



HAL
open science

Étude observationnelle descriptive de l'épidémiologie des pneumopathies interstitielles diffuses à La Réunion

Quentin Balacheff

► **To cite this version:**

Quentin Balacheff. Étude observationnelle descriptive de l'épidémiologie des pneumopathies interstitielles diffuses à La Réunion. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-04012646

HAL Id: dumas-04012646

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04012646>

Submitted on 3 Mar 2023

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.

**UNIVERSITE DE LA REUNION
UFR SANTE**

Année : 2022

N° : 2022LARE121M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Etude observationnelle descriptive de l'épidémiologie des
pneumopathies interstitielles diffuses à La Réunion**

Présentée et soutenue publiquement le 29/11/2022 à 18h
à La Réunion

Par Quentin Balacheff

JURY

Présidente :

Madame la Professeure Martine Reynaud-Gaubert (PU-PH)

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Virgile Gazaille (PA-PH)

Monsieur le Professeur Loïc Raffray (PU-PH)

Directrice de Thèse :

Madame la Docteure Nathalie Allou (PH)



Liste des abréviations

AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANCA :	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Anti-CCP :	Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés
Anti-MDA5 :	Anticorps anti-gène associé à la différenciation du mélanome 5
Anti-MPO :	Anticorps anti-myéloperoxydase
Anti-PR3 :	Anticorps anti-protéinase 3
BGSA :	Biopsie de glande salivaire accessoire
CHU :	Centre hospitalier universitaire
CIM :	Classification internationale des maladies
CPT :	Capacité pulmonaire totale
CVF :	Capacité vitale forcée
DIP :	Pneumopathie interstitielle desquamative
DLCO :	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DS :	Déviatoin standard
ENA :	Antigènes nucléaires solubles
FAN :	Facteur anti-Nucléaire
FEP :	Fibro-élastose pleuroparenchymateuse
FPI :	Fibrose pulmonaire Idiopathique
FR :	Facteur rhumatoïde
HTP :	Hypertension pulmonaire
IPAF :	Pneumopathie interstitielle avec manifestations auto-immunes
mMRC :	Modified medical research council
OLD :	Oxygénothérapie longue durée
PHS :	Pneumopathie d'hypersensibilité
PIA :	Pneumopathie interstitielle aigüe
PID :	Pneumopathie interstitielle diffuse
PII :	Pneumopathie interstitielle idiopathique
PIL :	Pneumopathie interstitielle lymphoïde
PINS :	Pneumopathie interstitielle non spécifique
PO :	Pneumopathie organisée
POC :	Pneumopathie organisée cryptogénique
RB-ILD :	Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse
RCP :	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SDRA :	Syndrome de détresse respiratoire aigüe
TDM :	Tomodensitométrie
TM6 :	Test de marche de 6 minutes
VT :	Vidéothoroscopie

Table des matières

Liste des abréviations	2
Table des illustrations et des tableaux	5
Introduction	6
Définition de Pneumopathie Interstitielle Diffuse	6
Classification	6
Méthodes diagnostiques et arbre décisionnel.....	7
• Diagnostic positif.....	7
• Diagnostic étiologique	8
Prise en charge.....	11
• Traitement étiologique	11
• Traitements à visée anti-inflammatoire	12
• Traitements anti-fibrosants.....	12
• Réhabilitation respiratoire et autres traitements symptomatiques	13
• Transplantation pulmonaire.....	14
Epidémiologie.....	14
• Difficultés de recueil	14
• Incidence et prévalence.....	15
• Pronostic et mortalité	15
La Réunion	16
• Caractéristiques démographiques	16
• Environnement.....	17
Méthodes	18
Structure de l'étude	18
Sources de patients.....	18
Critères d'inclusion et d'exclusion	19
Objectifs de l'étude.....	19
• Objectif principal	19
• Objectifs secondaires.....	19
Calcul de la prévalence et de l'incidence.....	20
Éthique	21
Analyse statistique.....	21
Résultats	22
Populations et diagramme de flux.....	22
Incidence et prévalence des PID	23

Caractéristiques des patients	25
• Caractéristiques générales	25
• Sévérité de l'atteinte respiratoire au diagnostic	25
• Statut sérologique et exposition aviaire	27
• Caractéristiques radiologiques	28
• Prélèvements pulmonaires et extra-pulmonaires	28
• Exploration génétique	30
• Prise en charge	31
Profil évolutif	31
Répartition géographique des PID	32
Discussion	35
Méthodologie	35
Incidence et prévalence	36
Mise au point par étiologie	36
• Sarcoïdose	36
• Pneumopathie d'hypersensibilité	37
• Fibrose pulmonaire idiopathique	38
• PID liées aux connectivites	39
• PINS idiopathique et pneumopathie interstitielle avec manifestations auto-immunes (IPAF)	39
• PID d'origine génétique : PID familiale et Protéïnose alvéolaire	40
Prélèvements pulmonaires	41
Pronostic	42
Prise en charge	43
• Traitement anti-fibrosant	43
• Réhabilitation respiratoire	43
• Transplantation pulmonaire	44
CONCLUSION	44
Bibliographie	46
Annexe 1 : Précédentes études épidémiologiques des PID chroniques avec prévalence et/ou incidence	53
Annexe 2 : Evaluation de la pluviométrie par commune	56
Annexe 3 : Codage médical en faveur d'une PID au CHU de la Réunion	57
Annexe 4 : Score ILD-GAP	59
Serment d'Hippocrate	60

Table des illustrations et des tableaux

<i>Figure 1: Diagramme de flux</i>	22
<i>Figure 2: Fréquence en % des étiologies de PID chronique à la Réunion entre 11/2018 et 11/2019.</i>	23
<i>Figure 3: Délai en mois entre le diagnostic scanographique de PID et la réalisation des différents types de prélèvements pulmonaires. BTB : Biopsie transbronchique</i>	30
<i>Figure 4: Courbe de survie globale des cas incidents de PID chronique (n=43) sur 47 mois</i>	32
<i>Figure 5: A : Pluviométrie moyenne en mm/an et par commune pour l'année 2020 à la Réunion. Carte créée avec le logiciel Libre et Open Source QGIS à partir des données du Bulletin climatologique 2020 de l'île de la Réunion par la Direction Interrégionale de Météo France, p.10 (Annexe 2). B : Schématisation de la surface agricole de canne à sucre d'après la « Carte d'occupation du sol 2016-2017 » – CIRAD</i>	33
<i>Figure 6: A : Taux de prévalence par commune des PID chroniques pour 100 000 habitants à la Réunion de novembre 2018 à novembre 2019. B : Nombre de PHS par commune après exclusion des sérologies aviaires positives et des causes médicamenteuses pour 100 000 habitant. Ces cartes ont été créées avec le logiciel Libre et Open Source QGIS.</i>	34
<i>Tableau 1 : Classification des étiologies des pneumopathies interstitielles diffuses</i>	7
<i>Tableau 2 : Correspondance entre sémiologie radiologique, histologie et diagnostic clinique des PII</i>	10
<i>Tableau 3 : Prévalence et incidence pour chaque étiologie de PID sur l'île de la Réunion</i>	24
<i>Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients</i>	25
<i>Tableau 5 : Caractéristiques cliniques, fonctionnelles respiratoires et hypertension pulmonaire au diagnostic</i>	26
<i>Tableau 6 : Caractéristiques biologiques : Bilan d'auto-immunité et sensibilisation environnementale</i>	27
<i>Tableau 7 : Caractéristiques radiologiques : pattern scanographique</i>	28
<i>Tableau 8 : Fréquence et type de prélèvements histologiques</i>	29
<i>Tableau 9 : Exploration génétique</i>	30
<i>Tableau 10 : Prise en charge thérapeutique des PID</i>	31
<i>Tableau 11 : Fréquence des profils progressifs de PID dès le diagnostic</i>	32

Introduction

Définition de Pneumopathie Interstitielle Diffuse

Le terme pneumopathie est issu des mots grecs « pneumôn », qui signifie « poumon », et « pathos », qui signifie « souffrance ». On parle donc d'une maladie qui touche le poumon. Le terme interstitiel se rapporte au compartiment anatomique qui est atteint. Le poumon peut être divisé en trois compartiments. Les voies aériennes qui s'étendent de la trachée, conduit aérien le plus proximal, jusqu'aux alvéoles pulmonaires distales. Le secteur vasculaire, composé des artères et des veines pulmonaires qui se ramifient jusqu'aux capillaires qui se juxtaposent aux alvéoles. Entre ces deux compartiments, il existe l'interstitium. Cet espace est essentiellement fait de tissu conjonctif donnant à l'organe sa cohésion et son élasticité. Il est traversé par les vaisseaux sanguins mais également les vaisseaux lymphatiques. Toute atteinte de cet interstitium peut être qualifiée de pneumopathie interstitielle. Le terme « diffuse » précise l'étendue de l'affection pulmonaire.

Classification

Les PID incluent un très grand nombre de pathologies qui peuvent être regroupées en causes aiguës ou subaiguës/chroniques. Parmi les causes aiguës, on retrouve principalement l'œdème pulmonaire hémodynamique, les pneumopathies infectieuses, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et les exacerbations de PID subaiguës/chroniques. Parmi ces dernières, on distingue celles de causes connues (dites PID secondaires) et celles de causes inconnues (Tableau 1).

Les PID de causes inconnues sont souvent *de facto* plus difficiles à individualiser et à classer, leur définition avançant à mesure que la connaissance progresse. Cela a donné lieu au fil des années à de nombreuses évolutions de la terminologie. Ainsi, en 1950, se confondaient les entités cliniques de « fibrose pulmonaire interstitielle chronique » et de « syndrome d'Hamman-Rich », qui devinrent « l'alvéolite fibrosante cryptogénique » (CFA) dans les années 1980 lui-même synonyme du terme « fibrose pulmonaire idiopathique » (FPI) qui devient plus fréquent à partir de 2006 après son emploi dans les recommandations ATS/ERS de 2000. Le terme de FPI remplace définitivement le terme de CFA à partir des recommandations ATS/ERS de 2013 (1). Les classifications les plus récentes des PID de causes inconnues distinguent d'une part les Pneumopathies Interstitielles Idiopathiques (PII), dont la plus fréquente est la

FPI, et d'autre part des entités de causes inconnues bien définies telle que la sarcoïdose (Table 1) (2).

Pour la suite de l'étude, nous considérerons uniquement les PID chroniques et leurs exacerbations et nous ne traiterons pas de l'œdème pulmonaire, des proliférations malignes et des pneumopathies infectieuses.

Méthodes diagnostiques et arbre décisionnel

- **Diagnostic positif**

Tableau 1 : Classification des étiologies des pneumopathies interstitielles diffuses		
PID Aigüe	PID subaigüe/chronique	
	Causes connues	Causes inconnues
- Œdème pulmonaire hémodynamique : origine cardiaque, rénale... - Infection - SDRA - Exacerbation des PID chroniques	- Connectivite différenciée : Polyarthrite rhumatoïde... - Pneumopathies d'hypersensibilité : poumon de fermier ou d'éleveur d'oiseaux... - Pneumopathies médicamenteuses : amiodarone, immunothérapie... - Proliférations malignes : Lymphangite carcinomateuse, Adénocarcinomes lépidiques - Pneumoconioses : Silicose, Asbestose	<u>PID idiopathique (PII)</u> - Fibrose pulmonaire idiopathique - Pneumopathie interstitielle non Spécifique (PINS), - Bronchiolite respiratoire-pneumopathie interstitielle diffuse (RB-ILD) - Pneumopathie Interstitielle Desquamative (DIP) - Pneumonie organisée cryptogénique (POC) - Pneumopathie interstitielle aiguë (PIA) - Pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL) - Fibro-élastose pleuroparenchymateuse - PID idiopathique inclassable
		<u>Entités bien définies</u> - Sarcoïdose - Histiocytose langerhansienne - Lymphangioléiomyomatose - Lipoprotéinose alvéolaire - Pneumopathie chronique à éosinophile

L'examen clinique des atteintes interstitielles est très varié et non spécifique. Les patients peuvent être symptomatiques ou non. L'auscultation pulmonaire peut rendre compte aussi bien de bruits ajoutés tels que des crépitations humides ou secs, que d'une diminution du murmure vésiculaire. Ainsi pour mettre en évidence ces lésions

interstitielles pulmonaires, on utilise l'imagerie pulmonaire. Parmi les outils disponibles pour le clinicien on retrouve la radiographie pulmonaire, l'échographie et la tomodensitométrie.

La radiographie pulmonaire est moins performante dans le diagnostic positif comparée à la tomodensitométrie (3).

L'échographie pulmonaire permet également la visualisation d'un syndrome interstitiel notamment par l'interprétation des lignes B ou « queue de comètes » traduisant la présence d'une surcharge hydrique dans ce compartiment (4). Cependant son développement est encore récent et elle présente de nombreuses limites telles que la reproductibilité et l'exploration seulement périphérique du poumon. Quand bien même il a été suggéré qu'elle puisse permettre le dépistage de lésions chez des patients atteints de sclérodémie, la tomodensitométrie (TDM) reste privilégiée (5).

Ainsi le diagnostic positif de PID repose essentiellement sur la tomodensitométrie.

L'évaluation de l'étendu et de la sévérité de l'atteinte respiratoire doit inclure l'évaluation de la capacité vitale forcée et du transfert du monoxyde de carbone, ainsi qu'une échographie-Doppler cardiaque dépistant notamment une hypertension pulmonaire.

- **Diagnostic étiologique**

Dans un premier temps, on recherche une cause connue de PID. Elle doit associer une anamnèse fournie incluant la recherche d'une exposition environnementale ou médicamenteuse, un examen clinique minutieux notamment des signes extra-respiratoires, ainsi qu'un bilan biologique et radiologique. Le bilan auto-immun systématique regroupe les anticorps anti-nucléaires (AAN) qui dépistent les connectivites, les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) et le facteur rhumatoïde (FR) qui dépiste la polyarthrite rhumatoïde, et les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) qui dépistent une vascularite (6). Le bilan sera complété en fonction du contexte et des premiers résultats. La fibroscopie bronchique avec lavage alvéolaire est proposée lorsque la TDM n'est pas évocatrice d'une FPI et que le patient est apte pour cet examen. Dans un contexte clinique et anamnestique évocateur, une recherche de mutations génétiques associées aux télomères ou au surfactant sera proposée.

Dans un deuxième temps, si aucune cause connue n'est mise en évidence après un bilan exhaustif, l'analyse histologique d'une biopsie pulmonaire reste

historiquement l'examen de référence pour établir l'étiologie d'une PID idiopathique. Depuis les premières descriptions d'histopathologie proposées par Liebow & Carrington en 1968/69 (7), établissant notamment pour la première fois la notion de pneumopathie interstitielle commune (PIC), les terminologies histologiques n'ont cessé d'évoluer, avec notamment en 1997 les classifications de « Katzenstein », et « Müller and Colby » (8). Les dernières classifications se retrouvent respectivement pour la FPI et les autres PII dans les recommandations internationales ATS/ ERS 2022 et 2013.

La biopsie bronchique peut être utilisée à visée de diagnostic étiologique, particulièrement lors d'une suspicion de sarcoïdose, mais ne permet pas une analyse histologique de l'interstitium. Les principales stratégies utilisées pour le prélèvement pulmonaire dans les atteintes interstitielles sont la biopsie transbronchique (BTB), la cryobiopsie et la biopsie chirurgicale (le plus souvent en vidéothoroscopie (VT)). Une revue systématique de la littérature de 2016 retrouve des rendements diagnostics respectifs de 64,3% (52,6–75,1%), 84,4% (75,9–91,4%) et 91,1% (84,9–95,7%) (9). Le choix de la technique est fait en fonction de l'expertise de l'équipe médicale ainsi que du rendement attendu en fonction des principales hypothèses diagnostiques.

Afin d'éviter autant que possible le geste invasif de la biopsie, les sociétés savantes de pneumologie ont établi des arbres décisionnels permettant, dans certains cas, de s'abstenir de prélèvement pour retenir un diagnostic de PII (2,10,11). Cette démarche s'appuie sur l'association caractéristique d'une imagerie pulmonaire typique et du contexte clinico-biologique.

L'imagerie privilégiée reste la TDM. Sa spécificité est supérieure à la radiographie pulmonaire et permet une meilleure discrimination entre les étiologies (12). On regroupe un ensemble de lésions fondamentales radiologiques typiques sous le terme de pattern radiologique. C'est l'existence d'une correspondance entre le pattern radiologique et l'histologie pulmonaire intégrée au contexte clinico-biologique qui permet porter un diagnostic sans biopsie (Tableau 2). Cependant la correspondance n'est pas parfaite. Il peut exister, par exemple, des patients avec des patterns

Tableau 2 : Correspondance entre sémiologie radiologique, histologie et diagnostic clinique des PII				
PII	Contexte clinico-biologique	Pattern radiologique	Eléments de sémiologie fondamentaux	Histologie
FPI	Bilan non contributif	PIC	- Rayons de miel +/- broncheectasies par traction - Réticulations - Prédominance basale et sous pleurale, hétérogène, parfois diffuse ou asymétrique - Absence de sémiologie incompatible Faible verre dépoli possible	PIC, PIC probable, ou indéterminé
		PIC probable	- Réticulations prédominantes - Prédominance basale et sous pleurale, hétérogène - Verre dépoli possible mais moins étendu - Absence de sémiologie incompatible - Absence d'épargne sous-pleurale	PIC ou PIC probable
PINS idiopathique	Bilan non contributif	PINS	- Verre dépoli prédominant - Condensations - Réticulations - Prédominance basale, sous pleurale et symétrique - Broncheectasies par traction	PINS
RB-ILD	Contexte tabagique	RB-ILD	- Verre dépoli - Nodules centro-lobulaires - Réticulations - Epaissement bronchique - Diffus	RB-ILD
DIP	Contexte tabagique	DIP	- Verre dépoli - Réticulations - Zones inférieures, souvent périphérique	DIP
POC	Bilan non contributif	PO	- Condensation en patch - Nodules - Sous pleural ou péri-bronchique	PO
PIA	Bilan non contributif	Domage alvéolaire diffus	- Condensations alvéolaires - Verre dépoli, parfois avec - Broncheectasies par traction (tardif)	Domage alvéolaire diffus
PIL	Bilan non contributif	PIL	- Nodules centro-lobulaires - Verre dépoli - Epaissement bronchovasculaire - Kystes à paroi fines	PIL
FEP	Bilan non contributif	FEP	- Epaissement pleural, réticulations sous pleurales	FEP

Anti-MPO : Anticorps anti- myéloperoxydase ; GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité ; PO(C) : Pneumopathie organisée (cryptogénique); FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique ; RB-ILD : Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse ; IPAF : Pneumopathie interstitielle avec manifestations auto-immunes ; DIP : Pneumopathie interstitielle desquamative ; PIA : Pneumopathie interstitielle aigüe ; PIL : Pneumopathie interstitielle lymphoïde ; FEP : Fibro-élastose pleuroparenchymateuse

radiologiques de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) alors qu'il s'agit d'une pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), d'une pneumopathie organisée cryptogénique (POC) (13) ou même d'une FPI (14).

Au total le diagnostic d'une PII repose donc sur une analyse tripartite entre le contexte clinico-biologique, l'analyse du pattern radiologique à la TDM, et l'histologie pulmonaire si besoin.

L'exemple le plus emblématique est celui de la FPI, la plus fréquente des PII (15). Les études démontrent la valeur prédictive positive très élevée (jusqu'à 96%) d'un diagnostic clinico-radiologique de FPI (16). Ainsi il n'est pas recommandé de réaliser de biopsie dans le cadre d'une TDM avec un pattern de PIC certaine et d'un contexte clinico-biologique compatible. Ce dernier reste primordial car des PID secondaires peuvent avoir une présentation scanographique indiscernable de la FPI (17).

Il existe des situations pour lesquelles aucun diagnostic ne peut être retenu avec certitude. Cela peut être lié à des discordances importantes entre les données cliniques, radiologiques et histologiques ou encore à une impossibilité de réaliser une biopsie alors que l'étiologie est incertaine. On considère alors un « diagnostic provisoire de travail » qui sera amené à évoluer en fonction de l'évolution de la pathologie du patient.

Prise en charge

- **Traitement étiologique**

La prise en charge des PID secondaires fait appel en premier lieu au traitement de la cause lorsque cela est possible. L'éviction d'une exposition doit être recherchée. Dans le cas d'une cause médicamenteuse, la balance bénéfice/risque d'un arrêt ou d'un remplacement de la molécule responsable doit être évaluée de façon pluridisciplinaire.

Pour certaines PID, même de cause connue, il n'existe pas de traitement étiologique. Si des atteintes légères et stables, comme dans les POC ou les PINS idiopathiques, peuvent parfois relever d'une simple surveillance (18), un traitement symptomatique est mis en place dans les autres cas.

- **Traitements à visée anti-inflammatoire**

Les traitements visant à limiter l'action du système immunitaire concernent notamment les pathologies inflammatoires ou auto-immunes. Les traitements les plus fréquemment utilisés sont alors les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Le choix des molécules sera discuté en fonction du type de connectivite, des atteintes d'organe et de leur sévérité. Il pourra donc être utilisé notamment le cyclophosphamide, l'azathioprine, le mycophénolate-mofetil, le rituximab, l'abatacept, la ciclosporine...

Concernant les PID idiopathiques, même si la physiopathologie précise reste méconnue, un mécanisme inflammatoire est bien souvent admis comme le suggèrent les LBA lymphocytaires (> 15% de lymphocytes) d'un grand nombre de ces pathologies (19). Ainsi les corticoïdes restent une première ligne de traitement pour les POC (18), les RB-ILD, les DIP (2) et même les PINS (20). Cependant, à mesure qu'avance nos connaissances la vision inflammatoire de ces PID chroniques est remise en question. Pour les PINS idiopathiques, on différencie maintenant des profils fibreux ou inflammatoires. Ces derniers répondent mieux à la corticothérapie (20).

La corticothérapie a été longtemps prescrite chez les patients atteints de FPI. Dans une étude de 2012, la combinaison par prednisone, azathioprine, et N-acétyl-cystéine s'est montrée moins efficace que le placebo (21). Cela a mené à reconsidérer l'hypothèse inflammatoire dans cette pathologie et à ne plus recommander l'emploi de corticoïde dans la FPI en dehors des épisodes d'exacerbation (22). L'utilisation d'immunosuppresseurs est également déconseillée, elle n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les exacerbations de FPI (23).

- **Traitements anti-fibrosants**

La Pirfénidone (ESBRIET) et le Nintédanib (OFEV) sont les deux traitements anti-fibrosants actuellement disponibles dans le cadre de la FPI, avec une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 03/2012 et en 05/2015 respectivement. Le service médical rendu est considéré modéré.

La Pirfénidone inhibe la prolifération des fibroblastes et la synthèse de PDGF et TGF β 1. Les modèles *in vitro* et *in vivo* de fibrose pulmonaire suggèrent une action anti-inflammatoire et anti-fibrotique. L'étude ASCEND a montré que la pirfénidone réduisait de moitié le déclin de la Capacité Vitale Forcée à 1 an (24). Cette étude, couplée à

l'étude CAPACITY, a montré un effet sur la mortalité chez les patients traités par Pirfénidone (25,26).

Le Nintédanib est un inhibiteur de tyrosine kinase (PDGFR, VEGFR, FGFR) entravant des signaux intracellulaires impliqués dans le remodelage tissulaire des PID. Le traitement par Nintédanib était associé à une réduction du déclin de la capacité vitale forcée (CVF) à 1 an ainsi qu'à une diminution significative des exacerbations de FPI (27,28).

Les traitements anti-fibrosants ont également été étudiés en dehors de la FPI.

Le Nintédanib a montré son efficacité dans la réduction du déclin de la CVF à 1 an chez les patients avec PID dans le cadre d'une sclérodermie (29). Il est donc proposé comme option thérapeutique dans les nouvelles recommandations françaises de prise en charge des atteintes interstitielles de sclérodermie (30).

L'efficacité de la Pirfénidone a été rapportée sur le déclin de la CVF chez les patients avec PID inclassable avec critères de progression (31) et chez les patients avec PID progressive non FPI (32). Le Nintédanib a également montré son efficacité chez les patients avec PID progressive non FPI sur le déclin de la CVF (33). Les critères de progression de PID étant hétérogènes dans ces différentes études, des recommandations ATS/ERS ont été établies en 2022 afin de préciser ces critères et de définir la Fibrose Pulmonaire Progressive en vue d'études plus larges et homogènes (11). Le Nintédanib est considéré dans ces recommandations comme une option thérapeutique après échec du traitement initial et il a obtenu l'AMM en 2022 en France.

- **Réhabilitation respiratoire et autres traitements symptomatiques**

En sus des traitements médicamenteux la réhabilitation respiratoire doit toujours être proposée aux patients. Les études sont en faveur d'un effet bénéfique sur le test de marche de 6 minutes, d'une amélioration de la dyspnée et de la qualité de vie (34).

Selon les patients, il sera également discuté de l'indication de l'oxygénothérapie de déambulation et de repos, du traitement d'un syndrome d'apnée du sommeil particulièrement fréquent chez les patients atteints de FPI, d'un traitement d'un éventuel reflux gastro-œsophagien (6). Enfin comme dans toute pathologie respiratoire chronique, la prise en charge comporte également une prévention du risque infectieux respiratoire (vaccination anti-grippale, anti-pneumococcique et SARS

Cov2), une prise en charge nutritionnelle, psychologique et de soins de confort adaptés au patient et à l'évolution de sa pathologie.

- **Transplantation pulmonaire**

La transplantation pulmonaire est l'ultime recours face à une progression de la maladie en dépit d'une optimisation des traitements. Dans le cadre des PID, les recommandations sont formulées pour la FPI pour laquelle il existe le plus de données (35). Mais la greffe peut être proposée pour d'autres étiologies. Les critères d'inscription sur liste de greffe dans les PID, sont l'apparition sur 6 mois d'une chute de la CVF $\geq 10\%$ ou de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) $\geq 15\%$, d'une désaturation à $< 88\%$, d'une distance < 250 m au test de marche de 6 minutes (TM6) ou d'une baisse de 450 m sur 6 mois. Enfin une hypertension pulmonaire sur cathétérisme cardiaque droit ou échocardiographie bidimensionnelle et l'hospitalisation pour déclin respiratoire, pneumothorax ou exacerbation aiguë constituent également des indications. Les PID sont malheureusement les pathologies avec le moins bon pronostic lors d'une transplantation pulmonaire (35).

Epidémiologie

- **Difficultés de recueil**

Les difficultés dans l'étude épidémiologique des PID sont nombreuses (15). Tout d'abord, la méthodologie de recueil des patients va influencer fortement l'incidence et la prévalence des PID selon qu'il soit réalisé sur une tranche de population, un territoire donné ou encore un registre de mortalité. Par ailleurs, le manque de consensus et les changements fréquents de nosologie dans ce domaine rendent rapidement obsolètes les précédentes études en ce qui concerne la classification des PID et de leurs étiologies. L'analyse rétrospective des données peut permettre de réinterpréter les données en fonction des classifications plus récentes mais implique des biais importants notamment dans la fiabilité du recueil de données. Même s'il est bien défini, le cadre nosologique étudié varie selon les études qui s'intéressent tantôt aux PID chroniques globales, aux PID chroniques fibrosantes ou au PID chroniques fibrosantes progressives. Ainsi l'estimation de la prévalence et de l'incidence varie substantiellement d'une étude à l'autre (Annexe 1).

L'évaluation de la mortalité rencontre également des obstacles. L'existence d'une PID parmi les causes du décès est parfois ignorée dans les registres au profit d'une cause aigue telle une infection ou d'une comorbidité respiratoire plus fréquente comme la bronchopathie chronique obstructive.

- **Incidence et prévalence**

La FPI, la sarcoïdose et les PID liées aux connectivites prises dans leur ensemble sont les PID chroniques les plus fréquemment retrouvées (36). Un travail de synthèse sur l'épidémiologie des PID chroniques décrit une prévalence estimée entre 60/100 000 et 80/100 000 habitants et une incidence autour de 30/100 000 habitants/an (15).

En France, une étude épidémiologique observationnelle réalisée en Seine-Saint-Denis estime une prévalence globale de 97,9/100000 habitants et une incidence de 19,4/100000 habitants. Ils montrent également que la sarcoïdose est l'étiologie la plus représentée avec 42,6% des cas (37).

- **Pronostic et mortalité**

Le pronostic des PID chroniques peut être variable en fonction de l'étiologie et de la prise en charge. L'atteinte interstitielle liée à la dermatomyosite associée au anti-MDA5 est parmi les plus sévères liées aux connectivites (38). D'autres PID chroniques sont de meilleur pronostic comme la PHS qui peut connaître une évolution favorable voire une guérison complète en cas d'éviction de l'exposition et d'un traitement approprié (39). Parmi les PII, la FPI qui est la plus fréquente est également celle de moins bon pronostic. La médiane de survie est évaluée entre 3 et 5 ans (40,41). Les autres PII sont de meilleurs pronostics. La survie à 5 ans dans les PINS idiopathiques dépasse habituellement les 70% (42). Une revue de 193 cas par un groupe de travail de la Société Thoracique Américaine (ATS) évalue sa survie à 5 ans à 82.3% (13). 75% des patients atteints de RB-ILD survive plus de 7 ans après le diagnostic (43) et il existe 70 % de survie à 10 ans chez les patients atteints de DIP (2).

D'autres facteurs sont également de mauvais pronostic. Premièrement, le caractère progressif de la PID quelle que soit son étiologie est associé à un pronostic plus sombre. Sa caractérisation précise peut varier (44). Dans l'étude INBUILD les critères suivants ont été retenus pour désigner une PID chronique progressive : un déclin significatif de la CVF prédite $\geq 10\%$; un déclin relatif de la CVF entre $\geq 5\%$ et $< 10\%$

associé à une aggravation des symptômes respiratoires ou à une extension des lésions pulmonaires au scanner ; ou aggravation des symptômes respiratoires et augmentation de l'étendue de la fibrose. Récemment la survie globale de ce sous-groupe de PID progressives a été estimée à 3,7 ans [3,6–3,8], soit similaire à la FPI (45). Deuxièmement, le seul aspect en rayon de miel est associé à un moins bon pronostic (46).

Des scores ont été conçus à partir de différents facteurs pronostics afin d'évaluer le risque de mortalité des patients. Le score prédictif GAP établi pour la FPI regroupe le genre (G), l'âge (A), et deux variables fonctionnelles respiratoires physiologiques (P), la CVF et la DLCO (47). Il permet d'évaluer la mortalité à 1, 2 ou 3 ans (48). Ce score a été adapté pour les PID chroniques progressives en intégrant en variable les sous-types de PID suivants : PID liées aux connectivites, PHS, PINS (49) (Annexe 4).

La Réunion

- **Caractéristiques démographiques**

L'île de La Réunion est peuplée de 861 210 habitants au 01 janvier 2019 contre 597 823 en 1990, soit une augmentation de 44% en 30 ans. Il existe une grande mixité ethnique. Elle est le résultat de flux migratoires anciens en partie forcés puis volontaires au cours du XIX^{ème} et XX^{ème} siècle. La population réunionnaise actuelle est le fruit d'un métissage de ces différentes migrations d'origine indienne, malgache, cafre, chinoise ou encore arabe (50). Même si le métissage rend difficile la caractérisation des origines ethniques, on estime qu'il y a à La Réunion environ 40% de Cafres (afro-malgache) 25% de Malbars (origine indienne), 15% de créoles métissés, 10% de Métropolitains appelés Zoreils, 5% d'Arabe appelés Zarabs, 3% de chinois. A cela se rajoute l'immigration récente des Mahorais et Comoriens. Ces fonds génétiques variables pourraient avoir une implication dans l'expression de certaines pathologies. Par exemple, dans le cancer broncho-pulmonaire, il a été observé une plus forte proportion de patients avec mutation du gène EGFR à La Réunion, probablement en rapport avec les origines asiatiques des sujets (51).

- **Environnement**

- Localisation et climat

La Réunion est un département d'outre-mer français, situé à plus de 10000km de la métropole. Il s'agit d'une île volcanique appartenant à l'archipel des Mascareignes située au nord du tropique du Capricorne dans l'océan indien. Le climat est tropical avec des variabilités importantes liées au relief de l'île avec des centaines de micro climats décrits. Ainsi la côte Est reçoit la majorité des pluies et les températures sont adoucies par les alizés tandis que la côte Ouest est beaucoup plus sèche et ensoleillée. Le climat peut jouer un rôle dans l'évolution des pathologies pulmonaires. Par exemple la fréquence des exacerbations d'asthme à la Réunion augmente en cas de températures supérieures à 26°C (52).

- Exposition environnementale et pathologies respiratoires à La Réunion

Plusieurs facteurs environnementaux ont déjà été décrits comme associés à certaines pathologies respiratoires chroniques à La Réunion.

L'exposition à certains allergènes notamment les pollens et les moisissures est corrélée aux exacerbations d'asthme à La Réunion (52).

Comme dans d'autres régions tropicales (53,54), on observe également à La Réunion une exposition plus importante aux mycobactéries non tuberculeuses (55), probablement favorisée par le climat. Certaines espèces sont particulièrement fréquentes comme *M. abscessus* et *M. simiae* (56). La contamination des réseaux d'eau (57) et du sol volcanique (58) pourrait être une autre explication.

Enfin, bien que de moins en moins fréquente, la cuisine traditionnelle au feu de bois, exposant de façon quotidienne à la biomasse, est responsable de bronchopneumopathie chronique obstructive fréquente chez les femmes réunionnaises (59).

- Exposition à risque de pneumopathie interstitielle à La Réunion

Plusieurs expositions environnementales propres à ce territoire pourraient être en cause dans les PID.

La culture de la canne à sucre représente en 2015 52,94% de la superficie agricole d'après la direction de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt. Les bagasses, résidus fibreux de l'exploitation de la canne pour la production d'énergie, ont été décrits

aux Antilles comme responsables d'une atteinte respiratoire nommée bagassose (60), possiblement sur pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) liée à l'exposition à un actinomycète.

D'autres cultures, comme celle du géranium exploité pour la fabrication d'huile essentielle, peuvent être sources d'atteinte respiratoire (61).

L'humidité et la pluviométrie importante de l'île favorise également l'apparition de moisissures, favorisée par des habitats avec toiture en tôle mal isolée. Cette exposition aux moisissures est à risque d'entraîner des PHS (62).

Par ailleurs, la présence au domicile d'oiseaux de rente (poules, canards) ou d'agrément (passereaux, perruches) est très fréquente à La Réunion. Cette exposition aviaire peut être également être responsable de PHS (62).

Aucune étude n'est actuellement disponible concernant les PID à La Réunion. Etant donné ces particularités démographiques et environnementales, il nous paraît intéressant d'étudier la fréquence des pathologies interstitielles pulmonaires à La Réunion et de déterminer s'il existe des étiologies de PID plus représentées sur l'île.

Méthodes

Structure de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique, observationnelle et multicentrique. Les données ont été recueillies rétrospectivement dans les dossiers médicaux des patients sélectionnés de manière prospective entre novembre 2018 et novembre 2019 à La Réunion.

Sources de patients

Le recueil des patients a été réalisé selon trois modalités. D'une part par la déclaration mensuelle de tous les patients atteints de PID vus en consultation ou en hospitalisation par chaque praticien interniste ou pneumologue du CHU Réunion (sites St Denis et St Pierre) ainsi que des hôpitaux non universitaires du Centre Hospitalier Ouest Réunion et Groupe Hospitalier Est Réunion. D'autre part par le recueil hebdomadaire des patients présentés en réunions multidisciplinaires dans les deux services de Pneumologie du CHU Réunion (sites St Denis et St Pierre). Enfin étaient

recueillis les patients hospitalisés avec codage médical en faveur d'une PID au CHU Réunion (sites St Denis et St Pierre) (Annexe 3).

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les sujets éligibles sont des patients de plus de dix-huit ans avec une PID diagnostiquée ou suspectée sur une tomodensitométrie (TDM). Une pneumopathie interstitielle diffuse se définit comme une infiltration du parenchyme pulmonaire dont la sémiologie radiologique se traduit par l'existence d'une association variable d'épaississement des septas intra et interlobulaires, de réticulations, de kystes, du verre dépoli voire de la condensation et de dilatation de bronches traduisant une fibrose rétractile.

Ont été exclus les patients sans PID au scanner thoracique ainsi que les patients présentant des PID liées à trois étiologies spécifiques : les PID causées par un œdème pulmonaire, les PID causées par une lymphangite carcinomateuse et les PID causées par des maladies respiratoires infectieuses. Enfin, ont été exclus les patients pour lesquels trop de données manquaient afin de confirmer l'existence d'une PID et son étiologie.

Objectifs de l'étude

- **Objectif principal**

L'objectif principal est d'évaluer la prévalence et l'incidence des PID à La Réunion ainsi que la proportion de chacune de leurs étiologies et de les comparer avec celles décrites dans la littérature en France métropolitaine ou à l'étranger. Les cas prévalents correspondent aux patients vivants avec une PID déjà connue au début de l'étude. Les cas incidents sont les patients avec une PID nouvellement diagnostiquée au cours de l'étude.

- **Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques des patients atteints de PID à La Réunion recueillies dans le dossier médical informatisé du CHU de La Réunion (sites Nord et Sud) ainsi que dans les dossiers issus des médecins internistes ou pneumologues hospitaliers des hôpitaux non-universitaires (Centre Hospitalier Ouest Réunion ou Groupe Hospitalier Est Réunion) et des dossiers de pneumologues

libéraux. Seront recueillies à la date d'inclusion définie par la date du premier scanner thoracique en faveur d'une PID, les éléments suivants :

- Données démographiques notamment âge, sexe, tabagisme, antécédents familiaux de PID
- Données cliniques : signes cliniques respiratoires et extra-respiratoires
- Données fonctionnelles respiratoires : spirométrie, pléthysmographie, diffusion du monoxyde de carbone, test de marche de 6 minutes, gazométrie
- Données biologiques notamment bilan auto-immun, sérologie à la recherche de pneumopathie d'hypersensibilité.
- Données scanographiques : lésions élémentaires et pattern radiologique. L'ensemble des scanners thoraciques a été lu par un radiologue puis revu en double lecture par deux pneumologues dont un spécialiste des PID pour confirmer l'existence de lésions interstitielles et le pattern radiologique.
- Données anatomopathologiques : lavage broncho-alvéolaire, biopsie des glandes salivaires accessoires, biopsies pulmonaires. Les biopsies pulmonaires étaient analysées par l'anatomopathologiste du CHU Réunion puis adressées pour expertise au centre national de référence de l'Hôpital Bichat à Paris.
- Diagnostics retenus en discussion multidisciplinaire.
- Données thérapeutiques : surveillance, traitement immunosuppresseur, traitement anti-fibrosant, transplantation pulmonaire, réhabilitation respiratoire.
- Le caractère progressif de la fibrose évalué dans les 2 ans suivant le diagnostic selon les critères de l'étude INBUILD : déclin significatif de la CVF $\geq 10\%$ de la valeur prédite ; un déclin relatif de la CVF entre $\geq 5\%$ et $< 10\%$ associé à une aggravation des symptômes respiratoires ou à une extension des lésions pulmonaires au scanner ; ou une aggravation des symptômes respiratoires associée à une extension de la fibrose sur le scanner.

Calcul de la prévalence et de l'incidence

La prévalence et l'incidence ont été estimées respectivement à partir du nombre de patients suivis pour une PID et du nombre de patients avec une PID nouvellement diagnostiquée au cours de l'étude, rapportées aux données démographiques de la

population réunionnaise au 1^{er} janvier 2019, issues de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE).

Éthique

Les données ont été anonymisées avant analyse statistique et traitées dans le cadre d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine (MR-004 du CHU de La Réunion n°2206739). Le projet est répertorié sur le registre « public Health Data Hub » sous le N° F20210218054737 (<https://www.health-data-hub.fr/projets/pneumopathies-interstitielles-diffuses-la-reunion>). Le protocole d'étude a été approuvé par le « Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle de la Société de Pneumologie de Langue Française ».

Analyse statistique

Les résultats seront exprimés en moyenne \pm dérivation standard pour les variables continues, selon leur distribution, et en pourcentage pour les variables qualitatives. Des courbes de Kaplan-Meier seront produites pour représenter la survie des différentes catégories de PID à partir de la date de diagnostic. Le test du Log Rank sera utilisé pour comparer les différentes courbes.

Dans la suite de notre étude, les analyses statistiques ont été réalisées pour la comparaison des étiologies de connectivites et de FPI, le faible effectif des autres groupes empêchant une analyse statistique fiable. Tous les tests seront bilatéraux (test du chi² ou test exact de Fischer pour les variables qualitative et test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives). Une valeur de $P < 0,05$ sera considérée comme significative. L'analyse statistique sera effectuée avec le logiciel SPSS version 15.023.0 pour Windows (SPSS Inc, Chicago, Ill, USA).

Résultats

Populations et diagramme de flux

Le recueil des patients par les différentes sources a permis de rassembler 540 dossiers (Figure 1). Après avoir éliminé les doublons il restait 306 patients susceptibles d'être éligibles. Parmi eux 24 n'avaient aucun signe radiologique de PID et 24 ont été exclus pour avoir des PID causées par un cancer (n = 5), une infection (n = 4), un œdème pulmonaire (n = 4) ou pour avoir trop des données manquantes (n = 11) pour une interprétation fiable de l'origine de la PID. Au total 258 patients ont été inclus. Pour 257 d'entre eux, la tomodensitométrie a été examinée. Pour un patient le scanner n'était pas accessible, mais une description détaillée de source fiable et un dossier complet ont permis de conserver le patient dans l'étude.

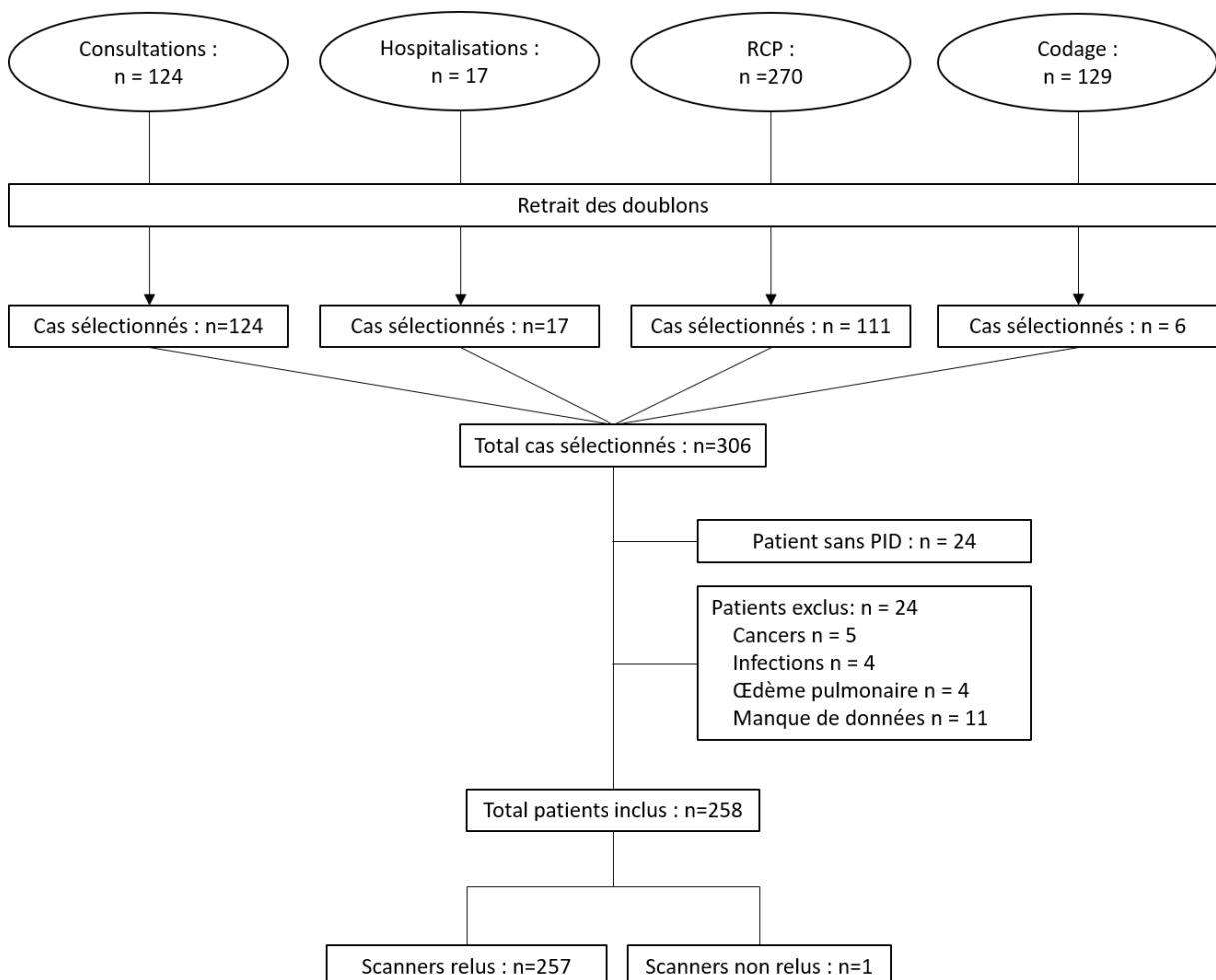


Figure 1: Diagramme de flux

Incidence et prévalence des PID

Au 1^{er} janvier 2019, on comptait 861210 habitants à La Réunion dont 666270 sujets de plus de 15 ans (INSEE). Ainsi, nous avons estimé une prévalence globale des PID de 38,72/100 000 habitants avec une incidence de 6,46/100 000 hab./an (Tableau 3). Les PID chroniques non FPI avec phénotype progressif ont une prévalence de 8,6/1000 000 habitants et une incidence de 5,5/100 000 habitants.

Parmi les PID chroniques, les connectivites prises dans leur ensemble sont les plus grandes pourvoyeuses de PID avec 36 % des patients (Figure 2). Prises individuellement, les causes les plus fréquentes sont la FPI (n = 38 ; 15 %), suivie de la Pneumonie Interstitielle Idiopathique non Spécifique (PINS) (n = 26 ; 10 %), les syndromes de chevauchements (n=23 ; 9 %), la sclérodermie (n=23 ; 9 %) et la pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) (n=19 ; 7 %). La sarcoïdose est en 9^{ème} position représentant 4% des PID (n=9 ; 4%) (Figure 2). La prévalence et l'incidence standardisée pour 100 000 habitants de chaque étiologie sont détaillées dans le tableau 3.

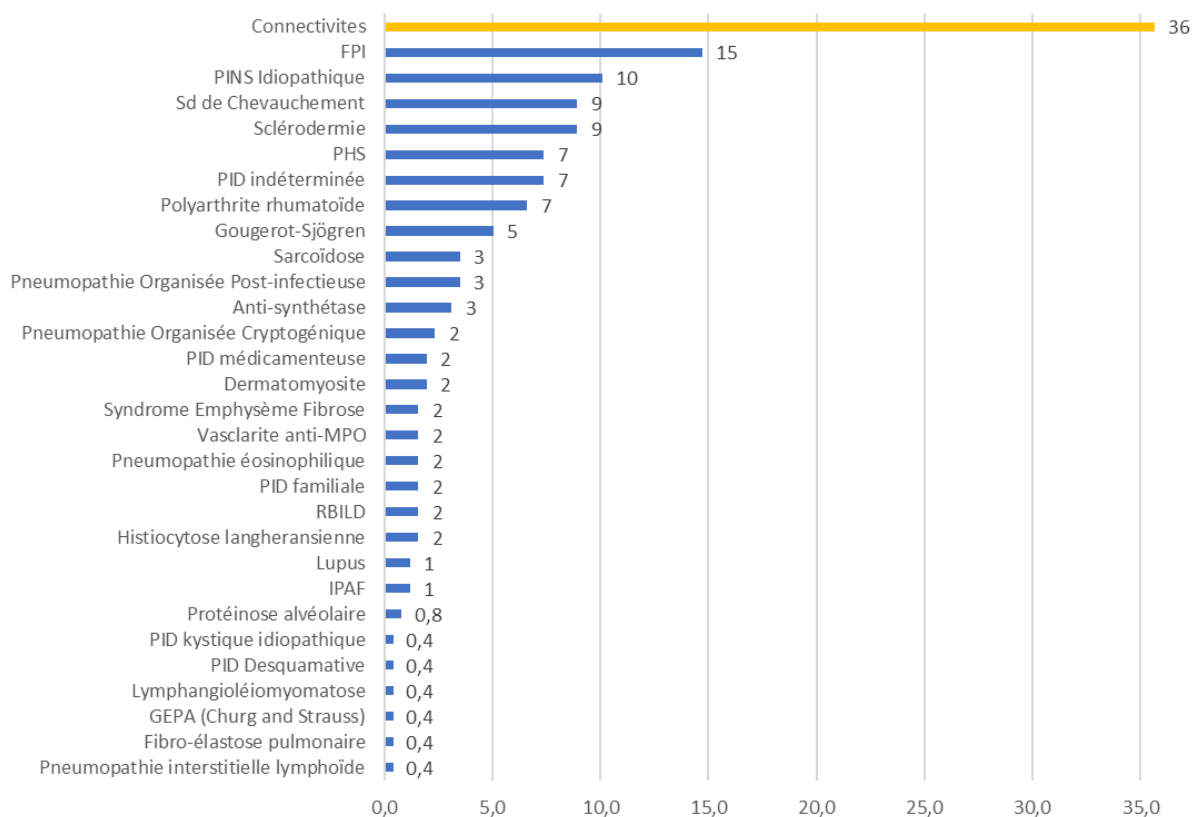


Figure 2: Fréquence en % des étiologies de PID chronique à la Réunion entre 11/2018 et 11/2019.

Tableau 3 : Prévalence et incidence pour chaque étiologie de PID sur l'île de la Réunion

PID	Population > 15 ans			
	Cas n (%)	Prévalence /100000 hab.	Cas incidents	Incidence /100000 hab.
Total des cas	258 (100)	38,72	43 (100)	6,46
PID secondaires	134 (52)	20,11	21 (49)	3,15
Liées aux connectivites	92 (36)	13,81	11 (26)	1,65
Syndrome de chevauchement	23 (9)	3,45	4 (9)	0,60
Sclérodermie	23 (9)	3,45	0	0,00
Polyarthrite rhumatoïde	17 (7)	2,55	4 (9)	0,60
Lupus	3 (1)	0,45	0	0,00
Gougerot-Sjögren	13 (5)	1,95	1 (2)	0,15
Anti-synthétase	8 (3)	1,20	0	0,00
Dermatomyosite	5 (2)	0,75	2 (5)	0,30
Vascularite anti-MPO	4 (2)	0,60	1 (2)	0,15
GEPA	1 (0,4)	0,15	0	0,00
PHS	19 (7)	2,85	4 (9)	0,60
Syndrome Emphysème Fibrose	4 (2)	0,60	0	0,00
PID médicamenteuse	5 (2)	0,75	0	0,00
PO Post-infectieuse	9 (4)	1,35	5 (12)	0,75
Sarcoïdose	9 (4)	1,35	0	0,00
PID idiopathiques	99 (38)	14,86	19 (44)	2,85
FPI	38 (15)	5,70	6 (14)	0,90
PINS Idiopathique	26 (10)	3,90	5 (12)	0,75
PID indéterminée	19 (7)	2,85	4 (9)	0,60
PO Cryptogénique	6 (2)	0,90	4 (9)	0,60
RB-ILD	4 (2)	0,60	0	0,00
IPAF	3 (1)	0,45	0	0,00
PID kystique idiopathique	1 (0,4)	0,15	0	0,00
PID Desquamative	1 (0,4)	0,15	0	0,00
Fibro-élastose pulmonaire	1 (0,4)	0,15	0	0,00
Pneumopathie interstitielle lymphoïde	1 (0,4)	0,15	0	0,00
PID particulières	15 (6)	2,25	3 (7)	0,45
Pneumopathie éosinophilique	4 (2)	0,60	3 (7)	0,45
PID familiale	4 (2)	0,60	0	0,00
Histiocytose langheransienne	4 (2)	0,60	0	0,00
Protéinose alvéolaire	2 (0,8)	0,30	0	0,00
Lymphangioliomyomatose	1 (0,4)	0,15	0	0,00

Anti-MPO : Anticorps anti- myéloperoxydase ; GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité ; PO : Pneumopathie organisée ; FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique ; RB-ILD : Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse ; IPAF : Pneumopathie interstitielle avec manifestations auto-immunes

Caractéristiques des patients

- **Caractéristiques générales**

Comme rapporté dans le tableau 4, l'âge moyen au diagnostic d'une PID chronique est de 61 ans. Les patients atteints de FPI sont un peu plus âgés au diagnostic avec une moyenne de 67 ans. Le ratio homme/femme est très variable selon les étiologies. Les connectivites se retrouvent principalement chez les femmes où elles sont 2,8 fois plus présentes, tandis que la FPI est 4,4 fois plus fréquente chez les hommes. Les patients atteints de FPI ont un tabagisme important avec 68% de fumeur à plus de 10 paquet-année.

Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients						
	Total des cas	Connectivites	FPI	<i>P</i>	Sarcoïdoses	PHS
Cas n	258	92	38		9	19
Age à temps de l'étude (année), moyenne +/-DS	65±13	58±13	71±8	<0,001	67±11	68±8
Age au diagnostic (année) moyenne +/-DS	61±15	54±14	68±8	<0,001	62±14	66±9
Sexe						
Ratio H/F	1.1	0,4	4,4		2,0	1,4
Homme n (%)	137 (53)	24 (26)	31 (82)	<0,001	6 (67)	11 (58)
Femme n (%)	121 (47)	68 (74)	7 (18)		3 (33)	8 (42)
Statut tabagique au diagnostic n (%)						
>10 PA	101 (42)	14 (18)	26 (68)	<0,001	1 (11)	9 (47)
Tabagisme actif	27 (11)	5 (7)	2 (5)	1	1 (11)	3 (16)
	(n=238)	(n=76)	(n=38)		(n=9)	(n=19)

FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique ; PHS : Pneumopathie d'Hypersensibilité ; DS : Déviation Standard ; PA : Paquet Année

- **Sévérité de l'atteinte respiratoire au diagnostic**

Parmi les pathologies présentées dans le tableau 5, la Sarcoïdose est celle pour laquelle les patients sont les moins sévères au diagnostic. En effet, le stade de dyspnée mMRC est inférieur ou égal à 1, et la Capacité Pulmonaire Totale (CPT) et la Capacité vitale forcée (CVF) sont supérieures chez ces patients comparativement aux autres étiologies. On note que la DLCO n'a pu être réalisée que chez 58% des patients. Cela peut être lié au manque de disponibilité de la technique ou aux difficultés

d'exécution des manœuvres d'apnée chez les patients sévères. Enfin, la présence d'une hypertension pulmonaire (HTP) au diagnostic est la plus faible dans la Sarcoïdose, tandis que les connectivites semblent être les plus pourvoyeuses d'HTP. Au cours de l'évolution de leur maladie, 15 patients soit 5,8% des PID chroniques ont développé une HTP, dont 7 (2,7%) précapillaire, 1 (0,4%) postcapillaire, 3 (1,2%) mixte et 4 (1,6%) de groupe indéterminé au terme du suivi.

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques, fonctionnelles respiratoires et hypertension pulmonaire au diagnostic						
	Total des cas	Connectivites	FPI	P	Sarcoïdoses	PHS
Cas n	258	92	38		9	19
Dyspnée (mMRC) n(%)				0,483		
mMRC 0	69 (27)	29 (32)	8 (21)		7 (78)	1 (5)
mMRC 1	76 (30)	28 (31)	13 (34)		1 (11)	8 (42)
mMRC 2	54 (21)	15 (17)	9 (24)		0	5 (26)
mMRC 3	30 (12)	9 (10)	6 (16)		1 (11)	2 (11)
mMRC 4	27 (11)	9 (10)	2 (5)		0	3 (16)
	(n=236)	(n=90)	(n=38)		(n=9)	(n=19)
Crépitants	151 (59)	56 (61)	28 (74)		2 (22)	8 (36)
Epreuves fonctionnelles, moyenne±DS						
CPT (mL)	3841±1382 (n=216)	3474±1289 (n=80)	4025±895 (n=35)	0,023	5398±2235 (n=5)	3470±1067 (n=16)
CPT (% théorique)	72±20 (n=243)	72±21 (n=90)	68±10 (n=38)	0,367	95±20 (n=7)	64±15 (n=17)
CVF (mL)	2145±876 (n=222)	1972±741 (n = 80)	2221±730 (n=35)	0,061	3147±1041 (n=6)	1828±695 (n=15)
CVF (% théorique)	70±21 (n=241)	68±24 (n = 87)	67±17 (n=38)	0,966	90±24 (n=7)	64±17 (n=17)
DLCO (% valeur théorique)	54±20 (n=149)	53±20 (n=61)	47±17,2 (n=25)	0,111	68±19 (n=5)	44±10 (n=8)
TM6 (m)	414±129 (n=191)	432±104 (n=70)	405±140,9 (n=33)	0,433	448±181 (n=6)	392±139 (n=14)
TM6 (% théorique)	82±29 (n=146)	80±21 (n=58)	79±22,1 (n=20)	0,913	89±4 (n=4)	89±25 (n=11)
HTP n (%)						
Au diagnostic	37 (18)	17 (22)	4 (13)	0,184	0	2 (18)
Précapillaire	23 (62)	11 (65)	1 (25)		0	0
Groupe Postcapillaire	5 (14)	2 (12)	2 (50)		0	0
Mixte	8 (22)	4 (24)	1 (25)		0	2 (11)
	(n=203)	(n=77)	(n=30)		(n=7)	(n=11)
FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique ; PHS : Pneumopathie d'Hypersensibilité ; DS : Déviation Standard ; mMRC : Modified Medical Research Council ; CPT : Capacité Pulmonaire Totale ; CVF : Capacité Vitale Forcée ; DLCO : Capacité de Diffusion du monoxyde de Carbone ; TM6 : Test de Marche de 6 minutes ; HTP : Hypertension Pulmonaire						

- **Statut sérologique et exposition aviaire**

Comme représenté dans le tableau 6, le statut sérologique auto-immun est plus fréquemment positif dans le groupe des connectivites que chez les patients atteints de FPI et de PHS. Il est très rarement positif chez les patients atteints de sarcoïdose. Les sérologies en faveur d'une sensibilisation environnementale sont plus fréquentes chez les patients atteints de PHS, celles liées à une exposition aviaire étant majoritaires. L'exposition aviaire est fréquente au domicile chez 63 patients (24%).

Tableau 6 : Caractéristiques biologiques : Bilan d'auto-immunité et sensibilisation environnementale						
	Total des cas	Connectivites	FPI	<i>P</i>	Sarcoïdoses	PHS
Cas n	258	92	38		9	19
Bilan auto-immun n (%)						
FAN > 1/80	129 (56) (n=231)	68 (80) (n=85)	10 (28) (n=36)	<0,001	2 (40) (n=5)	8 (50) (n=16)
Anti-ADN	9 (4) (n=207)	9 (11) (n=79)	0 (n=33)	0,056	0 (n=4)	0 (n=15)
FR	45 (26) (n=175)	30 (51) (n=59)	2 (6) (n=33)	<0,001	0 (n=1)	0 (n=16)
Anti-CCP	24 (14) (n=168)	22 (39) (n=56)	0 (n=30)	<0,001	0 (n=1)	0 (n=15)
ENA	59 (26) (n=223)	53 (65) (n=82)	0 (n=37)	<0,001	0 (n=4)	0 (n=17)
Myosite	25 (17) (n=143)	18 (35) (n=51)	2 (8) (n=26)	0,006	1 (50) (n=2)	1 (11) (n=9)
ANCA	44 (25) (n=178)	15 (32) (n=47)	4 (11) (n=35)	0,025	0 (n=3)	3 (18) (n=17)
Anti-PR3	3 (2) (n=181)	0 (n=49)	0 (n=35)	-	0 (n=3)	1 (6) (n=18)
Anti-MPO	11 (6) (n=181)	1 (2) (n=49)	2 (6) (n=35)	0,568	0 (n=3)	1 (6) (n=18)
Sensibilisations environnementales						
Sérologie éleveur d'oiseau	16 (16) (n=98)	1 (6) (n=18)	0 (n=25)	0,419	0 (n=2)	6 (46) (n=13)
Sérologie fermier	2 (2) (n=83)	0 (n=14)	1 (4) (n=23)	1	0 (n=1)	0 (n=11)
Exposition aviaire	63 (24)	12 (13)	12 (32)	0,013	0	11 (58)

FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique ; PHS : Pneumopathie d'Hypersensibilité ; FAN : Facteur Anti-Nucléaire ; FR : Facteur Rhumatoïde ; anti-CCP : anticorps anti-peptides cycliques citrullinés ; ENA : ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; Anti-PR3 : anticorps anti-protéinase 3 ; Anti-MPO : anticorps anti-myélopéroxydase

- **Caractéristiques radiologiques**

Les 3 patterns scanographiques les plus fréquents sont la PINS, la PIC et la PID indéterminée (Tableau 7). Le pattern le plus fréquent dans le cadre d'une connectivite est celui de PINS. On remarque qu'un pattern de PINS avait été retenu pour une FPI, mais le diagnostic a été redressé par l'analyse d'une cryobiopsie. Enfin à noter 7 cas de patients avec doute diagnostique entre PHS et PINS.

	Total des cas	Connectivites	FPI	Sarcoïdoses	PHS
Cas n	258	92	38	9	19
Patterns scanographiques n (%)					
PIC	38 (15)	8 (9)	26 (68)	0	0
PIC probable	17 (7)	2 (2)	11 (29)	0	0
PINS	103 (40)	66 (72)	1 (3)	0	3 (16)
PINS fibrosante	5 (2)	3 (3)	0	0	1 (5)
PO	24 (9)	8 (9)	0	0	0
PHS	11 (4)	1 (1)	0	0	10 (53)
PHS fibrosante	1 (0,4)	0	0	0	1 (5)
PO ou PINS	1 (0,4)	0	0	0	0
PO ou PHS	1 (0,4)	0	0	0	0
PHS ou PINS	7 (3)	0	0	0	4 (21)
DIP	1 (0,4)	0	0	0	0
DIP ou RB-ILD	2 (0,8)	0	0	0	0
RB-ILD	2 (0,8)	0	0	0	0
Sarcoïdose	8 (3)	0	0	8 (89)	0
Histiocytose	2 (0,8)	0	0	0	0
PID kystique	5 (2)	0	0	0	0
Protéinose alvéolaire	1 (0,4)	0	0	0	0
Fibro-Elastose	1 (0,4)	0	0	0	0
PID indéterminée	28 (11)	4 (4)	0	1 (11)	0

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique ; PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité ; PIC : Pneumopathie interstitielle commune ; PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique ; PO : Pneumopathie organisée ; DIP : Pneumopathie interstitielle desquamative ; RB-ILD : Bronchiolite respiratoire associée à une pneumopathie interstitielle ;

- **Prélèvements pulmonaires et extra-pulmonaires**

Le lavage broncho-alvéolaire a été réalisé chez 176 patients soit chez 68% d'entre eux. Parmi ceux-ci, 10% ont une analyse semi-quantitative.

Des biopsies de tissu pulmonaire ont été réalisées chez 69 patients, soit 27% de la cohorte (Tableau 8). Les biopsies pulmonaires les plus fréquentes sont les cryobiopsies pulmonaires (n=24) qui ont été réalisées dans le cadre de FPI (n=6) ou de PHS (n=9) et une seule dans le cadre d'une connectivite.

Le délai moyen entre la découverte de la PID et le prélèvement pulmonaire dépend du type de geste réalisé. Il est de 8 mois pour les biopsies bronchiques, de 1 mois pour les BTB/minisonde, de 15 mois pour les cryobiopsies et de 27 mois pour les chirurgies pulmonaires. Il n'y a eu qu'une seule biopsie transbronchique réalisé à 21 mois (Figure 3).

Des prélèvements histologiques extra-respiratoires ont été réalisés chez 47% des patients atteints de PID, la biopsie de glande salivaire accessoire (BGSA) étant la plus fréquente (84%). Les autres biopsies (musculaires, ganglionnaire, cutanée...) sont plus rares (Tableau 8).

Tableau 8 : Fréquence et type de prélèvements histologiques						
	Total	Connectivites	FPI	<i>P</i>	Sarcoïdoses	PHS
Cas n	258	92	38		9	19
Prélèvements pulmonaires n (%)						
Biopsie bronchique	23 (9)	7 (8)	0	0,192	6 (67)	3 (16)
BTB / Minisonde	7 (3)	0	0	-	1 (11)	1 (5)
Cryobiopsie pulmonaire	24 (9)	1 (1)	6 (16)	0,003	0	9 (47)
Biopsie pulmonaire transthoracique	1 (0,4)	0	0	-	0	0
Biopsie pulmonaire chirurgicale	14 (5)	1 (1)	6 (16)	0,003	0	2 (11)
Total	69 (27)	9 (10)	11 (29)	0,009	7 (78)	15 (79)
BGSA	107 (41)	37 (40)	21 (55)	0,043	2 (22)	7 (37)
Autres prélèvements n (%)	14 (5)	8 (9)	0 (0)	0,104	4 (44)	0
FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique ; PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité ; BTB : Biopsie transbronchique						

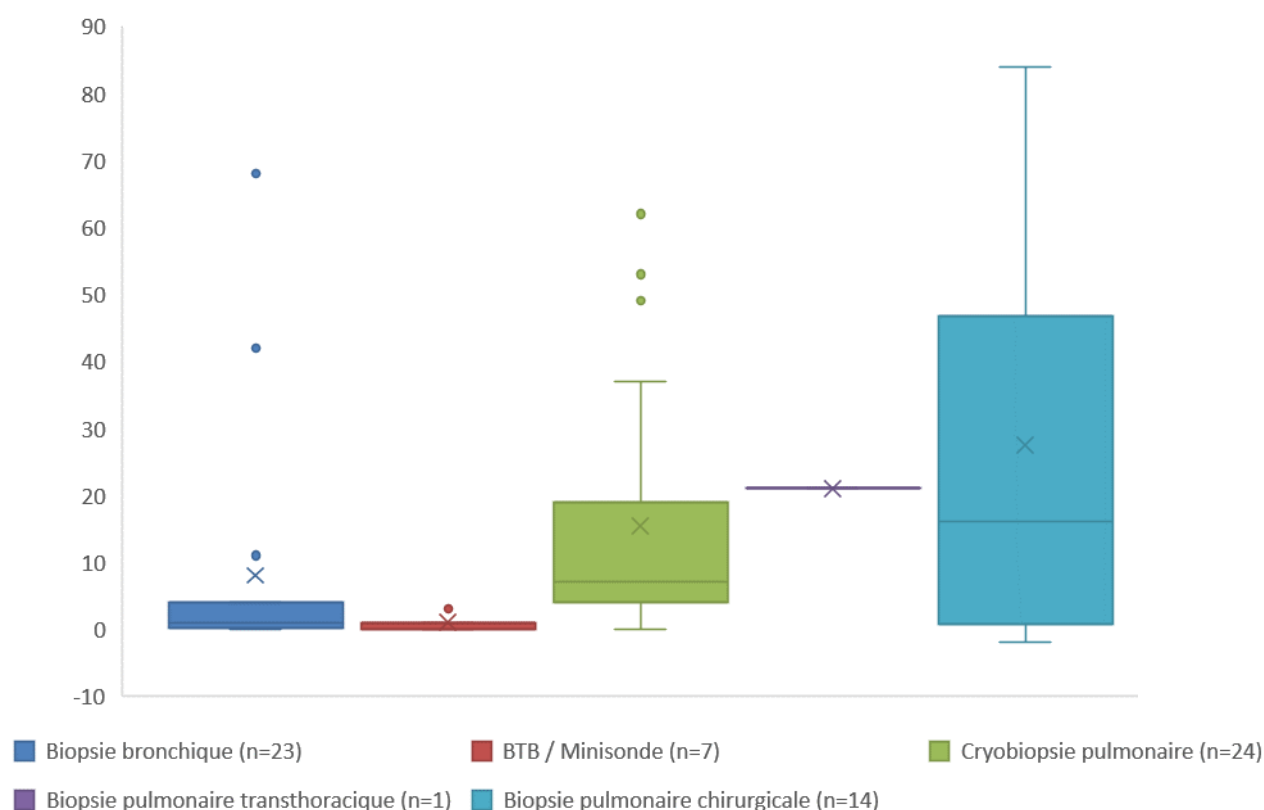


Figure 3: Délai en mois entre le diagnostic scanographique de PID et la réalisation des différents types de prélèvements pulmonaires. BTB : Biopsie transbronchique

- **Exploration génétique**

Dans notre étude, une exploration génétique a été réalisée chez 9 patients, soit 3% de la cohorte. Les mutations du surfactant concernent les gènes ABCA3, SFTPA1, SFTPA2 et SFTPC. Les mutations des gènes des télomérases concernent les gènes TERT, TERC et ACD. La mutation MARS a été recherchée dans les cas de protéinose alvéolaire.

Tableau 9 : Exploration génétique			
Patient	Antécédents familiaux	Etiologies	Mutation
1	Non	Protéinose alvéolaire	Gène MARS muté
2	Non	Protéinose alvéolaire	Gène MARS muté
3	Oui	FPI	Gène ACD muté
4	Oui	FPI	Non muté
5	Oui	FPI	En cours
6	Oui	PID familiale	Non muté
7	Oui	PID familiale	Gène TERT muté
8	Oui	PID familiale	Gène TERT muté
9	ND	PID lymphoïde	Non muté

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse ; FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique ; PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité ; ND : Non documenté

- **Prise en charge**

La prise en charge débute par une surveillance simple dans 32% des cas des PID chroniques. C'est le cas pour seulement 7,6% des connectivites, pour lesquelles un traitement est donc initié plus précocement. Les traitements par corticoïde, immunosuppresseur ou immunomodulateur sont prédominants dans les différentes étiologies à l'exception des FPI pour lesquelles les anti-fibrosants sont utilisés dans 76% des cas. Parmi les 220 patients atteints de PID hors FPI, 57 ont un phénotype progressif dont 19 (33%) ont été traités par Nintédanib.

Dans notre cohorte, seuls 2 patients (0,8%) ont été greffés au cours de l'étude. Ils étaient atteints d'une FPI et d'une PID indéterminée. Par ailleurs deux autres patients sont sur liste de transplantation en attente d'un greffon, six ont réalisé un bilan, et deux ont été récusés.

Enfin une réhabilitation respiratoire est déclarée dans les dossiers pour 20,5% des patients.

Tableau 10 : Prise en charge thérapeutique des PID						
	Total des cas	Connectivites	FPI	<i>P</i>	Sarcoïdoses	PHS
Cas n	258	92	38		9	19
Surveillance initiale n (%)	82 (32)	7 (8)	11 (29)	<0,001	3 (33)	7 (37)
Traitements médicamenteux n (%)						
Corticoïdes ou IS ou IM	165 (64)	89 (97)	7 (18)	<0,001	7 (77,7)	12 (63)
Anti-fibrosant	48 (19)	2 (2)	29 (76)	<0,001	0	4 (21)
Nintédanib	34 (13)	2 (2)	18 (47)		0	3 (16)
Pirféridone	14 (5)	0	11 (29)		0	1 (5)
Relais par un 2 ^{ème} anti-fibrosant	8 (3)	0	5 (13)	<0,001	0	1 (5)
Transplantation pulmonaire	2 (0,8)	0	1 (3)	0,646	0	0
Réhabilitation respiratoire	53 (21)	16 (17)	10 (26)	0,247	0	4 (21)
PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse ; FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique ; PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité ; IS : Immunosuppresseur ; IM : immunomodulateur						

Profil évolutif

Sur les 2 ans de suivi respiratoire après le diagnostic, la PID était progressive dans 33% des cas, avec une plus forte proportion dans les FPI (Tableau 11).

La survie globale à 3 ans dans notre étude est de 84% parmi les cas incidents (Figure 4).

Tableau 11 : Fréquence des profils progressifs de PID dès le diagnostic						
	Total des cas	Connectivites	FPI	P	Sarcoïdoses	PHS
Cas n	258	92	38		9	19
Phénotype progressif au diagnostic n (%)	73 (33) (n=220)	19 (24) (n=80)	16 (50) (n=32)	0,006	0 (n=7)	5 (29) (n=17)

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique ; PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité ; PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

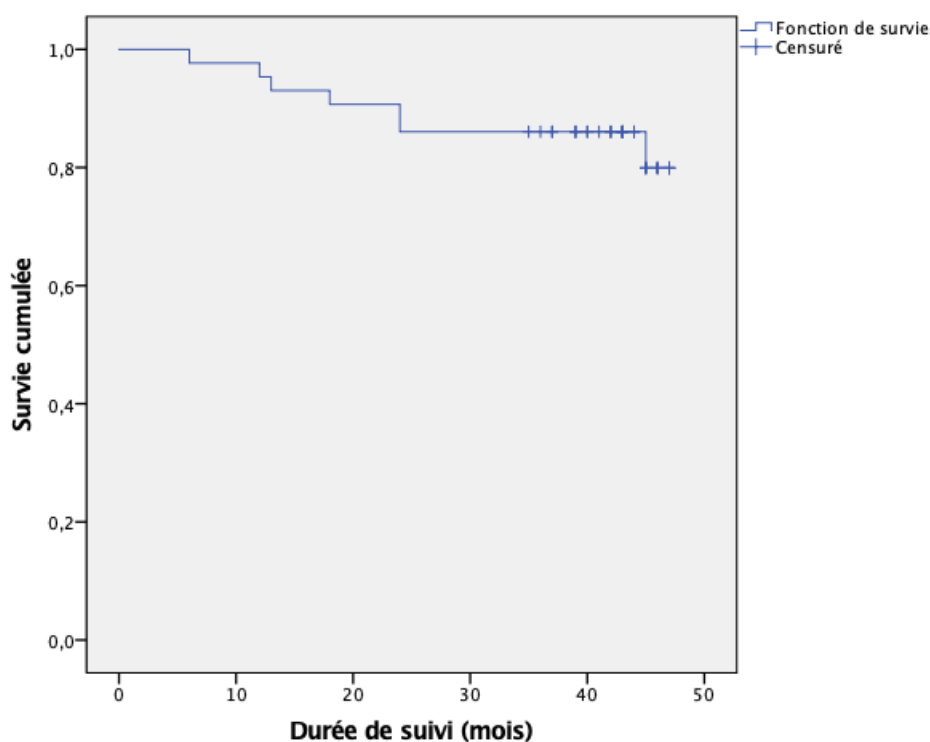


Figure 4: Courbe de survie globale des cas incidents de PID chronique (n=43) sur 47 mois

Répartition géographique des PID

La répartition des PID chroniques sur l'île selon les communes est relativement homogène avec un taux de prévalence légèrement plus élevé dans le sud-ouest de l'île (Figure 6 A).

Afin de pouvoir comparer la répartition des PHS à celle de différentes expositions environnementales, nous les avons cartographiées par commune en excluant celles pour lesquelles il existe une sensibilisation aviaire et une cause médicamenteuse

(Figure 6 B). Nous avons d'abord comparé la répartition des PHS avec une carte de pluviométrie annuelle par commune (Figure 5A) dans l'hypothèse d'un lien entre l'humidité et la survenue de PHS pouvant être liée à une exposition aux moisissures. Nous avons également comparé cette répartition géographique des PHS à celle de l'exposition à la canne à sucre représentée par l'emplacement des deux principales usines sucrières et la répartition des exploitations de canne à sucre (Figure 5B).

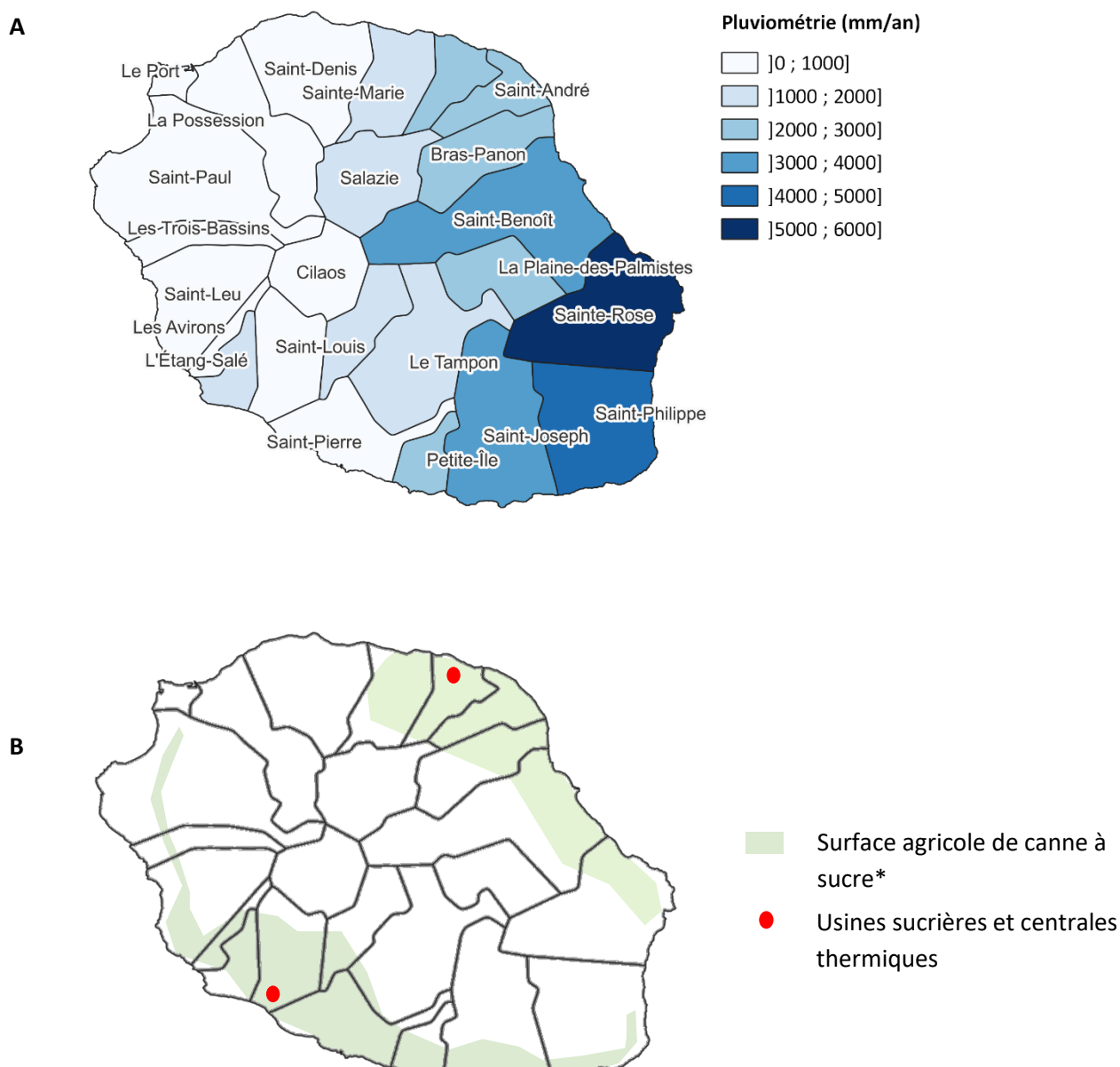
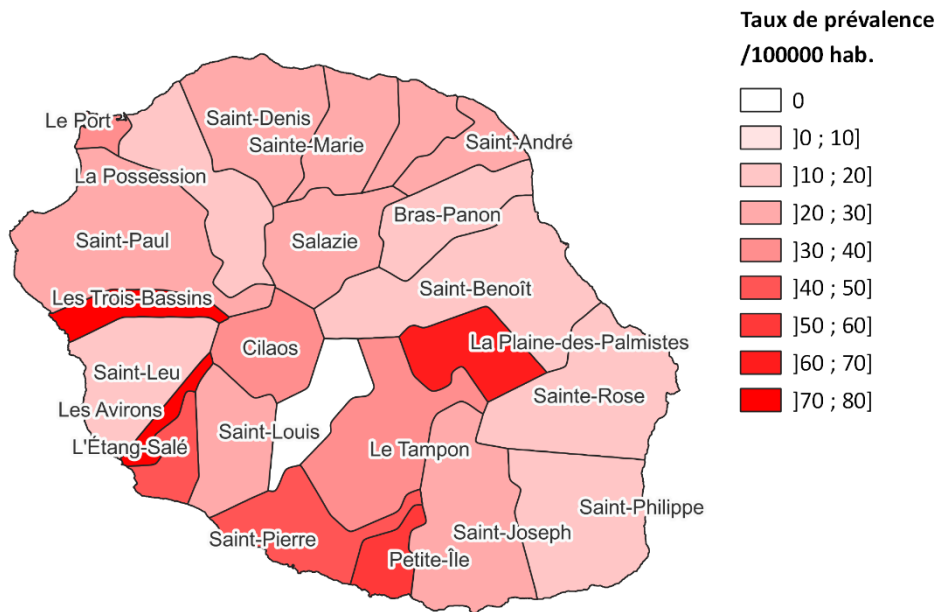


Figure 5: A : Pluviométrie moyenne en mm/an et par commune pour l'année 2020 à la Réunion. Carte créée avec le logiciel Libre et Open Source QGIS à partir des données du Bulletin climatologique 2020 de l'île de la Réunion par la Direction Interrégionale de Météo France, p.10 (Annexe 2). B : *Schématisation de la surface agricole de canne à sucre d'après la « Carte d'occupation du sol 2016-2017 » – CIRAD

A



B

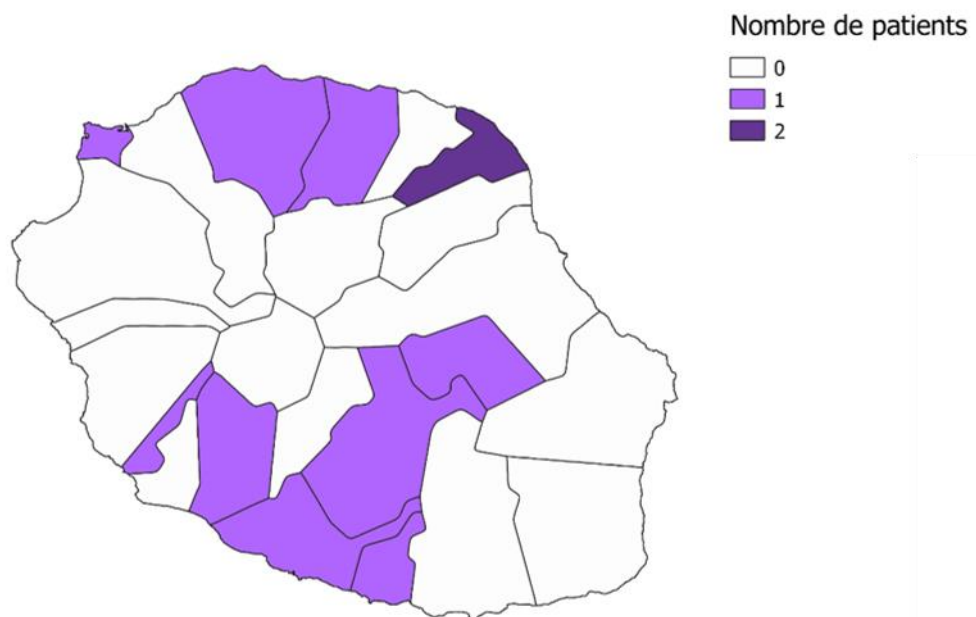


Figure 6 : A : Taux de prévalence par commune des PID chroniques pour 100 000 habitants à la Réunion de novembre 2018 à novembre 2019. B : Nombre de PHS par commune après exclusion des sérologies aviaires positives et des causes médicamenteuses pour 100 000 habitants. Ces cartes ont été créées avec le logiciel Libre et Open Source QGIS.

Discussion

Méthodologie

Ce travail constitue la première étude de prévalence et d'incidence des PID chroniques à la Réunion. Il a été réalisé un recueil large de l'ensemble des patients suivis en pneumologie et en médecine interne dans les 4 hôpitaux de l'île. À La Réunion, l'ensemble des médecins internistes exercent dans le secteur hospitalier et 80% des pneumologues ont une activité hospitalière partielle ou totale (63). Par ailleurs, les réunions hospitalières de discussion multidisciplinaire sont ouvertes aux pneumologues libéraux et les patients de ville sont fréquemment adressés à l'hôpital pour exploration, notamment pour fibroscopie. Cependant, malgré un effectif important, notre recueil n'est pas exhaustif. En effet, les patients uniquement suivis en ville n'ayant jamais été adressés à l'hôpital n'ont pas pu être recueillis.

L'autre force de cette étude est la relecture systématique des scanners par les auteurs (à l'exception d'un seul patient) qui permet d'affirmer avec certitude l'existence d'une PID. Concernant le diagnostic étiologique, un compte-rendu de discussion multidisciplinaire était présent pour 206 patients, soit 80% de la cohorte. Parmi les 52 patients restants, la moitié a eu une prise en charge pluridisciplinaire et l'autre moitié une prise en charge par un seul spécialiste avec une évolution favorable chez 88% d'entre eux. Afin de mieux préciser les diagnostics chez les patients n'ayant pas fait l'objet de discussion multidisciplinaire, une double lecture des dossiers a été réalisée par les auteurs en fonction des derniers consensus internationaux (11). L'ensemble des dossiers présentés en discussion multidisciplinaire ont également été ré-analysés selon les dernières recommandations afin de rendre compte de façon pertinente de la prévalence et de l'incidence des différentes étiologies de PID chroniques à la Réunion.

Concernant l'étude des caractéristiques des patients, notre étude bénéficie d'un recueil fourni de données cliniques, biologiques et radiologiques. Cependant il persiste un certain manque de données, non recueillies ou non répertoriées dans le dossier par les praticiens. Ainsi le statut tabagique n'est pas retrouvé pour environ 8% des patients alors qu'il a été certainement recueilli par le praticien. Un autre type d'écueil est le possible manque de reproductibilité inter-observateur dans la description des données. Par exemple, la description à l'auscultation de crépitations pouvait différer entre deux praticiens. Dans ce cas, le signe clinique a été considéré comme présent s'il était rapporté par au moins l'un des cliniciens.

Incidence et prévalence

Le tableau en Annexe 1 montre la grande disparité qu'il existe entre les estimations des taux de prévalence et d'incidence à travers le monde. Les raisons méthodologiques et environnementales de ces écarts ont été évoquées en introduction. Nous avons estimé dans notre étude une prévalence totale de 38,72/100 000 habitants avec une incidence de 6,46/100 000 hab./an. Ces valeurs sont cohérentes avec les autres études, plutôt dans la tranche basse des estimations. En comparaison avec l'étude française de Seine-Saint-Denis (37) (prévalence à 97,9/100000 et incidence de 19,4/100000) la prévalence et l'incidence des PID chroniques semblent être trois fois moins importantes à la Réunion qu'en métropole. Cela peut être en partie lié au manque d'exhaustivité du recueil décrit précédemment mais aussi au faible recours des patients aux soins et aux spécialistes. Cette faible incidence peut également être liée à une variation des terrains génétiques et des expositions prédisposant aux PID, ou à la sous-représentation de certaines étiologies.

Mise au point par étiologie

- **Sarcoïdose**

Il existe des disparités importantes de fréquence de la sarcoïdose dans les différentes populations. Ainsi elle représente la première cause de PID chronique dans certains pays (36,37,64,65), alors qu'elle est très peu présente dans d'autres territoires (66–68). Dans notre étude, la sarcoïdose est très rare en comparaison avec la métropole. En effet l'étude en Seine-Saint-Denis décrit la sarcoïdose comme première étiologie de PID chronique avec une prévalence de 30,2/100 000 hab. tandis qu'elle n'est que de 1,35/100 000 hab. à la Réunion (37). Elle est également sous représentée par rapport à d'autres DOM comme la Guadeloupe où la prévalence de la sarcoïdose est de 27,8 /100 000 hab. (69). Notre étude n'est pas construite pour pouvoir formuler des hypothèses expliquant cette différence. Cependant, différents facteurs décrits comme des facteurs d'incidence pourraient être impliqués : les origines ethniques, les expositions environnementales ou encore le statut socio-économique (70). En Seine-Saint Denis, l'immigration africaine du pourtour méditerranéen représente 55% des nationalités d'immigrés dans le département en 2011 (71). Dans ce département, les sujets originaires du nord de l'Afrique et les afro-caribéens représentaient 59% des

PID (37). En Guadeloupe, 98% des patients atteints de sarcoïdose sont des patients noirs antillais (69). Ils n'étaient pas possibles de recueillir les origines des patients lors de cette étude rétrospective. Du fait d'une population immigrée importante et historique d'Afrique australe, de Madagascar ou encore d'Inde, où l'incidence de la sarcoïdose peut être importante autour de 12/100 000 hab. (72), les origines ethniques des réunionnais ne constituent pas a priori un facteur protecteur. De la même façon, la situation socio-économique, marquée par un taux de chômage bien supérieur à la moyenne métropolitaine (73), n'est pas a priori plus favorable. Les facteurs environnementaux responsables de la sarcoïdose ne sont pas connus. La différence de localisation géographique et d'habitude de vie pourraient être un élément clé de la sous-représentation de la sarcoïdose à La Réunion. Un travail prospectif permettrait à la fois le recueil des ethnies, de la situation socio-économique et des expositions environnementales des patients atteints de PID et d'explorer ainsi plus précisément leurs implications. Enfin un biais classique participant à la sous-estimation des sarcoïdoses est la possibilité d'atteinte asymptomatique ou peu symptomatique ayant évolué vers la guérison sans recours à une prise en charge médicale. Cependant la différence est telle que ce biais, existant également dans les autres études, ne saurait expliquer à lui seul un tel écart.

- **Pneumopathie d'hypersensibilité**

Du fait de leur lien avec une exposition environnementale, l'importance des PHS peut également varier d'une région à l'autre. Elles représentent de 10,7 % à 47,3 % des cas de PID chroniques dans deux études réalisées en Inde (36,67). Dans notre étude, la prévalence des PHS, de 2,85/100 000 hab., est équivalente à celle estimée en France métropolitaine : 2,3/100 000hab (37).

L'identification de l'agent causal de la PHS est difficile, basée sur l'enquête détaillée d'exposition professionnelle, domestiques ou de loisir, et la recherche de marqueur biologique de sensibilisation. Les PHS aviaires sont parmi les plus communes. L'existence seule d'un contact semble insuffisante pour retenir un diagnostic étant donné la fréquence importante d'oiseaux dans l'entourage des habitants. En effet, on retrouve une proximité immédiate avec des oiseaux d'élevage ou d'agrément chez près d'un quart de la cohorte (24%). Cependant, la sensibilisation aux antigènes aviaires est faible, retrouvée uniquement chez 4 patients avec PHS, peut-être sous-

évaluée en raison de l'utilisation d'un panel de sérologies développé en métropole possiblement non adapté à La Réunion. De la même façon, parmi les 83 sérologies du poumon de fermiers réalisées dans la cohorte entière seules 2 sont positives. Enfin, le développement de moisissures, favorisé par l'humidité et la précarité des habitats, constaté aux domiciles des patients par les conseillers d'environnement intérieur pourrait favoriser les PHS ; cependant, les 10 sérologies de sensibilisation aux moisissures domestiques sont négatives. Une étude débute actuellement en collaboration avec le laboratoire du CHU de Besançon visant à réaliser des prélèvements des moisissures domestiques au domicile des patients atteints de PHS et ainsi à terme à développer des panels sérologiques spécifiques à La Réunion.

Pour tenter d'orienter la prospection d'exposition d'intérêt, nous avons cartographié par commune les cas de PHS en excluant celles avec une sensibilisation aviaire ou une cause médicamenteuse. Du fait d'un faible nombre de cas, la cartographie de la prévalence par commune est sujette à un effet de bord qui rend son interprétation difficile. Nous avons donc préféré les représenter en nombre absolu, et nous avons recherché des facteurs superposables à cette répartition. L'évaluation indirecte du lien entre la survenue de PHS et l'exposition accrue aux moisissures domestiques en zone humide n'est pas concluante. La répartition de l'exposition à la canne à sucre, représentée par la cartographie des champs de canne à sucre et des deux usines sucrières se rapprochent davantage de la localisation des PHS. Cela ne suffit pas à établir une corrélation, d'autant qu'un élément confondant potentiel est la proximité avec les zones les plus urbanisées. Cependant ce rapprochement est un point de départ qui appuie l'intérêt d'études ultérieures dans la population exposée en collaboration avec la médecine du travail.

- **Fibrose pulmonaire idiopathique**

La FPI est l'étiologie la plus étudiée des PID chroniques idiopathiques. Selon les études, elle représente entre 20 et 40% des PID chroniques (Annexe 1). Sa prévalence en France est de 8,2/100 000 hab., soit une estimation proche de celle de notre étude à 5,7/100 000 hab. (37). L'incidence en Europe est évaluée entre 2,91 et 8,65/100 000 hab. (74). En France métropolitaine, elle est estimée à 2,8/100 000 hab. (37). Elle est du même ordre en Asie entre 2 et 4,16/100 000 hab., tandis que des incidences plus basses ont été observées en Afrique du sud (74). Notre étude révèle une faible incidence de 0,90/100 000 hab. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour l'expliquer. D'une part, le manque d'exhaustivité de notre étude a pu exclure certains

patients atteints de FPI. D'autre part, le faible recours aux soins et aux explorations diagnostiques histologiques ont pu limiter ce diagnostic. Une autre hypothèse serait l'origine ethnique avec une plus faible incidence possible dans les populations issues de l'Afrique australe (les cafres) comme c'est le cas dans la population sud-africaine. Enfin, le plus faible tabagisme de la population réunionnaise pourrait expliquer cette plus faible incidence (75). En effet, le tabac est reconnu comme un facteur de risque, impliqué dans la pathogenèse et parfois le pronostic (76).

- **PID liées aux connectivites**

Dans notre cohorte, les PID liées aux connectivites étaient les plus fréquentes contrairement à d'autres études. Il peut exister un biais de recrutement : en effet, le recrutement des patients issus de médecine interne était a priori exhaustif alors que le recrutement manquant des pneumologues libéraux a pu diminuer artificiellement la proportion de PID non liées aux connectivites. Ainsi, le taux de prévalence des PID liées aux connectivites est très similaire entre la métropole et la Réunion avec respectivement 12,1 et 13,8/100 000 hab. (37), ce qui ne suggère pas de prédisposition populationnelle. La proportion de chaque étiologie de connectivite ne semble pas non plus différer des autres études épidémiologiques.

- **PINS idiopathique et pneumopathie interstitielle avec manifestations auto-immunes (IPAF)**

La caractérisation de la PINS idiopathique a été tardive (13), et les études épidémiologiques sont donc plus difficiles en absence de critères diagnostiques bien définis. Il est rapporté qu'elles représentent 1 à 8,5% des PID chroniques (37,64,67,77). Seules deux études, en France et en Grèce, proposent une évaluation de sa prévalence respectivement de 1,7 et 2,8/100 000 habitants. Notre étude décèle une prévalence de 3,9/100 000 hab., soit 10% des PID chroniques, soit une proportion plutôt élevée. Le faible recours à la biopsie pulmonaire a cependant pu biaiser cette évaluation.

Le cadre nosologique d'IPAF est également très récent (78). Il a été proposé pour classer les PID chroniques qui ne respectent pas des critères stricts de connectivite mais qui présentent des éléments cliniques, biologiques et d'imagerie évocateurs d'une pathologie auto-immune. Les études épidémiologiques concernant les IPAF sont

encore rares, rapportant plutôt une fraction relative au nombre total de PID chroniques qu'une évaluation de prévalence standardisée. Notre étude est donc la première à proposer une estimation du taux de prévalence des IPAF avec 0,45 cas /100 000 hab. Cette évaluation très basse est à mettre en perspective avec la nouveauté de ces critères diagnostiques qui nécessitent du temps pour être intégrés à la pratique quotidienne. De plus la nature de ces critères rend l'évaluation rétrospective trop peu fiable pour corriger ce biais lors du recueil de données.

- **PID d'origine génétique : PID familiale et Protéinose alvéolaire**

Certaines mutations génétiques ont été rapportées dans la genèse des pathologies interstitielles pulmonaires. Les plus fréquentes sont les mutations des gènes de la télomérase (TERT, TERC). Une mutation TERT peut être retrouvée dans 15% des formes familiales de fibrose pulmonaire (79). Des mutations du surfactant sont également responsables de PID (80).

Du fait de l'insularité et de l'isolement de certaines populations au sein de l'île, l'incidence de certaines pathologies génétiques est importante à la Réunion. Concernant les pathologies interstitielles pulmonaires, une particularité notable est celle de formes familiales de protéinose alvéolaire primitive, responsables d'une insuffisance respiratoire sévère. Les études réalisées à La Réunion ont estimé l'incidence à 1 pour 10000 naissances (81) et permis de mettre en évidence une mutation du gène codant pour la Methionyl-tRNA Synthétase (MARS), de transmission autosomique récessive. L'étude de cas réunionnais a confirmé la dysfonction de la Methionyl-tRNA Synthétase (82,83) et proposer un traitement substitutif efficace par Méthionine (84). Notre étude n'a retrouvé que 2 cas de protéinose alvéolaire ; en effet, notre cohorte n'incluait pas la population pédiatrique et la sévérité de la maladie implique souvent un décès ou un recours à la transplantation en métropole avant l'âge adulte.

Outre la recherche de mutation MARS, une recherche plus systématique de PID familiale à la Réunion serait nécessaire car seulement 3% de notre cohorte a eu une exploration génétique. Par ailleurs, pour les patients avec forme familiale chez qui cette recherche est négative, la recherche de nouveaux gènes d'intérêt via les plateformes nationales de séquençage est nécessaire.

Prélèvements pulmonaires

Nous constatons dans notre étude qu'une analyse histologique n'a été réalisée que chez 69 des 258 patients, soit 27% de la cohorte. En excluant les biopsies bronchiques qui ne permettent pas une analyse du parenchyme pulmonaire, une biopsie pulmonaire a été réalisée chez 18% des patients afin de déterminer le pattern histologique des PID. Cela représente un faible pourcentage en comparaison à d'autres études faites en Grèce ou en Inde pour lesquelles le taux de biopsie pulmonaire (hors biopsie bronchique), est respectivement de 44% (65) et 97% (36). Une étude en Espagne fait état de 40% de confirmation diagnostique par biopsie (68). Enfin une étude au Danemark entre 2003 et 2009 rapporte jusqu'à 40% de patients biopsiés uniquement par voie chirurgicale, dont 87% pour des PINS (77). Ce faible taux à la Réunion peut être lié à différents facteurs. Premièrement, l'importante proportion de PID liée aux connectivites (36%) dont le diagnostic peut être confirmé par des méthodes moins invasives tend à réduire le taux de biopsie pulmonaire. Deuxièmement, la sévérité respiratoire ou les comorbidités de certains patients ont pu contre-indiquer la réalisation de gestes invasifs. Si la fonction respiratoire au diagnostic ne semble pas différente dans la littérature, un taux important de PID est découvert au moment d'une détresse respiratoire et 18% des patients présentent une HTP dès le diagnostic. Ces éléments, non renseignés dans les autres études, sont un frein pour les biopsies pulmonaires. De plus les comorbidités, notamment cardio-vasculaires, sont plus fréquentes dans la population réunionnaise, favorisées par une plus forte prévalence du diabète (85) et de maladies hypertensives avec un taux de mortalité par 2,6 fois supérieure sur l'île qu'en métropole (86). Les comorbidités cardio-vasculaires et leur traitement anti-agrégant ou anticoagulant peuvent ainsi constituer une contre-indication aux biopsies pulmonaires. Troisièmement, les difficultés de suivi et le potentiel refus de geste invasif de certains patients ont pu empêcher la réalisation des biopsies. Une étude prospective permettrait de mieux définir l'importance de ces facteurs.

Il est cependant important de noter que, comparativement aux autres études, la réalisation de cryobiopsies pulmonaires est fréquente à la Réunion et représente 35% des biopsies réalisées. La cryobiopsie pulmonaire est à présent proposée dans les recommandations internationales comme une alternative à la biopsie pulmonaire chirurgicale dans le diagnostic des PID (11). En effet, cette technique limite la durée

d'hospitalisation et la morbi-mortalité en comparaison avec une biopsie chirurgicale même si le rendement diagnostique et la concordance avec les résultats de biopsie pulmonaire chirurgicale étaient variables selon les études (9). De plus, malgré les risques de saignement et de pneumothorax, une étude préliminaire réalisée en partie à La Réunion suggère que la cryobiopsie est une méthode envisageable chez des patients avec une atteinte pulmonaire sévère et à risque de complication (87). Le développement de cette expertise locale pourrait donc favoriser l'accès à un diagnostic histologique.

Pronostic

Une part significative des patients présentaient des formes sévères lors de la découverte de la PID avec 22% de dyspnée de stade mMRC 3 ou 4 au diagnostic, ce qui est peu décrit dans la littérature. Cependant, les épreuves fonctionnelles diagnostiques réalisées à distance d'un événement aigu, retrouvent un syndrome restrictif modéré avec une CVF moyenne de $70 \pm 21\%$ de la théorique, comparable aux valeurs retrouvées au diagnostic de PID dans les études antérieures : $74,5 \pm 20,3\%$ au Canada (66), $71,3 \pm 22,2\%$ au Danemark (77), $72 \pm 21\%$ (36) en Inde.

La notion du phénotype progressif d'une PID chronique est récente. Nous avons utilisé dans notre travail la définition de l'étude INBUILD de 2019, sur laquelle repose l'indication du nintedanib dans les PID chronique progressive (33). Depuis, les recommandations internationales ont défini de nouveaux critères de « fibrose pulmonaire progressive » ou « progressive pulmonary fibrosis » (PPF) (11). Nous avons retrouvé seulement deux études, publiées en 2021, décrivant l'épidémiologie de ces phénotypes de PID progressive. L'une d'elle est française et a étudié les PID chroniques progressives en dehors des FPI. Basée sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS), elle estime une prévalence et une incidence de 6,6 à 19,4/100 000 et de 3,1 à 4,7/100 000 respectivement selon l'année. En comparaison, après avoir également écarté les FPI, nous avons retrouvé une prévalence comparable de ces phénotypes à La Réunion de 8,6/100 000 et avec une incidence de 5,5/100 000.

Concernant l'étude la mortalité, l'effectif de notre cohorte et la durée de suivi limitent les analyses. Nous n'avons pas analysé la mortalité des PID chroniques basée sur les

cas prévalents de notre étude du fait d'un biais du survivant trop important. En effet, la prise en considération dans notre recueil sur l'année 2018-2019 des seuls survivants des années précédentes menait à une surestimation trop importante de la survie. Pour s'affranchir de ce biais, nous avons donc analysé uniquement les cas incidents et leur faible nombre ne permet pas une évaluation de la survie par étiologie. L'évaluation préliminaire de la mortalité globale des PID chroniques à 3 ans sur ce faible nombre de patients est de 84%. En comparaison, la survie à 3 ans des PID au Danemark estimée sur 10 629 patients est autour de 60% (88). Dans notre étude, le faible effectif de cas incidents avec seulement quatre FPI (PID au pronostic plus sombre) est responsable d'une surestimation de la survie. La poursuite de ce travail de façon prospective permettra d'évaluer avec plus de précision la survie globale de ces patients et leur comparaison selon chaque étiologie.

Prise en charge

- **Traitement anti-fibrosant**

La fréquence d'utilisation de ces traitements n'est pas rapportée dans les études épidémiologiques de PID. Dans notre étude, leur utilisation est fréquente dans leur principale indication, la FPI, avec 76% des patients. Le traitement le plus prescrit était le Nintédanib possiblement en partie du fait du risque de photosensibilisation lié à la Pirfénidone à La Réunion. On constate que 13% des patients ont eu un relai par un deuxième anti-fibrosant en cas d'intolérance.

Pour ce qui est des patients atteints de PID progressives hors FPI, le traitement par Nintédanib est utilisé chez 8,6% des patients. On peut s'attendre à une augmentation de son utilisation dans le futur dans cette indication du fait d'une autorisation encore récente.

À noter qu'il existe un biais surévaluant la proportion de patients traités puisque notre cohorte excluait les patients suivis en ville pour lesquels le traitement anti-fibrosant ne pouvait pas être prescrit.

- **Réhabilitation respiratoire**

Les bénéfices multiples de la réhabilitation respiratoire chez les patients atteints de PID ont été largement décrits dans la littérature (34) mais il n'y a pas d'étude descriptive permettant d'établir la proportion de patients avec PID ayant eu recours à

la réhabilitation respiratoire. Dans notre étude, 20,5% des patients bénéficiaient de réhabilitation respiratoire. Une sous-estimation est possible par un biais du recueil, la réhabilitation ayant été réalisée principalement en structure extrahospitalière. Nous n'avons pas recueilli les raisons d'absence de réhabilitation (refus, sévérité, accès ...). Une attention particulière est nécessaire à l'avenir pour renforcer l'accès à ce programme pour les patients atteints de PID.

- **Transplantation pulmonaire**

Les PID sont depuis 2021 l'étiologie la plus fréquente d'insuffisance respiratoire nécessitant l'inscription sur liste d'attente de greffe pulmonaire, avec 35% des patients inscrits (89). La transplantation pulmonaire n'est pas disponible à la Réunion et le recours des patients réunionnais à la greffe nécessite un séjour prolongé en métropole. Dans une étude rétrospective de 2015, 22 patients ayant fait l'objet d'un projet de greffe en métropole avaient été répertoriés, dont 13 soit 45% étaient atteints d'une PID (90). Dans notre étude, seuls deux patients ont bénéficié d'une greffe pulmonaire. En effet, les difficultés sociales, financières, culturelles et familiales sont un frein au projet de greffe pulmonaire pour ces patients. La mise en place d'une filière de bilan pré-greffe et de suivi post-greffe à la Réunion est en cours afin de faciliter l'accès à la transplantation aux réunionnais.

CONCLUSION

Ce premier travail d'épidémiologie descriptive observationnelle des PID chroniques à la Réunion permet de mieux appréhender la fréquence des PID et leur répartition sur le territoire.

La prévalence globale des PID chronique est de 38,72/100 000 hab. avec une incidence de 6,46/100 000 hab./an. On note que la prévalence de la sarcoïdose à La Réunion est bien inférieure à la métropole, une étude à la recherche de facteurs environnementaux protecteurs serait nécessaire. Les PID secondaires aux connectivites représentent quant à elles la première cause de PID chronique à la Réunion. Concernant les cas de PHS, le facteur causal reste souvent non identifié. Le développement de panel d'antigène spécifique à l'île intégrant les moisissures locales

et l'étude de l'impact de l'exposition à la canne à sucre sont des pistes de recherche pour avancer dans ce domaine.

Le faible taux de prélèvement histologique pulmonaire à la Réunion doit encourager le développement d'un circuit de soins pour les patients atteints de PID chronique à La Réunion. Le perfectionnement des techniques de réalisation et de lecture des cryobiopsies pulmonaires pourrait également contribuer à préciser le diagnostic de PID afin de mieux guider les thérapeutiques. Des études à plus long terme permettraient enfin d'évaluer plus précisément la mortalité liée à ces pathologies sur l'île.

Bibliographie

1. Guler SA, Corte TJ. Interstitial Lung Disease in 2020. *Clin Chest Med.* juin 2021;42(2):229-39.
2. 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.
3. Hansell DM. HIGH-RESOLUTION CT OF DIFFUSE LUNG DISEASE. *Radiol Clin North Am.* nov 2001;39(6):1091-113.
4. Soldati G, Demi M, Smargiassi A, Inchingolo R, Demi L. The role of ultrasound lung artifacts in the diagnosis of respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med.* 1 févr 2019;13(2):163-72.
5. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, Randone SB, Bruni C, Carnesecchi G, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* mars 2013;72(3):390-5.
6. Cottin V, Bonniaud P, Cadranel J, Crestani B, Jouneau S, Marchand-Adam S, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique – Actualisation 2021. Version intégrale. *Rev Mal Respir.* sept 2022;39(7):e35-106.
7. Liebow A, Carrington DB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay M, editors. *Frontiers of pulmonary radiology.* New York: Grune & Stratteon. 1969;102-41.
8. Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J.* 1 mai 2002;19(5):794-6.
9. Sharp C, McCabe M, Adamali H, Medford AR. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease—a systematic review and cost analysis. *QJM.* 13 août 2016;hcw142.
10. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 2018;198(5):e44-68.
11. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2022;205(9):e18-47.
12. Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology.* avr 1991;179(1):123-32.
13. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juin 2008;177(12):1338-47.

14. Sumikawa H, Johkoh T, Fujimoto K, Arakawa H, Colby TV, Fukuoka J, et al. Pathologically Proved Nonspecific Interstitial Pneumonia: CT Pattern Analysis as Compared with Usual Interstitial Pneumonia CT Pattern. *Radiology*. août 2014;272(2):549-56.
15. Valeyre D, Freynet O, Dion G, Bouvry D, Annesi-Maesano I, Nunes H. Épidémiologie des pneumopathies infiltrantes diffuses. *Presse Médicale*. janv 2010;39(1):53-9.
16. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a Lung Biopsy for the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2001;164(2):193-6.
17. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. oct 2018;70(10):1544-54.
18. Wells AU, Hirani N, on behalf of the BTS Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline. *Thorax*. 1 sept 2008;63(Supplement 5):v1-58.
19. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2012;185(9):1004-14.
20. Tomassetti S, Ryu J, Piciocchi S, Chilosi M, Poletti V. Nonspecific Interstitial Pneumonia: What Is the Optimal Approach to Management? *Semin Respir Crit Care Med*. 27 mai 2016;37(03):378-94.
21. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, Azathioprine, and *N*-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 24 mai 2012;366(21):1968-77.
22. Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier JF, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis – 2017 update. Full-length version. *Rev Mal Respir*. oct 2017;34(8):900-68.
23. Naccache JM, Jouneau S, Didier M, Borie R, Cachanado M, Bourdin A, et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. janv 2022;10(1):26-34.
24. 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.
25. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *The Lancet*. mai 2011;377(9779):1760-9.
26. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. janv 2016;47(1):243-53.

27. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 29 mai 2014;370(22):2071-82.
28. Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten AM, Wuyts WA, et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*. juin 2018;73(6):581-3.
29. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 27 juin 2019;380(26):2518-28.
30. HACHULLA E. Protocole National de Diagnostic et de Soins - Sclérodémie Systémique. 2017 mai.
31. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. févr 2020;8(2):147-57.
32. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. mai 2021;9(5):476-86.
33. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 31 oct 2019;381(18):1718-27.
34. Dowman L, Hill CJ, May A, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. Cochrane Airways Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1 févr 2021 [cité 13 août 2022];2021(2). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006322.pub4>
35. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. janv 2015;34(1):1-15.
36. Dhooria S, Agarwal R, Sehgal IS, Prasad KT, Garg M, Bal A, et al. Spectrum of interstitial lung diseases at a tertiary center in a developing country: A study of 803 subjects. Chowdhary A, éditeur. *PLOS ONE*. 8 févr 2018;13(2):e0191938.
37. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*. août 2017;50(2):1602419.
38. Wu W, Guo L, Fu Y, Wang K, Zhang D, Xu W, et al. Interstitial Lung Disease in Anti-MDA5 Positive Dermatomyositis. *Clin Rev Allergy Immunol*. avr 2021;60(2):293-304.
39. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 août 2020;202(3):e36-69.

40. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, Battle E, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. juill 2011;140(1):221-9.
41. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. juill 2014;2(7):566-72.
42. Park IN, Jegal Y, Kim DS, Do KH, Yoo B, Shim TS, et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 1 janv 2009;33(1):68-76.
43. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniack RM, et al. Respiratory Bronchiolitis-Interstitial Lung Disease. *Chest*. mars 2007;131(3):664-71.
44. Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 30 sept 2019;28(153):190109.
45. Nasser M, Rabiega P, Boussel L, Si-Mohamed S, Barbet V, Marque S, et al. Épidémiologie et mortalité de la pneumopathie interstitielle diffuse de forme progressive (hors fibrose pulmonaire idiopathique): données du Système National des Données de Santé—Étude PROGRESS. *Rev Mal Respir Actual*. janv 2021;13(1):15-6.
46. Adegunsoye A, Oldham JM, Bellam SK, Montner S, Churpek MM, Noth I, et al. Computed Tomography Honeycombing Identifies a Progressive Fibrotic Phenotype with Increased Mortality across Diverse Interstitial Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. mai 2019;16(5):580-8.
47. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med*. 15 mai 2012;156(10):684.
48. Lee SH, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, Uh ST, et al. Predicting survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis using GAP score: a nationwide cohort study. *Respir Res*. 18 oct 2016;17(1):131.
49. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, et al. Predicting Survival Across Chronic Interstitial Lung Disease. *Chest*. avr 2014;145(4):723-8.
50. Andoche J, Hoarau L, Rebeyrotte JF, Souffrin E. L'immigration réunionnaise : un peuplement continu, contraint et volontaire. *Expressions*. 1 juill 2009;(33):137.
51. Moreau D, Huchot E, Foch E, Allou N, Caumont C, Merlio JP, et al. Molecular profile of non-small cell lung cancer in reunion Island. *Respir Med Res*. nov 2022;82:100939.
52. Chane-Si-Ken N, Allou N, Bénêteau S, Verduyn M, Gazaille V, Raheison C, et al. Asthma exacerbations in Reunion Island: Environmental factors. *Respir Med Res*. mai 2022;81:100779.
53. Bouso JM, Burns JJ, Amin R, Livingston FR, Elidemir O. Household proximity to water and nontuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis: Proximity to Water and NTM in Children With CF. *Pediatr Pulmonol*. mars 2017;52(3):324-30.

54. Prevots DR, Adjemian J, Fernandez AG, Knowles MR, Olivier KN. Environmental Risks for Nontuberculous Mycobacteria. Individual Exposures and Climatic Factors in the Cystic Fibrosis Population. *Ann Am Thorac Soc.* sept 2014;11(7):1032-8.
55. Ho D, Belmonte O, Andre M, Gazaille V, Perisson C, Gachelin E, et al. High Prevalence of Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Patients in Tropical French Reunion Island. *Pediatr Infect Dis J.* mars 2021;40(3):e120-2.
56. Coolen-Allou N, Touron T, Belmonte O, Gazaille V, Andre M, Allyn J, et al. Clinical, Radiological, and Microbiological Characteristics of *Mycobacterium simiae* Infection in 97 Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2018;62(7):e00395-18.
57. El Sahly HM, Septimus E, Soini H, Septimus J, Wallace RJ, Pan X, et al. *Mycobacterium simiae* Pseudo-outbreak Resulting from a Contaminated Hospital Water Supply in Houston, Texas. *Clin Infect Dis.* oct 2002;35(7):802-7.
58. Honda JR, Hasan NA, Davidson RM, Williams MD, Epperson LE, Reynolds PR, et al. Environmental Nontuberculous Mycobacteria in the Hawaiian Islands. *Picardeau M, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 25 oct 2016;10(10):e0005068.
59. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *The Lancet.* août 2009;374(9691):733-43.
60. Hearn CED. Bagassosis: An Epidemiological, Environmental, and Clinical Survey. *Occup Environ Med.* 1 oct 1968;25(4):267-82.
61. PNDS - Pneumopathie d'hypersensibilité de l'enfant. 2020.
62. Nogueira R, Melo N, Novais e Bastos H, Martins N, Delgado L, Morais A, et al. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications. *Pulmonology.* mars 2019;25(2):97-108.
63. Gérard-Varet JF. Approche territoriale des spécialités médicales et chirurgicales. 2019.
64. 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.* juin 2001;56(3):163-72.
65. 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.
66. Fisher JH, Kolb M, Algamdi M, Morisset J, Johannson KA, Shapera S, et al. Baseline characteristics and comorbidities in the CANadian REGistry for Pulmonary Fibrosis. *BMC Pulm Med.* déc 2019;19(1):223.
67. 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.* 15 2017;195(6):801-13.
68. López-Campos JL, Rodríguez-Becerra E. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998–2000: The RENIA study. *Eur J Epidemiol.* févr 2003;19(2):155-61.

69. Cadelis G, Cordel N, Coquart N, Étienne N, Macal M. Incidence de la sarcoïdose en Guadeloupe : étude rétrospective sur 13ans (1997–2009). *Rev Mal Respir.* janv 2012;29(1):13-20.
70. Chapelon-Abric C. Épidémiologie de la sarcoïdose et ses facteurs de risque génétiques et environnementaux. *Rev Médecine Interne.* juill 2004;25(7):494-500.
71. LA POPULATION ETRANGERE PAR NATIONALITES EN SEINE-SAINT-DENIS Etat des lieux en 2011 et évolution 2006-2011 [Internet]. Disponible sur: [https://data.seinesaintdenis.fr/politiques/La%20Seine-Saint-Denis/Population%20et%20territoire/Documents/Decryptage\(s\)%202%20-%20La%20population%20etrangere%20par%20nationalites%20en%20Seine-Saint-Denis%20-%20Etat%20des%20lieux%20en%202011%20et%20evolution%202006-2011%20-%202016.pdf](https://data.seinesaintdenis.fr/politiques/La%20Seine-Saint-Denis/Population%20et%20territoire/Documents/Decryptage(s)%202%20-%20La%20population%20etrangere%20par%20nationalites%20en%20Seine-Saint-Denis%20-%20Etat%20des%20lieux%20en%202011%20et%20evolution%202006-2011%20-%202016.pdf)
72. Mateyo K, Thomeer M. Sarcoidosis around the Globe. *Semin Respir Crit Care Med.* août 2017;38(04):393-403.
73. Taux de chômage localisés au 2^e trimestre 2022. Comparaisons régionales et départementales. (INSEE) [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012804>
74. 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.
75. RICQUEBOURG M. Les maladies de l'appareil respiratoire à la Réunion. 2017.
76. Ranzieri S, Illica Magrini E, Mozzoni P, Andreoli R, Pelà G, Bertorelli G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and occupational risk factors. *Med Lav.* 17 déc 2019;110(6):407-36.
77. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med.* mai 2014;108(5):793-9.
78. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* oct 2015;46(4):976-87.
79. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein ALA, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, et al. Telomere Lengths, Pulmonary Fibrosis and Telomerase (TERT) Mutations. *Morty RE*, éditeur. *PLoS ONE.* 19 mai 2010;5(5):e10680.
80. Legendre M, Butt A, Borie R, Debray MP, Bouvry D, Filhol-Blin E, et al. Functional assessment and phenotypic heterogeneity of *SFTPA1* and *SFTPA2* mutations in interstitial lung diseases and lung cancer. *Eur Respir J.* déc 2020;56(6):2002806.
81. Loze M. La protéinose alvéolaire pulmonaire de l'enfant à la Réunion : à propos de 15 cas. Université de Poitiers; 2001.
82. Enaud L, Hadchouel A, Coulomb A, Berteloot L, Lacaille F, Boccon-Gibod L, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in children on La Réunion Island: a new inherited disorder? *Orphanet J Rare Dis.* déc 2014;9(1):85.
83. Hadchouel A, Wieland T, Griese M, Baruffini E, Lorenz-Depiereux B, Enaud L, et al. Biallelic Mutations of Methionyl-tRNA Synthetase Cause a Specific Type of Pulmonary

Alveolar Proteinosis Prevalent on Réunion Island. *Am J Hum Genet.* mai 2015;96(5):826-31.

84. Hadchouel A, Drummond D, Pontoizeau C, Aoust L, Hurtado Nedelec MM, El Benna J, et al. Methionine supplementation for multi-organ dysfunction in MetRS-related pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* avr 2022;59(4):2101554.
85. Le diabète et les personnes diabétiques à La Réunion- chiffres clés [Internet]. Observatoire Régionale de la Santé - Océan Indien; 2019. Disponible sur: <https://www.lareunion.ars.sante.fr/system/files/2019-12/Le%20diab%C3%A8te%20et%20les%20personnes%20diab%C3%A9tiques%20%C3%A0%20La%20R%C3%A9union-%20chiffres%20cl%C3%A9s.pdf>
86. Tableau de bord sur l'hypertension artérielle à La Réunion Septembre 2012 [Internet]. Observatoire Régionale de la Santé - Océan Indien; Disponible sur: https://aurar.fr/wp-content/uploads/2019/03/hta_2012.pdf
87. Bondue B, Schlossmacher P, Allou N, Gazaille V, Taton O, Gevenois PA, et al. Trans-bronchial lung cryobiopsy in patients at high-risk of complications. *BMC Pulm Med.* déc 2021;21(1):135.
88. Hilberg O, Bendstrup E, Løkke A, Ibsen R, Fløe A, Hyldgaard C. Co-morbidity and mortality among patients with interstitial lung diseases: A population-based study: Impact of co-morbidities in ILD. *Respirology.* juin 2018;23(6):606-12.
89. Tableau PCP5. Évolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire selon l'indication [Internet]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-cardio-pulmonaire-et-pulmonaire-0>
90. Simon C, Allou N, Schlossmacher P, Gendry T, Delay L, Gazaille V. État des lieux de la transplantation pulmonaire à la Réunion de janvier 2005 à mai 2015. *Rev Pneumol Clin.* avr 2017;73(2):75-80.

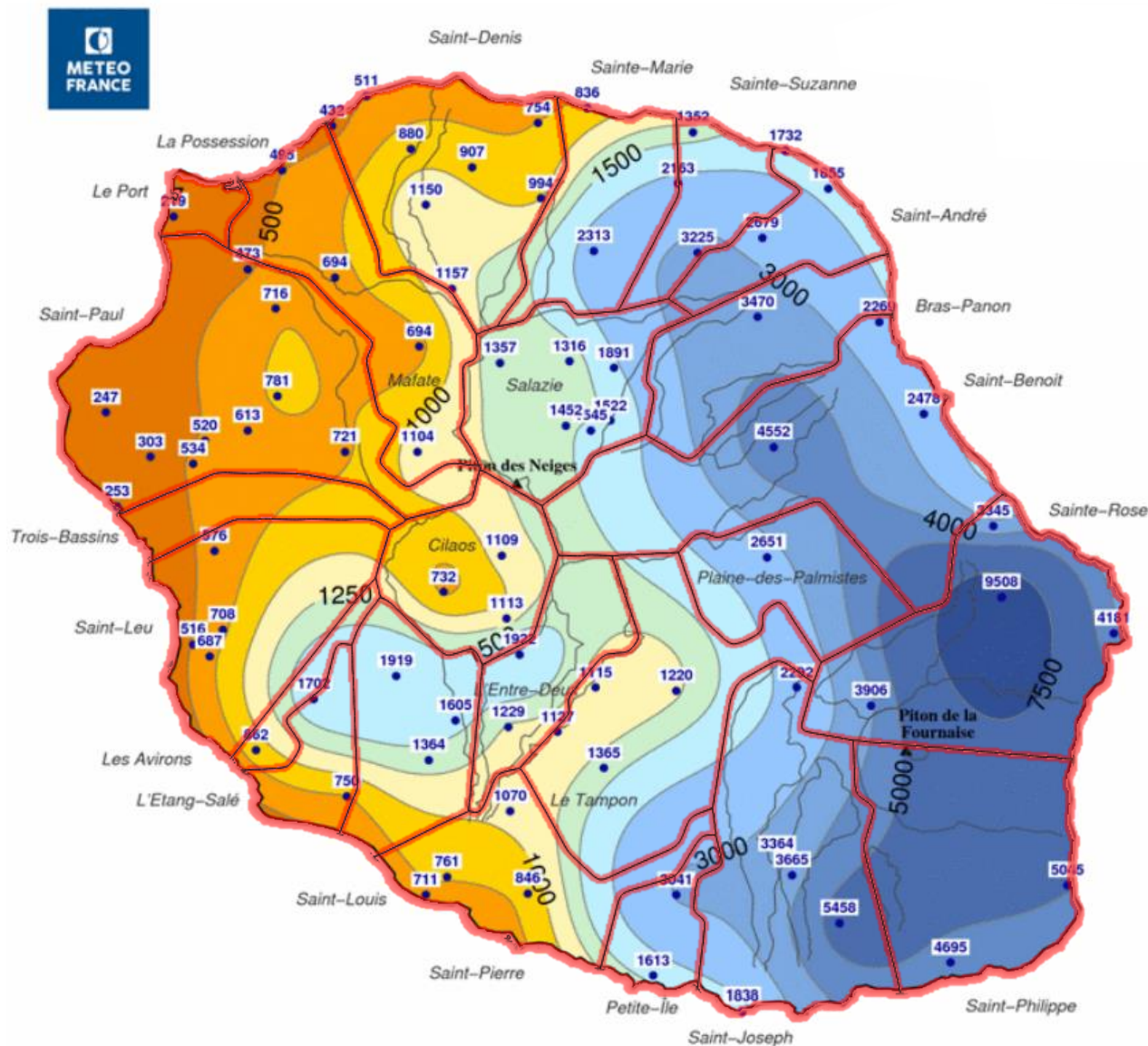
Annexe 1 : Précédentes études épidémiologiques des PID chroniques avec prévalence et/ou incidence

1 ^{er} auteur	Année	Pays Région	Période de l'étude	Source des patients	Inclusions	Prosp Rétro	PID étudiées	Nb de cas prévalents	Prévalence /100000	Nb de cas incidents	Incidence /100000
Coultas	1994	Bernalillo, Nouveau Mexique, USA	1988-1990	Multicentrique (10 centres) Pneumologues, internistes, généralistes, certificat décès, anapath, Compte rendu d'hôpital, autopsie	Médecins selon recommandation locale	Rétro	PID chroniques	258	H : 80,9 (n=136) F : 67,2 (n=122)	202	H : 31,5 (n=106) F : 26,1 (n=96)
Lopez-Campos	2004	Espagne	1998-2000	Multicentrique, 26 hôpitaux publics, 36 médecins	Médecins des centres par questionnaires	Prosp	PID chroniques (inclue : ADK broncho-alvéolaire, lymphangite néoplasique, lymphome)	-	-	744	3,62
Tinelli	2005	Italie	1998-2005	Multicentrique, 79 centres sur 20 régions	-	Rétro	PID chroniques	3152	-	-	2,9
Kornum	2008	Danemark	1995-2005	Registre national danois des patients	Critères CIM-10: J60.X–J70.X (sauf J66, J68.2, J70.8, and J70.9), J82.X, J84.X, J99.X, D76.0, D86.0 and D86.2.	Rétro	PID chroniques	21,765	-	-	27,14 (1995) 19,36 (1998) 34,34 (2002)
Karakatsani	2009	Grèce	01/2004-12/2004	Multicentrique Services de pneumologie des établissements grecs	RCP de l'établissement	Rétro	PID chroniques	967	17,3	259	4,63
Szafrański	2012	Pologne	2000-2009	Base de données de l'hôpital départemental de Radom	Critères CIM-10	Rétro	PID chroniques	554	87,7	-	8,8
Gouder	2012	Malte	02/2009-09/2009	Pneumologues maltais	Pneumologues des centres	Rétro	PID chroniques	128	24,9	-	-
Xaubet	2014	Espagne	10/2000-09/2001	Multicentrique 23 centres	Recommandation locale. Médecins	Rétro	PID chroniques	-	-	511	7,6

					de chaque centre par questionnaire						
Hyldgaard	2014	Danemark / centre du pays	2003-2009	Monocentrique, Aarhus University Hospital	RCP CIM-10 des hospitalisations, liste des TDM. Patients incidents (Hors sarcoïdose)	Rétro	PID chroniques	-	-	431	4,1
Thomeer	2016	Belgique, Flandre	01/1922-07/1996	Multicentrique 20 centres	Pneumologues selon recommandation internationale	Prosp	PID chroniques	362	6,27	264	1,00
Hilberg	2017	Danemark	01/1998-12/2009	Registre national des patients Danois (DNPR)	CIM-10	Rétro	PID chroniques	10 629	-	-	17,6
Storme	2017	James Bay Cree Territory (Québec)	01/2006-12/2013	Quatre hôpitaux de la région, patients avec OLD dans les centres de soins primaires, professionnels de santé contactés par mail	CIM-10 RCP centralisée	Rétro	PID chroniques	131	-	41	32 ou 80 (55-106) ajusté sur l'âge
Duchemann	2017	Paris / Seine-Saint-Denis	2012	Multicentrique 31 services de pneumologie, rhumatologie, médecine interne, gériatrie, médecine du travail Pneumologue libéraux et Généralistes, base de données de la sécurité sociale	RCP centralisée (≥15 ans)	Rétro	PID chroniques	1170	97,9	232	19,4
Pedraza-Serrano	2019	Espagne	2014-2015	Données publiques du Base de données nationale espagnole sur les sorties des hôpitaux (SNHDD)	Critères CIM-9 (516.31, 495.9, 516.36, 516.4, 516.5, 135)	Rétro	PID chroniques	14565	31,3*	-	-
Olson	2021	USA	2012-2015	Bases de données des réclamations commerciales médicales et sur ordonnance aux États-Unis	Codage CIM-9, (> 18 ans) (hors FPI)	Rétro	PID chroniques fibrosantes	35 825	117,82 (116,56 ; 119,08) ajusté âge et sexe	23 577	51,56 (50,88 ; 52,24) ajusté âge et sexe
							PID chroniques progressives	21 719	70,30 (69,32 ; 71,27)	13 518	32,55 (32,01 ; 33,09) ajusté

									ajusté âge et sexe		âge et sexe
Nasser	2021	France	2016-2021	Données du Système National des Données de Santé (SNDS).	CIM-10 en trois étapes successives : identification des PID, exclusion des FPI, et sélection des FP. (Hors FPI)	Rétro	PID chroniques progressives	14413	6,6 à 19,4 selon l'année	-	3,1 à 4,7 selon l'année
Dhooia	2022	Inde	03/2015-02/2020	Registre de PID	Un des auteurs (> 12ans)	Rétro	PID chroniques	2005	49,0–98,1	-	10,1–20,2
<p>PID : Pneumopathie interstitielle diffuse ; Props : Prospectif ; Rétro : Rétrospectif. H = Homme ; F = Femme ; FP(I) : Fibrose pulmonaire (idiopathique) ; OLD : Oxygénothérapie longue durée ; RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire ; CIM : Classification internationale des maladies ; *Estimation réalisée à partir des données de l'article.</p>											

Annexe 2 : Evaluation de la pluviométrie par commune



Cartographie de la pluviométrie annuelle de 2020 en mm /an (Météo France). Valeurs données pour chaque capteur de l'île selon le Bulletin climatologique 2020 de l'île de la Réunion par la Direction Interrégionale de Météo France, p.10 (Fond de carte propriété de Météo France, demande d'autorisation en cours avant publication). Superposition des délimitations des communes permettant de moyenniser la pluviométrie par commune et de construire la Figure 5A via le logiciel QGIS.

Annexe 3 : Codage médical en faveur d'une PID au CHU de la Réunion

J679	Pneumopathie par hypersensibilité aux poussières organiques, sans précision [Pneumopathie allergique]
J691	Pneumopathie due à des huiles et des essences [Pneumopathie huileuse]
J182	Pneumopathie hypostatique, sans précision [Pneumopathie décubitus]
J679	Pneumopathie par hypersensibilité aux poussières organiques, sans précision [Pneumopathie allergique]
J671	Bagassose [Pneumopathie due à, par bagasse]
J82	Éosinophilie pulmonaire, non classée ailleurs [Pneumopathie éosinophiles]
J700	Affections pulmonaires aiguës dues à une irradiation [Pneumopathie due à, par irradiation]
J848	Autres affections pulmonaires interstitielles précisées [Pneumopathie cholestérolique]
J679	Pneumopathie par hypersensibilité aux poussières organiques, sans précision
J691	Pneumopathie due à des huiles et des essences
J675	Poumon des champignonnistes
J704	Affection pulmonaire interstitielle, médicamenteuse, sans précision [Pneumopathie Bicalutamide]
J672	Poumon des oiseleurs
J674	Poumon des malteurs
J704	Affection pulmonaire interstitielle, médicamenteuse, sans précision [Pneumopathie amiodarone]
J704	Affection pulmonaire interstitielle, médicamenteuse, sans précision [Pneumopathie bléomycine]
J670	Poumon de fermier
J61	Pneumoconiose due à l'amiante et à d'autres fibres minérales [Pneumopathie amiante]
J704	Affection pulmonaire interstitielle, médicamenteuse, sans précision [Pneumopathie Arava]
Y522	Effets indésirables d'autres anti-arythmisants, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique [Pneumopathie amiodarone]
D862	Sarcoïdose du poumon avec sarcoïdose des ganglions lymphatiques
J631	Fibrose due à la bauxite
J633	Fibrose due au graphite
J635	Stannose
J634	Sidérose
J630	Aluminose
J632	Bérylliose
D860	Sarcoïdose du poumon
J841	Autres affections pulmonaires interstitielles avec fibrose [Fibrose poumon idiopathique]
J61	Pneumoconiose due à l'amiante et à d'autres fibres minérales [Fibrose asbestosique]
J703	Affections pulmonaires interstitielles chroniques, médicamenteuses [Fibrose aiguë Cordarone]

M051	Maladie pulmonaire rhumatoïde [Poumon rhumatoïde]
C965	Histiocytose à cellules de Langerhans multifocale et unisystémique [Histiocytose langerhansienne pulmonaire de l'adulte]
M331	Autres dermatomyosites [Dermatomyosite aiguë composante respiratoire]
J848	Autres affections pulmonaires interstitielles précisées [Pneumopathie organisée cryptogénique]
J841	Autres affections pulmonaires interstitielles avec fibrose [Pneumopathie organisée cryptogénique]
I288	Autres maladies précisées des vaisseaux pulmonaires [Vascularite pulmonaire]
R048	Hémorragie d'autres parties des voies respiratoires [Hémorragie intra-alvéolaire pulmonaire]
J840	Pneumopathies alvéolaires et pariéto-alvéolaires [Protéïnose alvéolaire]
J848	Autres affections pulmonaires interstitielles précisées [Pneumopathie infiltrante diffuse lymphoïde]
I891	Lymphangite [Lymphangite pulmonaire]
J984	Autres affections pulmonaires [Lymphangioliomyomatose]
J841	Autres affections pulmonaires interstitielles avec fibrose [Pneumonie interstitielle desquamative]
J848	Autres affections pulmonaires interstitielles précisées [Bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique]

Annexe 4 : Score ILD-GAP

Score

Facteurs prédictifs		Points
ILD	Sous-type de PID	
	FPI	0
	PID inclassable	0
	PID + connectivite/PINS idiopathique	-2
	PHS	-2
G	Sexe	
	Femme	0
	Homme	1
A	Âge	
	≤ 60 ans	0
	61-65 ans	1
	> 65 ans	2
P	Physiologie	
	CVF, % théorique	
	> 75%	0
	50-75%	1
	< 50%	2
	DLCO, % théorique	
	> 55%	0
36-55%	1	
≤ 35%	2	
	Non réalisable	3
Total possible des points		8

Mortalité prédite

Score ILD-GAP	1 an	2 ans	3 ans
0-1	3,1	6,6	10,2
2-3	8,8	18,0	26,9
4-5	18,2	35,0	49,2
>5	33,5	58,4	47,8

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

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

Etude observationnelle descriptive de l'épidémiologie des pneumopathies interstitielles diffuses à La Réunion

Résumé :

Introduction:

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) regroupent un grand nombre de pathologies dont l'épidémiologie peut différer selon les territoires en fonction de facteurs démographiques, ethniques ou environnementaux. Le but de notre étude est de décrire l'épidémiologie des PID chroniques sur l'île de La Réunion afin de déterminer s'il existe des spécificités locales en rapport avec ces différents facteurs afin de mieux orienter leur prise en charge.

Méthodes:

Les patients ont été recrutés de 11/2018 à 11/2019. L'objectif principal est d'estimer l'incidence et la prévalence des PID chroniques à la Réunion. Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques des patients. Les données ont été recueillies rétrospectivement, à la date d'inclusion définie par la date du 1^{er} scanner thoracique en faveur d'une PID, dans le dossier médical informatisé du CHU de La Réunion.

Résultats:

La prévalence globale des PID chroniques est de 38,72/100 000 hab. avec une incidence de 6,46/100 000 hab./an. La sarcoïdose représente 4% des cas de PID chroniques, tandis que les connectivites constituent la première cause de PID à la Réunion avec 36% des cas. On retrouve 7% de cas de pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), l'agent causal n'est identifié que dans un tiers des cas.

Conclusion:

La prévalence et l'incidence des PID chroniques est faible à La Réunion en comparaison avec la métropole. La sarcoïdose est très rare à La Réunion comparativement avec la France métropolitaine alors que les PID liées aux connectivites représentent la cause la plus fréquente. Des travaux sont nécessaires afin d'expliquer cette épidémiologie particulière ainsi que d'étudier les facteurs environnementaux à risque de PID spécifiques à La Réunion.

Discipline : Pneumologie

Mots-Clés : Pneumopathie interstitielle diffuses chroniques, prévalence, incidence, sarcoïdose

Descriptive observational study of the epidemiology of diffuse interstitial lung disease in Reunion

Abstract

Background:

Interstitial lung diseases (ILD) include many pathologies and their epidemiology can differ locally according to demographic, ethnic or environmental factors. The aim of our study is to describe epidemiology of chronic ILD in French Reunion Island to determine local specificities related to these factors to better guide their management.

Method:

Patients were recruited from 11/2018 to 11/2019. The main objective is to estimate the incidence and prevalence of chronic ILD in Reunion Island. The secondary objectives are to describe the characteristics of the patients. The data were collected retrospectively, on the date of inclusion defined by the date of the 1st chest CT scan in favor of ILD, in the computerized medical file of the Reunion University Hospital.

Results:

The overall prevalence of chronic ILD is 38.72/100 000 inhab. with an incidence of 6.46/100 000 inhab./year. Sarcoidosis represents 4% of chronic ILD cases, while connectivitis is the first cause of chronic ILD in Reunion with 36% of cases. We found 7% of hypersensitivity pneumonitis (HP), causal factor is identified in only one third of patients.

Conclusion:

The prevalence and incidence of chronic ILD is low compared to mainland France. Sarcoidosis is rare in Reunion Island whereas connectivitis is the most frequent of ILD etiology. A prospective work is needed to explain this epidemiology and to determine specific environmental factors for ILD in Reunion Island.

Discipline: Pneumology

Keywords: Chronic diffuse interstitial lung disease, prevalence, incidence, sarcoidosis