

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

GAILLET GEOFFREY
Né le 05/09/1983 à Clichy (92)

Présentée et soutenue publiquement le 26/09/2012

Pneumopathie organisée et reflux gastro-œsophagien :
une étude rétrospective sur une série de 48 patients.

Jury

Président de Jury : **Monsieur le Professeur Patrice DIOT**
Membres du jury : **Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE**
Monsieur le Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
Monsieur le Professeur Etienne LEMARIE
Monsieur le Docteur Olivier FAVELLE

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN
J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE
J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement

MM.	HUTEN Noël LABARTHE François LAFFON Marc	Chirurgie générale Pédiatrie Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves LARDY Hubert LASFARGUES Gérard LEBRANCHU Yvon LECOMTE Pierre LECOMTE Thierry LEMARIE Etienne LESCANNE Emmanuel LINASSIER Claude LORETTE Gérard MACHET Laurent MAILLOT François MARCHAND Michel MARRET Henri MULLEMAN Denis NIVET Hubert PAGES Jean-Christophe PAINAUD Gilles PATAT Frédéric PERROTIN Dominique PERROTIN Franck PISELLA Pierre-Jean QUENTIN Roland RICHARD-LENOBLE Dominique ROBIER Alain ROINGEARD Philippe ROSSET Philippe ROYERE Dominique	Urologie Chirurgie infantile Médecine et Santé au Travail Immunologie Endocrinologie et Maladies métaboliques Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Pneumologie Oto-Rhino-Laryngologie Cancérologie ; Radiothérapie Dermato-Vénérologie Dermato-Vénérologie Médecine Interne Chirurgie thoracique et cardiovasculaire Gynécologie et Obstétrique Rhumatologie Néphrologie Biochimie et biologie moléculaire Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique Biophysique et Médecine nucléaire Réanimation médicale ; médecine d'urgence Gynécologie et Obstétrique Ophtalmologie Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière Parasitologie et Mycologie Oto-Rhino-Laryngologie Biologie cellulaire Chirurgie orthopédique et traumatologique Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel SALAME Ephrem SALIBA Elie	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention Chirurgie digestive Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria SIRINELLI Dominique THOMAS-CASTELNAU Pierre TOUTAIN Annick VAILLANT Loïc VELUT Stéphane WATIER Hervé	Biophysique et Médecine Nucléaire Radiologie et Imagerie médicale Pédiatrie Génétique Dermato-Vénérologie Anatomie Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	ROBERT Jean	Médecine Générale
----	-------------	-------------------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239 Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole CHALON Sylvie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930 Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves GAUDRAY Patrick GOUILLEUX Fabrice	Chargé de Recherche CNRS – U 618 Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239 Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930 Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric LE PAPE Alain	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930 Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930 Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

**En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.**

**Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.**

**Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.**

**Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.**

**Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.**

Résumé

Introduction : Les étiologies des pneumopathies organisées (PO) peuvent être variées. Certains auteurs ont envisagé que le reflux gastroœsophagien (RGO) puisse être à l'origine de PO. Toutefois il existe peu de données dans la littérature qui étayent cette hypothèse. Notre hypothèse était qu'un RGO concomitant d'une PO s'accompagne d'une plus grande sévérité et d'une plus grande fréquence des rechutes. **Patients et méthodes :** Dans une étude rétrospective de 48 patients ayant une PO, nous avons comparé les caractéristiques cliniques, radiologiques et anatomopathologiques des patients connus pour avoir un RGO (n=20) et de ceux qui n'en avaient pas (n=28). **Résultats :** La prévalence du RGO dans notre population était de 42%. Les patients avec RGO se distinguaient par un caractère plus migrateur des opacités en tomodensitométrie, une PaO₂ plus basse en air ambiant, une cellularité plus importante au lavage broncho alvéolaire et surtout une rechute plus fréquente de la PO (14/20 rechutes dans le groupe RGO+ contre 11/28 dans le groupe RGO-). Il n'avait jamais été décrit auparavant que le RGO puisse être un facteur favorisant la rechute des PO. Les autres facteurs favorisant de rechutes (l'hypoxémie sévère, la modification du bilan hépatique, le délai à l'introduction des corticoïdes, la fibrose collagène en histologie et le caractère multifocal des opacités) n'étaient pas significativement différents entre nos deux groupes, éliminant ainsi le risque d'un facteur confondant. **Conclusion :** La PO associée à un RGO est plus sévère et rechute plus fréquemment. Des micro inhalations de liquide gastrique pourraient entraîner une inflammation bronchique et alvéolaire qui favoriserait la PO et la rechute. Même si d'autres études sont nécessaires pour étayer ces résultats, il semble raisonnable de rechercher le RGO en cas de PO et de le traiter.

Remerciements

A monsieur le Professeur Diot, chef de service de Pneumologie au CHU de Tours, directeur de thèse et président du jury de thèse.

Je tiens à vous remercier à bien des égards :

Vous m'avez proposé ce sujet, puis m'avez encadré tout au long de ce travail passionnant.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de devenir président de mon jury de thèse.

Votre esprit d'analyse et de synthèse m'a été indispensable dans la rédaction de mon manuscrit.

Vous avez pris énormément de temps pour m'aider dans ce projet et vos corrections extrêmement pertinentes ont permis de donner vie à ce travail.

Vous avez défendu ma demande de poste d'assistant en allergologie, me permettant de poursuivre ma formation au CHU de Tours.

J'ai eu, par ailleurs, la chance d'apprendre la pneumologie à vos côtés au cours de ces 4 années.

Voyez dans cette thèse ma sincère reconnaissance.

A monsieur le Professeur Lecomte, professeur en gastroentérologie.

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger de mon travail.

Ce travail met en exergue la nécessité de prendre en charge nos patients de façon transversale et la nécessité, parfois sous-évaluée par les pneumologues, de l'expertise d'un gastroentérologue dans notre pratique.

Veillez recevoir la marque de mon profond respect.

A monsieur le Professeur Marchand-Adam, professeur en pneumologie.

J'ai eu l'immense honneur de débiter mon internat de pneumologie à tes côtés.

Tu m'as fait profiter de ton enseignement et de ta sagesse, de ton humour et de ta rigueur.

Ta disponibilité et ton aisance sont pour moi un modèle.

J'ai toujours porté beaucoup d'attention à tes remarques et à tes conseils.

Je te remercie pour le soutien que tu m'as apporté tout au long de mon internat, et du cours théorique que tu m'as donné sur les statistiques qui m'a permis de finir ce travail.

A monsieur le Professeur Lemarié, professeur en pneumologie.

Je vous remercie d'avoir pu vous rendre disponible aujourd'hui pour juger mon travail.

J'ai pu apprécier pendant ces 4 années votre gentillesse et votre humour, et bénéficier de votre enseignement au cours des réunions d'oncologie thoracique hebdomadaires du service.

Je vous remercie pour votre écoute et votre patience.

A monsieur le Docteur Favelle, radiologue spécialisé dans l'imagerie thoracique.

J'ai eu le plaisir d'approfondir mes connaissances radiologiques en passant « de l'autre côté de l'écran » à tes côtés.

Ce semestre en immersion au cœur de l'imagerie n'aurait pas été le même sans ta bonne humeur permanente et ta rigueur dans le travail.

Tu m'as fait l'honneur de mettre au service de ce travail ton expertise pointu.

Tu as relu sans rechigner toutes les imageries dont nous disposions pour ces 48 patients, et tu as fait de ce travail titanesque, qui aurait pu être extrêmement redondant, un moment de formation très agréable et amusant.

Je garde grâce à toi un souvenir passionnant de la découverte de l'imagerie thoracique et de bien d'autres domaines de la radiologie.

A tout le service de Pneumologie du CHU de Tours, j'ai vécu 4 années formidables entouré d'une équipe extrêmement compétentes.

A monsieur le Docteur Carre, vous m'avez accompagné au cours de mon internat avec le sourire et la bonne humeur qui vous caractérisent. Je vous remercie de m'avoir fait bénéficier de votre expérience, et j'attends avec impatience de poursuivre ma collaboration avec vous au sein de l'unité transversale d'allergologie.

A monsieur le Docteur Guillemineault, tu m'as aidé et conseillé tout au long de mon internat. Je te remercie pour ton soutien, tes remarques, et pour ce logiciel d'analyse statistique sans lequel je n'aurais pu travailler.

A madame le Docteur Henriet, tu m'as encadré au cours de ces 4 années en salle, en fibroscopie, en salle de drainage. Je te remercie pour ta patience et tes conseils.

A madame le Docteur Mankikian, travailler avec toi a été un plaisir, en tant que co interne puis en tant que subordonné. Tu m'as appris à être plus patient en médecine et à garder mon « self control », un peu comme toi. J'ai apprécié tes remarques et leurs pertinences.

A monsieur le Dr Magro, merci de m'avoir encadré en hôpital de semaine et pour tes conseils sur la prise en charge des patients souffrant d'HTAP et d'insuffisance respiratoire chronique ventilés. J'ai pu terminer ma thèse pendant ce semestre également grâce à toi.

A mes collègues seniors en Pneumologie, pour m'avoir accompagné et formé au cours de ces quatre années :
Dr Delphine Carmier, Dr Eric Pichon, Dr Eric Boissinot, Dr David Marquette.

A mes collègues internes, pour tous les bons moments passés ensemble et les « galères » occasionnels :
Claire Lethrone, Julie Chamard, Céline Tossier, Bruno Diot, Thomas Flament, Clairelyne Dupin, Mada Ghanem, Maud Russier, Anne-laure Mounayar.

A mon épouse, Lila Ghouti-Terki, tu m'as supporté au cours de tout notre internat et déjà avant au cours de notre externat. Nous avons travaillé ensemble et avancé ensemble. Merci pour ton soutien, tes conseils, ta joie de vivre et ton indéfectible amour.

A mes parents, Aline et Patrick Gaillet, merci d'avoir relu mon travail, de m'avoir accompagné depuis mes premiers pas jusqu'à aujourd'hui.

A mes grands-parents, merci à tous les quatre d'avoir participé à faire de moi celui que je suis. Je sais que vous auriez aimé être présent aujourd'hui.

Pneumopathie organisée et reflux gastro-œsophagien : une étude rétrospective sur une série de 48 patients.

G. GAILLET¹, O. FAVELLE², A. DE MURET³, E. LEMARIE¹⁻⁴, T. LECOMTE⁵,
S. MARCHAND-ADAM¹⁻⁴, P. DIOT¹⁻⁴

¹ Service de pneumologie et explorations fonctionnelles respiratoires, CHRU Tours, France,

² Service de radiologie et neuro-radiologie, CHRU Tours, France,

³ Service d'anatomopathologie, CHRU Tours, France,

⁴ Centre d'études des pathologies respiratoires Inserm U 1100 / EA 6305, Faculté de médecine, Université François Rabelais, Tours, France,

⁵ Service de gastro-entérologie et hépatologie, CHRU Tours, France.

Auteur correspondant: Pr Patrice DIOT, Service de Pneumologie et explorations fonctionnelles respiratoires, Hôpital Bretonneau, 2 boulevard Tonnellé, 37044, Tours Cedex, France;

E-mail: diot@med.univ-tours.fr ; FAX: +33 2 4747 3882 ; Phone: +33 2 4747 9832

Résumé

Introduction : Les étiologies des pneumopathies organisées (PO) peuvent être variées. Certains auteurs ont envisagé que le reflux gastroœsophagien (RGO) puisse être à l'origine de PO. Toutefois il existe peu de données dans la littérature qui étayent cette hypothèse. Notre hypothèse était qu'un RGO concomitant d'une PO s'accompagne d'une plus grande sévérité et d'une plus grande fréquence des rechutes. **Patients et méthodes :** Dans une étude rétrospective de 48 patients ayant une PO, nous avons comparé les caractéristiques cliniques, radiologiques et anatomopathologiques des patients connus pour avoir un RGO (n=20) et de ceux qui n'en avaient pas (n=28). **Résultats :** La prévalence du RGO dans notre population était de 42%. Les patients avec RGO se distinguaient par un caractère plus migrateur des opacités en tomodensitométrie, une PaO₂ plus basse en air ambiant, une cellularité plus importante au lavage broncho alvéolaire et surtout une rechute plus fréquente de la PO (14/20 rechutes dans le groupe RGO+ contre 11/28 dans le groupe RGO-). Il n'avait jamais été décrit auparavant que le RGO puisse être un facteur favorisant la rechute des PO. Les autres facteurs favorisant de rechutes (l'hypoxémie sévère, la modification du bilan hépatique, le délai à l'introduction des corticoïdes, la fibrose collagène en histologie et le caractère multifocal des opacités) n'étaient pas significativement différents entre nos deux groupes, éliminant ainsi le risque d'un facteur confondant. **Conclusion :** La PO associée à un RGO est plus sévère et rechute plus fréquemment. Des micro inhalations de liquide gastrique pourraient entraîner une inflammation bronchique et alvéolaire qui favoriserait la PO et la rechute. Même si d'autres études sont nécessaires pour étayer ces résultats, il semble raisonnable de rechercher le RGO en cas de PO et de le traiter.

Organizing pneumoniae and gastroesophageal reflux: a retrospective study in a series of 48 patients.

Abstract

Introduction : Organizing pneumonia (OP) can be secondary to many causes. Some author had suggested that the gastroesophageal reflux disease (GERD) may cause OP. However this theory is not supported by evidence in literature. We believe that OP with GERD is more severe and is complicated by more frequent relapse. **Patients & methods :** In a retrospective study on 48 patients suffering from OP, we compared clinical, radiological and histological characteristics in two groups of patients : one group formed by the patients with GERD (n=20) and one group by the patients without GERD (n=28). **Results :** Prevalence of GERD in our population was 42%. OP with GERD was significantly different from other patients : alveolar opacities were more migratory in CT, hypoxemia was more important, BAL cellularity was greater and relapse was more frequent (GERD+ 14/20 VS GERD- 11/28). GERD was not known as a cause of relapse in OP. Other well-known predictive factors of relapse (severe hypoxemia, higher level of hepatics enzyme, diagnostic delay, collagen fibrosis and multifocal opacities) were not different between the two groups. **Conclusion :** OP with GERD is more severe and relapse more often. Micro inhalations of gastric secretion might be responsible of lung inflammation that would lead to OP and relapse. Other studies are required to confirm these results but we recommend to search for GERD in OP and to treat it if found.

Mots clefs / Key words:

Organizing pneumonia, gastroesophageal reflux, relapse

Abréviations :

ANCA = anticorps anti cytoplasme des polynucléaire neutrophiles
BO = bronchiolite oblitérante
BOOP = bronchiolite oblitérante avec pneumonie en voie d'organisation
CPT = capacité pulmonaire totale
CRP = c reactive protein
CT = corticothérapie
CV = capacité vitale
CVF = capacité vitale forcée
DLCO = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
EFR = explorations fonctionnelles respiratoires
EOGD = endoscopie œsogastroduodénale
ETT = échocardiographie trans-thoracique
FAN = facteur anti-nucléaire
FPI = fibrose pulmonaire idiopathique
FR = facteur rhumatoïde
GERMOP = Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires
GDS = gaz du sang artériel
HH = hernie hiatale
IMC = indice de masse corporel
IPP = inhibiteur de la pompe à proton
KCO = DLCO/volume alvéolaire
LBA = lavage broncho-alvéolaire
LED = lupus érythémateux disséminé
MMRC = modified medical research council
NYHA = new-york heart associaiton
PaO₂ = pression partielle sanguine en oxygène
PaCO₂ = pression partielle sanguine en gaz carbonique
PNEo = polynucléaire éosinophile
PHS = pneumopathie d'hypersensibilité
PINS = pneumopathie interstitielle non spécifique
PO = pneumopathie organisée
POC = pneumopathie organisée cryptogénique
PNN = polynucléaire neutrophile
RGO = reflux gastro-oesophagien
TDM = tomodensitométrie
TVO = trouble ventilatoire obstructif
TVR = trouble ventilatoires restrictif
VEMS = volume expiratoire maximum à la 1er seconde

Abbreviations :

BAL = bronchial alveolar lavage

CT = computerized tomography

GERD = gastroesophageal reflux disease

OP = organizing pneumoniae

Introduction

La pneumopathie organisée (PO) est une affection pulmonaire rare dont la prévalence exacte est inconnue (1,2). Elle est diagnostiquée sur un faisceau d'arguments radio-anatomocliniques, car elle associe des signes non spécifiques et fréquemment retrouvés dans la pratique courante du pneumologue (1,3,4).

De nombreuses causes peuvent entraîner une PO (5,6) : infectieuses (1,7), post radiques (8), médicamenteuses (bétabloquant, lamivudine, zidovudine, bléomycine, statines...) (1), post allogreffe de moelle osseuse ou post transplantation pulmonaire (1), secondaire à une inhalation d'irritants respiratoires (acramin, paraquat, cocaïne, benzalkonium, épices...) (1), secondaires à une maladie de système (dans le cadre des myosites inflammatoires, d'une polyarthrite rhumatoïde (9), d'un lupus érythémateux disséminé (LED) (10), d'un syndrome de Goujerot Sjögren (11), des maladies inflammatoires du tubes digestif...), secondaires à une hémopathie ou un cancer solide notamment le cancer broncho pulmonaire (1). Lorsqu'il n'existe pas de cause retrouvée, on parle de PO cryptogénétique (POC) (7,12).

Parmi ces causes variées, certains auteurs ont évoqué la possibilité que le reflux gastro-oesophagien (RGO) puisse entraîner des PO (1,13–15). Le RGO est fréquent dans la population générale (prévalence : 20-30%) (16–19). Il est souvent asymptomatique (17,20–22) et est connu pour être associé à de nombreuses atteintes pulmonaires (16,23–25), notamment l'asthme (16,25,26), les dilatations des bronches (DDB) (25), la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (27–30). Toutefois, il existe très peu d'arguments dans la littérature pour établir un lien de causalité entre RGO et PO (1,13,31,32). La PO se caractérise également par une réponse parfois spectaculaire aux corticoïdes, mais aussi par des rechutes fréquentes parfois à l'arrêt des corticoïdes ou à leur décroissance (6,33). Les facteurs de

risque de rechute ont été peu étudiés : l'hypoxémie sévère initiale (34) et une fibrose interstitielle en anatomopathologie (35) semblent être prédictifs d'une rechute, l'augmentation du nombre de rechutes en cas de cholestase ou de retard à la mise en place des corticoïdes est controversée (36,37). Le RGO n'a jamais été évoqué comme facteur du risque de rechute d'une PO.

Notre étude rétrospective a porté sur 48 observations de PO, recueillies au CHRU de Tours entre 1995 et 2012, qui ont été réparties en deux groupes : un groupe chez qui un RGO était connu au moment de la survenue de la PO (groupe RGO+ = 20 patients), et un second groupe chez qui aucun symptôme de RGO n'était rapporté (groupe RGO- = 28 patients). L'objectif de l'étude était de vérifier l'hypothèse tirée de notre pratique clinique, que les PO associées à un RGO se distinguent par leur sévérité et par un risque de rechutes plus élevé.

Patients et méthodes

Critères de sélection des dossiers et de validation du diagnostic de PO :

Nous avons recherché les PO grâce au codage des actes des patients hospitalisés et vus en consultation entre 1995 et 2012 dans le service de Pneumologie. Le thesaurus diagnostic de la CCAM (CIM10) ne comportant pas de codage spécifique pour la PO, les codages des bronchiolites oblitérantes (BO) (J4490 et J4492) et des pneumopathies interstitielles sans précision (J848) ont été recherchés.

Cent trente-six dossiers ont été identifiés puis analysés pour sélectionner les PO. La pertinence du diagnostic de PO a été réévaluée a posteriori, et ont été retenus les dossiers pour lesquels les critères suivants étaient effectivement réunis :

- Cliniquement : l'association de deux ou plus des symptômes suivants : une fièvre > 37,5°C, une toux, une dyspnée ou une asthénie associé à des crépitations auscultatoires uni ou bilatéraux. L'évolution des symptômes devait nécessairement comporter un ou plus des critères suivant : l'échec des antibiotiques, l'évolution clinique trainante, la cortico-sensibilité, une rechute clinique à la décroissance des corticoïdes, une guérison spontanée (38,39).
- En imagerie : des opacités alvéolaires (allant du verre dépoli à la condensation en tomodensitométrie) de topographie préférentiellement inférieure et périphérique, uniques ou multiples et surtout migratrices. L'évolution des images devait nécessairement comporter un ou plus des critères suivant : l'échec des antibiotiques, l'évolution radiologique trainante, la grande cortico-sensibilité des images, une rechute radiologique à la décroissance des corticoïdes, une éventuelle guérison spontanée. Une double lecture des images tomodensitométriques a été réalisée afin de vérifier la conformité des images avec les critères diagnostiques cités dans la littérature (40).
- En anatomopathologie, le diagnostic de PO était confirmé par des bourgeons conjonctifs endoalvéolaires, s'il n'existait pas d'autres anomalies. En effet si d'autres motifs histologiques spécifiques existaient (notamment évocateurs d'une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), d'une granulomatose de Wegener, d'une pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), d'une néoplasie) le diagnostic de PO n'était pas retenu (1,33,41).

Au terme de l'analyse des dossiers, 56 cas de PO répondant à ces critères cliniques et radiologiques, ont été retenus. Les 80 dossiers non retenus étaient soit des BO, soit d'autres pneumopathies infiltrantes (figure 1). Sur les 56 dossiers, 8 ont été écartés en raison d'un manque de données (examen clinique initial, biologie ou imagerie, manquant dans le dossier...). Les cas de PO ont été classés en 3 catégories, « PO certaines », « PO probables », « PO possibles ». La PO était classé « certaine », si l'ensemble des critères typiques de PO, cliniques, radiologiques et anatomopathologiques étaient réunis. La PO était classée « probable », si l'ensemble des critères typiques de PO, cliniques et radiologiques étaient réunis, mais sans preuve anatomo-pathologique. La PO était classée « possible » s'il existait des atypies, mais que le tableau radio-clinique restait compatible avec une PO.

Seize PO ont été considérées comme certaines avec une preuve anatomopathologique obtenue par biopsie chirurgicale dans 15 cas et par biopsie trans-pariétale sous TDM dans 1 cas. Vingt PO ont été classées comme probables, et 12 comme possibles.

Diagnostic étiologique de la PO :

Dans chaque dossier ont été recherchées les données suivantes : bilan infectieux, bilan immunologique, recherche de signes cliniques de maladie de système, d'hémopathie ou de cancer solide, recherche d'une radiothérapie, de la prise de médicaments connus pour donner des PO, recherche d'antécédent médicaux et d'une exposition à des irritants inhalés. Si un agent infectieux était mis en évidence au début de l'histoire de la PO, il était conclu à une PO post infectieuse. Si une auto immunité en rapport avec des signes cliniques de maladie de système connue pour donner des PO était retrouvée, il était conclu à une PO secondaire à cette

maladie de système. Si une radiothérapie, comprenant dans le champ d'irradiation le thorax, avait été réalisée avant la PO, il était conclu à une PO post radique. Avant de retenir le diagnostic de PO médicamenteuse, il était vérifié : qu'aucune autre cause de PO n'était retrouvée, que le médicament suspecté était connu pour donner des PO (à l'aide du site internet « Pneumotox »), qu'il avait été pris avant le début de l'histoire clinique de la PO, et qu'après son interruption au cours de la PO la pathologie n'avait pas récidivé. Si la PO avait guéri alors que le médicament n'avait pas été arrêté ou qu'il n'y avait pas de rechute alors que le médicament était poursuivi, il n'était pas conclu à une PO médicamenteuse. Si une autre cause donnant des PO et compatible avec le déroulement de l'histoire clinique du patient était retrouvée, il était conclu à une PO secondaire. En l'absence d'une cause retrouvée, il était conclu à une POC. Les causes de PO secondaires de nos patients sont présentées figure 3.

Le diagnostic de RGO :

Pour chaque patient était vérifié si le RGO avait été recherché cliniquement ou par des examens complémentaires et si un traitement par inhibiteur de la pompe à proton (IPP) avait été prescrit antérieurement à la PO. Il était vérifié systématiquement sur les imageries si une hernie hiatale ou une distension œsophagienne était présente.

Le diagnostic de RGO était retenu sur des critères cliniques évocateurs : pyrosis, toux chronique, éructations, dysphagie, symptômes supra glottiques, associés à une réponse au traitement par IPP ; et confirmé par les éventuels examens paracliniques réalisés : endoscopie œsogastroduodénale (EOGD), pHmétrie, manométrie œsophagienne. A l'endoscopie œsogastroduodénale (EOGD), la présence d'une hernie hiatale ou d'une œsophagite signait le diagnostic. A la pHmétrie des 24h, la présence de reflux acide ($\text{pH} < 4$ pendant plus de 10

secondes) supérieur à 5% du temps signait le diagnostic. A la manométrie une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage signait le diagnostic (42).

Caractéristiques cliniques des patients :

Pour chaque patient, différents paramètres étaient recueillis (tableau 1 et 1 bis) : des données cliniques (sexe, âge au diagnostic, antécédents, exposition à des irritants respiratoires, tabagisme, symptômes de RGO, traitements antérieurs, traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP), caractéristiques cliniques de la PO, latéralité de l'atteinte, antibiothérapie, corticothérapie, rechutes, signes de maladie de systèmes...), des données fonctionnelles (résultats des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), des gaz du sang artériel (GDS)...), des données biologiques (biochimie, hématologie, immunologie, microbiologie...) des données endoscopiques (fibroscopie bronchique, lavage broncho alvéolaire (LBA), endoscopie œsogastroduodénale (EOGD) et autres explorations du RGO (pHmétrie, impédancemétrie, manométrie)...), des données radiologiques (radiographie thoracique, tomodensitométrie à rayons X du thorax...), et des données histologiques si une biopsie avait été réalisée.

Analyse statistique :

Une analyse des données recueillies pour la population globale a été effectuée (tableau 1 et 1 bis), puis les patients ont été répartis en deux groupes (figure 2) :

- Groupe RGO+ : les patients qui présentaient des symptômes cliniques de RGO ou des critères para cliniques faisant porter le diagnostic de RGO (n=20). Dans ce groupe le

RGO avait été documenté par des examens complémentaires dans 13 cas. Quatre pHmétries, 1 manométrie, 1 impédancemétrie œsophagienne (RGO persistant malgré un IPP), 12 EOGD (5 œsophagites et 7 hernies hiatales) ont été réalisées chez ces 13 patients.

- Groupe RGO- : les patients qui n'avaient aucun argument pour un RGO (n=28). Dans ce groupe, 2 patients avaient bénéficié d'une exploration éliminant le RGO. Une pHmétrie, 1 manométrie et 2 EOGD ont été réalisées chez ces deux patients.

Une analyse statistique a été réalisée pour comparer ces deux groupes à partir des données recueillies (tableau 2, 2 bis et 2 ter).

Pour les données qualitatives, un test du Chi 2 a été réalisé lorsque les effectifs étaient supérieurs à 5, et un test de Fischer exact pour les moindres effectifs. Pour les données quantitatives, un test de Mann Whitney était réalisé. Les résultats des tests statistiques (p) figurent dans les tableaux 2, 2 bis et 2 ter.

Une différence entre les deux groupes était considérée comme significative si p était inférieur à 5%.

Résultats

La prévalence du RGO dans cette étude rétrospective était de 42% (20/48).

Le groupe RGO+ (n=20) se composait de 12 hommes et de 8 femmes, l'âge moyen était de 67 ans (32 à 88 ans), 10 sujets avaient eu ou avaient encore une consommation tabagique.

Le groupe RGO- (n=28) se composait de 16 hommes et de 12 femmes, l'âge moyen était de 62 ans (34 à 82 ans), 14 sujets avaient eu ou avaient encore une consommation tabagique.

Le RGO avait été recherché cliniquement plus fréquemment dans le groupe RGO+ (100%) que dans le groupe RGO- (75%) $p=0.03$. Il y avait plus de patients sous IPP dans le groupe RGO+ (groupe RGO+= 10, groupe RGO-= 4) $p=0.007$. Aucun patient n'avait été mis sous IPP après le diagnostic de PO. Les caractéristiques des deux groupes (RGO+ et RGO-) sont résumées dans le tableau 2, 2 bis et 2 ter.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes quant aux caractéristiques cliniques de la PO : L'installation des symptômes semblait plus lente dans le groupe RGO+ (57 jours contre 26.6 jours dans le groupe RGO-) mais sans différence significative ($p=0.25$). Il y avait autant de patients avec un délai diagnostique supérieur à 4 mois dans les deux groupes. Aucune différence sur la dyspnée, la fièvre, l'auscultation pulmonaire, l'hypoxie mesurée avec l'oxymètre de pouls en air ambiant, la fréquence respiratoire et l'asthénie n'a été mise en évidence.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes quant à l'exposition à des irritants respiratoires (groupe RGO+= 6 ; groupe RGO-= 3), une radiothérapie antérieure (groupe RGO+= 1 ; groupe RGO-= 2), l'identification d'une cause à la PO (groupe RGO+= 11 POC et 9 PO secondaires ; groupe RGO-= 16 POC et 12 PO secondaires), le niveau de probabilité diagnostic de la PO (certaine : groupe RGO+= 4 ; groupe RGO-= 12, probable : groupe RGO+= 9 ; groupe RGO-= 11, possible : groupe RGO+= 7 ; groupe RGO-= 5).

Biologiquement, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes, notamment sur l'éosinophilie, la CRP, l'élévation des enzymes hépatiques, la microbiologie.

En imagerie, la présentation radiologique était comparable, sans aucune différence significative. La PO était aussi souvent bilatérale dans le groupe RGO+ et dans le groupe RGO-. L'atteinte ne prédominait pas à droite dans le groupe RGO+ (1 patient dans ce groupe

contre 2 dans le groupe RGO-). La hernie hiatale n'était visible chez aucun patient à la radiographie standard et il n'y avait pas significativement plus de hernie hiatale visible en TDM dans le groupe RGO+ (6/20 contre 4/28 dans le groupe RGO-).

Il y avait significativement plus de patients dans le groupe RGO+, qui avaient reçu un traitement connu pour donner des PO (groupe RGO+= 9 ; groupe RGO-= 2 ; $p=0.004$). Ces traitements ont été arrêtés après que le diagnostic de PO a été établi chez 6 patients sur 9 dans le groupe RGO+ et chez 2 patients sur 2 dans le groupe RGO-. Dans le groupe RGO+, l'imputabilité du médicament n'a été retenue que chez 1 des 9 patients (PO post bétabloquant). Concernant 3 patients, l'étiologie retenue a été : une PR pour 1 patient, une infection (staphylocoque, entérobactérie) pour 2 patients. Pour 3 patients, l'arrêt du traitement imputable n'a pas empêché les récurrences et il a été conclu à une POC. Pour 2 patients la PO a guéri sans que le traitement imputable ne soit arrêté et sans rechutes par la suite, il a été conclu à une POC. Dans le groupe RGO-, la PO d'un des deux patients a été attribuée au médicament (amiodarone) et celle de l'autre patient à la radiothérapie.

L'aspect tomодensitométrique était similaire entre les deux groupes ; mais le caractère migrateur était plus fréquent dans le groupe RGO+ (groupe RGO+= 18/20 et groupe RGO-= 15/28, $p=0.01$).

Les patients du groupe RGO+ avaient une PaO_2 en air ambiant à la prise en charge, mesurée sur les gaz du sang artériel, plus basse (57.1 mmHg) que les patients du groupe RGO- (68.7 mmHg) $p=0.02$ (figure 4). Toutefois, le nombre de patients ayant une $\text{PO}_2 < 55$ mmHg était comparable dans les deux groupes ($p=0.49$).

La capacité vitale (CV) était plus basse chez les patients du groupe RGO- (groupe RGO+= 99%, groupe RGO-= 80%) $p=0.045$ (figure 5). Le volume expiré maximal à la 1^{er} minute (VEMS) était également plus bas dans le groupe RGO- mais de façon non significative (groupe RGO+= 94.5%, groupe RGO-= 76.8%) $p=0.10$. Il n'y avait pas d'autre différence significative entre les deux groupes quant à la fonction respiratoire (rapport de Tiffeneau=VEMS/CV, capacité pulmonaire totale (CPT), transfert du monoxyde de carbone (DLCO) et DLCO/volume alvéolaire). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur le nombre de patient avec un rapport de Tiffeneau < 70% (3/20 et 5/28, $p=1$) et le nombre de patients avec une CPT < 80% (3/20 et 10/28, $p=0.091$).

L'exploration par endoscopie bronchique avait été conduite de façon comparable entre les deux groupes. En cytologie, les résultats étaient comparables entre les deux groupes. Le patient chez qui des aliments avaient été retrouvés sur l'aspiration bronchique était dans le groupe RGO+.

Au LBA, la cellularité était significativement plus élevée dans le groupe RGO+ (410 cellules /mm³) que dans le groupe RGO- (166 cellules /mm³) $p=0.02$ (figure 6 et 6 bis). La formule du lavage alvéolaire ne différait pas d'un groupe à l'autre, avec une formule panachée dans tous les cas.

En histologie, aucune différence n'existait entre les deux groupes notamment sur les bourgeons de granulations endo-alvéolaires (4/4 et 12/14, $p=1$) et sur la fibrose collagène (1/4 et 4/14, $p=1$).

Les patients du groupe RGO+ et RGO- n'ont pas été traités différemment. Il n'existait pas de différence significative concernant la prise d'antibiotique ou leur efficacité, la corticothérapie, son efficacité ou son délai d'efficacité. La dose cumulée de corticoïdes ne différait pas entre

le groupe RGO+ (3667 mg d'équivalent prednisone) et le groupe RGO- (3797 mg d'équivalent prednisone) $p=0.28$, et la durée moyenne de traitement était similaire entre les deux groupes (3.9 mois et 4.1 mois, $p=0.59$).

Le nombre de patients ayant rechuté après la PO était significativement plus important dans le groupe RGO+ (70%) que dans le groupe RGO- (39.2%) $p=0.03$ (figure 7). Le délai de rechute entre les deux groupes était comparable (groupe RGO+= 6.5 mois ; groupe RGO-= 5 mois) $p=0.36$ (tableau 2 ter). Dans le groupe RGO+ ($n=20$), les patients sous IPP pour lesquels les IPP étaient efficaces sur les symptômes (groupe IPP+, $n=4$) ne présentaient pas moins de rechutes (nombre de rechuteur du groupe IPP+ = 2) que les patients qui n'avaient pas eu d'IPP ou pour lesquels les symptômes persistaient malgré les IPP (groupe IPP-, $n=16$; nombre de rechuteurs du groupe IPP- = 12) $p=0.54$.

Discussion

Cette étude rétrospective de 48 cas de PO confirme notre hypothèse que les PO associées à un RGO se distinguent sur des critères que l'on peut qualifier globalement de sévérité, à savoir un caractère migrateur des opacités TDM plus fréquent, une hypoxémie et une cellularité au LBA significativement plus marquées, et des récurrences significativement plus fréquentes également.

Les limites de notre étude sont liées à son caractère rétrospectif. Le diagnostic de RGO n'avait été documenté par des examens complémentaires dans le groupe RGO+ que chez 13 des 20 patients. Toutefois, il est admis aujourd'hui que le diagnostic clinique suffit en cas de symptômes typiques de RGO pour démarrer un traitement par IPP (17,20,43–45). Il n'y a

d'ailleurs jamais eu à notre connaissance d'étude prospective dans la PO, dans laquelle une exploration systématique du RGO ait été effectuée pour évaluer la prévalence du reflux et son éventuelle implication dans la survenue ou le pronostic de la PO. Notre étude n'avait pas pour objectif d'aborder ces questions, mais il est notable que la prévalence du RGO dans notre population est plus importante que celle du RGO dans la population générale, qui n'atteint que 30% au maximum selon les études (16,17,22).

De même, les patients classés dans le groupe RGO- n'avaient pas tous bénéficié d'un interrogatoire systématique et rigoureux à la recherche des symptômes de RGO. En particulier, pour sept patients classés dans ce groupe, il n'y avait pas de notion de RGO dans le dossier, mais il n'était pas clairement tracé qu'un interrogatoire spécifique à la recherche du RGO avait été effectué. Ces 7 cas se répartissaient en : 4 POC, 1 PO post radique, 1 PO post infectieuse, 1 PO post amiodarone. Même en retirant ces 7 patients du groupe RGO-, les différences observées entre le groupe RGO+ et le groupe RGO- en termes de caractère migrateur des opacités, d'hypoxémie, de cellularité au LBA, et de nombre de récurrences, restent statistiquement significatives (tableau 3). En revanche, les différences entre les deux groupes en terme de CV, ne sont alors plus significatives. Ainsi, ce résultat pour lequel nous n'avons pas d'explication, apparaît comme le moins robuste.

Enfin, le diagnostic de PO n'a été étayé par un examen anatomopathologique que dans un tiers des cas (16 patients), mais la sélection des cas, sur les critères proposés dans la littérature (1,3,5), a fait suite à une analyse radio-clinique rigoureuse (40) et pluridisciplinaire.

Les deux groupes étaient comparables sur l'ensemble des paramètres cliniques. Les patients du groupe RGO+ avaient été significativement plus souvent exposés à des médicaments pneumo toxiques, mais l'imputabilité de ces traitements n'a été retenue sur les critères

pharmacologiques que dans 1 cas pour chacun des groupes, éliminant ainsi le risque d'un facteur confondant.

Les différences observées entre les deux groupes, RGO+ et RGO-, évoquent le rôle possible du RGO dans la diffusion et l'entretien de la réaction inflammatoire du poumon. Ainsi, le fait que les opacités pulmonaires soient plus migratrices pourrait être lié à l'effet des variations positionnelles au cours du sommeil, et à leurs conséquences sur l'extension de l'agression chimique de l'épithélium bronchique et des alvéoles par le liquide gastrique acide. Le rôle de la position dans laquelle le sujet dort sur la topographie des lésions pulmonaire a déjà été évoqué chez un patient souffrant de RGO. Barnes et al. avaient mis en évidence des lésions unilatérales de PO chez un patient qui préférait dormir sur le côté atteint (32).

L'hypoxémie significativement plus marquée chez les patients ayant un RGO va dans le sens d'une plus grande sévérité de la PO. L'hypoxémie pourrait être la conséquence du caractère plus fréquemment migrateur des lésions pulmonaire, et d'une plus grande diffusion des lésions. Malgré cette hypoxémie plus marquée dans le groupe RGO+, tous les patients ont répondu à la CT, quel que soit le groupe. De plus, le nombre de patient dans les deux groupes avec une PaO₂ inférieure à 55 mmHg n'était pas significativement différent.

L'hyper cellularité du LBA significativement plus importante dans le groupe RGO+ est aussi un argument en faveur d'une réaction inflammatoire particulièrement marquée en réponse à l'agression acide de l'épithélium bronchique par les sécrétions gastrique.

Dans un case report décrivant une PO attribuée à un RGO sur hernie hiatale, la cellularité était également très élevée à 850 cellules /mm³ (15).

Notre étude confirme également que les rechutes sont plus fréquentes dans le groupe RGO+.

La rechute est une des caractéristiques cliniques spécifiques de la PO. Elle survient le plus souvent à la décroissance ou à l'arrêt de la corticothérapie (CT) (1,12), mais les facteurs la favorisant ont été très peu étudiés (34–37), et l'hypothèse d'un lien possible avec le RGO jamais soulevée à notre connaissance..

Watanabe et al. ont mis en évidence, dans une étude sur 18 cas de PO prouvées en anatomopathologie, que la PaO₂ des sujets qui présentaient une rechute (55mmHg) était significativement plus basse que celle des sujets ne rechutant pas (78mmHg) (34). Dans notre série, les patients du groupe RGO+ avaient une PaO₂ plus basse au moment du diagnostic que les patients du groupe RGO-. Mais si l'on s'intéresse aux patients rechuteurs (n=25), la PaO₂ moyenne (66 mmHg) était discrètement plus haute que celle des patients sans rechute (n=23, 60 mmHg) sans toutefois que la différence soit significative ($p=0.47$) (tableau 4). On peut donc affirmer que l'hypoxémie n'est pas un facteur confondant nous empêchant d'interpréter le plus grand nombre de rechutes dans le groupe RGO+.

Lazor et le GERMOP ont étudié les facteurs favorisant de récurrences de POC, prouvées anatomopathologiquement, dans une étude portant sur 48 patients (36). Ils ont mis en évidence qu'une cytolysse et une cholestase, et que le délai diagnostique et le retard à la mise en place de la corticothérapie étaient plus fréquents dans le groupe des sujets rechuteurs. Ces résultats sont en contradiction avec les observations de Watanabe et al (34) et avec les nôtres. Par ailleurs, contrairement à nos résultats, la cellularité au LBA et la rapidité de disparition des opacités radiologiques n'étaient pas différents entre les deux groupes. Enfin, dans l'étude de Lazor, le RGO n'était pas recherché.

Perrin et al. ont mis en évidence, dans une étude de 6 patients présentant une POC prouvée en anatomopathologie, que la fibrose collagène siégeant dans l'interstitium était significativement plus présente chez les patients qui avaient rechuté (35). Dans notre étude,

les patients des deux groupes ayant fait l'objet d'un examen anatomo pathologique ne présentaient pas de différences significatives, quant à l'existence d'une fibrose collagène.

Enfin, Barroso et al. ont étudié 33 cas de POC prouvées histologiquement dans une étude rétrospective sur 19 ans. Ils ont mis en évidence que la rechute était plus fréquente en cas de taux des enzymes hépatiques bas et d'opacité multifocales, et qu'il y avait une tendance à la rechute en cas de CT plus courte et de guérison radiologique rapide (37). Le RGO n'était pas étudié dans leur étude. Dans notre étude les patients des deux groupes ne présentaient pas de différences sur la durée de la CT et le caractère multifocal des lésions en imagerie.

Conclusion

La PO lorsqu'elle s'accompagne d'un RGO est caractérisée par des opacités radiologiques plus migratrices, une PaO₂ plus basse à la prise en charge, une cellularité au LBA plus élevée et enfin un risque de rechute plus important. Notre hypothèse est que le RGO favorise des micro inhalations répétées de sécrétions gastriques acides, qui contribuent à l'entretiens de l'inflammation bronchique et alvéolaire, ce qui pourrait favoriser la PO elle-même ainsi que les rechutes, quel que soit la cause de la PO. Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude les autres facteurs favorisant de rechutes évoqués dans la littérature. Le RGO dans la PO n'empêche pas la corticosensibilité de la maladie et des rechutes. Une étude en double aveugle portant sur le risque de rechute chez des patients sous IPP versus placebo serait intéressante pour évaluer l'intérêt de rechercher et de traiter le RGO devant toute PO. En attendant, nous proposons, devant toute PO, de rechercher le RGO au moins par un interrogatoire rigoureux, de le traiter par IPP et de rechercher une inefficacité du traitement IPP sur le RGO, par des examens complémentaires, en cas de rechute de la PO.

References

1. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28(2):422-46.
2. Moreau L, Quoix E, Vandevenne A, Dietemann A, Kessler R, Weitzenblum E, et al. Bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée. Une étude rétrospective de 19 cas. *Rev Pneumol Clin* 1998;54(3):136-43.
3. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical features. *Chest* 1992;102(1 Suppl):2S-6S.
4. Kitaichi M. Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;102(1 Suppl):44S-49S.
5. Lazor R. La pneumopathie organisée cryptogénique. *Rev Pneumol Clin* 2005;61(3):193-202.
6. Costabel U, Teschler H, Schoenfeld B, Hartung W, Nusch A, Guzman J, et al. BOOP in Europe. *Chest* 1992;102(1 Suppl):14S-20S.
7. Oymak FS, Demirbaş HM, Mavili E, Akgun H, Gulmez I, Demir R, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration* 2005;72(3):254-62.
8. Crestani B, Valeyre D, Roden S, Wallaert B, Dalphin JC, Cordier JF. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. *Am J Respir Crit Care Me.* 1998;158(6):1929-35.
9. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. A simultaneous onset of organizing pneumonia and rheumatoid arthritis, along with a review of the literature. *Mod Rheumatol* 2008;18(1):60-6.
10. Min JK, Hong YS, Park SH, Park JH, Lee SH, Lee YS, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as an initial manifestation in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24(11):2254-7.
11. Henriot AC, Diot E, Marchand-Adam S, de Muret A, Favelle O, Crestani B, et al. Organising pneumonia can be the inaugural manifestation in connective tissue diseases, including Sjogren's syndrome. *Eur Respir Rev* 2010;19(116):161-3.
12. Costabel U, Guzman J, Teschler H. Bronchiolitis obliterans with organising pneumonia: outcome. *Thorax* 1995;50 Suppl 1:S59-64.
13. Sadoun D, Valeyre D, Cargill J, Volter F, Amouroux J, Battesti JP. Bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée d'allure cryptogénique. Mise en évidence d'un reflux gastroœsophagien dans 5 cas. *Presse Med* 1988;17(45):2383-5.
14. Fleming CM, Shepard JAO, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 15-2003. A 47-year-old man with waxing and waning pulmonary nodules five years after treatment for testicular seminoma. *N Engl J Med* 2003;348(20):2019-27.

15. Rakotoson JL, Rakotoharivelo H, Andrianasolo R, Palot A, Gouitaa M, Charpin D. Pneumopathie organisée secondaire à une hernie hiatale. *Rev Pneumol Clin* 2011;67(2):105-8.
16. Pearson JP, Parikh S, Orlando RC, Johnston N, Allen J, Tinling SP, et al. Review article: reflux and its consequences--the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21-23 April 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33 Suppl 1:1-71.
17. Salducci J, Audibert P, Peyrot J, Grimaud J-C. Formes cliniques du reflux gastro-oesophagien. *EMC traité de Gastroentérologie*. Elsevier-Masson. Paris, 1995.
18. Collet D, Rault A. Hernie hiatales et diaphragmatiques. *EMC traité de Gastroentérologie*. Elsevier-Masson. Paris; 2011.
19. Mainguet P. Signes cliniques supra glottiques dans le reflux gastro-oesophagien. *EMC traité de Gastroentérologie*. Elsevier-Masson. Paris; 2006.
20. Zerbib F, Galmiche J-P. Traitements du reflux gastro-oesophagien. *EMC traité de Gastroentérologie*. Elsevier-Masson. Paris; 2011.
21. Fass R, Dickman R. Clinical consequences of silent gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8(3):195-201.
22. Fujimoto K. Review article: prevalence and epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 8:5-8.
23. Rinaldi M, Martinelli L, Volpato G, Pederzoli C, Silvestri M, Pederzoli N, et al. Gastro-oesophageal reflux as cause of obliterative bronchiolitis: a case report. *Transplant Proc* 1995;27(3):2006-7.
24. Reid KR, McKenzie FN, Menkis AH, Novick RJ, Pflugfelder PW, Kostuk WJ, et al. Importance of chronic aspiration in recipients of heart-lung transplants. *Lancet* 1990;336(8709):206-8.
25. Fauroux B, Ouskel H, Crestani B. Reflux gastrooesophagien et manifestations respiratoires. *EMC traité de Pneumologie*. Elsevier-Masson. Paris; 1999.
26. Ducoloné A, Vandevenne A, Jouin H, Grob JC, Coumaros D, Meyer C, et al. Gastroesophageal reflux in patients with asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(2):327-32.
27. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(6):1804-8.
28. Mays EE, Dubois JJ, Hamilton GB. Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration. A study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonary fibrosis of obscure etiology. *Chest* 1976;69(4):512-5.

29. Pearson JE, Wilson RS. Diffuse pulmonary fibrosis and hiatus hernia. *Thorax* 1971;26(3):300-5.
30. Cottin V, Thivolet-Béjui F, Cordier J-F. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. EMC traité de Pneumologie. Elsevier-Masson. Paris; 2006.
31. Miyagawa-Hayashino A, Wain JC, Mark EJ. Lung transplantation biopsy specimens with bronchiolitis obliterans or bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to aspiration. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(2):223-6.
32. Barnes TW, Vassallo R, Tazelaar HD, Hartman TE, Ryu JH. Diffuse bronchiolar disease due to chronic occult aspiration. *Mayo Clin Proc* 2006;81(2):172-6.
33. Cordier JF, Loire R, Peyrol S. Bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée (BOOP). Caractéristiques et limites d'une entité anatomo-clinique. *Rev Mal Respir* 1991;8(2):139-52.
34. Watanabe K, Senju S, Wen FQ, Shirakusa T, Maeda F, Yoshida M. Factors related to the relapse of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1998;114(6):1599-606.
35. Perrin C, Hofman V, Venissac N, Jullien V, Blaive B. La fibrose interstitielle dans les pneumopathies organisées cryptogéniques pourrait être un facteur prédictif de rechute. *Rev Mal Respir* 2004;21(4 Pt 1):815-9.
36. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Leclerc P, Court-Fortune I, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):571-7.
37. Barroso E, Hernandez L, Gil J, Garcia R, Aranda I, Romero S. Idiopathic organizing pneumonia: a relapsing disease. 19 years of experience in a hospital setting. *Respiration* 2007;74(6):624-31.
38. Izumi T, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. *Chest* 1992;102(3):715-9.
39. King TE Jr, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992;102(1 Suppl):8S-13S.
40. Nishimura K, Itoh H. High-resolution computed tomographic features of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;102(1 Suppl):26S-31S.
41. Colby TV. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;102(1 Suppl):38S-43S.
42. Farret O, Thiolet C, Menecier D, Nizou C. Explorations gastro entérologiques dans le reflux gastro-oesophagien. EMC traité de Gastroentérologie. Elsevier-Masson. Paris; 2004.
43. Kwon YS, Oelschlager BK, Merati AL. Evaluation and treatment of laryngopharyngeal reflux symptoms. *Thorac Surg Clin* 2011;21(4):477-87.

44. Vakil N. Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? *Drugs* 2012;72(4):437-45.
45. van Zanten SJ, Henderson C, Hughes N. Patient satisfaction with medication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Can J Gastroenterol* 2012;26(4):196-204.

Figure 1 : Sélection des dossiers

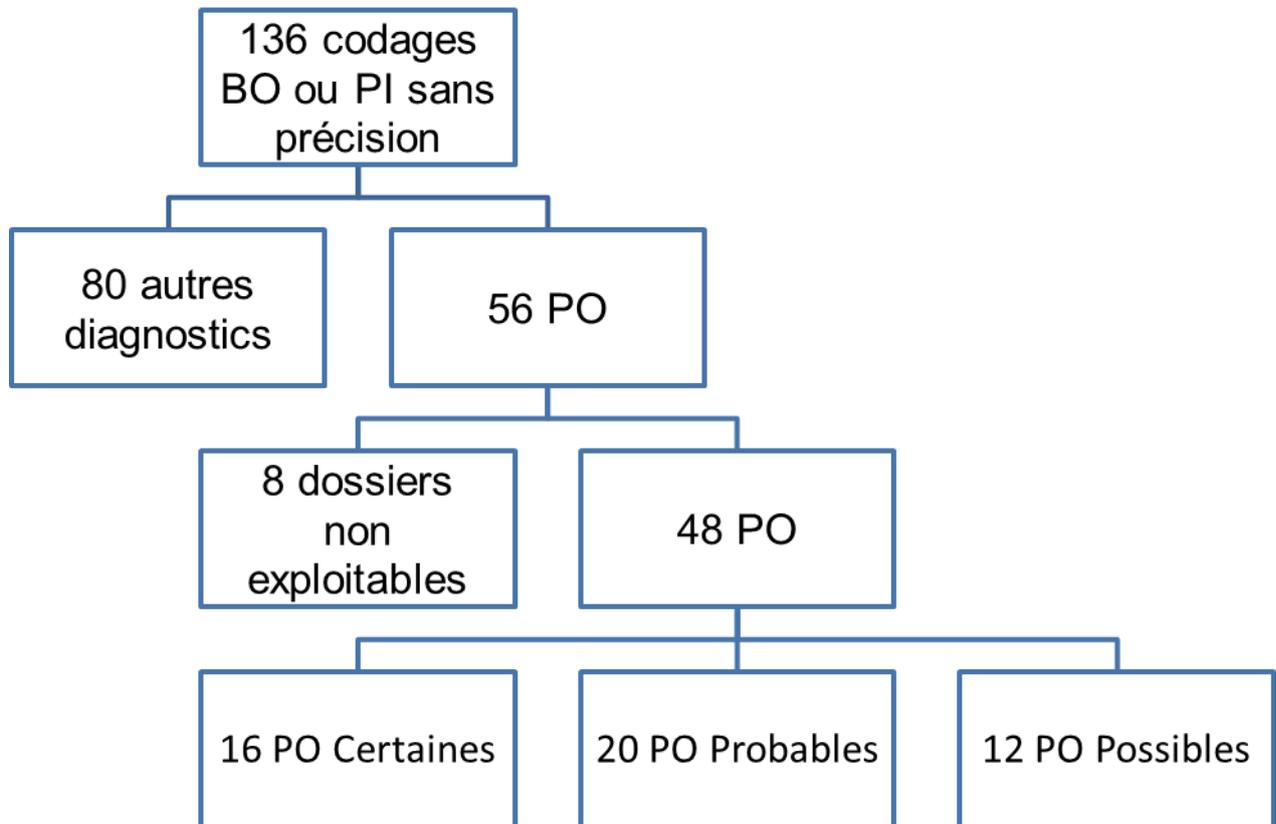


Figure 2 : Répartition en deux groupes, groupe 1 : RGO+ (n=20), groupe 2 : RGO- (n=28)

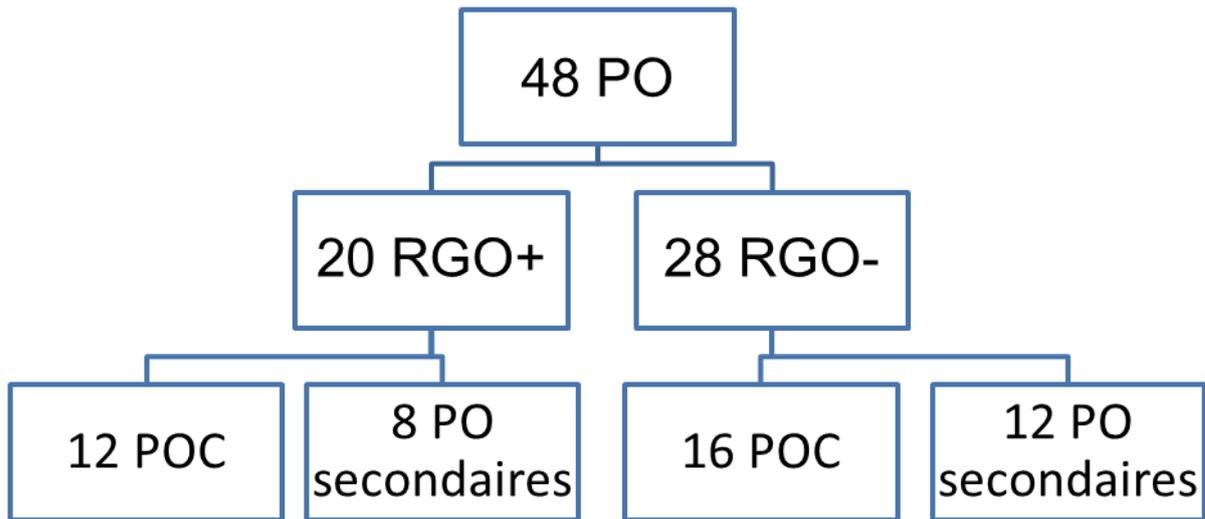


Figure 3 : Etiologies des 20 PO secondaires

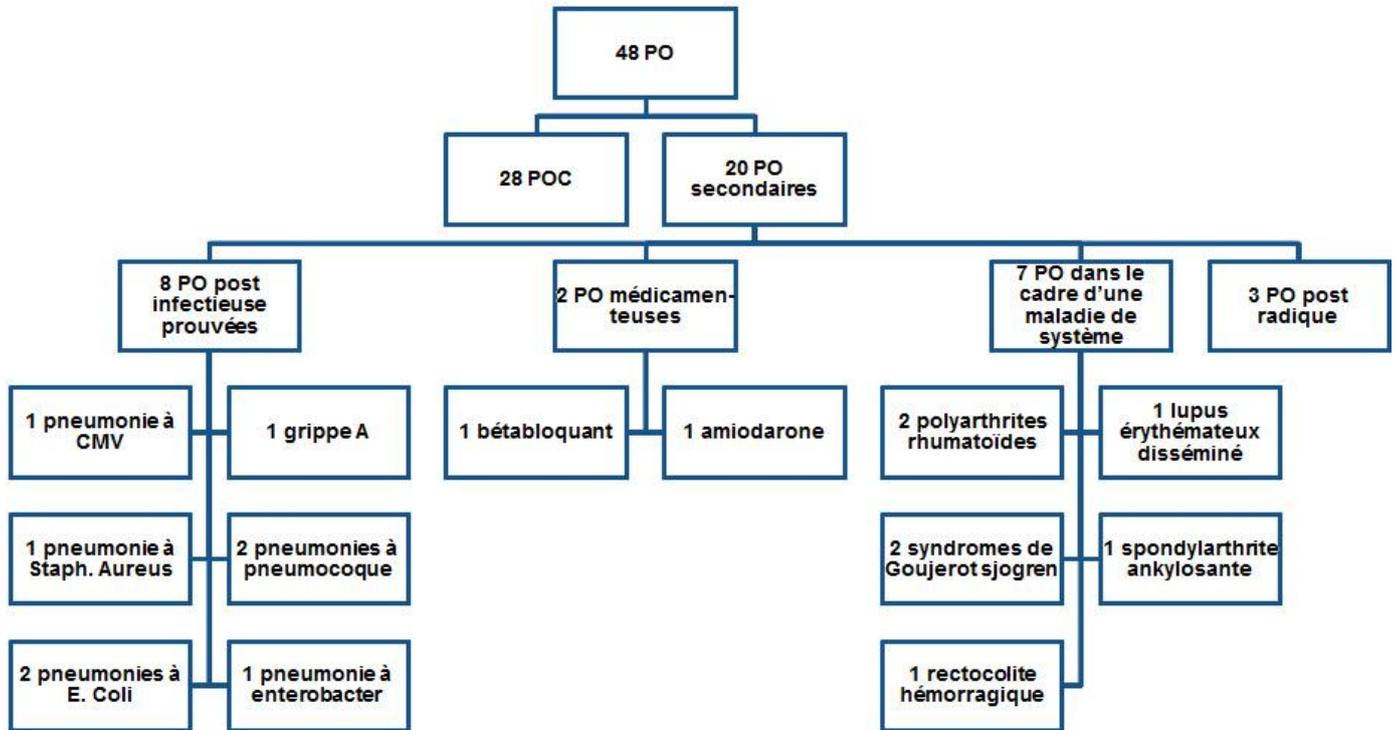


Figure 4 : PaO2 en air ambiant en fonction du groupe RGO+ ou RGO- (les traits horizontaux au centre sont les médianes et les deux traits plus épais au-dessus et au-dessous des médianes sont les interquartiles)

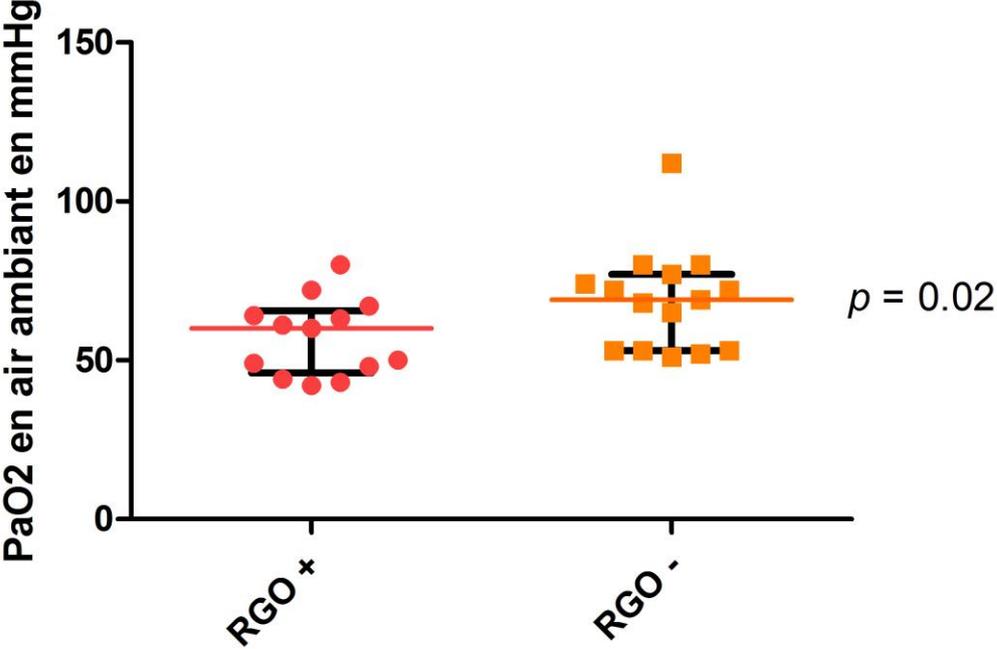


Figure 5 : CVF en % de la théorique en fonction du groupe RGO+ ou RGO-(les traits horizontaux au centre sont les médianes et les deux traits plus épais au-dessus et au-dessous des médianes sont les interquartiles)

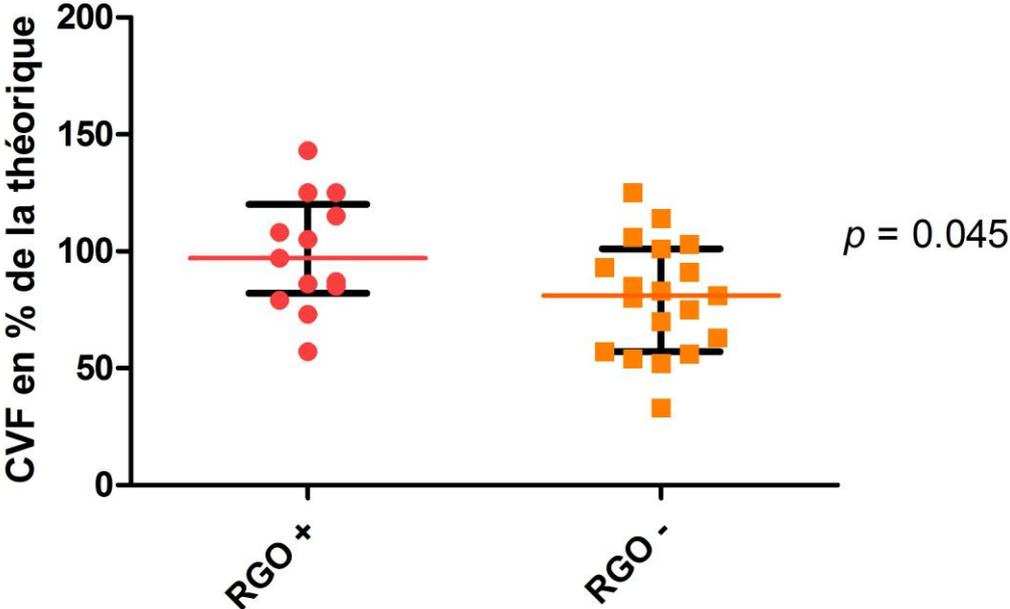


Figure 6 : Cellularité du LBA en cellules /mm3 en fonction du groupe RGO+ ou RGO- (les traits horizontaux au centre sont les médianes et les deux traits plus épais au-dessus et au-dessous des médianes sont les interquartiles)

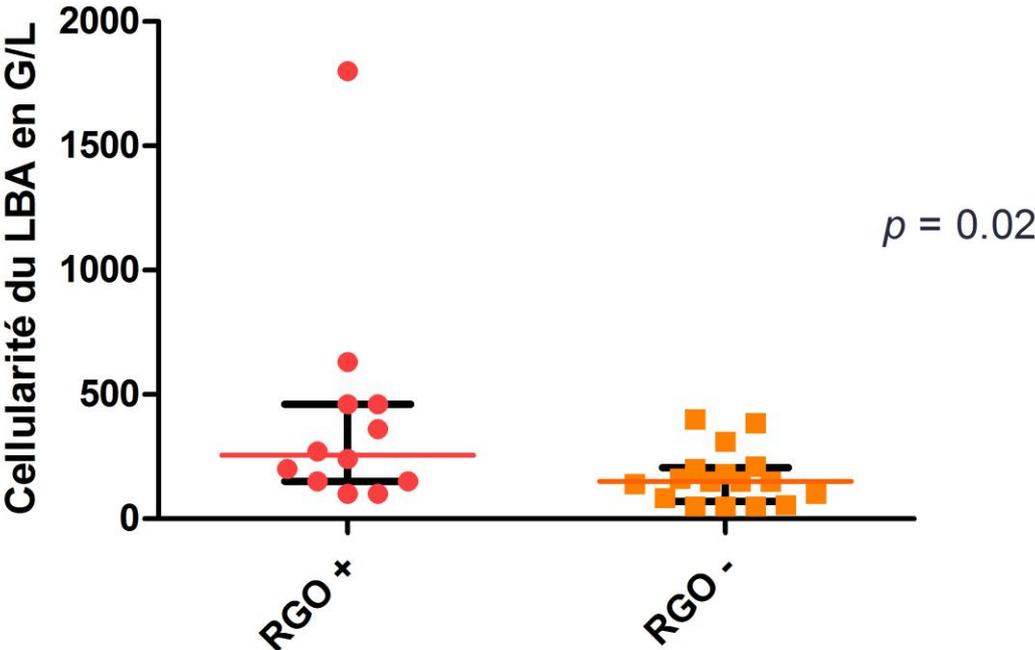
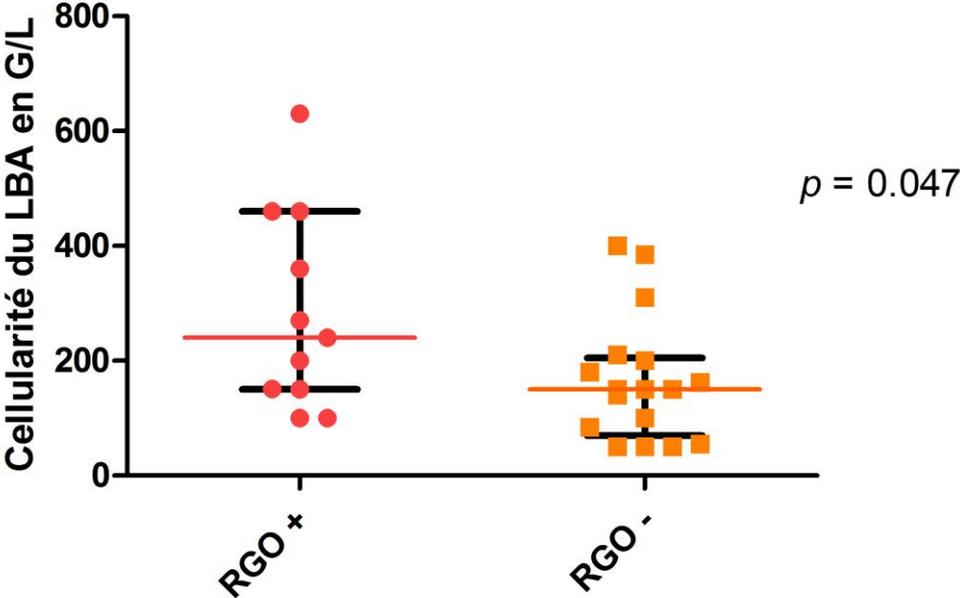


Figure 6 bis : Cellularité du LBA en excluant le patient à 1800 cellules / mm3 en fonction du groupe RGO+ ou RGO- (les traits horizontaux au centre sont les médianes et les deux traits plus épais au-dessus et au-dessous des médianes sont les interquartiles)



Après exclusion du patient du groupe RGO+ qui avait au LBA une cellularité à 1800 cellules /mm3

Figure 7 : Rechute en fonction du groupe RGO+ ou RGO-

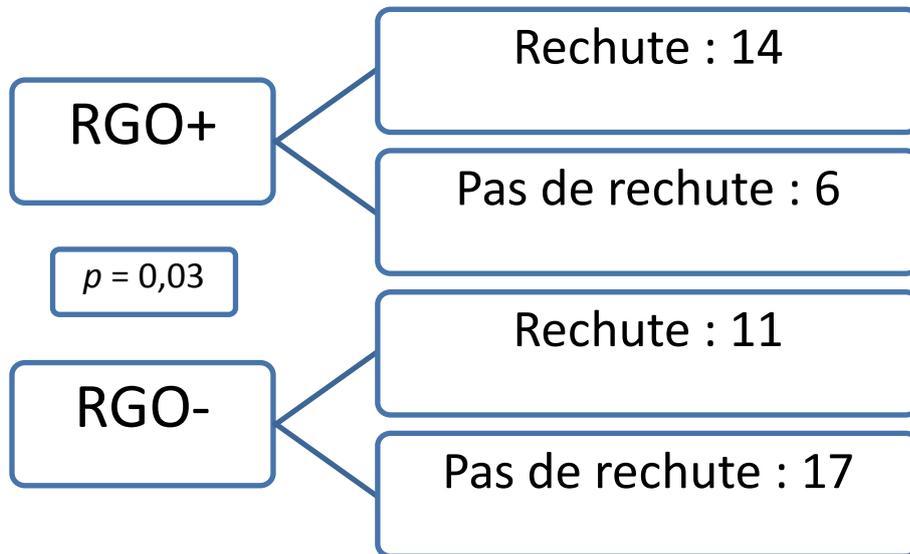


Tableau 1 : Caractéristiques des 48 patients, données qualitatives

Caractéristiques des 48 patients	<i>n</i>
Sexe F	20
Sexe M	28
Tabagisme	24
Tabagisme actif	4
Tabagisme sévère	20
POC	28
PO secondaire	20
RGO connu	20
RGO recherché para cliniquement	15
PO à droite	3
PO à gauche	1
PO bilatérale	44
Délai diagnostic > 4 mois	14
Hypoxémie sévère < 55 mmHg	12
Cytolyse et/ou cholestase	4
Antibiothérapie au moment de la PO	42
CT	39
Efficacité des CT	39
Rechute	25
Opacités migratrices à la TDM	34
HH à la TDM	11
Distension œsophagienne à la TDM	2
Biopsie	18
Bourgeons endoalvéolaires	16
Fibrose collagène associée	5
Autres lésions histologiques	2

Tableau 1 bis : Caractéristiques des 48 patients, données quantitatives

Caractéristiques des 48 patients	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Valeur minimale	Valeur maximale
Age (ans)	63,6	66,5	14,7	32	88
Tabagisme (en paquets/année)	23	15	21,4	2	70
Tabagisme des fumeurs actifs (en paquets/année)	42,5	45	27,5	10	70
PaO2 en air ambiant (mmHg)	63,3	63,5	15,2	42	112
PaCO2 (mmHg)	34,7	34	6,51	24	59
CVF (% de la valeur théorique)	87,7	85,5	25,4	33	143
VEMS (% de la valeur théorique)	83,9	85	25,4	28	143
VEMS/CVF (%)	76	77,5	12	29	96
CPT (% de la valeur théorique)	82,8	84	16,3	54	110
DLCO (% de la valeur théorique)	66,6	65,5	23,2	27	106
DLCO/VA (% de la valeur théorique)	96,8	93,5	16,5	57	156
Durée d'installation des symptômes de PO (jours)	40	30	57	3	360
Délai avant diagnostic de PO (mois)	8	2	19,6	0,5	120
Durée de la CT (mois)	4,1	4	0,8	2	6
Dose cumulée de CT (en mg d'équivalent prednisone)	3741	3750	808	700	5500
Délai de la rechute après le diagnostic (mois)	5,9	5,5	5,1	1	24
Cellularité du LBA (en cellules /mm ³)	267	162	328	50	1800
Macrophage (% du LBA)	56	60	30	2	95
PNN (% du LBA)	19,4	9	23	1	96
Lymphocyte (% du LBA)	20,9	11	23,3	1	96
Eosinophile (% du LBA)	3,4	0	6,98	0	29
Eosinophilie sanguine (G/L)	0.216	0.156	0.204	0	0.780
CRP (mg/L)	144	128	95,5	5	416

Tableau 2 : Caractéristiques des patients des 2 groupes RGO+ et RGO-

Données permettant de conclure à la similitude de nos deux groupes, pas de différences mises en évidence sur la majorité des paramètres recueillis

	Groupe RGO + = 20					Groupe RGO - = 28					p
	Moyenne ou n	Médiane	Ecart-Type	Valeur minimale	Valeur maximale	Moyenne ou n	Médiane	Ecart-Type	Valeur minimale	Valeur maximale	
Age	67	71	14	32	88	61,2	62	15	34	82	0.23
Sexe M	12					16					0.84
Tabagisme	10					14					1
Exposition à des irritants respiratoire	6					3					0.14
POC	12					16					0.84
PO secondaire	8					12					0.84
RGO connu	20					0					<0.001
IPP avant la PO	10					4					0.007
RGO recherché par des examens complémentaires	13					2					<0.001
Durée d'installation des symptômes de PO	57	25,5	82	5	360	26,6	30	19,3	3	90	0.26
Délai avant diagnostic de PO	7.5	2	14	0.5	60	8.5	2	23	1	120	0.87
Eosinophilie sanguine	213	133	207	0	780	219	171	206	0	780	0.86
Antibiothérapie au moment de la PO	18					24					1
> ou = à 3 antibiotiques	14					20					0.91
CT	17					22					0.72
Dose cumulée de CT	3667	3800	1068	700	5500	3797	3750	553	2300	5400	0.29
Efficacité des CT	17					22					1
Délai d'efficacité de la CT	1,77	1,5	1,4	0,3	6	1,7	1,2	1,3	0,5	6	0.97
Migratrices à la radiographie	14					13					0.10
Bilatérale à la TDM	20					24					0.13
HH à la TDM	6					4					0.28
Distension œsophagienne à la TDM	3					1					0.29

Tableau 2 bis : Caractéristiques des patients des 2 groupes RGO+ et RGO-

Ensemble des données permettant de distinguer les deux groupes notamment sur :

- Le caractère migrateur des opacités alvéolaires à la TDM
- La PaO2 en aa
- La cellularité au LBA

	Groupe RGO + = 20					Groupe RGO - = 28					p
	Moyenne ou n	Médiane	Ecart-Type	Valeur minimale	Valeur maximale	Moyenne ou n	Médiane	Ecart-Type	Valeur minimale	Valeur maximale	
Médicaments pneumo toxique pris avant la PO	9					2					0.004
Diagnostic de PO médicamenteuse	1					1					1
PaO2 en air ambiant	57,1	60	12	42	80	68,7	69	16	51	112	0.02
CVF (% de la valeur théorique) au cours de la PO	98,8	97	24,1	57	143	80,1	81	23,9	33	125	0.05
VEMS (% de la valeur théorique) au cours de la PO	94,5	95	25,85	57	143	76,8	77	23,8	28	118	0.11
CPT (% de la valeur théorique) au cours de la PO	87,7	91	12,9	62	105	79,4	78	17,8	54	110	0.15
DLCO/VA (% de la valeur théorique) au cours de la PO	95,8	96	24,1	57	143	97,6	89	28,7	59	156	0.84
Cellularité du LBA	410	255	467	100	1800	166	150	109	50	400	0.02
Macrophage (% du LBA)	51,3	54,5	28,2	10	87	58,9	63	32	2	95	0.36
PNN (%du LBA)	19,1	14	19,2	3	56	19,7	7	26,5	1	96	0.49
Lymphocyte (%du LBA)	24,3	16	24,5	1	85	18,9	9	23	2	75	0.33
Eosinophile (% du LBA)	5,15	0	9,9	0	29	2,5	0	4,6	0	14	0.80
Opacités migratrices à la TDM	19					15					0.002

Tableau 2 ter : Caractéristiques des patients des 2 groupes RGO+ et RGO-

Données concernant la rechute dans la PO :

	Groupe RGO + = 20					Groupe RGO - = 28					p
	Moyenne ou n	Médiane	Ecart-Type	Valeur minimale	Valeur maximale	Moyenne ou n	Médiane	Ecart-Type	Valeur minimale	Valeur maximale	
Rechute	14					11					0.03
Délai de la rechute après le diagnostic	6,5	6	5,8	1	24	5	3	3,7	2	12	0.36
	Les facteurs favorisant la rechute dans la PO décrit dans la littérature ne sont pas plus présents dans le groupe RGO+										
Délai diagnostic > 4 mois	6					8					1
Délai de guérison sous CT (mois)	1.8	1.5	1.4	0	6	1.7	1.3	1.3	0.5	6	0.96
Durée de la CT	3,94	4	0,96	2	6	4,1	4	0,8	2	6	0.59
Cytolyse et/ou cholestase	2					2					1
PaO2 en air ambiant	57,1	60	12	42	80	68,7	69	16	51	112	0.02
Hypoxémie sévère <55 mmHg	6					6					0.50
Opacités TDM multiples	20					26					1
Fibrose collagène associée	1					4					1

Tableau 3 : Caractéristiques des patients après exclusion des 7 patients dans le groupe RGO- pour qui le RGO n'avait pas été recherché

	Groupe RGO + = 20					Groupe RGO – sans les 7 patients = 21					p calculé sans les 7 patients	p calculé initialement sur les groupes RGO+ et RGO-
	Moyenne ou n	Médiane	Ecart-Type	Valeur minimale	Valeur maximale	Moyenne ou n	Médiane	Ecart-Type	Valeur minimale	Valeur maximale		
Médicaments pneumo toxique pris avant la PO	9					0					0.0005	0.004
Diagnostic de PO médicamenteuse	1					0					0.48	1
Rechute	14					8					0.04	0.03
Délai avant diagnostic de PO	7.5	2	14	0.5	60	10.4	2	26.3	1	120	0.77	0.87
Délai diagnostic > 4 mois	6					4					0.45	1
Délai de guérison sous CT (mois)	1.8	1.5	1.4	0	6	1.52	1	0.9	0.5	4	0.8	0.96
Durée de la CT	3,94	4	0,96	2	6	4.05	4	0.74	2	6	0.77	0.59
Cytolyse et/ou cholestase	2					2					1	1
PaO2 en air ambiant	57,1	60	12	42	80	67.8	68	16.9	51	112	0.048	0.02
Hypoxémie sévère <55 mmHg	6					6					0.5	0.5
CVF (% de la valeur théorique) au cours de la PO	98,8	97	24,1	57	143	81.5	83	24.6	33	125	0.08	0.05
Cellularité du LBA	410	255	467	100	1800	169	150	121	50	400	0.03	0.02
Opacités migratrices à la radiographie	14					8					0.04	0.10
Opacités migratrices à la TDM	19					12					0.03	0.002
Fibrose collagène associée	1					2					1	1

Tableau 4 : Caractéristiques des patients des groupes rechuteurs + (n=25) et rechuteurs – (n=23) : pas de différence significative entre les deux groupes sur les facteurs de rechutes identifiés dans la littérature, notamment la PaO2.

	Groupe rechuteurs + = 25					Groupe rechuteurs - = 23					p
	Moyenne ou n	Médiane	Ecart-Type	Valeur minimale	Valeur maximale	Moyenne ou n	Médiane	Ecart-Type	Valeur minimale	Valeur maximale	
Délai diagnostic > 4 mois	8					4					0.32
Délai de guérison sous CT (mois)	1.64	1.75	0.9	0.5	3	1.88	1	1.7	0.25	6	0.7
Cytolyse et/ou cholestase	1					3					0.33
PaO2 en air ambiant	66.4	66	17.9	43	112	60.2	56.5	11.9	42	80	0.47
Hypoxémie sévère <55 mmHg	4					7					0.31
Opacités TDM multiples	25					21					0.22
Fibrose collagène associée	2					3					0.63

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen de la Faculté
de médecine de TOURS**

Gaillet Geoffrey

Thèse n°

pages : 53, tableaux : 7, figures : 8

Résumé :

Introduction : Les étiologies des pneumopathies organisées (PO) peuvent être variées. Certains auteurs ont envisagé que le reflux gastroœsophagien (RGO) puisse être à l'origine de PO. Toutefois il existe peu de données dans la littérature qui étayent cette hypothèse. Notre hypothèse était qu'un RGO concomitant d'une PO s'accompagne d'une plus grande sévérité et d'une plus grande fréquence des rechutes. **Patients et méthodes :** Dans une étude rétrospective de 48 patients ayant une PO, nous avons comparé les caractéristiques cliniques, radiologiques et anatomopathologiques des patients connus pour avoir un RGO (n=20) et de ceux qui n'en avaient pas (n=28). **Résultats :** La prévalence du RGO dans notre population était de 42%. Les patients avec RGO se distinguaient par un caractère plus migrateur des opacités en tomodensitométrie, une PaO₂ plus basse en air ambiant, une cellularité plus importante au lavage broncho alvéolaire et surtout une rechute plus fréquente de la PO (14/20 rechutes dans le groupe RGO+ contre 11/28 dans le groupe RGO-). Il n'avait jamais été décrit auparavant que le RGO puisse être un facteur favorisant la rechute des PO. Les autres facteurs favorisant de rechutes (l'hypoxémie sévère, la modification du bilan hépatique, le délai à l'introduction des corticoïdes, la fibrose collagène en histologie et le caractère multifocal des opacités) n'étaient pas significativement différents entre nos deux groupes, éliminant ainsi le risque d'un facteur confondant. **Conclusion :** La PO associée à un RGO est plus sévère et rechute plus fréquemment. Des micro inhalations de liquide gastrique pourraient entraîner une inflammation bronchique et alvéolaire qui favoriserait la PO et la rechute. Même si d'autres études sont nécessaires pour étayer ces résultats, il semble raisonnable de rechercher le RGO en cas de PO et de le traiter.

Mots clés :

- Organizing pneumonia
- Gastroesophageal reflux
- Relapse

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur Patrice DIOT
Membres du jury : Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE
Monsieur le Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
Monsieur le Professeur Etienne LEMARIE
Monsieur le Docteur Olivier FAVELLE

Date de la soutenance : 26/09/2012 à Tours