



## **Rôle de la pollution au cours des pneumopathies interstitielles diffuses**

L. Sesé, F. Jeny, Y. Uzunhan, W. Khamis, O. Freynet, D. Valeyre, J.-F. Bernaudin, I. Annesi-Maesano, H. Nunes

### **► To cite this version:**

L. Sesé, F. Jeny, Y. Uzunhan, W. Khamis, O. Freynet, et al.. Rôle de la pollution au cours des pneumopathies interstitielles diffuses. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2020, 37 (5), pp.389-398. <10.1016/j.rmr.2020.02.015>. <hal-03490450>

**HAL Id: hal-03490450**

**<https://hal.science/hal-03490450v1>**

Submitted on 22 Aug 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Rmr190233 « R1 »

Fascicule rouge

Revue Générale

## **Rôle de la pollution au cours des pneumopathies interstitielles diffuses.**

L. Sesé<sup>1,2,3</sup>, F. Jeny<sup>1,2</sup>, Y. Uzunhan<sup>1,2</sup>, W. Khamis<sup>1</sup>, O. Freynet<sup>1</sup>, D. Valeyre<sup>1,2</sup>, J.-F. Bernaudin<sup>1,2</sup>, I. Annesi-Maesano<sup>4</sup>, H. Nunes<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>AP-HP, Service de Pneumologie, Hôpital Avicenne, Bobigny, France.

<sup>2</sup>INSERM 1272 "Réponses cellulaires et fonctionnelles à l'hypoxie", Université Paris 13, Bobigny, France

<sup>3</sup>AP-HP, Service d'Explorations Fonctionnelles, Hôpital Avicenne, Bobigny, France.

<sup>4</sup>EPAR, INSERM UMR-S 1136, Paris, France ; EPAR, Université Pierre et Marie Curie, UMR-S 1136, Paris, France.

Titre court :

Rôle de la pollution dans les pPID

Reçu le : 09.09.19

Accepté le : 09.02.20

### **Déclaration de liens d'intérêts :**

Intérêts en lien avec le thème du manuscrit : sont sans rapport avec le travail soumis. Au cours des 5 dernières années, V. Dominique a fait partie de groupes d'experts scientifiques sur la FPI supportés par Boehringer Ingelheim et Roche et a fait partie d'un steering committee d'essai thérapeutique sur la FPI. H. Nunes fait état des subventions et d'honoraires personnels de Roche/Genentech, des subventions et des honoraires personnels de Boehringer Ingelheim. L. Sesé a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications de la part des Laboratoires Roches et Boehringer Ingelheim

**Résumé :**

Peu d'études se sont intéressées aux effets de la pollution de l'air dans les pneumopathies interstitielles diffuses et elles ont porté sur de petits effectifs de patients. C'est dans la fibrose pulmonaire idiopathique que le plus de données sont disponibles, suggérant que le niveau d'exposition aux polluants pourrait influencer la survenue d'une exacerbation aiguë (ozone et NO<sub>2</sub>), son incidence (NO<sub>2</sub>), le déclin de la fonction respiratoire (PM<sub>10</sub>) et le décès (PM<sub>10</sub> et PM<sub>2.5</sub>). Plusieurs études montrent une augmentation de l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde chez les personnes vivant à proximité des voies à fort trafic. Dans la sclérodermie systémique, la pneumopathie d'hypersensibilité et la sarcoïdose, bien que des effets négatifs de la pollution aient été suggérés, les données sont trop faibles pour conclure. Les effets observés de la pollution de l'air sont concordants avec ceux décrits pour les autres maladies respiratoires chroniques. L'exposition à la pollution induit un stress oxydant, une inflammation chronique et un raccourcissement des télomères, des mécanismes d'actions décrits dans la fibrogénèse. De nouvelles études épidémiologiques sont nécessaires avec des mesures individuelles d'exposition à la pollution extérieure et intérieure, ainsi que des études fondamentales pour préciser le mode d'action de la pollution sur la fibrogénèse.

Mots clés : pneumopathie interstitielle diffuse, pollution atmosphérique, fibrose pulmonaire idiopathique, sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde, pneumopathie d'hypersensibilité

**The effect of air pollution in diffuse interstitial lung disease**

Few studies have examined the effects of air pollution in diffuse interstitial lung disease and they have focused on small numbers of patients. Most data are available in idiopathic pulmonary fibrosis and studies suggest that the level of exposure to pollutants may influence the development of acute exacerbations (ozone and NO<sub>2</sub>), their incidence (NO<sub>2</sub>), decline in respiratory function (PM<sub>10</sub>) and death (PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub>). Several studies show an increase in the incidence of rheumatoid arthritis in people living near busy roads. In systemic scleroderma, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis although negative effects of pollution have been reported the data are insufficient to be conclusive. Nevertheless, the observed effects of air pollution are consistent with those described for other chronic respiratory diseases. Exposure to pollution induces oxidative stress, chronic inflammation and shortening of telomeres, which are all mechanisms described in fibrogenesis. New epidemiological studies are needed with individual measurements of exposure to outdoor and indoor pollution, as well as fundamental studies to clarify the effect of pollution on fibrogenesis.

Key words : interstitial lung disease, outdoor air pollution, idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, rheumatoid arthritis, hypersensitivity pneumonitis.

## **1. Introduction**

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) comprennent une grande variété de pathologies d'évolution le plus souvent chronique avec une morbidité et une mortalité importantes. Le diagnostic étiologique des PID est complexe et peut, particulièrement pour les pneumopathies interstitielles idiopathiques, requérir une discussion multidisciplinaire en présence de pneumologues, radiologues, et anatomopathologistes experts. Les expositions professionnelles ou environnementales peuvent être directement responsables de la PID comme dans les pneumoconioses, les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) ou les pneumopathies interstitielles liées au tabac (pneumopathie interstitielle desquamative (DIP) et bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse (RB-ILD). Néanmoins, il a été montré que certaines expositions professionnelles, ou environnementales, étaient associées aux PID d'étiologie inconnue comme dans le cas de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), la sarcoïdose et les PID associées aux connectivites. Parmi les expositions environnementales, la pollution atmosphérique est un facteur de risque de survenue et d'aggravation de la majorité des maladies respiratoires chroniques, dont l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et le cancer pulmonaire(1)

Depuis quelques années seulement, l'exposition à la pollution de l'air a fait l'objet d'études dans les maladies rares avec atteinte pulmonaire interstitielle comme la FPI, la polyarthrite rhumatoïde (PR), la PHS et la sarcoïdose. Plusieurs mécanismes pathogéniques supportent l'effet délétère et possiblement fibrosant des polluants aériens. Cette revue fait le point de la littérature sur le rôle de l'exposition à la pollution de l'air extérieur dans les PID et les mécanismes physiopathologiques possiblement mis en jeu.

## **2. Les pneumopathies interstitielles diffuses**

## **2.1. Épidémiologie et classification des pneumopathies interstitielles diffuses**

L'incidence et la prévalence des PID sont difficiles à estimer puisque les PID regroupent de nombreuses entités mais elles représenteraient de 1 à 27/100000 nouveaux cas par an et 6.27 à 97.9/100000 habitants, respectivement (2-4). Les PID se subdivisent en quatre grands groupes : la sarcoïdose, les PID secondaires à une cause connue (connectivites, vascularites, expositions environnementales ou professionnelles et toxicité médicamenteuses), les pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII), pour lesquelles aucune cause n'a été identifiée, et les PID dites particulières (lymphangioleiomyomatose, histiocytose Langerhansienne pulmonaire, lipoprotéïnose alvéolaire et pneumopathies avec hyperéosinophilie) (5,6). La classification des PII, revisitée en 2013, permet de reconnaître de nouvelles entités, et de répartir les PII en trois catégories : les PII majeures, les PII rares et les PII inclassables. Au sein des PII majeures, on distingue trois sous-groupes : les PII chroniques fibrosantes – fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), et pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), les PII aiguës et subaiguës (pneumopathie interstitielle aiguë et pneumopathie organisée cryptogénique) et les PII liées au tabac (DIP et RB-ILD). La pneumopathie interstitielle lymphoïde et la fibroélastose pleuropulmonaire idiopathique font partie des PII rares. Les PII sont dites inclassables lorsque les données cliniques, radiologiques ou histologiques sont insuffisantes pour poser un diagnostic, ou lorsqu'il existe une discordance clinique, radiologique et/ou histologique.

## **2.2. Expositions environnementales et professionnelles dans les pneumopathies interstitielles diffuses**

Avant d'aborder spécifiquement la pollution atmosphérique il est important de d'évoquer les autres expositions environnementales et professionnelles dans la mesure

où leurs effets pourraient être cumulatifs et/ou synergiques (7,8). Dans les PID sans étiologie connue mais en dehors de la sarcoïdose, le tabac est un facteur de risque bien décrit. En particulier dans la FPI où la méta-analyse de Taskar et al. a estimé que l'exposition au tabac était associée à un pourcentage de risque attribuable de l'ordre de 50% (9). Les patients atteints d'une connectivite et fumeurs sont plus à risque de développer une PID (10). D'autre part, un lien significatif a été suggéré entre les expositions environnementales aux moisissures et la sarcoïdose ou la FPI (11,12). Un groupe de travail de l'*American Thoracic Society* a récemment publié pour la première fois une synthèse de la littérature sur la part de risque attribuable des expositions professionnelles dans l'incidence de certaines PID (13). Pour la FPI, la part de risque attribuable des expositions professionnelles serait de 26%, et concerne les expositions aux poussières de métaux, de bois, l'exposition à la silice cristalline et le travail dans l'agriculture ou à la ferme en contact avec le bétail (9). Dans cette même revue, la part de risque attribuable des expositions professionnelles dans la sarcoïdose est estimée à 30% et concerne principalement des expositions aux poussières de métaux et à la silice. Enfin l'implication de la silice cristalline a été établie dans sclérodémie systémique (ScS) et la PR et l'exposition à certains solvants pourrait être un facteur favorisant des myosites inflammatoires et la ScS (14).

### **3. Pollution atmosphérique**

#### **3.1. Principaux polluants de l'air**

La pollution atmosphérique est un mélange complexe de plusieurs milliers de composants de natures chimiques et de tailles différentes. L'appareil respiratoire, en contact permanent avec l'air ambiant, est cible privilégiée de la pollution atmosphérique. Les sources des polluants atmosphériques sont multiples et peuvent être naturelles et anthropogéniques. Elles se retrouvent à l'intérieur et à l'extérieur des

locaux. Les polluants primaires, émis directement dans l'atmosphère par les activités humaines, proviennent de la combustion d'énergie fossile par les transports, l'industrie, l'agriculture, mais également par le chauffage et les activités domestiques. Les polluants secondaires sont formés par la réaction chimique de polluants primaires lorsque certaines conditions atmosphériques se produisent. Les principaux polluants ayant un effet délétère sur la santé sont les particules (PM) et les gaz, dont le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>), le monoxyde de carbone (CO), les oxydes d'azote (NO<sub>x</sub>), les composés organiques volatils (COV) et l'Ozone (O<sub>3</sub>). Les PM varient en taille et en composition, avec une fraction inorganique (ou minérale) et une fraction organique. En fonction de leur taille, on distingue les particules d'un diamètre inférieur à 10 micromètres (µm) (PM<sub>10</sub>) qu'on appelle « respirables », les particules fines d'un diamètre inférieur à 2,5 µm (PM<sub>2,5</sub>) qu'on appelle « fines » et les particules ultrafines d'un diamètre inférieur à 0,1 µm (PM<sub>0,1</sub>). Les particules fines et ultrafines peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires mais également la circulation systémique et probablement traverser la barrière placentaire(15)

### **3.2. Techniques de mesure des polluants**

En conformité avec les réglementations existantes, la qualité de l'air extérieur fait l'objet d'une surveillance continue par des stations de mesure de pollution en zone urbaine, ou à proximité des grands axes routiers. Ces stations mesurent en temps réel les concentrations des principaux polluants de l'air extérieur mais sans pouvoir nous renseigner sur la nature chimique des PM. Les données de ces stations permettent de calculer l'indice ATMO sur la qualité de l'air. Des modèles de dispersion des polluants ont été développés pour cartographier les concentrations de certains polluants à l'échelle fine (en France CHIMERE de l'INERIS). D'autre part, une grande partie des pays en voie de développement et en particulier l'Afrique ne possèdent pas de stations de mesure de la qualité de l'air. Les satellites, par calcul de



la densité optique atmosphérique, peuvent estimer la pollution particulaire dans les zones géographiques dépourvues de stations de mesure. Enfin, la pollution intérieure fait l'objet de mesures ponctuelles dans le cadre de la recherche, et des capteurs portables sont en cours d'élaboration. Ainsi, il est difficile, encore aujourd'hui, d'estimer précisément l'exposition individuelle à la pollution qui tiendrait compte des déplacements, de la pollution de l'air extérieur, de la pollution intérieure (sur le lieu de travail et au domicile) et dans les transports.

### **3.3. Effets de la pollution sur les maladies respiratoires chroniques**

Malgré les biais de mesure de l'exposition, le rôle de la pollution atmosphérique et/ou domestique est admis dans la majorité des maladies respiratoires chroniques et, depuis plusieurs années, grâce à de nombreuses études épidémiologiques de cohorte et des méta-analyses. La pollution atmosphérique peut influencer l'histoire naturelle des maladies respiratoires chroniques comme la survenue d'exacerbations d'asthme ou d'exacerbation de BPCO ou par l'augmentation de la morbidité ou mortalité hospitalière de ces pathologies (16-18). Plusieurs études ont montré un lien entre le niveau d'exposition à la pollution atmosphérique et l'incidence de l'asthme, de la BPCO ou du cancer du poumon (16,8,19,20).

## **4. Pollution et fibrose pulmonaire idiopathique**

### **4.1. Histoire naturelle de la fibrose pulmonaire idiopathique**

La FPI débute généralement après 60 ans et touche le plus souvent des hommes fumeurs. Son incidence est évaluée à 6.8-10.7/100000/an soit environ 4 400 nouveaux patients par an en France (21,2). Une augmentation nette de l'incidence a été constatée sur les deux dernières décennies et cette tendance pourrait s'amplifier à l'avenir avec le vieillissement attendu de la population générale et en raison de

l'évolution des expositions environnementales (22). La FPI est une maladie grave avec une médiane de survie après le diagnostic estimée autour de 36 mois (23). L'histoire naturelle de la FPI reste encore méconnue. Il existe plusieurs phases : une période de progression de la maladie pré-clinique sans symptômes où seules des anomalies radiologiques sont présentes, puis une période symptomatique, avec une phase pré et post-diagnostique. Le profil évolutif des patients est imprévisible : alors que la majorité d'entre eux ont un déclin relativement lent de leur fonction respiratoire aboutissant à une insuffisance respiratoire terminale, certains restent stables ou, au contraire, s'aggravent d'emblée rapidement. Une minorité (environ 10% à 1 an et 20% à 3 ans) développent des épisodes de détérioration brutale et inexpliquée de la maladie, ou exacerbations aiguës (EA), qui sont souvent mortelles imprévisible: alors que la majorité d'entre eux ont un déclin relativement lent de leur fonction respiratoire aboutissant à une insuffisance respiratoire terminale, certains restent stables ou, au contraire, s'aggravent d'emblée rapidement. Une minorité (environ 10% à 1 an et 20% à 3 ans) développent des épisodes de détérioration brutale et inexpliquée de la maladie, ou exacerbations aiguës (EA), qui sont souvent mortelles (24).

Depuis 2013, des travaux dans des pays avec des niveaux de pollution hétérogènes (Corée, France, Etats Unis, et Italie) ont été consacrés à l'impact de la pollution atmosphérique sur la FPI en s'intéressant à différents points de son histoire naturelle et en utilisant des méthodes de mesure de la pollution et des analyses statistiques différentes. Les résultats de ces études sont schématisés dans la Figure 1. Ces études nécessitent d'être confirmées, néanmoins elles concordent et montrent des résultats proches de ceux retrouvés dans d'autres pathologies respiratoires chroniques.

## 4.2. Pollution et incidence de la fibrose pulmonaire idiopathique

L'étude de Conti et al, qui s'est déroulée en Lombardie dans le nord de l'Italie, a évalué la relation entre l'exposition chronique à l'O<sub>3</sub>, au NO<sub>2</sub> et aux PM<sub>10</sub> entre 2005 et 2010 et l'incidence de la FPI. Ses résultats ont montré qu'une augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup> de NO<sub>2</sub> était associée à une augmentation de 7.63%, (Intervalle de Confiance (IC) 95%: 0.36-16.08% ; p < 0.05) en hiver et à une augmentation de 8.41%, (IC 95%: 0.23-17.80% ; p<0.1) quelle que soit la période de l'année, de l'incidence de la FPI dans cette région. Dans cette étude, l'évaluation de l'exposition à la pollution a tenu compte des concentrations des polluants provenant des stations de mesure de pollution, mais également de données issues de la modélisation spatiotemporelle de la dispersion des polluants, une méthode qui a pour objectif d'améliorer la cartographie des champs de concentration des polluants par l'utilisation d'algorithmes mathématiques. Ces résultats vont dans le même sens que ceux déjà décrits en 2017 dans l'étude Américaine de Sack et al. Dans ce travail, basé sur 2671 patients provenant de la cohorte longitudinale prospective MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), il a été montré qu'une augmentation de l'exposition au NO<sub>2</sub>, sur une période d'exposition de 10 ans, était associée en imagerie à la survenue d'anomalies interstitielles de signification indéterminée (ILA) avec un odds ratio (OR) de 1,77 pour une augmentation de 40 ppb de NO<sub>2</sub> (IC 95% : 1.06-2.95%, p = 0.03) (25). Cette étude originale est importante car elle soulève pour la première fois la responsabilité de la pollution atmosphérique à un stade très précoce. Dans la même veine, grâce aux données de l'imagerie thoracique des participants de la cohorte Framingham le rôle de la pollution sur la prévalence et de la progression de l'ILA a été évalué (26). En 2002, 176 individus sur 2618 (6,7 %) avaient un ILA. 1846 sujets ont eu un second scanner et 118 (6.4%) avaient une progression de l'ILA. Rice et al. ont montré que pour une augmentation de 0,14 µg/m<sup>3</sup> de l'exposition aux particules élémentaires de carbone,

sur une période de 5 ans, était associée une augmentation du risque de présenter au scanner des lésions de type ILA (OR de 1,27 (95 % ci de 1,04 à 1,55) et une augmentation du risque de progression de l'ILA (OR 1,33 (95 % ci de 1,00 à 1,76).

#### **4.3. Pollution et exacerbation aigue (EA)**

En 2014, Johansson et al. se sont intéressés à l'implication de la pollution atmosphérique dans la survenue des EA dans une étude rétrospective longitudinale, menée en Corée du Sud et incluant 436 patients ayant une FPI, dont 75 ont présenté au moins une EA. L'exposition à la pollution de l'air a été assignée à chaque patient pour l'O<sub>3</sub>, le NO<sub>2</sub>, les PM<sub>10</sub>, le SO<sub>2</sub>, et le CO, en se basant sur les adresses résidentielles. L'étude a démontré un lien statistiquement significatif entre la survenue d'une EA et, dans les six semaines précédentes, le niveau moyen, le niveau maximum, et le nombre de dépassements du niveau préconisé d'O<sub>3</sub> [Hazard Ratio (HR) : 1,57, IC 95% : 1,09-2,24 ; HR : 1,42, IC 95% : 1,11-1,82 ; et HR : 1,51, IC 95% : 1,17-1,94, respectivement] et du niveau moyen, maximum, et du pic de NO<sub>2</sub> (HR : 1,41, IC 95% : 1,04-1,91 ; HR : 1,27, IC 95% : 1,01-1,59 ; et HR : 1,20, IC 95% : 1,10-1,31, respectivement). Il s'agissait de la première étude sur le sujet. Néanmoins, l'exposition aux PM<sub>2,5</sub> n'avait pas été prise en considération.

Certains des auteurs ont conduit une étude similaire en France afin d'évaluer l'impact des principaux polluants atmosphériques urbains, y compris les PM<sub>2,5</sub>, sur l'histoire naturelle de la FPI, considérée plus globalement par le biais des EA, de la progression lente et du décès (28). La population a inclus 192 patients provenant de la cohorte longitudinale nationale prospective COFI (28). Les concentrations horaires d'O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> et PM<sub>2,5</sub> ont été obtenues à partir des stations de surveillance de la qualité de l'air. Ont été attribuées à chaque patient les données de la station la plus proche de son adresse résidentielle géocodée. Au cours du suivi (34,7 ± 22,3 mois), les patients

ont présenté 40 EA, 94 progressions lentes et 109 sont décédés. A travers un modèle de Cox, il a été montré que la survenue d'une EA était associée à une augmentation du niveau moyen d'O<sub>3</sub> moyen d'O<sub>3</sub> (HR: 1,47, IC 95% : 1,13-1,92, pour 10µg/m<sup>3</sup>, p=0,005) dans les 6 semaines précédant une EA. Les résultats concernant les effets à court terme de l'O<sub>3</sub> sur la survenue des EA étaient en accord avec ceux de l'étude Coréenne, mais nous n'avons pas reproduit les résultats pour le NO<sub>2</sub>. Cela pourrait être dû à un manque de puissance de l'étude, et possiblement aussi au fait que l'ampleur de la pollution de l'air liée au trafic routier est plus importante en Corée du Sud qu'en France. Le lien entre l'exposition à l'O<sub>3</sub> et les EA de FPI peut être dû au pouvoir irritant de ce polluant qui est connu pour induire une hyperréactivité et une inflammation des voies respiratoires, et augmenter le risque d'exacerbation de l'asthme (18).

#### **4.4. Pollution et déclin de la fonction respiratoire**

L'étude rétrospective de Winterbottom et al. aux Etats-Unis a porté sur 135 patients ayant une FPI pris en charge entre 2007 et 2013 et qui ont bénéficié de plusieurs spirométries dans leur surveillance (29). Elle a montré une association significative entre les niveaux de PM<sub>10</sub> et la vitesse du déclin de la capacité vitale forcée (CVF) pendant la période d'étude, chaque augmentation de 5 µg/m<sup>3</sup> en PM<sub>10</sub> correspondant à une baisse supplémentaire de 46 cc/an de la CVF (p = 0,008). Étonnamment, ce lien n'a pas été retrouvé avec les niveaux de PM<sub>2,5</sub>. Cependant, il existait une association significative entre le niveau d'exposition aux PM<sub>2,5</sub> et la quantité d'oxygène nécessaire à la réalisation du test de marche de six minutes (pour une augmentation de 5 µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>2,5</sub> était associée une augmentation de 1,5 litres d'oxygène par an (IC 95%, 0.03-2.26 L/an)).

Encore aux Etats Unis, Johansson et al. ont montré à l'aide de spiromètres portables sur un petit effectif de patients (n=25), que des niveaux élevés de PM<sub>2,5</sub> et PM<sub>10</sub>

étaient associés à une fonction respiratoire de base plus altérée mais pas avec la variation de la fonction respiratoire sur un suivi prospectif de 40 semaines. Ces résultats négatifs peuvent être dus à l'échantillon de petite taille, à une durée de suivi relativement courte et à un traitement concomitant avec des agents anti-fibrosants pour plus de la moitié des patients inclus dans l'étude.

Quant à l'étude française, celle-ci n'a mis en évidence aucune association entre la progression fonctionnelle de la FPI et l'exposition cumulée à la pollution de l'air. Il faut toutefois noter que le déclin de la fonction respiratoire était défini par une baisse de la CVF en valeur absolue de plus de 10% de la valeur théorique ou une baisse de la DLco en valeur absolue de plus de 15% de la valeur théorique sur une période de plus de 6 mois par rapport à l'inclusion, et la fonction respiratoire n'a pas été analysée en variable continue. Il est ainsi possible que l'impact de la pollution sur des variations moindres de la fonction respiratoire ait été manqué.

#### **4.5. Pollution et mortalité**

Un des résultats marquants de l'étude française est d'avoir montré pour la première fois que la mortalité globale dans la population de patients ayant une FPI était significativement associée à un niveau accru d'exposition cumulée aux PM<sub>10</sub> (HR: 2,01, IC95%: 1,07-3,77, pour 10 µg/m<sup>3</sup>, p=0.03) et aux PM<sub>2,5</sub> (HR: 7,93, IC95% : 2,93-21,3, pour 10 µg/m<sup>3</sup>, p<0.001).

A la lumière des résultats commentés ci-dessus indiquant que la pollution et en particulier les PM auraient un impact sur la sévérité fonctionnelle respiratoire initiale et la progression de la maladie, qui sont des indices pronostiques bien connus dans la FPI (31), il est surprenant que les études de Winterbottom et al. et de Johannson et al. n'aient pas constaté d'association entre PM et mortalité (27,29,30). Cette différence de résultats peut s'expliquer par les disparités de qualité de l'air dans le monde. En effet,

les teneurs en PM étaient significativement plus faibles en Pennsylvanie et en Californie qu'en France, notamment pour les PM<sub>2,5</sub> (médiane de 10,5 µg / m<sup>3</sup>, moyenne de 9,01 ± 6,2 µg / m<sup>3</sup> et 26,23 ± 3,43 µg / m<sup>3</sup>, respectivement) et aucune donnée pour les PM<sub>2,5</sub> en Corée n'était disponible. Quoiqu'il en soit, ces résultats de l'étude française sont en accord avec la littérature. En effet, de nombreuses études de cohorte ont montré le lien entre l'exposition à de fortes concentrations de PM<sub>10</sub> et PM<sub>2,5</sub> et l'augmentation de la mortalité ou de la morbidité des patients atteints de maladies respiratoires chroniques, de maladies cardiovasculaires mais également dans la population générale (1,33).

#### **4.6. Pollution et fibrogénèse**

La physiopathologie de la FPI est encore peu élucidée, mais celle-ci pourrait être due à une réparation aberrante de l'épithélium alvéolaire faisant suite à des micro-agressions répétées (micro-inhalations de liquide gastrique, infections virales, fumée de cigarette ou autres polluants aériens provoquant un stress oxydant...). Un contexte familial est observé chez environ 10-20% des patients, avec la mise en évidence récente d'anomalies génétiques, telles que les mutations du système télomérase, qui augmenteraient le risque de dommages liés aux effets de la pollution atmosphérique. De façon intéressante, même en l'absence de mutations actuellement identifiées, une proportion élevée de patients ayant une FPI ont des télomères courts.

Plusieurs mécanismes pathogéniques peuvent être impliqués dans l'effet délétère des polluants aériens dans la FPI (Figure 1). Par exemple, l'exposition prolongée aux particules fines pourrait induire une inflammation locale pulmonaire, un stress oxydatif, et une érosion des télomères, mécanismes importants dans la fibrogénèse pulmonaire (34,35,36). Ces mécanismes pourraient donc favoriser le développement

de la FPI et/ou sa progression. Cet effet délétère pourrait varier d'un individu à l'autre et dépendre de facteurs de susceptibilité tels que des télomères courts. De façon intéressante, les patients porteurs d'une mutation du système télomérase qui ont une exposition environnementale (tabac et divers autres aérocontaminants) ont un risque franchement accru de développer une FPI par rapport à ceux non exposés (37). Enfin, la susceptibilité à l'effet délétère des polluants aériens a été suggérée dans d'autres maladies respiratoires chroniques. Ainsi, une étude récente a montré que les gros fumeurs ayant une BPCO et des télomères courts avaient un déclin accéléré du VEMS par rapport à ceux ayant des télomères plus longs (38). Cette susceptibilité individuelle pourrait aussi s'appliquer à la pollution atmosphérique dans la FPI.

## **5. Pollution et maladies auto-immunes**

### **5.1. Auto-immunité et pollution**

Les maladies auto-immunes telles que les PID associées aux connectivites, les sarcoïdoses... sont caractérisées par une perte de tolérance et une activation inappropriée du système immunitaire, ce qui entraîne une inflammation chronique et des lésions tissulaires. Ces dernières années plusieurs études épidémiologiques ont montré que l'exposition à la pollution augmenterait l'incidence et la sévérité des maladies auto-immunes. Une revue récente de la littérature a décrit les divers mécanismes qui pourraient expliquer ces liens. En favorisant l'hyperplasie du tissu lymphoïde associé aux bronches, les PM activent les lymphocytes B en plasmocytes qui eux même vont produire des auto-anticorps. L'exposition à la pollution induit un stress oxydant qui va activer les cellules présentatrices d'antigène et des lymphocytes T. Les particules de diésel pourraient se lier aux récepteurs aux hydrocarbures aromatiques et ces derniers sont responsables du maintien de l'équilibre entre les cellules Th17 et Th1(39). Par ailleurs, les polluants atmosphériques peuvent induire



des modifications épigénétiques qui contribuent aux maladies auto-immunes (39). Le poumon pourrait donc constituer un site d'initiation de l'auto-immunité dans les maladies auto-immunes.

## **5.2. Pneumopathies interstitielles diffuses associées aux connectivites et pollution**

Les connectivites sont des maladies auto-immunes qui regroupent essentiellement la PR, le syndrome de Sjögren primitif, la ScS, les myosites inflammatoires, le lupus érythémateux diffus et les connectivites mixtes. La prévalence des PID est variable en fonction de la connectivite sous-jacente, mais globalement, les PID associées aux connectivites concernent 8.9%–14.8% de l'ensemble des PID chez l'adulte, ce qui en représente la troisième cause après la sarcoïdose et la FPI. La prévalence des PID associées aux connectivites est estimée de 2,39 à 12, 1 pour 100 000 habitants en France (2, 40,41,4). Le type de *pattern* PID le plus souvent observé au cours des connectivites est la PINS, en dehors de la PR où le profil de pneumopathie interstitielle commune (PIC) pourrait être le plus fréquent. Au sein des connectivites, la PR a probablement une place à part qui la rapproche beaucoup de la FPI, par sa prédilection chez les hommes fumeurs exposés (par exemple à la silice et à l'amiante), le profil de PIC, la survenue élevée d'EA et le pronostic sombre (10,42,43). Récemment quelques études se sont intéressées à l'impact de la pollution sur ces pathologies.

C'est dans la PR que la littérature est la plus riche concernant l'exposition à la pollution. Il a d'abord été montré que l'incidence de la PR est plus importante dans les zones urbaines que dans les zones rurales (44). Plusieurs études épidémiologiques menées dans des pays industrialisés (Canada, Suède, Taïwan et États-Unis) ont porté spécifiquement sur les liens entre l'exposition à la pollution de l'air et l'incidence de

la PR, mais malheureusement aucune n'a été concentrée spécifiquement sur les patients présentant une atteinte pulmonaire de la PR.

A partir de la grande cohorte prospective d'infirmières américaines, *the Nurses' Health Study*, il a été montré que les femmes vivant à moins de 50 m d'une route à fort trafic (c'est-à-dire plus de 10 000 véhicules par jour) présentaient une augmentation du risque de PR de 31 % (45). Une étude cas témoins au Canada trouvait des résultats concordants avec, pour les patients vivant à moins de 50m d'une voie à fort trafic, une augmentation de l'incidence de la PR, correspondant à un OR de 1,37 (IC95% 1,11-1,68) (46). Une étude de cohorte en population générale au Québec, concernant plus de 20 000 personnes, s'est intéressée au rôle de la pollution sur l'apparition d'anticorps anti-CCP. Celle-ci a pu montrer une association entre les émissions industrielles annuelles de PM<sub>2,5</sub> et de SO<sub>2</sub> et la positivité des anticorps anti-CCP, avec un OR à 1,02 ( IC 95% 1,00 - 1,14) pour 10 tonnes de PM<sub>2,5</sub> et 100 tonnes de SO<sub>2</sub> (47). Chang et al ont montré en Chine, à partir de données de registres, que les patients les plus exposés au NO<sub>2</sub>, en exposition cumulée (de 1998 à la fin du suivi) présentaient une augmentation du risque d'incidence de PR de 1,49 (95% CI=1,05-2,12) par rapport aux patients les moins exposés (48). En revanche, cette association n'a pas été documentée pour les PM<sub>2,5</sub> dans cette population.

Ainsi, le lien direct entre la concentration des polluants mesurée par les stations de mesure à proximité de la résidence principale et l'incidence de la PR semble plus difficile à mettre en évidence, avec des résultats négatifs dans plusieurs études épidémiologiques de cohortes (49,50), en dehors de celle de Chang et al. L'augmentation de l'incidence de la PR chez les personnes vivant à proximité des voies à fort trafic pourrait être attribuée au cocktail d'expositions liées au trafic routier, refléter un niveau socio-économique plus bas, ou résulter d'une exposition au cadmium. Le cadmium est un métal lourd présent dans la fumée de cigarette mais

également dans les carburants diesel et dans la fabrication des pneus et des plaquettes de frein. Les niveaux de cadmium sont élevés à moins de 20 m d'une voie à fort trafic et d'après certains auteurs pourrait participer à la physiopathologie de la PR.

Par ailleurs il existe des hypothèses biologiques solides au lien entre la pollution et l'incidence de la PR. En effet, la dérégulation du système immunitaire de cette pathologie pourrait débiter dans le poumon (51-53). Comme le tabagisme, une exposition importante à la pollution pourrait provoquer une citrullination pulmonaire accrue des protéines et en conséquence l'apparition d'anticorps anti CCP. D'autre part l'hyperplasie du tissu lymphoïde associé aux bronches, souvent observée chez les patients ayant une atteinte pulmonaire secondaire à la PR, peut être également induite par l'exposition aux particules de diésel.

Aucune étude n'est disponible sur les conséquences de la pollution de l'air dans les myosites inflammatoires de l'adulte. Une étude cas-contrôle, avec un effectif réduit de patients, a montré que les mères d'enfants ayant une dermatomyosite juvénile avaient subi une exposition plus importante au CO liée au trafic routier lors du troisième trimestre plus important (OR 12,21 [95% CI 1,28–115,96],  $p=0.03$ ) (54). D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats et explorer l'impact de la pollution de l'air chez les adultes ayant une myosite inflammatoire en particulier avec une PID ou une myosite de chevauchement comme cela a été suggéré pour le tabac (55).

En ce qui concerne la ScS, une première étude en 1990 a identifié un *cluster* de prévalence élevée à proximité d'un aéroport international de Londres avec une forte densité du trafic aérien (56). Une étude italienne plus récente a évalué l'exposition aux PM<sub>10</sub> et au benzène (à partir de station de mesure de qualité de l'air). Dans cette étude, malgré un faible effectif de patients ( $n=88$ ), les auteurs ont montré que les concentrations atmosphériques de benzène dans les 2 années précédant l'apparition du

syndrome de Raynaud, étaient corrélées au score cutané ( $R = 0,3$ ;  $p=0,05$ ) et inversement corrélées à la DLco ( $R = - 0,36$ ;  $p = 0,04$ ). Aucune corrélation n'a été notée avec les  $PM_{10}$  (57). Cette étude suggère que le benzène pourrait jouer un rôle non seulement dans la sévérité de la ScS, mais également comme déterminant de ses caractéristiques cliniques. De façon intéressante, un article a récemment montré que l'exposition aux nanoparticules de diesel induit une production accrue de cytokines inflammatoires par les kératinocytes de patients ayant une ScS par rapport aux kératinocytes de sujets indemnes (58).

## **6. Pollution et sarcoïdose**

La sarcoïdose est une granulomatose systémique caractérisée par une réponse immunitaire exagérée (Th1, Th17, Th17.1) face à un antigène inconnu chez un individu génétiquement prédisposé (59). Les granulomes sont particulièrement présents dans les organes exposés à l'environnement extérieur (système respiratoire, peau, yeux, système ORL). Certains facteurs environnementaux ont été associés avec la sarcoïdose comme l'exposition à moisissures, insecticides ainsi que les métiers de l'agriculture (60).

La pollution atmosphérique pourrait favoriser l'apparition de la maladie. En effet, un pic d'incidence de cas de sarcoïdoses a été retrouvé chez les pompiers ayant intervenu au moment des attentats du *World Trade Center* (61). Ces événements ont entraîné la libération de nombreuses substances pouvant potentiellement déclencher une réaction granulomateuse comme des métaux, fibres (verre, amiante), particules (carbonate de calcium et silice) mais aussi polluants organiques tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (61,62). Les nanoparticules de carbones produits de la combustion (diesel, méthane, propane...) ont d'ailleurs été utilisés sous formes de nanotubes, dans des modèles in vivo chez la souris, pour reproduire une

granulomatose pulmonaire (63,64) présentant des similarités de profil transcriptionnel avec la sarcoïdose (65). Une étude récente épidémiologique dans la région de Parme en Italie a recensé des agrégations de cas dont la prévalence atteint près de 200/100 000 habitants dans des zones géographiques très limitées (villes ou quartiers dans Parme). D'autre part une différence de prévalence a été constatée en fonction de l'altitude avec une augmentation de prévalence entre les altitudes 400 et 600 m que les auteurs supposent être en rapport avec une exposition plus importante aux métaux. Néanmoins, le lien avec la pollution n'a pas pu être clairement établi dans cet article (66).

Récemment une étude américaine dans l'état de l'Utah a retrouvé une corrélation entre pollution et symptômes respiratoires chez des patients atteints de sarcoïdose fibrosante. Cette étude portait sur 16 patients issus d'un essai thérapeutique. Les taux moyens d'O<sub>3</sub> et de PM<sub>2.5</sub> étaient évalués par station de mesure à proximité du domicile du patient pendant les 7, 10 et 14 jours précédents la consultation et l'évaluation respiratoire. Les taux moyens de PM<sub>2.5</sub> pendant les 10 à 14 jours précédents la visite étaient associés à une baisse des scores de qualité de vie sur les paramètres généraux et respiratoires du *King's Sarcoidosis Questionnaire* (67). Il n'y avait par contre pas de corrélation avec l'évolution de la fonction respiratoire, et aucune corrélation n'était retrouvée avec l'exposition à l'O<sub>3</sub> (67).

Enfin la réponse au stress oxydant dont une des causes est la pollution est possiblement dérégulée dans la sarcoïdose. Dans une étude randomisée contre placebo, un traitement antioxydant par la quercétine a montré une certaine efficacité en réduisant l'inflammation chez les patients (68).

## **7. Pollution et pneumopathie d'hypersensibilité**

Les PHS sont des pathologies immuno-allergiques non IgE médiées, secondaires à l'exposition répétée à des antigènes organiques. Il existe une grande variété d'agents environnementaux responsables de cette pathologie qui survient chez des personnes probablement prédisposées. Les PHS peuvent apparaître dans un contexte domestique ou professionnel (69).

Une équipe indienne a réalisé une étude épidémiologique qui a recensé tous les nouveaux cas de PID à partir de 27 centres, provenant de 19 villes en Inde de 2012 à 2015. A partir de 1084 nouveaux cas de PID, ils ont constaté que 78% résidaient dans des zones urbaines et 43% étaient des PHS (4). Cette prévalence de PHS au sein des PID est étonnamment très supérieure à celles précédemment rapportées dans la littérature (2). Du fait d'une exposition importante à la pollution en Inde, les auteurs ont évalué son rôle potentiel dans l'incidence des PHS (70). Une corrélation positive entre le pourcentage de cas de PHS et les niveaux de  $PM_{2,5}$  ( $r=0,64$ ,  $p=0,03$ ) a été retrouvée, avec, pour chaque augmentation de  $10\mu g/m^3$  du niveau de  $PM_{2,5}$ , un risque de développer une PHS 7 % plus élevé par rapport aux autres PID, y compris après un ajustement aux expositions domestiques et professionnelles de PHS. Les auteurs font l'hypothèse que la pollution de l'air puisse jouer un rôle de médiateur dans la rétention et la sensibilisation à l'antigène responsable de la PHS (70).

## **8. Conclusion et perspectives**

A l'heure actuelle peu de données dans la littérature sont disponibles, mais celles existantes sous-tendent que la pollution de l'air pourrait influencer différentes étapes de l'histoire naturelle de certaines PID. La qualité de l'air est un enjeu majeur de santé publique en particulier en santé respiratoire. En effet, les mesures de protection individuelle (comme les masques ou les purificateurs d'air) n'ayant pas prouvé leur efficacité, c'est aux pouvoirs publics, par des actions de grande envergure, de garantir

une diminution significative des niveaux d'exposition. D'autre part, les polluants peuvent parcourir de longues distances, tous les pays n'ont pas les mêmes réglementations d'exposition, et la majorité des pays en voie de développement sont dépourvus d'une surveillance de la qualité de l'air. Les retombées en santé seront de plus en plus importantes à l'avenir car la pollution de l'air serait en augmentation à l'échelle mondiale. Par ailleurs, il est nécessaire à l'avenir que les études tiennent compte de l'ensemble des facteurs environnementaux (pollution extérieure, intérieure, professionnelle, et tabagisme actif et passif) pour analyser leurs éventuelles nocivités additives ou synergiques. Il serait également intéressant de rechercher des facteurs de vulnérabilité à la pollution comme les facteurs démographiques, génétiques ou socio-économiques qui sont étroitement liés. Ainsi, il est important de continuer de réaliser des études épidémiologiques et cliniques sur la pollution et en particulier dans les PID, avec en parallèle des études fondamentales pour mieux comprendre les modes d'action de la pollution sur la physiopathologie de la fibrose pulmonaire.

#### Points forts

- Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) se subdivisent en 4 groupes : la sarcoïdose, les PID secondaires à une cause connue (connectivites, vascularites, expositions environnementales ou professionnelles et toxicité médicamenteuses), les pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII), pour lesquelles aucune cause n'a été identifiée, et les PID dites particulières (lymphangioleïomyomatose, histiocytose Langerhansienne pulmonaire, lipoprotéïnose alvéolaire et pneumopathies avec hyperéosinophilie).
- La classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII), revisitée en 2013, distingue 3 catégories : les PII majeures, les PII rares et les PII inclassables.
- Au sein des PII majeures, on distingue 3 sous-groupes : les PII chroniques fibrosantes – fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), et pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), les PII aiguës et subaiguës (pneumopathie interstitielle aiguë et pneumopathie organisée cryptogénique) et les PII liées au tabac.

- Les principaux polluants ayant un effet délétère sur la santé sont les particules (PM) et les gaz : dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>), monoxyde de carbone (CO), oxydes d'azote (NO<sub>x</sub>), composés organiques volatils (COV) et l'ozone (O<sub>3</sub>).
- Les particules (PM) sont classées en 3 catégories : particules « respirables » (diamètre < 10 µm ; PM<sub>10</sub>), particules fines (diamètre < 2,5 µm ; PM<sub>2,5</sub>), et particules ultrafines (diamètre < 0,1 µm ; PM<sub>0,1</sub>).
- Les particules fines et ultrafines peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires et la circulation systémique et probablement traverser la barrière placentaire.
- Il existe un lien entre le niveau d'exposition à la pollution atmosphérique et l'incidence de l'asthme, de la BPCO ou du cancer du poumon.
- Il a été montré un lien entre l'exposition à de fortes concentrations de PM<sub>10</sub> et PM<sub>2,5</sub> et l'augmentation de la mortalité ou de la morbidité des patients atteints de maladies respiratoires chroniques, de maladies cardiovasculaires mais également dans la population générale.
- L'exposition à la pollution augmenterait l'incidence et la sévérité des maladies auto-immunes.
- Concernant la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), le niveau d'exposition aux polluants pourrait influencer la survenue d'une exacerbation aigüe (ozone et NO<sub>2</sub>), son incidence (NO<sub>2</sub>), le déclin de la fonction respiratoire (PM<sub>10</sub>) et le décès (PM<sub>10</sub> et PM<sub>2,5</sub>).
- Plusieurs mécanismes pathogéniques peuvent être impliqués dans l'effet délétère des polluants aériens dans la FPI : exposition prolongée aux particules fines induisant une inflammation locale pulmonaire, un stress oxydatif, et une érosion des télomères.
- Plusieurs études montrent une augmentation de l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde chez les personnes vivant à proximité des voies à fort trafic. Dans la sclérodermie systémique, la pneumopathie d'hypersensibilité et la sarcoïdose, bien que des effets négatifs de la pollution aient été suggérés, les données sont trop faibles pour conclure.



## Références

1. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, Balmes J, Brook RD, Cromar K, et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J* 2017 ;49:1600419.
2. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017 ;50: pii: 1602419.
3. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ;150:967–72.
4. Singh S, Collins BF, Sharma BB, Joshi JM, Talwar D, Katiyar S, et al. Interstitial Lung Disease in India. Results of a Prospective Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:801–13.
5. 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* 2013 ;188:733–48.
6. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ;165:277–304.
7. Krewski D, Burnett RT, Goldberg M, Hoover K, Siemiatycki J, Abrahamowicz M, et al. Reanalysis of the Harvard Six Cities Study, Part II: Sensitivity Analysis. *Inhal Toxicol* 2005;17:343–53.
8. Doiron D, Hoogh K de, Probst-Hensch N, Fortier I, Cai Y, Matteis SD, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J* 2019;1802140. *Eur Respir J* 2019 ;54: pii: 1802140.
9. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006 ;3:293–8.
10. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *The Lancet* 2012;380:689–98.
11. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ;170:1324–30.
12. De Sadeleer LJ, Verleden SE, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Clinical behaviour of patients exposed to organic dust and diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2018 ;23:1160–5.
13. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1312–34.
14. Marie I, Gehanno J-F, Bubenheim M, Duval-Modeste A-B, Joly P, Dominique S, et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014 ;13:151–6.
15. Charpin D, Pairon J-C, Annesi-Maesano I, Caillaud D, de Blay F, Dixsaut G, et

- al. La pollution atmosphérique et ses effets sur la santé respiratoire. Document d'experts du groupe pathologies pulmonaires professionnelles environnementales et iatrogéniques (PAPPEI) de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). *Rev Mal Respir* 2016 ;33:484–508.
16. Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, Marston L, Seemungal TA, Strachan DP, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax* 2011 ;66:591–6.
  17. Jerrett M, Burnett RT, Pope CA, Ito K, Thurston G, Krewski D, et al. Long-term ozone exposure and mortality. *N Engl J Med* 2009;360:1085–95.
  18. Andersen ZJ, Bønnelykke K, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, et al. Long-term exposure to air pollution and asthma hospitalisations in older adults : a cohort study. *Thorax* 2012 ;67:6–11.
  19. Sheng L, Tu J-W, Tian J-H, Chen H-J, Pan C-L, Zhou R-Z. A meta-analysis of the relationship between environmental tobacco smoke and lung cancer risk of nonsmoker in China. *Medicine (Baltimore)* [Internet] 2018 Jul 13 [cited 2019 Aug 22];97(28). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6076103/>
  20. Kurmi OP, Arya PH, Lam K-BH, Sorahan T, Ayres JG. Lung cancer risk and solid fuel smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012;40:1228–37.
  21. Cottin V. French recommendations for idiopathic pulmonary fibrosis: An updated working document for clinicians. *Rev Mal Respir* 2017 ;34:789–90.
  22. 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* 2011 ;66:462–7.
  23. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Lond Engl* 2011 ;378:1949–61.
  24. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016 ;194:265–75.
  25. Sack C, Vedal S, Sheppard L, Raghu G, Barr RG, Podolanczuk A, et al. Air pollution and subclinical interstitial lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) air–lung study. *Eur Respir J* 2017 ;50:1700559.
  26. Rice MB, Li W, Schwartz J, Di Q, Kloog I, Koutrakis P, et al. Ambient air pollution exposure and risk and progression of interstitial lung abnormalities: the Framingham Heart Study. *Thorax*. 2019 ;74:1063-1069
  27. Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J* 2014 ;43:1124–31.
  28. Sesé L, Nunes H, Cottin V, Sanyal S, Didier M, Carton Z, et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2018 ;73:145–50.
  29. Winterbottom CJ, Shah RJ, Patterson KC, Kreider ME, Panettieri RA, Rivera-Lebron B, et al. Exposure to Ambient Particulate Matter Is Associated With Accelerated Functional Decline in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2018 ;153:1221-8.
  30. Johannson KA, Balmes JR, Collard HR. Air pollution exposure: a novel environmental risk factor for interstitial lung disease? *Chest* 2015 ;147:1161–7.
  31. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 15;183:431–40.
  32. Di Q, Wang Y, Zanobetti A, Wang Y, Koutrakis P, Choirat C, et al. Air Pollution and Mortality in the Medicare Population. *N Engl J Med*

- 2017;376:2513–22.
33. Carey IM, Atkinson RW, Kent AJ, van Staa T, Cook DG, Anderson HR. Mortality associations with long-term exposure to outdoor air pollution in a national English cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1226–33.
  34. Neophytou AM, Hart JE, Cavallari JM, Smith TJ, Dockery DW, Coull BA, et al. Traffic-related exposures and biomarkers of systemic inflammation, endothelial activation and oxidative stress: a panel study in the US trucking industry. *Environ Health* 2013 ;12:105.
  35. Patel MM, Chillrud SN, Deepti K, Ross JM, Kinney PL. Traffic-related air pollutants and exhaled markers of airway inflammation and oxidative stress in New York City adolescents. *Environ Res* 2013 ;121:71–8.
  36. Grahame TJ, Schlesinger RB. Oxidative stress-induced telomeric erosion as a mechanism underlying airborne particulate matter-related cardiovascular disease. *Part Fibre Toxicol* 2012;9:21.
  37. Borie R, Tabèze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016 ;48:1721–31.
  38. Andujar P, Courbon D, Bizard E, Marcos E, Adnot S, Boyer L, et al. Smoking, telomere length and lung function decline: a longitudinal population-based study. *Thorax* 2018 ;73:283–5.
  39. Zhao C-N, Xu Z, Wu G-C, Mao Y-M, Liu L-N, Qian-Wu, et al. Emerging role of air pollution in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2019 ;18:607–14.
  40. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009 ;103:1122–9.
  41. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K, VRGT Working Group on Interstitial Lung Diseases. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg* 2001;56:163–72.
  42. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatol Oxf Engl* 2014;53:1676–82.
  43. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2016 ;47:588–96.
  44. Chiang Y-C, Yen Y-H, Chang W-C, Cheng K-J, Chang W-P, Chen H-Y. The association between urbanization and rheumatoid arthritis in Taiwan. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016;54:1–10.
  45. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to Traffic Pollution and Increased Risk of Rheumatoid Arthritis. *Environ Health Perspect* 2009;117:1065–9.
  46. De Roos AJ, Koehoorn M, Tamburic L, Davies HW, Brauer M. Proximity to Traffic, Ambient Air Pollution, and Community Noise in Relation to Incident Rheumatoid Arthritis. *Environ Health Perspect* 2014 ;122:1075–80.
  47. Bernatsky S, Smargiassi A, Joseph L, Awadalla P, Colmegna I, Hudson M, et al. Industrial air emissions, and proximity to major industrial emitters, are associated with anti-citrullinated protein antibodies. *Environ Res* 2017;157:60–3.
  48. Chang K-H, Hsu C-C, Muo C-H, Hsu CY, Liu H-C, Kao C-H, et al. Air pollution exposure increases the risk of rheumatoid arthritis: A longitudinal and nationwide study. *Environ Int* 2016 ;94:495–9.
  49. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to Traffic

- Pollution and Increased Risk of Rheumatoid Arthritis. *Environ Health Perspect* 2009 ;117:1065–9.
50. Hart JE, Källberg H, Laden F, Bellander T, Costenbader KH, Holmqvist M, et al. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case–control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:888–94.
  51. Wilsher M, Voight L, Milne D, Teh M, Good N, Kolbe J, et al. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012;106:1441–6.
  52. Wang J-X, Du C-G. A Retrospective Study of Clinical Characteristics of Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis in Chinese Patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2015 ;21:708–15.
  53. Sigaux J, Biton J, André E, Semerano L, Boissier M-C. Air pollution as a determinant of rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2019 ;86:37–42.
  54. Orione MAM, Silva CA, Sallum AME, Campos LMA, Omori CH, Braga ALF, et al. Risk Factors for Juvenile Dermatomyositis: Exposure to Tobacco and Air Pollutants During Pregnancy. *Arthritis Care Res* 2014 ;66:1571–5.
  55. Miller FW, Lamb JA, Schmidt J, Nagaraju K. Risk factors and disease mechanisms in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018 ;14:255–68.
  56. Silman AJ, Howard Y, Hicklin AJ, Black C. Geographical clustering of scleroderma in south and west london. *Rheumatology* 1990;29:92–6.
  57. Borghini A, Poscia A, Bosello S, Telesman A, Bocci M, Iodice L, et al. Environmental Pollution by Benzene and PM10 and Clinical Manifestations of Systemic Sclerosis: A Correlation Study. *Int J Environ Res Public Health* 2017 ;14:1297.
  58. Mastrofrancesco A, Alfè M, Rosato E, Gargiulo V, Beatrice C, Di Blasio G, et al. Proinflammatory Effects of Diesel Exhaust Nanoparticles on Scleroderma Skin Cells [Internet]. *Journal of Immunology Research*. 2014 [cited 2018 May 1]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2014/138751/abs/>
  59. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primer* 2019 ;5:45.
  60. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ;170:1324–30.
  61. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, et al. World Trade Center “sarcoid-like” granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest* 2007 ;131:1414–23.
  62. Lioy PJ, Weisel CP, Millette JR, Eisenreich S, Vallero D, Offenbreg J, et al. Characterization of the dust/smoke aerosol that settled east of the World Trade Center (WTC) in lower Manhattan after the collapse of the WTC 11 September 2001. *Environ Health Perspect* 2002 ;110:703–14.
  63. Pacheco Y, Ponchon M, Lebecque S, Calender A, Bernaudin JF, Valeyre D, et al. Granulomatous lung inflammation is nanoparticle type-dependent. *Exp Lung Res* 2018;44:25–39.
  64. Huizar I, Malur A, Midgett YA, Kukoly C, Chen P, Ke PC, et al. Novel murine model of chronic granulomatous lung inflammation elicited by carbon nanotubes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011 ;45:858–66.
  65. Mohan A, Malur A, McPeck M, Barna BP, Schnapp LM, Thomassen MJ, et al. Transcriptional survey of alveolar macrophages in a murine model of chronic granulomatous inflammation reveals common themes with human sarcoidosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018 ;314:L617–25.
  66. Beghè D, Dall'Asta L, Garavelli C, Pastorelli AA, Muscarella M, Saccani G, et al. Sarcoidosis in an Italian province. Prevalence and environmental risk factors.

- PLoS ONE [Internet]. 2017 May 5 [cited 2019 Aug 1];12(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5419555/>
67. Pirozzi CS, Mendoza DL, Xu Y, Zhang Y, Scholand MB, Baughman RP. Short-Term Particulate Air Pollution Exposure is Associated with Increased Severity of Respiratory and Quality of Life Symptoms in Patients with Fibrotic Sarcoidosis. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15: pii: E1077.
  68. Boots AW, Drent M, de Boer VCJ, Bast A, Haenen GRMM. Quercetin reduces markers of oxidative stress and inflammation in sarcoidosis. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2011 ;30:506–12.
  69. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis : Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017 ;196:680–9.
  70. Singh S, Collins BF, Bairwa M, Joshi JM, Talwar D, Singh N, et al. Hypersensitivity pneumonitis and its correlation with ambient air pollution in urban India. *Eur Respir J* 2019;53:1801563.

## Légende des figures

**Figure 1**

### Mécanismes et rôle de la pollution dans l'histoire naturelle de la fibrose pulmonaire

#### Mécanismes et rôle de la pollution dans l'histoire naturelle de la fibrose pulmonaire

