ... Merci à Isabelle OSDOIT, Virginie ROIG, Ludovic CHANE-KI, Claire MAILHOL, Marc DELANOE, Nicolas NAVARRO, Philippe MOLE et à tous les autres aussi, je n'ai pas la place pour citer toutes ces belles et enrichissantes rencontres.

A toute ma famille que j'aime,

A mes parents Agnès et Michel, merci pour m'avoir toujours soutenu dans ce long parcours difficile qu'est la médecine, pour avoir toujours été bienveillants et motivants. Merci pour ces valeurs que vous m'avez transmises, Maman pour ta gentillesse et ton calme qui restent un modèle à atteindre, Papa pour ton humour et ta curiosité, sinon j'ai déjà atteint ton niveau de râlerie.

A ma sœur Camille, merci pour ton soutien, ta bonne humeur (la plupart du temps), et cette fraternité indestructible et rare à mon avis. La liste de bons délires et de souvenirs est trop longue pour être exhaustive (le poulet, l'œil de pigeon, la bobinette, le crochu, le rafiqui, les road trip et les soirées improbables ...).

A mes grands-parents Claude et Jacques BLONDEL.

A mes amis,

Merci à mes amis et cointernes présents pendant toutes ces années. Merci à Meryl et Pierre pour m'avoir soutenu et aiguillé dans mes choix d'internat quand je doutais.

Merci à Sophie COLL pour avoir réalisé les dessins de l'abstract graphique.

Je dédie cette thèse à ma grand-mère, Renée PAUCHET, qui aurait aimé voir la soutenance de son petit-fils médecin.

SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.”

Table des matières

ABREVIATIONS	14
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	15
Préambule	16
I. Introduction	17
II. Rappels sur la fibrose pulmonaire idiopathique	18
1. Définition de la maladie	18
2. Diagnostic.....	19
2.1 Clinique	19
2.2 EFR.....	19
2.3 Imagerie	19
2.4 Anatomopathologie	21
2.5 Démarche diagnostique	22
3. Prise en charge thérapeutique.....	25
3.1 Les traitements modificateurs de la maladie	26
3.2 Les traitements symptomatiques	28
3.3 Les traitements préventifs et la prise en charge des comorbidités	29
3.4 La transplantation pulmonaire	29
3.5 La prise en charge des exacerbations aiguës de la FPI	30
4. Evolution de la maladie	31
5. Etiologies suspectées	31
III. Présentation de l'article – méthode et résultats	34
1. Objectifs	34
2. Méthode.....	34
2.1 Protocole.....	34

2.2	Stratégie de recherche.....	34
2.3	Critères d'éligibilité.....	35
2.4	Stratégie de sélection.....	35
2.5	Classification des articles et évaluation de la qualité.....	36
2.6	Analyses statistiques.....	37
3.	Résultats.....	38
3.1	Caractéristiques des études éligibles.....	38
3.2	Expositions professionnelles.....	44
3.3	Activités professionnelles.....	51
3.4	Expositions environnementales.....	56
IV.	Discussion.....	59
1.	Résultats principaux.....	59
2.	Forces et limites de ce travail.....	60
3.	Hypothèses.....	61
4.	Réflexions en tant que médecin du travail.....	64
4.1	Recueil rétrospectif des expositions.....	65
4.2	Recueil prospectif des expositions.....	66
4.3	Points clés pour la pratique en Santé au Travail.....	68
V.	Conclusion.....	70
VI.	Annexes.....	71
	Annexe 1 : Abstract graphique.....	71
	Annexe 2 : Présentation des Odds Ratio par études – Expositions professionnelles.....	72
	Annexe 3 : Présentation des Odds Ratio par études – Activités professionnelles.....	75
	Annexe 4 : Présentation des Odds Ratio par études – Expositions environnementales.....	76
	Annexe 5 : Echelle d'évaluation de la qualité Newcastle-Ottawa.....	77
		12

Annexe 6 : Funnel Plot – Expositions professionnelles et FPI.....	78
Annexe 7 : Funnel Plot – Activités professionnelles et FPI.....	78
Annexe 8 : Funnel Plot – Expositions environnementales et FPI.....	79
Annexe 9 : Analyses de sensibilité – Expositions professionnelles.....	80
Annexe 10 : Analyses de sensibilité – Activités professionnelles.....	83
Annexe 11 : Analyses de sensibilité – Expositions environnementales.....	85
Annexe 12 : Courrier de soumission de l’article.....	86
VII. Bibliographie.....	87

ABREVIATIONS

ATS/ERS/JRS/ALAT: American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association

CITP : Classification internationale type des professions (ou ISCO : International standard classification of occupations)

CPT : Capacité pulmonaire totale

CVF : Capacité vitale forcée

DLCO/TLCO : Diffusing capacity or Transfer factor of the Lung for Carbon monoxide (CO). Capacité de diffusion du monoxyde de carbone.

DMP : Dossier médical partagé

DMST : Dossier médical de santé au travail

EBV: Epstein-Barr virus

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation. Oxygénation par membrane extracorporelle.

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire

EPI : Equipement de protection individuelle

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique

HRCT : High-resolution computed tomography. Tomodensitométrie haute résolution.

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

OR : Odds Ratio

PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité.

PIC : Pneumopathie interstitielle commune (ou UIP : Usual interstitial pneumonia)

PID : Pneumopathie interstitielle diffuse (ou ILD : Interstitial lung disease)

RGO : Reflux gastro-oesophagien

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène, mesurée à l'aide d'un oxymètre de pouls

SST : Service de Santé au Travail

TM6 : Test de marche de 6 minutes

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Scanner thoracique – pneumopathie interstitielle commune	p. 20
Figure 2 : Critères diagnostiques radiologiques de PIC	p. 21
Figure 3 : Critères diagnostiques histologiques de PIC	p. 22
Figure 4 : Critères diagnostiques de FPI basés sur les données radiologiques et histologiques de PIC – dernières recommandations ATS/ERS/JRS/ALAT de 2018	p. 23
Figure 5 : Arbre décisionnel diagnostique	p. 24
Figure 6 : Modèle ABCDE pour la prise en charge thérapeutique de la FPI	p. 25
Figure 7 : Schéma représentatif des essais cliniques thérapeutiques réalisés pour la FPI	p. 27
Figure 8 : Schéma récapitulatif des mécanismes contribuant à la pathogenèse de la FPI	p. 32
Figure 9 : Flow chart	p. 38
Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses	p. 40-43
Figure 10 : Forest Plot exposition professionnelle aux poussières et FPI	p. 44
Figure 11 : Forest Plot exposition professionnelle au bois et FPI	p. 45
Figure 12 : Forest Plot exposition professionnelle au métal et FPI	p. 47
Figure 13 : Forest Plot exposition professionnelle aux poussières agricoles et FPI	p. 48
Figure 14 : Forest Plot exposition professionnelle aux produits chimiques et FPI	p. 49
Figure 15 : Forest Plot exposition professionnelle aux poussières textiles et FPI	p. 50
Figure 16 : Forest Plot activités professionnelles liées à la construction et FPI	p. 52
Figure 17 : Forest Plot activités industrielles et FPI	p. 53
Figure 18 : Forest Plot tâches agricoles et FPI	p. 54
Figure 19 : Forest Plot services et FPI	p. 55
Figure 20 : Forest Plot expositions environnementales et FPI	p. 58

Préambule



- Dessin de Delannoy -



- Les meuliers d'Epéron -

« Les ouvriers qui fabriquent les meules à moulins et qui, sans aucun appareil protecteur, respirent les poussières de silice et d'acier, sont phtisiques à trente ans dans la proportion de 8 sur 10 »

Référence : « Les métiers qui tuent : enquête auprès des syndicats ouvriers sur les maladies professionnelles. Léon et Maurice Bonneff (1905). »

Le temps des « phtisies » historiques causées par des métiers d'une extrême difficulté et exercés dans la plus grande insalubrité peut paraître lointain. En effet la prise de conscience des risques pour la santé dans le débat public, mis en lumière par le combat des syndicats ouvriers soutenu par les médecins, a permis la régression de ces pneumoconioses professionnelles. Néanmoins les expositions persistent et le travail de prévention doit perdurer dans l'objectif de protéger les travailleurs.

Aujourd'hui le rôle des expositions professionnelles dans de nombreuses pathologies reste questionné et il est important de poursuivre la recherche dans le cadre de maladies complexes dont l'origine n'est pas clairement identifiée. D'une part pour faire avancer la compréhension des mécanismes physiopathologiques et la prise en charge médicale de ces maladies ainsi que la prévention, et d'autre part dans un but de reconnaissance sociale de la maladie qui est parfois l'accélérateur médiatique et politique de la prévention des risques professionnels et environnementaux.

I. Introduction

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie chronique rare, invalidante et à pronostic rapidement défavorable. De nombreux travaux de recherche ont été réalisés au fil des années et sont encore en cours afin d'améliorer la compréhension physiopathologique de la maladie, la recherche d'étiologies et les traitements.

La question de l'étiologie reste une question d'actualité. Tout l'intérêt d'une démarche de recherche étiologique d'une maladie réside dans la possibilité de mieux prévenir certaines expositions reconnues comme causales ou favorisantes, voire de faire reconnaître une pathologie comme maladie professionnelle.

Ce travail de thèse fait suite à des travaux de thèse antérieurs encadrés par le Dr ESQUIROL au sein de l'université Paul Sabatier Toulouse3. En 2018, le Dr CHAUSSAVOINE Alizée avait réalisé une revue de la littérature concernant les facteurs professionnels et environnementaux de la fibrose pulmonaire idiopathique (1). La thèse du Dr GABILLON Cécile avait ensuite pour but la création et la validation du questionnaire permettant d'explorer les expositions professionnelles et environnementales de personnes atteintes de fibrose pulmonaire idiopathique et de personnes témoins, lors de consultations de pathologies professionnelles et environnementales dédiées (2). Nous avons souhaité faire suite à ces travaux en mettant à jour la revue de la littérature et en réalisant des méta-analyses.

Dans un premier temps nous proposons un rappel sur la définition de la maladie, l'épidémiologie, les traitements et la problématique posée par la question de l'étiologie.

Dans un second temps nous présentons la revue de la littérature et les méta-analyses issues de l'article que nous avons soumis dans le journal Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B (Annexe).

Enfin nous terminons par la discussion et une ouverture sur les implications dans la pratique de Santé au Travail ainsi que sur les méthodes de recueil des expositions.

II. Rappels sur la fibrose pulmonaire idiopathique

1. Définition de la maladie

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie chronique rare, irréversible, invalidante et évoluant défavorablement. Elle fait partie du groupe des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) et en est la principale forme.

Cette maladie est présente à travers le monde avec néanmoins une prévalence hétérogène (3). En Europe et en Amérique du Nord l'incidence est estimée entre 2.8 et 19 cas pour 100000 personnes-années. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés au Royaume-Uni et au Canada. L'incidence de la FPI semble plus basse en Scandinavie et en Asie, avec des taux entre 1 et 4 pour 100000 personnes-années. La prévalence augmente avec l'âge et a été estimée à 8.2 pour 100000 personnes en Seine-Saint-Denis sur l'année 2012 (4,5).

Elle se caractérise par la survenue de symptômes respiratoires, à savoir une dyspnée associée à une toux chronique, évoluant progressivement vers une dégradation des paramètres pulmonaires. Cette maladie est plus fréquente chez les hommes et l'âge médian de diagnostic est de 65 ans (3,6,7).

Certaines comorbidités sont associées à la maladie et doivent être recherchées. Les comorbidités cardiovasculaires sont les plus fréquentes. Il est par ailleurs plus fréquemment diagnostiqué que dans la population générale des maladies thrombo-emboliques, des syndromes d'apnée du sommeil et des cancers broncho-pulmonaires (8).

L'exacerbation aiguë de la FPI est la complication la plus fréquente et la première cause de mortalité dans cette maladie.

Le pronostic reste réservé malgré la présence de nouveaux traitements ayant démontré une efficacité sur le ralentissement de la maladie.

2. Diagnostic

2.1 Clinique

La présentation clinique initiale est assez aspécifique, et peut mener à un retard diagnostique. La maladie survient principalement aux alentours de 60 ans et très rarement en dessous de 50 ans.

Il faut évoquer le diagnostic devant un tableau de dyspnée d'effort chronique inexplicquée, parfois associée à une toux sèche. L'examen clinique met en évidence des râles crépitants inspiratoires bilatéraux et dans 30 à 50% des cas il s'associe un hippocratisme digital (6,8,9).

Un examen complet extrapulmonaire doit être réalisé, notamment cutané et musculosquelettique, afin de ne pas méconnaître une pneumopathie interstitielle secondaire à une connectivite (10).

A des stades avancés de la maladie une cyanose et des signes d'insuffisance ventriculaire droite peuvent être observés.

Plus rarement le diagnostic peut être fait à l'occasion d'une exacerbation aiguë de la FPI.

2.2 EFR

Les explorations fonctionnelles respiratoires mettent en évidence un syndrome restrictif (CPT inférieure à 80% de la théorique) et une diminution de la DLCO (inférieure à 70% de la théorique) (6).

A un stade précoce ou en présence d'emphysème associé, la spirométrie et la pléthysmographie peuvent être normales.

2.3 Imagerie

L'examen de référence nécessaire au diagnostic de FPI est le scanner thoracique haute résolution (HRCT). Les critères radiologiques de pneumopathie interstitielle commune (PIC, ou usual interstitial pneumonia (UIP)) en faveur du diagnostic sont :

- Des images en rayons de miel avec ou sans broncheectasies de traction, prédominantes en sous-pleural et en basal.
- Des réticulations, prédominantes en sous-pleural et en basal.

- L'absence d'autres éléments (kystes, aspect majoritaire en verre dépoli, micronodules diffus, plaques pleurales, dilatation de l'œsophage ...) suggérant un diagnostic alternatif (sarcoïdose, asbestose, connectivite ...).

La présence ou non de ces lésions ainsi que la localisation permet de classer l'image radiologique en PIC certaine, PIC probable, indéterminé et diagnostic alternatif. Cette classification radiologique a été proposée lors de la mise à jour des recommandations internationales ATS/ERS/JRS/ALAT en 2018 (9).

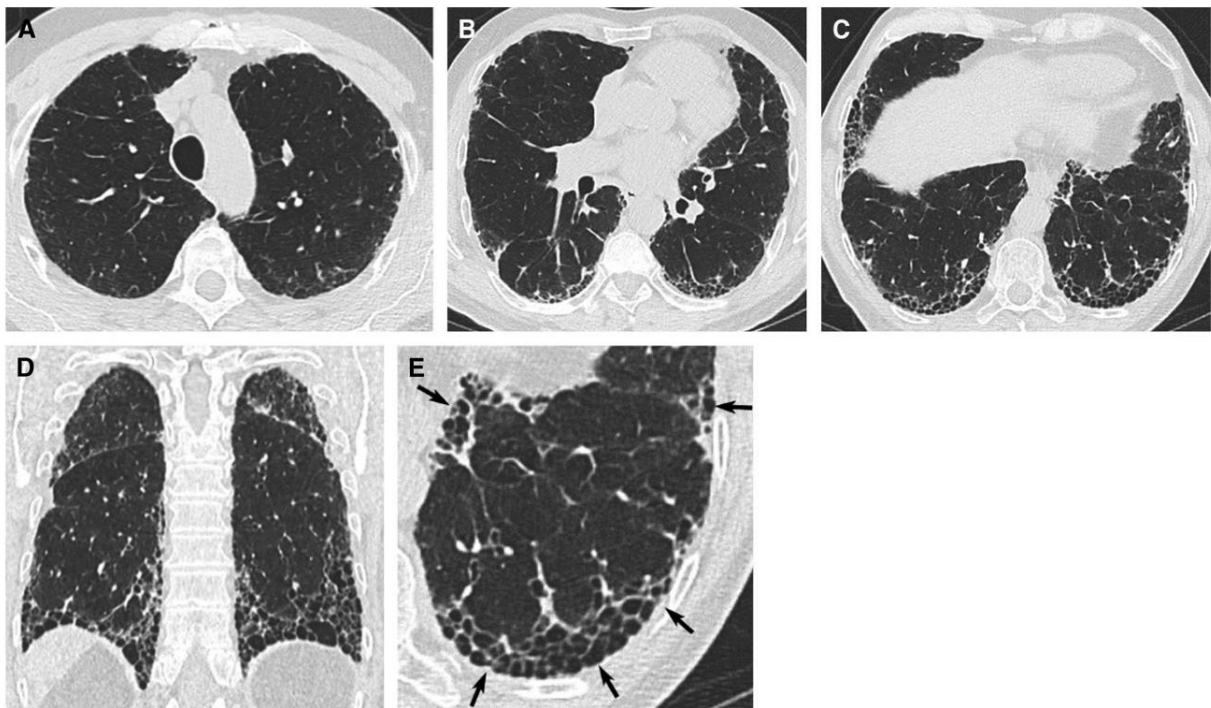


Figure 1. Scanner thoracique haute résolution : images montrant une pneumopathie interstitielle commune (A-C). Reconstruction coronale (D) illustrant la présence de rayons de miel avec prédominance basale et sous-pleurale. Présence concomitante d'opacités en verre dépoli. (E) Vue centrée sur le lobe inférieur gauche montrant des images en rayon de miel typiques. *Raghu 2018 (9).*

UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous*	Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous	Subpleural and basal predominant	Findings suggestive of another diagnosis, including: <ul style="list-style-type: none"> • CT features: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cysts ◦ Marked mosaic attenuation ◦ Predominant GGO ◦ Profuse micronodules ◦ Centrilobular nodules ◦ Nodules ◦ Consolidation • Predominant distribution: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Peribronchovascular ◦ Perilymphatic ◦ Upper or mid-lung • Other: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Pleural plaques (consider asbestosis) ◦ Dilated esophagus (consider CTD) ◦ Distal clavicular erosions (consider RA) ◦ Extensive lymph node enlargement (consider other etiologies) ◦ Pleural effusions, pleural thickening (consider CTD/drugs)
Honeycombing with or without peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis [†]	Reticular pattern with peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis May have mild GGO	Subtle reticulation; may have mild GGO or distortion ("early UIP pattern") CT features and/or distribution of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology ("truly indeterminate for UIP")	

Definition of abbreviations: CT = computed tomography; CTD = connective tissue disease; GGO = ground-glass opacities; RA = rheumatoid arthritis; UIP = usual interstitial pneumonia.

*Variants of distribution: occasionally diffuse, may be asymmetrical.

[†]Superimposed CT features: mild GGO, reticular pattern, pulmonary ossification.

Figure 2. Critères diagnostiques radiologiques de PIC. *Raghu 2018 (9).*

2.4 Anatomopathologie

L'histologie est caractérisée par un tissu fibreux de distribution hétérogène et disséminée, en alternance avec des zones pulmonaires moins affectées, remodelant l'architecture pulmonaire, avec parfois des rayons de miels microscopiques.

Les zones parenchymateuses sous-pleurale et para-septale sont les plus atteintes.

Le tissu fibreux remanié est composé de collagène et de foyers fibroblastiques.

Il y a peu d'inflammation (infiltration de lymphocytes et de cellules plasmiques, associée à une hyperplasie épithéliale).

La classification histologique est présentée dans la Figure 3.

UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
<ul style="list-style-type: none"> • Dense fibrosis with architectural distortion (i.e., destructive scarring and/or honeycombing) • Predominant subpleural and/or paraseptal distribution of fibrosis • Patchy involvement of lung parenchyma by fibrosis • Fibroblast foci • Absence of features to suggest an alternate diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Some histologic features from column 1 are present but to an extent that precludes a definite diagnosis of UIP/IPF • Absence of features to suggest an alternative diagnosis <p style="text-align: center;">Or</p> <ul style="list-style-type: none"> • Honeycombing only 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis with or without architectural distortion, with features favoring either a pattern other than UIP or features favoring UIP secondary to another cause* • Some histologic features from column 1, but with other features suggesting an alternative diagnosis† 	<ul style="list-style-type: none"> • Features of other histologic patterns of IIPs (e.g., absence of fibroblast foci or loose fibrosis) in all biopsies • Histologic findings indicative of other diseases (e.g., hypersensitivity pneumonitis, Langerhans cell histiocytosis, sarcoidosis, LAM)

Definition of abbreviations: IIP = idiopathic interstitial pneumonia; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; LAM = lymphangioleiomyomatosis; UIP = usual interstitial pneumonia.

*Granulomas, hyaline membranes (other than when associated with acute exacerbation of IPF, which may be the presenting manifestation in some patients), prominent airway-centered changes, areas of interstitial inflammation lacking associated fibrosis, marked chronic fibrous pleuritis, organizing pneumonia. Such features may not be overt or easily seen to the untrained eye and often need to be specifically sought.

†Features that should raise concerns about the likelihood of an alternative diagnosis include a cellular inflammatory infiltrate away from areas of honeycombing, prominent lymphoid hyperplasia including secondary germinal centers, and a distinctly bronchiolocentric distribution that could include extensive peribronchiolar metaplasia.

Figure 3. Critères diagnostiques histologiques de PIC. *Raghu 2018 (9).*

2.5 Démarche diagnostique

La première étape est d'éliminer les grandes causes de pneumopathies interstitielles diffuses (PID).

Un interrogatoire détaillé doit être réalisé à la recherche d'une toxicité médicamenteuse (11), notamment la prise d'Amiodarone ou de Méthotrexate, mais de nombreux autres médicaments peuvent entraîner une PID et sont bien référencés sur le site internet Pneumotox (12). D'autres facteurs étiologiques doivent également être recherchés tels qu'un antécédent de radiothérapie ou une cause professionnelle ou environnementale (pneumoconiose, pneumopathie d'hypersensibilité ...).

Une pneumopathie interstitielle secondaire à une connectivite doit être éliminée, notamment la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodémie systémique, et des tests sérologiques peuvent être utilisés dans ce cadre (anti-Scl, anti SSA, anti-SSB, anti-ARN polymérase III, facteur rhumatoïde, anti-CCP ...).

Parmi les autres causes de PID il existe la sarcoïdose, la lymphangioléiomyomatose (LAM), la granulomatose pulmonaire à cellules de Langerhans, la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles.

La FPI est donc un diagnostic d'élimination.

Le diagnostic peut être discuté en mettant en relation les résultats du scanner pulmonaire et de l'histologie, comme le montre le tableau ci-dessous.

IPF suspected*		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)**	Non-IPF dx
	Indeterminate for UIP	IPF	IPF (Likely)**	Indeterminate for IPF***	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)** /non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx

***Clinically suspected of having IPF* = unexplained symptomatic or asymptomatic patterns of bilateral pulmonary fibrosis on a chest radiograph or chest computed tomography, bibasilar inspiratory crackles, and age greater than 60 years. (Middle-aged adults [>40 yr and <60 yr], especially patients with risks for familial pulmonary fibrosis, can rarely present with the otherwise same clinical scenario as the typical patient older than 60 years.)

**IPF is the likely diagnosis when any of the following features are present:

- Moderate-to-severe traction bronchiectasis/bronchiolectasis (defined as mild traction bronchiectasis/bronchiolectasis in four or more lobes including the lingual as a lobe, or moderate to severe traction bronchiectasis in two or more lobes) in a man over age 50 years or in a woman over age 60 years
- Extensive (>30%) reticulation on HRCT and an age >70 years
- Increased neutrophils and/or absence of lymphocytosis in BAL fluid
- Multidisciplinary discussion reaches a confident diagnosis of IPF.

***Indeterminate for IPF

- Without an adequate biopsy is unlikely to be IPF
- With an adequate biopsy may be reclassified to a more specific diagnosis after multidisciplinary discussion and/or additional consultation.

dx = diagnosis; HRCT = high-resolution computed tomography; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; UIP = usual interstitial pneumonia.

Figure 4. Critères diagnostiques de FPI basés sur les données radiologiques et histologiques. *Raghu 2018 (9).*

Après discussion pluridisciplinaire la biopsie pulmonaire peut être envisagée, sauf si le scanner est en faveur d'un tableau radiologique de PIC certaine, suffisant au diagnostic. La biopsie chirurgicale est recommandée ou éventuellement la cryobiopsie transbronchique (8,9).

Le lavage bronchoalvéolaire peut être une alternative à la biopsie, notamment quand les diagnostics différentiels radiologiques sont une pneumopathie à éosinophile, une sarcoïdose ou une infection.

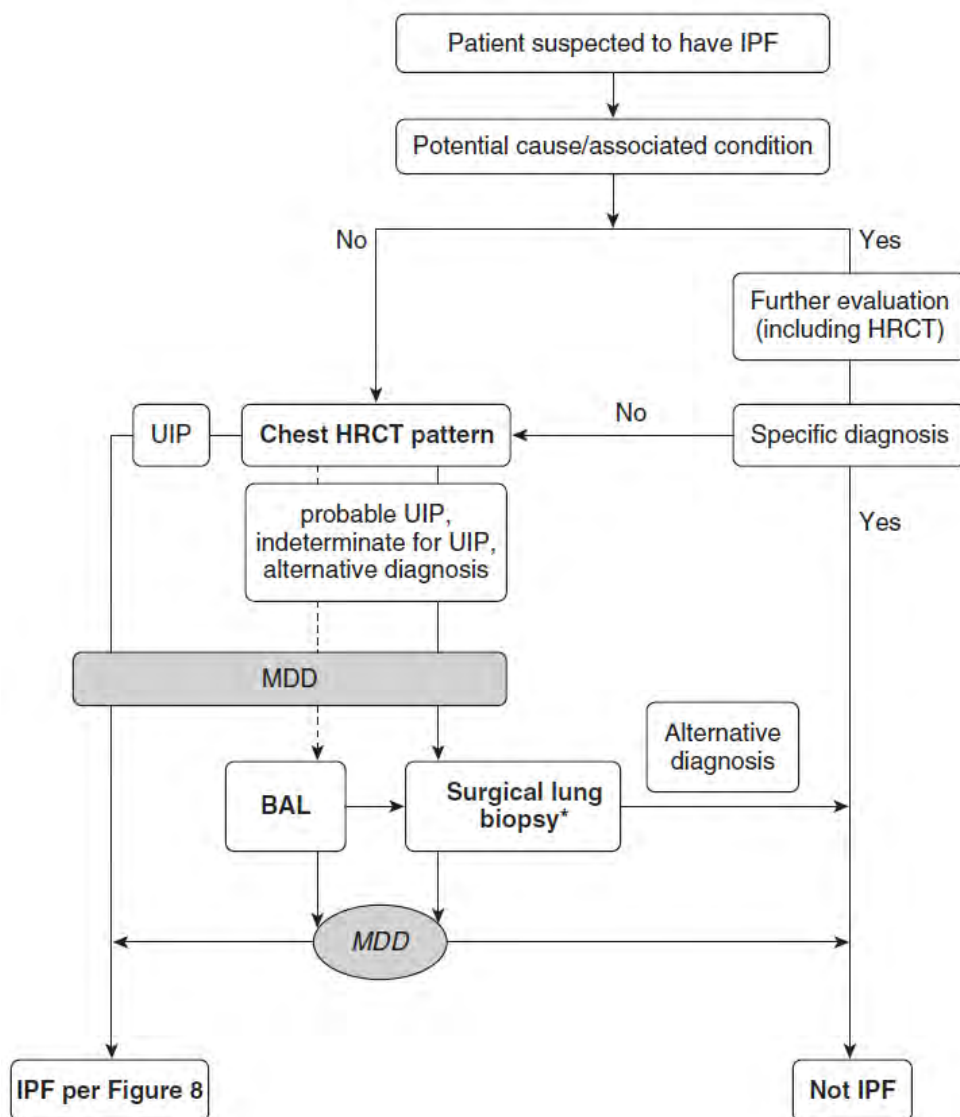


Figure 5. Arbre décisionnel. *La biopsie chirurgicale n'est pas indiquée si le patient est à haut risque de complication opératoire (hypoxémie sévère de repos et/ou HTAP sévère). BAL = Bronchoalveolar lavage ; MDD = Multidisciplinary discussion. *Raghu 2018 (9).*

Le dosage de biomarqueurs (MMP-7, SPD, CCL-18, KL-6) n'est pas recommandé (9) du fait d'un nombre important de faux-négatifs et de faux-positifs, ainsi que du coût élevé de ces tests.

3. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des patients atteints de FPI doit être pluridisciplinaire et centrée sur les besoins et l'évolution du patient. L'amélioration de la qualité de vie ne doit pas être négligée (13). Les intervenants potentiels sont donc nombreux (médecin, équipe de soin palliatif, infirmier·ère, psychologue, diététicien·ne, kinésithérapeute, assistant·e social·e ...).

Si le patient est encore en activité il est nécessaire d'évaluer le risque de désinsertion professionnelle et de proposer des mesures de maintien en emploi (14): demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH), aménagement de poste ou reclassement, temps partiel thérapeutique, demande d'invalidité ...

L'arrêt de l'activité professionnelle est néanmoins souvent nécessaire. Un bilan des droits à la retraite doit être proposé.

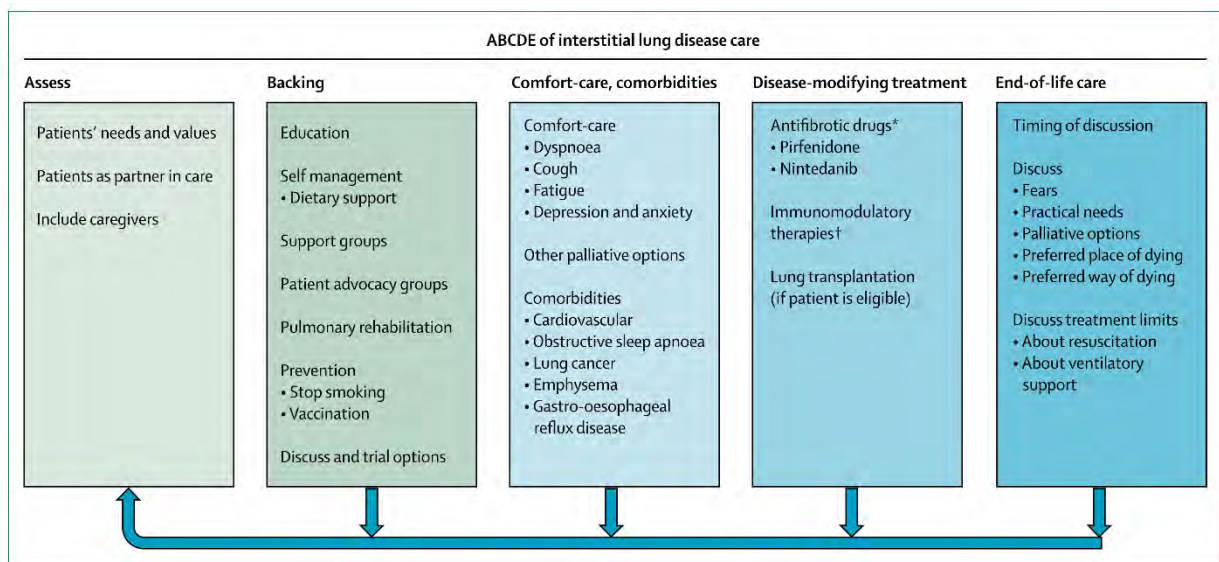


Figure 6. Modèle ABCDE pour la prise en charge de la FPI. Kreuter 2017 (13).

Les différents traitements intervenant dans la prise en charge des patients atteints de FPI sont les suivants :

- Les traitements modificateurs de la maladie (disease-modifying therapy), ayant pour objectif de ralentir l'évolution de la maladie ;
- Les traitements symptomatiques permettant l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie ;

- Les traitements préventifs et la prise en charge des comorbidités ;
- La transplantation pulmonaire ;
- La prise en charge des exacerbations aiguës.

3.1 Les traitements modificateurs de la maladie

Le comité ATS/ERS/JRS/ALAT a produit des recommandations en 2011 à propos des traitements au long cours pour les patients atteints de FPI, et les a réactualisées en 2015 (7,15). Aucun traitement n'avait de preuve d'efficacité totale. De ce fait, ces guidelines déconseillent de nombreux traitements : les anticoagulants, l'Imatinib (inhibiteur de la tyrosine kinase), la N-acétylcystéine en monothérapie, la combinaison N-acétylcystéine/prednisone/azathioprine, des antagonistes sélectifs des récepteurs endothéline de type A ou B (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), le Sildenafil (inhibiteur de la 5-phosphodiesterase).

Deux médicaments antifibrosants présentent en revanche une autorisation dans le traitement de la FPI depuis 2014, avec un niveau de preuve modéré : la Pirféridone (ESBRIET®) et le Nintédanib (OFEV®) (Inhibiteur de tyrosine-kinases). (5)

Ils sont indiqués pour les patients avec un diagnostic de FPI légère à modérée, présentant une CVF supérieure ou égale à 50% et une DLCO supérieure ou égale à 30%.

Une méta-analyse incluant 12 essais cliniques randomisés et 3847 patients atteints de FPI a été publiée en 2016 (16). Cette étude mettait en évidence une réduction significative du taux de déclin de la CVF sous Pirféridone ou Nintédanib, et une diminution du risque d'exacerbation aiguë avec le Nintédanib. Il est intéressant de noter que contrairement aux essais cliniques de phase III, cette étude révélait pour le Nintédanib une réduction significative du risque de décès toutes causes.

Des essais cliniques sont toujours en cours afin de trouver de nouveaux traitements efficaces (17). En effet certaines molécules testées en phase II ont eu des résultats positifs, et des essais en phase III ont débuté pour certaines d'entre elles. Une de ces molécules est le PRM-151, un

analogue recombinant humain de la pentraxine-2 (aussi appelée sérum amyloïde P) dont les taux sanguins sont abaissés chez les patients atteints de FPI.

Le Pamrevlumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CTGF (connective tissue growth factor) dont les résultats préliminaires semblent également prometteurs.

Malgré des résultats encourageants en phase II sur le déclin de la CVF, les essais de phases III pour le GLPG1690 (un inhibiteur sélectif de l'enzyme autotaxine) ont été arrêtés en février 2021, au vu du rapport bénéfice-risque.

De nombreuses autres molécules sont en cours d'évaluation en phases I et II. Des thérapies combinées avec le Nintédanib ou la Pirfénidone sont également étudiées.

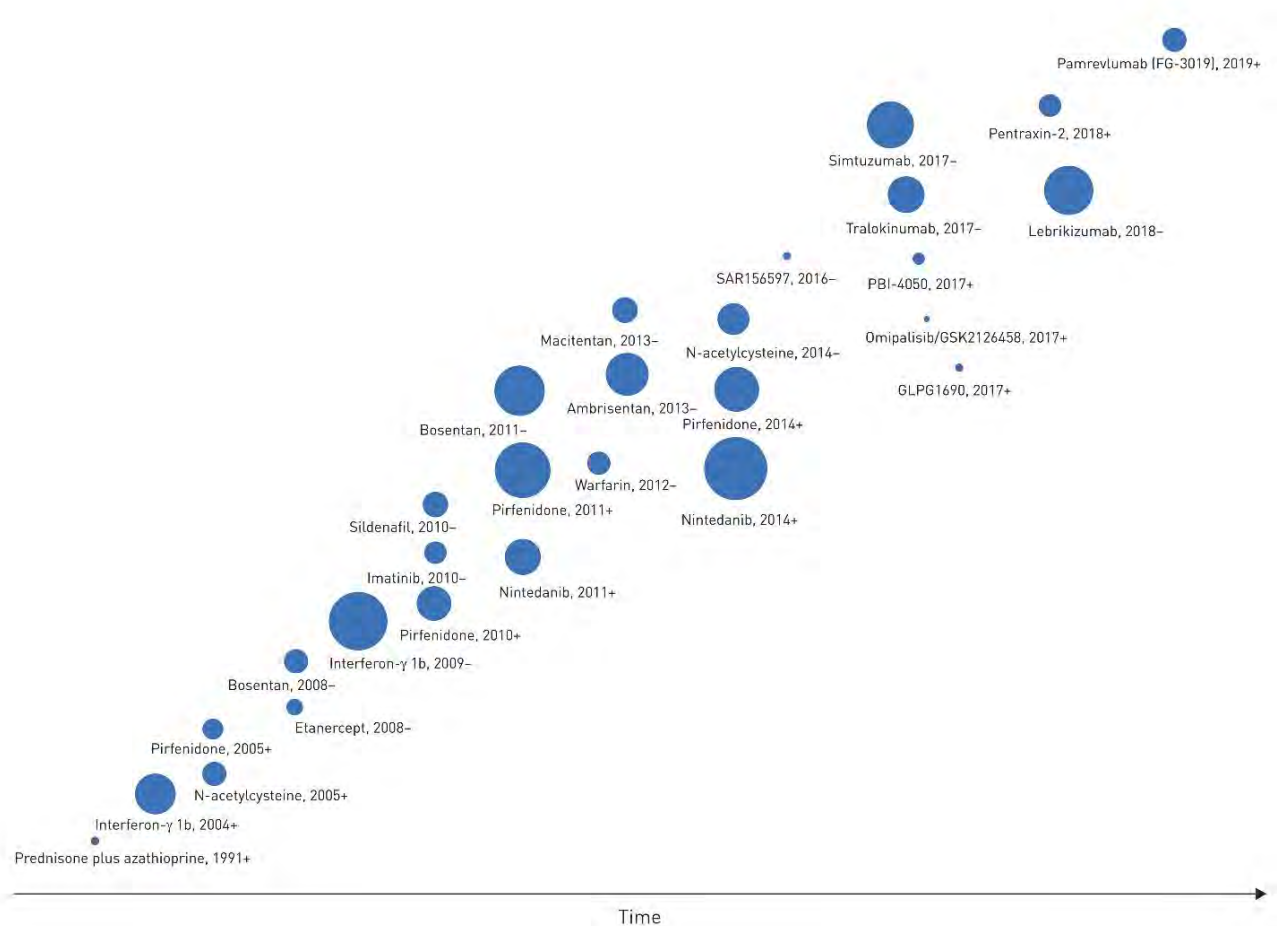


Figure 7. Schéma représentatif des essais cliniques thérapeutiques réalisés pour la FPI. La taille des cercles est la représentation approximative de la taille de l'échantillon. + : résultat de l'étude positif. - : résultat de l'étude négatif. Somogyi 2019 (17).

3.2 Les traitements symptomatiques

Les symptômes chroniques invalidants de la FPI sont principalement la dyspnée, la toux et la perte de capacité fonctionnelle à l'effort. Plusieurs traitements peuvent être proposés afin d'améliorer ces symptômes et la qualité de vie des patients.

L'oxygénothérapie au long cours est recommandée chez les patients atteints de FPI présentant une hypoxémie sévère au repos ($SpO_2 < 88\%$)(7), néanmoins les effets sur la dyspnée, les capacités fonctionnelles et la survie ne sont pas clairement démontrés. La SPLF propose l'indication d'une oxygénothérapie de déambulation chez les patients présentant une dyspnée d'effort importante et une désaturation à l'effort ($SpO_2 < 88\%$ lors d'activités du quotidien ou lors du TM6)(8).

La réhabilitation respiratoire est une composante importante dans la prise en charge de la FPI et doit être envisagée chez les patients présentant des limitations de capacités (6–8,17). Les programmes de réhabilitation peuvent comporter des exercices physiques, des sessions d'éducation thérapeutique et d'aide à l'arrêt du tabac, des interventions nutritionnelles et psychosociales. Plusieurs études ont été réalisées sur ce sujet et la rééducation semble améliorer sur le court terme la dyspnée, le test de marche de 6 minutes (TM6) et la qualité de vie. Les effets à long terme restent incertains.

Les antiacides de type IPP sont recommandés avec un faible niveau de preuve (15). En effet un RGO serait fréquemment associé chez les patients atteints de FPI (dans 90% des cas) et peuvent être un facteur de toux chronique. Le faible coût des IPP, leur bonne tolérance clinique et leur possible efficacité sur la prévention des pneumopathies aiguës ont mené à ces recommandations.

Les traitements opioïdes à faible dose peuvent être utiles en cas de dyspnée de repos (8,18,19). De même, une toux sèche invalidante peut être améliorée par des opioïdes ou des corticoïdes à faible dose, en revanche les corticoïdes à forte dose et la thalidomide sont déconseillés (7,8). Ces recommandations peuvent être particulièrement utiles dans le cadre du soin palliatif.

3.3 Les traitements préventifs et la prise en charge des comorbidités

Malgré l'absence d'étude spécifique, il est hautement recommandé de réaliser la vaccination antipneumococcique, antigrippale et contre le SARS-CoV-2 (5,8).

Le sevrage tabagique est important afin de limiter l'évolution de la maladie et des comorbidités cardio-vasculaires.

Certaines études font ressortir une fréquence plus élevée de SAOS chez les patients atteints de FPI, néanmoins il n'existe pas de recommandations sur une recherche systématique de SAOS dans cette population (8).

Le risque de cancer broncho-pulmonaire est plus élevé chez ces patients, et serait multiplié par 7 par rapport à la population générale (8). La recherche de cancer pulmonaire sur les scanners de suivi doit être systématique. Il n'existe pas de recommandation spécifique pour le traitement, néanmoins la fonction respiratoire et l'état général du patient sont à prendre en compte avant une chirurgie, une radiothérapie ou une chimiothérapie.

Une hypertension artérielle pulmonaire est fréquemment diagnostiquée chez les patients atteints de FPI et est un facteur de mauvais pronostic. Il n'existe pas de traitement recommandé dans ce cadre, néanmoins en cas de découverte d'une HTAP, il est nécessaire de rechercher une hypoxémie de repos et de la corriger. Une insuffisance cardiaque gauche, un SAOS ou une maladie thrombo-embolique veineuse peuvent également être à l'origine de l'HTAP.

3.4 La transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire, qu'elle soit monopulmonaire ou bipulmonaire, améliore la survie des patients atteints de FPI à un stade avancé, avec un taux de survie à 5 ans aux alentours de 50% (6,20). Les résultats sont néanmoins moins bons que pour des transplantations dans le cadre d'une mucoviscidose ou d'une BPCO. Ce traitement s'adresse aux patients de moins de 65 ans, ou exceptionnellement au-delà en l'absence de comorbidités.

L'inscription en liste d'attente doit être faite si une aggravation rapide de la maladie est constatée (8).

Le nombre de patients éligibles à la transplantation reste peu important, du fait de la lourdeur du traitement en regard de l'état général de la personne et de l'accès aux greffons.

3.5 La prise en charge des exacerbations aiguës de la FPI

Il s'agit d'une urgence thérapeutique, mais il n'existe malheureusement pas de recommandations claires sur sa prise en charge. Les corticoïdes à forte dose sont utilisés malgré l'absence d'étude fiable sur leur efficacité (7,8,21). Une antibiothérapie large spectre est souvent associée, car l'exacerbation peut être secondaire à une infection (8,17).

L'utilisation du cyclophosphamide a été proposée et est en cours d'évaluation (22,23).

L'anticoagulation est indiquée en hospitalisation à dose préventive, ou à dose curative si une complication thrombo-embolique est suspectée.

Le transfert en réanimation ou le recours à l'ECMO doivent être justifiés et discutés en amont si possible, dans le but d'éviter un acharnement thérapeutique délétère. Un projet de transplantation pulmonaire rapide peut justifier cette prise en charge, tout comme la présence d'une cause réversible d'exacerbation (8).

4. Evolution de la maladie

La maladie évolue progressivement vers une détérioration des fonctions respiratoires, à des vitesses variables selon les individus. La médiane de survie est évaluée entre 2 et 5 ans (6,24).

Des facteurs de mauvais pronostic associés à une augmentation de la mortalité ont été identifiés (8,24) :

- Un âge élevé et le genre masculin ;
- L'importance des symptômes initiaux : intensité de la dyspnée, DLCO < 40% de la théorique, SaO₂ < 88% au cours du TM6, étendue de l'aspect en rayon de miel sur le scanner, hypertension pulmonaire pré-capillaire ;
- La rapidité d'évolution : aggravation de la dyspnée ou diminution rapide de la CVF ou de la DLCO en 6 mois, aggravation de la fibrose sur le scanner.

L'intégration de ces données dans le score GAP permet l'estimation du pronostic vital à 1, 2 et 3 ans : <https://www.acponline.org/journals/annals/extras/gap/>

L'évolution est parfois entrecoupée par une détérioration aiguë de la fonction respiratoire (sur moins d'un mois). Il peut s'agir d'une insuffisance cardiaque aiguë, d'une cause extra-parenchymateuse (pleurésie, pneumothorax, embolie pulmonaire ...) ou d'une exacerbation aiguë de la FPI. Ces exacerbations aiguës peuvent être déclenchées (infection pulmonaire, post-opératoire, iatrogène ...) ou idiopathiques. Il est estimé que 46% des décès seraient précédés par une exacerbation aiguë de la FPI, et que la survie médiane suite à ce phénomène serait de 3 à 4 mois (25).

5. Etiologies suspectées

De nombreuses étiologies potentielles ont été étudiées et à ce jour la FPI semble être d'origine multifactorielle, alliant prédispositions génétiques et facteurs de risques environnementaux à l'origine de microlésions de l'épithélium alvéolaire (6,7).

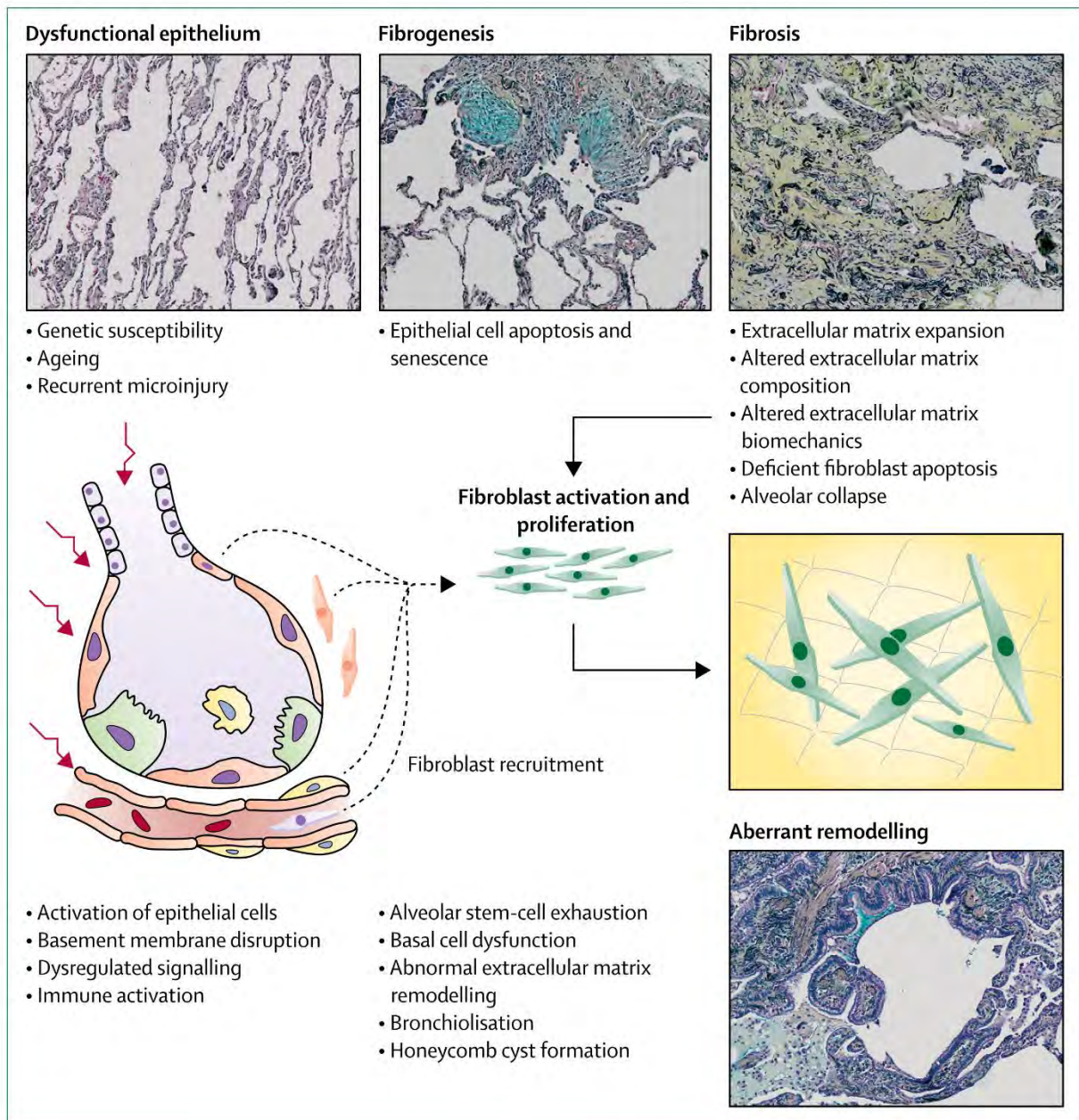


Figure 8. Schéma récapitulatif des mécanismes contribuant à la pathogenèse de la FPI. La répétition de microlésions alvéolaires entraîne la sécrétion par les cellules épithéliales de multiples facteurs de croissance des fibroblastes et de cytokines. Cette sécrétion entraîne le recrutement et l'activation de myofibroblastes de plusieurs sources (péricytes de l'endothélium capillaire, fibrocytes circulants, interstitium, transition épithélio-mésenchymateuse). La prolifération et le dépôt de ces fibroblastes associés à un défaut d'apoptose entraînent une expansion et une altération de la matrice extracellulaire contribuant à une boucle d'activation des myofibroblastes. *Richeldi 2017 (6)*.

La fibrose pulmonaire familiale est définie par la présence de la maladie chez deux membres ou plus de la famille, elle est indissociable cliniquement et histologiquement de la FPI mais peut se développer plus précocement et être associée avec des mutations génétiques (7). Plusieurs gènes ont été étudiés et semblent associés dans certains cas familiaux (26). La recherche de mutation, notamment du complexe télomérase (TERT, TR) et sur les gènes codant les protéines du surfactant (SFTPA2, SFTPC), peut être proposée en cas de fibrose pulmonaire familiale survenant avant l'âge de 50 ans ou associée à des signes cliniques extra pulmonaires d'orientation vers une maladie génétique ou une téloméropathie (8).

Des polymorphismes génétiques peuvent aussi être identifiés dans les formes sporadiques de FPI (polymorphisme dans le promoteur de MUC5B), mais aucune anomalie génétique ne peut être considérée comme causale.

Le rôle du tabagisme, actif ou passif, a été étudié dans plusieurs articles et semble jouer un rôle important dans la genèse de la FPI. (6,7,27–30). Une récente et importante étude de cohorte a permis de démontrer un risque de FPI doublé chez les fumeurs (HR 2.12 ; IC 95% 1.81-2.47) avec une relation dose-effet (HR pour une augmentation de 1 paquet année : 1.013 ; IC 95% 1.009-1.016)(31).

Le potentiel rôle d'infections virales dans la survenue de la FPI a été étudié dans plusieurs articles. C'est le cas de l'hépatite C et de l'EBV (7) mais les résultats apparaissent peu concluants dans l'ensemble.

Certaines expositions professionnelles et environnementales semblent être associées à la survenue d'une FPI. Ce dernier point fait le lien avec la suite de notre travail : quelles sont les données disponibles analysant les expositions professionnelles et environnementales chez les patients atteints de FPI ? Quelles conclusions peuvent en être tirées ? Quelles sont les perspectives de recherche dans ce domaine ? Enfin quelles sont les implications dans la pratique de la Santé au Travail au vu des résultats obtenus ?

III. Présentation de l'article – méthode et résultats

1. Objectifs

Des méta-analyses conduites sur 6, 11 et 8 études publiées respectivement jusqu'en 2005, 2017 et 2018, ont suggéré le rôle potentiel d'expositions professionnelles dans la FPI (29,32,33). Des questions demeurent sur les facteurs professionnels et environnementaux impliqués, ainsi que sur les professions les plus potentiellement à risque. Étant donné la gravité du pronostic de la fibrose pulmonaire idiopathique, il est important de mieux appréhender les facteurs professionnels et environnementaux potentiellement impliqués pour améliorer les stratégies de prévention.

Nos objectifs étaient donc : 1) de conduire une revue actualisée de la littérature jusqu'à août 2021, sur les relations entre expositions professionnelles et environnementales et la FPI en comparaison à une population non atteinte de FPI. 2) de réaliser une méta-analyse pour évaluer les relations potentielles entre des expositions spécifiques professionnelles et environnementales (non professionnelles) et la FPI, en utilisant une classification par agent pathogénique professionnel, environnemental non professionnel et par type d'activité professionnelle. 3) de souligner l'effet sur les résultats de la méthode diagnostique, de la qualité des études, de la prise en compte de la consommation de tabac et du choix du groupe témoin.

2. Méthode

2.1 [Protocole](#)

Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse ont été réalisées selon les guidelines PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) et MOOSE (Meta-Analyses Of Observational Studies in Epidemiology) (34,35). Cette revue systématique d'études publiées ne nécessitait pas l'approbation de comités institutionnels et d'éthique.

2.2 [Stratégie de recherche](#)

Les bases de données Pubmed et Web of sciences ont été utilisées pour conduire la revue de la littérature. Les termes MeSH « Idiopathic pulmonary fibrosis » et « cryptogenic fibrosing

alveolitis » ont été recherchés dans les titres en abstracts. Du fait d'un changement de nom de la maladie, d'alvéolite fibrosante cryptogénique à fibrose pulmonaire idiopathique, la stratégie de recherche a inclus ces 2 termes MeSH, combinés avec les mots clefs suivants : occupation*, work* et environment*.

2.3 Critères d'éligibilité

Les articles originaux publiés en Anglais et en Français jusqu'au 25 aout 2021 concernant les adultes (>18 ans) avec un diagnostic de FPI ou d'alvéolite fibrosante cryptogénique et explorant un lien avec des expositions professionnelles ou environnementales étaient éligibles. Toutes les études rapportant une mesure de risque (Odds ratio, Hazard ratio, risque relatif) ou des données disponibles pour calculer un risque ont été incluses dans la méta-analyse.

Les critères d'exclusion prédéfinis étaient : 1) Pas de données chez l'humain ; 2) Pas de recherche originale (revue, livre, éditorial, lettre à l'éditeur, protocole, étude de cas) ; 3) Diagnostic non formulé clairement dans l'article ; 4) études sans estimation du risque de FPI par rapport à des facteurs professionnels ou environnementaux ; 5) pas de groupe contrôle non atteint de FPI.

Le flow chart, selon la méthode PRISMA (34) résume les différentes étapes de la sélection d'articles (Figure 9).

2.4 Stratégie de sélection

La sélection des articles a été réalisée en utilisant les termes MeSH définis dans les bases de données. Après avoir supprimé les doublons, la sélection sur les titres et les abstracts a été menée indépendamment par les évaluateurs. La dernière étape de la sélection a été la lecture des articles en entier. En cas de divergences ou d'incertitudes, un dernier évaluateur a été sollicité pour obtenir un consensus. Les références des articles inclus ont été vérifiées et comparées à celles obtenues après notre sélection pour s'assurer de ne pas avoir oublié d'article important à travers la recherche informatique.

2.5 Classification des articles et évaluation de la qualité

Les caractéristiques des articles sélectionnés ont été présentées dans un tableau : auteur, date de publication, pays dans lequel l'étude a été réalisée, design de l'étude (cas témoin, cohorte, transversale ...), période d'inclusion, effectif de la population étudiée, genre, zone géographique (pays ou région), définition utilisée pour poser le diagnostic, type d'exposition et méthode d'évaluation des expositions professionnelles et environnementales (questionnaire, dossiers médicaux ...).

Les résultats ont été regroupés par type d'exposition professionnelle, par activité professionnelle (tâches et métiers) et par type d'exposition environnementale, dans l'abstract graphique et dans 3 tableaux séparés présentés en annexe.

Pour ces trois catégories, des sous-catégories ont été analysées :

Pour les expositions professionnelles : 1) poussières générales, poussières inorganiques et poussières organiques (terme générique pour un mélange en différentes proportions de poussières végétales, d'oiseaux ou d'autres animaux (litière, matériel fécal, laine, nourriture animale ...), de micro-organismes tels que des champignons ou des bactéries) ; 2) poussières de bois non spécifié, bois durs (hêtre, bouleau, acajou), bois mous (aggloméré, pin, mélèze, sapin) ; 3) métal (poussières de métal / type de métal spécifique) ; 4) poussières agricoles non spécifiées, poussières animales (poussières de bétail/vache) et poussières végétales (grain, farine, plante, foin ou paille ...) ; 5) produits chimiques (pesticides et solvants) ; 6) poussières textiles.

Pour les activités professionnelles : 1) métiers de la construction (personnes travaillant dans la construction, la démolition, dans la peinture, travailleurs du bois) ; 2) métiers industriels (chimie, pétrochimie, mécanique, travailleurs du métal et du textile) ; 3) professions agricoles (catégorie agriculture y compris quand la profession n'était pas clairement décrite, élevage d'oiseaux) ; 4) Coiffeurs et services.

Pour les expositions environnementales : 1) moisissures et humidité ; 2) animaux ; 3) lieu de résidence ; 4) chauffage au feu de bois.

Pour évaluer la qualité des articles, nous avons utilisé l'échelle d'évaluation de la qualité de Newcastle-Ottawa (36) adaptée aux études cas témoins. L'échelle d'évaluation de la qualité de Newcastle-Ottawa contient des critères évaluant la sélection des populations, la comparabilité des cas et des témoins, et le recueil des expositions.

2.6 Analyses statistiques

Le critère de jugement de cette méta-analyse était l'influence des expositions professionnelles et environnementales les plus suspectées dans la FPI.

Pour chaque catégorie, les méta-analyses ont été réalisées en sous-groupes.

Des Odds Ratios avec un intervalle de confiance à 95% ont été exprimés pour les associations entre les différentes expositions et la FPI. Les résultats ont été présentés sous forme de Forest Plots. Le pourcentage de poids a été attribué pour chaque étude. L'hétérogénéité statistique a été évaluée en utilisant le I^2 .

L'hétérogénéité était considérée comme basse en dessous de 25%, comme modérée entre 25 et 50% et comme élevée au-dessus de 50%.

Les biais de publications ont été présentés sous forme de Funnel Plot (Annexes 6, 7 et 8). Les analyses les plus hétérogènes ont été recalculées après exclusion des études à l'origine de biais significatifs ou d'asymétrie dans les Funnel Plots.

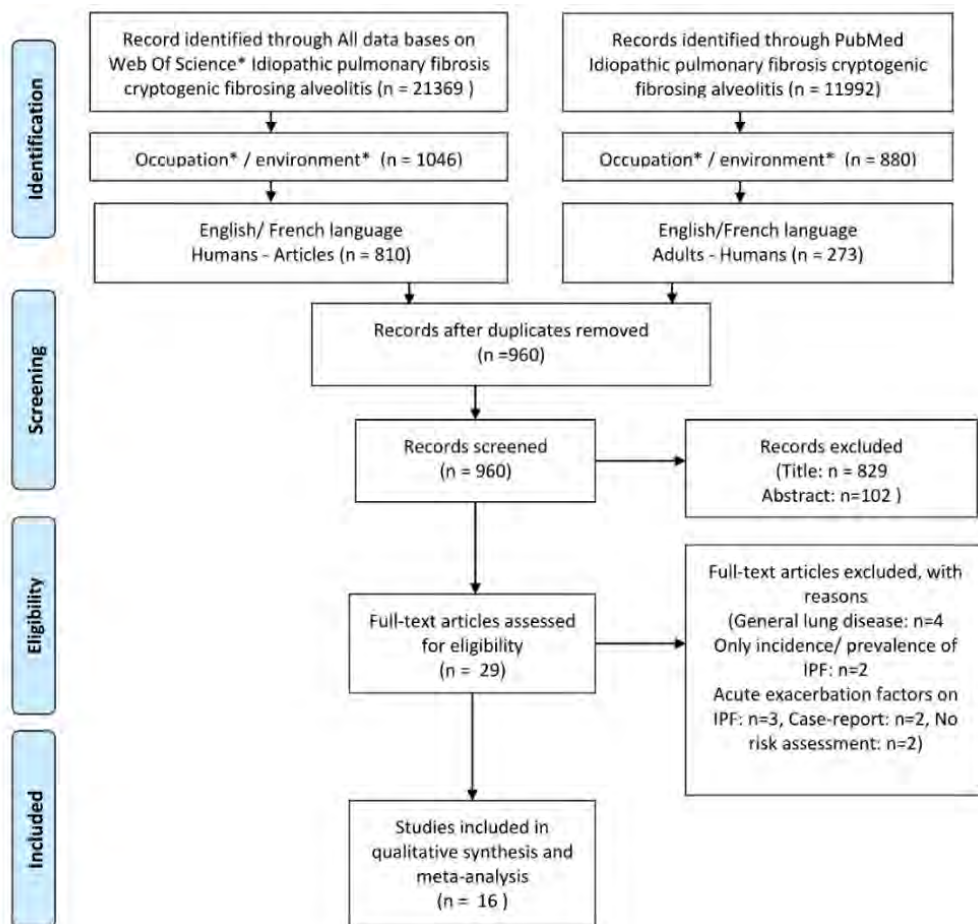
Les analyses de sensibilité suivantes ont été réalisées pour chaque type d'exposition professionnelle et environnementale : 1) Niveau de qualité selon l'échelle Newcastle-Ottawa ; 2) Prise en compte ou non du tabagisme comme facteur d'ajustement ; 3) Classification diagnostique (FPI ou alvéolite cryptogénique fibrosante) ; 4) Méthode utilisée pour le diagnostic ; 5) Choix du groupe témoin. Un tableau reprenant ces différentes analyses a été réalisé. (Annexe 9, 10 et 11). Le seuil de significativité a été fixé à $p \leq 0.05$.

Les analyses statistiques ont été faites avec Stata software (V.17, StataCorp, College Station, Texas, USA).

3. Résultats

3.1 Caractéristiques des études éligibles

Neuf cent soixante articles ont été sélectionnés. Après exclusion sur le titre (829) et les abstracts (102), 29 articles ont été retenus et lus. Quatre articles parlaient de maladies pulmonaires autre que la FPI, 2 étaient épidémiologiques et fournissaient des chiffres d'incidence et de prévalence de la FPI, 3 analysaient les facteurs d'exacerbation aiguë, 2 étaient des études de cas. Deux études n'apportaient pas une estimation du risque de FPI en comparaison à un groupe témoin (37,38) : l'une étudiait l'association entre le métier et le pronostic de la FPI et l'autre calculait un ratio standardisé de mortalité dans différentes industries. Au total, 16 articles (dont un incluant 3 sous études) ont été éligibles (Figure 9).



*Other data bases: Medline, web of science and those from checking of references listed in original articles

Figure 9. Flow chart

Le tableau 1 résume les caractéristiques des études sélectionnées. Dans une même étude certains auteurs proposaient des résultats pour les expositions professionnelles ou environnementales, et pour les activités professionnelles. Finalement, les expositions professionnelles ont été explorées dans 15 études, les expositions environnementales dans 7 études, et les activités professionnelles dans 9 études. Les populations sélectionnées étaient issues de l'hôpital ou de la médecine générale (28,39–47) et de registres nationaux ou de certificats de décès (27,30,43,48–51).

Les expositions professionnelles ou environnementales étaient évaluées la plupart du temps par questionnaires et parfois sur des données issues de certificats de décès (43,50,51). Seulement une étude a utilisé une méthode en aveugle pour l'interrogatoire (44). Deux études ont utilisé une matrice emploi-exposition pour évaluer les expositions professionnelles (27,30).

La plupart des études avaient un bon score de qualité avec 6 à 7 étoiles sur l'échelle NOS (Annexe 5). Les scores variaient de 5 à 8. Un score de qualité élevé était défini de 7 à 9, modéré de 4 à 6 et bas de 0 à 3. Les facteurs les plus discriminants dans la qualité des études étaient la sélection du groupe contrôle (sain, hôpital, pas de description), la définition ou non des contrôles (absence de maladie), la présence de facteurs d'ajustements et la méthode de recueil des expositions (dossier médical, questionnaire, interview en aveugle).

Authors, year of publication, country N° reference	Design of study N° of participants Period of survey	Population	Diagnostic	Exposure type	Assessment of exposure
Scott, 1990 Nottingham, England	Case control study 40/106 1988-1990	Cases recruited by lung physicians Controls recruited by general practitioner	Clinical, radiological and PFT criteria No biopsy	Occupational and environmental	Self-administered Questionnaire
Iwai, 1994 Substudy 1 Japan	Case control study 1311/3932 1974-1985	Cases: death by IPF Random Controls: every 100 th from 393,258 autopsies	Autopsy	Occupational	Job category in registration
Iwai, 1994 Substudy 2 Japan	Case-control study 266/532 1986-1989	Cases: dead from IPF Controls: dead from a no IPF respiratory disease or from a no respiratory disease. Controls: occupational non-exposed	Autopsy	Occupational	Job category in registration
Iwai, 1994 Substudy 3 Japan	Case control study 86/258 Years: no data	Cases: patients with IPF Controls: subjects from the voter's list and a hospital control of non IPF respiratory diseases from the same hospitals as the cases	Clinical, radiological and PFT criteria no biopsy mandatory	Occupational and environmental	Questionnaire
Hubbard, 1996 UK	Case control study 218/569 1992- 1994	Cases: patients seen in 4 teaching hospitals and 5 district general hospitals Controls: registered with the same general practitioner	Clinical, radiological and PFT criteria No biopsy mandatory	Occupational	Postal questionnaire + telephone interview
Baumgartner, 2000 USA, 15 states	Case control study 248/491 1989-1993	Cases: patients with IPF in 16 collaborating institutions located in 15 states. Controls: recruited by random digit dialing.	Clinical + radiological criteria Biopsy no mandatory	Occupational and environmental	telephone interview
Hubbard, 2000 UK, in an engineering company	Case-control study 22/238 1968-1997	Cases: workers dead from CFA Controls: workers dead from no fibrotic lung disease	Death certificates data	Occupational	Death certificates

Tableau 1. Caractéristiques des études incluses.

Miyake, 2005 Japan	Case control study 102/59 2001	21 collaborating hospitals and their 29 affiliated hospital in Japan. Controls: patients at the respiratory ward in the same hospitals who had bacterial pneumonia or common colds	Clinical and radiological data biopsy no mandatory	Occupational and environmental	Self-administered questionnaire
Gustafson, 2007 Sweden	Case control study 140/757 1997-2000	23 general hospital in Sweden covering 88% of the population Cases: patients with IPF who received long term oxygen therapy because of chronic hypoxemia Controls: random sample from the general population of Sweden with the same age range as the cases.	Data from oxygen register no biopsy	Occupational and environmental	Postal questionnaire
Pinheiro, 2008 USA, 19 states	Case series and Case control study 1184/151823 1999-2003	<u>Observational survey:</u> calculate the Proportionate Mortality Ratio (PMR) by industry <u>Case control survey:</u> Cases: people dead from IPF Controls: people not dead from IPF, interstitial pulmonary disease, injury or poisoning related or other external causes.	Data sources of The United States National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) Death data with code J84.1	Occupational	Job written in deaths certificates death statistics
Garcia Sancho Figueroa, 2010 Mexico	Retrospective case control study 97/560 2000-2005	Cases: patients with IPF Controls: patients with pulmonary diseases (asthma, chronic obstructive pulmonary disease, squamous cell lung carcinoma or lung adenocarcinoma) or patients with otorhinolaryngologic problems but without lung disease.	Clinical criteria Biopsy no mandatory	Occupational	Questionnaire

Tableau 1. Caractéristiques des études incluses.

Awadalla, 2012 Egypt, Cairo, Tanta and Mansour	Case control study 95/114 men 106/91 women 2010-2011	Cases: patients with IPF in chest hospitals and departments affiliated Controls: admitted to the same wards of cases and who had no fibrosis pulmonary diseases (infection, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis pulmonary embolism, and bronchogenic carcinoma).	Clinical, radiological and PFT criteria no biopsy	Occupational and environmental	Questionnaire
Ekström, 2014 Sweden	Case control study 86 /337 ♂ 51/382 ♀ 1997-2000 Cases 74.2+/- 9.8 years old Controls :64.3+/-13.7	Cases: national Swedevox register Controls: random sample from general population	Patient's medical record by specialists in respiratory medicine Radiological criteria and lung biopsy Exclusion of patient with an identifiable or probable cause of pulmonary fibrosis	Occupational and environmental	Questionnaire Exposure >= 10 years before diagnosis Tobacco consumption
Koo, 2017 Korea	Case control study 78/78 2014	Departments of respiratory medicine of 4 teaching hospitals in Korea. Cases: patients with IPF Controls: in same hospitals, with other pulmonary diseases (tuberculosis bacterial or viral infection, pneumothorax and pleurisy)	Clinical and radiological data Biopsy no mandatory	Occupational and environmental	Blinded interview with a questionnaire
Kim, 2017 Korea	Case control study 70/70 2011-2014	University hospital in South Korea Cases: patients with IPF Controls: healthy subjects who were examined for an annual health check-up, in the same hospital	Clinical and radiological data Biopsy no mandatory	Occupational	Telephone questionnaire

Tableau 1. Caractéristiques des études incluses.

Paolucci, 2018 Italy: Perugia, Umbria, Central Italy	Case control 69/277 2010-2013	Perugia in Umbria, Central Italy. Cases: From the University Hospital Clinical Database Controls: Inhabitants of the same area	Clinical and radiological data Biopsy no mandatory	Occupational	Telephone questionnaire
Abramson, 2020 Australia	Case control 503/902 2012	Cases recruited from the Australian IPF Registry by respiratory physicians. Controls recruited by random digit dialing, matched 2:1 to cases on age, sex and state of residence.	Clinical and radiological data Biopsy no mandatory	Occupational and environmental	Computer-assisted telephone interviews Finnish Job Exposure Matrix (FinJEM)
Andersson, 2021 Sweden	Case control 759/257898 men 1971-2015	Cases: people dead from IPF Controls: people not dead from IPF in the Swedish Construction Worker Cohort	Death data with code ICD10 J84.1 (1997–2015), ICD9 515 or 516.3 (1987–1996), and ICD8 517 (1971–1986).	Occupational	Job Exposure Matrix Death Registry

Tableau 1. Caractéristiques des études incluses.

3.2 Expositions professionnelles

Les résultats des études concernant les relations entre expositions professionnelles et FPI sont présentés dans l'abstract graphique (Annexe 1) et le tableau récapitulatif (Annexe 2). Les Funnel Plots et les analyses de sensibilité sont présentés en annexe (Annexes 6 et 9).

Poussières générales

Neuf études cas témoins analysaient l'exposition à la poussière sans précision (27,28,30,40,41,45–47,49). Pour les personnes exposées aux poussières tous types confondus, l'Odds Ratio global était estimé à 1.33 (1.08-1.65). Néanmoins une hétérogénéité importante était observée (I^2 : 63%) et une asymétrie était présente dans le Funnel Plot, du fait de l'étude de Miyake. Après exclusion de cette étude, les analyses montraient une augmentation significative du risque de FPI pour les poussières générales (1.32 (1.08-1.63), I^2 0%) et pour les poussières organiques (1.72 (1.20-2.46), I^2 42.5%). Pour les poussières inorganiques l'augmentation de l'Odds Ratio était à la limite de la significativité (1.06 (0.91-1.24), I^2 0%).

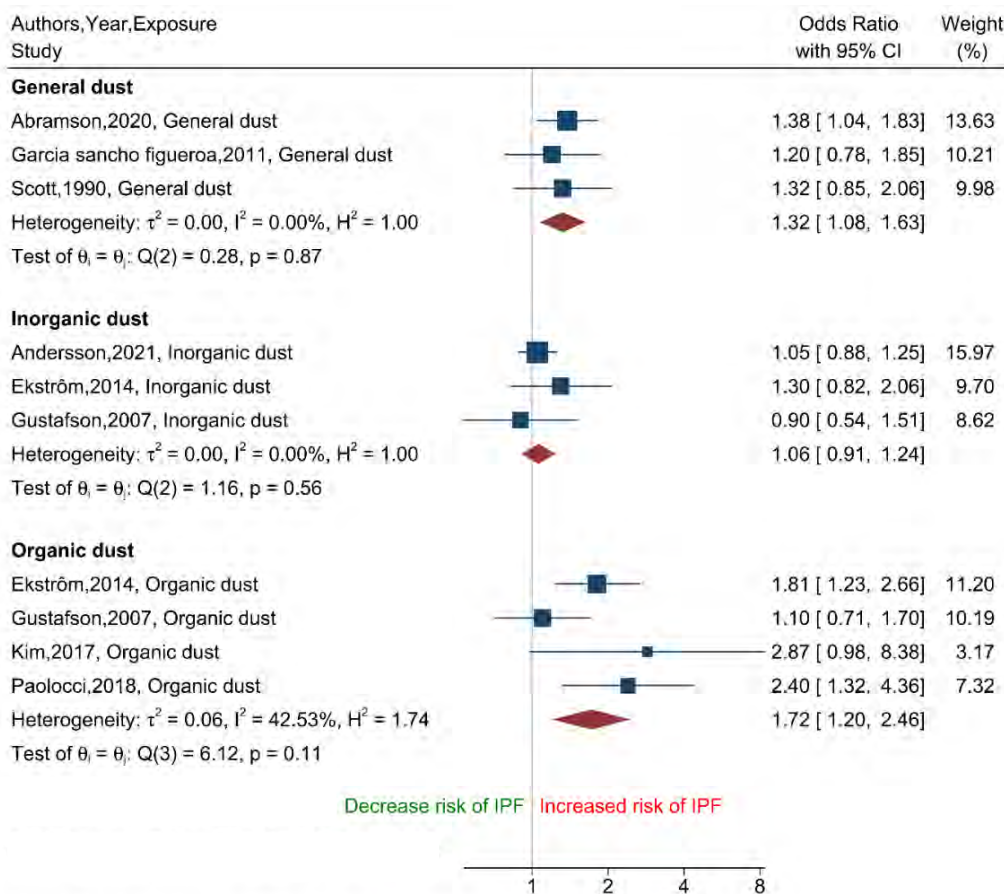


Figure 10. Forest Plot exposition professionnelle aux poussières et FPI

Poussières de bois

Dix études cas témoins ont été relevées dans cette catégorie (27,30,39,41,42,44,46–49). Seulement 3 études prenaient spécifiquement en compte le type de bois auquel les personnes étaient exposées (27,41,42).

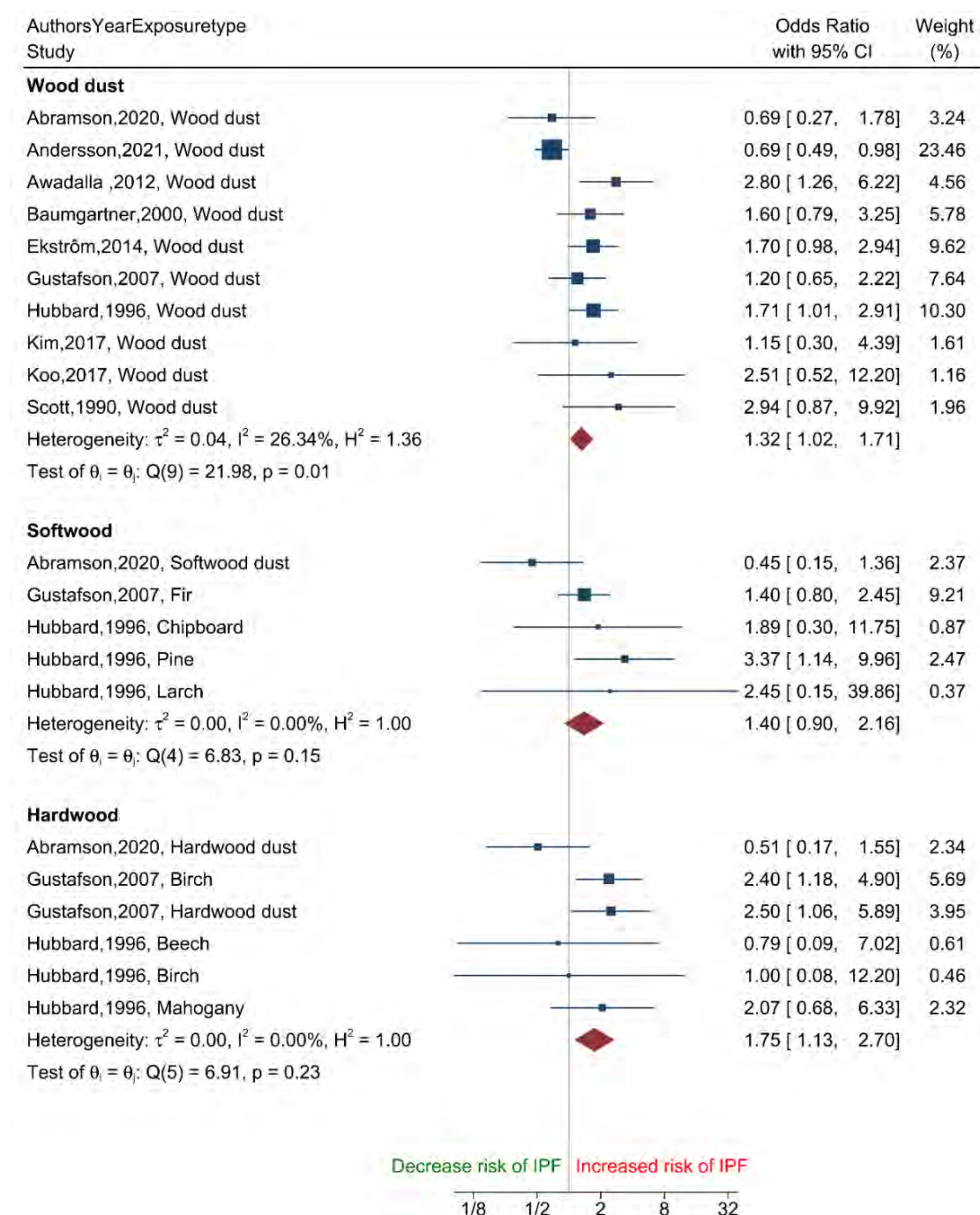


Figure 11. Forest Plot exposition professionnelle au bois et FPI

Les méta-analyses ont été réalisées pour les catégories « Poussières de bois » lorsque le type de bois n'était pas précisé, puis « Bois mous » et « Bois durs ». Les OR étaient élevés pour ces 3 sous-groupes mais de façon significative seulement pour les poussières de bois générales (OR=1.32 (1.02-1.71)) et les bois durs (OR=1.75 (1.13-2.70)). L'hétérogénéité était faible et il n'y avait pas de biais de publication.

Les analyses de sensibilité faisaient varier la significativité des résultats. Par exemple en ne gardant que les 7 études prenant en compte le tabac comme facteur d'ajustement, l'augmentation de l'OR pour les poussières de bois générales devenait non significative (OR=1.16 (0.83-1.61)). Des variations étaient également observées selon le score de qualité, la classification diagnostique et la méthode de diagnostic (Annexe 9).

Poussières de métal

Treize études cas témoins analysaient l'exposition aux poussières de métal. Sauf pour 6 d'entre elles (27,39,41,47,49,51), les études soulignaient un risque significativement élevé de FPI chez les travailleurs exposés aux poussières de métal en comparaison à ceux non exposés (28,42–46,48).

La méta-analyse initiale faisait ressortir une estimation du risque significativement élevée pour les poussières de métal non spécifiques (OR = 1.70 (1.09-2.66)) avec néanmoins une grande hétérogénéité (I^2 85%) et des tests de biais significatifs, partiellement expliqués par les données de 2 études (Miyake et Scott) qui ont alors été exclues pour les analyses suivantes. L'Odds Ratio était par la suite calculé à 1.42 (1.05-1.92), I^2 66%, pour le sous-groupe des poussières de métal sans précision, et à 1.59 (1.30-1.94), I^2 0%, pour le groupe des métaux spécifiques.

La significativité des résultats variait dans les analyses de sensibilité avec la prise en compte du score de qualité NOS et le choix du groupe contrôle (hospitalier ou non hospitalier) (Annexe 9).

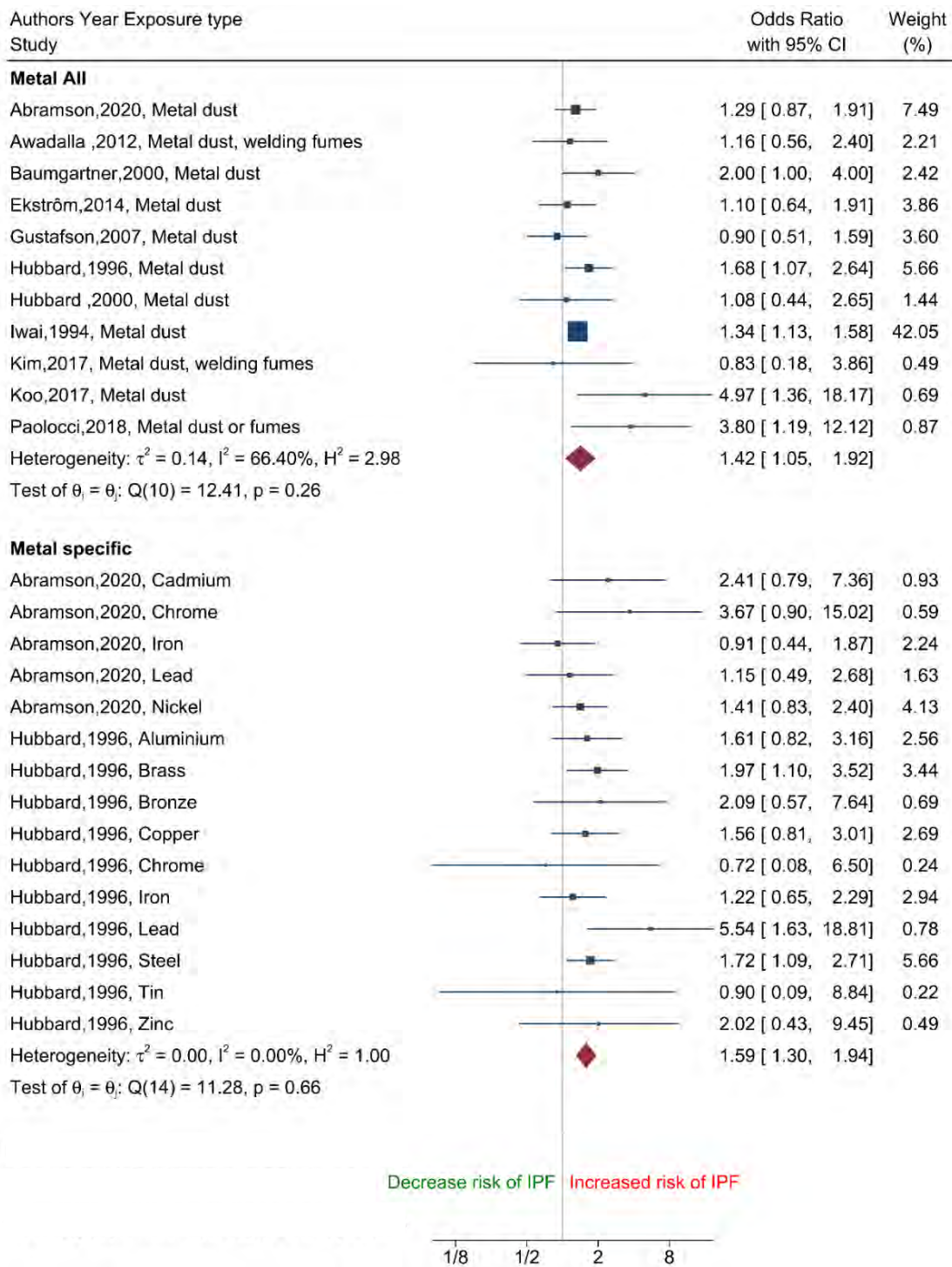


Figure 12. Forest Plot exposition professionnelle au métal et FPI

Poussières agricoles

Certains auteurs proposaient une estimation du risque lié aux différents types de poussières rencontrées dans l'environnement de travail agricole. La catégorie « poussières agricoles » correspond aux feces de vaches, bétails et autres animaux, ainsi qu'aux poussières issues de grains, farines et plantes (27,39,41,46,48). Trois sous-groupes ont été proposés : poussières animales, poussières végétales et agriculture lorsqu'aucune précision sur le type de poussières n'était apportée. Aucune élévation significative des Odds Ratio n'a été relevée dans ces 3 sous-groupes. L'exclusion de l'étude de Scott, induisant une hétérogénéité statistique, ainsi que les analyses de sensibilité n'ont pas changé substantiellement les résultats. L'Odds ratio poolé des 2 études de qualité élevée était estimé à 2.37 (1.14-4.91) (Annexe 9).

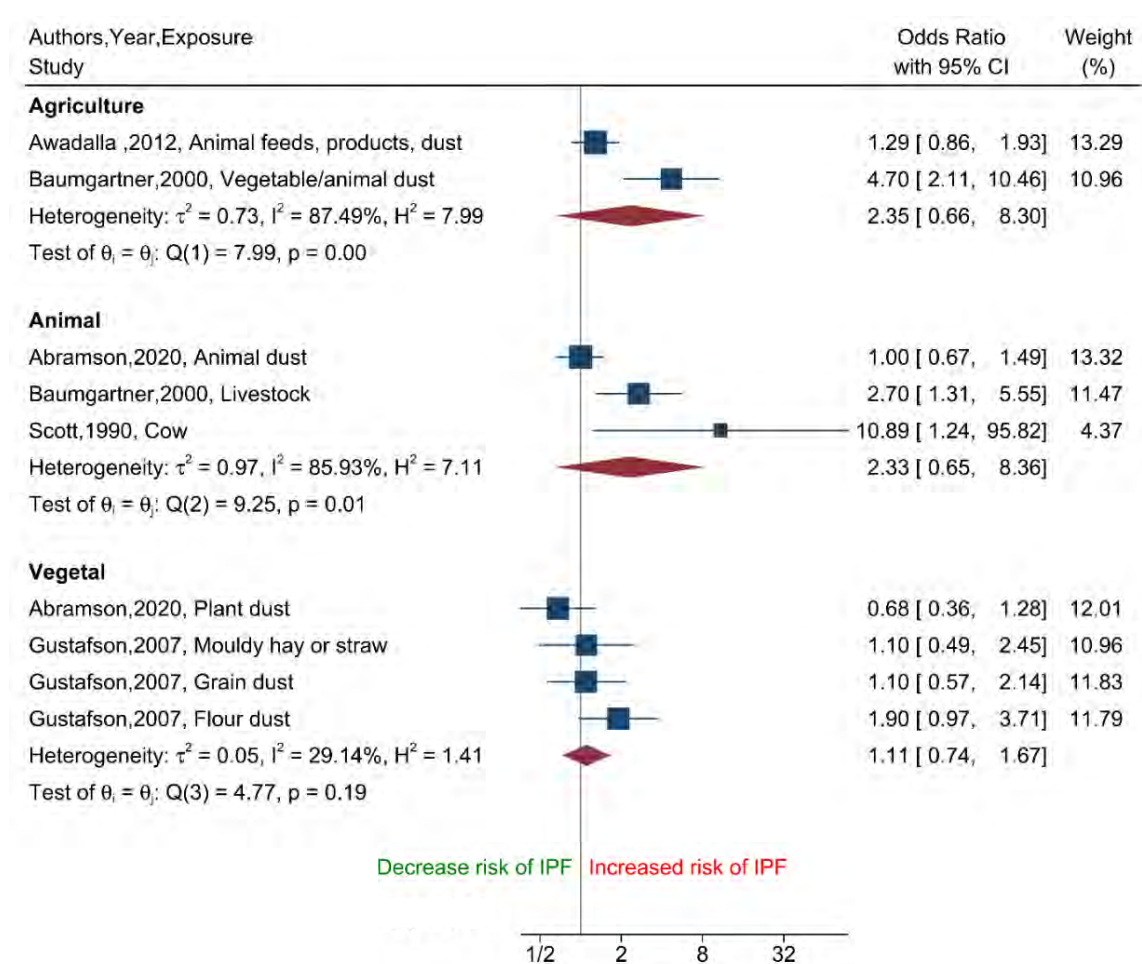


Figure 13. Forest Plot exposition professionnelle aux poussières agricoles et FPI

Produits chimiques : pesticides et solvants

L'exposition aux pesticides était explorée dans 4 études cas témoins (39,45,47,48). Deux d'entre elles montraient un lien significatif (39,47). Les solvants étaient la deuxième classe de produits chimiques la plus explorée (39,41,47,48). D'autres produits chimiques cités de manière ponctuelle n'ont pas été intégrés aux méta-analyses (diesel, colles, huiles de coupe ...).

L'OR pour le risque de FPI avec l'exposition aux pesticides était estimé à 2.30 (1.30-4.08), I^2 0%. Basé sur seulement 2 études lorsque le tabac était pris en compte comme facteur d'ajustement, le risque restait élevé mais n'était plus significatif (2.40 (0.84-6.90)) (Annexe 9). Pour les solvants, l'OR était élevé mais non significatif (OR=1.20 (0.81-1.78), I^2 14,7%).

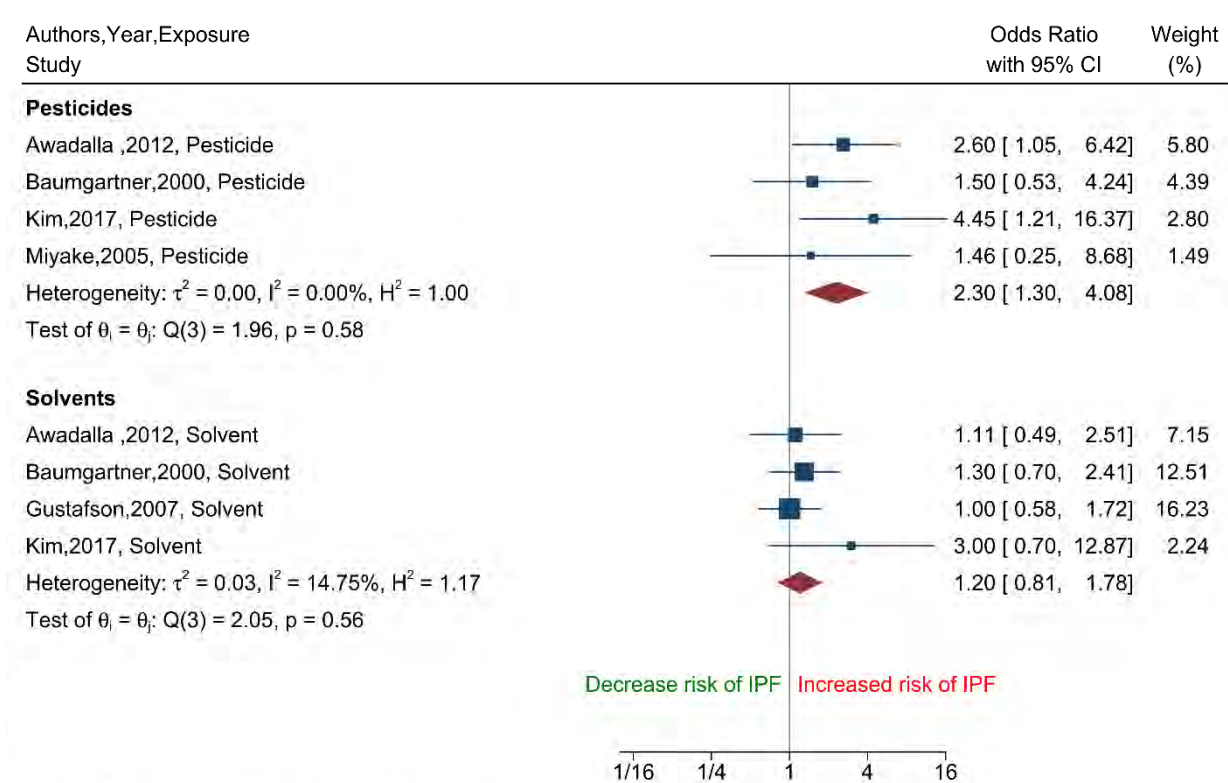


Figure 14. Forest Plot exposition professionnelle aux produits chimiques et FPI

Poussières textiles

Cinq études se sont intéressées à cette exposition (39,41,46–48). La méta-analyse n'a pas identifié de risque significatif de FPI lié à l'exposition aux poussières de textile (OR= 1.29 (0.84-1.98), I² 0%). Les analyses de sensibilité n'ont pas globalement modifié ces résultats.

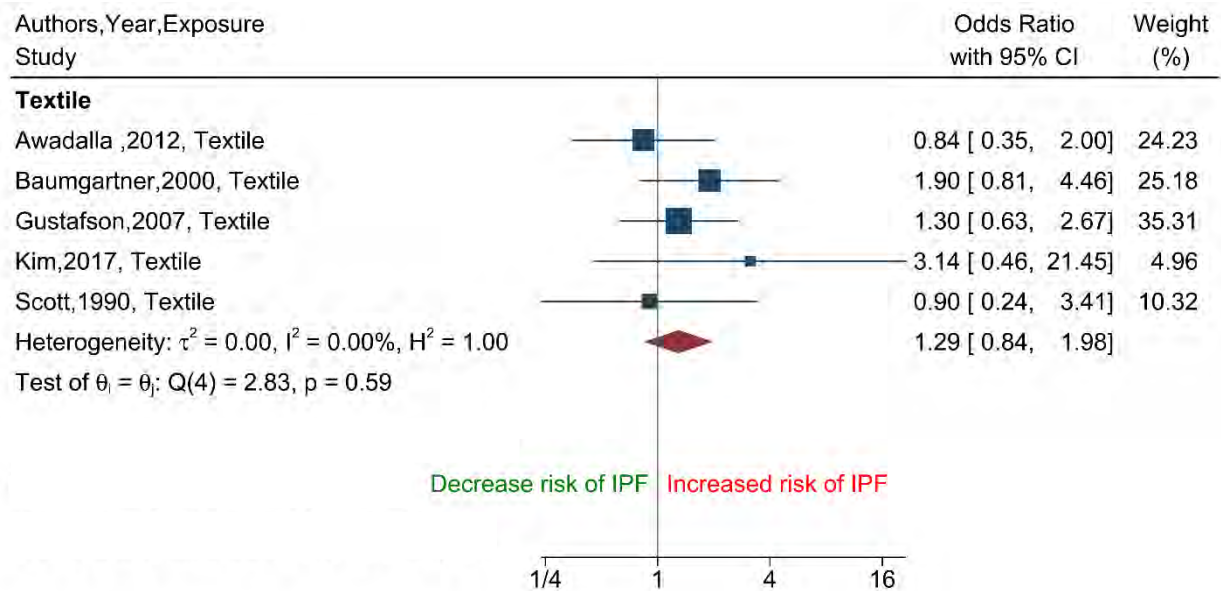


Figure 15. Forest Plot exposition professionnelle aux poussières textiles et FPI

3.3 Activités professionnelles

Les articles explorant le lien entre activité professionnelle et FPI sont résumés dans l'abstract graphique (Annexe 1) et le tableau récapitulatif (Annexe 3). Chaque activité professionnelle a été répartie dans 3 branches d'activité pour réaliser les méta-analyses : métiers de la construction, activité industrielle, métiers et activités agricoles. Les Funnels Plots et les analyses de sensibilité sont présentés en annexe (Annexes 7 et 10).

Construction

Trois sous-groupes ont été proposés pour la méta-analyse : travailleurs dans la construction ou la démolition, peintres et travailleurs du bois. Les 6 études du groupe construction/démolition ne concluaient pas à un lien significatif avec la FPI (28,39,45,47,48,51). L'Odds ratio issu de notre méta-analyse était estimé à 1.28 (0.91-1.80), I^2 0%. Dans ce groupe, certains sujets travaillaient dans la démolition ou la construction de bâtiments, mais également dans l'isolation, ou comme électricien. Les analyses supplémentaires excluant les électriciens et les tâches d'isolation n'ont pas modifié la significativité des résultats (OR = 1.21 (0.77-1.89)).

Pour les peintres, Baumgartner et Awadalla ne décrivaient pas de lien significatif (39,48). L'Odds ratio poolé était estimé à 0.97 (0.45-2.10), I^2 45.5%.

Pour les travailleurs du bois, représentés par des sujets travaillant dans la charpente ou l'industrie du bois, un Odds ratio élevé mais non significatif était observé (OR = 1.61 (0.63-4.11), I^2 72.7%).

Les analyses de sensibilité ne modifiaient pas ces associations.

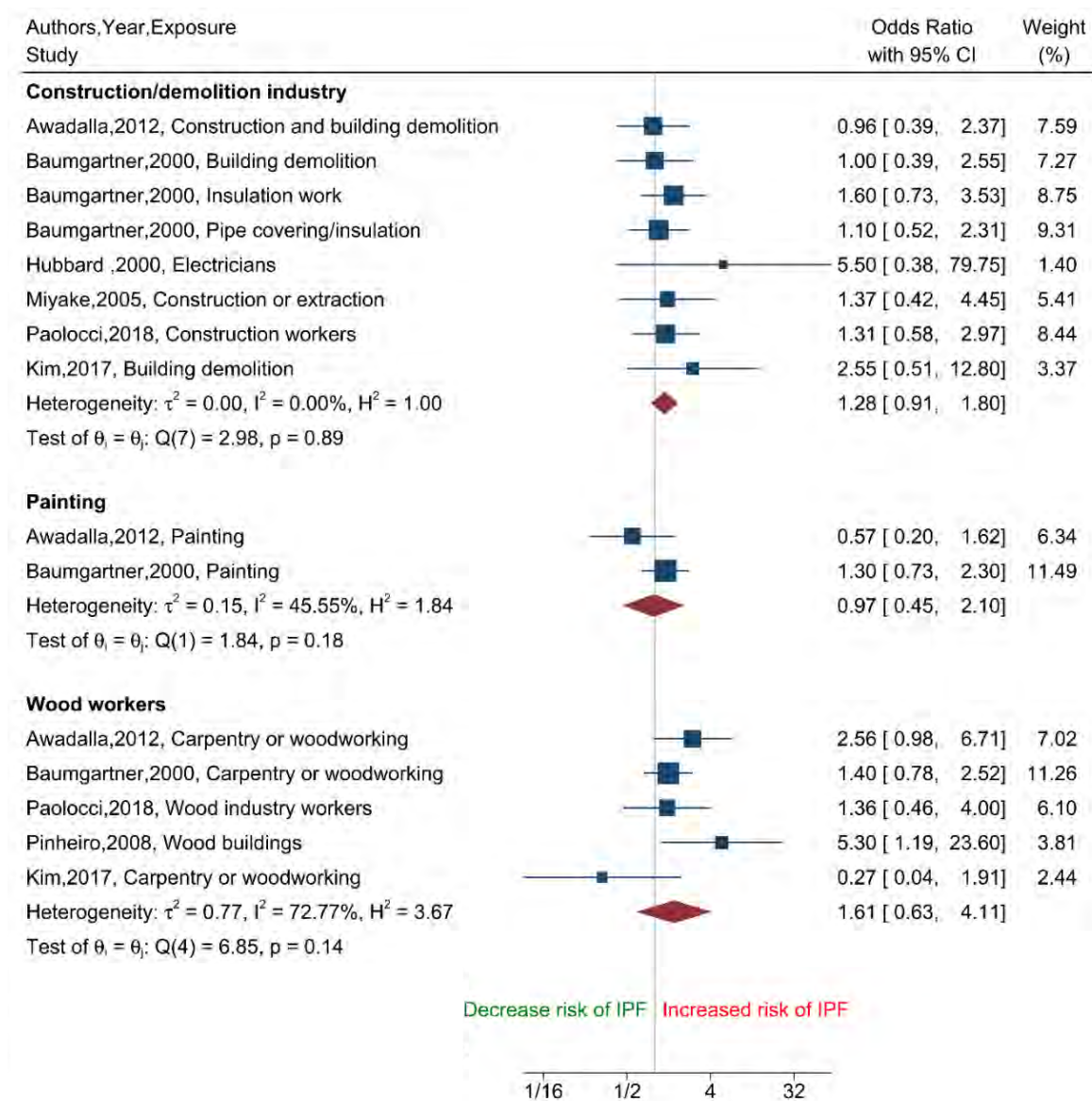


Figure 16. Forest Plot activités professionnelles liées à la construction et FPI

Activité industrielle

Concernant les mécaniciens, les travailleurs du métal et de l'industrie textile, les Odds ratios étaient élevés mais non significatifs, hormis pour les salariés de l'industrie chimique et pétrochimique (OR = 3.14 (1.03-9.63)). Les analyses de sensibilité ont été réalisées dans le sous-groupe des travailleurs du métal, en excluant « soudage », « furnace men » (probablement fondeur en métallurgie) et « Sheet metal workers » (Tôlier), et n'ont pas modifié significativement les résultats.

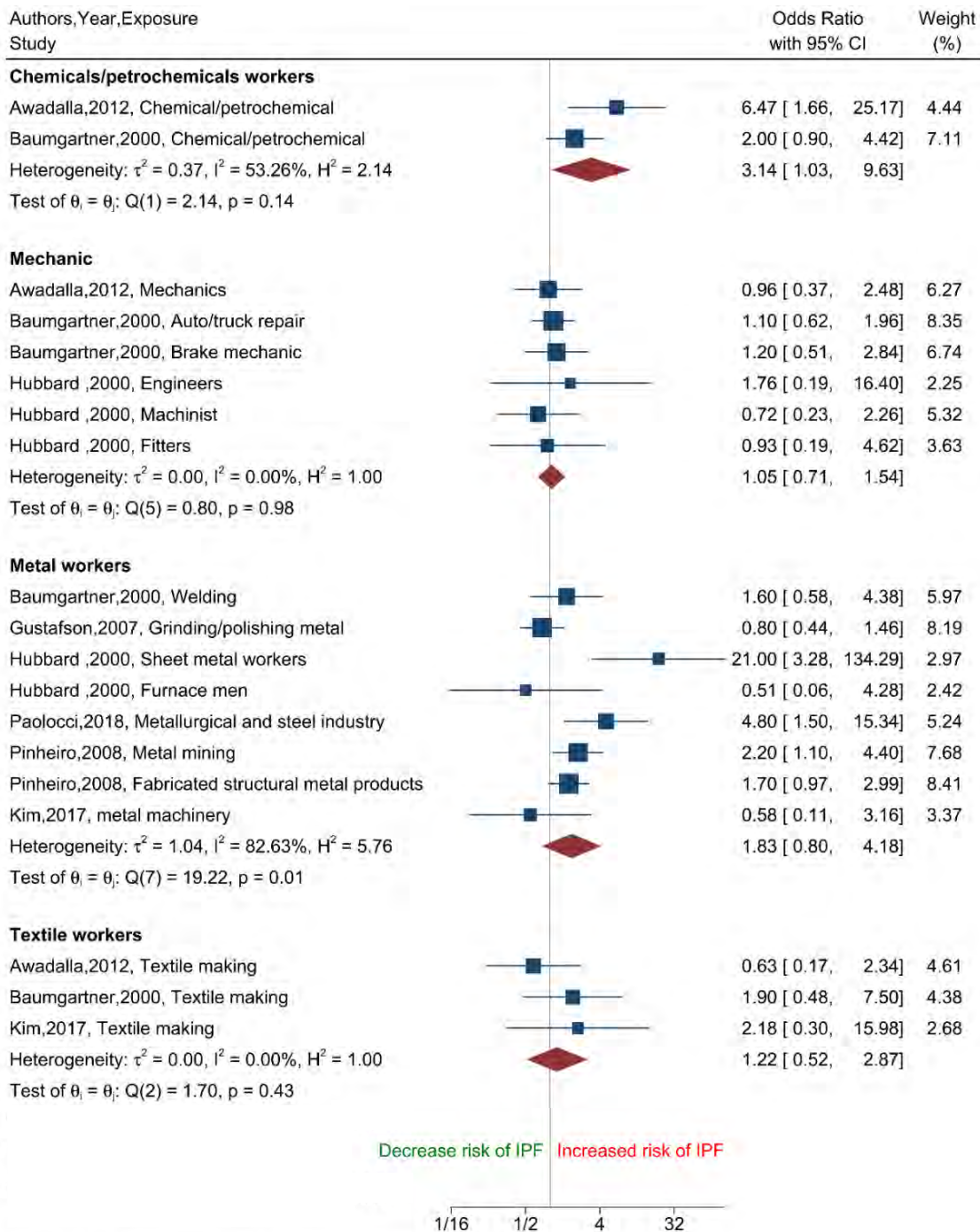


Figure 17. Forest Plot activités industrielles et FPI

Tâches agricoles

Six études s'intéressaient au lien entre les tâches agricoles et la FPI (28,39,43,45,47,48). Dans l'étude de Baumgartner, une augmentation du risque de FPI était rapportée chez les agriculteurs. Ces résultats ont été confirmés plus tard dans l'étude d'Awadalla en 2012, mais seulement chez les femmes, puis dans celle de Kim en 2017. Des résultats similaires étaient rapportés chez les éleveurs d'oiseau (39,48).

Dans notre méta-analyse, pour les métiers agricoles, le risque de FPI était doublé comparé au groupe contrôle (OR = 2.06 (1.02-4.16)). A partir des 2 études apportant des résultats sur les éleveurs d'oiseaux, l'Odds ratio était également élevé de façon significative (OR = 2.64 (1.06-6.54)).

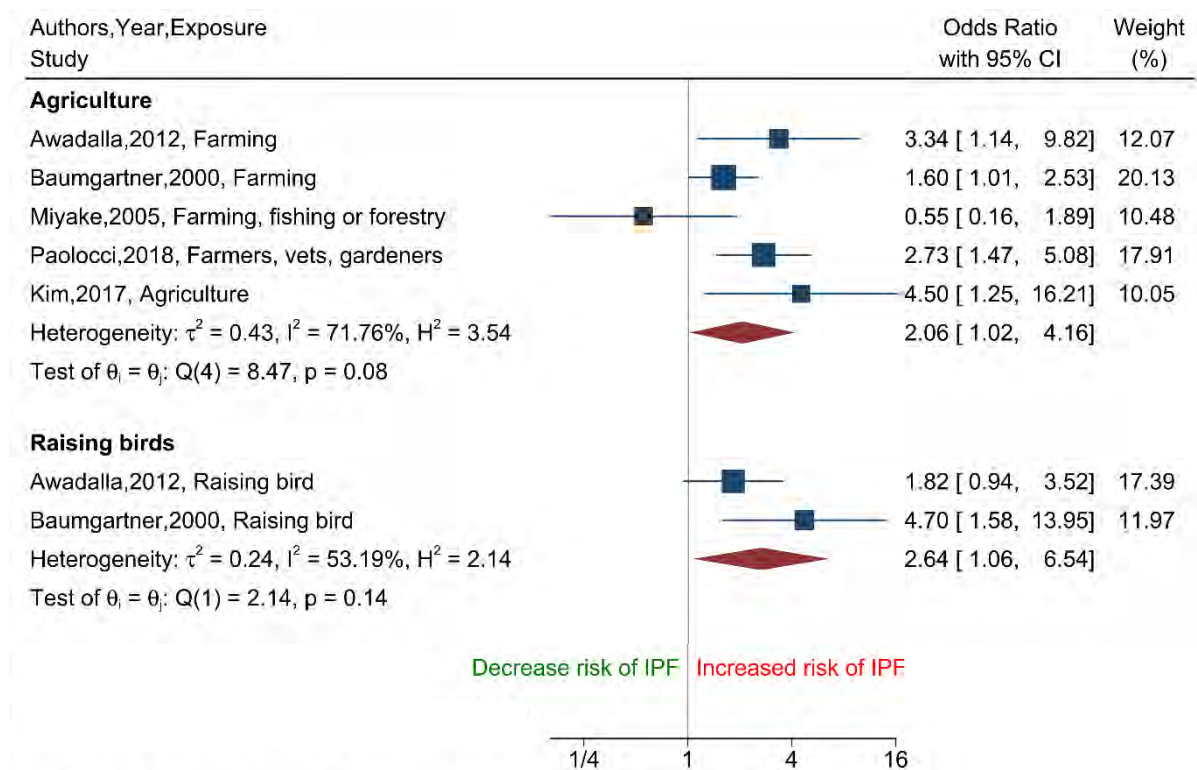


Figure 18. Forest Plot tâches agricoles et FPI

Services

Deux études cas témoins (Baumgartner et Awadalla) étudiaient le potentiel lien entre la FPI et les coiffeurs, avec des résultats non concordants sur le plan de la significativité et des intervalles de confiance larges.

L'Odds ratio poolé pour les coiffeurs était de 3.68 (1.16-11.71).

Les métiers administratifs, de service ou de vente n'étaient pas associés à une augmentation du risque de FPI.

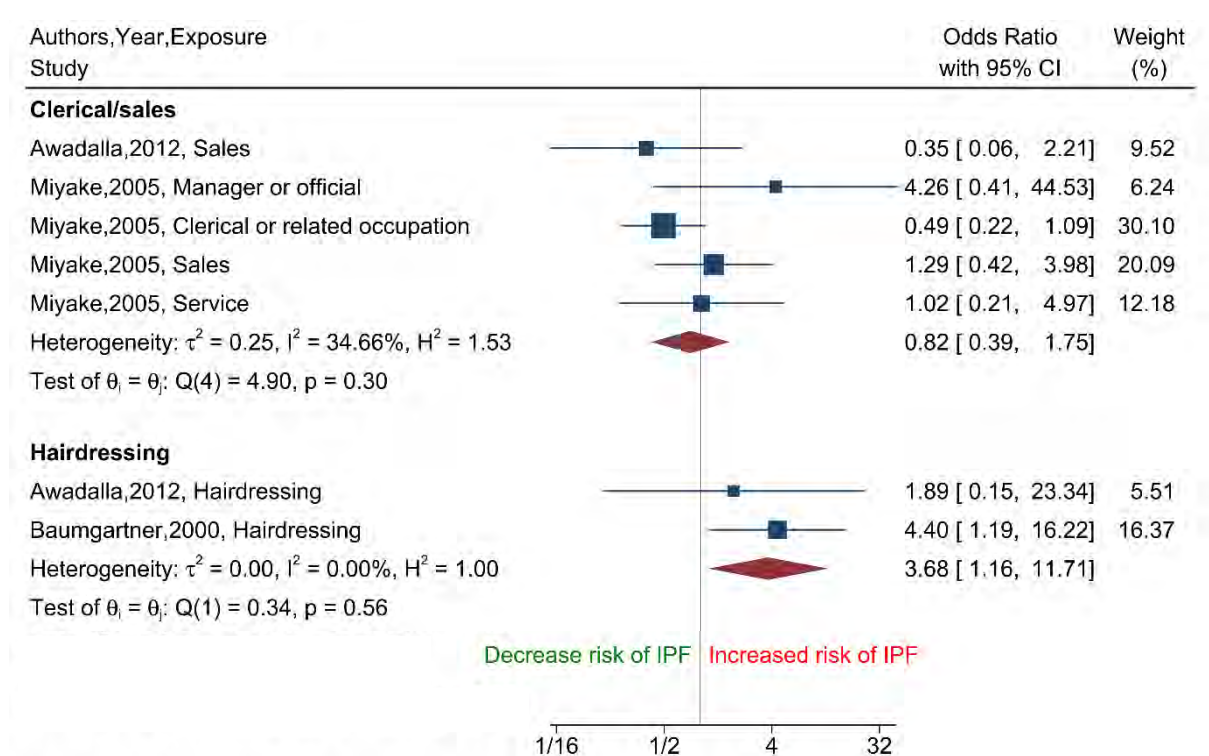


Figure 19. Forest Plot services et FPI

3.4 Expositions environnementales

L'abstract graphique (Annexe 1) et le tableau récapitulatif (Annexe 4) résument les résultats issus des études analysant les risques environnementaux. Les Funnel Plot et les analyses de sensibilité sont fournis en annexe (Annexes 8 et 11). Il n'y avait pas de biais de publication significatif parmi ces données.

Lieu de résidence

Le lieu de résidence était investigué par 3 auteurs (27,43,45). Des associations significatives émergeaient chez les personnes vivant près de lieux agricoles ou de lieux étant susceptibles d'être contaminés par des pesticides. Ces auteurs concluaient que les personnes vivant en ville ou dans des zones polluées étaient plus à risque de FPI.

La méta-analyse indiquait que le fait de vivre dans une zone polluée ou agricole augmentait le risque de FPI, mais à la limite du seuil de signification (OR = 1.46 (0.94-2.28)), I² 34.3%. Les résultats obtenus en excluant « usine » ne différaient pas.

Animaux de compagnie

Notre méta-analyse n'a pas démontré de risque significatif dans cette catégorie avec un OR estimé à 1.31 (0.83-2.07, I² = 82,4%). Peu d'articles analysaient cette exposition. Sur les quatre études cas témoins explorant l'exposition aux oiseaux domestiques (27,39,45,49), seulement une soulignait une augmentation significative du risque. Les 2 études incluant les chats et les chiens comme facteur d'exposition environnemental ont des résultats discordants, l'une faisant ressortir un risque élevé notamment pour les chats (39) et l'autre non (45).

Feu de bois

Deux études cas témoins étudiaient l'exposition au feu de bois comme mode de chauffage. L'étude de Scott (46) qui n'incluait que 4 cas montrait un OR significativement élevé, avec néanmoins un intervalle de confiance à 95% très large. L'étude de Baumgartner ne venait pas soutenir ce résultat (48). L'Odds Ratio poolé était estimé à 2.58 (0.18-37.13).

Moisissures et humidité

Trois études présentaient des résultats sur l'exposition à des moisissures ou à de l'humidité à l'intérieur du domicile (27,39,45) et n'identifiaient pas de lien significatif avec la FPI, tout comme la présente méta-analyse (OR=0.83 (0.67-1.03)).

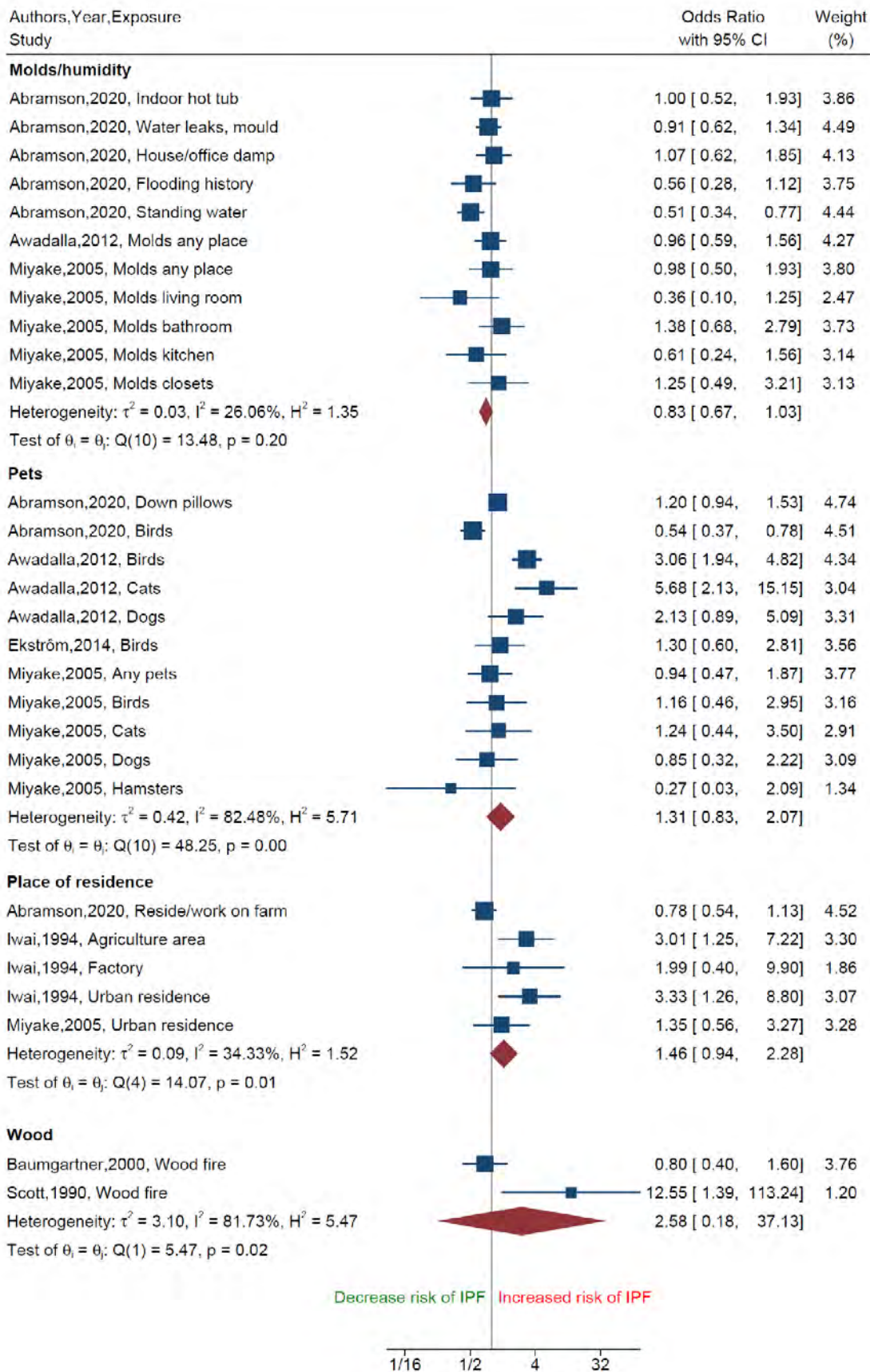


Figure 20. Forest Plot expositions environnementales et FPI.

IV. Discussion

1. Résultats principaux

L'objectif de cette revue systématique et de cette méta-analyse était d'identifier les expositions professionnelles et environnementales et les professions potentiellement liées à la FPI. Sur le plan des expositions professionnelles, être exposé à des poussières augmentait de 30% l'Odds Ratio de la FPI et plus spécifiquement pour les poussières organiques. L'Odds Ratio augmentait également de 30% pour les poussières de bois, plus particulièrement pour les bois durs alors qu'un Odds Ratio augmenté mais non significatif était observé pour l'exposition aux bois mous. Néanmoins, la significativité de ces risques était modifiée par la prise en compte de la consommation de tabac, le score de qualité (NOS), la constitution des groupes contrôle et la méthode diagnostique.

Une augmentation de 40% de l'Odds Ratio de la FPI était mise en évidence chez les travailleurs exposés à des poussières de métal. Le sous-groupe « Métaux spécifiques » était proposé pour tenter de préciser le rôle potentiel d'une exposition à un métal en particulier. Les analyses de ce sous-groupe confirmaient une augmentation du risque, néanmoins il était difficile de conclure à un lien avec un type de métal donné : seulement deux études précisaient la famille de métal, et seules les expositions au chrome, au plomb et au fer étaient rapportées communément dans ces deux études.

Dans la catégorie des produits chimiques, l'Odds Ratio était doublé pour les personnes exposées aux pesticides.

Concernant les catégories professionnelles, une augmentation significative du risque était notée chez les agriculteurs. Seulement basés sur 2 études, les Odds Ratio étaient élevés chez les coiffeurs et pour les travailleurs de l'industrie chimique et pétrochimique.

Les expositions environnementales étaient rapportées dans peu d'études. Un risque multiplié par 1,5 était observé selon le lieu de résidence, de façon non significative néanmoins.

2. Forces et limites de ce travail

Cette revue systématique avec méta-analyse inclue plusieurs articles, dont certains récents datant de 2021. Elle couvre une population internationale et des données environnementales en supplément des données professionnelles. De plus, les analyses ont été menées en sous-groupes dans le but d'identifier un agent causal de FPI spécifique et des analyses de sensibilité ont été faites afin de prendre en compte les facteurs d'ajustement éventuels, de réduire les biais, et de mieux décrire les associations entre FPI et expositions professionnelles et environnementales.

Une première limite est l'hétérogénéité à travers les différentes études publiées. De nombreux facteurs peuvent expliquer l'hétérogénéité, tel que l'incidence de la maladie dans les différents pays, la présence de facteurs d'ajustement, la méthodologie de l'étude ou encore l'analyse d'une relation dose-effet. Toutefois, la plupart de nos analyses ont un degré acceptable d'hétérogénéité ($I^2 < 25\%$ ou entre 25 et 50%). Le choix du groupe contrôle peut également jouer un rôle, et des différences plus concluantes ont été soulignées quand les cas étaient comparés avec des témoins sains plutôt qu'avec des témoins hospitaliers pouvant présenter une autre maladie pulmonaire. L'existence de facteurs pathogènes communs entre la FPI et d'autres pathologies pulmonaires est envisageable, ce qui pourrait expliquer des OR moins élevés. La méthode de recueil des expositions peut aussi jouer un rôle dans les différences entre les études. En effet, l'historique professionnel accessible par des registres d'autopsie a une valeur limitée dans la mesure où seul le dernier emploi est mentionné, car les patients peuvent avoir pratiqué plusieurs métiers dans leur vie professionnelle. De plus, une personne retraitée décédée à un âge avancé peut-être identifiée comme ne travaillant pas ou « métier inconnu » car dans la plupart des cas le certificat de décès prend en compte le dernier métier, ce qui représente un possible biais dans ces études. Finalement, seul un recueil rétrospectif des expositions et du curriculum laboris lors d'un entretien permet d'être le plus exhaustif possible, malgré la présence de biais de mémoire.

Il faut également souligner que dans la plupart des études incluses la durée, l'intensité des expositions et les co-expositions ne sont souvent pas décrites.

Un dernier point concerne les erreurs de classification diagnostique. Plusieurs études ont réalisé leur recrutement avant les années 2000, date du premier consensus diagnostique, qui a changé en 2011 puis en 2018 (7,9). Une autre erreur de classification peut survenir entre FPI et pneumopathie d'hypersensibilité, notamment chez les agriculteurs qui constituent une profession à risque bien connue. La PHS est une PID, avec des symptômes cliniques hétérogènes et une possible évolution vers une fibrose chronique avec le même pronostic et présentation que la FPI (52,53). En effet, une étude cas témoin en 2013 signalait un taux élevé d'erreurs diagnostiques, avec près de la moitié des patients atteints de PHS initialement diagnostiqués comme FPI (54).

3. Hypothèses

La plupart des résultats significatifs ont été obtenus avec les expositions professionnelles. Il pourrait sembler intuitif que les métiers du bois et du métal par exemple aient de façon similaire un risque augmenté de FPI, néanmoins nos résultats ne vont pas en ce sens.

Plusieurs explications peuvent être discutées : premièrement le terme « travailleur du métal ou du bois », souvent utilisé dans la littérature par les auteurs, n'est pas suffisamment détaillé pour définir exactement le métier ou le type de tâches réellement effectuées sur le lieu de travail. En effet nous en avons l'exemple dans le groupe des travailleurs du métal : les travailleurs d'usinage (« metal machinery »), les tôliers (« sheet metal workers »), les mineurs (« metal mining »), les soudeurs (« welding »), ou encore les travailleurs effectuant des tâches de broyage et de polissage du métal, ont un poste de travail bien spécifique avec des expositions différentes. Deuxièmement, il est encore difficile de déterminer quels types de particules de métal (plomb, fer, cadmium, chrome, acier ...) peuvent être impliqués dans la genèse de la FPI. De plus la co-exposition à plusieurs agents métalliques doit être évoquée. Troisièmement, l'intensité de l'exposition et l'utilisation d'équipements de protection sont des variables non précisées, et qui diffèrent probablement entre les individus et les lieux de travail. Quatrièmement, la durée d'exposition aux substances est difficile à obtenir, mais une relation dose-effet a été suspectée dans 3 études. En effet l'étude de Hubbard (51) évoque une augmentation significative du risque après 10 ans d'exposition aux métaux, et de la même

façon l'étude de Baumgartner (48) rapporte cette association pour une exposition de plus de 5 ans. Paolucci en 2018 concluait également à une relation dose-effet, prenant en compte comme facteur d'ajustement l'âge, le sexe et la consommation de tabac.

Pour le groupe des travailleurs du bois, la diversité des tâches est également présente (Charpenterie (47,48), bâtiments en bois (50), travailleurs dans l'industrie du bois (28)), et de ce fait le raisonnement présenté pour les travailleurs du métal peut aussi être appliqué. De plus, des différences sont susceptibles d'exister du fait de la composition du bois. En effet, nous avons mis en lumière que le fait d'être exposé aux bois durs augmente significativement l'OR de FPI contrairement aux bois mous. La catégorisation en « bois dur » et « bois mou » est basée sur une classification botanique simple, respectivement comme arbres feuillus et conifères, et indépendamment de leurs propriétés de dureté ou de densité, néanmoins leur composition chimique diffère notamment dans leur pourcentage d'hémicellulose et de lignine (55). Des différences de nocivité ont été mises en évidence entre les bois durs et les bois mous dans certaines études, initialement dans le risque de cancer naso-sinusien (56) et plus tard dans le risque de cancer du poumon (57). De la même façon, quelques hypothèses peuvent être proposées pour expliquer les différences de risque de FPI : 1) La réponse inflammatoire peut varier entre les types de bois avec une production de dérivés réactifs de l'oxygène et de cytokines en proportions différentes (58,59). Par exemple, dans l'étude de Bornholdt, l'épicéa et le pin (bois mous) semblaient avoir un potentiel plus inflammatoire que le hêtre et le chêne (bois durs), mais moins que le bouleau et le teck. De plus, l'intensité de la production de cytokines et de chimiokines diffère entre les espèces d'une même catégorie de bois (bois mous/bois durs) (60) ; Finalement, une exposition de plusieurs années pourrait induire une inflammation chronique par différents médiateurs (IL-8, IL-6, TNF- α ...) en fonction du type de bois ; 2) Les caractéristiques des poussières diffèrent entre les bois durs et les bois mous. En effet, dans les opérations de ponçage les bois mous semblent générer davantage de poussières que les bois durs (61), mais avec des particules poussiéreuses de taille plus importante (62) ; 3) De nombreux traitements chimiques peuvent être appliqués pour protéger le bois contre les champignons, les insectes, les organismes marins ou les intempéries : goudron de houille (créosote), sels hydrosolubles (cuivre, chrome, arsenic, bore ...), solvants organiques contenant différents insecticides ou fongicides (chlorophénol, azoles,

carbamates ...) (55,63) ; 4) La polyexposition doit être considérée car les travailleurs du bois sont probablement exposés à plus d'un type de bois, et de façon plus ou moins associée à d'autres expositions (formaldéhyde ...).

Une hypothèse intéressante peut être faite dans le secteur agricole : le risque de développer la maladie chez les travailleurs du secteur agricole pourrait être expliqué par leur exposition fréquente aux pesticides. En effet, d'après nos résultats les agriculteurs ont un risque de FPI multiplié par deux. Ces travailleurs sont soumis à de nombreuses expositions de façon chronique, notamment aux poussières animales et végétales, mais également aux pesticides. Nos résultats ont montré que les poussières animales et végétales ne sont pas impliquées, alors que l'utilisation des pesticides a un effet sur le risque de FPI.

Les expositions environnementales non professionnelles étaient relativement peu représentées dans les données recueillies, ce qui pourrait en partie expliquer l'absence de lien significatif entre ces expositions et la FPI dans notre méta-analyse. Le lieu de résidence semble une piste intéressante à explorer, néanmoins de nombreux facteurs non considérés peuvent rendre les résultats difficiles à interpréter (saison, conditions météorologiques, période de la semaine, intensité de l'exposition, co-expositions, durée de l'exposition ...). Quelques études s'intéressent aux facteurs pouvant mener à une exacerbation aiguë chez des patients atteints de FPI. Des polluants de l'air sont souvent incriminés tels que l'ozone (O₃), le dioxyde d'azote (NO₂) et les particules de matière fines (PM 10 et PM 2.5) (64,65).

Certaines maladies ont un lien prouvé ou suspecté avec des expositions environnementales, il est donc nécessaire de mieux documenter ces expositions. Par exemple le développement de l'asthme est corrélé à la pollution atmosphérique (66). L'évaluation de la pollution liée au trafic routier dans les études environnementales peut être faite par monitoring, par interrogatoire ou par algorithme (modélisation de la dispersion atmosphérique, modèle de régression de l'utilisation des terres). Des facteurs d'ajustement pour l'environnement intérieur ont également été proposés (67). Des particules en suspension, dont certaines cancérigènes, peuvent être présentes dans le domicile ou dans son environnement proche et parfois émaner lors d'activités de loisir (moisissures, tabac, formaldéhyde, solvants, radon,

monoxyde de carbone, pesticides, particules en suspension liées au chauffage au bois ou à la cuisson des aliments, particules de diesel ...).

4. Réflexions en tant que médecin du travail

Ce travail a permis de mettre en lumière le rôle de certains facteurs professionnels et environnementaux dans la survenue d'une FPI, mais également d'ouvrir à la réflexion sur les difficultés rencontrées. En effet une des difficultés majeures était la précision des données « expositionnelles », ce qui m'a amené à développer l'importance du traçage des expositions.

L'intérêt d'un traçage des expositions de qualité réside en 4 points :

- Proposer des actions de prévention collectives et individuelles adaptées aux expositions rencontrées sur le lieu de travail, mais également au domicile.
- Connaître le poste de travail et ses risques en cas de déclaration de maladie professionnelle.
- Permettre un suivi de santé adapté aux expositions tout au long de la vie professionnelle, puis proposer lors de la visite de fin de carrière des examens de dépistage des pathologies différées dans le cadre du suivi post-professionnel/post exposition.
- Produire une veille sanitaire, afin de surveiller l'apparition éventuelle de pathologies en lien avec de nouvelles expositions professionnelles et environnementales (Nanomatériaux, perturbateurs endocriniens ...)

Actuellement il existe plusieurs approches pour évaluer une exposition professionnelle (68):

1. L'approche « macro », permettant une évaluation globale des expositions professionnelles. Celle-ci comprend les bases de données (COLCHIC, SCOLA, EVALUTIL, EXPORISQ-HAP), les matrices emploi-exposition (MATGENE, MATPHYTO, PESTIMAT, SUMEX issu de l'enquête SUMER), le réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P).
2. L'approche individuelle, qui est réalisée en service inter-entreprises, avec un recueil des données en consultation, en s'aidant de la fiche d'entreprise ou du document

unique d'évaluation des risques professionnels, et également grâce à des actions en milieu de travail et à la métrologie.

3. Une approche intermédiaire par groupe d'exposition homogène.

Ces approches sont complémentaires et utilisées dans le cadre de la prévention, de l'épidémiologie, de la santé publique et parfois sur le plan juridique.

Des perspectives sont à envisager lors du recueil rétrospectif des expositions et des métiers, lors du recueil prospectif et dans la pratique de terrain en service de santé au travail.

4.1 Recueil rétrospectif des expositions

Plusieurs situations peuvent mener à un recueil rétrospectif. Premièrement en pratique clinique lors d'une consultation médicale ou infirmière en santé au travail (visite périodique ou de fin de carrière), ou lors d'une consultation de pathologie professionnelle. Bien souvent l'absence de documents faisant mention d'une exposition impose la réalisation d'un interrogatoire afin de retracer avec l'individu son passé professionnel, les différents métiers qu'il a exercé et ses expositions professionnelles et environnementales. Des outils d'évaluation des expositions professionnelles et environnementales ont déjà été proposés notamment dans le cadre des pneumopathies d'hypersensibilité (69) et les antigènes responsables connus sont référencés en ligne (70). Des biais sont inhérents à ce genre de consultation mais peuvent être réduits par l'utilisation d'un questionnaire standardisé, sujet de la thèse du Dr GABILLON Cécile (2). Un outil informatique pour mettre en pratique ce questionnaire en consultation est en cours de création. Ce travail constituera la base d'un projet de recherche pluridisciplinaire à venir sur la FPI.

Deuxièmement lors de la réalisation d'enquêtes cas témoins, qui sont le modèle d'étude à privilégier pour l'exploration de pathologies rares. Le recueil peut alors se faire à partir de bases de données, de dossiers médicaux ou de certificats de décès, mais les données professionnelles et environnementales qui en sont issues sont souvent incomplètes et il est préférable d'avoir recours à un questionnaire voir à une consultation quand cela est possible.

Les matrices emploi-exposition peuvent également avoir une utilité dans ce cadre de recherche.

Dans tous les cas il semble important pour la réalisation d'un recueil rétrospectif individuel :

- De donner une estimation de la durée et de l'intensité des expositions ;
- De fournir plus de détails sur les types d'exposition (type de bois, de métaux, de produits chimiques, tâches effectuées ...) ;
- De prendre en compte systématiquement la consommation de tabac ;
- D'essayer de déterminer les équipements de protection utilisés ;
- De collecter des données sur les expositions environnementales ;
- Dans le cadre d'une enquête cas-témoins de choisir un groupe contrôle sain pour éviter les expositions croisées et d'utiliser une nomenclature internationale des métiers afin de pouvoir les comparer lors des analyses (CITP-08/ISCO-08).

4.2 Recueil prospectif des expositions

Le recueil prospectif des expositions suivi d'un traçage doit être effectué en pratique afin de limiter les biais de mémorisation et la subjectivité qui découlent d'une consultation de recueil rétrospectif.

En France, la surveillance de l'exposition aux rayonnements ionisants est le système de traçabilité le plus efficace puisqu'il tient compte de la dose réelle incorporée par la personne concernée, grâce à un suivi dosimétrique individuel centralisé (SISERI).

Pour les autres expositions la participation des employeurs est primordiale pour le recueil prospectif des expositions professionnelles. Certains dispositifs légaux avaient été mis en place tels que la fiche d'exposition aux produits chimiques dangereux (Article R4412-40) et la fiche de prévention des expositions (« fiche pénibilité », Article L4161-1), avec une obligation de transmission au SST, mais ont malheureusement été abrogés en 2012 et 2015 respectivement. Les points de pénibilité servent actuellement à alimenter le Compte Professionnel de Prévention de la pénibilité (C2P), et donnent aux salariés des avantages sociaux-professionnels mais ne sont d'aucune utilité pour le praticien en santé au travail.

Seule la fiche individuelle d'exposition à l'amiante est obligatoirement remise au salarié par son employeur (Article R4412-120).

Néanmoins de nombreux modèles de fiches individuelles d'exposition sont disponibles et devraient être proposées à l'employeur dans le cadre d'une collaboration avec le SST, en se concentrant sur les expositions à risque de pathologies différées dépistables en priorité (Bois, CMR, silice ...).

Le travailleur est également au cœur du traçage des expositions. Il est regrettable de constater qu'une partie de ces travailleurs ne soit pas sensibilisée aux conséquences des expositions professionnelles sur leur santé et à l'importance du suivi médical en santé au travail. En effet le travailleur est le rapporteur du travail réel effectué, il doit être sensibilisé aux risques professionnels, et à l'existence de pathologies professionnelles, afin de rapporter ses expositions à chaque entretien médical ou infirmier de santé au travail. L'évolution des modes de travail fait que de plus en plus de travailleurs exercent de multiples emplois au cours de leur carrière, parfois de courte durée voire en missions intérimaires, ce qui rend le traçage des expositions d'autant plus difficile. Le rôle du travailleur dans ce cas-là est de demander son dossier médical en santé au travail (71) lorsqu'il quitte son poste, mais pour cela il doit avoir été sensibilisé et informé. Enfin, le travailleur devrait être autorisé à tracer lui-même ses expositions, au fur et à mesure de son évolution professionnelle et sur une plateforme dédiée. Un passeport de prévention individuel sera créé d'après la nouvelle loi Santé Travail du 2 août 2021 mais, même si le décret d'application est attendu pour le 1^{er} octobre 2022, il semblerait qu'un recueil des formations effectuées par le salarié (intégré dans le Compte Personnel de Formation) soit à l'étude plus qu'un réel « carnet » de prévention ou d'expositions.

D'autre part, le SST doit tracer les expositions professionnelles dans le DMST. Ces dernières doivent être recueillies à chaque entretien infirmier ou médical périodique et tracées selon un thésaurus harmonisé des expositions professionnelles qui reste à préciser (72). Elles peuvent également être renseignées grâce à des documents fournis par l'employeur ou le salarié (Fiche individuelle d'exposition, données de métrologie, document unique d'évaluation des risques professionnels ...) ou interne au SST (Fiche d'entreprise, études de poste, actions en milieu de travail, données de métrologie ...). Lors d'une visite d'embauche il

est nécessaire de réaliser le curriculum laboris et de rechercher des expositions antérieures, et de récupérer le DMST antérieur si possible. Un logiciel de santé au travail unique ou une interopérabilité des logiciels sont à la réflexion afin d'harmoniser la saisie et le suivi de santé et des expositions.

Il ne faut pas négliger les actions en milieu de travail et la collaboration étroite avec les préventeurs afin de connaître précisément les expositions spécifiques à chaque poste de travail. La réalisation de métrologies atmosphériques ou biologiques peut avoir un intérêt dans le cadre d'expositions connues pour entraîner des pathologies et dont des valeurs limites sont proposées, afin d'adapter les mesures de prévention et le suivi de santé (bois, silice, amiante, chrome, plomb, nickel, cadmium ...), ou dans le cadre de la recherche et de la veille sanitaire.

La nouvelle loi Santé Travail du 2 août 2021 prévoit la possibilité d'accès au Dossier Médical Partagé de l'Assurance Maladie par le médecin du travail, ce qui n'était antérieurement pas le cas. Un volet prévention serait dédié au DMST et pourrait être incrémenté par le médecin du travail, dans l'idéal directement depuis le logiciel de santé au travail utilisé, afin de partager des informations utiles à un autre spécialiste et de tracer les expositions dans un espace numérique qui suit la personne concernée tout au long de sa vie. Cet outil est donc intéressant néanmoins peu de français utilisent ce dispositif et de nombreux médecins ne l'utilisent pas pour différentes raisons (manque de formation, difficulté d'accès, manque de temps ...).

4.3 Points clés pour la pratique en Santé au Travail

En pratique certains points m'ont paru prendre une importance particulière à la suite de ce travail.

Premièrement, la sensibilisation des salariés aux expositions professionnelles et environnementales, ainsi qu'aux effets différés, et l'information sur leur dossier médical sont des points cruciaux pour qu'ils deviennent acteurs de la prévention et de leur santé. La connaissance des maladies entraînées par des particules respirables doit être un levier pour

faire prendre conscience de l'importance des EPI respiratoires que ce soit au travail ou à domicile.

Deuxièmement, la lutte contre le tabagisme en service de service de santé au travail doit être quotidienne, en s'aidant des outils à disposition et notamment de la prescription de substituts nicotiques par les médecins et infirmier·ère·s. Des freins sont encore présents tels qu'un temps dédié de consultation insuffisant et un manque de formation sur le sujet.


Troisièmement, les actions en milieu de travail doivent continuer à être menées par tous les membres de l'équipe pluridisciplinaire afin de développer la culture de la prévention en entreprise, de conseiller l'employeur sur les sujets de santé au travail et de créer un partenariat avec lui concernant le traçage des expositions les plus à risque.

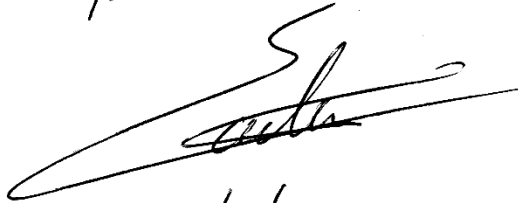
Enfin, les actions menées en service de santé au travail ainsi que les outils créés pourraient parfois faire l'objet de publications afin d'enrichir les connaissances et d'améliorer les pratiques nationales.

V. Conclusion

Ce travail a permis de faire une synthèse des connaissances actuelles sur la fibrose pulmonaire idiopathique. Une revue systématique actualisée de la littérature a été effectuée afin de produire des méta-analyses sur l'association entre la FPI et différents facteurs professionnels et environnementaux. Un article scientifique a été réalisé et soumis dans le journal Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B.

Pour finir, des réflexions sur l'implication de ce travail dans la pratique en Santé au Travail et sur les méthodes de recueil des expositions ont été exposées, ainsi que des pistes pour donner naissance à des travaux futurs.


Dr. ESPINOSA grande
MCU-PH
Directeur thèse .
le 10/03/2022 .

Président

11/3/2022
Professeur Jean-Marc SOULAT
Coordonnateur Interrégional
DES de Médecine du Travail
SMPE - Pavillon Turiaf
CHU TOULOUSE - HOPITAL PURPAN
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex

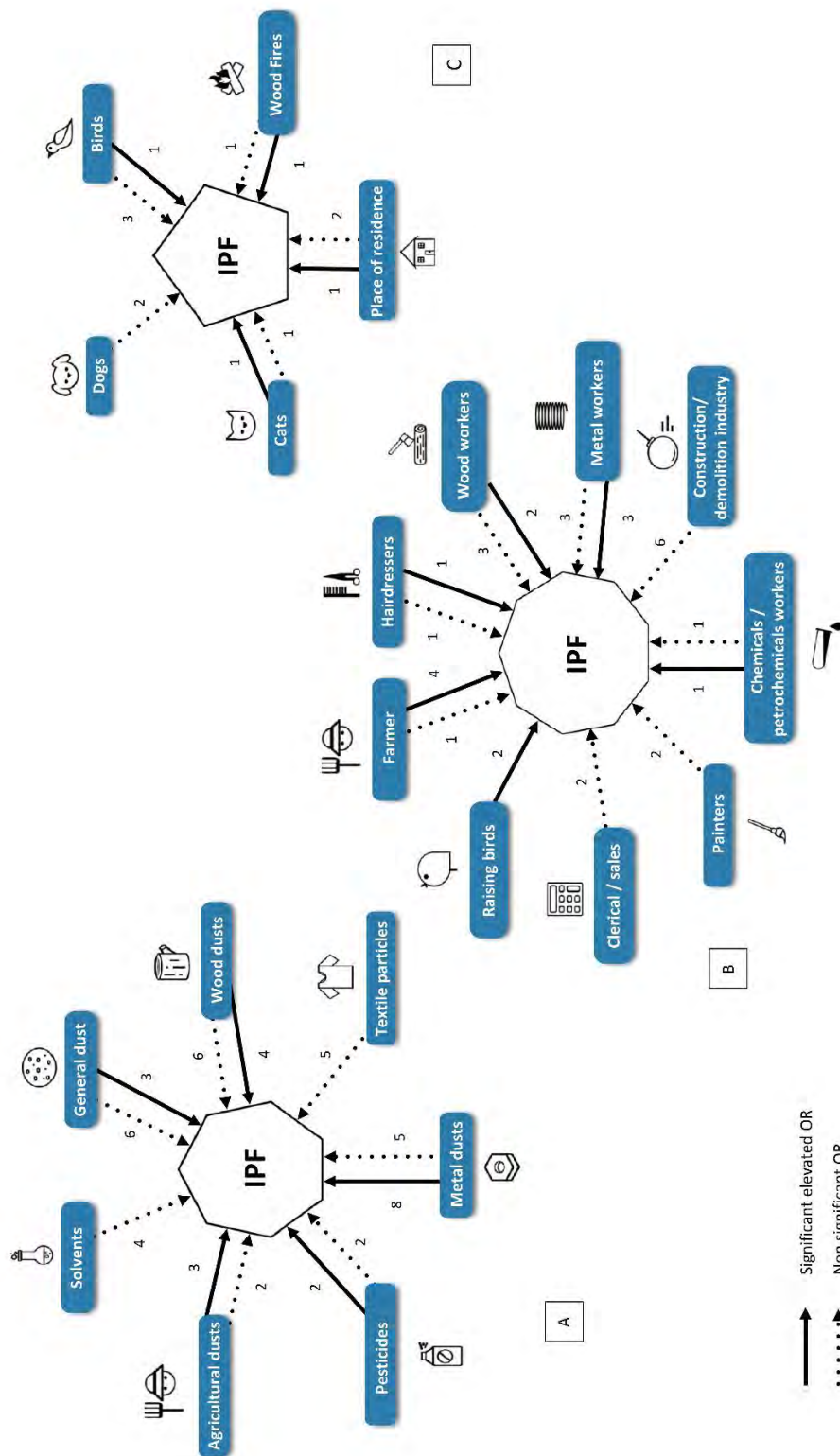
Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

14.03.22

E. SERRANO


VI. Annexes

Annexe 1 : Abstract graphique



Graphical abstract: results of the literature review of selected published original articles on the link between IPF and A. occupational exposures B. occupational activities C. environmental exposures (number of articles and significance)

Annexe 2 : Présentation des Odds Ratio par études – Expositions professionnelles

Authors, year of publication , references	Association between IPF and Type of occupational exposures Reference : non-exposed	Adjustments/ matched on
General dust		
Scott, 1990	Dust: OR : 1.32 (0.84-2.04)	Matched on age and sex
Miyake, 2005	Dust : OR : 5,61 (2,12-17,89)	Matched on age, sex, region Adjustment on smoking
Gustafson, 2007	Organic dust : OR : 1.1(0.74-1.76) Inorganic dust : 0.9 (0.53-1.49)	Matched on age and sex
Garcia Sancho Figueroa, 2010	Dust : OR : 1.2 (0.8-1.9)	no
Ekström, 2014	Inorganic dust : OR:1.3 (0.8-2.0)	Age, gender , year of diagnosis , smoking
Kim, 2017	Organic dust : OR : 2.87 (0.98-8.36)	Age, smoking
Paolucci, 2018	Organic dust : OR : 2.4 (1.3-4.3)	Adjustment on gender, age, and smoking
Abramson, 2020	Respirable dust : OR : 1.38 (1.04-1.82) Dusty environment : OR : 1.07 (0.85-1.36)	Matched on age, sex and state Adjusted for age, sex, state and tobacco smoking
Andersson, 2021	Inorganic dust : 1.05 (0.88-1.25)	Age, BMI, smoking
Wood dust		
Scott, 1990	Wood dust: OR : 2.94 (0.87-9.90)	Matched on age and sex
Hubbard, 1996	Wood dust : OR 1,71 (1,01-2,92) (questionnaire) / OR 2,58 (1,17-5,64) (phone) Pine : OR 3,37 (1,14-9,96) Chipboard : OR : 1.89 (0.31-11.6) Beech : OR :0.79 (0.09-7.10) Birch : OR : 1.00 (0.08-11.9) Larch : OR : 2.45 (0.15-39.7) Mahogany OR:2.07 (0.68-6;30)	Matched on age, sex, residential area Adjustment on smoking
Baumgartner, 2000	Wood dust : OR 1,6 (0,80-3,30)	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
Gustafson, 2007	Wood dust : OR : 1.2 (0,65-2,23) Hardwood dust : OR : 2.5 (1.06-5.89) Birch dust : OR: 2.4 (1.18-4.92) Fur or fir dust : OR : 1.4 (0.82-2.52)	Matched on age and sex Adjustment on smoking and the year of diagnosis
Awadalla, 2012	Wood dust, wood preservatives : OR : 2.71 (1.01-7.37) in men and OR : 4.32 (0.84-22.12) in women.	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
Ekström, 2014	Wood dust : OR: 1.7 (1.0-3.0)	Age, gender , year of diagnosis , smoking
Koo, 2017	Wood dust : OR : 2.51 (0.52-12,28)	Matched on age, sex, place of residence Adjustment on environmental exposure and smoking
Kim, 2017	Wood dust : OR : 1.15 (0.30-4.38)	Age, smoking
Abramson, 2020	Wood dust : OR : 0.69 (0.27-1.79) Hardwood dust : OR : 0.51 (0.17-1.58) Softwood dust : OR : 0.45 (0.15-1.37)	Matched on age, sex and state Adjusted for age, sex, state and tobacco smoking
Andersson, 2021	Wood dust : 0.69 (0.49-0.99)	Age, BMI, smoking
Metal dust		
Scott, 1990	Metal dust : OR : 10.97 (2.30-52.4)	Matched on age and sex
Iwai, 1994	Co-exposures to Cd. Cr. Pb. Zn, metal, mine : OR : 1.34 (1.14-1.59) with healthy controls and OR: 1.37 (1.08-1.73) with hospital controls.	Matched on sex, age (± 5 yr), and residential area.

Hubbard, 1996	Metal dust : OR 1,68 (1.07-2.65) (questionnaire) / OR 2.22 (1.26-3.91) (phone) Steel : OR 1.72 (1.09-2.70) Brass : OR : 1.97 (1.10-3.52) Lead : OR : 5.54 (1.63-18.8) Aluminium: OR : 1.61 (0.82-3.16) Bronze: OR: 2.09 (0.57-7.61) Copper: OR: 1.56 (0.81-3.02) Chrome :OR : 0.72 (0.08-6.52) Iron : OR : 1.22 (0.65-2.29) Tin : OR : 0.90 (0.09-8.68) Zinc : OR : 2.02 (0.43-9.41)	Matched on age, sex, residential area Adjustment on smoking
Baumgartner, 2000	Metal dust : OR : 2.0 (1.0-4.0) Exposure >5 years : OR: 2.2 (1.1-4.7) Exposure <5 years : OR: 1.4 (0.4-4.9)	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
Hubbard, 2000	Metal : OR : 1.08 (0.44-2.65) OR per 10 years of exposure to metals : 1.71 (1.09–2.68)	Matched on age, sex, region
Miyake, 2005	Metal : OR : 9.55 (1,68-181,12)	Matched on age, sex, region Adjustment on smoking
Gustafson, 2007	Metal dust : OR : 0.9 (0.51-1.59)	Matched on age and sex
Awadalla, 2012	Metal dust/welding fumes : OR : 1.58 (0.69-3.61) in men	Matched on age, sex, residence and smoking habits. Adjustment on smoking and the year of diagnosis
Ekström, 2014	Metal dust : OR:1.1 (0.6-1.8)	Age, gender , year of diagnosis , smoking
Koo, 2017	Metal dust : OR : 4.97 (1.36-18.17)	Matched on age, sex, place of residence Adjustment on environmental exposure and smoking
Kim, 2017	Welding fumes/metal dust : OR : 0.83 (0.18-3.89)	Age, smoking
Paolucci, 2018	Metal dust or metal fumes : OR : 3.8 (1.2-12.2)	Adjustment on gender, age, and smoking
Abramson, 2020	Any metal : OR : 1.29 (0.85-1.87) Cadmium dust : OR : 2.41 (0.79-7.36) Chromium dust : OR : 3.67 (0.89-14.9) Iron dust : OR : 0.91 (0.44-1.86) Lead dust : OR : 1.15 (0.49-2.66) Nickel dust : OR : 1.41 (0.83-2.4) Welding dust : OR : 0.9 (0.41-1.97)	Matched on age, sex and state Adjusted for age, sex, state and tobacco smoking
Agricultural dust		
Scott, 1990	Cow dusts : OR : 10.89 (1.24-96.0)	Matched on age and sex
Baumgartner, 2000	Vegetable/animal dust : OR : 4.7 (2.1-10.4) Exposure Vegetable/animal dust >5 years: OR: 4.5 (1.9-10.8) Exposure Vegetable/animal dust <5 years: OR: 5.8 (0.7-50.8) Livestock : OR : 2.7 (1.3-5.5) Exposure Livestock >5 years: OR: 3.3 (1.3-8.3) Exposure Livestock <5 years: OR: 2.1 (0.7-6.1)	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
Gustafson, 2007	Birds : OR : 1.7 (0.82-3.62) Grain dust : OR : 1.1 (0.57-2.15) Flour dust : OR : 1.9 (0.98-3.74) Mouldy hay or straw : OR : 1.1 (0.50-2.48)	Matched on age and sex Adjustment on smoking and the year of diagnosis
Awadalla, 2012	Animal feeds, products and dust : OR : 0.65 (0.32-1.30) in men and OR : 1.78 (1.01-3.13) in women	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
Abramson, 2020	Animal dust : OR : 1.00 (0.67-1.49) Plant dust : OR : 0.68 (0.36-1.28)	Matched on age, sex and state Adjusted for age, sex, state and tobacco smoking
Insecticide /pesticide		
Baumgartner, 2000	Insecticides/pesticides : OR : 1.5 (0.5-4.0)	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
Miyake, 2005	Pesticides : OR : 1.46 (0.30-10.61)	Matched on age, sex, region Adjustment on smoking
Awadalla, 2012	Insecticides/pesticide : OR : 2.24 (0.72-7.28) in men and OR 8,68 (1,04-72,17) in women	Matched on age, sex, residence and smoking habits.

Kim, 2017	Insecticide/pesticides : OR : 4.45 (1.21-16.37)	Age, smoking
Chemical exposure		
Iwai, 1994	Spining, paint, oil, medicine : OR : 1.61 (1.06-2.42) / healthy controls and OR : 1.28 (0.97-1.67) / hospital controls HCN, H2SO4 : OR : 0.43 (0.05-3.87) / healthy controls SO2, CS2, Cl, dye : OR : 0.86 / healthy controls	Matched on sex, age (± 5 yr), and residential area.
Baumgartner, 2000	Solvents : OR: 1.3 (0.7-2.4) Diesel exhaust : OR: 1.4 (0.9-2.2)	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
Gustafson, 2007	Solvents : OR : 1.0 (0.6-1.77) Welding fumes : OR : 0.8 (0.42-1.42) Engine exhausts : OR : 0.7 (0.39-1.27) Irritating gases (ammonia, chlorine dioxide, chlorine gas, sulphur dioxide) OR : 1.5 (0.71-3.06) Cutting oils/fluids : OR : 0.8 (0.28-2.01) Rapid glues OR : 1.9 (0.38-2.37)	Matched on age and sex Adjustment on smoking and the year of diagnosis
Garcia Sancho Figueroa, 2010	Past or current occupational exposure to chemicals: OR: 1.5 (0.9-2.4)	no
Awadalla, 2012	Solvents : OR : 1.06 (0.44-2.59) in men	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
Kim, 2017	Solvent : OR : 3.0 (0.70-12.88)	Age, smoking
Paolucci, 2018	Vapours, gas, fumes : OR: 0.9 (0.5-1.7)	Adjustment on gender, age, and smoking
Abramson, 2020	Gases/fumes/chemicals : OR : 1.09 (0.86-1.38)	Matched on age, sex and state Adjusted for age, sex, state and tobacco smoking
Andersson, 2021	Gases : 1.05 (0.85-1.30) Fumes : 0.95 (0.72-1.26)	Age, BMI, smoking
Textile exposure		
Scott, 1990	Fabric dust : OR: 0.90 (0.24-3.44)	Matched on age and sex
Baumgartner, 2000	Textile dust : OR:1,9 (0,8-4,4)	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
Gustafson, 2007	Textile dust : OR 1.3 (0.64-2.70)	Matched on age and sex Adjustment on smoking and the year of diagnosis
Awadalla, 2012	Textile dust : OR : 3.25 (0.60-17.56) in men and OR : 0.40 (0.11-1.38) in women	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
Kim, 2017	Textile dust : OR : 3.14 (0.46-21.46)	Age, smoking

Footnotes : Cd : Cadmium, Cr : Chrome, Pb : Lead, Zn : Zinc, HCN : Hydrogen Cyanide, H2SO4 : sulphuric acid, SO2 : sulfur dioxide, CS2 : carbon disulfide, Cl : Chlorine. The significant results are written in bold.

Annexe 3 : Présentation des Odds Ratio par études – Activités professionnelles

Authors, year of publication, references	Association between IPF and occupation activity Reference : non-exposed	Adjustments / matched on
Iwai, 1994	<p>Results of CHI2 test : Higher percentages of IPF for workers as Laundry worker, barber, beautician, Painter, Production woodworker, Production metalworker (p-value <0.001)</p> <p>p-value is non-significant for company worker, teacher, lawyer, author, clergy, student, live- in renter, Artist, sculptor, photographer, doctor, pharmacist, nurse, midwife, physical therapist, Housewife, housekeeper, hotelkeeper, cook, shopkeeper, house- to- house salesperson, Driver, busguide, railwayworker, ship's crew, boilerman, other factory production worker, carpenter, door-and window-fitter, plasterer, farmer, forestry, livestock worker, fishery worker, miner, physical laborer, Occupation unknown, unemployed.</p>	Matched on sex, age (\pm 5 yr), and residential area.
Baumgartner, 2000	<p>Raising bird : OR 4,7 (1,6-14,1) Hairdressing : OR 4,4 (1,2-16,3) Stone cutting/polishing : OR : 3.9 (1.2-12.7) Farming : OR 1,60 (1,0-2,5)</p> <p>Auto/truck repair : OR 1,1 (0.6-1.9); Brake mechanic : OR : 1.2 (0.5-2.8); Building demolition OR : 1.0 (0.4-2.6); Carpentry or woodworking : OR : 1.4 (0.8-2.6) Chemical/petrochemical : OR : 2.0 (0.9-4.4); Insulation work : OR : 1.6 (0.7-3.4); Jewelry making : OR : 2.5 (0.5-12.5); Mining : OR : 1.7 (0.4-7.6); Painting : OR 1.3 (0.7-2.2); Pipe covering/insulation : OR : 1.1 (0.5-2.2) Printing : OR : 1.3 (0.5-3.5); Textile making : OR : 1.9 (0.5-7.8); Welding : OR : 1.6 (0.6-4.5)</p>	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
Hubbard, 2000	<p>Sheet metal workers : OR : 21.0 (3,47-141,9) Engineers : OR : 1.76 (0.19-16.5) ; Furnace men : OR : 0.51 (0.06-4.23); Machinist : OR : 0.72 (0.23-2.27); Fitters : OR : 0.93 (0.19-4.68) Electricians : OR : 5,50 (0,38-79,9)</p>	Matched on age, sex, region
Miyake, 2005	<p>Professional or technical : OR : 0.71 (0.23-2.25) ; Manager or official : OR : 4.26 (0.74-80.88); Clerical or related occupation : OR : 0.49 (0.22-1.08); Sales : OR : 1.29 (0.44-4.18); Service : OR : 1,02 (0,23-5,46); Protective service : OR : 0.33 (0.04-2.19); Farming, fishing or forestry : OR : 0,55 (0.16-1.89); Transport or communication : OR : 1.10 (0.19-8.73); Production : OR : 2.56 (0,91-8,54); Materials handling : OR : 0.46 (0.05-4.34) ; Construction or extraction : OR : 1.37 (0.42-4.44)</p>	Matched on age, sex, region Adjustment on smoking
Gustafson, 2007	<p>Grinding, polishing, milling or turning or other processing of metals : OR : 0.8 (0.43-1.44)</p>	Matched on age and sex Adjustment on smoking and the year of diagnosis
Pinheiro, 2008	<p>Wood buildings and mobile homes : PMR : 4,5 (1,2-11,6) et MOR : 5,3 (1,2-23,8) Metal mining : PMR : 2,4 (1,3-4,0) et MOR 2,2 (1,1-4,4) Fabricated structural metal products PMR :1,9 (1,1-3,1) et MOR 1,7 (1,0-3,1)</p>	Matched on age, sex, race and state of residence.
Awadalla, 2012	<p>-In men : Clerical OR 0.21 (0.02-0.52) Sales : OR : 0.11 (0.02-0.54) Carpentry or woodworking : OR : 2.56 (1.02-7.01) Chemical/petrochemical : OR : 6.47 (1.66-25.12) Farming : OR : 1.00 (0.44-2.28); Fishing : OR : 1.11 (0.22-5.60); Hairdressing : OR : 1.89 (0.15-22.87); Construction and building demolition : OR : 0.96 (0.39-2.37); Mechanics : OR : 0.96 (0.37-2.47); Painting : OR : 0.57 (0.20-1.62) Raising birds : OR : 3.37 (0.31-36.16) ; Textiles making : OR : 2.76 (0.45-15.57) -In women : Farming OR: 3.34 (1.17-10.12) Raising birds : OR 1.82 (1.03-3.85) Sales : OR : 0.35 (0.07-2.78) ; Fishing : OR : 0.52 (0.11-2.33) Hairdressing : OR : 1,01 (0.37-2.70) ; Carpentry or woodworking : OR : 3.48 (0.67-18.16) Chemical/petrochemical : OR : 2.06 (0.17-23.89) ; Textile making : OR : 0.63 (0.17-2.35); Housewife : OR : 0.77 (0.38-1.57)</p>	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
Kim, 2017	<p>Agriculture : OR : 4.50 (1.25-16.23) Metal, machinery-related trades : OR : 0.58 (0.11-3.26) Building construction/demolition : OR : 2.55 (0.51-12.85) Carpentry or woodworking : OR : 0.27 (0.04-2.0) Textile making/repair : OR : 2.18 (0.30-16.12) Leather processing : OR : 0.73 (0.02-27.14)</p>	Age, smoking
Paolocci, 2018	<p>Metallurgical and steel industry : OR : 4.80 (1.50-15.33) Farmers, vets, gardeners : OR :2.73 (1.47- 5.10) Construction workers : OR : 1.31 (0.58-2.98) Wood industry workers OR : 1.36(0.46-3.97)</p>	Adjustment on gender, age, and smoking

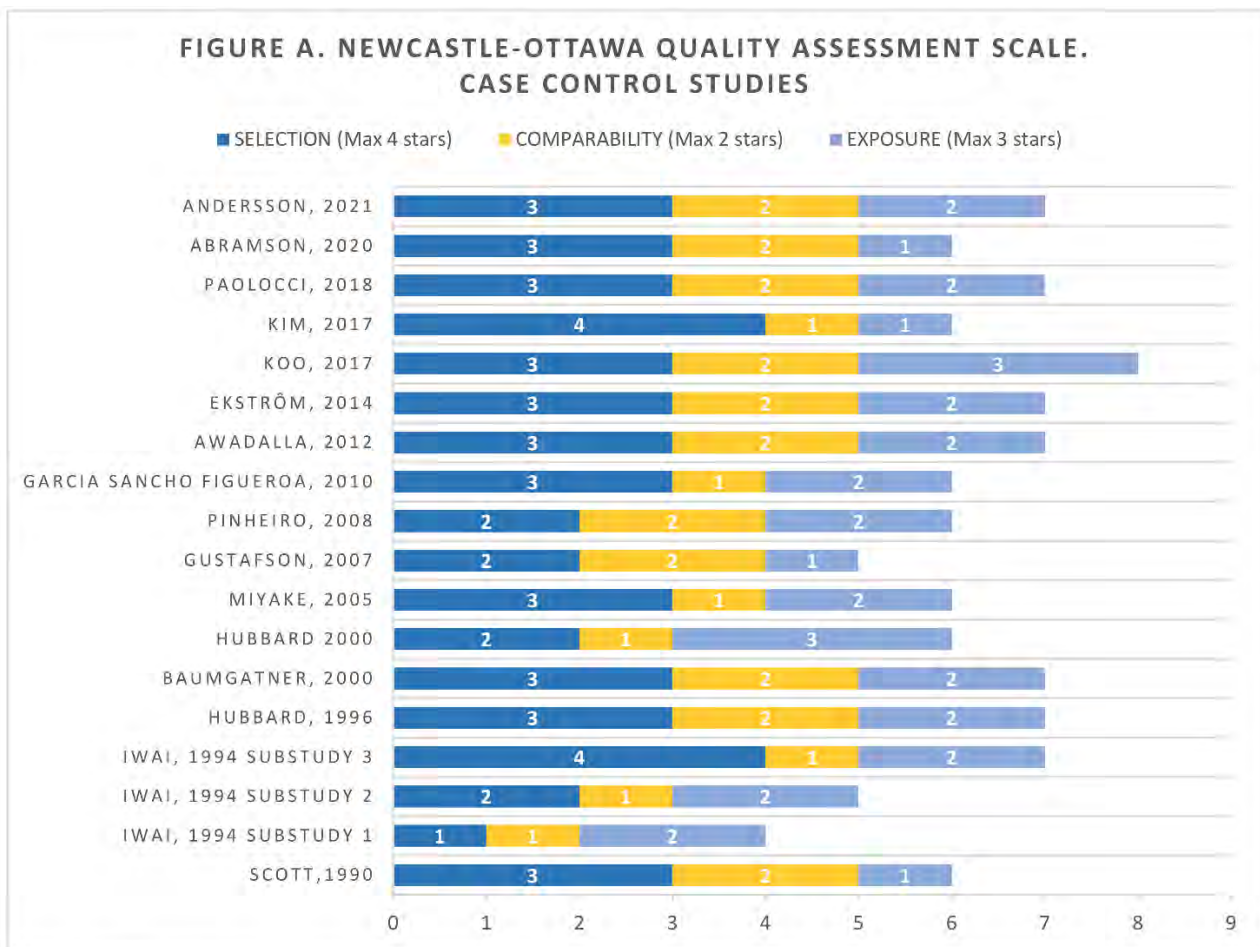
Footnotes: PMR: The Proportionate Mortality Ratio; MORs: Mortality Odd-ratio. The significant results are written in bold.

Annexe 4 : Présentation des Odds Ratio par études – Expositions environnementales

Authors, year of publication , references	Association between IPF and Type of environmental exposures Reference : non-exposed	Adjustments/ matched on
Scott, 1990	Wood fires : OR: 12.55 (1.40-114)	Matched on age and sex
Iwai, 1994	Residential area : Agriculture area : OR: 3.01 (1.29-7.43) with healthy controls and OR: 2.50 (0.86-6.40) with hospital controls. Agricultural chemicals: OR: 3.32 (1.22-9.05) with healthy controls and OR: 2.02 (0.77-5.34) with hospital controls. Factory area : OR: 1.99 (0.40-9.90) with healthy controls and OR: 1.50 (0.25-8.92) with hospital controls. Urban and polluted area : OR: 3.33 (1.26-8.79) with healthy controls and OR: 2.18 (0.74-6.48) with hospital controls.	Matched on sex, age (± 5 yr), and residential area.
Baumgartner, 2000	Wood fires : OR: 0.80 (0.4-1.60)	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
Miyake, 2005	Residential area : city : 1.35 (0.56-3.28), town or village OR :1 Any pets : OR : 0,94 (0,47-1,86) Birds : OR : 1.16 (0.47-3.03) Cats : OR : 1.24 (0.45-3.58) Dogs : OR : 0,85 (0.33-2.26) Hamsters : OR : 0.27 (0.03-1.8) Molds : Any place: OR : 0.98 (0.48-2.01), living room OR : 0,36 (0,10-1,20), bathroom: OR: 1,38 (0,39-2,82), kitchen: OR : 0.61 (0.24-1.57), closets : 1.25 (0.50-3.30)	Matched on age, sex, region Adjustment on smoking
Awadalla, 2012	Birds: OR: 3.49 (1,49-8,19) in men and OR: 3.86 (1.95-7.62) in women Cats : OR : 6.38 (1.59-25.56) in men and OR : 8.24 (1.80-37.70) in women Dogs : OR : 1.94 (0.61-6.12) in men and OR : 3.63 (0.75-17.56) in women Molds : 0,68 (0,30-1,45) in men and OR : 1,37 (0,71-2,36) in women Hair dyes : OR : 1.89 (0.15-22.87) in men and OR : 0.89 (0.34-2.31) in women.	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
Ekström, 2014	Birds : OR: 1.3(0.6-2.8)	Age, gender , year of diagnosis , smoking
Abramson, 2020	Indoor hot tub : OR : 1.00 (0.52-1.93) Water leaks/mould : OR : 0.91 (0.61-1.32) Down pillows/duonas : OR : 1.20 (0.94-1.52) Pigeons/parakeet/birds : OR : 0.54 (0.37-0.78) House/office damp : OR : 1.07 (0.62-1.85) Flooding history : OR : 0.56 (0.28-1.13) Standing water : OR : 0.51 (0.34-0.77) Potting soil/compost : OR : 0.71 (0.52-0.99) Reside/work on farm : OR : 0.78 (0.54-1.13) Farm animals : OR : 0.97 (0.68-1.39)	Matched on age, sex and state Adjusted for age, sex, state and tobacco smoking

Footnotes : The significant results are written in bold.

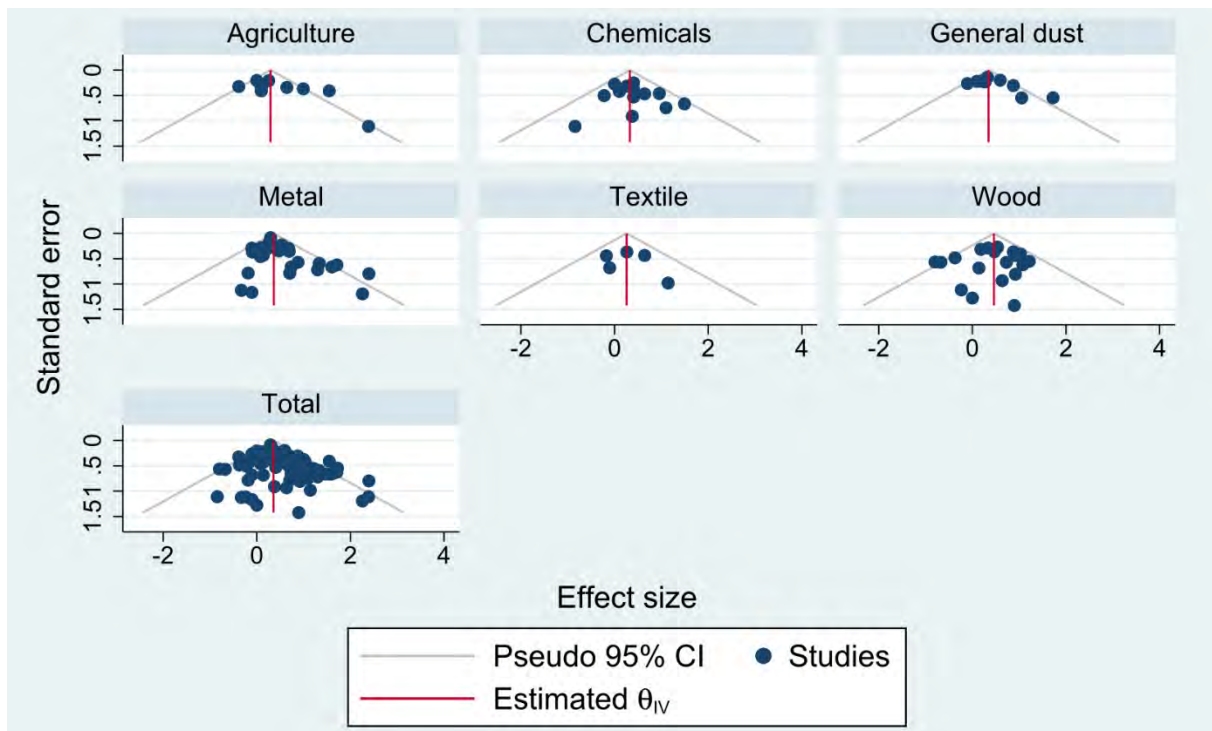
Annexe 5 : Echelle d'évaluation de la qualité Newcastle-Ottawa.



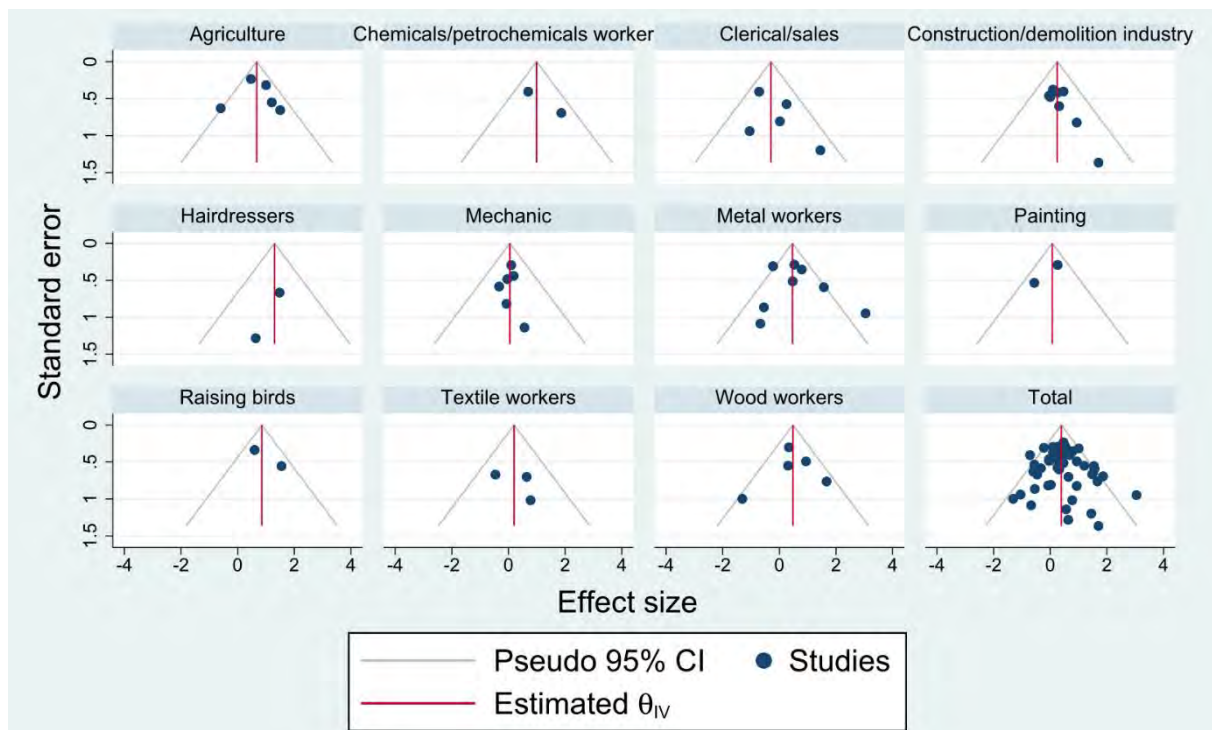
Footnotes :

1. Selection items : adequate case definition, representativeness of the cases, selection of controls, definition of controls.
2. Comparability of cases and controls.
3. Exposure items : methods of ascertainment, non-response rate

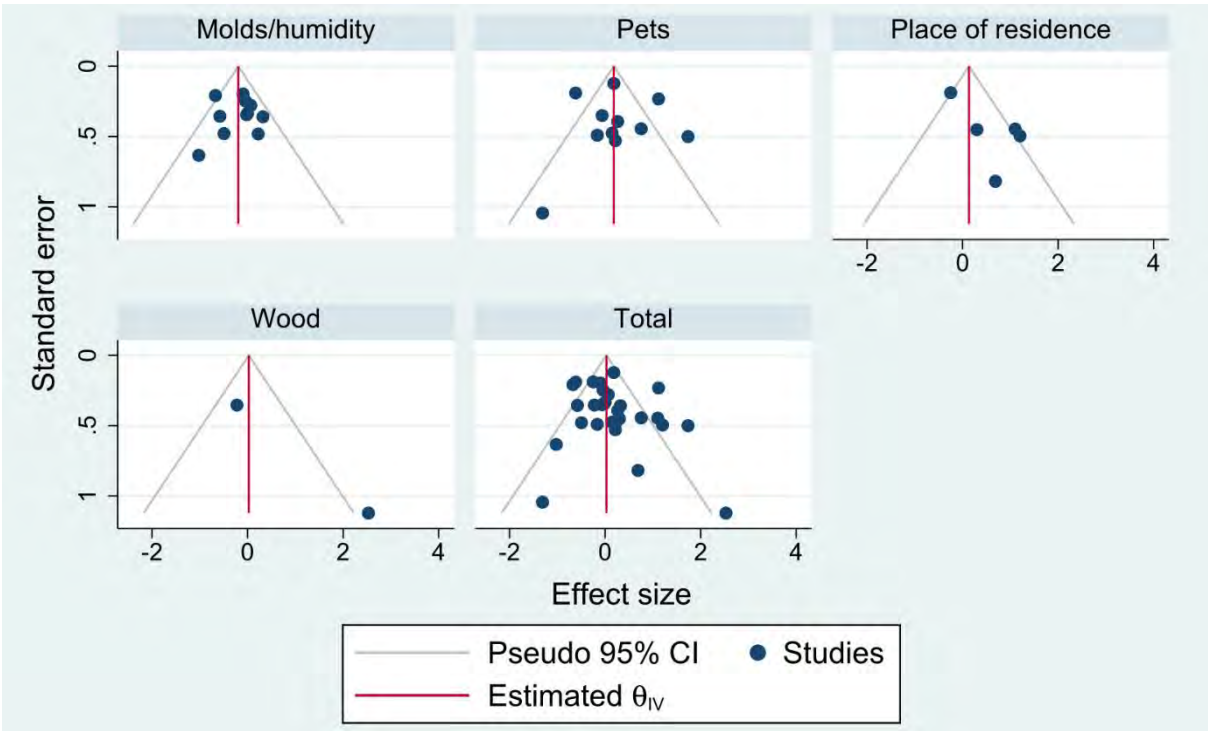
Annexe 6 : Funnel Plot – Expositions professionnelles et FPI.



Annexe 7 : Funnel Plot – Activités professionnelles et FPI



Annexe 8 : Funnel Plot – Expositions environnementales et FPI



Annexe 9 : Analyses de sensibilité – Expositions professionnelles

Sensitive analyses	K reports	OR	LCI	UCI	P-value
General dust					
NOS					
Moderate	6	1.25	0.94	1.67	0.13
High	4	1.47	1.04	2.07	0.03
Tobacco adjustment					
No	5	1.27	1.01	1.58	0.04
Yes	5	1.45	1.04	2.03	0.03
Diagnosis					
CFA	1	1.32	0.85	2.06	0.22
IPF	9	1.34	1.06	1.70	0.01
Diagnosis tools					
Death certificate	1	1.05	0.88	1.25	0.58
Clinical - radiology	7	1.36	1.01	1.81	0.04
Autopsy - biopsy	2	1.57	1.14	2.17	0.006
Control Type					
Non hospital (healthy workers)	9	1.36	1.07	1.71	0.01
Hospital (other lung disease)	1	1.20	0.78	1.85	0.41
Wood All					
NOS					
Moderate	4	1.21	0.71	2.06	0.49
High	6	1.38	1.01	1.90	0.04
Tobacco adjustment					
No	3	1.70	1.06	2.73	0.027
Yes	7	1.16	0.83	1.61	0.38
Diagnosis					
CFA	2	1.86	1.15	3.03	0.012
IPF	8	1.21	0.90	1.61	0.20
Diagnosis tools					
Death certificate	1	0.68	0.49	0.98	0.04
Clinical - radiology	8	1.58	1.19	2.09	0.002
Autopsy - biopsy	1	1.70	0.98	2.94	0.06
Control Type					
Non hospital (healthy workers)	8	1.21	0.91	1.61	0.18
Hospital (other lung disease)	2	2.74	1.34	5.58	0.006
Metal					
NOS					
Moderate	3	1.13	0.82	1.55	0.44
High	8	1.59	1.10	2.32	0.01
Tobacco adjustment					
No	5	1.27	1.10	1.147	0.002
Yes	6	1.87	1.16	3.00	0.01
Diagnosis					
CFA	2	1.54	1.02	2.30	0.04
IPF	9	1.43	0.99	2.08	0.06
Diagnosis tools					
Death certificate	1	1.08	0.44	2.65	0.86

Clinical - radiology	8	1.57	1.04	2.36	0.03
Autopsy - biopsy	2	1.32	1.12	1.55	0.001
Control Type					
Non hospital (healthy workers)	9	1.35	1.07	1.71	0.01
Hospital (other lung disease)	2	2.17	0.53	8.88	0.28
Agriculture dust					
NOS					
Moderate	6	1.30	0.61	2.76	0.49
High	3	2.37	1.14	4.91	0.02
Tobacco adjustment					
No	4	1.32	0.99	1.75	0.06
Yes	5	2.04	0.79	5.28	0.14
Diagnosis					
CFA	1	10.89	1.24	95.82	0.031
IPF	8	1.45	0.95	2.2	0.09
Diagnosis tools					
Death certificate	0	-	-	-	-
Clinical - radiology	9	1.60	0.93	2.77	0.089
Autopsy - biopsy	0	-	-	-	-
Control Type					
Non hospital (healthy workers)	8	1.67	0.91	3.09	0.10
Hospital (other lung disease)	1	1.29	0.86	1.93	0.21
Pesticides					
NOS					
Moderate	2	3.02	1.05	8.64	0.039
High	2	2.05	1.04	4.06	0.039
Tobacco adjustment					
No	2	2.31	1.03	5.18	0.04
Yes	2	2.40	0.84	6.90	0.11
Diagnosis					
CFA	0	-	-	-	-
IPF	4	2.30	1.30	4.08	0.004
Diagnosis tools					
Death certificate	0	-	-	-	-
Clinical - radiology	4	2.30	1.30	4.08	0.004
Autopsy - biopsy	0	-	-	-	-
Control Type					
Non hospital (healthy workers)	2	2.40	0.84	6.90	0.11
Hospital (other lung disease)	2	2.31	1.03	5.18	0.04
Solvents					
NOS					
Moderate	2	1.39	0.52	3.75	0.51
High	2	1.23	0.75	2.01	0.41
Tobacco adjustment					
No	2	1.03	0.66	1.62	0.89
Yes	2	1.51	0.81	2.81	0.19
Diagnosis					
CFA	0	-	-	-	-
IPF	4	1.20	0.81	1.78	0.36

Diagnosis tools						
Death certificate	0	-	-	-	-	-
Clinical - radiology	4	1.20	0.81	1.78	0.36	
Autopsy - biopsy	0	-	-	-	-	-
Control Type						
Non hospital (healthy workers)	3	1.27	0.74	2.18	0.38	
Hospital (other lung disease)	1	1.11	0.49	2.51	0.80	
Textile						
NOS						
Moderate	3	1.31	0.72	2.40	0.37	
High	2	1.27	0.57	2.82	0.56	
Tobacco adjustment						
No	2	1.09	0.63	1.89	0.76	
Yes	3	1.67	0.85	3.27	0.13	
Diagnosis						
CFA	1	0.90	0.24	3.41	0.87	
IPF	4	1.35	0.86	2.12	0.19	
Diagnosis tools						
Death certificate	0	-	-	-	-	-
Clinical - radiology	5	1.29	0.84	1.98	0.23	
Autopsy - biopsy	0	-	-	-	-	-
Control Type						
Non hospital (healthy workers)	4	1.49	0.91	2.43	0.11	
Hospital (other lung disease)	1	0.84	0.35	2.00	0.69	

Annexe 10 : Analyses de sensibilité – Activités professionnelles

Sensitive analyses	K reports	OR	LCI	UCI	P-value
Construction					
NOS					
Moderate	4	1.62	0.47	5.55	0.44
High	8	1.26	0.95	1.66	0.11
Tobacco adjustment					
No	5	1.47	0.70	3.11	0.31
Yes	7	1.25	0.82	1.91	0.30
Diagnosis					
CFA	0	-	-	-	-
IPF	12	1.31	0.89	1.94	0.17
Diagnosis tools					
Death certificate	1	5.30	1.19	23.60	0.029
Clinical - radiology	11	1.23	0.89	1.70	0.21
Autopsy - biopsy	0	-	-	-	-
Control Type					
Non hospital (healthy workers)	8	1.38	0.81	2.37	0.23
Hospital (other lung disease)	4	1.18	0.64	2.18	0.59
Industry					
NOS					
Moderate	10	1.40	0.76	2.60	0.28
High	9	1.64	1.02	2.63	0.04
Tobacco adjustment					
No	11	1.49	0.80	2.80	0.21
Yes	8	1.51	1.08	2.11	0.02
Diagnosis					
CFA	5	1.59	0.44	5.77	0.48
IPF	14	1.50	1.09	2.07	0.01
Diagnosis tools					
Death certificate	7	1.70	0.72	4.02	0.22
Clinical - radiology	12	1.42	0.97	2.08	0.07
Autopsy - biopsy	0	-	-	-	-
Control Type					
Non hospital (healthy workers)	16	1.53	1.03	2.27	0.03
Hospital (other lung disease)	3	1.52	0.38	6.19	0.55
Agriculture					
NOS					
Moderate	2	1.56	0.20	12.25	0.61
High	5	2.18	1.57	3.02	0.00
Tobacco adjustment					
No	3	1.57	0.56	4.38	0.39
Yes	4	2.37	1.59	3.53	0.000
Diagnosis					
CFA	0	-	-	-	-
IPF	7	2.22	1.30	3.80	0.004
Diagnosis tools					
Death certificate	0	-	-	-	-
Clinical - radiology	7	2.22	1.30	3.80	0.004

Autopsy - biopsy	0	-	-	-	-
Control Type					
Non hospital (healthy workers)	4	2.37	1.59	3.53	0.00
Hospital (other lung disease)	3	1.557	0.56	4.38	0.39
Service – sale					
NOS					
Moderate	4	0.90	0.43	1.89	0.78
High	3	1.60	0.40	6.46	0.51
Tobacco adjustment					
No	6	0.78	0.45	1.33	0.36
Yes	1	4.40	1.19	16.22	0.03
Diagnosis					
CFA	0	-	-	-	-
IPF	7	1.11	0.60	2.07	0.73
Diagnosis tools					
Death certificate	0	-	-	-	-
Clinical - radiology	7	1.11	0.60	2.07	0.73
Autopsy - biopsy	0	-	-	-	-
Control Type					
Non hospital (healthy workers)	1	4.40	1.19	16.22	0.03
Hospital (other lung disease)	6	0.78	0.45	1.33	0.36

Annexe 11 : Analyses de sensibilité – Expositions environnementales

Sensitive analyses	K reports	OR	LCI	UCI	P-value
NOS					
Moderate	20	0.89	0.65	1.21	0.45
High	9	1.95	1.32	2.89	0.001
Tobacco adjustment					
No	18	1.39	0.99	1.95	0.06
Yes	11	0.90	0.55	1.48	0.69
Diagnosis					
CFA	1	12.55	1.39	113.24	0.02
IPF	28	1.10	0.87	1.39	0.43
Diagnosis tools					
Death certificate	0	-	-	-	-
Clinical - radiology	25	1.04	0.77	1.41	0.78
Autopsy - biopsy	4	2.16	1.35	3.48	0.001
Control Type					
Non hospital (healthy workers)	14	1.09	0.71	1.69	0.69
Hospital (other lung disease)	15	1.23	0.86	1.78	0.26

Annexe 12 : Courrier de soumission de l'article.



Dear Yolande Esquirol,

Thank you for your submission.

Submission ID	224339078
Manuscript Title	IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: WHAT DO WE KNOW ABOUT THE ROLE OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL DETERMINANTS? A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND META ANALYSIS.
Journal	Toxicology and Environmental Health, Part B

You can check the progress of your submission, and make any requested revisions, on the Author Portal.

Thank you for submitting your work to our journal.

If you have any queries, please get in touch with UTEB-peerreview@journals.tandf.co.uk.

Kind Regards,

Toxicology and Environmental Health, Part B Editorial Office

Taylor & Francis is a trading name of Informa UK Limited, registered in England under no. 1072954.

Registered office: 5 Howick Place, London, SW1P 1W.

VII. Bibliographie

1. Chaussavoine A. Facteurs professionnels et fibrose pulmonaire idiopathique. 2018;(2018 TOU3 1615):161.
2. Gabillon C. Facteurs environnementaux et professionnels de la Fibrose Pulmonaire Idiopathique, revue de la littérature et mise en place d'un questionnaire pluridisciplinaire. 2021;132.
3. Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev.* 31 déc 2018;27(150):180077.
4. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J.* août 2017;50(2):1602419.
5. Centre de référence des Maladies pulmonaires rares. Fibrose pulmonaire idiopathique - protocole national de diagnostic et de soins [Internet]. Saint-Denis La Plaine; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278607/fr/fibrose-pulmonaire-idiopathique
6. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 13 mai 2017;389(10082):1941-52.
7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2011;183(6):788-824.
8. Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier J-F, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis – 2017 update. Full-length version. *Revue des Maladies Respiratoires.* oct 2017;34(8):900-68.
9. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2018;198(5):e44-68.
10. Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, Flaherty KR, Myers J, Raghu G, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *The Lancet Respiratory Medicine.* janv 2017;5(1):61-71.
11. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clinics in Chest Medicine.* 1 sept 2004;25(3):479-519.
12. Pneumotox » Pattern » I.g - Pulmonary fibrosis [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.pneumotox.com/pattern/view/8/I.g/pulmonary-fibrosis?page=1>

13. Kreuter M, Bendstrup E, Russell A-M, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med*. déc 2017;5(12):968-80.
14. Haute Autorité de Santé HAS. Santé et maintien en emploi : prévention de la désinsertion professionnelle des travailleurs [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2903507/fr/sante-et-maintien-en-emploi-prevention-de-la-desinsertion-professionnelle-des-travailleurs
15. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2015;192(2):e3-19.
16. Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 1 oct 2016;40:95-103.
17. Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, Kahn N, Müller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *European Respiratory Review* [Internet]. 30 sept 2019 [cité 22 mars 2021];28(153). Disponible sur: <https://err.ersjournals.com/content/28/153/190021>
18. Bajwah S, Ross JR, Peacock JL, Higginson IJ, Wells AU, Patel AS, et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic review of the literature. *Thorax*. 1 sept 2013;68(9):867-79.
19. Kohberg C, Andersen CU, Bendstrup E. Opioids: an unexplored option for treatment of dyspnea in IPF. *European Clinical Respiratory Journal*. 1 janv 2016;3(1):30629.
20. Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med*. 16 août 2014;14:139.
21. Song JW, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *European Respiratory Journal*. 1 févr 2011;37(2):356-63.
22. Morawiec E, Tillie-Leblond I, Pansini V, Salleron J, Remy-Jardin M, Wallaert B. Exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis treated with corticosteroids and cyclophosphamide pulses. *European Respiratory Journal*. 1 déc 2011;38(6):1487-9.
23. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Cyclophosphamide Added to Corticosteroid in the Treatment of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Placebo-controlled Randomized Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mars [cité 21 mars 2021]. Report No.: NCT02460588. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02460588>

24. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2011;183(4):431-40.
25. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. 2016;194(3):11.
26. Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, Tabèze L, Pradère P, Crestani B. Familial pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir*. avr 2015;32(4):413-34.
27. Abramson MJ, Murambadoro T, Alif SM, Benke GP, Dharmage SC, Glaspole I, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Australia: case–control study. *Thorax*. oct 2020;75(10):864-9.
28. Paolocci G, Folletti I, Torén K, Ekström M, Dell’Omo M, Muzi G, et al. Occupational risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Southern Europe: a case-control study. *BMC Pulm Med*. déc 2018;18(1):75.
29. Park Y, Ahn C, Kim T-H. Occupational and environmental risk factors of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. déc 2021;11(1):4318.
30. Andersson M, Blanc PD, Torén K, Järholm B. Smoking, occupational exposures, and idiopathic pulmonary fibrosis among Swedish construction workers. *Am J Ind Med*. avr 2021;64(4):251-7.
31. Bellou V, Belbasis L, Evangelou E. Tobacco Smoking and Risk for Pulmonary Fibrosis. *Chest*. sept 2021;160(3):983-93.
32. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juin 2019;199(11):1312-34.
33. Taskar VS. Is Idiopathic Pulmonary Fibrosis an Environmental Disease? *Proceedings of the American Thoracic Society*. 1 juin 2006;3(4):293-8.
34. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 21 juill 2009;339(jul21 1):b2535-b2535.
35. Stroup DF. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology A Proposal for Reporting. *JAMA*. 19 avr 2000;283(15):2008.
36. Wells G. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2016. Disponible sur: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

37. Harris JM, Cullinan P, Mc Donald JC. Occupational Distribution and Geographic Clustering of Deaths Certified To Be Cryptogenic Fibrosing Alveolitis in England and Wales. *Chest*. févr 2001;119(2):428-33.
38. Lee SH, Kim DS, Kim YW, Chung MP, Uh ST, Park CS, et al. Association Between Occupational Dust Exposure and Prognosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. févr 2015;147(2):465-74.
39. Awadalla NJ, Hegazy A, Elmetwally RA, Wahby I. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Egypt: a multicenter case-control study. *Int J Occup Environ Med*. juill 2012;3(3):107-16.
40. García-Sancho Figueroa MaC, Carrillo G, Pérez-Padilla R, Fernández-Plata MaR, Buendía-Roldán I, Vargas MH, et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respiratory Medicine*. févr 2010;104(2):305-9.
41. Gustafson T, Dahlman-Höglund A, Nilsson K, Ström K, Tornling G, Torén K. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*. oct 2007;101(10):2207-12.
42. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *The Lancet*. févr 1996;347(8997):284-9.
43. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. sept 1994;150(3):670-5.
44. Koo J-W, Myong J-P, Yoon H-K, Rhee CK, Kim Y, Kim JS, et al. Occupational exposure and idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre case-control study in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1 janv 2017;21(1):107-12.
45. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg*. avr 2005;49(3):259-65.
46. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ*. 3 nov 1990;301(6759):1015-7.
47. Kim SY, Kang DM, Lee HK, Kim KH, Choi J. Occupational and Environmental Risk Factors for Chronic Fibrosing idiopathic Interstitial Pneumonia in South Korea. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*. nov 2017;59(11):e221-6.
48. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, Stidley CA, Hunt WC, Colby TV, et al. Occupational and Environmental Risk Factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Multicenter Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology*. 15 août 2000;152(4):307-15.

49. Ekström M, Gustafson T, Boman K, Nilsson K, Tornling G, Murgia N, et al. Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *BMJ Open*. janv 2014;4(1):e004018.
50. Pinheiro GA, Antao VC, Wood JM, Wassell JT. Occupational Risks for Idiopathic Pulmonary Fibrosis Mortality in the United States. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. avr 2008;14(2):117-23.
51. Hubbard R, Cooper M, Antoniak M, Venn A, Khan S, Johnston I, et al. Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *Lancet*. 5 févr 2000;355(9202):466-7.
52. Chauvin P, Kerjouan M, Jégo P, Jouneau S, Lescoat A. Mise au point : pneumopathies d'hypersensibilité. *La Revue de Médecine Interne*. nov 2021;42(11):772-80.
53. Walters GI. Occupational exposures and idiopathic pulmonary fibrosis. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. avr 2020;20(2):103-11.
54. Morell F, Villar A, Montero M-Á, Muñoz X, Colby TV, Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. nov 2013;1(9):685-94.
55. Asif M. Sustainability of timber, wood and bamboo in construction. In: *Sustainability of Construction Materials* [Internet]. Elsevier; 2009 [cité 31 janv 2022]. p. 31-54. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781845693497500023>
56. Demers PA, Teschke K, Kennedy SM. What to do about softwood? A review of respiratory effects and recommendations regarding exposure limits. *Am J Ind Med*. avr 1997;31(4):385-98.
57. Hancock DG, Langley ME, Chia KL, Woodman RJ, Shanahan EM. Wood dust exposure and lung cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. déc 2015;72(12):889-98.
58. Bornholdt J, Saber AT, Sharma AK, Savolainen K, Vogel U, Wallin H. Inflammatory response and genotoxicity of seven wood dusts in the human epithelial cell line A549. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. août 2007;632(1-2):78-88.
59. Pylkkänen L, Stockmann-Juvala H, Alenius H, Husgafvel-Pursiainen K, Savolainen K. Wood dusts induce the production of reactive oxygen species and caspase-3 activity in human bronchial epithelial cells. *Toxicology*. août 2009;262(3):265-70.
60. Maatta J, Luukkonen R, Husgafvel-Pursiainen K, Alenius H, Savolainen K. Comparison of hardwood and softwood dust-induced expression of cytokines and chemokines in mouse macrophage RAW 264.7 cells. *Toxicology*. 20 janv 2006;218(1):13-21.
61. Ojima J. Generation rate and particle size distribution of wood dust by handheld sanding operation. *Jrnl of Occup Health*. nov 2016;58(6):640-3.

62. Pędzik M, Stuper-Szablewska K, Sydor M, Rogoziński T. Influence of Grit Size and Wood Species on the Granularity of Dust Particles during Sanding. *Applied Sciences*. janv 2020;10(22):8165.
63. Courtois B, Sageot H, Heisel E. Produits de traitement du bois - Composition, dangers, mesures de prévention. mars 2006;(ED 981):12.
64. Sesé L, Nunes H, Cottin V, Sanyal S, Didier M, Carton Z, et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. févr 2018;73(2):145-50.
65. Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *European Respiratory Journal*. 1 avr 2014;43(4):1124-31.
66. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environment International*. mars 2017;100:1-31.
67. Dimitroulopoulou C, Ashmore MR, Hill MTR, Byrne MA, Kinnersley R. INDAIR: A probabilistic model of indoor air pollution in UK homes. *Atmospheric Environment*. oct 2006;40(33):6362-79.
68. Lejeune D. La traçabilité des expositions professionnelles. *Inspection générale des affaires sociales*. oct 2008;
69. Johannson KA, Barnes H, Bellanger A-P, Dalphin J-C, Fernández Pérez ER, Flaherty KR, et al. Exposure Assessment Tools for Hypersensitivity Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Annals ATS*. déc 2020;17(12):1501-9.
70. Exposures [Internet]. hpLung. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.hplung.com/>
71. Le dossier médical en santé au travail [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2009. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_757826/fr/le-dossier-medical-en-sante-au-travail
72. Méthodologie de mise à jour d'un thésaurus des expositions professionnelles - Article de revue - INRS [Internet]. 2021 [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TM%2065>

Occupational and environmental determinants in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic literature review and meta-analysis.

Abstract:

Idiopathic pulmonary fibrosis is a rare and serious chronic disease. The role of occupational and environmental exposures in this pathology remains to be clarified. The first part of this work recalls the definitions of the disease, the epidemiology, the treatments and the main suspected etiologies. We then present meta-analyses based on results of a systematic literature review on IPF and occupational and environmental exposures. Finally, a discussion is proposed as well as an opening on the implications in Occupational Health practice and on the exposure collection methods.

Keywords: occupational health, idiopathic pulmonary fibrosis, occupation, environment, work.

Discipline administrative : Occupational Health

Déterminants professionnels et environnementaux de la fibrose pulmonaire idiopathique : revue systématique de la littérature et méta-analyse.

Résumé :

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie chronique rare et grave. Le rôle des expositions professionnelles et environnementales dans cette pathologie reste à préciser. Une première partie de ce travail rappelle les définitions de la maladie, l'épidémiologie, les traitements puis les principales étiologies suspectées. Par la suite nous présentons des méta-analyses réalisées à partir des résultats d'une revue systématique de la littérature portant sur la FPI et les expositions professionnelles et environnementales. Pour finir, une discussion est proposée ainsi qu'une ouverture sur les implications en pratique de Santé au Travail et sur les méthodes de recueil des expositions.

Mots-Clés : médecine du travail, fibrose pulmonaire idiopathique, exposition professionnelle, environnement, travail

Discipline administrative : Médecine du Travail

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr ESQUIROL Yolande

Thèse soutenue à Toulouse le 4 avril 2022