

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1615

**THÈSE**

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

Présentée et soutenue publiquement

par

**Alizée CHAUSSAVOINE**

le 19/10/2018

**FACTEURS PROFESSIONNELS ET**  
**FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE**

Directeur de thèse : Dr Yolande ESQUIROL

**JURY**

Monsieur le Professeur SOULAT Jean Marc	Président
Monsieur le Professeur DIDIER Alain	Assesseur
Madame la Professeur BALDI Isabelle	Assesseur
Monsieur le Professeur DRUET-CABANAC Michel	Assesseur
Madame le Docteur ESQUIROL Yolande	Suppléant
Madame le Docteur VERDUN-ESQUER Catherine	Invité



FACULTE DE MEDECINE PURPAN

**FACTEURS PROFESSIONNELS ET  
FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE**

---

RESUME :

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) fait partie de la famille des pathologies pulmonaires interstitielles. Bien que le nom suggère qu'il n'y a pas de cause connue, il se pose la question du rôle des agents environnementaux et professionnels dans cette pathologie. Après avoir fait un point sur l'épidémiologie et la pathogénie de cette maladie, nous avons fait une revue de la bibliographie recensant les facteurs de risques professionnels et environnementaux pouvant être potentiellement liés à la FPI. Un article en anglais est proposé. Par la suite, une analyse rétrospective analysant les données des courriers de patients vus en consultation de pneumologie au CHU de Toulouse a été réalisée, dans le but de rechercher ces mêmes facteurs. Enfin, un questionnaire a été réalisé dans le but de mettre en place une consultation pluridisciplinaire de pneumologie et de pathologies professionnelles.

---

TITRE EN ANGLAIS : Occupational factors and idiopathic pulmonary fibrosis

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique : santé et médecine du travail

---

MOTS-CLÉS : médecine du travail, fibrose pulmonaire idiopathique, facteurs de risques professionnels, travail, environnement

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

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

---

Directeur de thèse : Dr Esquirol Yolande

---

## **OCCUPATIONAL FACTORS AND IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS**

---

### **ABSTRACT :**

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a specific form of chronic interstitial lung disease. Even if the name suggests there is no cause, the role of occupational and environmental factors can be questioned. Thus, we updated a review of literature that identifies occupational and environmental factors that can be linked to IPF. An article in English was written. Moreover, we analyzed in retrospect, reports of patients seen in pneumologia consultations in Toulouse teaching hospital, to look for these same factors. Then, we created a questionnaire to set up a multidisciplinary consultation of pneumology and occupational health. It will aim at refining the knowledge of occupational and environmental causes in IPF.

---

**KEY WORDS :** occupational health, idiopathic pulmonary fibrosis, occupational factors, work, environment

---

TABLEAU du PERSONNEL HU  
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. FOURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BEGOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. FLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHE Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

# FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

<p>M. ADOUE Daniel (C.E) M. AMAR Jacques M. ATTAL Michel (C.E) M. AVET-LOISEAU Hervé Mme BEYNE-RAUZY Odile M. BIRMES Philippe M. BLANCHER Antoine M. BONNEVIALLE Paul M. BOSSAVY Jean-Pierre M. BRASSAT David M. BROUCHET Laurent M. BROUSSET Pierre (C.E) M. CARRIE Didier (C.E) M. CHAUVEAU Dominique M. CHOLLET François (C.E) M. DAHAN Marcel (C.E) M. DE BOISSEZON Xavier M. DEGUINE Olivier M. DUCOMMUN Bernard M. FERRIERES Jean M. FOURCADE Olivier M. GEERAERTS Thomas M. IZOPET Jacques (C.E) Mme LAMANT Laurence M. LANG Thierry (C.E) M. LANGIN Dominique M. LAUQUE Dominique (C.E) M. LAUWERS Frédéric M. LIBLAU Roland (C.E) M. MALAUAUD Bernard M. MANSAT Pierre M. MARCHOU Bruno (C.E) M. MAZIERES Julien M. MOLINIER Laurent M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) Mme MOYAL Elisabeth Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) M. OLIVES Jean-Pierre (C.E) M. OSWALD Eric M. PARIENTE Jérémie</p>	<p>Médecine Interne, Gériatrie Thérapeutique Hématologie Hématologie, transfusion Médecine Interne Psychiatrie Immunologie (option Biologique) Chirurgie Orthopédique et Traumatologie. Chirurgie Vasculaire Neurologie Chirurgie thoracique et cardio-vascul Anatomie pathologique Cardiologie Néphrologie Neurologie Chirurgie Thoracique et Cardiaque Médecine Physique et Réadapt Fonct. Oto-rhino-laryngologie Cancérologie Epidémiologie, Santé Publique Anesthésiologie Anesthésiologie et réanimation Bactériologie-Virologie Anatomie Pathologique Biostatistiques et Informatique Médicale Nutrition Médecine Interne Anatomie Immunologie Urologie Chirurgie Orthopédique Maladies Infectieuses Pneumologie Epidémiologie, Santé Publique Pharmacologie Cancérologie Gériatrie Pédiatrie Bactériologie-Virologie Neurologie</p>	<p>Mme BONGARD Vanina M. BONNEVIALLE Nicolas M. BUREAU Christophe M. CALVAS Patrick M. CARRERE Nicolas Mme CASPER Charlotte M. CHAIX Yves Mme CHARPENTIER Sandrine M. COGNARD Christophe M. FOURNIE Bernard M. FOURNIÉ Pierre M. GAME Xavier M. LAROCHE Michel M. LEOBON Bertrand M. LOPEZ Raphael M. MARX Mathieu M. MAS Emmanuel M. OLIVOT Jean-Marc M. PARANT Olivier M. PAYRASTRE Bernard M. PERON Jean-Marie M. PORTIER Guillaume M. RONCALLI Jérôme Mme SAVAGNER Frédérique M. SOL Jean-Christophe</p>	<p>Epidémiologie Chirurgie orthopédique et traumatologique Hépto-Gastro-Entéro Génétique Chirurgie Générale Pédiatrie Pédiatrie Thérapeutique, méd. d'urgence, addict Neuroradiologie Rhumatologie Ophtalmologie Urologie Rhumatologie Chirurgie Thoracique et Cardiaque Anatomie Oto-rhino-laryngologie Pédiatrie Neurologie Gynécologie Obstétrique Hématologie Hépto-Gastro-Entérologie Chirurgie Digestive Cardiologie Biochimie et biologie moléculaire Neurochirurgie</p>
<p>M. PARINAUD Jean (C.E) M. PAUL Carle M. PAYOUX Pierre M. PERRET Bertrand (C.E) M. RASCOL Olivier (C.E) M. RECHER Christian M. RISCHMANN Pascal M. RIVIERE Daniel (C.E) M. SALES DE GAUZY Jérôme M. SALLES Jean-Pierre M. SANS Nicolas Mme SELVES Janick M. SERRE Guy (C.E) M. TELMON Norbert M. VINEL Jean-Pierre (C.E)</p>	<p>Biol. Du Dévelop. et de la Reprod. Dermatologie Biophysique Biochimie Pharmacologie Hématologie Urologie Physiologie Chirurgie Infantile Pédiatrie Radiologie Anatomie et cytologie pathologiques Biologie Cellulaire Médecine Légale Hépto-Gastro-Entérologie</p>	<p><b>P.U. Médecine générale</b> M. OUSTRIC Stéphane</p>	<p>Médecine Générale</p>
		<p><b>P.U. Médecine générale</b> M. MESTHÉ Pierre</p>	<p>Médecine Générale</p>
		<p><b>P.A Médecine générale</b> POUTRAIN Jean-Christophe</p>	<p>Médecine Générale</p>

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

**Doyen : E. SERRANO**

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

**P.U. - P.H.**

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention		
M. GROULEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique		
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	P.U. Médecine générale	
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. KAMAR Nassim	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
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		

Professeur Associé de Médecine Générale  
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.  
Pr WOISARD Virginie

**M.C.U. - P.H.**

**M.C.U. - P.H**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
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 ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
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
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROLO Yolande	Médecine du travail
Mme EVRRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie

M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Française	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Française	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

## **REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY**

Merci au Professeur Soulat, pour votre implication auprès des internes et pour notre spécialité. Merci de m'avoir permis de réaliser des cours auprès des infirmières. Cela a été une des expériences les plus motivantes et enrichissantes de mon internat.

Merci au Professeur Baldy, au Professeur Druet Cabanac, au Professeur Didier et au Docteur Verdun-Esquer d'avoir accepté de faire partie du jury et de juger ce travail.

Merci au Professeur Didier, au Docteur Leborgne-Krams et au Docteur Prevot de m'avoir permis d'accéder aux dossiers des patients.

Merci au Docteur Yolande Esquirol d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Merci pour ton aide et le temps passé sur ce travail.

## REMERCIEMENTS

### A MA FAMILLE

**A mes parents**, pour leur soutien sans faille dans ma vie professionnelle et personnelle. Merci de m'avoir toujours fait confiance et suivi dans mes choix.

**Papa**, comment ne pas t'admirer ? Toi qui es capable de tout comprendre et de retenir rien qu'en observant ? Tu m'as montré l'importance du travail, de l'honnêteté et d'être juste. Tu m'as également transmis ta passion pour la mer et l'océan ! Quoi de mieux que de n'avoir qu'à penser à border efficacement sa voile ? Merci pour tous les moments de complicité passés à tes côtés.

**Maman**, merci pour ton écoute inégalable et si importante lors de toutes ces années, pour ta patience, ta douceur et les valeurs de tolérance que tu m'as transmises. Merci pour tout ce temps passé à nous amener à droite et à gauche pour qu'on puisse s'épanouir également dans nos loisirs. Comment ne pas essayer de suivre ton exemple ? Merci pour tous ces moments de joie passés ensemble.

**Laurent**, mon grand frère ! Merci pour m'avoir montré la voie ! Merci pour ton entraide durant toutes ces années ! Merci pour ta complicité et ta bienveillance !

**Vincent**, mon petit frère ! Merci de m'avoir supportée ! Petite, je te forçais déjà à jouer au médecin ! Merci également pour ces moments sportifs passés avec toi au tennis et à l'aïkido !

**Mamie Bény**, ma petite mamie. Que serait une réunion de famille sans chanter un « tralalalère » ? Merci pour cette joie que tu nous communique, pour ta douceur et aussi pour ton franc parlé que j'aime tellement car souvent si juste ! Merci pour ces belles valeurs que tu m'as transmises au fil des années !

**Papy Bény**, que d'émotions en écrivant ces lignes... tu étais si fier en inscrivant deux petits enfants à la fac de médecine... et me voilà en train d'écrire les derniers mots de ma thèse en pensant à toi. Ton courage et ta persévérance resteront un exemple. Merci pour ton regard plein de malice, de sagesse et de bonheur quand on se retrouvait.

**Mémé**, je me rappelle encore de ce jour où, me regardant avec tes beaux yeux bleus, tu me demandais ce que voulais faire comme métier. Nous y voilà... Merci pour ta tendresse.

**Papy Xavier**, je ne t'ai malheureusement peu connu mais je suis sûre que tu n'es pas pour rien dans la valeur du travail qui m'a été transmise ! J'espère que tu serais fier du chemin accompli !

**Mamyvette**, tes pulls m'auront permis un certain temps de lutter contre le froid des bibliothèques ! Merci pour ta créativité !

**Maud**, merci d'avoir fait de Laurent un homme épanoui et pour les moments passés ensemble.

**Christel**, merci de colorer la vie de Vincent !

**Mes nièces**, mes petites Moïra et Jeanne, plein de belles choses vous attendent !

**Mes cousins**, merci pour ces incroyables réunions de famille ponctuées par des parties de crash team racing, de jeux de cartes et de matchs de foot endiablés ! Marie et Erika, on aura finalement bien tenu face à cette bande de garçons et ça nous aura forgé le caractère !

**Laurie**, ma cousine et filleule : garde ton beau sourire si communicatif ! Hasta luego en España !

**Corentin, mon cousin**, quels beaux moments passés avec toi lors des stages de catamaran !

**Mes oncles et mes tantes**, merci pour ces belles réunions de familles qui nous permettent d'avoir de beaux souvenirs ensemble !

**Laurence, Christophe et Elise**, merci pour me faire partager vos récits de voyage et de m'avoir si souvent accueillie chaleureusement chez vous ! Finalement, vous faites à chaque fois partie un peu de mes périples !

**Maryvonne, Maï**, merci pour ta gentillesse et ton élégance de tous les jours.

**Voine, tonton Alexandre**, tous les récits devraient commencer par « tiens toi bien » ! Merci pour tes nombreuses histoires, ton goût d'apprendre et de partager, ton intelligence et ton grand cœur. En écrivant ces lignes, ton rire si communicatif chante à mes oreilles.

**Gwen, Françoise, Marie, François**, comment décrire ces moments passés avec vous sur Groix ? L'image de foulards colorés aux fenêtres de cette petite maison aux volets bleus à notre arrivée et à notre départ reste gravée. Merci pour vos sourires !

## A MES AMIS :

**Amis et co-internes** : Julie, Betty, Stéphanie, Flora, Lorraine, Claire, Jérôme, Bassam, Thibault ...: Ne vous inquiétez pas vous aurez toujours un petit message pour une sortie rando, canyoning, ski ou raquettes ! Merci pour les moments passés avec vous !

**Mathilde** : quelle chance de t'avoir eu comme co-interne pour pouvoir se soutenir ! Maintenant, à nous les sorties en montagne !

**Cecilia** : merci de m'avoir fait découvrir avec bonheur les Pyrénées. J'attends avec impatience la prochaine rando avec toi, Jérémie et la petite Emma !

**Marianne** : 1<sup>er</sup> jour à Toulouse et 1<sup>ere</sup> rencontre de ma co interne parisienne ! Merci pour tous ces moments passés ensemble ! A l'internat, aux bars tapas, aux restos, et à la montagne ! Car tout ça, on ne le dira jamais assez, c'était quand même « pas mal » !

**Venaig** : déjà 3 voyages partagés en Asie, dont le dernier au Laos si magnifique ! A nous la Bolivie et le Chili !

**Mathilde** : Espero que hablas muy bien Español... Vamos en America del Sur !

**Alizée Lecadet**: mon homonyme préférée ! Merci pour ta douceur et ta compréhension !

**Mes co externes et amis** : Banban, Dan, Gros, Tinmar, Eulalie, Tabard, Anne : merci pour ces années passées avec vous dans ces magnifiques amphis au sous-sol du CHU de Caen !

**A Marco**, car aller « Chez Marco » le midi était devenu une habitude ! Merci pour ton sourire et ta bonne humeur qui était si appréciable entre 2 révisions.

**Mes amis du BAT** (Badminton Athletic Tarbais) : « cœur et corps » for always ! Merci de m'avoir permis de découvrir le badminton à vos côtés et de vos précieux conseils pour essayer de m'améliorer ! Merci pour cette bonne humeur que vous arrivez si bien à transmettre !

## **A TOUS CEUX RENCONTRES AU TRAVAIL**

**Aux médecins rééducateurs**: Merci à Thomas Van Den Bossche pour m'avoir accompagné au premier stage de mon internat avec pédagogie et bienveillance. Merci à Pascal Barbazanges et Emilie Braley pour votre bonne humeur, vos valeurs et votre pédagogie. Merci à Evelyne Castel Lacanal pour ton soutien et ton éthique si importante lors de ce stage au CHU.

**Merci aux patients de rééducation** qui m'ont donné des leçons de vie incroyables.

**Les équipes de médecine du travail** : Merci à toutes les équipes de médecine du travail qui m'ont permis d'évoluer dans ce métier, tout particulièrement à l'équipe de l'ASMT à Tarbes qui a dû me supporter pendant deux stages. Merci à mes tutrices Virginie Roig, Drissia Habbouba, Brigitte Lacapère, Anne Maurer et Dominique Aribat-Broussit pour leurs aides précieuses et à tous les autres médecins.

**Manon MISRAHI** : merci de m'avoir fait découvrir le monde de la psychiatrie !

**L'Equipe de l'ASTI** : Merci à cette belle équipe qui m'a fait découvrir les actions en milieu de travail et m'a fait confiance pour donner des cours aux IDEST.

Merci aux infirmières, aides soignantes, assistantes, secrétaires, préventeurs, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, assistantes sociales, psychologues et à toutes les personnes que j'ai pu croiser dans les services et qui m'ont aidé et transmis leur savoir.

**Merci à tous ceux qui m'ont aidée, fait grandir, fait avancer depuis ces 30 belles années !**

## *JOURNÉE D'ÉTÉ*

*Être à l'ombre de sa maison*

*Respirer la belle saison*

*Et sentir la brise câline*

*Les yeux fixés sur la colline*

*Revoir l'instant où chaque fleur*

*Ouvre sans pudeur sa corolle*

*Pour accueillir comme une obole*

*Cette bienfaisante chaleur*

*Oùir le concert interminable*

*Des grillons, des oiseaux chanteurs*

*Entrevoir ce couple d'acteurs*

*Siffler tour à tour dans l'érable*

*Goûter ces instants de bonheur*

*C'est de la vie, un privilège*

*Loïn de la ville et des honneurs*

*L'être est pris dans un sortilège*

*RV Vigor*

Papy, Je te dédie cette thèse.

## TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>17</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES</b> .....	<b>19</b>
<b>I) INTRODUCTION</b> .....	<b>21</b>
<b>II) DEFINITION</b> .....	<b>22</b>
1) LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID) .....	22
2) LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI) .....	24
a) La clinique.....	25
b) Les examens complémentaires .....	25
c) Les diagnostics différentiels .....	29
d) Evolution des définitions.....	30
e) Anciens critères diagnostiques (2001) .....	30
f) Critères diagnostiques de 2011.....	31
g) Diagnostic de la FPI : en résumé.....	33
h) Evolution.....	33
i) Exacerbations aiguës .....	34
j) Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et FPI.....	35
k) Reflux gastro œsophagien (RGO) et FPI .....	35
l) FPI et emphysème .....	35
m) FPI et cancer .....	36
n) Maladie thrombo embolique veineuse.....	36
o) Critères pronostiques plus favorables.....	36
p) Critères de mauvais pronostic.....	37
q) Traitement.....	37
r) Décès .....	39
C) CODAGE.....	39
<b>III) PATHOGENIE DE LA FPI</b> .....	<b>41</b>
1) INTRODUCTION .....	41
2) MECANISME DU PROCESSUS FIBROTIQUE .....	42
3) L’AUTO IMMUNITE .....	45
4) L’ INFLAMMATION .....	45
5) LES INFECTIONS .....	46
6) MECANISME ANTI OXYDANT.....	46
7) AGENTS ENVIRONNEMENTAUX .....	47

8) CARACTERISTIQUES ANATOMIQUES /PHYSIOLOGIQUES.....	49
9) GENETIQUE.....	49
10) L'AGE .....	50
11) CONSEQUENCE SUR LE DIAGNOSTIC ET LES TRAITEMENTS.....	51
<b>III) EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>52</b>
1) DEFINITIONS UTILISEES .....	54
2) PREVALENCE :.....	58
3) INCIDENCE .....	58
4) CONCLUSION SUR L'EPIDEMIOLOGIE.....	59
5) DIFFERENCE HOMMES/FEMMES.....	62
6) MORTALITE.....	62
7) VARIATIONS GEOGRAPHIQUES .....	64
8) FPI FAMILIALE .....	65
9) AGE .....	65
10) COMORBIDITES.....	65
<b>V) RESULTATS BIBLIOGRAPHIQUES RECENSANT LES FACTEURS PROFESSIONNELS ET ENVIRONNEMENTAUX.....</b>	<b>66</b>
1) EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES A DES AGENTS POTENTIELLEMENT PATHOGENES.....	68
a) FPI et exposition aux poussières sans spécificité .....	68
b) FPI et poussières de bois .....	69
c) FPI et poussières de métal .....	70
d) Poussières d'origine animale ou oiseaux .....	70
e) Poussières minérales.....	71
f) Les produits chimiques.....	71
g) Les insecticides/pesticides .....	71
h) Les autres expositions professionnelles.....	71
2) EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES PAR CATEGORIES PROFESSIONNELLES ET FPI .....	72
a) Les métiers agricoles / éleveurs de bétail ou d'oiseaux.....	72
b) Métiers du bois.....	73
a) Métiers des métaux.....	74
c) Le métier de coiffeur .....	74
d) Travail dans la chimie/pétrochimie .....	75
e) Peintre .....	75
f) Les métiers du Bâtiment.....	75
g) Les métiers de l'administration et de la vente.....	75

3)	EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES .....	76
a)	La poussière provenant des feux de bois .....	76
a)	Oiseaux .....	76
b)	Chats et chiens .....	76
c)	Le lieu de vie .....	76
d)	Tabagisme passif .....	77
<b>VI)</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>78</b>
1)	CHOIX DES TEMOINS .....	78
2)	EVALUATION DE L'EXPOSITION .....	78
a)	Utilisation des autopsies .....	78
b)	Analyse des dossiers médicaux .....	78
c)	L'utilisation de questionnaires .....	79
3)	LES FACTEURS LIMITANT LA RECONNAISSANCE DES AGENTS ENVIRONNEMENTAUX COMME FACTEURS DE RISQUE.....	79
a)	La classification diagnostique erronée .....	79
b)	La fréquence des FPI.....	80
c)	La classification erronée des expositions .....	81
d)	Sensibilité variable.....	82
4)	LES EXPOSITIONS RETROUVEES.....	82
a)	Facteurs de confusion .....	82
b)	La poussière.....	82
c)	Le métal .....	83
d)	Le bois.....	83
e)	Tabagisme.....	84
5)	DIFFERENCES GEOGRAPHIQUES.....	85
6)	DIFFERENCE ENTRE LES HOMMES ET LES FEMMES .....	85
7)	DOMICILIATION .....	86
8)	EVOLUTION DE L'INCIDENCE .....	86
<b>VII)</b>	<b>ARTICLE EN ANGLAIS .....</b>	<b>87</b>
1)	INTRODUCTION .....	87
2)	METHODS .....	88
3)	RESULTS.....	89
A)	Occupational Exposures .....	109
B)	Jobs.....	113
C)	Environmental Exposition.....	117
4)	DISCUSSION .....	119

<b>VIII) PRE-ETUDE : ANALYSE RETROSPECTIVE DES CAS DE FPI REÇUS EN CONSULTATION DANS LE SERVICE DE PNEUMOLOGIE A L'HOPITAL LARREY. ....</b>	<b>124</b>
1) METHODE .....	124
a) Sélection de l'échantillon : .....	124
b) Variables étudiées : .....	124
c) Méthodes statistiques .....	126
2) RESULTATS.....	127
3) DISCUSSION SUR LA PRE-ETUDE.....	131
a) Le diagnostic.....	131
b) Les expositions .....	131
c) Le statut tabagique.....	131
d) Le lieu de domiciliation .....	131
e) Etude cas témoins .....	132
<b>IX) CONSULTATION MULTIDISCIPLINAIRE.....</b>	<b>132</b>
<b>X) CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>144</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>145</b>
ANNEXE N°1: CLASSIFICATION DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES ( ATS/ERS DE 2002 REVISE EN 2012) .....	145
ANNEXE N° 2 : CLASSIFICATION DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES IDIOPATHIQUES (PII) ( ATS/ERS DE 2002 REVISE EN 2012) .....	145
ANNEXE N°3 : ICD 9 VERSION 2009 .....	146
ANNEXE N°4 ICD 10 ENGLISH VERSION 2016 .....	147
ANNEXE N°5 ICD 10 VERSION FRANÇAISE (CIM10), version 2016 .....	148
ANNEXE N°6 : ICD 10 VERSION 2017 .....	149
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>150</b>

## **ABREVIATIONS**

AFC : Alvéolite Fibrosante Cryptogénique

AEC : cellules alvéolaires épithéliales

ATCD : Antécédents

ATS : American Thoracic Society

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

CFA : Cryptogenic fibrosing alveolitis = Alvéolite Fibrosante Cryptogénique= AFC

CIM : Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes = ICD

CVF : Capacité Vitale Forcée

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

ERS : European Respiratory Society

FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique

FRCV : Facteurs de Risque Cardio-Vasculaire

HRCT : High Resolution Computed Tomography : Scanner de haute résolution

ICD : International Statistical Classification of Diseases =CIM

IIP : Interstitial Idiopathic Pneumonia= Pneumopathie Interstitielle Idiopathique=PII

ILD : Interstitial Lung Disease = Pneumopathie Interstitielle Diffuse =PID

IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Fibrose pulmonaire Idiopathique

JRS : Japanese Respiratory Society

ALAT : Latin American Thoracic Society

LBA : Lavage bronchiolo-alvéolaire

MOR : Mortality Odds Ratio

NSIP : No Specific Interstitial Pneumonia

OR : Odds Ratio

PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique

PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité

PII : Pneumopathie Interstitielle Idiopathique

PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

PMR : Proportional Mortality Ratio

GDS : Gaz Du Sang

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RR : Risque Relatif

TGF  $\beta$  : Facteurs de croissance  $\beta$

TLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

UIC : Usual Interstitial Pneumonia

VEF : Volume d'Expiration Forcée

## **LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES**

Tableau n°1 : Résumé des 2 tableaux de la nouvelle classification des PID établie en 2012 .....	22
Tableau n°2 : Critères diagnostiques de la FPI et codages CIM.....	31
Tableau n°3 : Incidence et prévalence de la FPI en Amérique du Nord.....	54
Tableau n°4 : Incidence et prévalence de la FPI en Europe.....	55
Tableau n°5 : Incidence et prévalence de la FPI en Asie.....	56
Tableau n°6 : Caractéristiques individuelles de l'échantillon étudié.....	126
Tableau n°7 : Caractéristiques pneumologiques de l'échantillon étudié.....	127
Tableau n°8 : Caractéristiques professionnelles et environnementales de l'échantillon étudié.....	128
Tableau n°9 : Analyses multivariées : associations entre la FPI et chaque caractéristique environnementale et professionnelle.....	129
Figure 1 : Réponses pulmonaires variées aux agents inhalés : 4 mécanismes.....	47
Figure 2 : Flow shart : épidémiologie et FPI.....	52
Figure 3: Courbe de la mortalité due à l'FPI au Royaume Uni : étude de Navaratnam en 2011.....	62
Figure 4 : facteurs professionnels et FPI ou FCA : Flow shart 1.....	66
Figure 5 : facteurs professionnels et FPI ou FCA : Flow shart 2 .....	67

<b><u>ENGLISH ARTICLE : Occupational factors and idiopathic pulmonary fibrosis.....</u></b>	<b>86</b>
<b>Figure 1A: flow chart “IPF AND occupation” .....</b>	<b>89</b>
<b>Figure 2A : flow chart : « (IPF OR CFA) AND occupation ».....</b>	<b>90</b>
<b>Figure 3A : flow chart : « (IPF OR CFA) AND occupation ».....</b>	<b>91</b>
<b>Table 1 : Studies features.....</b>	<b>93-95</b>
<b>Table 2a: Occupational exposures and idiopathic pulmonary fibrosis: results of literature research.....</b>	<b>96-100</b>
<b>Table 2b: occupation and idiopathic pulmonary fibrosis: result of researches of literature.....</b>	<b>101-104</b>
<b>Table 2c Environmental exposure and idiopathic pulmonary fibrosis: result of researches of literature.....</b>	<b>105</b>
<b>Table 2d: Smoking status and idiopathic pulmonary fibrosis: result of researches of literature.....</b>	<b>106-107</b>

## **I) INTRODUCTION**

Les pneumopathies interstitielles idiopathiques sont un groupe de pathologies du parenchyme pulmonaire partageant plusieurs caractéristiques mais sont suffisamment différentes pour être considérées comme des entités à part entière. La fibrose interstitielle idiopathique (FPI) est la plus fréquente de ces entités.

Bien que le nom suggère qu'il n'y a pas de cause connue et que son diagnostic requière l'exclusion des autres causes de pneumopathies interstitielles telles que les connectivites, la iatrogénie et les pneumoconioses, le rôle potentiel d'agents environnementaux et professionnels dans la FPI est suspecté.

Dans ce travail, nous avons d'abord fait le point sur les définitions, la pathogénie et l'épidémiologie de la FPI.

Pour aborder par la suite, les liens entre facteurs professionnels et environnementaux et la FPI, nous avons mené dans un premier temps une revue de la bibliographie recensant les facteurs de risques professionnels et environnementaux comme étant potentiellement liés à la FPI. Un article pour une soumission à un comité de lecture international est proposé.

Dans un deuxième temps, nous avons mené une pré-étude, analysant rétrospectivement les informations contenues dans les dossiers médicaux de patients vus en consultation dans le service de pneumologie du CHU de Toulouse de 2016 à 2017 afin de déterminer si des facteurs professionnels ou environnementaux avaient pu être recensés en lien avec la FPI et pouvant expliquer l'apparition de cette maladie.

Enfin, une proposition d'un format de consultation professionnelle spécifiquement dédiée à la recherche de facteurs professionnels et environnementaux a été élaborée. Celle-ci est proposée pour être réalisée de manière couplée lors de la consultation de pneumologie. Les informations recueillies pourront faire l'objet d'une étude cas-témoins pour étudier de façon plus précise le rôle des facteurs professionnels et environnementaux dans la FPI.

## **II) DEFINITION**

### **1) LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID)**

L'interstitium pulmonaire désigne le tissu conjonctif qui soutient les axes bronchovasculaires, les cloisons interlobulaires, le tissu sous-pleural et les cloisons inter-alvéolaires.

La définition des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) est histopathologique. Elle correspond à une infiltration diffuse de l'interstitium pulmonaire, des espaces aériens distaux alvéolaires et bronchiolaires et des petits vaisseaux par des lésions :

- soit cellulaires : inflammatoires ou tumorales
- soit non cellulaires : fibreuses, œdémateuses ou substance anormale

La classification des PID a été revue en 2012 par l'ATS/ERS. (1). 2 tableaux explicatifs sont en annexe n°1 et n°2. Le Tableau n° 1 ci-dessous en fait la synthèse.

**Tableau n°1 : Résumé des 2 tableaux de la nouvelle classification des PID établie en 2012**

<b>PID secondaires (30%)</b>	<b>PID primitives (70%)</b>
<b>Pneumoconioses:</b> -Silicose -Asbestose -Béryllose -Anthracose -Aluminose - Sidérose	<b>Granulomatose :</b> Sarcoïdose
<b>Pneumopathies d'hypersensibilité (PHS)</b> -Eleveur d'oiseaux -Poumon de fermier...	<b>Entités bien définies</b> -Histiocytose à cellules de langerhans -Lymphangioléiomyomatose -Protéionose alvéolaire -Pneumopathies chronique à éosinophiles
<b>Lymphangite carcinomateuse</b>	<b>Pneumopathies Interstitielles Idiopathiques (PII) :</b> - <b>Chroniques fibrosantes :</b> Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) - <b>Aigues subaiguës :</b> Pneumopathie organisée cryptogénique ( POC) Pneumopathie interstitielle aigue ( PIA) - <b>Liées au tabac :</b> Pneumopathie interstitielle desquamante ( DIP) Bronchiolite respiratoire avec PID ( BR-IPD)
<b>Pneumopathies médicamenteuses :</b> Amiodarone, Méthotrexate...	
<b>Insuffisance cardiaque gauche</b>	
<b>Infections :</b> Pneumocystose...	
<b>Pneumopathie radique</b>	
<b>Pneumopathie des vascularites</b>	
<b>Pneumopathies autres :</b> SDRA toxique, Maladies lysosomiales	

Toutes les étiologies citées dans ce tableau sont très inégalement représentées. Les plus fréquentes sont la fibrose pulmonaire idiopathique, la sarcoïdose, les manifestations pulmonaires des connectivites, les pneumopathies médicamenteuses et d'hypersensibilité.

Il est à noter que la prévalence d'une atteinte interstitielle pulmonaire au cours d'une connectivite varie de 50 % au cours de la sclérodermie, à 33 % au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Il est important de savoir que certaines de ces pathologies peuvent être associées à différents modèles histopathologiques. Par exemple, certaines pneumopathies interstitielles diffuses médicamenteuses peuvent correspondre à des pneumopathies organisées, à des pneumopathies interstitielles granulomateuses, des pneumopathies aiguës à éosinophiles par exemple. De même, un type histologique de pneumopathie interstitielle peut correspondre à des circonstances cliniques nombreuses.

## **2) LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)**

La fibrose pulmonaire idiopathique anciennement appelée alvéolite cryptogénique fibrosante (ACF), est une maladie pulmonaire non néoplasique responsable d'une fibrose pulmonaire sans cause retrouvée. Elle fait partie de la famille des PID dont elle représente 20 à 30% (2) et au sous-groupe des pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII) (code CIM 10 version 2017 J84.112). La FPI est la pathologie la plus représentée de ce sous-groupe. C'est une maladie rare qui affecte 5 millions de personnes dans le monde. Il existe des cas familiaux. Elle affecte plus les hommes que les femmes. L'âge moyen d'apparition est de 67.5 ans (67.4 dans l'étude de Johnston et Al. en 1997 et 67.5 pour Lee et Al. en 2015)(3,4) C'est une pathologie dont le pronostic est réservé avec une médiane de survie de 3 à 5 ans suivant l'établissement du diagnostic (3-4 ans pour Gribbin et Al en 2006, 3-5 ans pour Lynch et Al en 2016, 3.8 ans pour Raghu et Al en 2014))(5-7) mais pouvant varier de quelques mois à plus de 10 ans de survie. Les principales causes de mortalité sont les exacerbations. Les autres causes sont les complications cardio-vasculaires et l'embolie pulmonaire.

### a) La clinique

Les symptômes initiaux sont fréquemment représentés par une dyspnée et une toux sèche. L'examen pulmonaire retrouve des crépitants prédominant aux bases.

Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic varie de 6 mois à 2 ans. En effet, ces symptômes sont souvent reliés soit au vieillissement, soit à une pathologie cardiaque, soit à de l'emphysème ou à une autre PID. La FPI correspond fréquemment à un diagnostic d'élimination.

Le seul symptôme extra pulmonaire est l'hippocratisme digital. Il est retrouvé entre la moitié et les deux tiers des patients(2)

Une perte de poids, de la fièvre, ou des arthralgies sont inhabituelles dans les FPI et nécessitent de rechercher une cause secondaire de fibrose pulmonaire. Pour éliminer une sclérodermie ou une polymyosite, il pourra être recherché des signes de sclérodactylie, de faiblesse musculaire proximale et des télangiectasies.

### b) Les examens complémentaires

#### **- Les radiographies thoraciques :**

Elles ne permettent pas de mettre en évidence certaines lésions retrouvées dans la FPI, comme les bronchiectasies de traction et les images en rayon de miel.

#### **- Le scanner avec coupes millimétriques (HRCT : High Resolution Computed Tomography) :**

Il est indispensable.

L'HRCT permet d'être plus précis sur les anomalies parenchymateuses avec des coupes de 1mm, ce qui peut être très utile au début de la pathologie. Il est notamment recherché une lésion de Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC), dite Usual Interstitial Pneumonia en anglais (UIP).

A des stades avancés, l'HRCT peut être suffisant pour le diagnostic de FPI. Des recommandations classent ces images en 3 types : UIP, possible UIP et UIP incompatible(8).

L'UIP est caractérisée par une prédominance basale et sous pleurale, des anomalies réticulaires, et des images en rayons de miel avec ou sans bronchectasies de traction. Cependant, il est parfois difficile de distinguer les images en rayons de miel des bronchectasies de traction, des kystes sous pleuraux et de l'emphysème para-septal (9).

L'UIP est dite « possible » en cas d'absence d'images en rayon de miel.

L'UIP est incompatible quand il existe une prédominance aux lobes supérieurs, des opacités en verre dépoli, une prédominance bronchovasculaire, des kystes et/ou air trapping ou un aspect en mosaïque dans au moins 3 lobes.

En présence de verre dépoli, celui-ci doit être moins étendu que les anomalies réticulaires.

Il convient de noter, qu'en cas de prédominance aux lobes supérieurs et de la présence d'air trapping ou d'aspect en mosaïque chez un patient avec une fibrose pulmonaire, cela suggère une pneumopathie d'hypersensibilité, pathologie liée à de nombreux antigènes organiques.

#### **-Le lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) :**

Il n'a pas d'intérêt sauf pour exclure certains diagnostics différentiels : par exemple, une lymphocytose supérieure à 30% suggère une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) ou une pneumopathie d'hypersensibilité.

#### **- La biopsie pulmonaire :**

- trans-bronchique : le plus souvent inutile dans l'évaluation de ces patients du fait d'une faible sensibilité.

- vidéo-chirurgicale : elle est réalisée après discussion multidisciplinaire ayant permis d'évaluer le rapport bénéfice-risque chez des patients souvent fragiles sur le plan respiratoire. Les biopsies chirurgicales sont obtenues par chirurgie thoracoscopique vidéo assistée plutôt que par thoracotomie.

Les FPI sont associées à une lésion histopathologique appelée pneumopathie interstitielle commune (PIC) dite usual interstitial pneumonia en anglais (UIP).

Cette dernière correspond à l'association de zones de tissu pulmonaire normal et de zones de fibroses.

Une confirmation anatomopathologique est parfois nécessaire mais pas systématique. Dans le cas où le scanner ne permet pas de conclure à une UIP certaine, une biopsie chirurgicale pourra être réalisée.

Les recommandations définissent 4 catégories d'UIP selon l'anatomopathologie : UIP, UIP probable, UIP possible, et pas d'UIP.

Les lésions d'UIP incluent la présence de fibrose, de distorsion architecturale dans une fibrose sous pleurale et para-septale, des foyers fibroblastiques et l'absence d'éléments atypiques.

Ainsi, le diagnostic final de la FPI repose en fonction des types sur une évaluation clinico-radio anatomopathologique multidisciplinaire.

### **-Le bilan biologique :**

Il est prescrit, pour éliminer une pathologie immunologique, la recherche de facteurs rhumatoïdes, d'anti-peptides cycliques citrulinés (anticorps anti-CCP), et d'anticorps anti-nucléaires (AAN)

En effet, il existe des sujets (surtout des femmes, anciennes fumeuses) présentant des atteintes bronchiques et/ou interstitielles pulmonaires, qui ont des taux élevés d'anticorps anti-CCP sans manifestation rhumatologique. Il est possible qu'elles présentent un stade pré-polyarthrite rhumatoïde et doivent être surveillées plus attentivement (10).

Dans la FPI il n'y a pas d'anomalie spécifique. Il peut cependant parfois exister de légères augmentations de la VS (Vitesse de Sédimentation) des AAN et du facteur rhumatoïde, qui sont représentatifs de l'état d'inflammation. (11)

Des taux d'anticorps élevés doivent amener à éliminer des diagnostics différentiels tels qu'une connectivite. Il est donc important de prévoir un bilan immunologique avant de retenir le diagnostic de FPI.

#### **-Les explorations fonctionnelles respiratoires :**

Les fibroses pulmonaires entraînent un syndrome restrictif associé à une capacité de diffusion limitée.

Le syndrome restrictif est défini par une capacité vitale forcée (CVF), un volume expiratoire forcé (VEF) et une capacité pulmonaire totale (CPT) diminués. Le rapport VEF /CVF reste normal ou diminué. La capacité pulmonaire, obtenue par dilution d'hélium ou par pléthysmographie est nécessaire pour objectiver le diagnostic.

La présence d'un syndrome mixte obstructif et restrictif peut être dû à la présence concomitante d'emphysème souvent présent chez les fumeurs. Les volumes et les débits pulmonaires peuvent alors être normaux ou subnormaux.

#### **-Les gaz du sang (GDS) :**

Dans le cas d'une FPI, la capacité de diffusion (TLCO) est diminuée. Les autres paramètres recueillis lors de cet examen ne montrent généralement pas d'anomalie particulière dans la phase précoce de la maladie. Il peut cependant être retrouvé une hypoxémie avec alcalose. Le plus souvent, la saturation artérielle en oxygène est dans les valeurs normales, mais une désaturation à l'effort peut être révélée, justifiant des tests d'effort chez ces patients. Ainsi, le test de marche de 6 minutes peut permettre de révéler cette désaturation. Celle-ci constitue un facteur de mauvais pronostic.

### **-L'enquête génétique :**

Elle est réalisée lorsqu'il existe plusieurs cas dans une famille ou lorsque le malade est jeune (< 50 ans).

Bien que la FPI familiale soit rare, les chercheurs ont pu décrire plusieurs associations génétiques. Ainsi des variations génétiques sur les gènes de la protéine C du surfactant (SFTPC), de la protéine A2 du surfactant (SFTPA2), de la télomérase transcriptase inverse (TERT), et de la composante ARN de la télomérase et plus récemment du gène de la mucine 5b (MUC5B) ont été décrites (12–14)

La MUC5B code des glycoprotéines types mucines. Il est probable que des anomalies de ces dernières puissent rendre les voies respiratoires plus sensibles aux lésions (15)

En 2011, Seibold et Al a constaté que le variant sur le promoteur de l'allèle codant pour la MUC5B était présent chez 38% des patients présentant une FPI. (15)

### **c) Les diagnostics différentiels**

Ils comprennent les autres pneumopathies interstitielles idiopathiques, les connectivites (sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, polymyosite), les pneumopathies d'hypersensibilité (aussi appelées alvéolites allergiques extrinsèques), les pneumoconioses (asbestoses, silicose, béryllose).

Il est à noter que la découverte d'une UIP sur une biopsie peut également être trouvée en cas de PHS, de pneumopathie médicamenteuse, de connectivite ou d'asbestose. Cela n'est donc pas une lésion spécifique. Ainsi, quand l'HRCT est incompatible et que l'anatomopathologie montre une UIP, le diagnostic peut être alors remis en question.

Les pneumopathies non spécifiques interstitielles (PINS) est un sous type de pneumopathie interstitielle idiopathique (PII) qui peut avoir la même présentation clinique que la FPI. Les PINS ont un pronostic plus favorable. Certaines anciennes études ont pu conclure à une survie à 5 ans de 50% chez des patients atteints de FPI en incluant par erreur ces PINS, avant leur connaissance.

Par définition, la FPI/UIP doit être différencié de la PINS.

#### **d) Evolution des définitions**

Les critères diagnostiques ont évolué pendant des années. Les premières descriptions de cette pathologie ont été faites dans les années 80 (16). La FPI, aussi appelée antérieurement fibrose alvéolaire cryptogénique (FCA), était définie comme une pathologie inflammatoire fibrosante progressive du parenchyme pulmonaire, de cause inconnue et comprenant plusieurs entités clinico-pathologiques qui sont maintenant considérées comme des entités distinctes. (17).

L'utilisation du scanner de haute résolution (HRCT) qui permet l'analyse plus détaillée du parenchyme pulmonaire et l'amélioration de la classification histopathologique a permis de différencier différentes PID et d'avoir une définition plus restrictive de la FPI.

En 2001, un consensus international a été publié pour définir la FPI comme une pathologie caractérisée par l'UIP au niveau histopathologique, sans cause retrouvée (cause médicamenteuse, expositions professionnelles, radiothérapie, connectivité) (18). Ces critères ont ensuite été revus en 2011.

#### **e) Anciens critères diagnostiques (2001) en l'absence de biopsie chirurgicale(18)**

##### **-Majeurs**

**-Exclusion d'autres causes** connues de pneumopathies interstitielles : médicaments, expositions environnementales, connectivités

**-EFR** : syndrome restrictif et détérioration des échanges gazeux

**-Imagerie** : tomodensitométrie haute résolution : réticulations des 2 bases avec image en "verre dépoli" limitée (< 30% du poumon) ; prédominance basale et sous-pleurale ; "rayon de miel" ; bronchectasies par traction

**-Pas d'autre diagnostic évocable à partir de la biopsie transbronchique ou du lavage bronchiolo-alvéolaire**

### **-Mineurs**

- Age > 50 ans
- Apparition insidieuse d'une dyspnée d'effort inexpliquée
- Durée de la maladie > 3 mois
- Râles crépitant ou « velcro » inspiratoires des 2 bases

La présence de **tous les critères majeurs et d'au moins 3 critères mineurs** rendait le **diagnostic très vraisemblable**

Ces critères ont été éliminés dans le dernier consensus de 2011.

### **f) Critères diagnostiques de 2011(8)**

**1) Exclusion d'autres causes connues de pneumopathies interstitielles** : expositions environnementales (domestiques ou professionnelles), connectivites, médicaments

**2) Imagerie** : tomodensitométrie haute résolution : image de PIC chez les patients non soumis à une biopsie pulmonaire chirurgicale

4 critères :

- prédominance sous-pleurale et basale
- réticulations
- rayons de miel avec ou sans bronchectasies de traction
- absence d'autres critères (prédominance supérieure ou moyenne, péri-broncho-vasculaire, verre dépoli prédominant, nombreux micro-nodules, images kystiques, aspect en mosaïque diffus, condensations segmentaires)

### 3) Combinaisons spécifiques d'images de tomographie haute résolution et de biopsie pulmonaire chez les sujets avec biopsie pulmonaire

Ces derniers critères mettent l'accent sur la nécessaire discussion multidisciplinaire entre pneumologues, radiologues et anatomo-pathologistes.

**Tableau 2 : Critères diagnostiques de la FPI et les codages ICD ( International Classification of Disease)(19)**

ATS/ERS/JRS/ALAT 2011<sup>2</sup>

1. Exclusion of secondary causes
2. UIP pattern on HRCT in patients without a surgical lung biopsy or specific combinations of HRCT and surgical lung biopsy patterns:

HRCT pattern	Surgical lung biopsy pattern				
	UIP	Probable UIP	Possible UIP	Non-classifiable fibrosis	Not UIP
UIP	IPF	IPF	IPF	IPF	Not IPF
Possible UIP	IPF	IPF	MDD	MDD	Not IPF
Inconsistent with UIP	MDD	Not IPF	Not IPF	Not IPF	Not IPF

ICD-8

517

Other chronic interstitial pneumonia

ICD-9

515

Postinflammatory pulmonary fibrosis

516.3

Idiopathic fibrosing alveolitis

ICD-10

J84.1

Idiopathic pulmonary fibrosis

**Abbreviations:** ALAT, Latin American Thoracic Association; ATS, American Thoracic Society; BAL, bronchoalveolar lavage; ERS, European Respiratory Society; HRCT, high-resolution computed tomography; ICD, International Classification of Disease; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; JRS, Japanese Respiratory Society; MDD, further multidisciplinary discussion required; PFTs, pulmonary function tests; TBB, transbronchial biopsy; UIP, usual interstitial pneumonia.

### **g) Diagnostic de la FPI : en résumé**

Selon le consensus mené en 2011, le diagnostic de la FPI nécessite :

-L'exclusion des autres causes de PID (c'est-à-dire les expositions professionnelles, domestiques ou environnementales), les connectivites ou maladies systémiques et les intoxications médicamenteuses

-La présence d'UIP au scanner haute résolution chez les patients n'ayant pas eu de biopsie pulmonaire

- La combinaison de critères radiologiques et histologiques pour les patients qui ont eu une biopsie.

Ainsi, le diagnostic de FPI repose sur des critères cliniques, radiologiques et sur une biopsie pulmonaire. Cependant, en l'absence de biopsie pulmonaire, le diagnostic peut être porté en présence des critères approuvés par des sociétés savantes en 2011(8) lors d'une réunion pluridisciplinaire.

### **h) Evolution**

Il existe 3 évolutions possibles de FPI : (20)

-maladie lentement progressive

-maladie avec des épisodes d'exacerbations aiguës

-maladie rapidement progressive

La progression se manifeste par une aggravation des symptômes respiratoires, une dégradation des tests fonctionnels et une progression de la fibrose à l'imagerie.

### i) Exacerbations aiguës(2,11)

Les exacerbations aiguës sont caractérisées par une aggravation soudaine des symptômes respiratoires, d'une hypoxémie et de nouvelles images radiographiques d'infiltrats. Les diagnostics différentiels à éliminer sont l'embolie pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, le pneumothorax et un tableau infectieux. Ces exacerbations peuvent survenir chez des patients dont le diagnostic de FIP est connu mais elles peuvent être aussi la première manifestation de la maladie. L'incidence chez les patients à risque est de 10 à 15%.

Les critères diagnostic de cette exacerbation, pour les patients connus comme ayant une FPI sont :(21)

Des critères positifs :

- aggravation de la dyspnée ou de la toux dans les 30 derniers jours
- nouvelles opacités en verre dépoli ou condensation à l'imagerie
- un des critères suivants
  - baisse de 10 % de la CVF
  - baisse de 10 mm Hg de la PaO<sub>2</sub>
  - baisse de 5 % de la saturation en oxygène

Des critères négatifs :

- des examens bactériologiques respiratoires négatifs
- l'absence d'embolie pulmonaire, d'insuffisance cardiaque ou de pneumothorax à l'origine de l'aggravation

Pour les patients non connus comme ayant une FPI, il faut que celle-ci soit d'abord reconnue selon les critères de consensus.

L'histopathologie montre une UIP associée à une atteinte alvéolaire diffuse mais la biopsie n'est généralement pas indiquée dans ces cas. (22)

Le taux de mortalité associé à ces exacerbations aiguës est de 70 à 80% malgré le traitement par corticoïde et antibiotiques habituellement utilisés. (23,24)

#### **j) Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et FPI**

Retrouvée chez 30 à 40% des patients et chez presque 85 % des patients à un stade avancé.(25–27). La capacité de diffusion est inversement proportionnelle au degré de l'HTAP.

La présence d'HTAP constitue un critère péjoratif de survie. (25,26)

#### **k) Reflux gastro œsophagien (RGO) et FPI**

Le RGO est souvent retrouvé chez les patients avec une FPI et semble être plus fréquent comparativement à des patients présentant d'autres pathologies pulmonaires comme l'asthme ou d'autres PID. Un possible lien causal, lié à la micro aspiration d'acide gastrique a été questionné pendant de nombreuses années. Une étude rétrospective a montré une association entre la prise d'un anti-acide et un déclin de la fonction respiratoire moins important et une survie plus longue(28,29).

Cependant, ces associations restent à ce jour à confirmer.

#### **l) FPI et emphysème**

Cette association est probablement due au fait que le tabac est un facteur de risque commun. Cette association va entraîner un emphysème des lobes supérieurs et une fibrose des lobes inférieurs. Cela pourrait représenter 35% des patients avec FPI(30). Des études suggèrent que cette association pourrait entraîner une incidence plus élevée d'hypertension pulmonaire et constituer un facteur de mauvais pronostic (31–33).

### **m) FPI et cancer**

Certains auteurs ont montré un risque élevé de cancer pulmonaire chez les personnes avec FPI et semble plus fréquents chez les hommes les plus âgés et ayant fumé. (34–38)

Le Jeune et al constatent une incidence de cancer pulmonaire augmentée chez les personnes atteintes de FPI comparé à la population générale (RR=4.96 (3.00-8.18)).

### **n) Maladie thrombo embolique veineuse**

Des études ont suggéré l'augmentation du risque de thrombose veineuse chez les patients avec FPI (39–41). Ainsi, Hubbard et al constatent un risque relatif de 3.39 ( 1.57-7.28) comparé à la population générale.

### **o) Critères pronostiques plus favorables**

La présence de certains critères permet d'entrevoir un pronostic plus favorable ou plutôt moins péjoratif :

- âge < 50 ans (rare)

-genre féminin

-Période symptomatique courte (< 1 an) avec des épisodes de dyspnée peu fréquents et une fonction respiratoire relativement préservée

-Image en "verre dépoli" et opacités réticulaires en tomodensitométrie de haute résolution

-Lymphocytose au LBA (20-25 %) (cela est discuté aujourd'hui car cela était sans doute lié à des pneumonies interstitielles non spécifiques)

-Amélioration ou stabilité de l'état clinique en 3 à 6 mois après corticothérapie

## p) Critères de mauvais pronostic

### **Bilan initial :**

- Importance de la dyspnée
- TLCO < 40 % de la théorique
- Désaturation < 88 % au test de marche de 6 min
- Importance des images en rayon de miel
- Hypertension artérielle pulmonaire

### **Suivi :**

- Aggravation de la dyspnée
- Baisse de la CVF  $\geq 10$  % de la théorique
- Baisse de la TLCO  $\geq 15$  % de la théorique
- Aggravation de la fibrose à l'imagerie

## q) Traitement

Le traitement d'un malade atteint de fibrose pulmonaire repose sur 3 piliers

**-la maladie**, qui nécessite de distinguer :

- une fibrose stable pour laquelle aucun traitement n'est nécessaire
- une lésion qui progresse, pour laquelle un traitement minimal au long cours est nécessaire.

**-les symptômes** : toux, dyspnée, contexte psycho-social (anxiété, dépression)

**-l'éducation et la prise en charge du malade par lui-même.**

Les objectifs de soins varieront en fonction de l'âge du patient, de ses co-morbidités, de ses souhaits et seront adaptables en fonction de l'évolution de la clinique et de la progression des lésions.

En général le traitement symptomatique devient plus important au fur et à mesure que la maladie progresse.

Après des années sans évolution significative des propositions thérapeutiques, 2 médicaments ont récemment émergé, avec un effet modéré sur l'évolution de la maladie (particulièrement sur la CVF) : Pirfenidone (ESBRIET\*) et Nintedanib (OFEV\*). La Pirfenidone est une molécule dont les effets anti-fibrotiques sont obtenus en transformant les voies des facteurs de croissances beta(42). La Nintedanib est un triple inhibiteur de kinase avec des effets antifibrotiques(43). La Pirfénidone peut être utilisée dans les fibroses idiopathiques légères à modérées (CVF  $\geq$  50 % et TLCO  $\geq$  35 %).

La corticothérapie n'a pas montré ses preuves d'efficacité en terme de survie. Elle peut être utile en cas de toux invalidante et peut être utilisée à posologie élevée en cas de phases d'exacerbation.

Certains auteurs ont proposé des associations médicamenteuses mais d'après Raghu, l'association de prednisone, aziathioprine et N acetylcystéine augmenterait le risque d'hospitalisation et de décès (44).

Depuis des années, la transplantation pulmonaire reste le seul traitement viable pour les FPI en phase terminale. Le taux de survie des patients à 5 ans est de 40 à 50% (45,46).Malgré qu'aucun âge limite n'existe, les patients âgés avec de multiples comorbidités sont fréquemment inéligibles. Ainsi, il est proposé d'être sur la liste des transplantés potentiels aux patients de moins de 65 ans sans comorbidités.

### **-Traitement symptomatique :**

-L'oxygénothérapie peut être proposée selon la dyspnée. Cela nécessite la surveillance attentive et la correction d'une hypoxémie chronique et des désaturations nocturnes.

-Les traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire n'ont pas montré de bénéfice(47–49)

- Un reflux gastro œsophagien doit être envisagé devant une toux persistante. Il est proposé de l'instaurer même lorsque le patient est asymptomatique.

- Un syndrome d'apnée du sommeil doit être dépisté et traité

- Une réhabilitation pulmonaire peut être proposée.

**-Prévention :** les vaccinations anti-grippales, anti-pneumococciques sont réalisées systématiquement

**-Sevrage tabagique :** il est également important

### **r) Décès**

La cause de décès est dans la moitié des cas due à la maladie elle-même par insuffisance respiratoire. Les autres patients meurent de pneumopathies, IDM, AVC ou autres causes non pulmonaires(50,51)

### **C) CODAGE**

La CIM (Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes) est l'équivalent de l'ICD en anglais (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). C'est une classification médicale codifiée classifiant les maladies et une très vaste variété de signes, symptômes, lésions traumatiques, empoisonnements, circonstances sociales et causes externes de blessures ou de maladies.

L'ICD est publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et est mondialement utilisée pour l'enregistrement des causes de morbidité et de mortalité touchant le domaine de la médecine.

Il y a eu plusieurs versions. La CIM 9 avait vu le jour en 1975. Il est utilisé la CIM 10 depuis 1994. Des mises à jour sont faites annuellement. Le système de classification expose plus de 155 000 différents codes ce qui est une évolution significative comparé à la CIM 9 (17 000 codes disponibles)

Chaque chapitre est divisé en catégories affectées d'un code à trois caractères, par exemple : asthme J45. La majorité des catégories propose un niveau de détail supplémentaire ou sous-catégorie dont le code est précisé par un 4<sup>e</sup> caractère (séparé des trois premiers par un point), par exemple : asthme allergique J45.0

Les affections (symptômes, maladies, lésions traumatiques, empoisonnements) sont répertoriées dans la CIM avec une précision qui dépend de leur importance, c'est-à-dire de leur fréquence et de l'intensité du problème de santé public qu'ils posent. Par exemple, le chapitre des maladies infectieuses est le plus gros et le plus détaillé parce que ces maladies sont la première cause mondiale de morbidité et de mortalité.

Ainsi, cela peut expliquer que le codage des pathologies interstitielles idiopathiques soit peu détaillé du fait d'une faible prévalence.

Nous pouvons remarquer l'ajout de l' « Usual interstitial pneumonia » en 2010.

Il est détaillé en annexe n°3 | ICD9, la version 2016 de l'ICD10 et de la CIM 10, ainsi que la version 2017 de l'ICD10

Dans les études étudiées, il était utilisé le code 516.3 de l'ICD9 ou le code J84.1 de l'ICD 10 pour sélectionner les cas avec FPI.

Une nouvelle version de l'ICD est sortie en 2017 donnant un code spécifique pour l'FPI (J84.112). Cependant, en France la CIM de 2017 ne semble pas avoir pris encore en compte ce changement.

### **III) PATHOGENIE DE LA FPI**

#### **1) INTRODUCTION (52-55)**

17 articles traitant de la pathogénie publiés entre 2007 et 2018 ont été sélectionnés sur pubmed.

Contrairement aux poissons et aux amphibiens (56,57), l'évolution a favorisé les processus fibrogéniques chez les organismes complexes comme les mammifères. La fibrogenèse permet probablement une meilleure survie en évitant les saignements et l'invasion de pathogènes en fermant les blessures.

Des lésions persistantes et récurrentes de l'épithélium alvéolaire avec une réparation dérégulée est actuellement le processus le plus envisagé.(58,59)

Ceci suggère une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux.

Bien que la compréhension de la pathogénie de la FPI se soit améliorée ces 2 dernières décennies, les mécanismes responsables n'ont pas été clairement définis.

L'interaction entre ces différents facteurs semble être une condition préalable.

La pathogénie de la fibrose pulmonaire a été étudiée par différents moyens expérimentaux, qui permettent d'induire une fibrose

- par inhalation
- par radiation
- par médicament (ex : bleomycine)
- en étudiant les marqueurs biologiques humains

Des micro-lésions des cellules alvéolaires épithéliales et la dysrégulation de la réparation avec une ré épithélialisation altérée est considérée comme la phase initiale de la FPI.

Cela va induire une activation anormale des cellules alvéolaires épithéliales, lesquelles sécrètent de nombreux médiateurs. Ces derniers vont entraîner la prolifération des

fibroblastes, leur différenciation en myofibroblastes et l'accumulation de ces derniers dans la matrice extracellulaire, entraînant une altération de la structure du parenchyme pulmonaire.

## **2) MECANISME DU PROCESSUS FIBROTIQUE (60,61)**

L'hypothèse faite est que la lésion survient sur l'épithélium pulmonaire, probablement au niveau des cellules alvéolaires épithéliales de type I (AECs) qui tapissent la majorité de la surface alvéolaire.

Dans les conditions homéostatiques les AEC type I semblent contrôler les cellules structurant le mésenchyme pulmonaire grâce à la sécrétion de plusieurs médiateurs et au contact cellule-cellule.

Quand les AEC type I sont lésées ou mortes, il y a probablement une prolifération hyperplasique des AEC de type II pour couvrir les membranes exposées. Si ce procédé est inefficace, les alvéoles s'effondrent et se consolident.

Lors d'une réparation normale, les cellules AEC type II hyperplasiques vont subir une apoptose régulée. Les cellules restantes se propageront et se différencieront en AEC type I. Dans le cas de conditions pathologiques il va y avoir une activation des facteurs de croissance  $\beta$  ( TGF  $\beta$  ). Cela va amener à une augmentation de l'apoptose épithéliale et à une transition épithélio mésenchymateuse. Les fibroblastes s'accumulent dans ces régions endommagées et se différencient en myofibroblastes. Ces myofibroblastes (résistant à l'apoptose) vont sécréter du collagène et d'autres protéines dans la matrice extracellulaire.

Lors de l'examen des tissus avec UIP, on voit des « foyers fibroblastiques » qui sont des collections denses de myofibroblastes et de tissus cicatriciels. Les cellules AEC adjacentes à ces foyers fibroblastiques restent souvent hyperplasiques et anormales au lieu de subir une réparation appropriée.

Les mécanismes de recrutement, de prolifération et de différenciation de ces cellules sont toujours à clarifier mais il apparaît qu'il y ait un grand nombre de médiateurs impliqués

(cytokines, chimiokines, facteurs fibrogénétiques, protéines coagulantes, oxydants, régulateurs d'apoptose(62,63)

### a) 3 étapes

La séquence des événements peut être divisée en 3 étapes (cf figure) :(5)

Prédisposition	Initiation	Progression
Dysfonction des cellules épithéliales : - Facteurs génétiques - Expositions environnementales -Age	Activation TGF $\beta$ Activation UPR Recrutement de fibrocytes	Différenciation des fibroblastes Remodelage de la MEC Changement épigénétique

#### -Le stade de la prédisposition :

- les mutations génétiques qui prédisposent au développement de la fibrose pulmonaire,
- l'âge avec le renouvellement des cellules épithéliales durant toute la vie qui mènent à la constitution de télomères plus courts,
- les expositions environnementales.

Ces 3 facteurs mènent à la dysfonction des cellules épithéliales. Tous les individus ne développeront pas à ce stade la maladie. Cela dépendra de l'importance et de la durée de l'exposition à ces facteurs.

**- Le stade de l'initiation :** Comprend les médiateurs moléculaires de la dysfonction des cellules épithéliales tel que le stress du reticulum endoplasmique, l'activation excessive du TGF $\beta$ , la sécrétion de facteurs de croissance, de chimiokine et de Wnt qui mènent à la transition épithélio mésenchymateuse, le recrutement de fibrocytes et l'activation de « unfolded protein response » ( UPR). Tout cela va accélérer le processus profibrotique.

**-Le stade de la progression :** Procédé moléculaire qui mène directement à la fibrose :

-tels que la différenciation des fibroblastes, le dépôt dans la matrice (secrétion par les cellules mésenchymateuses pathologiques de protéines anormales dans la matrice) qui augmentent l'épaississement de la matrice

- ainsi que les changements épigénétiques des fibroblastes et des cellules épithéliales

### **b) Les métalloprotéases : (54)**

Parmi les médiateurs sécrétés par les cellules alvéolaires, il y a plusieurs métalloprotéases (MMPs) qui peuvent contribuer à changer le microenvironnement des poumons par plusieurs mécanismes.

Ces enzymes ne dégradent pas seulement les composants de la matrice extracellulaire, elles peuvent également libérer, cliver et activer une grande variété de facteurs de croissance, de cytokines, de chimiokines et de récepteurs de surface affectant de nombreuses fonctions cellulaires comme l'adhésion, la prolifération, la différenciation, le recrutement, la migration et l'apoptose.

Ainsi la dysrégulation de l'expression des MMP peuvent avoir un impact important sur le développement de la FPI.

### **c) Les tyrosine kinases (64)**

Les tyrosine kinases sont impliquées dans de nombreuses voies de signalisation qui sont essentielles pour l'homéostasie cellulaire.

Des tyrosine kinases stimulent la prolifération de fibroblastes in vitro.

Des agents qui inhibent les tyrosines kinases ont montré des effets antifibrotiques et anti inflammatoires dans les modèles de fibroses animales.

Récemment, en thérapeutique, l'inhibiteur Nintedanib a permis de réduire la diminution de la capacité vitale lors d'une FPI.

### **3) L'AUTO IMMUNITÉ**

Un mécanisme auto immunitaire est suspecté car la FPI ressemble à la fibrose pulmonaire retrouvée dans les collagénoses.

Le dépôt de complexes immuns et l'accumulation de neutrophiles dans les parois alvéolaires est probablement suivi par l'activation du complément et des plaquettes, entraînant des lésions endothéliales par les radicaux oxygénés (venant des neutrophiles).

Concernant le processus fibrotique les études ont démontré l'activation des macrophages alvéolaires qui régule la synthèse des fibres de collagène. Le réseau des cytokines comprend des agents tels que les TGF (Transforming Growth Factor) et les FGF (Fibroblast Growth Factor) qui sont relargués par les macrophages alvéolaires et interstitiels.

Cependant, ce qui caractérise la FPI est le développement unique de fibrose pulmonaire sans lésions extra pulmonaires ou systémiques.

### **4) L'INFLAMMATION (55,60)**

Le manque d'efficacité des anti-inflammatoires comme des hautes doses de corticoïdes dans le traitement des FPI a remis en cause le rôle d'une inflammation chronique dans le développement de la fibrose du parenchyme pulmonaire dans cette maladie. (56)

Cependant, il ne peut pas être ignoré que des infiltrations de cytokines inflammatoires et de cellules immunitaires sont retrouvées dans la FPI (65,66)

Il a été montré, *in vivo*, que l'Interleukine 1 $\beta$  induit une inflammation précoce en favorisant l'activation de la voie profibrotique par la transformation du facteur de croissance (TGF)- $\beta$ 1. Celui-ci va auto-entretenir le processus (jusqu'à 60 jours) indépendamment de signes d'inflammation résiduels et déclencher le regroupement de myofibroblastes et de collagène.(67)

Ainsi, l'inflammation peut survenir des années avant que le patient présente une dyspnée et peut être dissipée au moment du diagnostic.

## **5) LES INFECTIONS (7,11)**

Les agents infectieux, virus ou bactéries peuvent causer des lésions de cellules épithéliales alvéolaires et engendrer une apoptose(68) mais peu d'études ont étudié le rôle des infections dans la FPI.

L'émergence de techniques en microbiologie moléculaire pourrait permettre de mieux connaître le rôle des infections dans la FPI.

Dans les données expérimentales les infections semblent renforcer la fibrose quand elles sont associées à d'autres stimuli profibrotique, suggérant que les infections soient des co facteurs de la FPI (69,70)

## **6) MECANISME ANTI OXYDANT**

Un déséquilibre entre les niveaux de stress oxydatif induit par les agents inhalés ( ex : fumée de cigarette, silice) et les mécanismes protecteurs anti oxydant aurait un rôle dans le développement de la fibrose pulmonaire(71).

Dans les cultures cellulaires, la prolifération de fibroblaste est stimulée par le peroxyde d'hydrogène (oxydant).

Des anomalies des niveaux d'«antioxydant glutathione dependent enzymes » chez des travailleurs de charbon avec des pneumoconioses ou des pneumopathies d'hypersensibilité montrent un lien entre agents environnementaux et stress oxydatif dans les poumons. De faibles taux de glutathion ( anti oxydant) ont été trouvé dans le LBA de patients avec une FPI (71).

Ainsi, ces constatations prouvent que les agents environnementaux peuvent entraîner un stress oxydatif menant au développement d'une fibrose pulmonaire.

## **7) AGENTS ENVIRONNEMENTAUX**

Plusieurs études suggèrent que les agents environnementaux peuvent causer une FPI. La plausibilité biologique d'un lien entre FPI et des expositions variées est basée sur les facteurs suivants :

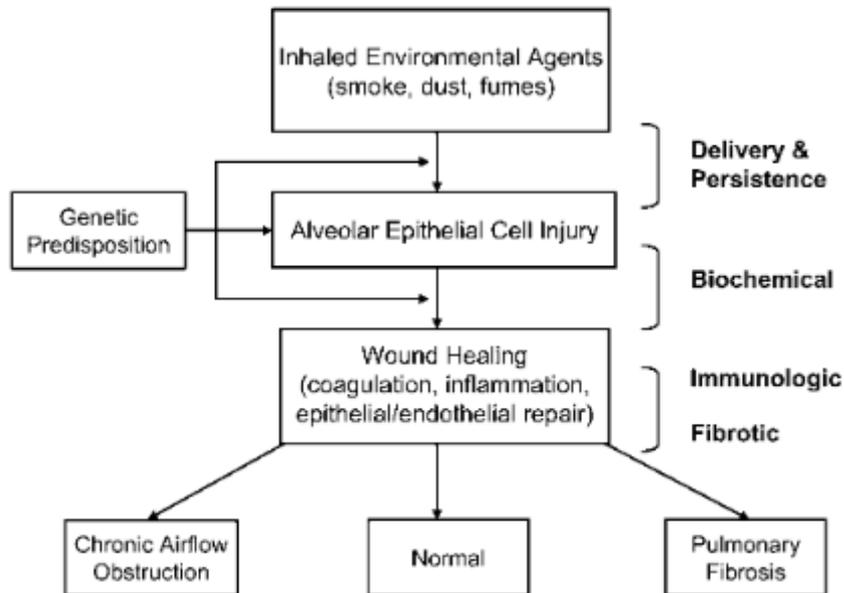
- Le processus de développement de la FPI qui commence par une lésion de l'épithélium alvéolaire suivie par des réparations anormales (58,72,73)
- Des expérimentations animales montrent qu'une grande variété de particules minérales sont retenues et entraînent des lésions des cellules épithéliales(74)
- Les variations génétiques régulant le processus de retenue des particules épithéliales, des lésions des cellules épithéliales et la réponse inflammatoire et fibrotique, peuvent modifier la sensibilité aux agents causant des fibroses pulmonaires (72)

Les modèles de fibroses induites par inhalation montrent la preuve la plus directe de la plausibilité biologique du rôle des agents environnementaux dans la FPI.

Conceptuellement, 4 mécanismes biologiques se recoupant ont été proposés pour le développement de la fibrose (cf figure 1) :

- distribution et persistance de l'agent
- réponse biochimique (par exemple lésion oxydante)
- réponse immunologique
- réponse fibrotique

**Figure 1 : réponses pulmonaires variées aux agents inhalés : 4 mécanismes (75)**



Les résultats de l'exposition aux poussières chez les animaux suggèrent que la dose de particules inhalées, leurs caractéristiques physiques (ex : dimension, forme ..) et les mécanismes de clairance pulmonaire contribuent à une absorption anormale par les cellules épithéliales alvéolaires, à une rétention dans les poumons et à des lésions pulmonaires anormales. Quand les mécanismes de clairance pulmonaire sont surchargés, les particules inhalées sont retenues par les cellules épithéliales alvéolaires et déposées dans l'interstitium. Ces particules interstitielles activent une cascade inflammatoire suivie par le relargage de « macrophage derived growth factor » amenant à une prolifération mésenchymateuse et un dépôt dans la matrice extra cellulaire.

Ce processus lésionnel peut être modulé par de nombreux facteurs, incluant les caractéristiques des particules. Par exemple, les particules de silice fraîchement fragmentées produisent plus de radicaux et causent plus de toxicité cellulaire que des particules plus anciennes.(76)

L'exposition à des agents environnementaux inhalés, représente un important facteur de risque. L'augmentation du risque de FPI reste important même après l'arrêt, suggérant un mécanisme auto entretenu après la lésion initiale (77,78)

La fumée de cigarettes, en plus de la lésion épithéliale, entraîne également des changements épigénétiques. Par exemple, cela peut entraîner des modifications de la chromatine et de la méthylation de l'ADN qui régulent l'expression des gènes impliqués dans la réparation tissulaire, ce qui joue un rôle dans la pathogénie de la FPI((79)

## **8) CARACTERISTIQUES ANATOMIQUES /PHYSIOLOGIQUES**

Les études ont également montré que le schéma de pénétration des particules et des fibres ainsi que leur dépôt dépendent de caractéristiques anatomiques et physiologiques. Dans plusieurs études d'animaux, les particules inhalées et le dépôt des fibres sont augmentés de façon conséquente en cas d'anomalies des voies aériennes ou du parenchyme pulmonaire (80,81). De plus, une augmentation de la ventilation (ex : lors d'un effort), augmentera la quantité d'agents délivrés au poumon. Ainsi une prévalence plus élevée d'asbestose chez les fumeurs a été attribuée à une clairance des fibres plus faible et une rétention de celles-ci augmentée.(82)

Ceci est un facteur qu'il est important de prendre également en compte pour la FPI.

## **9) GENETIQUE**

Bien que la quantité de particules et les caractéristiques chimiques et physiques déterminent partiellement la sensibilité au développement de fibrose, les variations génétiques déterminant la réponse biologique pourraient avoir une part très importante pour le développement de la fibrose pulmonaire (58). Ces allèles pourraient augmenter ou diminuer le risque de la maladie, ou modifier la sévérité ou la progression de la fibrose.

Les preuves biologiques disponibles montrent que le déclenchement de la FPI peut être dû à de multiples lésions des cellules alvéolaires venant d'agents environnementaux inhalés variés. Jusqu'à ce jour, des gènes de cytokines, des gènes de protéine de surfactant, des gènes agissant sur les fibroblastes et sur la cascade de coagulation ont été étudiés, mais aucun gène unique spécifique de la fibrose n'a été identifié (72,83). Cependant, des études suggèrent que la FPI est caractérisée par l'expression de gène de remodelage tissulaire et de gènes épithéliaux et de myofibroblaste(72)

Plusieurs mutations de gènes ont été identifiées (79) mais il n'est pas encore déterminé s'ils sont des causes directs, des facteurs de prédisposition ou nécessitent une association avec d'autres facteurs pour s'exprimer.

Par exemple, les mutations du gène de protéine de surfactant ou de la mucine peuvent entraîner directement des lésions des cellules épithéliales ainsi que leur apoptose, tandis que la mutation du gène de la télomérase prédispose l'épithélium à une réponse pathologique en favorisant une réparation anormale.

Cependant, ces mutations affectent seulement 1 % (surfactant), 35 % (mucines) et 3 % (télomères) des patients. Ainsi, 60 % des patients n'ont pas de prédisposition génétique identifiée (84).

Ainsi la pathogénie de l'IPF comporte probablement plusieurs étapes dont les mutations génétiques ne sont qu'une partie.

## **10) L'AGE**

Etant donné l'âge d'apparition il est probable que des changements biologiques liés à l'âge, comme la fonction télomérique aient un rôle(85). Cela pourrait amener à un vieillissement prématuré des cellules alvéolaires et à l'épuisement des cellules précurseurs nécessaires à la régénération alvéolaire, entraînant une réparation aberrante par fibrose (86).

Les observations chez des souris âgées suggèrent que les cellules épithéliales étaient plus à même de subir un stress du réticulum endoplasmique et une apoptose(87) De plus dans

cette population de souris, les fibroblastes surexprimaient les récepteurs TGF $\beta$  les rendant résistant à l'apoptose(88).

Une « apoptose paradoxale » ( apoptose augmentée dans les cellules épithéliales alors qu'il y a une résistance à l'apoptose dans les cellules mésenchymateuse) caractérise la FPI(89).

## **11)CONSEQUENCE SUR LE DIAGNOSTIC ET LES TRAITEMENTS**

D'autres investigations sur le rôle des variants génétiques, des altérations épigénétiques et des biomarqueurs moléculaires reflétant l'activité de la maladie pourront peut-être permettre un diagnostic plus précoce et précis ainsi que l'élaboration de nouveaux traitements.(90)

Ces dernières décennies de nombreux essais sur des traitements ont été décevants. Prenant en compte cette hypothèse « non inflammatoire » de la pathogénie de la FPI, de nombreux traitements se focalisent sur des composés qui évitent ou inhibent la prolifération de fibroblaste et le dépôt dans la matrice extra cellulaire, ou bien antagonisent l'effet profibrotique des facteurs de croissance.

Il sera probablement nécessaire de combiner plusieurs thérapeutiques pour cibler les différentes voies de la pathogénie de cette maladie.

### **III) EPIDEMIOLOGIE**

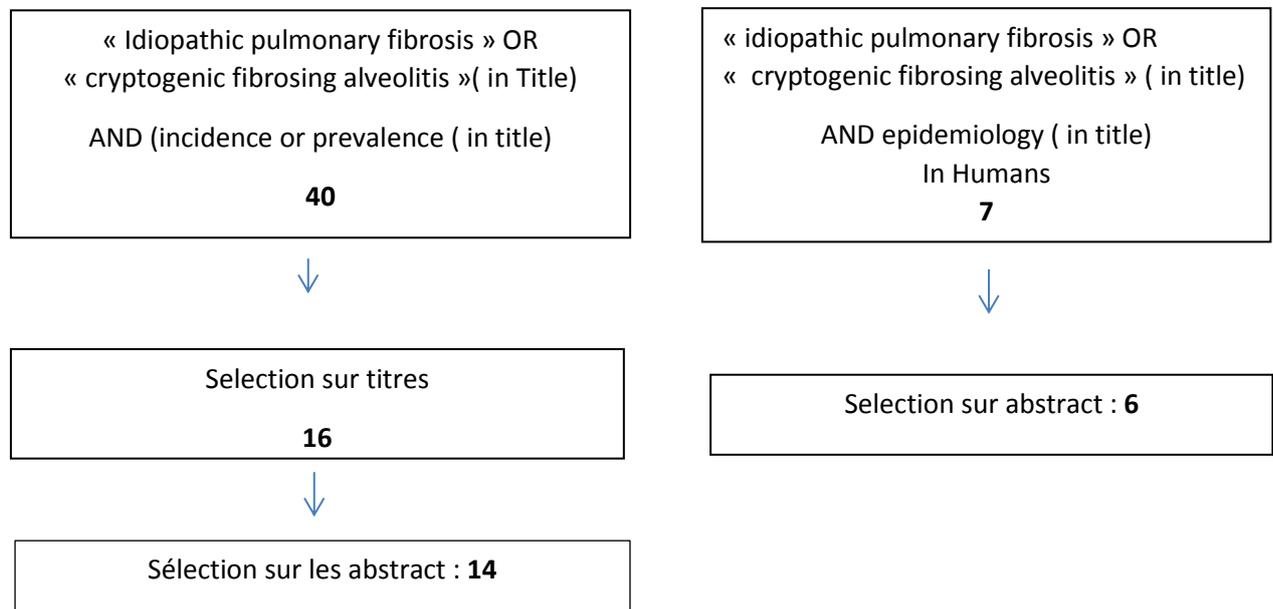
L'épidémiologie de cette maladie est difficile à étudier, du fait de sa rareté et de l'évolution des recommandations de diagnostic. Sa survenue semble avoir été sous-estimée que ce soit pour l'incidence ou la prévalence.

La FPI est la deuxième cause de pneumopathies interstitielles( 19.5 % dans l'étude de Karakatsani et 19.9 % dans l'étude de Musellim ) après la sarcoïdose ( 34.1% et 37 % pour ces 2 études respectivement) (91,92).

Une recherche a été réalisée sur Pub Med en utilisant les mots Mesh « idiopathic pulmonary fibrosis » ou « cryptogenic fibrosing alveolitis » associés au mot « incidence » ou « prévalence » dans le titre des articles. Avec cette recherche, 40 articles ont été trouvés, 16 sélectionnés sur les titres et 14 sur les abstracts.

Une autre recherche a été faite en associant les mots Mesh « idiopathic pulmonary fibrosis » et « cryptogenic fibrosing alveolitis » à « epidemiology » dans le titre des articles. On trouve alors 7 articles, dont 6 ont été sélectionnés sur les abstracts.

**Figure 2 : Flow shart : épidémiologie et FPI**



19 articles donnaient des informations sur l'incidence et la prévalence (cf tableaux 3,4 et 5)

La plupart des études ont été réalisées en Amérique du Nord ( Etats-Unis et Canada) et en Europe ( République Tchèque, Norvège, Finlande, Grèce, Royaume-Uni, Turquie et Italie) et seulement 4 études en Asie ( Japon, Taiwan, Corée).

La plupart de ces études ont utilisé les méthodes diagnostiques antérieures à la redéfinition de 2000, 4 ont utilisé celle de 2000-2002, et seulement 2 les nouvelles recommandations de 2011. Les cas étaient constatés de différentes manières ( par le codage, par la clinique, par les données des assurances ou des certificats de décès).

L'étude de Lee en 2016 a utilisé le codage coréen KCD 6 qui codait spécifiquement la FPI ( J84.18) (93).

Les premières études ont été réalisées en 1994, au Nouveau Mexique (USA) et en République Tchèque ( étudiant l'épidémiologie des années 80) et la dernière en Corée en 2016 ( étudiant l'épidémiologie de 2010 à 2013)

## 1) DEFINITIONS UTILISEES

2 définitions de la FPI ont souvent été utilisées dans les études : la définition « large » et la définition « restreinte »

Dans la majorité des études, la définition large correspondait à l'ICD9 code 516.3 « Idiopathic fibrosing alveolitis » et l'absence d'autres types de PID tandis que la définition restreinte correspondait à la définition large associée à des données médicales telles que les biopsies chirurgicales, les biopsies transbronchiques et le scanner thoracique.

Tableau n° 3: Incidence et Prévalence de la FPI en Amérique du Nord (7,94–98)

LIEU	AUTEUR	ANNEE PUBLICATION	ANNEES DE L'ETUDE	PREVALENCE ( pour 100000/an)	INCIDENCE ( pour 100000/an)	CODAGE UTILISE	CONSTATATION DES CAS
<b>AMERIQUE DU NORD</b>							
USA (Comté de Bernalillo au Nouveau Mexique)	COULTAS (94)	1994	1988-1990	13.3 pour les femmes 20.2 pour les hommes	7.4 pour les femmes 10.7 pour les hommes	ICD-9 : 516.3	Adultes dans la population générale, sources : dossiers médicaux, rapport d'histopathologie, certificats de décès
USA (20 Etats)	RAGHU (97)	2006	1996-2000	14 avec critères restreints 42.7 avec critères larges	6.8 avec critères restreints 16.3 avec critères larges	ICD-9 : 516.3	données sur les assurances privées
USA (Comté de Olmsted dans le Minnesota )	FERNANDEZ PEREZ (95)	2010	1997-2005	en 2005 : 27.9 avec critères restreints,63 avec critères larges	8.8 avec critères restreints 17.4 avec critères larges		population générale, dossiers médicaux, critères ATS/ERS critères 2002
USA	RAGHU (7)	2014	2001-2011	200.2 en 2001 à 494.5 en 2011 chez les plus de 65 ans	stable à 93.7/100000 personnes années chez les plus de 65 ans	ICD-9 : 516.3	
USA	RAGHU (99)	2016	2004-2010	Pour adultes de 18 à 64 ans : 13.4 en 2005 à 16.9 en 2007 puis stable à 18 de 2008 à 2010 , en prenant la définition large et est passé de 4.6 à 6.7 avec la définition restreinte	Pour adultes de 18 à 64 ans : diminution régulière de 7.9 en 2005 à 5.8 en 2010 en prenant la définition large et de 2.9 à 2.4 en prenant la définition restreinte	ICD-9 : 516.3	données des assurances
CANADA	HOPKINS(98)	2016	2007-2011	41.8 avec définition large,20 avec définition restreinte	18.7 pour la définition large, 9 avec la définition restreinte		National administrative data

Tableau n°4 : Incidence et Prévalence de la FPI en Europe (5,91,92,99–104)

LIEU	AUTEUR	ANNEE PUBLICATION	ANNEES DE L'ETUDE	PREVALENCE ( pour 100000/an)	INCIDENCE ( pour 100000/an)	CODAGE UTILISE	CONSTATATION DES CAS
<b>EUROPE</b>							
<b>République Tchèque</b>	KOLEK (100)	1994	1981-1990	a augmenté de 6.5 à 12.1	a augmenté de 0.74 à 1.28		paramètres cliniques
<b>Norvège</b>	VON PLESSEN (101)	2003	1984-1998	La prévalence était de 19.7 et de 23.9 le 31/12/1991 et le 31/12/1998	4,3	ICD-8 : 517 and ICD-9 : 515 and 516	données d' hôpitaux
<b>Finlande</b>	HODGSON (102)	2002	1997-1998	16-18		ICD-10 : J84.1	données d'hôpitaux, critères ATS/ERS 2000
<b>UK</b>	GRIBBIN (5)	2006	1991-2003		globale : 4.6 ( a doublé de 1990 à 2003)		données de soins
<b>Grèce</b>	KARAKATSANI(91)	2009	2004	3.4	0.9		questionnaires service pneumologie ( ATS/ERS 2002)
<b>UK</b>	NAVARATNAM (103)	2011	2000-2008		globale : 7.44 ( a augmenté de 35% de 2000 à 2008)		données soins, certificats de décès
<b>Turquie ( 19 villes dans 6 régions)</b>	MUSELLIM (92)	2013	2007-2009		5.13		centres de pneumologies ATS/ERS 2000
<b>Italie ( région de Lozio)</b>	AGABITI (103)	2014	2005-2009	25.6 (31.6 après étude des dossiers)	7.5 (9.3 après étude des dossiers)	ICD-9 : 516.3	données d' hôpitaux, certificats de décès
<b>Italie ( région Lombardie)</b>	HARARI (105)	2016	2005-2010	35.5, 22.4, 12.6/100000 personnes années en utilisant respectivement la définition générique, large et restreinte.	5.3 avec définition générique, 2.3 avec définition restreinte	ICD-9 : 516.3	données du système de soins, ICD9- CM 516.3

Tableau n°5: Incidence et Prévalence de la FPI en Asie (93,105–107)

LIEU	AUTEUR	ANNEE PUBLICATION	ANNEES DE L'ETUDE	PREVALENCE (pour 100000/an)	INCIDENCE (pour 100000/an)	CODAGE UTILISE	CONSTATATION DES CAS
<b>ASIA</b>							
<b>Taiwan</b>	LAI (105)	2012	1997-2007	0.7 en 1998 à 6.4 en 2007 pour définition large et de 0.5 à 4.9 pour la définition restreinte	0.6 en 1998 à 1.4 en 2007 avec la définition large et de 0.5 à 1.2 avec la définition restreinte.	ICD-9 : 516.3	données d' assurances maladies, registres de décès
<b>Japon</b>	OHNO (107)	2008	2005	2.9			données médicales
<b>Corée</b>	GJONBRATAJ(107)	2015	2008-2012		1.7	ICD10 : J84.1 A	données de l'assurance maladie ICD 10 J84.1 A , consensus ATS/ERS/JRS/ALAT 2011
<b>Corée</b>	LEE (93)	2016	2010-2013	39.7 chez les hommes et 24.3 chez les femmes	16.4 chez les hommes et 9.7 chez les femmes	KCD6 : J84.18 (= FPI dans classification coréenne)	données d' assurances maladies, consensus 2001

## **2) PREVALENCE :**

**En Amérique du Nord**, la prévalence variait de 14 cas à 27.9 cas pour 100 000 en utilisant une définition restreinte et de 41.8 à 63 /100 000 en utilisant une définition large. L'étude de 2014, réalisée par Raghu montre des valeurs d'incidence beaucoup plus élevées (incidence augmentant de 200.2 à 494.5 cas /100 000 de 2001 à 2011) avec une prévalence de 93.7 /100 000 établie pour des personnes de plus de 65 ans.

**En Europe**, la prévalence variait de 6.5 à 35.5 cas pour 100 000 habitants.

Les 2 études Italiennes montrent l'importance de la méthode diagnostique. Dans l'étude d'Agabiti, la prévalence augmente de 6 cas en ré-analysant les dossiers.(103) Dans l'étude d'Harari, la prévalence passe de 12.6 pour une définition restreinte, à 22.4 pour une définition large et à 35.5 avec une définition générique.(105)

**En Asie**, il est montré également qu'en prenant une définition plus restreinte, les valeurs diminuent. Ainsi à Taiwan, la prévalence passe de 6.4 à 4.9/ 100 000 habitants en 2007. Au Japon il est retrouvé une prévalence de 2.9/100000. Entre 2010 et 2013 une prévalence plus importante était retrouvée en Corée (39.7 cas /100 000 chez les hommes et 24.3/100000 chez les femmes)

**Ainsi, la prévalence varie sensiblement en fonction de la définition utilisée et une surestimation de celle-ci peut être constatée avec l'utilisation de la définition large de la FPI.**

## **3) INCIDENCE**

Aux USA, l'incidence annuelle de la FPI était estimée entre 6.8 et 8.8 pour 100 000 en utilisant une définition étroite et entre 16.3 et 17.4 en utilisant une définition plus large.

En Europe, l'incidence annuelle variait de 0.74 à 9.3 cas pour 100 000, alors qu'en Asie, l'incidence a été estimée entre 0.5 et 13 cas /100 000.

L'étude de Gjonbrataj en 2015 en Corée a évalué l'incidence selon 5 codages de l'ICD10 : 1) code J84 (PID) ; 2) code J84 +HRCT,LBA ou biopsie pulmonaire 3) code J84.1 ( PID avec fibrose), 4) code J84.1 + HRCT, LBA ou biopsie pulmonaire, 5) code J84.1 A ( FPI) L'incidence pour 100 000 basée sur les définitions 1 à 5 étaient respectivement de 48.5, 32.2, 16.2, 11.4 et 1.7. Donc basé sur le nouveau consensus ATS/ERS/JRS/ALAT 2011, le taux d'incidence était de 1.7/100 000.

L'incidence des PID avec fibrose était d'environ 33 % des PID totales. L'incidence des FPI représentait environ 14% des PID avec fibrose.

#### **4) CONCLUSION SUR L'EPIDEMIOLOGIE**

##### **a) Sur la prévalence et l'incidence**

Les valeurs sont semblables en Europe et aux USA, tandis qu'elles sont plus faibles en Asie.

Les variations observées dans les incidences et prévalences peuvent être expliquées par les différences dans les critères diagnostiques utilisés, par la définition des cas et par la population étudiée (notamment l'âge).

Dans l'étude de Kolek en République Tchèque, des valeurs plus importantes ont été trouvées dans les régions où sont situés les 4 centres majeurs de diagnostic : Une incidence moyenne de 1.58/100 000 et une prévalence moyenne de 20.8/100 000 (  $p < 0.05$ )(100). Ces résultats suggèrent que le niveau de diagnostic peut être lié à l'accès aux soins.

Malgré de grands efforts réalisés pour établir des critères diagnostiques précis, la confirmation de la FPI reste un challenge, notamment chez les patients présentant des images scanographiques atypiques.

L'épidémiologie de la FPI est controversée du fait que les études soient basées sur des données anciennes et utilisent des méthodologies diverses et non comparables. De façon générale, la prévalence et l'incidence semblent cependant augmenter ces dernières décennies, suggérant une sous-estimation dans les études antérieures, compte tenu des difficultés de diagnostic.

L'étude de Raghu de 2014 qui étudiait les personnes de plus de 65 ans montrait que l'incidence était restée stable de 2005 à 2010 et que la prévalence augmentait au cours du temps. (7) L'étude de Raghu de 2016 montrait que pour les personnes de 18 à 64 ans, l'incidence a diminué de 2005 à 2010, tandis que la prévalence avait augmenté les premières années.(99) L'incidence des 55-64 ans était la même que celle retrouvée chez les personnes de plus de 65 ans dans l'étude de Raghu en 2014. L'augmentation initiale de la prévalence est probablement due à une raison méthodologique : les cas incidents avant 2005 n'ont pas été recensés.

Lors de l'analyse en sous-groupes d'âge, la décroissance de l'incidence était surtout due au groupe des 18-44 ans. Cela est probablement dû à une augmentation de diagnostic plus précis, notamment chez les jeunes dont des pneumopathies interstitielles idiopathiques étaient souvent diagnostiquées à tort comme FPI.

### **b) Evolution sur 30 ans**

De 1981 à 1990 : en République Tchèque, il y avait une augmentation de l'incidence et de la prévalence (respectivement de 0.74 à 1.28 et de 6.5 à 12.1) / 100 000 habitants.

De 1984 à 1998 : en Norvège, il n'y a pas eu de changement de l'incidence annuelle durant 15 ans (de 1984 à 1998). Elle était de 4.3/100 000 mais montrait une augmentation de la prévalence de 19.7 à 23.9 de 1991 à 1998.

De 1990 à 2003 : au Royaume -Uni, l'étude de Gribbin montrait une augmentation de 11% de l'incidence. 4000 nouveaux cas d'FPI étaient diagnostiqués chaque année au Royaume-Uni. Cela ne semblait pas dû à une augmentation de l'âge de la population ni à une augmentation de diagnostic de cas moins graves.

De 1998 à 2007, à Taiwan, l'incidence augmentait de 0.6 en 1998 à 1.4 en 2007 avec la définition large et de 0.5 à 1.2 avec la définition restreinte. L'incidence annuelle est devenue plus stable après 2000, variant de 0.9 à 1.6 cas/100000. A Taiwan, la prévalence a augmenté de 0.7 à 6.4 en prenant une définition large et de 0.5 à 4.9 en prenant une définition

restreinte. La prévalence a été multipliée par 2 de 2000 à 2007 (de 2.8 à 6.4 cas/100 000 pour la définition large et de 2.0 à 4.9 /100 000 pour la définition restreinte).

De 2000 à 2008 : L'étude de Navaratnam au Royaume -Uni en 2010 fait le même constat de l'augmentation de l'incidence et cela même après 2000 contrairement à l'étude de Taiwan. Il y a une augmentation dans les soins primaires (augmentation de 35% de 2000 à 2008) et dans les registres de décès. Ces derniers reportaient 6 fois plus d'FPI (de 0.92 pour 100 000 entre 1968 et 1972 à 5.10 pour 100 000 de 2006 à 2008). Il y avait alors plus de 5000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année au Royaume -Uni.

Dans l'étude de Raghu en 2014, basée sur les patients de plus de 65 ans bénéficiant du système de santé, montrait que l'incidence d' FPI était stable de 2001 à 2011 avec une estimation à 93,7 cas par 100 000 personnes années pendant cette période. Cependant la prévalence augmentait régulièrement de 202.2 cas pour 100 000 personnes en 2001 à 494.5 cas pour 100 000 personnes en 2011.

Dans l'étude de Raghu en 2016 étudiant les adultes de moins de 65 ans, l'incidence a diminué régulièrement au cours des années, partant de 7.9 cas pour 100 000 personnes années en 2005 à 5.8 nouveaux cas par 100 000 personnes années en 2010. En stratifiant par âge, la décroissance de l'incidence était perceptible de 18 à 44 ans mais moins de 45 à 54 ans. L'incidence restait relativement stable parmi les plus de 54 ans.

**Ainsi, l'incidence, après une période de croissance, semble être plutôt stable depuis les années 2000 (sauf dans l'étude de Navaratnam au Royaume- Uni) et la prévalence semble être en augmentation depuis plusieurs années. Cependant, ces conclusions doivent être confirmées car peu d'études ont étudié cette évolution ces dernières années.**

## **5) DIFFERENCE HOMMES/FEMMES**

Les hommes semblent plus touchés dès les premières études réalisées( (94,109–111)

Dans l'étude au Nouveau Mexique, il y avait plus de cas chez les hommes, l'incidence était estimée à 10.7 cas/ 100 000/an pour les hommes et à 7.4 /100 000/an pour les femmes, la prévalence à 20.2 pour les hommes et 13.3 pour les femmes.

Dans l'étude de Raghu en 2016, chez les adultes de moins de 65 ans, l'incidence était légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (6.4 contre 5.9 pour 100 000 personnes-années) et la différence était statistiquement significative après ajustement sur l'âge et la région (OR 1.08,  $p < 0.05$ ).

Le ratio entre les hommes et les femmes est approximativement de 1.5/1.(58,112)

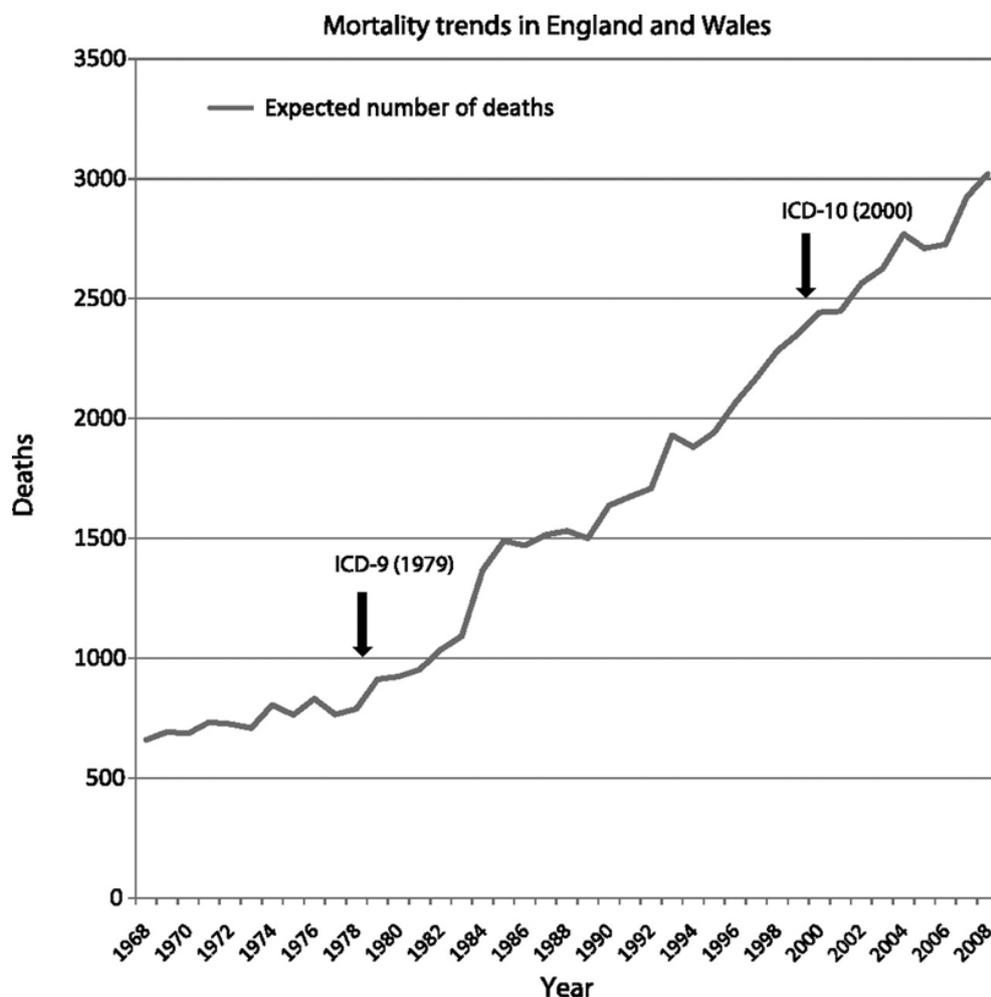
## **6) MORTALITE**

Dans l'étude de Fernandez Perez aux USA de 1997 à 2005, la survie médiane pour les cas respectivement avec les critères restreints et les critères larges étaient de 3.5 et 4.4 ans

Des données suggéraient que la survie à 5 ans était de 50- 70 % (113,114) mais cela était probablement dû à la confusion de diagnostic avec les NSIP.

Dans l'étude de Lai à Taïwan de 1997 à 2007 : La survie médiane après le diagnostic était de 0.9 ans (intervalle interquartile 0.2-2.5 ans) et de 0.7 ans (intervalle interquartile 0.1-2.3 ans) pour les définitions larges et étroites respectivement. (105)

Dans l'étude de Raghu réalisée en 2014 aux USA, la médiane de survie était de 3.8 ans ( IC 3.5-3.8). La survie était meilleure chez les patients diagnostiqués le plus récemment (3.3 ans ( IC 3.0-3.8) en 2001 contre 4 ans en 2007 ( 3.8-4.5) ce qui peut expliquer en partie l'augmentation régulière de la prévalence.



**Figure 3 : Courbe de la mortalité due à l’FPI au Royaume Uni : étude de Navaratnam en 2011 ( UK)(103)**

Dans les années 80 et 90 il y a eu une augmentation franche de la mortalité due aux alvéolites cryptogéniques fibrosantes (ACF) (111)

Dans l’étude de Kolek, le taux de mortalité calculé par l’incidence et la prévalence étaient respectivement de 13 % et 10%.

### **L'article de Hutchinson en 2014 fait le point sur la mortalité due à l'FPI : (114)**

Les statistiques sur la mortalité sont basées sur l'ICD 10. Dix pays ont fourni des données de mortalité sur la fibrose pulmonaire de 1990 à 2012. Le taux de mortalité standardisé sur l'âge variait de 4 à 10 pour 100 000 pour les années les plus récentes : avec des valeurs les plus faibles constatées en Suède (4.68 pour 100 000), en Espagne (5.38 pour 100 000) et en Nouvelle Zélande ( 5.5 pour 100 000) et des valeurs plus élevées au Royaume -Uni (9.84 pour 100 000 en Angleterre et Pays de Galles, 10.71 en Ecosse ) et au Japon ( 10.26 pour 100 000).

Des associations ont été trouvées avec le sexe masculin et l'augmentation de l'âge.

Il y avait au global une augmentation de 2-3 % de la mortalité, dépendant des codes de classification.

**Ainsi, la mortalité liée à une FPI augmente constamment, malgré le fait que les certificats de décès sous estiment très probablement ces causes de décès.**

## **7) VARIATIONS GEOGRAPHIQUES**

Une étude au Royaume-Uni en 1990 montrait une augmentation du nombre de décès due à l' FPI dans les régions industrialisées (3).

Dans l'étude de Kolek en République Tchèque, les incidences et prévalences moyennes régionales variaient (respectivement de 0.34 à 2.69/100 000 et de 4.1 à 27.6/100 000).

Cependant il n'y avait pas eu de différence significative détectée dans les régions où des mines de charbon sont implantées (et où le nombre de pneumoconioses est élevée) ou dans les zones agricoles.

L'étude de Raghu de 2016 retrouvait également des variations géographiques.

Ainsi ces variations géographiques de prévalence de cette pathologie laissent suggérer un rôle potentiel des agents environnementaux et professionnels. Dès 1996, Hubbard et Al. ont émis l'hypothèse que 20% des FPI pouvaient être expliquées par une exposition aux poussières de métal ou de bois.(111)

## **8) FPI FAMILIALE**

La forme familiale expliquerait 3.3-3.7 % des cas de FPI en prenant les recommandations des années 2000. D'autres études montrent une prévalence de 1 à 4% (115–117)

## **9) AGE**

Augmentation de l'incidence avec l'âge, notamment après 70 ans (95,100,105).

Dans l'étude de Raghu en 2016 , l'incidence globale augmentait avec l'âge passant de 1.1 nouveau cas pour 100 000 personnes années pour les 18-34 ans à 19.3 nouveau cas pour 100 000 personnes années pour les 55-64 ans.(99)

## **10) COMORBIDITES**

Dans l'étude de Raghu en 2016, les comorbidité pulmonaires dans l'année précédant le diagnostic étaient fréquentes : BPCO (28.7 %), pneumopathie ( 21.4%), bronchite ou bronchiolite ( 18.8%) ,asthme ( 28.7%). Des comorbidités extra-pulmonaires sont également constatées ( diabète, RGO, coronaropathie et dépression) .

Ainsi, l'association à d'autres pathologies renforce la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire.

## **V) RESULTATS BIBLIOGRAPHIQUES RECENSANT LES FACTEURS PROFESSIONNELS ET ENVIRONNEMENTAUX**

Une méta analyse menée à partir de 5 ou 6 études publiées entre 1990 et 2006 sur 3 pays ( Royaume-Uni (118) , Etats-Unis et Japon) a permis de retenir un lien potentiel entre FPI et des expositions professionnelles avec les Odds ratios suivants: les agriculteurs ou fermiers ( 1.65 [1.20–2.26]), les éleveurs de bétails ( 2.17 [1.28–3.68]), l'exposition aux poussières non spécifiques (1.94 [1.34–2.81]), l'exposition aux poussières de métal (2.44 [1.74– 3.40]) et aux poussières de pierres et de sable (1.97 [1.09–3.55]). Cependant, les auteurs soulignent le faible nombre d'études, les limites et les hétérogénéités des études recensées. Depuis, l'article publié en 2015 par Gulati et Al fournit une courte « overview » non exhaustive des principaux résultats des études publiées sur ce thème (118)

Ainsi, nous proposons dans ce chapitre de mener une revue de littérature des articles publiés entre 1990 à 2018, en proposant une classification des résultats par agents pathogènes afin que ce travail puisse être utile tant au praticien dans sa pratique quotidienne que pour des travaux de recherches futures.

Des recherches ont été réalisées sur des bases de données Medline pour analyser le lien entre la fibrose pulmonaire idiopathique et les facteurs d'expositions professionnelles et environnementales. Les mots clés suivants ont été inclus comme des termes MeSH : « Idiopathic Pulmonary fibrosis » et « cryptogenic fibrosing alvolitis ».

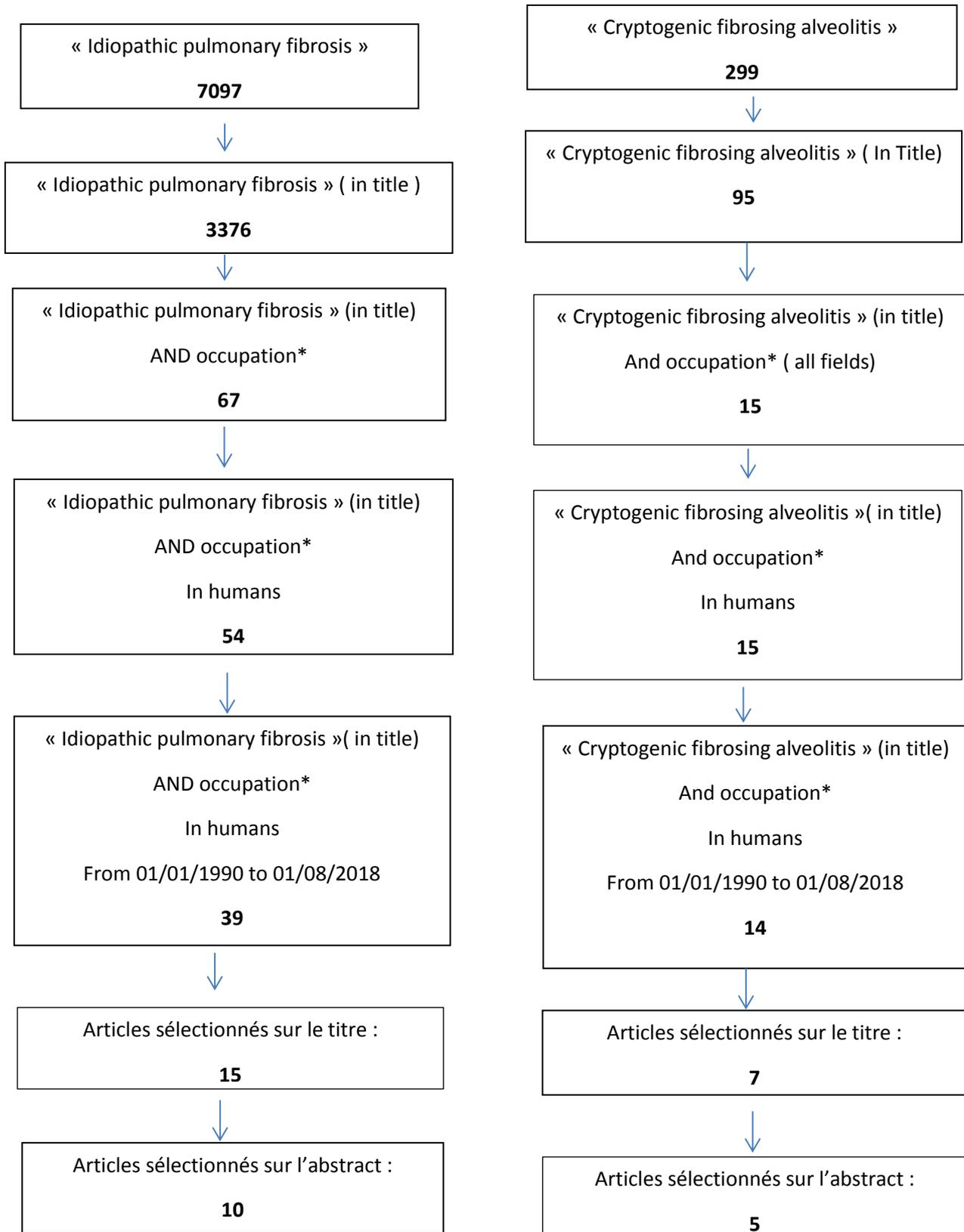
Chacun de ces mots a été combiné avec le terme « occupation\* » (l'astérisque permettant de regrouper les mots « occupation » et « occupational ») et/ou « environnemental ».

Il a ensuite été sélectionné les articles réalisés chez des humains, du 01/01/1990 au 01/08/2018. Une 2<sup>e</sup> sélection a été réalisée sur la lecture des titres puis des abstracts.

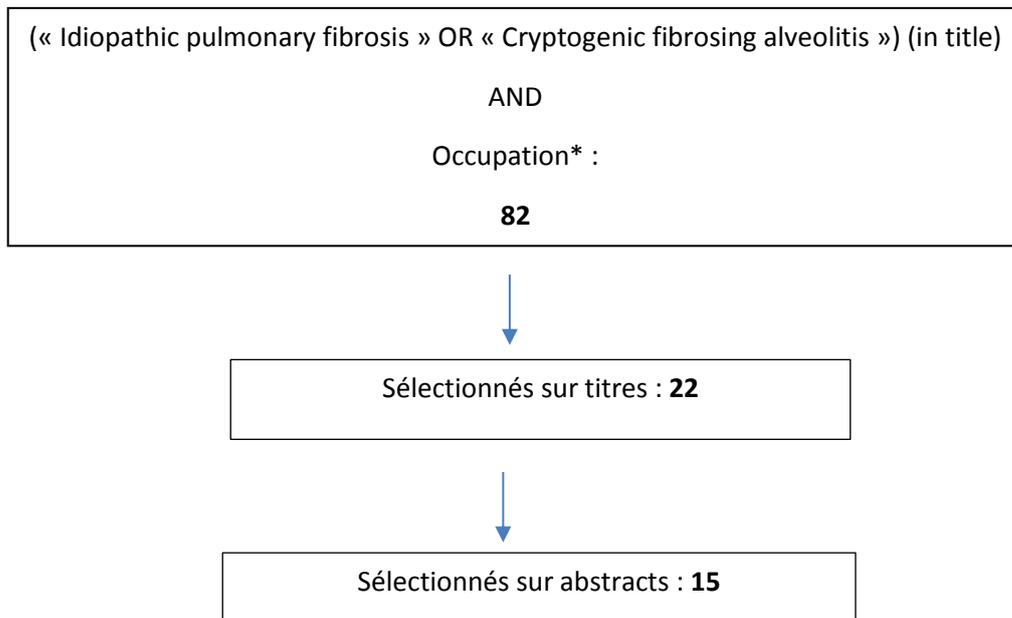
Une classification des études sélectionnées est proposée par tableaux qui ont été insérés dans l'article en anglais (tables 2a, 2b, 2c, 2d : pages 96 à 107). Un premier tableau récapitule le type d'études (observationnelles, cas témoins, cohortes), le nombre de cas de FPI, les critères de diagnostic utilisés (ICD9 ou 10, utilisation de biopsies...), les facteurs d'ajustement, les méthodes d'évaluation des expositions. Un deuxième tableau recense les

résultats obtenus en les classant par agents professionnels et un troisième tableau classe les agents environnementaux potentiellement pathogènes.

**Figure 4 : facteurs professionnels et FPI ou FCA : Flow chart 1 :**



**Figure 5 : facteurs professionnels et FPI ou FCA : Flow shart 2 :**



Sur 15 articles sélectionnés après relecture par deux praticiens (1 article comprenant 3 sous-études et 1 autre comprenant 2 études) publiés entre 1990 et 2018, nous avons pu recenser 11 études cas témoins, 1 étude de cohorte, , 3 études observationnelles , 1 étude reportant un cas clinique et une méta analyse .

## **1) EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES A DES AGENTS POTENTIELLEMENT PATHOGENES**

### **a) FPI et exposition aux poussières sans spécificité**

4 études cas-témoins ont étudié l'exposition aux poussières, de façon générale, quel que soit le type de poussières(110,119–121). Seule l'étude de Miyake en 2005 retrouvait une association significativement élevée entre l'exposition aux poussières et la FPI (OR = 5.61 ( 2.12-17.89)). Ces résultats ont été obtenus à partir de 102 cas recrutés dans des hôpitaux japonais comparativement à 59 témoins de pathologies non fibrosantes.

L'étude d'Iwai en 1994 (sous-étude numéro 2) ne permet pas de conclure car le groupe considérait à la fois les expositions aux poussières sans spécificité mais aussi les expositions aux solvants.

### **b) FPI et poussières de bois**

6 études cas-témoins ont étudié cette exposition :

Deux études (Hubbard, 1996 ; Awadalla, 2012) retiennent une association significative entre l'exposition aux poussières de bois et la FPI avec des Odds ratios variant de 1.7 à 2.7 alors que les 4 autres études ne confirment pas ce lien (118,121–123). Deux études ont pris en compte les types de bois auxquels les patients étaient exposés professionnellement. En analysant l'exposition aux poussières d'agglomérés, d'hêtre, de bouleau, de mélèze, d'acajou et de pin, seulement cette dernière exposition montrait une augmentation du risque (OR : 3.37 (1.14-9.96) (39). Pour Gustafson et Al. en 2007 le risque est significativement augmenté uniquement lors de l'exposition aux poussières de bois de feuillus et de bouleau. (123)

Les résultats hétérogènes obtenus dans la littérature concernant l'exposition au bois pourraient donc s'expliquer par le fait que seuls certains types de bois soient susceptibles de générer une FPI.

La méta-analyse menée en 2006 prenant en compte 5 études concluait à une association entre l'exposition aux poussières de bois et FPI : OR : 1,94 (1,34-2,81)(125). Cependant, deux études intégrées dans cette méta analyse n'ont pas été incluses dans l'analyse des conséquences de l'exposition aux poussières de bois sur la FPI dans notre revue : une étude menée en 1998 par Mullen et son équipe, qui ont analysé des expositions professionnelles et la pneumopathie interstitielle diffuse, ce qui ne correspond pas au diagnostic d'inclusion de la FPI (126); et l'étude de Miyake et al en 2005 (127) car les auteurs n'ont pu initialement fournir de résultats spécifiques concernant l'exposition aux poussières de bois, par manque de témoins exposés à ce type de nuisances. La méta analyse avait permis de recalculer le risque et d'évaluer l'Odd-Ratio à 6.71 (0.37–123.59).

### **c) FPI et poussières de métal**

Ce facteur professionnel d'exposition a été étudié dans 10 articles : excepté 3 études (Hubbard en 2001, Gustafson en 2007 et Awadalla en 2012, (123,128,129) ), les autres études montrent une association significative entre l'exposition globale à des poussières de métal et la FPI avec des valeurs de risque cependant très variables et des intervalles de confiance larges, pouvant témoigner d'une faible inclusion du nombre de cas.

Certains auteurs ont trouvé des associations significatives pour des expositions spécifiques telles que les poussières de d'acier (OR : 1,72 (1,09-2,70)), de plomb (5.54 (1,63-18,8) ou de laiton ( OR :1,97 ( 1,10-3,52)) (Hubbard en 196 (129)) ou pour des co-expositions spécifiques (Iwai, en 1994, (110)). Un probable effet dose-réponse a été mis en évidence dans deux études. En effet, pour Hubbard et Al, 10 ans d'exposition seraient nécessaires pour augmenter ce risque significativement (OR 10 ans d'exposition : 1.71 (1.09-2.68)) et pour Baumgartner et Al , ce risque deviendrait significatif à partir de 5 ans d'exposition ( OR : 2.2 (1.1-4.7). Ainsi, l'association entre les poussières de métal et la FPI est de plus en plus notée dans les études publiées jusqu'à ce jour, confirmant les résultats obtenus à partir de la méta analyse (OR : 2,44 (1,74-3,40)) avec probablement des liens plus marqués pour certains types d'exposition et probablement des durées d'exposition minimales pour développer cette pathologie. Ces éléments devraient être pris en compte dans les études futures.

### **d) Poussières d'origine animale ou oiseaux**

Peu d'études (4) se sont intéressées à ce type d'exposition professionnelle. De plus, les expositions étant diversifiées, une conclusion est difficile à formuler. Ainsi, deux études ont montré des associations significatives avec les « poussières » (ou excréments) des vaches (OR de 10.89 (1.24-96.0)) ou plus généralement celles du bétail (119,122). Aucune relation n'a été mise en évidence avec les « poussières » d'oiseaux (123).

### **e) Poussières minérales**

Les conclusions des études évaluant l'exposition à des poussières minérales soit de manière globale soit de manière plus spécifique (exposition au sable, silice, aux pierres) sont également partagées. La méta analyse prenait en compte 4 études dont une élargie aux fibres interstitielles (non retenue dans cette revue), ne relevait une augmentation du risque que pour deux de ces études (OR= 1,97 (1,09-3,55)). Les résultats des 3 études publiées postérieurement n'ont pas confirmé ces résultats (123,129,131).

### **f) Les produits chimiques**

Parmi les produits chimiques, le lien entre l'exposition professionnelle aux solvants et la FPI a été le plus étudié(122,123,129). Aucune relation significative n'a été relevée.

Les gaz irritants, les fumées de soudage ou celles issues des comburants ont fait l'objet de publications très sporadiques ne permettant pas de conclure.

### **g) Les insecticides/pesticides**

Cette exposition a été étudiée dans 3 études en relevant des associations significatives dans seulement une d'entre elles. En effet, dans l'étude d'Awadalla publiée en 2012 le risque de FPI apparaît élevé chez les femmes exposées professionnellement aux insecticides et pesticides, mais de manière surprenante pas chez les hommes. (129)

### **h) Les autres expositions professionnelles**

Des expositions diverses ont été étudiées de manière ponctuelle ne permettant pas de formuler des conclusions. Ainsi, parmi celles-ci, nous notons l'exposition aux particules de textiles sans qu'aucun lien significatif n'était mis en évidence(122,123). Les études des expositions à l'amiante ou à la silice ont confirmé leur non implication dans la FPI (121–123). Les poussières organiques, terme générique regroupant un mélange constitué en

proportion variable de poussières végétales , de particules animales, de micro-organismes ou de résidus de produits chimiques ont été étudiées. Une seule étude récente met en évidence une association significativement élevée (131). Pour autant, ce terme non spécifique ne permet pas de cibler un agent pathogène.

## **2) EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES PAR CATEGORIES PROFESSIONNELLES ET FPI**

L'analyse par métiers occupés a été réalisée dans la plupart des études retenues dans cette revue. Cependant, la multitude des métiers explorés, les ajustements inconstants, les effectifs parfois faibles, ne permettent pas de conclusions pour la plupart d'entre eux. Cependant, quelques catégories tendent à émerger dans leur implication causale potentielle dans la FPI.

### **a) Les métiers agricoles / éleveurs de bétail ou d'oiseaux**

6 études ont étudié cette profession(110,115,122,127,129,131). Elles l'ont étudiée soit spécifiquement, soit en la regroupant avec d'autres catégories de métiers tel que proposé dans l'étude de Miyake et Al. regroupant les agriculteurs, pêcheurs et forestiers , celle de Paolucci et Al, regroupant les agriculteurs, vétérinaires et jardiniers et celle de Lee et Al, regroupant les agriculteurs, pêcheurs et éleveurs de bétail. Parmi celles intégrant exclusivement le métier d'agriculteur, uniquement deux études (Baumgartner en 2000 et Awadalla en 2012) ont mis en évidence une association significative avec des Odd-ratios mesurés respectivement à 1.60 (1.02-5) et à 3.34 (1.17-10.12) uniquement chez les femmes.

Le métier d'éleveur de bétail, spécifiquement étudié par Baumgartner et Al a permis de mettre en évidence un risque augmenté de FPI à 2.7 (1.3-5.5) à partir de 25 cas comparés à 27 témoins. Cette étude a été incluse dans la méta analyse menée par Taskar et Al , associé à une autre étude menée par Scott et Al. en 1990. Pour autant, cette dernière étude n'a pas intégré spécifiquement le métier d'éleveur de bétail, mais l'exposition aux « poussières de vaches » qui a été recensé après questionnaires auprès de travailleurs dans différentes

professions sans inclure spécifiquement celle d'éleveur de bétail. Outre le fait que seulement deux études dans cette méta analyse ont été intégrées pour analyser l'association entre éleveurs de bétail et FPI, la combinaison de résultats mixant professions et expositions à des agents pathogènes peut générer un substantiel biais d'interprétation.

Concernant les éleveurs d'oiseaux, 2 études (Baumgartner en 2000 et Awadalla en 2012) ont étudié spécifiquement le lien avec la FPI et ont relevé des risques significativement augmentés avec respectivement des Odd-ratios à 4.7 ( 1.6-14.1) et 1,82 ( 1,03-3,95) chez les femmes. (122,129)

### **b) Métiers du bois**

Pinheiro et al en 2008 ont mené une étude originale prenant en compte la mortalité : deux paramètres ont été étudiés : le risque proportionnel de mortalité de FPI et par entreprise (PMR) et le risque de mortalité spécifique par FPI dans un type d'entreprise (MOR). Les entreprises de construction en bois ont un PMR et un MOR significativement élevé (4,5 (1,2-11,6) et MOR 5,3 (1,2-23,8)).

Le risque de présenter une FPI lorsque un métier du bois est exercé a été évalué significativement élevé de manière concordante (Awadalla et al. : 2,56 (1,02-7,01) chez les hommes et Iwai et Al. :  $p < 0.01$ ).

4 autres études viennent compléter de manière contrastée ces résultats.

Iwai et Al retrouvait un lien significatif pour ceux travaillant dans la production du bois mais pas pour les charpentiers ni pour les poseurs de portes et fenêtres et Awadalla et Al en 2012 ne mettait en évidence une augmentation de ce risque uniquement chez les hommes (OR :2.56 (1.02-7.01)).

Par contre, ni l'étude de Baumgartner aux USA en 2000, ni celle de Paolucci en Italie en 2018 n'ont trouvé de lien significatif entre les personnes exerçant un métier du bois et la FPI avec respectivement : (OR : 1.4 (0.8-2.6 ; OR : 1.36( 0.46-3.97).

### a) Métiers des métaux

Qu' il s'agisse des analyses de mortalité et celles du risque de maladie , les résultats de plusieurs études concourent dans le même sens, soulignant un lien significatif entre des métiers d'extraction de métaux ou de production de métaux (110,128,131,132)

Seule l'étude de Gustafsson et Al. en 2007, menée en Suède ne mettait pas en évidence un lien significatif entre des personnes effectuant des tâches de broyage, polissage, usinage et affutage de métaux et FPI (OR : 0.8 (0.43-1.44)). (123)

### c) Le métier de coiffeur :

Deux études se sont spécifiquement intéressées à ce métier avec des résultats contradictoires : pour Baumgartner et Al. , un risque significativement plus élevé a été relevé (OR à 4,4 (1,2-16,3)) alors que Awadalla et Al ne retrouvait pas de significativité. Ces deux études cas-témoins ont inclus un nombre similaire de cas mais un ratio de témoins différent : avec respectivement 1 cas pour deux témoins et 1 cas pour un témoin. Si les critères de diagnostic sont similaires, les populations de recrutement des témoins diffèrent : dans la première étude, les témoins sont issus de la population générale recrutés dans 15 états américains, avec un appariement sur l'âge, le genre et la région. Dans la deuxième étude, les témoins sont des patients hospitalisés dans des services de pneumologie en Grèce pour un motif autre que celui de la FPI, avec un appariement sur l'âge, le genre et le lieu de résidence.

Dans le même domaine de profession, une association significative a été montrée entre décès par FPI et un groupe de métiers (blanchisserie , coiffeur et esthéticienne) (110).

#### **d) Travail dans la chimie/pétrochimie**

Deux études ont exploré les relations entre les personnes ayant un métier dans la chimie et pétrochimie et la FPI : Awadalla en 2012, relevant un risque estimé à 6,47 (1,66-25,12) uniquement chez LES hommes et Baumgartner en 2000 avec un risque multiplié par 2, mais non significatif (0.9-4.4). Les mêmes remarques concernant ces deux études et explicitées dans le sous-chapitre précédent peuvent être retenues au regard des témoins recrutés.

#### **e) Peintre**

Les résultats sont peu concluants. L'étude d'Iwai retrouvait un risque relatif significatif mais celle de Baumgartner et Al n'enregistrait pas un Odd-ratio significatif ( 1.3 (0.7-2.2) ni celle de Awadalla en 2012 ( 0.57 (0.20-1.62).

#### **f) Les métiers du Bâtiment**

Les 3 études menées ne relatent pas de lien significatif entre la FPI et les métiers de construction ou de démolition : Baumgartner en 2000, Awadalla en 2012 et Paolucci en 2018 (121,128,130)

Seul le métier de travailleur de pierre intégrant des tâches de polissage , ou de découpage augmente le risque de FPI ( 3.9 ( 1.2-12.7) dans l'étude de Baumgartner (122).

#### **g) Les métiers de l'administration et de la vente**

De manière cohérente, les métiers de type administratif et donc à priori sans exposition à des agents chimiques, aux poussières minérales, organiques ne sont pas en lien avec la FPI excepté pour Lee et all en 2015 (4,38,109,126).

### **3) EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES**

#### **a) La poussière provenant des feux de bois**

Dans l'étude de Scott et al, l'exposition aux particules issues des feux de bois augmentait le risque de FPI, sur un effectif faible de cas (4) (OR de 12.55 (1.40-114.0)). Ce lien n'est pas confirmé dans les études de Baumgartner (OR=0.80 (0.40-1.60) ) et de Gustafson (OR=2.3 (0.74-6.97)).

#### **a) Oiseaux**

1 seule sur les 2 études qui ont étudié l'exposition environnementale domestique aux oiseaux a retrouvé une significativité : Awadalla (OR= 3,49 (1,49-8,19) chez les hommes et OR = 3,86 (1,95-7,62) chez femmes) alors que Miyake et Al. ne retrouvait pas de lien significatif (1.16 (0.47-3.03)).

#### **b) Chats et chiens**

Alors que Miyake et AL n'ont pas mis en évidence de lien significatif entre le fait d'être en contact avec des chiens ou des chats et la FPI, l'étude d'Awadalla et Al a permis de relever une association significative avec les chats mais pas avec le fait d'avoir des chiens ( OR= 6,38 (1,59-25,56) chez les hommes et OR 8,24 (1,80-37,70) chez les femmes.

#### **c) Le lieu de vie**

Le lieu de résidence ou la région de vie ont été explorés (Iwai en 1994 , Miyake en 2005, et Garcia Sancho Figueroa en 2010) (110,121). De manière intéressante, des associations significatives ont été montrées parmi des personnes habitant près de zones agricoles, de zones utilisant des pesticides (110). Le fait d'habiter en ville ou dans une zone polluée augmenterait également les risques d'FPI pour ces auteurs.

#### **d) Tabagisme passif**

Si le lien entre tabagisme et FPI est de plus en plus documenté et a été considéré comme un facteur d'ajustement ou d'appariement dans la plupart des études examinées, la question se pose pour le tabagisme passif, considéré alors comme une nuisance environnementale.

L'étude de Figuerora et Al. en 2010, nous éclaire sur ce point en ne mettant pas en évidence de lien significatif entre la FPI et le fait d'être exposé à un tabagisme passif ou d'avoir été exposé à un tabagisme passif au moment du diagnostic(121).

## **VI) DISCUSSION**

### **1) CHOIX DES TEMOINS**

Des différences plus significatives étaient notées quand les cas étaient comparés à des témoins en bonne santé plutôt qu'à des témoins hospitalisés. En effet, les témoins hospitalisés étaient plus susceptibles d'avoir des pathologies pulmonaires. Il est possible qu'il existe un pathogène commun impliqué dans la FPI et les autres pathologies pulmonaires, ce qui peut expliquer des odds ratios moins importants.

### **2) EVALUATION DE L'EXPOSITION**

#### **a) Utilisation des autopsies**

Les historiques professionnels disponibles des autopsies ont une valeur limitée. En effet, le métier noté est le dernier exercé. Des sujets ont pu changer de travail et les expositions sont difficiles à obtenir. Les métiers des personnes décédées à un âge avancé sont souvent décrits comme « pas d'emploi » ou « inconnu ». Cela entraîne donc une perte de données et des erreurs de classification et est donc un biais possible de ces études.

#### **b) Analyse des dossiers médicaux**

Lors de l'analyse des dossiers médicaux l'information sur les métiers est également non exhaustive. La classification selon les métiers prenait en compte souvent le dernier métier, pouvant entraîner des erreurs de classification.

### **c) L'utilisation de questionnaires**

C'est la méthode qui a été la plus utilisée dans les études retrouvées. La fréquence de l'exposition (nombre d'heures par jour, de jours par semaine...) n'a pas été évaluée.

L'utilisation des questionnaires semble cependant la méthode la plus adaptée. Il est cependant nécessaire d'évaluer plus précisément le type d'exposition et de rechercher un effet dose. C'est pourquoi nous avons rédigé un questionnaire qui pourra être utilisé en consultations avec des patients présentant une FPI ainsi qu'avec des témoins.

## **3) LES FACTEURS LIMITANT LA RECONNAISSANCE DES AGENTS ENVIRONNEMENTAUX COMME FACTEURS DE RISQUE**

Plusieurs facteurs peuvent limiter la reconnaissance d'une association entre la FPI et les expositions environnementales. Soit par erreur de classification du diagnostic ou de l'exposition, soit du fait de la faible fréquence des FPI, soit du fait d'une sensibilité variable aux expositions.

### **a) La classification diagnostique erronée**

Bien que la biopsie pulmonaire soit d'une grande aide pour le diagnostic de FPI, peu de patients l'ont eue.

Le diagnostic de FPI des études réalisées est incertain avant 2000, année de la publication des premières recommandations.

Un diagnostic précis nécessite une expertise dans l'évaluation des données cliniques et radiologiques. Etant donné la complexité de la pathologie, il y a un risque de faire un diagnostic erroné. Cependant, depuis les années 90, avec l'émergence de l'HRCT, les erreurs de classification sont probablement moins nombreuses. A noter que plusieurs études ont été réalisées avant la disponibilité de l'HIRCT et avant la classification de 2001 par l'ETS et l'ATS, rendant difficile l'interprétation de leurs résultats.

Malgré l'avancée dans les diagnostics plus précis, il reste de nombreux codages erronés : soit le diagnostic est souvent incertain au début de la maladie, soit non connaissance des bons codages.

Le consensus de 2002 définissait 6 entités clinico-pathologiques distincts :

- La FPI / usual interstitial pneumonia
- Acute interstitial pneumonia
- Respiratory bronchiolitis associé à une pathologie interstitielle pulmonaire
- Pneumopathie desquamative interstitielle
- Pneumopathie interstitielle lymphocytaire

Avant cette classification, beaucoup de ces pathologies étaient sans doute incluses dans le diagnostic de FPI. Cette classification erronée a pu sous-estimer le risque.

## **b) La fréquence des FPI**

Les prévalences étaient estimées entre 2.9 et 35 /100 000 ( cf partie épidémiologie). Ainsi le nombre de patients pour conduire des études est petit ce qui limite la puissance statistique pour détecter des associations. De plus, bien que la faible prévalence fasse des études cas témoins l'approche la plus réalisable pour étudier les facteurs de risque, la validité de ces études peut être compromise par de nombreux biais tel que les biais de mémorisation comparés à la cohorte. Cependant, même si une cohorte serait intéressante à réaliser, car plus significative statistiquement, elle reste difficile à réaliser du fait d'une durée importante entre la durée d'exposition et les premiers symptômes.

### c) La classification erronée des expositions

L'un des plus grands défis dans la clinique ou dans les études est de mesurer de façon précise les expositions passées, incluant la dose et la durée. Cela est parfois compromis soit par le défaut de souvenir des patients soit par le défaut de questionnement des médecins sur les expositions passées.

Dans les études cas témoins, la mesure de l'exposition est basée sur le souvenir des cas et des témoins de leurs expositions. La validité de mémorisation peut varier entre les patients avec FPI et les témoins, qui sont sains : c'est ce qu'on appelle le biais de mémorisation. Ainsi les patients peuvent avoir tendance à plus se rappeler de leurs expositions par recherche d'explication à leurs pathologies, comparé aux sujets non malades. Cette différence de mémorisation peut faussement augmenter l'importance de l'association.

Dans l'étude d'Hubbard de 1996, un appel téléphonique a été réalisé après le remplissage du questionnaire pour analyser un possible biais de rappel. Les résultats étaient similaires. Il était cependant à noter qu'il y avait moins de témoins à reporter une exposition aux poussières au téléphone que pendant le questionnaire ce qui peut suggérer que les témoins ont tendance à surestimer leur exposition aux poussières.

De plus, dans cette même étude, ils ont montré que l'exposition aux poussières des témoins n'ayant pas répondu aux questionnaires étaient similaire à celle des témoins ayant répondu, ce qui montrait qu'il n'y avait pas de biais de participation en lien avec l'exposition aux poussières.

Pour éviter ce biais, il faudrait des données d'exposition avant l'apparition de la maladie. Ceci ne peut être fait qu'avec une cohorte. Cependant, les limites de la cohorte sont le nombre de cas insuffisants et l'absence d'hétérogénéité des causes, la cohorte pouvant être exposé à un seul même agent causal.

Par ailleurs, la durée importante entre les expositions et la maladie, ainsi que la possibilité d'agents multiples, ne permet pas de faire une évaluation précise.

#### **d) Sensibilité variable**

Les variations de sensibilité individuelle est bien établie pour le tabac et les symptômes respiratoires ainsi que pour la pneumoconiose. Elles peuvent être dues à de nombreux facteurs, incluant la durée d'exposition et des facteurs génétiques. Il est probable de retrouver cette même variation de sensibilité chez les patients avec une FPI. Ceci rend encore plus difficile de mettre en évidence des associations.

### **4) LES EXPOSITIONS RETROUVEES**

#### **a) Facteurs de confusion**

Les expositions aux poussières de métaux et de bois semblent des facteurs favorisants importants des FPI. Cependant, il est difficile de dire s'ils sont de véritables agents fibrogènes ou bien s'ils sont les marqueurs d'exposition à d'autres facteurs.

Par exemple, les travailleurs exposés aux poussières de métaux sont aussi souvent exposés à des matériaux abrasifs ou lubrifiants. Le salarié travaillant le bois peut être exposé à des champignons ou des moisissures contenus dans le bois ou bien encore à des isocyanates utilisés pour le travail du bois. Les charpentiers sont aussi exposés à de nombreux solvants et peuvent travailler avec des matériaux d'isolation contenant de l'amiante. Bien que l'exposition à l'amiante soit recherchée, il se pourrait qu'il y ait des effets résiduels d'une exposition non reportée.

#### **b) La poussière**

L'exposition aux poussières peut entraîner des pneumopathies interstitielles variées. Il est suggéré qu'une succession persistante de lésions microscopiques des cellules épithéliales alvéolaires venant de divers agents environnementaux inhalés pourrait être l'élément déclencheur de la FPI.

Ainsi, il n'est pas étonnant que ce facteur ait été examiné.

La pathologie était plus fréquente chez les hommes âgés, qui avaient probablement plus de probabilité d'avoir été exposé à des poussières dans leur travail. Dans l'étude de Johnston, il y avait un excès de mortalité par FPI dans les régions avec plus d'industries manufacturières.

Comme il ne semble pas y avoir de risque pour les travaux administratif ou de vente, il était possible de faire l'hypothèse que le risque était lié aux travaux exposant à la poussière.

### c) Le métal

De nombreuses études ont identifié le métal comme un facteur de risque de FPI mais cette exposition explique qu'une minorité des cas. Des estimations de la population de East Midlands, qui a une haute proportion de travailleurs de métal, suggère que 10% des cas peuvent être expliqués par cette exposition (130)

Dans l'étude de Gustafson, il n'y a pas eu d'association retrouvée pour les poussières de métal contrairement à 5 études antérieures(123). Il peut y avoir plusieurs raisons à cette différence : il y a peut-être moins d'exposition au métal en Suède ou l'environnement au travail est plus protégé.

La sélection de patients était différente : dans cette étude sélection sur tout le pays alors que dans 2/5 des autres études c'est sur une région spécifique

### d) Le bois

Hubbard, en 1996, estimait que les poussières de bois représentaient 5 à 10% des causes de FPI.(130)

3,5 millions d'européens sont exposés aux poussières de bois ( 2% des salariés). La poussière de bois est principalement composée de cellulose ( 40-50%), polyose et lignine, avec des différences selon l'espèce. Ainsi, le bois de feuillu est plus dense que les bois des résineux avec une poussière plus fine et plus abondante.

L'exposition aux poussières de bois est variable selon l'outil utilisé. Ainsi les anciennes machines produisent des particules plus grosses d'un diamètre de 100µm à quelques

millimètres (qui sont interceptées par la muqueuse nasale), tandis que des machines plus rapides émettent des particules plus fines de 10 à 100 µm voire inférieure à 10 µm. Ces dernières vont atteindre les voies aériennes distales.

Ceci explique la variété des effets possibles : cancer des sinus nasaux, asthme, BPCO, emphysème, alvéolite extrinsèque allergique.

Ainsi le type de bois utilisé ainsi que le matériel utilisé serait important à analyser dans l'étude des expositions.

### e) Tabagisme

Jusqu'en 1990, les données sur des agents environnementaux ou professionnels, incluant la cigarette venaient seulement d'étude de cas ou d'étude sur les PID cliniquement similaire aux FPI. Dans un grand nombre de cas, la prévalence de tabagisme était importante, suggérant que cela pouvait être un facteur de risque.

Le tabagisme a été associé à la FPI dans de nombreuses études cas témoin ( cf tableau) et dans un étude sur une fibrose pulmonaire familiale (133). Steele a identifié 111 familles avec 309 malades et 360 non malades. Après ajustement sur l'âge et le sexe, le tabac restait associé fortement à la pneumopathie interstitielle familiale (OR 3.6, IC [1.3-9.8] )

Les OR peuvent changer concernant les fumeurs actuels si on considère que les cas ont plus tendance à avoir arrêté dans les dernières années que les témoins, du fait de l'apparition de la maladie pulmonaire.

Les OR inférieurs à 1 chez les fumeurs actuels peuvent être expliqués par la sélection des témoins, qui comprend des patients avec des pathologies dont un des facteurs de risque principal est le tabac.

Même si les études cas témoins ont des biais (sélection, mémorisation, classification), une association avec le tabac est souvent retrouvée suggérant son rôle dans l'étiologie des FPI.

## **5) DIFFERENCES GEOGRAPHIQUES**

La différence géographique dans un même pays peut être due soit à une différence du risque ou des diagnostics. Par exemple, dans l'étude de Pinheiro réalisée dans 19 états des USA, au New Mexico, il peut y avoir une meilleure conscience de cette maladie car c'est là qu'a été fait le registre des ILD. Ainsi des études multi centriques sont toujours à privilégier.

Les différences entre pays peuvent être expliquées par une distribution industrielle et environnementale différente. Ainsi, en Suède, l'exposition au bois est probablement plus fréquente que dans d'autres pays. En Egypte, l'industrie de la volaille s'est développée rapidement entraînant un manque d'hygiène, pouvant expliquer les résultats.

Ainsi, la plupart des études ont apparié les témoins sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence. En effet ce dernier facteur peut affecter l'accessibilité à certains métiers, et le diagnostic selon la formation de leurs médecins.

## **6) DIFFERENCE ENTRE LES HOMMES ET LES FEMMES**

Le fait que cela touche plus les hommes et que la mortalité soit plus importante dans les régions industrialisées au Royaume -Uni suggère un lien avec les expositions retrouvées dans l'industrie.

En Egypte, les femmes travaillent plus souvent que les hommes dans l'élevage d'oiseaux, ce qui peut expliquer la plus grande importance chez les femmes. Dans ce pays, l'industrie de volaille s'est rapidement développée avec de faibles protections à ces expositions.

La différence de métiers entre hommes et femmes peut être une raison d'une incidence plus importante chez les hommes, qui sont notamment plus exposés aux poussières.

## **7) DOMICILIATION**

Peu d'études ont analysé la différence de domiciliation (milieu urbain ou rural) et les résultats sont discordants.

## **8) EVOLUTION DE L'INCIDENCE**

Il y a eu une augmentation du nombre de décès depuis l'adoption de l'ICD10 (1992). Une explication possible est l'erreur de classification dans l'ICD 9 sous le code 515, correspondant à une fibrose post inflammatoire du poumon.

Il est à noter que cette sous-évaluation est moins évidente en Angleterre où la FPI est appelée « cryptogenic fibrosing alveolitis ». La mortalité y a augmenté dès 1979, l'année où l'ICD9 est apparue. Cette augmentation est probablement due à la similarité entre la terminologie médicale utilisée (« cryptogenic fibrosing alveolitis ») et le nom du codage 516.3 de l'ICD9 (« idiopathic fibrosing alveolitis »).

## VII) ARTICLE EN ANGLAIS

### 1) INTRODUCTION

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a specific form of chronic interstitial lung disease (ILD) (ICD10<sup>th</sup>, J84.1), associated with the histologic pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) with unknown aetiology. The histologic pattern of IPF is not specific and is also described in other diseases (i.e. connective tissue disease and asbestosis). The IPF is an orphan disease and the estimating of prevalence is proven difficult given the scarce available data collection and complex diagnostic criteria(134). Thus, the diagnosis of IPF requires the exclusion of other diseases and either UIP pattern on High Resolution Computed Tomography without a surgical biopsy, or specific combinations of HRCT and surgical biopsy patterns. In difficult cases, a multidisciplinary discussion is required (135,136).

However, from USA studies the IPF prevalence estimates vary between 14 and 27.9 cases per 100,000 people (99,137). Among the ILD, the distribution of IPF were assessed to 19.5% (in Greece) and 19.9 % (in Turkey), far behind those of sarcoïdosis (34.1-37%)(91,92).

Usually observed in adults over 50 years old, clinical features of IPF include progressive cough, dyspnea (at first on exertion and then progressively at rest), pulmonary function impairment (restrictive ventilatory defect), with a progressive fibrosis and an irreversible destruction of the lung parenchyma. Thus, the decline (progressive or with some acute exacerbations) of lung function results in a respiratory insufficiency and in a fatal outcome in 3 to 5 years from the onset of symptoms(6,7). Despite the progress, medical treatment is modestly effective, mainly by slowing the disease progression (135).

While the etiology of IPF is not currently clearly defined, some previous studies have suggested a potential role of occupational and environmental exposures. A metaanalysis conducted in 2006 retained six case-control studies published in 1990,1994,1996,1998,2000,2005 and including 22 to 1311 cases. The authors emphasized the potential link between IPF and the metal dusts (OR: 2.44 [1.74-3.40]), wood dusts (OR: 1.94 [1.34-2.81]), the stone/ sand exposures (OR: 1.97 [1.09-3.55]) and an increased risk among some professionals, as the farmers. (125).

Given the poor prognosis of IPF, determine the potential role of occupational exposures is crucial for having opportunities to implement preventive strategies. Thus, our objectives were to update a review of literature on the knowledge of potential links between occupational exposures and IPF and to provide some practical tools to help future researches to assess the occupational effect on IPF.

## 2) METHODS

### Search strategy and selection criteria:

A systematic search of literature was undertaken and reported in accordance to The PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) guidelines. Searches were conducted using several Medline databases (Pubmed, Sciences Direct Cochrane library), to analyse the link between IPF and occupational and environmental exposures. The following key words were included as MeSH terms in titles and in abstracts: Idiopathic pulmonary fibrosis and cryptogenic fibrosing alveolitis. Because the name of the disease has changed from cryptogenic fibrosing alveolitis to idiopathic pulmonary fibrosis, the research strategy examined these 2 Mesh terms. These Mesh terms were combined with the following key words: 'occupation, occupational, job or work' in title and abstract.

Inclusion criteria: the original articles published in english from january 1990 to july 2018, concerning adults with a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and cryptogenic fibrosing alveolitis were eligible. Cross-sectional, observational studies were included.

The pre-specified exclusion criteria were as follows: 1) No data in humans 2) No original research (reviews, editorials, non-research letters, protocols, case-reports) 3) Diagnosis not clearly formulated in original article.

### Strategy selection:

Two independent reviewers selected in first the articles in titles and abstracts and downloaded full-text articles. All these articles were read by the reviewers. To obtain a consensus, a third reviewer was invited to read the article when disagreements or uncertainties were observed by the first ones.

To sum up the data, a first table was created including the following information: authors, date of publication, country where study was undertaken, the type of surveys (case-control, cohort, cross-sectional...), the period of inclusion, the headcounts of the population studied, the description of the population (country or region) , definition used to determine the diagnosis, methods to evaluate exposures ( questionnaire, data register ...).

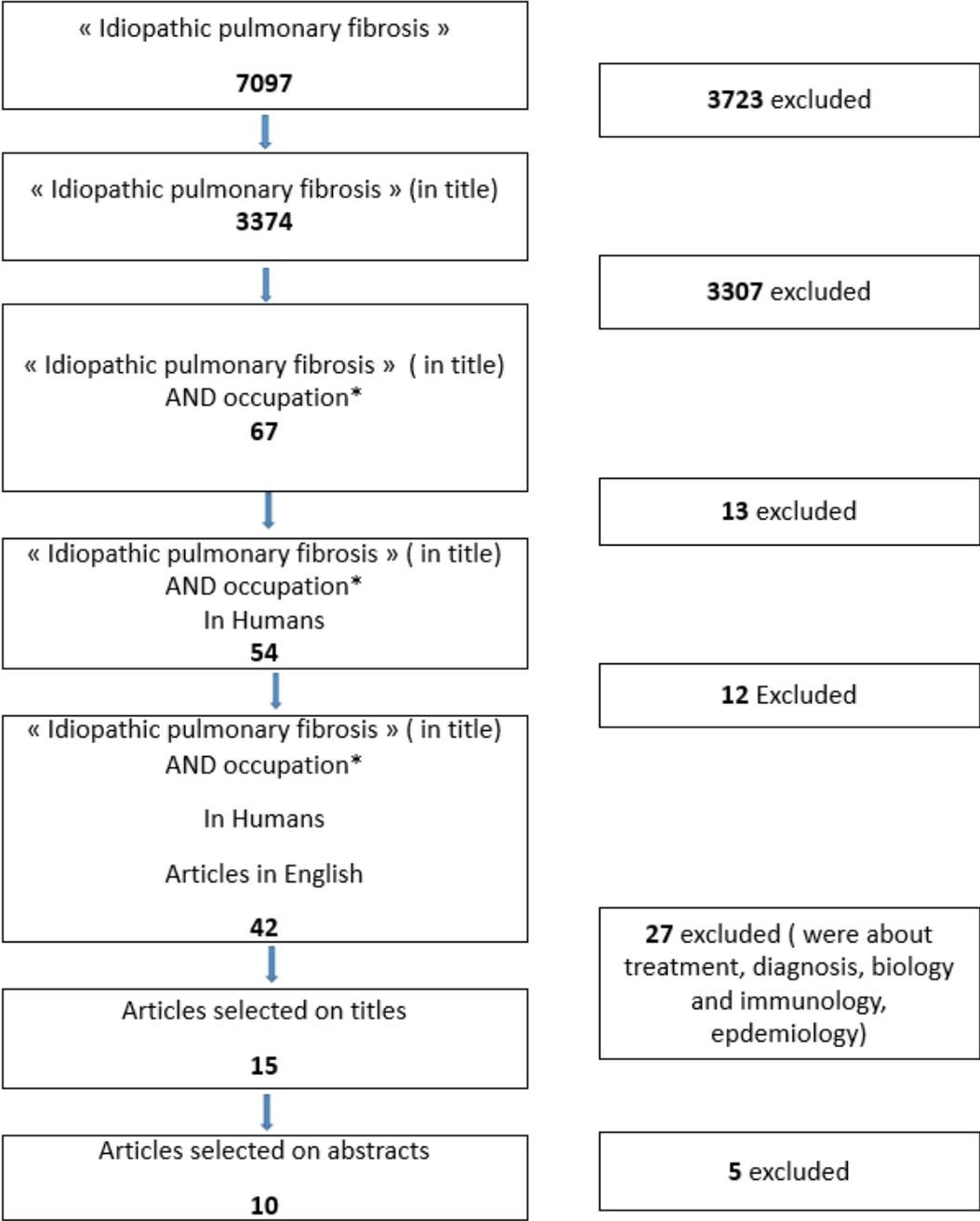
To summarize the main findings, the results were tackled by type of occupational exposures, the type of occupation, the non-occupational environmental exposures and the smoking status in 4 separate tables.

### **3) RESULTS**

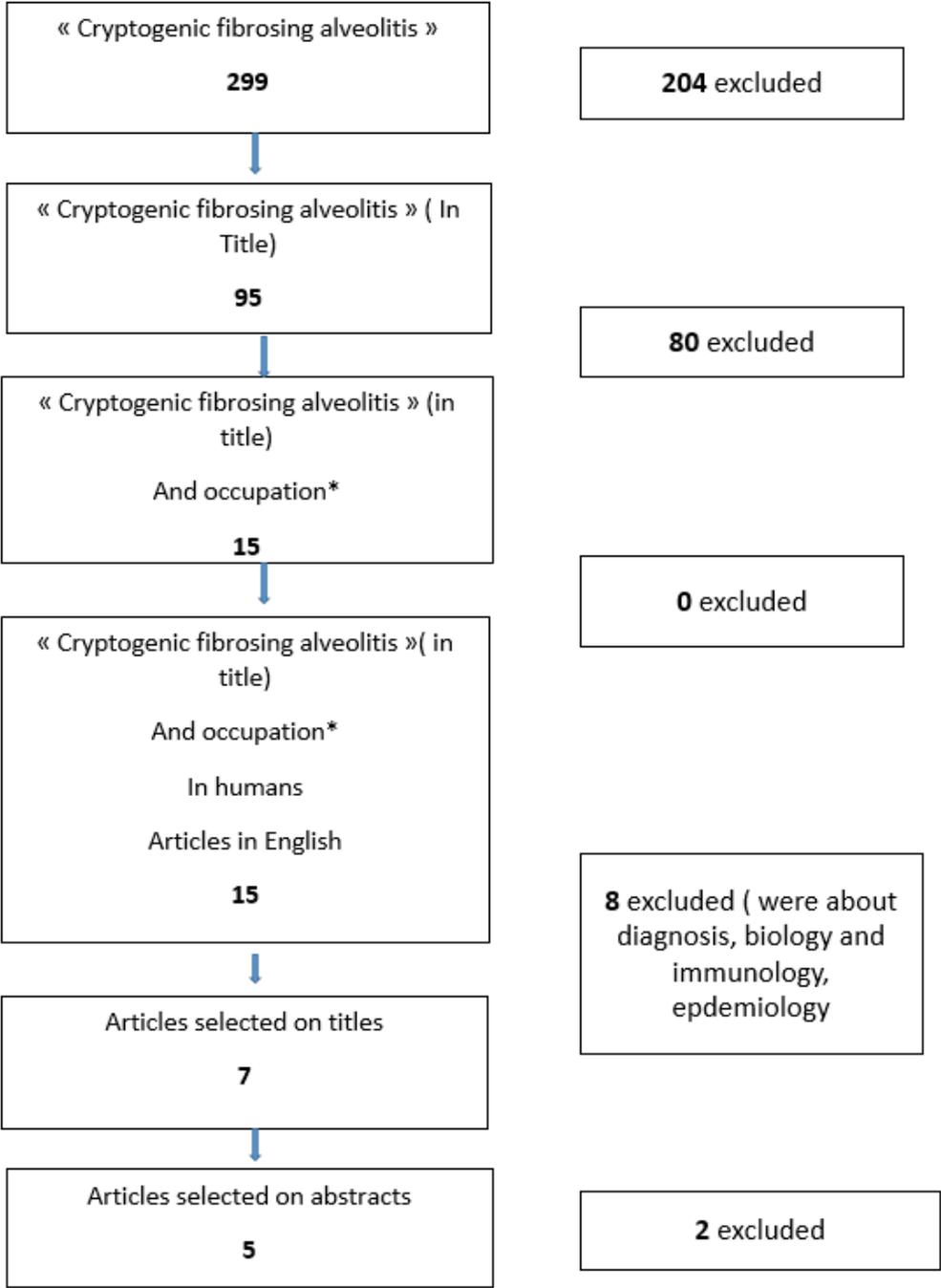
The results of researches done on pubmed are summarized in the flow charts in figure 1,2 and 3. Last researches were done on 31 July 2018. We found 7097 articles with the key word "idiopathic pulmonary fibrosis" (3374 in titles) and 299 with the key word "cryptogenic fibrosing alveolitis" (95 in titles).

We combined these key words with the key words "occupation\*" (including occupation and occupational) job or work. 57 articles about humans and written in english were recovered from the search of the database. But after reviewing titles and abstracts and removing duplicates, 15 remained and were studied in this review.

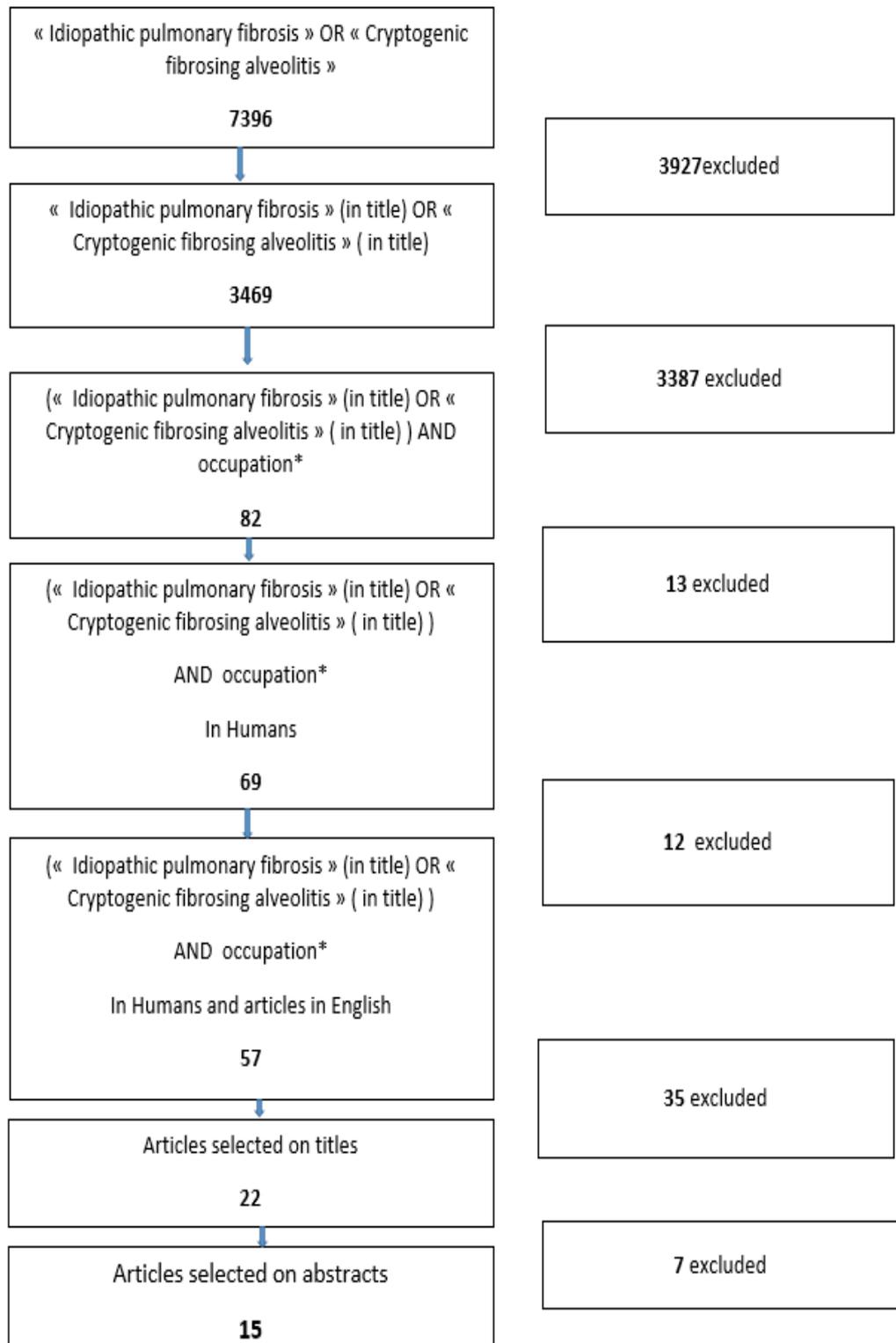
**Figure 1 A : flow chart “IPF AND occupation”**



**Figure 2 A : Flow chart “CFA AND occupation”**



**Figure 3 A: flow chart : « (IPF OR CFA) AND occupation »**



From 1990 to 2018 several observational studies have been conducted testing the hypothesis that occupational or environmental factors are associated with IPF. There were 11 case control studies, 1 cohort, 3 cross sectional studies, and one meta analysis.

In most of these studies, one of exclusion criteria concerned patients with known fibrogenic agents exposure or connective tissue disease. The number of people in these studies was ranged to 22 to 1311 for cases and to 69 to 3932 for controls.

Among the case control studies, 5 were lead in Europe (3 in United Kingdom, 1 in Sweden and 1 in Italy), 3 in America (2 in USA, 1 in Mexico), 4 in Asia (4 in Japan, 1 in Korea), 1 in Africa ( in Egypt).

Studies features, occupational exposures, occupations, environmental exposures and smoking status are summarized in table 1, 2a, 2b, 2c and 2d respectively.

**Table 1: Features of selected articles**

<b>Authors, year, reference</b>	<b>Design of study N° of participants Period of survey</b>	<b>Population</b>	<b>Diagnostic</b>	<b>Assessment of occupational exposure And job conditions</b>
<b>Scott,1990</b> (119) Nottingham, England	Case- control study 40/106 1988-1990	Cases recruited by lung physicians Controls recruited by GP	Clinical and radiological and PFT criteria No biopsy cryptogenic fibrosing alveolitis	Self-administered Questionnaire
<b>Iwai, 1994</b> Substudy 1 Japan (110)	Case- control study 1311/3932 1974-1985	Cases : dead from IPF Random Controls : every 100 th from 393,258 autopsies	Autopsy	Job category in registration
<b>Iwai, 1994</b> Substudy 2 Japan (110)	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.	Autopsy	Job category in registration
<b>Iwai, 1994</b> Substudy 3 Japan (110)	Case control study 86/172 Years : no data	Cases : patients with IPF Controls : subjects from the voter's list and a hospital control of no IPF respiratory diseases from the same hospitals as the cases	clinical, radiological and PFT criteria no biopsy mandatory	Questionnaire
<b>Hubbard, 1996</b> , UK(130)	Case-control study 218/569 1992- 1994	Cases : patients with IPF 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	Postal questionnaire + telephone interview
<b>Baumgartner, 2000</b> USA, 15 states (122)	Case-control study 248/491 1989-1993	Cases : In referral centers Controls: recruited by random digit dialing.	clinical + radiological criteria Biopsy no mandatory	telephone interview
<b>Hubbard 2001</b> , UK,in an engineering company (128)	case-control study 22/238 1968-1997	Cases : workers dead from CFA Controls : workers dead from no fibrotic lung disease	No data	Death certificates

<b>Harris, 2001</b> England and Wales(138)	Cross sectional study 2132 1981-1990	Men dead from IPF. SMR were used to compare number of deaths observed to number of deaths expected for the different occupational groups. Occupations were recorded for only 20% of women that's why SMR were only calculated for men.	Death certificates data	Job written in death certificates, National mortality statistics
<b>Miyake, 2005</b> Japan(127)	Case-control study 102/59 2001	Cases : patients with IPF in 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	Self administered questionnaire
<b>Gustafson, 2007, Sweden</b> (123)	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	data from oxygen register no biopsy	postal questionnaire
<b>Pinheiro, 2008, USA, 19</b> states (132)	Cross sectional 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	Job written in deaths certificates death statistics
<b>Garcia Sancho Figueroa,2010</b> Mexico(121)	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	Questionnaire
<b>Awadalla, 2012, Egypt,</b> Cairo, Tanta and Mansour(129)	Case control study 95/114 men 106/91 women 2010-2011	In chest hospitals and departments affiliated Cases : patients with IPF 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	Questionnaire

<b>Lee, 2015</b> , Korea(4)	Cross sectional study 1,311 patients with IPF 2003-2007	54 universities and teaching hospital 5 groups stratified : - Unemployed or homemakers ( 628) - Farmers, fishers, or ranchers (230) - Sales or service personnel (131) - Clerical or professional personnel (151) -Workers exposed to specific types of dust (wood, metal, sand, stone,diesel, or chemical) ( 171).	clinical and radiological criteria Biopsy no mandatory	Self-report
<b>Koo, 2017</b> Korea(123)	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	Blinded interview with a questionnaire
<b>Paolucci, 2018</b> , Italy : Perugia, Umbria, Central Italy(131)	Case-control 69/277 2010-2013	Cases : from the university hospital clinical database Controls : Inhabitants of the same area	clinical and radiological data Biopsy no mandatory	Telephone questionnaire

Footnotes:

GP : General Practitioner; PFT : Pulmonary function test; SMR : Standardized mortality ratios

**Table 2a: Occupational exposures and idiopathic pulmonary fibrosis: results of literature research**

Authors, year of publication , references	Association between IPF and type of occupational exposures Reference : non-exposed	Adjustments/ matched on
<b>General dust</b>		
Scott, 1990 (119)	Dust: OR : 1.32 ( 0.84-2.04)	Matched on age and sex
Miyake, 2005 (127)	<b>Dust : OR : 5,61 (2,12-17,89)</b>	Matched on age, sex, region Adjustment on smoking
Garcia Sancho Figueroa, 2010 (121)	Dust : OR : 1.2 (0.8-1.9)	no
<b>Wood dust</b>		
Scott, 1990 (119)	Wood dust: OR : 2.94 ( 0.87-9.90)	Matched on age and sex
Hubbard, 1996 (130)	<b>Wood dust : OR : 1,71 (1,01-2,92) ( questionnaire) / OR 2,58 ( 1,17-5,64) (phone .)</b> <b>Pine : OR : 3,37 (1,14-9,96)</b> 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 (122)	Wood dust : OR 1,6 (0,80-3,30)	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
Gustafson, 2007 (123)	Wood dust : OR : 1.2 (0,65-2.23) <b>Hardwood dust : OR : 2.5 ( 1.06-5.89)</b> <b>Birch dust : OR 2.4 ( 1.18-4.92)</b>	Matched on age and sex Adjustment on smoking and the year of diagnosis
Awadalla, 2012 (129)	<b>Wood dust, wood preservatives : OR : 2.71 (1.01-7.37) in men</b> and OR : 4.32 (0.84- 22.12) in women.	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
Koo, 2017 (123)	Wood dust : OR : 2.51 (0.52-12,28)	Matched on age, sex, place of residence Adjustment on environmental exposure

		and smoking
<b>Metal dust</b>		
<b>Scott, 1990</b> (119)	<b>Metal dust : OR : 10.97 (2.30-52.4)</b>	Matched on age and sex
<b>Iwai, 1994</b> (110)	<b>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.</b>	Matched on sex, age ( $\pm$ 5 yr), and residential area.
<b>Hubbard, 1996</b> (130)	<b>Steel : OR : 1.72 ( 1.09-2.70)</b> <b>Brass : OR : 1.97 (1.10-3.52)</b> <b>Lead : OR : 5.54 ( 1.63-18.8)</b> Aluminium: OR : 1.61 ( 0.82-3.16) Bronze : OR : 2.09 (0.57-7.61) 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
<b>Baumgartner,2000</b> (122)	Metal dust : OR : 2.0 (1.0-4.0) <b>Exposure &gt;5 years : OR:2.2 (1.1-4.7)</b>	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
<b>Hubbard, 2001</b> (128)	Metal : OR : 1.08 (0.44-2.65) <b>OR per 10 years of exposure to metals : 1.71 (1.09–2.68)</b>	Matched on age, sex, region
<b>Miyake, 2005</b> (127)	<b>Metal : OR : 9.55 (1,68-181,12)</b>	Matched on age, sex, region Adjustment on smoking
<b>Taskar, 2006</b> (125)	<b>Metal dust OR: 2.44 (1,74-3,40)</b>	
<b>Gustafson, 2007</b> (123)	Metal dust : OR : 0.9 (0.51-1.59)	Matched on age and sex
<b>Awadalla, 2012</b> (129)	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
<b>Koo,2017</b> (123)	<b>Metal dust : OR : 4.97 (1.36-18.17)</b>	Matched on age, sex, place of residence Adjustment on environmental exposure and smoking
<b>Paolocci, 2018</b>	<b>Metal dust or metal fumes : OR : 3.8 (1.2-12.2)</b>	Adjustment on gender, age, and smoking

<b>Animal / birds dust</b>		
<b>Scott, 1990</b> (119)	<b>Cow dusts : OR : 10.89 ( 1.24-96.0)</b>	Matched on age and sex
<b>Baumgartner, 2000</b> (122)	<b>Vegetable/animal dust : OR : 4.7 (2.1-10.4)</b> <b>Exposure vegetable/animal dust &gt;5 years: OR: 4.5 (1.9-10.8)</b> <b>Livestock : OR : 2.7 (1.3-5.5)</b>	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
<b>Gustafson, 2007</b> (123)	Birds : OR : 1.7 (0.82-3.62)	Matched on age and sex Adjustment on smoking and the year of diagnosis
<b>Awadalla,2012</b> (129)	Animal feeds, products and dust : OR : 0.65 (0.32-1.30) in men and <b>OR : 1.78 (1.01-3.13) in women</b>	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
<b>Mineral dust</b>		
<b>Scott, 1990</b> (119)	Stone or sand dust: OR: 1.59 (0.52-4.79)	Matched on age and sex
<b>Baumgartner,2000</b> (122)	<b>Stone dust ( cutting, polishing) OR: 3.90 (1.2-12.7)</b>	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
<b>Miyake,2005</b> (127)	Stone or sand : OR : 1.75 (0.52-7.01)	Matched on age, sex, region Adjustment on smoking
<b>Taskar, 2006</b> (125)	<b>Stone/sand/silica : OR 1,97 (1.09-3.55)</b>	Metanalysis
<b>Gustafson,2007</b> (123)	Mineral dust : OR : 1.4 (0.74-2.72)	Matched on age and sex Adjustment on smoking and the year of diagnosis
<b>Awadalla, 2012</b> (129)	Stone, clay, glass, concrete... : OR : 1.11 ( 0.45-2.72) in men	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
<b>Koo, 2017</b> (123)	Silica : OR : 1.24 (0.41-3.76)	Matched on age, sex, place of residence Adjustment on environmental exposure and smoking
<b>Paolucci, 2018</b> (131)	Mineral dust : OR : 1.7 (0.8-3.6)	Adjustment on gender, age, and smoking

<b>Insecticide /pesticide</b>		
<b>Baumgartner,2000</b> (122)	Insecticides/pesticides : OR : 1.5 (0.5-4.0)	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
<b>Miyake, 2005</b> (127)	Pesticides : OR : 1.46 (0.30-10.61)	Matched on age, sex, region Adjustment on smoking
<b>Awadalla, 2012</b> (129)	Insecticides/pesticide : OR : 2.24 (0.72-7.28) in men and <b>OR 8,68 (1,04-72,17) in women</b>	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
<b>Chemical exposure</b>		
<b>Iwai, 1994</b> (110)	<b>Spining, paint, oil, medicine : RR : 1.61 (1.06-2.42) with healthy controls</b> and RR : 1.28 (0.97-1.67) with hospital controls HCN, H2SO4 : RR : 0.43 ( 0.05-3.87) for healthy controls and RR : 1.00 for hospital controls SO2, CS2, Cl, dye : RR : 0.86 for healthy controls and RR : 1.00 for hospital controls	Matched on sex, age (± 5 yr), and residential area.
<b>Baumgartner, 2000</b> (122)	Solvents : 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
<b>Gustafson, 2007</b> (123)	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
<b>Awadalla, 2012</b> (129)	Solvents : OR : 1.06 (0.44-2.59) in men	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
<b>Paolocci, 2018</b>	Vapours, gas, fumes :OR: 0.9 (0.5-1.7)	Adjustment on gender, age, and smoking
<b>Other occupational exposures</b>		
<b>Scott, 1990</b> (119)	Fabric dust : 0.90 (0.24-3.44) Tobacco dust : OR1.11 (0.13-1.4) Asbestos dust : 1.46 (0.42-5.09)	Matched on age and sex

<b>Baumgartner,2000</b> (122)	Textile dust : OR:1,9 (0,8-4,4) Soldering : OR : 0.7 ( 0.31-1.38) Artificial mineral fibres : OR : 0.8 (0.45-1.57) Asbestos : OR : 0.8 (0.44-1.47) Mouldy hay or straw : OR : 1.1 (0.50-2.48) Radiation : OR : 0.9 ( 0.32-2.28)	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
<b>Gustafson,2007</b> (123)	Organic dust : OR : 1.1( 0.74-1.76) Inorganic dust : 0.9 (0.53-1.49) Grain dust : OR : 1.1 (0.57-2.15) Flour dust : OR : 1.9 (0.98-3.74) Fur or fir dust : OR : 1.4 ( 0.82-2.52) Paper dust : OR : 1.1 (0.43-2.70) Textile dust : OR 1.3 (0.64-2.70) Asbestos : OR : 1.1 (0.6-1.9) Fiberglass : OR : 1.3 (0.6-3.2) Talc : OR 2.8 (0.7-11.2) Wood fires : OR: 0.80 (0.4-1.60)	Matched on age and sex Adjustment on smoking and the year of diagnosis
<b>Awadalla, 2012</b> (129)	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.
<b>Koo, 2017</b> (123)	Silica : OR : 1.24 (0.41-3.76) Asbestos fibres : OR : 1.27 (0.17-9.56)	Matched on age, sex, place of residence Adjustment on environmental exposure and smoking
<b>Paolocci, 2018</b>	<b>Organic dust : OR : 1.4 (2.3-4.3)</b>	Adjustment on gender, age, and smoking

Footnotes : Cd : Cadmium, Cr : Chrome, Pb : Lead, Zn : Zinc, HCN : Hydrogen Cyanide, H2SO4 : sulphuric acid, SO2 : sulfur dioxide, CS2 : carbon disulfide, Cl : Chlorine

**Table 2b: occupation categories and idiopathic pulmonary fibrosis: result of researches of literature**

Authors, year of publication , references	Association between IPF and Type of occupation Reference : non-exposed	Adjustments / matched on
<b>Jobs in agriculture/ with livestock or birds</b>		
Iwai, 1994 (110)	farmer, forestry, livestock worker : p > 0.001	Matched on sex, age (± 5 yr), and residential area.
Baumgartner, 2000 (122)	<b>Raising birds : OR: 4,7 (1,6-14,1)</b> <b>Livestock : OR: 2.7 (1.3-5.5)</b> Farming : OR : 1,60 ( 1,0-2,5)	Matched on age, sex and geogaphic region Adjustment on smoking
Miyake, 2005 (127)	Farming, fishing or forestry : OR : 0,55 (0.16-1.89)	
Awadalla, 2012 (129)	<b><u>In men :</u></b> Farming : OR : 1.00 (0.44-2.28) <b>Raising birds : OR : 3.37 (0.31-36.16)</b>  <b><u>In women :</u></b> <b>Farming OR: 3,34 ( 1,17-10,12) in women</b> <b>Raising birds : OR 1,82 (1,03-3,85)</b>	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
Lee, 2015 (4)	Farming, fishing or ranching group : HR : 0.924 (0.552-1.548)	no
Paolucci, 2018	<b>Farmers, vets, gardeners : OR : 2.73 (1,47- 5.10)</b>	Adjustment on gender, age, and smoking
<b>Jobs with wood</b>		
Iwai, 1994 (110)	<b>Production woodworker : p &lt;0.001</b>	Matched on sex, age (± 5 yr), and residential area.
Baumgartner, 2000 (122)	Carpentry or woodworking : OR : 1.4 (0.8-2.6)	Matched on age, sex and geogaphic region

		Adjustment on smoking
<b>Pinheiro, 2008</b> (132)	<b>Wood buildings and mobile homes : PMR : 4,5 ( 1,2-11,6) et MOR : 5,3 ( 1,2-23,8)</b>	Matched on age, sex, race and state of residence.
<b>Awadalla, 2012</b> (129)	<b>Carpentry or woodworking : OR : 2.56 (1.02-7.01) in men</b> Carpentry or woodworking : OR : 3.48 (0.67-18.16) in women	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
<b>Paolucci, 2018</b>	Wood industry workers OR : 1.36( 0.46-3.97)	Adjustment on gender, age, and smoking
<b>Jobs with metal</b>		
<b>Iwai, 1994</b> (110)	<b>production metalworker : p&lt;0.001</b>	Matched on sex, age (± 5 yr), and residential area.
<b>Hubbard, 2001</b> (128)	<b>Sheet metal workers : OR : 21.0 (3,47-141,9)</b>	Matched on age, sex, region
<b>Gustafson, 2007</b> (123)	Grinding, polishing, milling or turning or other processing of metals : OR : 0.8 (0.43-1.44)	Matched on age and sex Adjustment on smoking and the year of diagnosis
<b>Pinheiro, 2008</b> (132)	<b>Metal mining : PMR : 2,4 (1,3-4,0) et MOR 2,2 (1,1-4,4)</b> <b>Fabricated structural metal products : PMR :1,9 (1,1-3,1) et MOR 1,7 (1,0-3,1)</b>	Matched on age, sex, race and state of residence.
<b>Paolucci, 2018</b>	<b>Metallurgical and steel industry : OR : 4.80 ( 1.50-15.33)</b>	Adjustment on gender, age, and smoking
<b>Hairdressing</b>		
<b>Baumgartner, 2000</b> (122)	<b>Hairdressing : OR 4,4 (1,2-16,3)</b>	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
<b>Awadalla, 2012</b> (129)	Hairdressing : OR : 1.89 (0.15-22.87) in men Hairdressing : OR : 1,01 (0.37-2.70) in women	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
<b>Work in Chemistry/ petrochemistry</b>		
<b>Baumgartner, 2000</b> (122)	Chemical/petrochemical : OR : 2.0 (0.9-4.4)	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
<b>Awadalla, 2012</b> (129)	<b>Chemical/petrochemical : OR : 6.47 (1.66-25.12) in men</b> Chemical/petrochemical : OR : 2.06 (0.17-23.89) in women	Matched on age, sex, residence and smoking habits.

<b>Painter</b>		
Iwai, 1994 (110)	<b>Painter : p &lt; 0.001</b>	Matched on sex, age (± 5 yr), and residential area.
Baumgartner, 2000 (122)	Painting : OR 1.3 (0.7-2.2)	Matched on age, sex and geographic region
Awadalla, 2012 (129)	Painting : OR : 0.57 (0.20-1.62 in men	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
<b>Building trades</b>		
Baumgartner, 2000 (122)	Building demolition OR : 1.0 (0.4-2.6)	Matched on age, sex and geographic region Adjustment on smoking
Awadalla, 2012 (129)	Construction and building demolition : OR : 0.96 (0.39-2.37)	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
Paolucci, 2018	Construction workers : OR : 1.31 (0.58-2.98)	Adjustment on gender, age, and smoking
<b>Clerical and sales work</b>		
Iwai, 1994 (110)	Shopkeeper : p > 0.001	Matched on sex, age (± 5 yr), and residential area.
Miyake, 2005 (127)	Clerical or related occupation : OR : 0.49 (0.22-1.08) Sales : OR : 1.29 (0.44-4.18);	
Awadalla, 2012 (129)	<b>Clerical: OR: 0,21 (0,02-0,52 ) in men</b> <b>Sales : OR : 0,11 (0,02-0,54) in men</b> Sales : OR : 0.35 (0.07-2.78) in women	Matched on age, sex, residence and smoking habits.
Lee, 2015 (4)	Clerical or professional group : HR : 0.545 (0.254-1.166) <b>Sales or service group : HR : 1.656( 1.974-2.814)</b>	no
<b>Other jobs</b>		
Iwai, 1994 (110)	<b>Laundry worker, barber, beautician : p &lt; 0.001</b> Company worker, teacher, lawyer, author, clergy, artist, sculptor, photographer, doctor, pharmacist, nurse, midwife, physical therapist, housewife, housekeeper, house- to- house salesperson, driver, busguide, railwayworker, ship's crew, other factory production worker, carpenter, door-and window fitter, plasterer, fishery worker, miner, physical laborer : p > 0.001	Matched on sex, age (± 5 yr), and residential area.

<b>Baumgartner, 2000</b> (122)	Auto/truck repair : OR 1,1 (0.6-1.9); Brake mechanic : OR : 1.2 (0.5-2.8) 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) 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)	Matched on age, sex and geogrpahic region Adjustment on smoking
<b>Harris, 2001</b> (138)	Standardized mortality ratios (SMR) were raised (p<0.05) in 4 groups: <b>-members of the armed forces : SMR : 217.8 (139.3-342.4)</b> <b>-miners and quarrymen : SMR : 142.0 (111.9-181.1)</b> <b>-service, sports, and recreation workers : SMR : 118.6 (101.6-138.5)</b> <b>-electrical and electronic workers : SMR : 146.6 ( 116.5-184.4)</b>	no
<b>Hubbard, 2001</b> (128)	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)	Matched on age, sex, region
<b>Miyake, 2005</b> (127)	Professional or technical : OR : 0.71 (0.23-2.25); Manager or official : OR : 4.26 (0.74-80.88); Service : OR : 1,02 (0,23-5,46); Protective service : OR : 0.33 (0.04-2.19); 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)	Matched on age, sex, region Adjustment on smoking
<b>Awadalla, 2012</b> (129)	<b><u>In men :</u></b> Fishing : OR : 1.11 (0.22-5.60); Mechanics : OR : 0.96 (0.37-2.47) Textils making : OR : 2.76 (0.45-15.57)  <b><u>In women :</u></b> Fishing : OR : 0.52 ( 0.11-2.33) Textile making : OR : 0.63 (0.17-2.35); Housewife : OR : 0.77 (0.38-1.57)	Matched on age, sex, residence and smoking habits.

Footnotes: PMR: Proportionate Mortality Ratio ; MORs : Mortality Odds-ratio; HR: hazard risk ( survival analyses); OR : odd ratio

**Table 1c Environmental exposures and idiopathic pulmonary fibrosis: result of researches of literature**

Authors, year of publication , references	Association between IPF and Type of environmental exposures Reference : non-exposed	Adjustments/ matched on
Iwai, 1994 (110)	Residential area <b>Agriculture area : RR: 3.01 (1.29-7.43)</b> <b>Agricultural chemicals: RR:3.32 (1.22-9.05)</b> Factory area : RR: 1.99 (0.40-9.90) <b>Urban and polluted area : RR: 3.33 (1.26-8.79)</b>	Matched on sex, age ( $\pm$ 5 yr), and residential area.
Miyake,2005 (127)	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
Garcia Sancho Figueroa,2010 (121)	Current Passive Smoke : OR : 0.3( 0.2-0.5) Past passive smoke : OR : 0.9 (0.6-1.5)	no
Awadalla,2012 (129)	<b>Birds : OR: 3.49 (1,49-8,19) in men and OR: 3.86 ( 1.95-7.62) in women</b> <b>Cats : OR : 6.38 (1.59-25.56) in men and OR : 8.24 ( 1.80-37.70) in women</b> 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 Foods (vegetables, fruits, meat, fishes, seafood...) : OR : 0.48 (0.08-2.82) in men and OR : 1.01 (0.06-16.96) 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.

Footnotes: RR: relative risk

**Table 2d : Smoking status and idiopathic pulmonary fibrosis : result of researches of literature**

<b>Authors, year of publication , references</b>	<b>Association between IPF and smoking status Reference : non-exposed</b>	<b>Adjustments/ matched on</b>
<b>Smoking (without precision)</b>		
Scott,1990 (119)	OR : 1.11 (0.3-1.40)	Matched on age and sex
Iwai,1994 (110)	<b>OR: 2.94 (1.37-6.3)</b>	Matched on sex, age ( $\pm$ 5 yr), and residential area.
Hubbard,1996 (130)	<b>OR : 1.57 (1.01-2.43)</b>	Matched on age, sex, residential area
Baumgartner,2000 (122)	<b>OR : 1.60 (1,10-2.40)</b>	Matched on age, sex and geographic region
Taskar,2006 (125)	<b>OR : 1.58 (1.27-1.97)</b>	
<b>Current smoker</b>		
Miyake, 2005 (127)	OR : 0.50 ( 0.10-2.24)	Matched on age, sex, region
Garcia Sancho Figueroa, 2010 (121)	<b>0,3 ( 0,1-0,8)</b>	no
<b>No-smoker</b>		
Garcia Sancho Figueroa,2010 (121)	OR : 0.9 ( 0.6-1.4)	no
<b>Never smoked</b>		
Miyake, 2005 (127)	OR=1	Matched on age, sex, region
Garcia Sancho Figueroa,2010 (121)	OR : 1,1 (0,7-1,7)	no
<b>Past smoker</b>		
Baumgartner, 2000 (122)	<b>OR : 1.6 (1.1 to 2.4)</b>	Matched on age, sex and geographic region
Baumgartner, 2000 (122)	<b>OR : 1.9 ( 1.3 - 2.9)</b>	Matched on age, sex and geographic region
Miyake, 2005 (127)	OR : 2.21 ( 0.82-6.04)	Matched on age, sex, region
Garcia Sancho Figueroa, 2009 (121)	<b>OR : 1.6 ( 1.006-2.5)</b>	no

<b>Pack-years of smoking (PY)</b>		
<b>Miyake, 2005</b> (127)	0.6-19.9 PY : OR : 0.87 ( 0.25-3.10) <b>20.0-39.9 PY : OR : 3,23 (1.01-10.84)</b> 40.0-59.9 PY : OR : 2,22 (0.70-7.23) More than 60 PY : OR: 1.59 (0.46-5.64)	Matched on age, sex, region
<b>Baumgartner, 2000</b> (122)	<b>21-40 PY : OR : 2.3 (1.3-3.8)</b>	Matched on age, sex and geographic region
<b>Current passive smoker</b>		
<b>Garcia Sancho Figueroa, 2010</b> (121)	<b>OR : 0.3 (0.2-0.7)</b>	no
<b>Paolucci, 2018</b> (131)	<b>Environmental tobacco smoke at work: OR : 2.2 ( 1.2-4.0)</b>	Adjustment on gender, age, and smoking
<b>Past passive smoker</b>		
<b>Garcia Sancho Figueroa, 2010</b> (121)	OR : 0.9 ( 0.6-1.5)	no

## a) OCCUPATIONAL EXPOSURES

### - DUST EXPOSURES :

3 case-control studies analysed the exposition to dust ( dust in general, no matter the type of dust)(119–121). This exposition has been evaluated each time by a questionnaire ( twice by a self administered questionnaire).The number of participants of these studies was ranged to : 40 to 102 for cases and 59 to 560 for controls. Only Miyake study in 2005 found a higher significant risk among dust exposed participants compared to those non-exposed ( OR= 5.61 (2.12-17.89)). Paolocci, in 2018 in Italy studied the exposition to mineral dust and to organic dust. He found a significant higher risk for both ( OR=1.7 (0.8-3.6) ; OR =1.4 (2.3-4.3) respectively)(134).

### - WOOD DUSTS:

6 case control surveys studied this exposition (8,11–15). Among them, only 1 article found a significant risk (130).Thus, the risk to have IPF after being exposed to wood dust was increased between 1.71 and 2.58 in 1996 in UK, depending of the method used (questionnaire or telephone interview).\_Awadalla, in Egypt studied in 2012 the exposition of wood dust and wood preservatives and it was revealed as a significant higher risk ( OR=2.71 (1.01-7.37)) but only for men (129).

Furthermore, in 1996, Hubbard found a significant association with a specific wood dust , the pine wood ( OR= 3.37 (1.14-9.96)) whereas it was not significant for cupboard ( 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=2.4 (0.15-

39.7), and Mahogany (OR=2.07 (0.68-6.30))(130). In 2007, Gustafson didn't find a significant association with wood dust but with dust of hard wood and birch dust (respectively OR=2.5 (1.06-5.89) and OR=2.4 (1.18-4.92) )(123).

These studies used different methods to evaluate the expositions: 2 studies used a telephone interview, 1 study used a postal questionnaire, 2 interviewed directly cases and controls with a questionnaire, 1 study used a self administered questionnaire, and the one who found a significant risk used a postal questionnaire verified by telephone interview. The number of participants of these studies was ranged to : 40 to 248 for cases and 106 to 757 controls.

- **METAL DUSTS:**

10 case control studies analysed this exposition(109,118,121–123,126–129). The number of participants was ranged to: 22 to 248 for cases and 59 to 757 for controls. Gustafson in Sweden in 2007 didn't find a significant higher risk when workers were exposed to metal dust (OR=1.2 (0.65-2.23)) whereas 6 other studies found a significant higher risk (109,118,123,126,129,130).

In Iwai study, a statistically significant relative risk was observed in the job group of cadmium, chromium, and lead metal production and mine workers. (RR=1.34 (1.14-1.59)). (110)

Hubbard in 1996(130), found a significant higher risk when workers were exposed to metal dust (OR=1.68 (1.07-2.65) and OR= 2.22 (1.26-3.91) respectively by questionnaire and telephone interview ) and also when they were exposed to specific metal dusts : steel, brass,

aluminium and lead ( respectively OR=1.72 (1.09-2.70), OR=1.97 (1.10-3.52), OR=1.61(0.82-3.16),OR=5.54(1.63-18.8). No significant risk was found for bronze, chrome, iron, tin, and zinc dusts. Paolocci in 2018 in Italy, found a significant higher risk for the exposition to metal dust or metal fumes : OR : 3.8 (1.2-12.2).(131)

The methods used to determinate the expositions were varied. Among those with a significant risk : 2 used a self questionnaire, 2 a questionnaire, 1 a telephone questionnaire, 1 a postal questionnaire verified by telephone interviewed. The studies that didn't find a higher risk used a postal questionnaire, a telephone interview and data in death certificates. Thus, these varied methods don't seem to explain the differences in results.

- **ANIMAL DUSTS:**

3 case controls studied this exposition. The number of participants of these studies was ranged to : 40 to 248 for cases and 106 to 491 for controls.

In 1990, in UK, Scott found a higher significant risk when workers were exposed to cow dusts (OR =10.89 (1.24-96.0)) using a self-questionnaire(119).

In 2010, in USA, Baumgartner studied the exposition to vegetable or animal dust. By using a telephone interview, he found a significant risk (OR =4.7 (2.1-10.4) )(122).

In 2012, in Egypt, Awadalla studied the exposition to animal feeds, products and dusts thanks to a questionnaire. A significant risk was found but only for women( OR= 1,78 ( 1,01-3,13))(129)

- **WOOD FIRES:**

3 case control surveys studied this exposition. The number of participants of these studies was ranged to: 40 to 248 for cases and 106 to 757 for controls.

Scott in UK, found a significant risk using a self-questionnaire (OR=12.55(1.40-114.0)) contrary to Baumgartner in USA who didn't find a higher risk ( OR=0.80 ( 0.40-1.60 ) ) using a telephone interview(119,122).Furthermore, Gustafson, in 2007 in Sweden, didn't find a significant risk for fire fumes ( OR=2.3 ( 0.74-6.97).He used a postal questionnaire.(123)

- **INSECTICIDES/PESTICIDES**

This exposition was studied in 3 case controls : Awadalla in 2012 found a higher risk but only in women ( OR = 8,68 (1,04-72,17) ) whereas Baumgartner in 2000 in USA and Miyake, in 2005 in Japan didn't find a significant risk ( respectively OR =1.5 (0.5-4.0) and OR= 1,46 ( 0,3-10,61)) (9,12,14). Awadalla used a questionnaire, Baumgartner a telephone interview and Miyake a self-administered questionnaire(122,127,129). The number of participants of these studies was ranged to 102 to 248 for cases and 59 to 491 for controls.

- **MINERAL DUST:**

7 surveys studied this exposition and 6 of them didn't find a significant risk : Scott and Miyake studied stone and sand, Gustafson and Paolucci the exposition to mineral dust, Awadalla the exposition to stone, clay, glass and concrete and Koo only studied the exposition to silica (119,123,127,129,131). Baumgartner in 2000 found a higher risk for workers who cut or polish stone ( OR=3.9 (1.2-12.7) )(122,129). The number of participants of these studies was ranged to 40 to 248 for cases and 78 to 491 for controls.

- **SOLVENTS :**

3 surveys studied the exposition to solvents and none of them found a significant risk : Baumgartner in 2000 in USA (OR=1.3 ( 0.7-2.4)), Gustafson in 2007 in Sweden (OR =1.0 (0.6-1.77), Awadalla in 2012 in Egypt OR : 1.06 (0.44-2.59) (122,123,129).

A retrospective cohort of Iwai in 1994 with 1311 cases and 3932 controls found that IPF rate was more than two times higher ( $p < 0.01$ ) among subjects engaged in occupations that exposed them to dust or organic solvents compared with those in other job. In the same article, a case control study found a significant higher risk for workers who have been exposed to dust and/or solvents (OR=2.80 ( 1.09-7.22))(110)

**b) JOBS**

- **AGRICULTURE**

4 case control studies, one retrospective cohort and one cross sectional study evaluated the risk in farming. The number of participants of these studies was ranged to 106 to 248 for cases and 59 to 491 for controls.

Baumgartner in 2000 in USA didn't find a significant risk in farming (OR=1,60 ( 1,0-2,5)) but to be exposed to livestock (OR=2.7 (1.3-5.5))(122). Miyake, in Japan in 2005 studied jobs in farming, fishing or forestry and didn't find neither a significant risk ( OR=0,55 (0.16-1.89))(127). Awadalla in Egypt in 2012 found a significant risk in women (OR=3.34 ( 1.17-10.12)) but not for men (OR : 1.00 (0.44-2.28) )(129). In Italy, in 2018 Paolocci found a

significant higher risk for farmers, vets and gardeners (OR :2.73 (1,47- 5.10))(131).The retrospective cohort of Iwai in Japan in 1994 with 1311 cases and 3932 controls, didn't find a significant risk for «Farmer, forestry, livestock worker ».(110).

Lee in 2015, in a cross sectional study of 1311 patients with IPF , analysed the Survival Hazard Ratio in different jobs groups and didn't find a significant risk for the group « Farming, fishing or ranching group » (HR : 0.924 (0.552-1.548). (4)

#### - **RAISING BIRDS**

2 case control studied this job and both of them found a significant higher risk : Baumgartner in USA, in 2000 with a telephone interview and Awadalla in Egypt 2012 in women with a questionnaire (OR= 4.7 ( 1.6-14.1)) et OR=1,82 ( 1,03-3,95) respectively) (122,129).

The number of participants of these studies was ranged to 106 to 248 for cases and 114 to 491 for controls.

#### - **JOBS USING WOOD**

5 studies studied jobs using wood: one retrospective cohort and 4 case control. The number of participants of these studies was ranged to 69 to 114 for cases and to 106 to 151823 for controls.

Iwai, in his retrospective cohort found a significant risk for production woodworker but not for door- and window fitter and carpenter(110). Baumgartner didn't find in 2000 a significant risk in carpentry or woodworking (OR : 1.4 (0.8-2.6) ), neither Paolucci in 2018 in wood

industry workers (OR : 1.36( 0.46-3.97)), whereas Awadalla found one in 2012 but only for men (OR =2.56 (1.02-7.01)). Baumgartner and Palocci used a telephone interview and Awadalla a questionnaire(122,129,131). Pinheiro in 2008 in USA found higher significant proportionate mortality ratio (PMR), mortality odd ratio (MOR) in industries of wood buildings and mobile homes (PMR=4,5 ( 1,2-11,6) et MOR=5,3 ( 1,2-23,8). He used data in death certificates (132).

- **JOBS USING METAL :**

5 case control studied these jobs, of whom 4 found a significant risk.(110,123,128,131,132)

Iwai in his retrospective control found a higher risk in production metalworker.(110)

Pinheiro in his cross sectional and case control study found a significant higher PMR and MOR in industries of metal mining (PMR =2,4 (1,3-4,0) and MOR 2,2 (1,1-4,4) ) and in fabricated structural metal products (PMR :1,9 (1,1-3,1) et MOR 1,7 (1,0-3,1)) (132)

Hubbard in 2001 conducted a case control study in an engineering company with 22 cases and 238 controls. A higher risk was found in sheet metal workers (OR : 21.0 (3,47-141,9)) whereas the risk of the exposition to metal was not significant. Nevertheless , he found that the risk increased with the number of years of exposition (OR per 10 years of exposure to metals : 1.71 (1.09–2.68) )(128).

In Sweden in 2007, Gustafson didn't find a significant higher risk for workers grinding, polishing, milling or turning or other processing of metals : OR : 0.8 (0.43-1.44). (123)

In Italy in 2018 Paolocci found a significant higher risk for workers in metallurgical and steel industry : OR : 4.80( 1.50-15.33)(131).

- **HAIRDRESSING:**

2 case control studies studied this job. Baumgartner found a significant higher risk (OR= 4,4 ( 1,2-16,3)) where as Awadalla didn't find significancy neither in men or in women.(122,129)

The number of participants of these studies was ranged to 201 to 248 for cases and to 205 to 491 for controls.

- **CHEMICAL/PETROCHEMICAL:**

2 case control studied this activity : Baumgartner who didn't find a significant risk OR : 2.0 (0.9-4.4) whereas Awadalla found one (OR= 6,47 ( 1,66-25,12) ) in men.(122,129)

The number of participants of these studies was ranged to 95 to 248 for cases and to 114 to 491 for controls.

- **PAINTING:**

One retrospective cohort and two case control surveys studied this occupation. Iwai found a significant higher risk ( $p < 0.01$ ) in his retrospective cohort (110). Baumgartner didn't find a significant higher risk and Awadalla found a no significant lower risk in men (OR= 1.3 (0.7-2.2) OR=0.57 (0.20-1.62) respectively)(122,129).

The number of participants of these studies was ranged to 95 to 1311 for cases and to 114 to 3932 for controls.

- **CLERICAL OR RELATED OCCUPATION :**

2 case control studied this occupation. Miyake in 2005 found a lower risk but no significant (OR: 0.49 (0.22-1.08) whereas Awadalla found a significant lower risk in men (OR=0,21 (0,02-0,52 )).

- **SALES :**

2 case control studied this occupation. The number of participants of these studies was ranged to 95 to 102 for cases and to 59 to 114 for controls Miyake in 2005 found a lower risk but no significant (OR =1.29 (0.44-4.18)) whereas Awadalla found a significant lower risk in men (OR=0,11 (0,02-0,54)).

In its cross-sectional study in Korea, Lee found a mortality ratio higher in sales or service group.

**c) ENVIRONMENTAL EXPOSITION**

- **BIRDS :**

2 case control studied this exposition. Only one found a significant higher risk : Awadalla in men and in women ( OR= 3,49 (1,49-8,19) and OR = 3,86 ( 1,95-7,62) respectively). Miyake didn't find significancy.

- **CATS :**

2 case control studied this exposition. Only one found a significant higher risk : Awadalla in men and in women (OR= 6,38 (1,59-25,56) and OR 8,24 ( 1,80-37,70) respectively). Miyake didn't find significancy.

- **SMOKING STATUS :**

- 6 articles studied smoking habits from 1990 to 2010 of which three found a significant higher risk : Iwai ( OR= 2,94 (1,37-6,3)), Hubbard (OR= 1,57 (1,01-2,43)), Baumgartner (OR=1,60 (1,10-2,40)). It should be noted that Garcia Sancho Figueroa found a significant lower risk for current smoker (OR=0,3 (0,1-0,8)) and for passive smokers OR 0,3 (0,2-0,7). (110,119,121,122,127,130)

-3 articles studied the fact to be a former smoker(121,127,139) : Garcia Sancho Figueroa and Baumgartner found a significant higher risk (OR =1,6 ( 1,006-2,5) and OR= 1.9 ( 1.3-2.9) respectively). Miyake found a higher risk but not significant.

-Paolocci, in Italy in 2018 didn't find a difference on smoking status but find a significant higher risk when there was an exposure to tobacco smoke at work.(131)

-2 articles studied the pack years of smoking : Miyake found a significant higher risk when it was between 20 and 39.9 pack years ( OR=3,23 (1,01-10,84)) and Baumgartner when it was between 21 and 40 pack years (OR=2.3 (1.3-3.8)).(127,139)

- **RESIDENTIAL AREA :**

Only 2 articles studied this factor.(110,127) Iwai found a significant higher risk whether for urban or agriculture area when he compared cases with healthy controls (OR= 3,33 ( 1,26-8,79) and OR= 3,01 (1,29-7,43)). Miyake didn't find significant higher risk whether for village or cities.

**4) DISCUSSION**

This present study sums up the associations of some occupational and environmental factors found in the development of IPF. A lot of exposures have been analyzed and they are often conflicting results. There is probably an exposure response effect between dust exposure and the disease. Metal, wood and animal dust seem to be risk factors for IPF. Hubbard in 1996, estimated that metal and wood dusts may be the cause of 10-13% and 5-10% respectively whereas Koo, in 2017 estimated an attributable risk for occupational metal dust to be up to 13.4% (123,129). Moreover, a study in a major engineering company demonstrated a dose effect relationship between metal dust exposure and IPF mortality(128). It is still difficult to say whether IPF results from exposure to particular metals ( steel, brass, lead...) or to other related exposures that occur in the industries involves.

We can also make this statement for wood dust. We already know that exposure to wood dust causes both airflow obstruction and extrinsic alveolitis due either to exposure to fungi and moulds contained within the wood or to exposure to isocyanates during the processing of wood. In Hubbard study in 1996, only pine wood exposure was significantly associated

with IPF. Like the author emphasize, exposure to pine dust may be a cause of IPF, but it is also possible that this exposure may be merely a marker for other exposures encountered while working with wood. For example, they can be exposed to asbestos or solvents. Although exposure to asbestos is often sought in studies, residual effects of unreported exposures can exist.

Miyake reported that clerical and related work showed a significantly decreased risk for IPF-related mortality. The suggested reason is that, generally, this type of work does not expose to dust. Additionally, professionals tend to have a higher socioeconomic status with easier access to health services. Regular health examinations are probably helpful for detecting IPF and for decreasing the extent of IPF aggravation.

It seems important to underly that it can exist differences between countries due to different industrial and environmental distribution. Thus, in Sweden, wood dust exposure might be more frequent than in other countries. In Egypt, the poultry industry, including poultry farms, had grown rapidly to provide approximately 55% of the per capita animal protein consumption. A lack of appropriate hygiene and protections can contribute to these results. Women were found to be more involved in raising birds than men and this may explain the elevated risk of IPF among women found in Awadalla study.

Moreover, occupational differences by sex may be a reason for the higher incidence of IPF among men than women.

The knowledge of the pathogenesis of IPF has improved over the past two decades but the mechanisms responsible for this disorder are still not clearly defined. The lack of efficiency of anti inflammatory drugs like corticoids and of immunosuppressive treatment have called into question the role of inflammation in the development of fibrosis in this pathology.

(56,140) Recent data suggest that the pathophysiology of the disease is more a product of fibroblast dysfunction than of dysregulated inflammation even if inflammation can have a role in the beginning of the disease and during exacerbations (67,141).

In the early stage of the disease, alveolar epithelial cells (AECs) play a leading role. Repetitive micro-injuries to alveolar epithelial cells and dysregulated wound repair with impaired re-epithelialization with excessive apoptosis of AECs seem to be the initial process of IPF. This alveolar damage is followed by an extracellular matrix accumulation of fibroblasts and myofibroblasts, leading to distortion of the lung parenchyma and to respiratory failure. (52,53,141) Thus, a complex interplay between environmental factors, and genetic predisposition seems to be an important precondition (143).

Case control studies were used because IPF is rare and because the time to onset is likely to be long. Several case control studies used individual matching of controls to avoid confounding by age, and sex, and also by area of residence, since this factor will affect accessibility to particular occupations, and diagnostic practices among care providers. Selection bias might arise due to low prevalence of such diseases. To overcome this problem, multicenter studies have been done.

Furthermore, the selection of controls seems to be important in the results. A significant higher difference was noted between the cases and healthy control subjects than between cases and hospital control subjects, probably because of the inclusion of many subjects with no IPF respiratory diseases in the hospital control group. It can exist a common pathogen implicated in IPF and other respiratory diseases (smoking for example). Thus, using hospital control subjects, can create lower ratios.

Moreover, the OR can change due to the source of cases and controls. The OR were lower in hospital based case control studies than when it was a factory based study.

We can wonder if there can be bias in control participation in relation to their dust exposure. In Hubbard study in 1996, the prevalence of reported dust exposures in the sample of control non respondents whom they subsequently interviewed was similar to that for controls who responded to their questionnaire.(130)

In this same study, a telephone interview to confirm the occupational histories was carried out after the questionnaires had been returned to assess possible recall bias in the questionnaire data. A smaller proportion of controls reported dust exposure during the telephone interview than on the questionnaire which suggests that controls may have tended to overestimate, rather than underestimate, dust exposure when completing the questionnaire. Thus, misclassification may have occurred due to recall bias.

The mean to collect occupational history is important. For example, data about occupational histories available from autopsy records are limited. More often, only the last job is written whereas some people might have changed jobs during their lifetime. Furthermore, some autopsied subjects who died at an advanced age were often reported as “no job” or “unknown”. Some patients classified in the unemployed or homemakers group might have previously had a job that led to exposure misclassification.

Moreover, detailed feature and doses of exposed substances are difficult to obtain. Except Hubbard in 2001 and Paolocci in 2018, not many studies have focused on the duration and doses of expositions.(128,131)

There has been an important evolution in diagnosis and codes. There was an impressive rise in the number of IPF deaths with the adoption of ICD10 in USA (144). A possible explanation

is that under ICD9 the disease was probably misclassified as “post inflammatory pulmonary fibrosis” code 515. Underreporting is not so evident in England where IPF is usually called “Cryptogenic fibrosing alveolitis”. The mortality increased in 1979, the year ICD9 was introduced, probably reflecting the similarity between the ICD code title (“idiopathic fibrosing alveolitis” 516.3) and the commonly used medical terminology. This can have affected results of studies. Moreover, the evolution of codes are not always well knowned and used by practitioners and it can be a source of misclassification.

There is uncertain IPF diagnosis since several studies were performed before the 2000 year when consensus diagnosis was published. Moreover this consensus changed in 2011. Clinicians often ensure that the history of occupational and environmental exposure is systematically recorded to avoid classifying these diseases as idiopathic. However, the diagnosis between IPF and other ILD is often difficult and takes time, that can lead to a wrong coding at the early stage of the disease.

In conclusion, due to the evolution of diagnosis and codes, the association between occupational and environmental factors and the development of IPF is still difficult to analyze even if metal dust, wood dust and animal dust seem to stand out. Prospective studies will be needed, assessing the weekly working hours and level of dust inhalation.

## **VIII) PRE-ETUDE : ANALYSE RETROSPECTIVE DES CAS DE FPI REÇUS EN CONSULTATION DANS LE SERVICE DE PNEUMOLOGIE A L'HOPITAL LARREY.**

### **1) METHODE**

#### **a) Sélection de l'échantillon :**

Nous avons analysé rétrospectivement les données contenues dans les dossiers médicaux des patients vus en consultation dans le service de pneumologie du CHU de Toulouse, géré par le Pr Didier Alain pendant la période du 30/03/18 au 30/05/2018.

Pour cela, nous avons demandé au médecin du DIM du CHU de Toulouse de nous faire parvenir les numéros IP des patients pour lesquels le code J84.1 avait été déclaré en 2016 et 2017. Ce code correspond aux « autres affections pulmonaires interstitielles avec fibrose ».

Le numéro IP, numéro d'identification du dossier du patient, reste identique à chaque venue du patient au CHU de Toulouse et a été utilisé en tant que numéro d'anonymat.

Une base de données a été constituée sous format excel, reprenant les caractéristiques ciblées pour la pré-étude qui étaient disponibles dans les dossiers médicaux.

Les témoins (personnes n'ayant pas présenté une FPI) ont été recrutés à partir des dossiers médicaux des patients. Un appariement sur les principales variables individuelles (âge et genre) avait été souhaité mais n'a pu être effectué à cette étape.

#### **b) Variables étudiées :**

##### **Caractéristiques individuelles :**

Les variables suivantes ont été dichotomisées : le genre (homme/ femme) et les facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension, le diabète, une dyslipidémie, la consommation d'alcool ont été relevés (absence de facteurs de risque cardiovasculaire versus au moins 1 facteur de risque cardiovasculaire).

L'âge a été intégré sous forme de variable continue.

La consommation de tabac a été codée en 3 classes : jamais/ passée/ actuelle et évaluée en nombre de paquets – année.

Le tabagisme passif a été recherché mais n'est pas mentionné le plus souvent dans les dossiers

Les antécédents digestifs, endocriniens et de cardiologie ont été relevés et codés oui /non.

Les antécédents digestifs correspondent à des antécédents de reflux gastro-oesophagien, d'ulcère gastro-duodéal, de gastrite, d'atteinte de la vésicule biliaire (cholécystite ou cholécystectomie), d'hépatite, de cirrhose, de stéatohépatite non alcoolique, de bypass, d'atteinte diverticulaire, de maladie de Crohn, de cancer du côlon, de colite, de cancer de l'estomac, d'appendicectomie, de cholangite sclérosante, de pancréatite et d'hémorragie digestive.

Les antécédents endocriniens correspondent à des antécédents de dysthyroïdie, cancer de la thyroïde, d'hyperaldostéronisme, et d'hyperparathyroïdie.

Les antécédents cardiologiques correspondent à des antécédents de fibrillation auriculaire, de cardiopathie ischémique, de cardiopathie dilatée, de cardiopathie hypertensive, de cardiopathie hypertrophique, de cardiopathie non précisée, de valvulopathie.

### **Caractéristiques pulmonaires :**

Le diagnostic de FPI a été codé en oui/non.

L'âge des premiers symptômes et celui lors du diagnostic ont été recherché et traité en variable continue.

Le traitement recensé sur les lettres de sortie d'hospitalisation a été distribué dans un premier temps en 5 classes : Absence / Corticoïdes ou bronchodilatateurs seuls ou associés / immuno-suppresseurs seuls ou associés/antifibrotiques seuls ou associés / autres (chimiothérapie, antifongiques, immunoglobulines).

Les antécédents de pneumologie ont été codés en 4 classes : absent / asthme ou BPCO ou emphysème / pneumopathie ou pneumocystose ou pneumoconiose / autres (syndrome d'apnée du sommeil, embolie pulmonaire, dilatation de bronches, tuberculose pulmonaire)

Pour les dossiers de patients ayant fait l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), la variable RCP a été créée et codée oui/non. Lorsque les informations étaient manquantes, nous avons considéré qu'une RCP n'avait pas été nécessaire.

La réalisation d'une fibroscopie bronchique ou transthoracique a été relevée : non réalisée / réalisée.

## **Caractéristiques professionnelles et environnementales**

La profession des patients a été recherchée dans tous les dossiers et recodée selon la classification PCS : le niveau 1 a été utilisé pour les analyses : 5 classes ont été constituées : Agriculteurs- artisans- chefs d'entreprise- Cadres / Professions Intermédiaires/ Employés/ ouvriers / inactifs

Le lieu d'habitation a été codé : urbain / rural

Les expositions à domicile ont été codées en 3 classes : aucune /La présence d'animaux ou d'oiseaux à domicile (chiens et/ou chats et/ou lapins et/ou oiseaux et/ou canards/ Autres (La présence de moisissures, d'humidité, foin, la présence d'ovins, bovins, chèvres)

### **c) Méthodes statistiques**

#### **Analyses descriptives :**

Pour étudier les caractéristiques de l'échantillon, des témoins et des cas d'FPI, les fréquences (pourcentages, effectifs), les moyennes et écart-types ont été calculés pour les variables qualitatives et quantitatives, respectivement. Les tests de CHI-2 de Pearson et exact de Fisher ont été appliqués pour les variables catégorielles potentiellement explicatives et les tests de t-Student et tests de Mann-Whitney ont été utilisés pour les variables qualitatives et discrètes en fonction de la normalité de la distribution de la variable.

#### **Analyses multivariées**

Des analyses par régression logistique multivariée ont été menées pour étudier les facteurs potentiellement explicatifs de la FPI. Les variables incluses dans les modèles ont été retenues sur les critères d'une valeur du p fixée à <0.20 suite aux analyses bi-variées. La significativité a été fixée à 0.05. Un ajustement sur l'âge des premiers symptômes a été effectué pour chaque modèle proposé.

## 2) RESULTATS

175 dossiers médicaux ont été analysés dans la période du 30/03/2018 au 30/05/2018 dont 41 (23.43%) de cas de FPI et 134 (76.57%) de dossiers –témoins.

Le tableau 6 décrit les principales caractéristiques de l'échantillon étudié.

Les patients avec FPI consultaient la 1<sup>ere</sup> fois en pneumologie avec un âge plus avancé ( 68.8 ans) que les témoins, et de façon significative (  $p=0.004$ ). Il y avait autant d'hommes chez les cas que chez les témoins.

Les facteurs de risque cardio-vasculaires ainsi que la consommation de tabac étaient présents de façon similaire dans les deux groupes. Il n'y avait pas non plus de différence significative sur le nombre de paquets années. Cependant, il est à noter que 25% des données sont manquantes sur le statut tabagique, et 26% sur le nombre de paquets années.

Il n'a pas été retrouvé de différences significatives sur les ATCD digestifs, endocriniens, ni cardiologiques.

**Tableau 6 : Caractéristiques individuelles de l'échantillon étudié**

N=175	All	DM (N, %)	Témoins N=134	FPI N=41	P- value
<b>Age à 1<sup>iere</sup> visite en pneumologie</b> (moyenne, écart-type)	63.6 (12.8)	-	61.9 (13.4)	68.8 (8.8)	0.004
<b>Hommes, N, %</b>	108 (61.8)	-	78 (58.6)	30 (73.2)	0.09
<b>FRCV, oui, N, %</b>	92 (56.1)	11 (6.3)	68(54.4)	24 (61.5)	0.43
<b>Consommation Tabac, N %</b>					0.70
Jamais	40 (22.9)	45 (25.7)	29 (30.5)	11 (31.4)	
Passée	78 (44.5)		56 (58.9)	22 (62.8)	
Actuelle	12 (6.9)		10 (10.5)	2 (5.7)	
<b>Tabac, paquets-année</b> (moyenne, écart-type)	31.6 (19.9)	24(26,6)	33.4 (20.1)	27.3 (19.4)	0.26
<b>ATCD digestifs, oui, N, %</b>	53 (30.6)	2	37(28.1)	16(39.1)	0.18
<b>ATCD endocriniens, oui, N, %</b>	35 (20.1)	1	31 (23.3)	4 (9.8)	0.06
<b>ATCD cardiologiques, oui, N, %</b>	51 (29.1)	1	40 (30.1)	11 (26.8)	0.69

DM : données manquantes ; FRCV : facteurs de risque cardiovasculaire ; ATCD : antécédents

Les caractéristiques pneumologiques sont résumées dans le tableau 7.

Les premiers symptômes apparaissent plus tardivement chez les cas que chez les témoins (respectivement à 65.6 ans et 58.5 ans). L'âge moyen de diagnostic des personnes présentant une FPI est de 69.2 ans (écart-type : 8.3) avec un âge minimum de 54.6 ans et un maximum de 81.8 ans.

Parmi l'échantillon étudié, 73 personnes ont bénéficié d'une RCP. 26.3 % des patients (n=46) ont bénéficié d'une biopsie dont 24 d'une biopsie transthoracique. 91% (10/11) des biopsies faites chez les cas étaient chirurgicales contre 40 % (14/35) chez les témoins.

Les antifibrotiques ont été utilisés dans 90.9 % (n=30) des cas pour une FPI. Une transplantation pulmonaire a été effectuée chez 5.9% des témoins (n=8) et 21.9% des cas de FPI (n=9). 97.1 % des immunosuppresseurs sont utilisés pour les témoins.

Il n'y avait pas de différence significative sur les ATCD pulmonaires.

**Tableau 7 : Caractéristiques pneumologiques de l'échantillon étudié**

N=175	All	DM (N, %)	Témoins N=134	FPI N=41	P- value
<b>Age des premiers symptômes</b> (moyenne, écart-type)	60.3 (14.3)	47 (26.9)	58.5 (15.4)	65.6 (8.6)	0.01
<b>RCP, oui, %</b>	73 (41.7)	-	48 (35.8)	25 (60.9)	0.004
<b>Traitement, %</b>					<0.000
Non	42 (24.9)	6 (3.43)	36 (28.1)	6 (14.6)	
Corticoïdes seuls +/- O <sub>2</sub> +/- BD	46 (27.2)		44 (34.4)	2 (4.9)	
Immunosuppresseurs	35 (20.7)		34 (26.6)	1 (2.4)	
Transplantation	7 (9.7)		8(5.9)	9 (21.9)	
Antifibrotiques	33 (19.5)		3 (2.3)	30 (73.2)	
Autres	6 (3.6)		12 (4.7)	0 (0)	
<b>Biopsies réalisées, oui, %</b>	46 (26.3)	31 (17.7)	35 (26.1)	11 (26.8)	
<b>ATCD pneumologiques</b>		30 (17.1)			0.13
Non	103 (58.8)		72 (67.9)	31 (79.5)	
Asthmes, BPCO, emphysème	19 (10.9)		18 (17.0)	1 (2.6)	
pneumopathie pneumoconiose	2 (1.2)		1 (0.9)	1 (2.6)	
autres	21 (12.0)		15 (14.2)	6 (14.3)	

BD : bronchodilatateurs

Le tableau 8 résume les résultats obtenus à partir des variables environnementales et professionnelles identifiables à partir des courriers d'hospitalisation.

A noter qu'il y avait une absence de données importante: 89.7% sur le lieu d'habitation, 32.6 % sur la profession, et 50.9 % sur les expositions à domicile.

**Tableau 8 : Caractéristiques professionnelles et environnementales de l'échantillon étudié**

N=175	All	DM (N, %)	Témoins N=134	FID N=41	P-value
<b>Habitation, milieu rural</b>	13 (7.4)	157 (89.7)	9 (75)	4 (66.7)	0.71
<b>Professions</b>		57 (32.6)			0.44
Agriculteurs/Artisans/ chefs /Cadres	22(18.6)		15 (17.9)	7 (20.6)	
Professions Intermédiaires	21(17.8)		18 (21.4)	3 (8.8)	
Employés	18 (15.3)		12 (14.3)	6 (17.6)	
Ouvriers	40 (33.9)		29 (34.5)	11 (32.3)	
Inactifs	17(14.4)		10 (11.9)	7 (20.6)	
<b>Exposition à domicile</b>					0.04
aucune	39 (45.3)	89 (50.9)	21 (36.2)	18 (64.3)	
animaux ou d'oiseaux	37 (43.0)		30 (51.7)	7 (25.0)	
autres	10 (11.6)		7 (12.1)	3 (10.7)	

Le tableau 9 décrit les analyses multivariées qu'il a été possible de mener pour déterminer les associations entre chaque variable environnementale et professionnelle et le type de fibrose pulmonaire .

Aucune association n'a pu être mise en évidence et expliquant l'FPI.

**Tableau 9 : Analyses multivariées : associations entre la FPI et chaque caractéristique environnementale et professionnelle**

	FPI					
	Non ajusté			Ajusté		
N=175	OR	IC 95%	P value	OR	IC 95%	P value
<b>Exposition à domicile</b>						
Aucune	Réf			Réf		
Animaux /oiseaux / canards	0.27	0.96-0.77	0.014	0.39	0.13-1.18	0.09
Autres	0.5	0.11-2.22	0.36	1.04	0.19-1.09	0.95
<b>Professions</b>						
Agriculteurs/Artisans/ chefs/Cadres	Réf			Réf		
Professions Intermédiaires	0.35	0.07-1.62	0.18	0.31	0.06-1.52	0.15
Employés	1.07	0.28-4.04	0.91	0.82	0.21-3.39	0.79
Ouvriers	0.81	0.26-2.52	0.72	0.65	0.18-2.31	0.51
Inactifs	1.5	0.40-1.14	0.55	0.53	0.10-2.77	0.45
<b>Habitation</b>						
Milieu urbain	Réf			Réf		
Milieu rural	0.66	0.078-5.67	0.71	1.10	0.81- 14.73	0.94
Ajustement sur l'âge des premiers symptômes						

### **3) DISCUSSION SUR LA PRE-ETUDE**

#### **a) Le diagnostic**

Malgré l'évolution de codages plus précis, celui-ci reste une donnée incertaine. Ainsi, sur 175 dossiers codés avec le code J84.1 seulement 41 correspondaient réellement à celui-ci ( soit 23.4%)

#### **b) Les expositions**

L'analyse des données étant faite sur des courriers médicaux, celle-ci n'est pas exhaustive. En effet, même si les expositions professionnelles ou environnementales ont été recherchées par les médecins à l'interrogatoire, elles ne seront pas forcément retranscrites, notamment quand elles étaient inexistantes.

De plus, la classification à l'aide du codage PCS reste difficile par manque de détails recueillis sur les professions exercées. Par exemple, il est précisé dans quel secteur le patient travaille mais pas le type de métier exercé (ex : « travail dans l'aéronautique »).

#### **c) Le statut tabagique**

Quand il n'y a pas eu d'exposition ou que l'exposition est très ancienne, le statut tabagique n'est pas forcément noté dans les courriers médicaux. De même, le nombre de paquets années, la date de l'arrêt, la présence de tabagisme passif et l'utilisation de substituts ont peu été retrouvés dans cette pré-étude. Il sera donc intéressant de rechercher ces données lors de la réalisation du questionnaire en consultation spécialisée.

#### **d) Le lieu de domiciliation**

Le lieu de résidence (en milieu rural ou urbain) n'était retrouvé que très rarement dans les courriers. Ce point sera également recherché systématiquement en consultation spécialisée.

#### e) Etude cas témoins

L'avantage des études cas témoins est qu'elles peuvent étudier des maladies rares (comme la FPI) et rechercher plusieurs facteurs de risque. Elles sont plus courtes à réaliser, moins coûteuses et n'ont pas de perdu de vue.

Les inconvénients de cette pré étude est qu'elle peut manquer de puissance du fait de son faible effectif. Cela peut également entraîner un biais de sélection. Ainsi, il est parfois réalisé des études multicentriques pour diminuer ce biais.

Les témoins avaient également une pathologie pulmonaire. Comme nous l'avons vu dans les autres études cas témoins de la bibliographie, cela peut fausser les résultats par la présence de pathogènes communs.

### **IX) CONSULTATION MULTIDISCIPLINAIRE**

Ainsi, suite à la revue de la littérature, les résultats de la pré-étude menée, nous proposons de nous orienter vers une consultation pluri-disciplinaire des patients présentant une FPI.

Cette consultation réalisée par le Centre de Prévention des Pathologies Professionnelles et Environnementales pourrait être couplée à celle réalisée dans le service de pneumologie. Elle aura comme objectif d'approfondir de manière systématique la recherche de causes professionnelles et environnementales des FPI.

Ainsi des outils ont été constitués pour aider lors de cette consultation.

# **LIVRET EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES/ PATHOLOGIES PULMONAIRES**

**Pour mieux comprendre les facteurs entraînant la fibrose pulmonaire idiopathique, des entretiens vont être réalisés dans le service de pneumologie de l'hôpital Larrey à Toulouse. Ces entretiens auront pour but de rechercher des facteurs professionnels chez des patients ayant une pathologie pulmonaire.**

**La population étudiée sera composée de patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique (les cas) et de patients présentant une BPCO ( les témoins).**

**Ce livret a donc pour but d'aider les internes en médecine du travail qui réaliseront ces entretiens.**

**Il détaille les 8 étapes à suivre.**

### **1ere ETAPE : FAIRE UNE RECHERCHE ORBIS :**

*Avant de commencer la consultation vous devrez faire une recherche dans le dossier ORBIS du patient pour pouvoir compléter les points suivants :*

◆ **Date du diagnostic :** ...../...../.....      *Celle-ci correspond à la date de la RCP trouvée sur ORBIS*

◆ **Le patient a-t-il eu avant le diagnostic :**

- une EFR :  oui     non    **Date :** ..... /..... /.....

- un scanner thoracique :  oui     non    **Date :** ..... /..... / .....

- un LBA :  oui     non    **Date :** ..... / ..... /.....

### **2° ETAPE : ACCUEIL DU PATIENT EN CONSULTATION**

*Vous verrez le patient dans le service de pneumologie à l'hôpital Larrey. L'entretien se déroulera le même jour que sa consultation avec le pneumologue.*

*Vous devez lui présenter en quoi consiste cet entretien de médecine du travail comme décrit ci-dessous :*

**« Cette consultation de médecine du travail a pour but de rechercher des facteurs professionnels pour essayer d'expliquer les atteintes pulmonaires.**

**Je vais donc vous poser plusieurs questions :**

**- sur votre pathologie**

**- sur les métiers que vous avez faits**

**- sur les expositions à différents facteurs professionnels**

**- ainsi que sur les expositions que vous avez pu avoir à votre domicile et dans votre environnement. »**

**3° ETAPE : REMPLIR LES DONNEES ADMINISTRATIVES :** *Coller étiquette Orbis*

Date de la consultation : ..... /..... /.....

**Informations sur le patient :**

-Nom :.....

-Prénom : .....

-Genre :  Masculin  Féminin

-Date de naissance : ...../...../.....

- « Nombre d'années d'études » : .....

« Quel(s) diplômes avez-vous eu ? » : .....

*Aidez-vous du tableau ci- dessous*

Niveau	
VI	Formation n'allant pas au-delà de la scolarité obligatoire (16 ans)
V bis	Formation d'une durée maximale d'un an après le collège
V	Niveau de formation <u>équivalent au CAP</u> (certificat d'aptitude professionnelle), au BEP (brevet d'études professionnelles) ou au diplôme national du brevet (DNB, et anciennement brevet des collèges ou BEPC)
IV	Formation de niveau du <u>bac</u> (général, technologique ou professionnel), du brevet de technicien (BT) ou du brevet professionnel
III	Formation de niveau <u>bac+2</u> : licence 2, BTS (brevet de technicien supérieur), DUT (diplôme universitaire de technologie) ...
II	Formation de niveau <u>bac+3</u> et bac+4 : licence 3, licence professionnelle, master 1 ...
I	Formation de niveau bac+5 et plus : master 2, doctorat, diplômes d'école ...

#### **4<sup>E</sup> ETAPE : REMPLIR LES INFORMATIONS MEDICALES**

**« Concernant votre pathologie, il s'agit d'une : »**

**Fibrose Pulmonaire Idiopathique**

**BPCO**

**Autre** Précisez le nom de la pathologie : .....

**« Quand avez-vous eu les premiers symptômes : ...../..... /..... »** *Si le patient ne connaît que l'année : noter comme si c'était le 01 janvier.*

**« Au sujet du tabac, vous avez une consommation »**

**Active** Depuis quelle année : ..... et combien de paquets en moyenne par jour : .....

**Passée** Pendant combien d'années : ..... Année de l'arrêt : .....

**Jamais fumé**

**« Fumez -vous la cigarette électronique ? »**  oui  non , depuis combien d'années : .....

**« Avez-vous été exposé au tabagisme passif ? »**  oui  non , pendant combien d'années : .....

## **5<sup>e</sup> ETAPE : REMPLIR LES DONNEES SUR LES DIFFERENTS METIERS**

**« Je vais vous poser des questions sur les métiers que vous avez fait jusqu'à ce jour : »**

**« Quel est le premier métier que vous avez fait ? »** Remplir la case correspondante au métier 1 dans le tableau. Vous pouvez rajouter des commentaires dans la colonne correspondante pour décrire plus précisément le métier.

**« Pendant combien d'années avez-vous fait ce métier »** Remplir la colonne « Durée »

**« De quelle année à quelle année avez-vous fait ce métier ? »** Remplir les colonnes « début » et « fin »

**« Cela était dans quel secteur d'activité ? »** Voir tableau ci-dessous. Notez la lettre correspondante à l'activité. Si vous n'arrivez pas à trouver le code correspondant, remplissez la partie « commentaires » pour décrire l'activité.

**« Toujours pour ce métier, combien d'heures travaillez-vous par semaine ? »** : Remplir la colonne correspondante.

**« Combien aviez-vous de semaines de congés/an ? »** Remplir la colonne correspondante.

*Une fois cette première ligne remplie. Faites de même pour les autres métiers.*

*Vous ne devez pas noter les périodes de chômage.*

CODE NAF	DES ACTIVITES
A	Agriculture, sylviculture et pêche
B	Industrie extractives
C	Industrie manufacturière
D	Production et distribution d'électricité, de gaz, de vapeur et d'air conditionné
E	Production et distribution d'eau : assainissement, gestion des déchets et dépollution
F	Construction
G	Commerce, réparation d'automobiles et de motocycles
H	Transports et entreposage
I	Hébergement et restauration
J	Information et Télécommunication
K	Activités financières et d'assurance
L	Activités immobilières
M	Activités spécialisées, scientifique et techniques
N	Activités de services administratifs et de soutien
O	Administration publique
P	Enseignement
Q	Santé Humaine et action sociale
R	Arts, spectacles et activités récréatives
Q	Autres activités de services
T	Activités des ménages en tant qu'employeurs ; activités indifférenciées des ménages en tant que producteurs de biens et services pour usage propre
U	Activités extra territoriales

	Profession	Durée	Début (année)	Fin (année)	Secteur d'activité	Nombre d'heures travaillées /semaine	Nombre de semaines de congés/an	Commentaires
Métier 1								
Métier 2								
Métier 3								
Métier 4								
Métier 5								

## **6<sup>E</sup> ETAPE : QUESTIONNER SUR LES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES**

◆ Prenez le même nombre de feuilles « EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES » que le patient a eu de métiers. Ex : 3 métiers = 3 feuilles « EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES » à remplir.

◆ Expliquez au patient ce que vous allez demander : « **Nous allons prendre chaque métier un par un et nous allons étudier à quoi vous avez été exposé pour chaque métier.** »

◆ Pour chaque fiche :

1) Complétez le titre avec le numéro du métier et le nom du patient

2) Préciser au patient quel métier on étudie.

3) Remplissez ensuite le tableau :

exemple de la 1ere ligne :

« **Avez-vous été exposé aux poussières ?** » cochez dans la colonne « exposition » oui ou non

-Si le patient a répondu oui : passez aux autres colonnes puis posez les questions suivantes :

« **Combien de jours par semaine (en moyenne) étiez-vous exposé en moyenne aux poussières ?** »

Notez un chiffre de 1 à 7

« **Combien d'heures par jour (en moyenne) étiez-vous exposé aux poussières?** » Notez le nombre d'heures

« **Portiez-vous un masque efficace pour cette exposition aux poussières ?** » Cochez oui ou non

« **Pensez-vous que la ventilation des locaux était efficace ?** » Cochez oui ou non

-Si le patient a répondu non à question « avez-vous été exposé à..... » : passez aux lignes suivantes

Pour les expositions avec un astérisque\* : demandez au patient des précisions sur l'exposition et notez les dans la partie commentaires en bas du tableau. Exemples :

-Types de bois : bois durs (chêne, hêtre, châtaignier, frêne, acacia..) bois tendres ( peuplier, érable, bouleau, tilleul.... ) , bois fruitiers (cerisier, poirier, pommier...) bois résineux ( pin, épicéa, sapin...)

-Types de métaux : Plomb, Aluminium, Laiton, Cuivre, Cobalt, Cuivre, Chrome, Cadmium, Or, Fer, Plomb, Manganèse, Argent, Acier, Etain, Carbure de Tungstène, Zinc...

-Types de gaz : Ammoniac, dioxyde de chlore, gaz chloré, dioxyde de sulfure...

- Types d'animaux : moutons, vaches, lapins, perroquets...

-Types de Colles : Loctite, Cyanoacrylates, Omnifi

**FICHE EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES : METIER N°..... NOM PATIENT : .....**

	<i>Exposition</i>	<i>Nombre de jours par semaine</i>	<i>Nombre d'heures par jour</i>	<i>Port d'un masque efficace</i>	<i>Ventilation des locaux efficace</i>	<i>Commentaires pour préciser l'exposition</i>
<i>Poussières (de façon générale)</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Poussières de bois</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Poussières de métaux</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Poussières de textile</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Poussières de farine</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Poussières de papier</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Poussières de coton</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Poussières de pierre</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Poussières de sable/silice</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Poussières d'origine végétale</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Fumées de soudage</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Gaz d'échappement de véhicules</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	

	<i>Exposition</i>	<i>Nombre de jours par semaine</i>	<i>Nombre d'heures par jour</i>	<i>Port d'un masque efficace</i>	<i>Ventilation des locaux efficace</i>	<i>Commentaires pour préciser l'exposition</i>
<i>Gaz irritants</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Animaux</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Produits d'origine animale</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Solvants</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Peintures</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Huiles</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Colles</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Pesticides (herbicide, insecticide...)</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Amiante</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Charbon</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Autres produits chimiques</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Moisissures</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Autre : .....</i>				<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<i>Autre : .....</i>				<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	

### **7<sup>E</sup> ETAPE : QUESTIONNER SUR LES EXPOSITIONS A DOMICILE ET ENVIRONNEMENTALES :**

**« Je vais maintenant vous poser des questions sur les expositions que vous avez pu avoir à domicile ou dans votre environnement »**

*Remplissez les différents lieux d'habitation avec le code postal précis et la période correspondante.*

*Puis déroulez les différentes lignes, et cochez oui ou non pour chaque exposition.*

*Préciser le type d'exposition et le noter dans la partie commentaires. Ex : si travail du bois, est ce que c'était un type de bois en particulier ?*

	LIEU D'HABITATION N°1	LIEU D'HABITATION N° 2	LIEU D'HABITATION N°3	Commentaires pour préciser l'exposition
CODE POSTAL PRECIS	-	-	-	
DEBUT (année)	-	-	-	
FIN (année)	-	-	-	
URBAIN	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
RURAL	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
VIGNES A PROXIMITE	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
CHAMPS CULTIVES A PROXIMITE (autre que des vignes)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
TRAFFIC ROUTIER A PROXIMITE	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
CHAUFFAGE ELECTRIQUE	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
CHAUFFAGE AU GAZ	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	

	LIEU D'HABITATION N°1	LIEU D'HABITATION N°2	LIEU D'HABITATION N°3	Commentaires pour préciser l'exposition
CHAUFFAGE AU BOIS	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
PRESENCE DE MOISSISURES	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
BRICOLAGE	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
JARDINAGE	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
TRAVAIL DU BOIS	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
UTILISATION DE SOLVANTS	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
CHIENS	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
CHATS	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
OISEAUX	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	

## **X) CONCLUSION GENERALE**

La revue de la littérature sur les facteurs professionnels et environnementaux liés à la FPI reste délicate du fait d'une évolution importante des codages et des consensus sur le diagnostic de cette pathologie jusqu'en 2012. Cependant, l'exposition aux poussières de bois, de métaux et aux animaux (bétail et oiseaux) ainsi que le tabac semblent se démarquer.

Notre analyse des données des courriers médicaux des consultations en pneumologie a confirmé que les codages ne sont pas encore des données fiables et n'a pas permis de retrouver de facteurs professionnels du fait d'un effectif restreint de cas et de données non exhaustives.

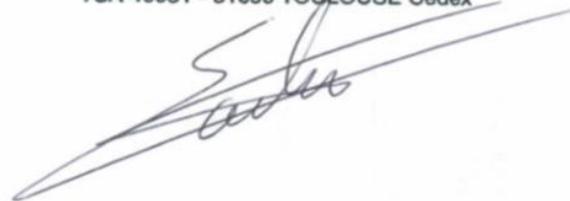
Ainsi, à l'aide du questionnaire élaboré, une consultation spécialisée à la recherche de facteurs professionnels et environnementaux pourra être proposée, couplée avec la consultation de pneumologie. Les informations alors recueillies pourront faire l'objet d'une étude cas-témoins pour étudier de façon plus précise le rôle des facteurs professionnels et environnementaux dans la FPI.

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

21/01/18  
E. SERRANO



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



## ANNEXES

### ANNEXE N°1: CLASSIFICATION DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (ATS/ERS DE 2002 REVISE EN 2012)

PID primitives	PID secondaires
<b>Pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII)</b> LAM ( lymphangioléiomyomatose) Granulomatoses : -Sarcoïdose -Granulomatose à cellules géantes de Langerhans = Histiocytose X Protéïnose alvéolaire Pneumopathie chronique à éosinophile (Carrington)	Lymphangite carcinomateuse Insuffisance cardiaque Infections : Pneumocystose+++ Pneumopathies d'hypersensibilité: Poumons de fermier, Eleveurs d'oiseaux Pneumopathies médicamenteuse Pneumopathie radique Pneumoconioses : Asbestose, Silicose, Béryllose, Anthracose, Aluminose, Sidérose Pneumopathies des vascularites Pneumopathies autres : SDRA toxique, Maladies lysosomiales

### ANNEXE N° 2 : CLASSIFICATION DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES IDIOPATHIQUES (PII) ( ATS/ERS DE 2002 REVISE EN 2012)

<b>PII "classiques"</b>	Formes d 3évolution chronique	<b>Fibrose pulmonaire idiopathique ( FPI)</b> Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique (PINI)
	Formes dues au tabac	Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse (BR-PID) Pneumopathie interstitielle desquamative (PID)
	Formes aiguës/subaiguës	Pneumopathie organisée cryptogénique (POC) Pneumopathie interstitielle aiguë (PIA)
<b>PII rares</b>		Pneumopathie interstitielle lymphoïde idiopathique (PILI) Fibro-élastose pleuro-parenchymateuse idiopathique (FEPP) Pneumopathie organisée fibrineuse aiguë Pneumopathie interstitielle bronchiolocentrée
<b>PII inclassables</b>		Pneumopathie infiltrante inclassifiable

**ANNEXE N°3 : ICD 9 VERSION 2009**

**515 POST INFLAMMATORY PULMONARY FIBROSIS**

**516 OTHER ALVEOLAR AND PARIETOALVEOLAR PNEUMONOPATHY**

- 516.0 Pulmonary alveolar proteinosis
- 516.1 Idiopathic pulmonary hemosiderosis
- 516.2 Pulmonary alveolar microlithiasis
- 516.3 Idiopathic fibrosing alveolitis
- 516.8 Other specified alveolar and parietoalveolar pneumonopathies
- 516.9 Unspecified alveolar and parietoalveolar pneumonopathy

## ANNEXE N°4 ICD 10 ENGLISH VERSION 2016

### (J80-J84 )OTHER RESPIRATORY DISEASES, PRINCIPALLY AFFECTING THE INTERSTITIUM

#### **J80 ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME**

#### **J81 PULMONARY OEDEMA**

#### **J83 PULMONARY EOSINOPHILIA, NOT ELSEWHERE CLASSIFIED**

#### **J84 OTHER INTERSTITIAL PULMONARY FIBROSIS**

##### ***Exclusion:***

- drug-induced interstitial lung disorders (J70.2-J70.4)
- interstitial emphysema (J98.2)
- lung diseases due to external agents (J60-J70)
- lymphoid interstitial pneumonitis resulting from human immunodeficiency virus [HIV] disease (B22.1)

#### **J84.0 Alveolar and parietoalveolar conditions**

- Alveolar proteinosis
- Pulmonary alveolar microlithiasis

#### **J84.1 Other interstitial pulmonary diseases with fibrosis**

- Diffuse pulmonary fibrosis
- Fibrosing alveolitis (cryptogenic)
- Hamman-Rich syndrome
- Idiopathic pulmonary fibrosis
- Usual interstitial pneumonia

##### ***Exclusion:***

- pulmonary fibrosis (chronic):
- due to inhalation of chemicals, gases, fumes or vapours (J68.4)
- following radiation (J70.1)

#### **J84.8Other specified interstitial pulmonary diseases**

#### **J84.9Interstitial pulmonary disease, unspecified**

- Interstitial pneumonia NOS

## ANNEXE N°5 ICD 10 VERSION FRANÇAISE (CIM10), version 2016

### (J80-J84) AUTRES MALADIES RESPIRATOIRES TOUCHANT PRINCIPALEMENT LE TISSU INTERSTITIEL

**J80 SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE DE L'ADULTE**

**J81 OEDEME PULMONAIRE**

**J82 EOSINOPHILIE PULMONAIRE, NON CLASSEE AILLEURS**

**J84 AUTRES AFFECTIONS PULMONAIRES**

- Affections pulmonaires interstitielles médicamenteuses (J70.2-J70.4)
- Emphysème interstitiel (J98.2)
- Maladies du poumon dues à des agents externes (J60-J70)
- Pneumopathie lymphoïde interstitielle résultant de la maladie due au virus de l'immunodéficience humaine [VIH] (B22.1)

**J84.0 Pneumopathies alvéolaires et pariéto-alvéolaires**

- Microlithiase alvéolaire du poumon
- Protéïnose alvéolaire

**J84.1 Autres affections pulmonaires interstitielles avec fibrose**

- Alvéolite fibreuse (cryptogénique)
- Fibrose pulmonaire: diffuse ou idiopathique
- Syndrome de Hamman-Rich
- Pneumopathie interstitielle commune

***Exclusion :***

fibrose pulmonaire (chronique):

- après une irradiation (J70.1)
- due à l'inhalation d'agents chimiques, d'émanations, de fumées ou de gaz (J68.4)

**J84.8Autres affections pulmonaires interstitielles précisées**

**J84.9Affection pulmonaire interstitielle, sans précision**

Pneumopathie interstitielle SAI

## ANNEXE N°6 : ICD 10 VERSION 2017

### **J84.1 Other interstitial pulmonary diseases with fibrosis**

- J84.10 Pulmonary fibrosis, unspecified
- J84.11 Idiopathic interstitial pneumonia
  - J84.111 ..... not otherwise specified
  - J84.112 Idiopathic pulmonary fibrosis
  - J84.113 Idiopathic non-specific interstitial pneumonitis
  - J84.114 Acute interstitial pneumonitis
  - J84.115 Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease
  - J84.116 Cryptogenic organizing pneumonia
  - J84.117 Desquamative interstitial pneumonia
- J84.17 ..... in diseases classified elsewhere

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2013;188(6):733- 48.
2. Ryu JH, Moua T, Daniels CE, Hartman TE, Yi ES, Utz JP, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Mayo Clin Proc*. août 2014;89(8):1130- 42.
3. Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society*. *Thorax*. janv 1997;52(1):38- 44.
4. 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: a Korean national survey. *Chest*. févr 2015;147(2):465- 74.
5. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*. nov 2006;61(11):980- 5.
6. Lynch JP, Huynh RH, Fishbein MC, Saggarr R, Belperio JA, Weigt SS. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Clinical Features, Prognosis, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. juin 2016;37(3):331- 57.
7. Raghu G, Chen S-Y, Yeh W-S, Maroni B, Li Q, Lee Y-C, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. juill 2014;2(7):566- 72.
8. 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.
9. Arakawa H, Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. *AJR Am J Roentgenol*. avr 2011;196(4):773- 82.
10. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, Deane KD, Olson AL, Fernandez-Perez ER, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med*. juill 2012;106(7):1040- 7.
11. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 26 mars 2008;3:8.
12. Putman RK, Rosas IO, Hunninghake GM. Genetics and early detection in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2014;189(7):770- 8.
13. Lawson WE, Loyd JE, Degryse AL. Genetics in pulmonary fibrosis--familial cases provide clues to the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci*. juin 2011;341(6):439- 43.
14. Kropski JA, Lawson WE, Young LR, Blackwell TS. Genetic studies provide clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis Model Mech*. janv 2013;6(1):9- 17.

15. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 21 avr 2011;364(16):1503- 12.
16. Hamman L, Rich AR. Fulminating Diffuse Interstitial Fibrosis of the Lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1935;51:154- 63.
17. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE. Idiopathic pulmonary fibrosis: current concepts. *Mayo Clin Proc*. nov 1998;73(11):1085- 101.
18. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. févr 2000;161(2 Pt 1):646- 64.
19. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol*. 25 nov 2013;5:483- 92.
20. Kim DS, Collard HR, King TE. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. juin 2006;3(4):285- 92.
21. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2007;176(7):636- 43.
22. Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest*. nov 2005;128(5):3310- 5.
23. Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Chest Med*. mars 2012;33(1):59- 68.
24. Saydain G, Islam A, Afessa B, Ryu JH, Scott JP, Peters SG. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2002;166(6):839- 42.
25. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. juin 2008;31(6):1357- 67.
26. Nathan SD, Noble PW, Tuder RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2007;175(9):875- 80.
27. Fell CD. Idiopathic pulmonary fibrosis: phenotypes and comorbidities. *Clin Chest Med*. mars 2012;33(1):51- 7.
28. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2011;184(12):1390- 4.
29. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. juill 2013;1(5):369- 76.
30. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2003;167(7):962- 9.

31. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*. janv 2012;141(1):222 - 31.
32. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. juill 2013;144(1):234 - 40.
33. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. janv 2010;35(1):105 - 11.
34. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. janv 2000;161(1):5 - 8.
35. Aubry M-C, Myers JL, Douglas WW, Tazelaar HD, Washington Stephens TL, Hartman TE, et al. Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc*. août 2002;77(8):763 - 70.
36. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med*. sept 2005;11(5):431 - 7.
37. Le Jeune I, Gribbin J, West J, Smith C, Cullinan P, Hubbard R. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med*. déc 2007;101(12):2534 - 40.
38. Harris JM, Johnston IDA, Rudd R, Taylor AJN, Cullinan P. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer: the BTS study. *Thorax*. janv 2010;65(1):70 - 6.
39. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2008;178(12):1257 - 61.
40. Sode BF, Dahl M, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Venous thromboembolism and risk of idiopathic interstitial pneumonia: a nationwide study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2010;181(10):1085 - 92.
41. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, Fernandez-Perez ER, Fischer A, Solomon JJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J*. janv 2012;39(1):125 - 32.
42. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 29 mai 2014;370(22):2083 - 92.
43. Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, et al. Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. juill 2014;108(7):1023 - 30.
44. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 24 mai 2012;366(21):1968 - 77.

45. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugière O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* août 2003;126(2):469- 75.
46. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T, et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc.* févr 2009;41(1):289- 91.
47. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 12 août 2010;363(7):620- 8.
48. King TE, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2011;184(1):92- 9.
49. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 7 mai 2013;158(9):641- 9.
50. Daniels CE, Yi ES, Ryu JH. Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* juill 2008;32(1):170- 4.
51. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med.* avr 1990;88(4):396- 404.
52. Hostettler K. [Idiopathic pulmonary fibrosis--Pathogenesis and therapeutic concepts]. *Ther Umsch Rev Ther.* 2016;73(1):19- 24.
53. Puglisi S, Torrisi SE, Giuliano R, Vindigni V, Vancheri C. What We Know About the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(3):358- 67.
54. Pardo A, Cabrera S, Maldonado M, Selman M. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 4 mars 2016;17:23.
55. Bellaye P-S, Kolb M. Why do patients get idiopathic pulmonary fibrosis? Current concepts in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *BMC Med.* 24 sept 2015;13:176.
56. Thannickal VJ, Zhou Y, Gaggar A, Duncan SR. Fibrosis: ultimate and proximate causes. *J Clin Invest.* nov 2014;124(11):4673- 7.
57. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 15 mai 2008;453(7193):314- 21.
58. Selman M, King TE, Pardo A, American Thoracic Society, European Respiratory Society, American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 16 janv 2001;134(2):136- 51.
59. Castranova V, Huffman LJ, Judy DJ, Bylander JE, Lapp LN, Weber SL, et al. Enhancement of nitric oxide production by pulmonary cells following silica exposure. *Environ Health Perspect.* oct 1998;106 Suppl 5:1165- 9.

60. Loomis-King H, Flaherty KR, Moore BB. Pathogenesis, Current Treatments and Future Directions for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Curr Opin Pharmacol.* juin 2013;13(3):377- 85.
61. Coward WR, Saini G, Jenkins G. The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* déc 2010;4(6):367- 88.
62. Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J Clin Invest.* août 2012;122(8):2756- 62.
63. Maher TM. Beyond the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis; the growing role of systems biology and stratified medicine. *Curr Opin Pulm Med.* sept 2013;19(5):460- 5.
64. Grimminger F, Günther A, Vancheri C. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* mai 2015;45(5):1426- 33.
65. Boomars KA, Schweizer RC, Zanen P, van den Bosch JM, Lammers JW, Koenderman L. Eosinophil chemotactic activity in bronchoalveolar lavage from idiopathic pulmonary fibrosis is dependent on cytokine priming of eosinophils. *Eur Respir J.* mai 1998;11(5):1009- 14.
66. Daniil Z, Kitsanta P, Kapotsis G, Mathioudaki M, Kollintza A, Karatza M, et al. CD8+ T lymphocytes in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 24 juill 2005;6:81.
67. Kolb M, Margetts PJ, Anthony DC, Pitossi F, Gauldie J. Transient expression of IL-1beta induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* juin 2001;107(12):1529- 36.
68. Isler JA, Skalet AH, Alwine JC. Human cytomegalovirus infection activates and regulates the unfolded protein response. *J Virol.* juin 2005;79(11):6890- 9.
69. Lok SS, Haider Y, Howell D, Stewart JP, Hasleton PS, Egan JJ. Murine gammaherpes virus as a cofactor in the development of pulmonary fibrosis in bleomycin resistant mice. *Eur Respir J.* nov 2002;20(5):1228- 32.
70. Knippenberg S, Ueberberg B, Maus R, Bohling J, Ding N, Tort Tarres M, et al. Streptococcus pneumoniae triggers progression of pulmonary fibrosis through pneumolysin. *Thorax.* juill 2015;70(7):636- 46.
71. Behr J. Oxidant and antioxidants in idiopathic pulmonary fibrosis in Lynch JP, editor. *Idiopathic pulmonary fibrosis.* New York : Marcel Dekker. 2004;379- 96.
72. Selman M, Pardo A, Barrera L, Estrada A, Watson SR, Wilson K, et al. Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2006;173(2):188- 98.
73. Garantziotis S, Steele MP, Schwartz DA. Pulmonary fibrosis: thinking outside of the lung. *J Clin Invest.* août 2004;114(3):319- 21.
74. Churg A. The uptake of mineral particles by pulmonary epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med.* oct 1996;154(4 Pt 1):1124- 40.

75. Nemery B, Bast A, Behr J, Borm PJ, Bourke SJ, Camus PH, et al. Interstitial lung disease induced by exogenous agents: factors governing susceptibility. *Eur Respir J Suppl.* sept 2001;32:30s- 42s.
76. Vallyathan V, Shi XL, Dalal NS, Irr W, Castranova V. Generation of free radicals from freshly fractured silica dust. Potential role in acute silica-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis.* nov 1988;138(5):1213- 9.
77. Samara KD, Margaritopoulos G, Wells AU, Siafakas NM, Antoniou KM. Smoking and pulmonary fibrosis: novel insights. *Pulm Med.* 2011;2011:461439.
78. Spira A, Beane J, Shah V, Liu G, Schembri F, Yang X, et al. Effects of cigarette smoke on the human airway epithelial cell transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 6 juill 2004;101(27):10143- 8.
79. Yang IV, Schwartz DA. Epigenetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res J Lab Clin Med.* janv 2015;165(1):48- 60.
80. Sweeney TD, Brain JD, Leavitt SA, Godleski JJ. Emphysema alters the deposition pattern of inhaled particles in hamsters. *Am J Pathol.* juill 1987;128(1):19- 28.
81. Sweeney TD, Skornik WA, Brain JD, Hatch V, Godleski JJ. Chronic bronchitis alters the pattern of aerosol deposition in the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* févr 1995;151(2 Pt 1):482- 8.
82. Bégin R, Massé S, Sébastien P, Bossé J, Rola-Pleszczynski M, Boctor M, et al. Asbestos exposure and retention as determinants of airway disease and asbestos alveolitis. *Am Rev Respir Dis.* déc 1986;134(6):1176- 81.
83. Grutters JC, du Bois RM. Genetics of fibrosing lung diseases. *Eur Respir J.* mai 2005;25(5):915- 27.
84. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:157- 79.
85. Alder JK, Chen JJ-L, Lancaster L, Danoff S, Su S, Cogan JD, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2 sept 2008;105(35):13051- 6.
86. Chilosi M, Carloni A, Rossi A, Poletti V. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema. *Transl Res J Lab Clin Med.* sept 2013;162(3):156- 73.
87. Torres-González E, Bueno M, Tanaka A, Krug LT, Cheng D-S, Polosukhin VV, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in age-related susceptibility to lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* juin 2012;46(6):748- 56.
88. Naik PN, Horowitz JC, Moore TA, Wilke CA, Toews GB, Moore BB. Pulmonary fibrosis induced by  $\gamma$ -herpesvirus in aged mice is associated with increased fibroblast responsiveness to transforming growth factor- $\beta$ . *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* juin 2012;67(7):714- 25.
89. Thannickal VJ, Horowitz JC. Evolving concepts of apoptosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* juin 2006;3(4):350- 6.

90. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirol Carlton Vic.* avr 2016;21(3):427- 37.
91. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med.* août 2009;103(8):1122- 9.
92. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J.* janv 2014;8(1):55- 62.
93. Lee H-E, Myong J-P, Kim H-R, Rhee CK, Yoon H-K, Koo J-W. Incidence and prevalence of idiopathic interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* juill 2016;20(7):978- 84.
94. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* oct 1994;150(4):967- 72.
95. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest.* janv 2010;137(1):129- 37.
96. Raghu G, Chen S-Y, Hou Q, Yeh W-S, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Respir J.* juill 2016;48(1):179- 86.
97. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 oct 2006;174(7):810- 6.
98. Hopkins RB, Burke N, Fell C, Dion G, Kolb M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J.* juill 2016;48(1):187- 95.
99. Kolek V. Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med.* 1994;137:49- 50.
100. von Plessen C, Grinde O, Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med.* avr 2003;97(4):428- 35.
101. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax.* avr 2002;57(4):338- 42.
102. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJP, Jenkins RG, Fogarty A, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax.* juin 2011;66(6):462- 7.
103. Agabiti N, Porretta MA, Bauleo L, Coppola A, Sergiacomi G, Fusco A, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) incidence and prevalence in Italy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* 20 oct 2014;31(3):191- 7.
104. Harari S, Madotto F, Caminati A, Conti S, Cesana G. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PLoS One.* 2016;11(2):e0147072.
105. Lai C-C, Wang C-Y, Lu H-M, Chen L, Teng N-C, Yan Y-H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - a population-based study. *Respir Med.* nov 2012;106(11):1566- 74.

106. Ohno S, Nakaya T, Bando M, Sugiyama Y. Idiopathic pulmonary fibrosis--results from a Japanese nationwide epidemiological survey using individual clinical records. *Respirol Carlton Vic.* nov 2008;13(6):926- 8.
107. Gjonbrataj J, Choi W-I, Bahn YE, Rho BH, Lee JJ, Lee CW. Incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Korea based on the 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT statement. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* juin 2015;19(6):742- 6.
108. Johnston I, Britton J, Kinnear W, Logan R. Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *BMJ.* 3 nov 1990;301(6759):1017- 21.
109. 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.
110. Hubbard R, Johnston I, Coultas DB, Britton J. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax.* juill 1996;51(7):711- 6.
111. du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Drug Discov.* févr 2010;9(2):129- 40.
112. Behr J, Hoepfer MM, Kreuter M, Klotsche J, Wirtz H, Pittrow D. Investigating significant health trends in idiopathic pulmonary fibrosis (INSIGHTS-IPF): rationale, aims and design of a nationwide prospective registry. *BMJ Open Respir Res.* 2014;1(1):e000010.
113. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* sept 2015;46(3):795- 806.
114. Lee H-L, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest.* juin 2005;127(6):2034- 41.
115. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 nov 2005;172(9):1146- 52.
116. Allam JS, Limper AH. Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? *Curr Opin Pulm Med.* sept 2006;12(5):312- 7.
117. Gulati M, Redlich CA. Asbestosis and environmental causes of usual interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* mars 2015;21(2):193- 200.
118. 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.
119. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Case-control study of medical history and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirol Carlton Vic.* sept 2005;10(4):504- 9.
120. García-Sancho Figueroa MC, Carrillo G, Pérez-Padilla R, Fernández-Plata MR, Buendía-Roldán I, Vargas MH, et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir Med.* févr 2010;104(2):305- 9.
121. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, Stidley CA, Hunt WC, Colby TV, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Collaborating Centers. *Am J Epidemiol.* 15 août 2000;152(4):307- 15.

122. Gustafson T, Dahlman-Höglund A, Nilsson K, Ström K, Tornling G, Torén K. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respir Med.* oct 2007;101(10):2207- 12.
123. 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 Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1 janv 2017;21(1):107- 12.
124. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc.* juin 2006;3(4):293- 8.
125. Mullen J, Hodgson MJ, DeGraff CA, Godar T. Case-control study of idiopathic pulmonary fibrosis and environmental exposures. *J Occup Environ Med.* avr 1998;40(4):363- 7.
126. 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.
127. Hubbard R. Occupational dust exposure and the aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Eur Respir J Suppl.* sept 2001;32:119s- 121s.
128. 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.
129. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet Lond Engl.* 3 févr 1996;347(8997):284- 9.
130. Paolucci G, Folletti I, Torén K, Ekström M, Dell’Omo M, Muzi G, et al. Occupational risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Southern Europe: a case-control study. *BMC Pulm Med.* 21 mai 2018;18(1):75.
131. Pinheiro GA, Antao VC, Wood JM, Wassell JT. Occupational risks for idiopathic pulmonary fibrosis mortality in the United States. *Int J Occup Environ Health.* juin 2008;14(2):117- 23.
132. Steele. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. - PubMed - NCBI [Internet]. 2005 [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/s.docadis.ups-tlse.fr/pubmed/16109978>
133. Raghu G. Epidemiology, survival, incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in the USA and Canada. *Eur Respir J.* janv 2017;49(1).
134. Raghu G, Rochwerg 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.
135. Wilson KC, Raghu G. The 2015 guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis: an important chapter in the evolution of the management of patients with IPF. *Eur Respir J.* oct 2015;46(4):883- 6.

136. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 1 déc 2012;21(126):355- 61.
137. Harris JM, Cullinan P, McDonald 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.
138. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 1997;155(1):242- 8.
139. Gharaee-Kermani M, Gyetko MR, Hu B, Phan SH. New insights into the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a potential role for stem cells in the lung parenchyma and implications for therapy. *Pharm Res.* mai 2007;24(5):819- 41.
140. Bringardner BD, Baran CP, Eubank TD, Marsh CB. The role of inflammation in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Antioxid Redox Signal.* févr 2008;10(2):287- 301.
141. Lee J-M, Yoshida M, Kim M-S, Lee J-H, Baek A-R, Jang AS, et al. Involvement of Alveolar Epithelial Cell Necroptosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* août 2018;59(2):215- 24.
142. Steele MP, Schwartz DA. Molecular mechanisms in progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med.* 2013;64:265- 76.
143. Mannino DM, Etzel RA, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med.* mai 1996;153(5):1548- 52.

---

## **OCCUPATIONAL FACTORS AND IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS**

---

### **ABSTRACT :**

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a specific form of chronic interstitial lung disease. Even if the name suggests there is no cause, the role of occupational and environmental factors can be questioned. Thus, we updated a review of literature that identifies occupational and environmental factors that can be linked to IPF. An article in English was written. Moreover, we analyzed in retrospect, reports of patients seen in pneumologia consultations in Toulouse teaching hospital, to look for these same factors. Then, we created a questionnaire to set up a multidisciplinary consultation of pneumology and occupational health. It will aim at refining the knowledge of occupational and environmental causes in IPF.

---

**KEY WORDS :** occupational health, idiopathic pulmonary fibrosis, occupational factors, work, environment

---

---

## **FACTEURS PROFESSIONNELS ET FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE**

---

**RESUME :**

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) fait partie de la famille des pathologies pulmonaires interstitielles. Bien que le nom suggère qu'il n'y a pas de cause connue, il se pose la question du rôle des agents environnementaux et professionnels dans cette pathologie. Après avoir fait un point sur l'épidémiologie et la pathogénie de cette maladie, nous avons fait une revue de la bibliographie recensant les facteurs de risques professionnels et environnementaux pouvant être potentiellement liés à la FPI. Un article en anglais est proposé. Par la suite, une analyse rétrospective analysant les données des courriers de patients vus en consultation de pneumologie au CHU de Toulouse a été réalisée, dans le but de rechercher ces mêmes facteurs. Enfin, un questionnaire a été réalisé dans le but de mettre en place une consultation pluridisciplinaire de pneumologie et de pathologies professionnelles.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Occupational factors and idiopathic pulmonary fibrosis

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique : santé et médecine du travail

---

**MOTS-CLÉS :** médecine du travail, fibrose pulmonaire idiopathique, facteurs de risques professionnels, travail, environnement

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

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

---

**Directeur de thèse :** Dr Esquirol Yolande

Thèse soutenue le 19/10/2018