

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2015

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Stéphanie JOBARD

Née le 27 novembre 1986 à Oxford (Grande Bretagne)

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2015

**FACTEURS DE RISQUE D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE ET
ENVIRONNEMENTALE DANS LA PNEUMOPATHIE ORGANISEE : UNE ETUDE
CAS-TEMOIN**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur François Maillot

Membres du jury : Monsieur le Professeur Sylvain Marchand-Adam

Madame le Docteur Elisabeth Diot

Madame le Docteur Emmanuelle Mercier

Monsieur le Docteur Laurent Plantier

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

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
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
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 - Ch. BERGER –
J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P. FAUCHIER - B. GRENIER –
A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELOD -
G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - J.P. MUH -
J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE
– J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel.....	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian.....	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
	BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; Addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	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
	BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck.....	Urologie
	BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
	CALAIS Gilles.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
	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
	EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe.....	Psychiatrie d'Adultes
	GYAN Emmanuel.....	Hématologie ; thérapie cellulaire
	GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves.....	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice.....	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	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)
	HANKARD Régis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier.....	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline.....	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie

	ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David.....	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie..	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël.....	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline.....	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie.....	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

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

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel.....	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.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Maillot : merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre écoute et votre bienveillance tout au long de mon internat.

A Monsieur le Professeur Marchand Adam : merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre aide dans le cadre de ce travail.

A Madame le Docteur DIOT : merci d'avoir dirigé ma thèse. Merci de m'avoir donné envie de faire de la médecine interne et de m'avoir suivi depuis mes débuts. Merci pour votre écoute et vos conseils tout au long de mon internat.

A Madame le Docteur MERCIER : merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre enseignement lors de mon passage en réanimation.

A Monsieur le Docteur Plantier : merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A Monsieur Professeur Lasfargues : merci pour votre aide concernant ce travail.

A Benjamin Chaigne : merci pour ton implication dans ce travail. Merci pour ton écoute, ta disponibilité à toute heure et ta gentillesse. Je ne sais pas comment te remercier !

Aux médecins qui m'ont formé au cours de mon internat et transmis un peu de leur expérience, de leur savoir et de leur passion : Isabelle Griffoul, Saloua Mammou, Séverine Lissandre, Hélène Monjanel, Adrien Bigot, Adrien Lemaigen, Rodolphe Buzelé, Bertrand Lioger, Nicole Ferreira-Maldent, Louise Lagier,...

A Julie Magnant et Charlotte Eudo : merci de m'avoir permis de participer à la grande aventure de l'ouverture de l'UMC dans la rigueur et la bonne humeur !

A mes co-internistes : A Sophie, merci pour tes blagues, ta bonne humeur et nos fous rires en virée DES. A Marie, la boucle est bouclée ! Merci pour ton soutien dans ces 6 derniers de mois de galère !

A mes co-internes que j'ai rencontré au fil de mes stages : Mathilde, Hélène B., Anne-Blandine, Hélène D., Charlotte, Juliette,... Merci pour les papotages, les soirées délurées et le serrage de coude !

A mes amis de fac (et bien sûr leurs moitiés) qui sont pour moi comme une deuxième grande famille : A July, Fanny, Jay, Jonath, Shrek, Xander, Stéphan et Tarek : merci pour ces onze années de bonheur ! Merci pour ces week-ends et vacances déjantés, merci pour les apéros qui s'éternisent, merci pour les discussions interminables autour d'une tasse de thé à refaire le monde, merci d'avoir accepté mon dirigisme et mes gênes jacksoniens, merci d'avoir été là dans les moments difficiles,..... On a bien grandi, tous casés presque mariés et pour certains presque parents, et surtout bientôt tous thésés ! Vivement les 10 prochaines années ensemble et plus !

A mes amis tourangeaux : A Guillaume et Amandine, merci pour votre soutien sans faille et merci d'avoir fait de votre maison et de votre famille un peu la mienne. A Antoine et Estelle, merci pour les petites soirées improvisées qui m'ont permis de me changer les idées et les footings à toute heure !

A ma belle-famille : Brigitte, Guy, Pauline et Benjamin. Merci de m'avoir accueilli à bras ouverts dans votre famille ! Merci pour votre soutien et toutes vos petites attentions depuis notre rencontre.

A ma famille et mes cousins : Pascal et Magali, merci pour vos conseils toujours avisés, pour votre soutien et pour m'avoir transmis votre passion pour la médecine. Martine, Hervé et Olivier. Ade, Chlo, François, Bertrand et Benoît (et vos conjoints) : vous êtes les meilleurs cousins du monde ! Ade : merci pour la relecture et la récupération de dossiers !

A mes grands-parents : Merci de m'avoir soutenu depuis ma plus tendre enfance et de m'avoir transmis vos valeurs. Vous êtes des personnes exceptionnelles et je suis fière d'être votre petite fille. Quoi qu'il arrive j'ai toujours le sourire

A mon frère : Merci d'être là aujourd'hui et d'être toujours là pour moi malgré la distance ! A Laure, merci d'être entrée dans la vie de Xav, il ne pouvait pas faire meilleur choix ! Prenez soin de vous dans votre grande aventure sud-américaine !

A mon père : merci de m'avoir encouragé, rassuré et cru en moi pendant toutes ces années. Merci pour ton amour et ton soutien infaillible.

Mom, I wish you could be here. Thank you for everything, your love and your support. Thank you for learning me to be pro-active and always positive. Thank you for giving me your strength and your open-mindedness. I miss you so much.

A Guillaume : Merci pour ton humour, ton amour, ta joie de vivre et ton optimisme ! Merci d'avoir tout fait pour que ces derniers mois de boulot soient les plus faciles et merci de me supporter malgré mes quelques petits coups de mou ! Tu es le mari idéal !

RESUME

Titre : Facteurs de risque d'exposition professionnelle et environnementale dans la pneumopathie organisée : une étude cas-témoin.

Introduction : Une étude cas-témoin a été réalisée pour rechercher une association entre la survenue d'une pneumopathie organisée (PO) et une exposition professionnelle et environnementale.

Méthodologie : Trente-sept cas de PO, secondaires ou cryptogéniques, suivis dans le service de Pneumologie de l'Hôpital de Tours entre 1995 et 2014 ont été inclus. Pour chaque cas, trois témoins appariés sur l'âge, le sexe et le tabac ont été inclus. Un comité d'experts a évalué les expositions professionnelles de façon rétrospective sans avoir connaissance du statut cas ou témoin des sujets. Les expositions aux solvants organiques (solvants chlorés, aromatiques, biocides) et à la silice ont été mesurées à partir d'une estimation semi quantitative. Un score d'exposition a été calculé pour chaque sujet et chaque facteur d'exposition à partir de la probabilité d'exposition, de l'intensité de l'exposition, de la fréquence d'exposition et de la durée d'exposition pour chaque emploi. Un score final d'exposition cumulative prenant en compte tous les emplois a été calculé pour chaque patient pour chaque exposition. Les expositions environnementales ont également été évaluées.

Résultats : Une association significative a été observée entre la survenue d'une PO, toutes causes confondues, et l'exposition professionnelle au perchloréthylène (OR 13.33, IC 95% 1.44 à 123.5) et à la silice cristalline (OR 6.61, IC 95% 1.16 à 37.71). Seule l'exposition au perchloréthylène était associée à la survenue d'une PO cryptogénique (OR 31.6, IC 95% 1.64 à 610.8). Il n'existait pas d'association significative concernant les expositions cumulatives élevées. Aucun lien n'était retrouvé entre la survenue d'une PO et une exposition environnementale.

Conclusion : Cette étude suggère l'influence de facteurs d'exposition professionnelle dans la survenue d'une PO.

Mots clés :

Pneumopathie organisée

Pneumopathie organisée cryptogénique

Exposition professionnelle

Exposition environnementale

ABSTRACT :

Title : Organizing pneumonia and occupational and environmental risk factors: A case-control study.

Objectives : A case-control study was carried out to investigate the relation between occupational and environmental exposure and organizing pneumonia (OP).

Methods : Thirty seven cases of OP, secondary or cryptogenic, followed up in the Respiratory Diseases Department of the University Hospital of Tours between 1995 and 2014 were included. For each case, three age, gender and smoking habits matched controls were selected. Occupational exposure was assessed retrospectively by an industrial hygienist and an occupational practitioner. Exposure to occupational factors such as organic solvents (chlorinated solvents, aromatic solvents,...) or silica was investigated using semiquantitative estimates of exposure. An exposure score was calculated for each subject based on probability, intensity, daily frequency, and duration of exposure for each period of employment. The final cumulative exposure score was obtained taking into account all periods of employment. Environmental exposure was also investigated.

Results : Significant associations with OP, all-cause, was observed for perchloréthylène (OR 13.33, IC 95% 1.44 à 123.5) and for silica (OR 6.61, IC 95% 1.16 à 37.71). Significant association with cryptogenic OP was observed only for perchlorethylene (OR 31.6, IC 95% 1.64 à 610.8). There was no significant association for high cumulative exposure score of occupational exposure. No causal relationship with environmental exposure was found.

Conclusion : This work suggest the influence of occupational risk factors in the occurrence of OP.

Key words :

Organizing pneumonia

Cryptogenic organizing pneumonia

Occupational exposure

Environmental exposure

ABREVIATIONS :

ATS/ERS : American Thoracic Society/European Respiratory Society

PO : pneumopathie organisée

POC : pneumopathie organisée cryptogénique

POS : pneumopathie organisée secondaire

RGO : reflux gastro œsophagien

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CNIL : Comité National de l'Information et des Libertés

OR : Odds Ratio

IC : Intervalle de confiance

TABLE DES MATIERES

I) Introduction.....	12
II) Matériel et méthodes.....	13
1) Population.....	13
2) Ethique.....	14
3) Recueil des données.....	15
4) Evaluation de l'exposition environnementale.....	15
5) Evaluation de l'exposition professionnelle.....	15
6) Analyse statistique.....	16
III) Résultats.....	17
IV) Discussion.....	19
V) Conclusion.....	23
VI) Références bibliographiques.....	24
VII) Annexes.....	28
Tableau 1. Description épidémiologique et catégories socio professionnelles pour les 37 cas et les 111 témoins appariés.....	28
Tableau 2. Etiologies et critères diagnostiques des 37 patients ayant une pneumopathie organisée..	29
Tableau 3. Risques associées entre les expositions environnementales, la prise médicamenteuse, le RGO et la pneumopathie organisée chez les 37 cas et 111 témoins appariés.....	30
Tableau 4. Risques associés entre les expositions professionnelles et la pneumopathie organisée chez les 37 cas et 111 témoins appariés.....	31
Tableau 5. Risques associés entre les expositions professionnelles et la pneumopathie organisée cryptogénique chez les 25 cas et 75 témoins appariés.....	32
Tableau 6. Risques associés entre les expositions professionnelles et la pneumopathie organisée secondaire chez les 12 cas et 36 témoins appariés.....	33
Annexe 1. Questionnaire.....	34
Annexe 2. Hypothèse physiopathologique de survenue d'une pneumopathie organisée.....	41

I) Introduction :

Selon la classification ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) 2012, la pneumopathie organisée (PO) est une pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique aigüe (1). Décrite pour la première fois au début du vingtième siècle (2), il s'agissait initialement d'une entité histologique caractérisée par le comblement des espaces aériens distaux par des bourgeons conjonctifs endo-alvéolaires en réponse à une agression de l'épithélium pulmonaire (3). Elle n'est devenue une entité clinique que dans les années 1980 après la description par plusieurs équipes d'un syndrome radio-clinique spécifique associé à ces lésions anatomopathologiques (4–6). Malgré cette description histologique qui traduit un processus de réparation excessive suite à une probable agression extérieure, la physiopathologie de la PO reste mal connue. Parmi les étiologies de PO, il a été rapporté des causes infectieuses (bactérienne, virale, parasitaire ou fongique), médicamenteuses (amiodarone, bêtabloquants, statines, nitrofurantoïne, phénytoïne, minocycline), post radiques (7), post-transplantation (8,9), des associations aux connectivites (polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie systémique, syndrome de Gougerot Sjogren) (3) et des causes toxiques (dioxyde d'azote, composés organiques dérivés de l'ammoniac, poussières d'or, fumées de métaux, particules de peinture.) (10–14). Lorsqu'aucune cause ou aucun contexte spécifique n'est retrouvé, la PO est dite cryptogénique (POC) (3). Par ailleurs, il semble exister une susceptibilité génétique favorisant la survenue d'une PO (15) sans autre facteur prédisposant clairement défini. Nous soulevons l'hypothèse d'un rôle prédisposant des facteurs d'exposition professionnelle et environnementale dans la survenue d'une PO. Nous avons ainsi mené une étude cas-témoin afin de mieux préciser l'implication de ces facteurs dans la survenue d'une PO.

II) Matériel et Méthodes :

1) Population :

Tous les patients suivis entre 1995 et 2014 dans le service de Pneumologie de l'Hôpital Universitaire de Tours ayant présenté une pneumopathie organisée étaient éligibles. Seuls les patients ayant consenti à répondre à un questionnaire téléphonique ont été inclus. Les patients mineurs, majeurs incapables, avec un antécédent de démence connu ou non joignables par téléphone (décédés, numéro de téléphone indisponible) ont été exclus de ce travail.

Le diagnostic de pneumopathie organisée était retenu lorsqu'on retrouvait sur les fragments de biopsie pulmonaire la présence de « bourgeons conjonctifs endo-alvéolaires » (amas de fibroblastes au sein d'une matrice de collagène) (16) sans autres anomalies histologiques notamment l'absence d'arguments pour une autre pathologie pulmonaire (granulomatose avec polyangeite, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie interstitielle non spécifique, néoplasie ; etc...) (3,16–18).

Si la preuve histologique n'était pas présente, le diagnostic de pneumopathie organisée était retenu sur l'association des critères cliniques et radiologiques suivants, après validation du diagnostic lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire :

-Critères cliniques (19–21) :

- Les patients devaient présenter au moment du diagnostic au moins deux des symptômes suivants : une température supérieure ou égale à 37.5°C, une toux, une dyspnée et/ou des crépitations unis ou bilatéraux.
- L'évolution clinique devait être marquée par au moins un des critères suivants : une absence de réponse aux antibiotiques, une corticosensibilité, une rechute clinique ou une guérison spontanée.

-Critères radiologiques (22,23):

- L'imagerie devait montrer la présence d'opacités alvéolaires (densité des lésions au scanner thoracique comprise entre le verre dépoli et la condensation pulmonaire) uniques ou multiples, de préférence périphériques ou basales.
- L'évolution radiologique devait être marquée par la présence d'au moins un des critères suivants : une corticosensibilité, un caractère migrateur des opacités, une rechute ou la disparition spontanée des opacités alvéolaires.
- Les patients présentant des aspects (« pattern ») scannographiques mixtes de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) et de PO n'étaient pas inclus.

L'analyse bactériologique dans les deux cas devait être négative (3).

Quand une cause était retrouvée, la PO était considérée comme secondaire (POS), sinon elle était considérée comme cryptogénique (POC) (3).

Chaque cas a été apparié avec trois témoins sur l'âge (+/- 5 ans), le sexe et le tabac. Les témoins devaient être âgés de plus de 18 ans et ne devaient pas présenter de maladie auto-immune, de maladie chronique nécessitant une corticothérapie ou des immunosuppresseurs au long cours, de maladie pulmonaire chronique en dehors d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) post-tabagique, un antécédent de cancer ou un cancer évolutif. Seuls les sujets ayant consenti à répondre à un questionnaire téléphonique étaient inclus. Les critères d'exclusion des témoins étaient les mêmes que ceux des patients. Ils étaient recrutés lors de leur hospitalisation dans les services de Médecine Interne, de Médecine Communautaire et de Médecine Interne et Maladies Infectieuses de l'Hôpital Universitaire de Tours.

2) Ethique :

Un consentement oral était recueilli au moment de l'appel téléphonique ou lors de l'entretien individuel pour les cas et les témoins. L'approbation du Comité d'Ethique de l'Hôpital de Tours a été obtenue et le fichier informatique des données de l'étude a été déclaré auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

3) Recueil des données :

Tous les sujets inclus dans l'étude ont répondu à un questionnaire fermé lors d'un entretien semi-dirigé de 30 minutes réalisé par le même investigateur entraîné.

Le questionnaire a été construit par trois médecins : un épidémiologiste, un médecin du travail et un hygiéniste. Il reprenait l'historique médical, le traitement habituel avec une attention particulière pour les médicaments connus pour être associés aux pneumopathies organisées (béta-bloquants, amiodarone, carbamazépine, phénytoïne, nitrofuradantine, statines) (3), l'exposition environnementale et professionnelle des sujets (Annexe 1).

Ce type de questionnaire a déjà été utilisé dans deux études réalisées et publiées par la même équipe (24,25).

4) Evaluation de l'exposition environnementale :

Les loisirs des sujets (utilisation régulière d'un jacuzzi par exemple), leur mode de vie, leurs habitudes de vie (utilisation d'oreillers en plume par exemple), leurs lieux de vie (habitation proche d'une carrière de roche par exemple) ainsi que leurs expositions à des allergènes type foin, moisissures et plumes ont été consignés grâce au questionnaire.

5) Évaluation de l'exposition professionnelle :

L'exposition professionnelle a été évaluée par un groupe d'experts (un médecin du travail et un hygiéniste industriel) de manière rétrospective en aveugle du statut cas ou témoins des sujets. Cette évaluation a été quantifiée à partir des connaissances des experts du processus industriel et de son évolution au fil du temps et complétée si besoin par les données disponibles dans la matrice française emploi-exposition "Matgéné"

(www.invs.sante.fr/surveillance/matgene/index.htm). Seule l'exposition professionnelle antérieure au diagnostic de pneumopathie organisée a été prise en compte pour les cas et leurs témoins appariés. Lorsqu'il existait des discordances dans les résultats d'exposition, un consensus était trouvé après relecture des dossiers.

Toutes les périodes d'emploi pendant lesquelles un sujet a travaillé pendant plus de six mois étaient prises en compte.

Un score d'exposition validé et utilisé dans nos travaux précédents (24,25) a été calculé pour chaque période d'exposition à un agent toxique.

Ce score d'exposition prenait en compte la probabilité d'exposition (score de probabilité de 0 = non-exposition, 0,25 = exposition possible, 0,75 = exposition probable, et 1 = exposition certaine), l'intensité d'exposition (intensité de 0 pour non-exposition, 1 pour très faible exposition, 2 pour faible exposition, 3 pour exposition moyenne et 4 pour exposition forte), la fréquence d'exposition (en fonction de la durée du temps de travail quotidien: <10% = 0,05, 10-50% = 0,30, et > 50% = 0,75), et la durée de l'exposition (nombre d'années travaillées). Le score d'exposition pour chaque période d'emploi correspondait à la multiplication suivante : probabilité x intensité x fréquence x durée. Le score d'exposition final à un agent toxique donné pour un sujet donné correspondait à la somme des scores d'exposition au même agent toxique pour chaque période d'emploi. Par exemple, si un sujet était exposé au perchloroéthylène pendant une période initiale de sept ans ('7'), avec une exposition certaine ('1'), une intensité moyenne ('2'), et une fréquence de 10 à 50% ('0,30'), pour cette période, le score de l'exposition était : $7 \times 1 \times 2 \times 0,30 = 4,2$. S'il était exposé au cours d'une deuxième période d'un an ('1'), avec une exposition probable ('0,75'), d'une intensité moyenne ('2'), et une fréquence de moins de 10% ('0,05'), le score d'exposition pour cette seconde période était de : $1 \times 0,75 \times 2 \times 0,05 = 0,075$. Le score final d'exposition cumulative était de : $4,2 + 0,075 = 4,275$. Les sujets ayant un score final cumulé > 1 ont été considérés comme ayant un score élevé d'exposition professionnelle.

6) Analyse statistique :

Pour évaluer l'association entre les facteurs de risque d'exposition et la pneumopathie organisée, une estimation du maximum de vraisemblance conditionnelle de l'odds ratio (OR) et les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés en utilisant la version 6.00 du logiciel GraphPadPrism. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

III) Résultats :

Entre février 2014 et novembre 2014, 60 patients répondants aux critères diagnostiques de pneumopathie organisée définis ci-dessus ont été sollicités pour répondre au questionnaire téléphonique. Vingt-trois patients ont été exclus de l'étude : 16 patients étaient décédés et 7 patients n'ont pas pu être recontactés.

Trente-sept patients et 111 témoins appariés ont donc été inclus dans notre étude. Il n'y avait pas de différence entre les cas et les témoins en ce qui concerne le sexe, l'âge et le tabagisme. Les catégories socioprofessionnelles étaient similaires (Tableau 1).

Tous les patients présentaient des signes cliniques de PO dont 31 une toux (83,8%), 26 une température supérieure ou égale à 37.5°C (70,3%) et 30 une dyspnée avec ou sans crépitations (81,1%). L'évolution clinique était marquée par une absence de réponse aux antibiotiques pour 29 patients (78,4%), une corticostérécibilité pour 24 patients (64,9%), une guérison spontanée pour 10 patients (27%) et une rechute clinique pour 11 patients (29,7%). Tous les patients avaient une imagerie compatible avec une pneumopathie organisée et l'examen histologique confirmait le diagnostic pour 13 patients (35,1%) (Tableau 2).

Vingt-cinq patients (67,6%) avaient une pneumopathie organisée cryptogénique. Douze patients avaient une pneumopathie organisée secondaire (32,4%) dont 1 post infectieuse (2,7%), 1 post allogreffe de moelle osseuse (2,7%), 6 secondaires à une connectivite (16,2%), 2 médicamenteuses (5,4%) et 2 secondaires à une MICI (5,4%) (Tableau 2).

Aucune association n'a été retrouvée entre la survenue d'une pneumopathie organisée et la présence d'un pyrosis évocateur d'un reflux gastro œsophagien (RGO), ni entre la survenue d'une pneumopathie organisée et, à la date du diagnostic, la prise de médicaments tels que les bêtabloquants, les statines, les antibiotiques, la phénytoïne, l'amiodarone ou la carbamazépine (Tableau 3).

Il n'existait pas d'association significative entre la survenue d'une pneumopathie organisée et les expositions environnementales recherchées (oiseaux, moisissures, utilisation régulière d'un jacuzzi, foin, inondations, habitat dans une ville de plus de 200 000 habitants, habitat à côté d'un aéroport ou d'une carrière de roche) (Tableau 3).

Concernant les risques associés aux expositions professionnelles pour l'ensemble des pneumopathies organisées (n=37) : (Tableau 4)

- Une augmentation significative de l'OR était observée pour le perchloréthylène (OR 13,33, IC 95% 1,44 à 123,5) et pour la silice cristalline (OR 6,61, IC 95% 1,16 à 37,71). Cependant, si l'on prenait en compte le risque lié à une exposition forte pour ces deux toxiques, il n'existait pas d'augmentation significative de l'OR. (perchloréthylène : OR 3,06 IC95% 0,19 à 50,14 et silice : OR 9,71, IC 95% 0,98 à 96,44).
- L'exposition professionnelle à tout type de solvant (chlorés, aromatiques,...) n'était pas associée à une augmentation significative de l'OR. (OR 1,53, IC95% 0,66-4,79).
- Il n'existait pas d'association entre la survenue d'une pneumopathie organisée et les autres expositions professionnelles étudiées.

Si l'on s'intéresse aux risques associés aux expositions professionnelles pour les pneumopathies organisées cryptogéniques (n=25), seule une augmentation significative de l'OR était observée pour le perchloréthylène (OR 31,6, IC95% 1,64 à 610,8) (Tableau 5).

Concernant les risques associés aux expositions professionnelles pour les patients atteints d'une pneumopathie organisée secondaire, aucune augmentation significative de l'OR n'était notée (Tableau 6).

IV) Discussion :

Ce travail met en évidence une association entre la survenue d'une PO et l'exposition professionnelle au perchloréthylène et à la silice cristalline. Aucune association n'est retrouvée avec les facteurs environnementaux.

Il s'agit de la première étude évaluant le rôle de l'exposition professionnelle et environnementale dans la PO. Notre population était homogène car n'incluant que des patients atteints de PO. Afin d'obtenir un gain de puissance et de limiter les facteurs de confusion, nous avons apparié chaque cas avec 3 témoins sur l'âge, le sexe et le tabac. En effet dans la littérature, les données concernant l'association entre le tabac et la PO sont controversées (21,26,27) : Lazor et coll. retrouve 71% de non-fumeurs dans leur série de PO alors que King et coll. et Drakopanagiotakis et coll. retrouvent un nombre similaire de fumeurs et de non-fumeurs chez les patients atteints de PO.

La PO est une maladie dont le mécanisme physiopathologique est encore mal élucidé. La phase d'état qui peut être aigüe ou sub aigüe correspond à un processus de réparation inflammatoire de l'épithélium pulmonaire entraînant la formation de bourgeons conjonctifs endo-alvéolaires. Ce processus peut être secondaire à une cause aigüe déterminée (infectieuse, médicamenteuse, toxique), ou apparaître dans un contexte spécifique sans cause aigüe déterminée (connectivite, post transplantation, néoplasie). En l'absence de cause ou de contexte spécifique, la PO est dite cryptogénique (3).

Nous faisons l'hypothèse d'une prédisposition sous-jacente favorisant la survenue d'une PO après intervention de facteurs déclenchants aigus ou subaigus parfois mis en évidence (médicaments, infections, toxiques, la présence d'une connectivite ou la réalisation d'une transplantation). Ces facteurs ou contexte déclenchants sont appelés « triggers ».

En effet, le rôle d'une prédisposition génétique a été soulevé dans la survenue d'une PO comme le suggère les données obtenues dans les modèles murins de la maladie (15). Ainsi, Bellum et coll ont montré que l'inoculation intranasale de réovirus de sérotype 1 à des souris de fond génétique CBA/J entraînait l'apparition d'une pneumopathie sévère avec la formation, lors de l'évolution, de bourgeons fibroblastiques endo-alvéolaires identiques aux lésions retrouvées dans la PO chez l'homme. Ces résultats ne sont pas retrouvés lorsque le virus est inoculé chez des souris de fond génétique différent (28). De plus, des cas de PO ont

été décrits dans les formes familiales de pneumopathies interstitielles diffuses. Ces formes familiales ont une transmission pour la plupart autosomique dominante et sont induites par des mutations des gènes codant pour les protéines du surfactant, du complexe télomérase ou par des polymorphismes génétiques (29).

Notre hypothèse peut être appuyée par l'exemple des PO secondaires à la radiothérapie dans le cancer du sein. Une alvéolite lymphocytaire bilatérale apparaît chez la majorité des patients dans les deux poumons malgré une irradiation unilatérale dans les 15 jours après la fin de la radiothérapie. Cependant seul un faible nombre de patients développeront une PO au décours du traitement. Cette donnée suggère que la radiothérapie seule n'est pas suffisante pour déclencher la survenue d'une PO et qu'il existe d'autres facteurs prédisposant génétiques ou acquis (7).

L'exposition professionnelle chronique pourrait également être un facteur prédisposant de PO. Shimizu et coll. rapportent la survenue d'un cas de PO chez un homme de 81 ans, peintre, exposé pendant 20 ans à différentes particules de peinture(30). Par ailleurs, Cavazza et coll. décrivent l'apparition d'une pneumopathie organisée chez un homme de 65 ans avec un antécédent d'exposition professionnelle prolongée à l'amiante (31). Néanmoins il ne s'agit que de cas rapportés et notre travail qui comprend un plus grand nombre de patients ne confirme pas ces données. Cependant, il met en évidence le rôle prédisposant potentiel de l'exposition professionnelle à la silice et au perchloréthylène.

L'hypothèse physiopathologique pourrait être une toxicité directe de ces deux agents entraînant une fragilisation de l'épithélium pulmonaire associée ou non à une stimulation anormale du système immunitaire. Il en résulterait alors un état pro-inflammatoire local propice au déclenchement à distance d'une PO par des événements aigus (toxiques, médicamenteux, connectivite,...).

En effet, la silice et le perchloréthylène ont une toxicité pulmonaire directe avérée. Les particules de silice peuvent induire une irritation des voies respiratoires, favoriser la survenue d'une bronchite chronique et peuvent être responsables d'une silicose, fibrose pulmonaire irréversible même à distance de l'exposition (32,33). Le perchloréthylène est lui aussi un irritant des voies respiratoires pouvant induire un œdème pulmonaire en cas d'inhalation aiguë. En cas d'exposition chronique, il peut être responsable d'une pneumopathie d'hypersensibilité ou d'un asthme professionnel (34,35).

Une dérégulation du système immunitaire causée par la silice et le perchloréthylène pourrait également intervenir dans le mécanisme physiopathologique de survenue d'une PO. En effet l'exposition à la silice est associée à la survenue de maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé et la sclérodermie systémique (36–38). Les solvants organiques et notamment les solvants chlorés ont été rapportés par Barragan-Martinez et coll. comme associés aux maladies auto-immunes (39). Notre équipe a également montré une association significative entre les solvants chlorés et la sclérodermie systémique (24) ainsi qu'un lien entre la gravité de la maladie dont l'atteinte pulmonaire est un des paramètres (40) et plus récemment, une association significative entre le perchloréthylène et le syndrome de Gougerot-Sjogren. Dans l'étude de Chaigne et coll., il existe une association significative entre l'exposition au perchloréthylène et les patients avec un syndrome de Gougerot-Sjogren présentant des atteintes extraglandulaires (OR 3.42, IC 95% 1.09 à 10.8). Dans cette étude, 32.1% des patients atteints d'un syndrome de Gougerot-Sjogren avaient une atteinte pulmonaire ce qui pourrait suggérer un tropisme lésionnel préférentiel du perchloréthylène pour les voies respiratoires (25).

Le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé mais il semble que la silice soit responsable d'une inflammation chronique, d'une mort cellulaire exagérée et d'un défaut d'apoptose lymphocytaire entraînant un excès de présentation antigénique, un excès de production d'autoanticorps et une rupture de la tolérance immunitaire (41). Les solvants chlorés sont également reconnus pour stimuler le système immunitaire dans les modèles murins en déclenchant un stress oxydatif modifiant les protéines du soi, en activant les lymphocytes T et B et en diminuant l'apoptose lymphocytaire (39).

Dans notre étude, seul le perchloréthylène était associé de manière significative à la survenue d'une POC et aucune association n'était retrouvée entre la survenue d'une POS et une exposition professionnelle, ceci probablement en raison du fait d'un manque de puissance statistique lié au faible effectif des patients. Parmi les solvants chlorés, il était également le seul pour lequel nous avons retrouvé une association significative. Ce résultat peut avoir plusieurs explications : le perchloréthylène et par exemple le trichloréthylène qui est un autre solvant chloré, bien que proches sur le plan chimique, n'ont pas la même utilisation sur le plan professionnel et n'ont pas des toxicités identiques (42,43).

Dans notre étude, la silice et le perchloréthylène sont tous deux associés de manière significative à la survenue d'une PO, qu'elle soit cryptogénique ou secondaire. La distinction entre ces deux entités n'est peut-être pas si claire. Certaines études ont montré qu'il existe peu de différences entre les POS et les POC. Ces dernières soulignent notamment l'absence de différence significative au plan clinique et radiologique, du taux de rechute et de la mortalité globale entre les deux (27,44). Cela suggère un mécanisme lésionnel sous-jacent similaire. Ainsi, nous pouvons supposer que la PO survient sur un terrain prédisposé (génétique, exposition professionnelle chronique,...) et qu'elle est déclenchée par des facteurs extrinsèques aigus ou sub aigus ou dans un contexte spécifique que l'on peut considérer comme « triggers » et retrouvé au diagnostic, ce dernier n'étant pas authentifié dans la forme cryptogénique de la maladie (Annexe 2).

Le deuxième objectif de notre étude était d'étudier le rôle prédisposant des facteurs d'exposition environnementale. Nous n'avons pas mis en évidence de rôle prédisposant des allergènes environnementaux classiques dans la survenue d'une PO. Même si les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) et les PO font partie de la même famille nosologique (1) et qu'il existe parfois des lésions histologiques de PO associées aux PHS, le mécanisme physiopathologique reste différent, ce qui explique probablement l'absence de lien.

Nous avons par ailleurs analysé, à titre systématique, les facteurs déclenchants aigus de pneumopathie organisée, notamment la prise de certains médicaments et la présence d'un pyrosis évocateur de la présence d'un RGO au moment du diagnostic. Cependant, la construction du questionnaire de notre étude qui n'était pas fait pour analyser ces facteurs déclenchants ainsi que son caractère rétrospectif, obligent à être prudent dans l'interprétation des résultats.

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la survenue d'une PO et la prise médicamenteuse en ce qui concerne les médicaments les plus fréquemment incriminés (béta-bloquants, amiodarone, statines, antibiotiques, phénytoïne et la carbamazépine) (3). Une association inversée entre la survenue d'une PO et la prise de statines ou de béta-bloquants a été retrouvée. Ce résultat n'est pas interprétable. En effet, l'effectif était trop faible pour une telle analyse et il existait par ailleurs un biais de recrutement : les

témoins étaient tous des patients hospitalisés dans des services de médecine et présentaient pour une partie d'entre eux une pathologie cardiovasculaire ou un diabète nécessitant la prise de molécules habituellement rendues responsables d'une PO d'origine médicamenteuse.

Nous avons également recueilli la présence ou non d'un pyrosis évocateur d'un RGO au diagnostic de PO. Aucune association significative n'a été retrouvée dans notre étude. Les résultats dans la littérature sont divergents : plusieurs auteurs ont suggéré un rôle déclenchant du RGO dans la survenue d'une PO (45,46). Pour d'autres, le RGO ne semble pas être un facteur déclenchant mais pourrait être un facteur aggravant de la PO et notamment un facteur favorisant les rechutes (47).

Notre étude comporte des limites. Certains sujets ont eu plusieurs périodes d'exposition à différents agents toxiques. Les catégories d'exposition n'étaient pas mutuellement exclusives et nous n'avons pas pu effectuer d'analyse multivariée en raison de notre effectif. Le risque de biais de rappel, bien qu'il soit faible, ne peut pas être exclu.

V) Conclusion :

Cette étude met en évidence une association entre la survenue d'une PO et l'exposition professionnelle au perchloréthylène et à la silice cristalline et soulève le rôle potentiellement prédisposant de ces facteurs dans la genèse de la maladie. Des études épidémiologiques sur des populations plus importantes sont nécessaires pour conforter ces données.

VI) Références bibliographiques :

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2013;188(6):733-48.
2. SYMMERS D, HOFFMAN AM. The increased incidence of organizing pneumonia: Preliminary communication. *J Am Med Assoc*. 28 juill 1923;81(4):297-8.
3. Cordier J-F. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J*. août 2006;28(2):422-46.
4. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med*. 22 janv 2001;161(2):158-64.
5. Davison AG, Heard BE, McAllister WA, Turner-Warwick ME. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med*. 1983;52(207):382-94.
6. Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest*. nov 1989;96(5):999-1004.
7. Crestani B, Valeyre D, Roden S, Wallaert B, Dalphin JC, Cordier JF. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM« O »P). *Am J Respir Crit Care Med*. déc 1998;158(6):1929-35.
8. Einollahi B, Aslani J, Taghipour M, Motalebi M, Karimi-Sari H. Sirolimus-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a kidney transplant recipient; a case report and review of literature. *J Nephropathol*. juill 2014;3(3):109-13.
9. Jinta M, Ohashi K, Ohta T, Ieki R, Abe K, Kamata N, et al. Clinical features of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-associated organizing pneumonia. *Bone Marrow Transplant*. sept 2007;40(5):465-72.
10. Lee LT, Ho CHB, Putti TC. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following nitric acid fume exposure. *Occup Med Oxf Engl*. mars 2014;64(2):136-8.
11. Romero S, Hernández L, Gil J, Aranda I, Martín C, Sanchez-Payá J. Organizing pneumonia in textile printing workers: a clinical description. *Eur Respir J*. févr 1998;11(2):265-71.
12. Ribeiro PA, Girão F, Henriques P. [A rich and blessed professional illness - organizing pneumonia due to gold dust]. *Rev Port Pneumol*. août 2011;17(4):182-5.
13. Langen HJ, Held M, Jany B. [Cryptogenic organizing pneumonia after metal fume inhalation]. *RöFo Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Nukl*. déc 2006;178(12):1263-4.
14. Cheng T-H, Ko F-C, Chang J-L, Wu K-A. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to titanium nanoparticles in paint. *Ann Thorac Surg*. févr 2012;93(2):666-9.
15. Bellum SC, Dove D, Harley RA, Greene WB, Judson MA, London L, et al. Respiratory reovirus 1/L induction of intraluminal fibrosis. A model for the study of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Am J Pathol*. juin 1997;150(6):2243-54.

16. Nishino M, Mathai SK, Schoenfeld D, Digumarthy SR, Kradin RL. Clinicopathologic features associated with relapse in cryptogenic organizing pneumonia. *Hum Pathol.* 1 févr 2014;45(2):342-51.
17. Cordier JF, Loire R, Peyrol S. [Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). Characteristics and boundaries of an anatomico-clinical entity]. *Rev Mal Respir.* 1991;8(2):139-52.
18. Colby TV. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest.* juill 1992;102(1 Suppl):38S - 43S.
19. 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. *Respir Int Rev Thorac Dis.* juin 2005;72(3):254-62.
20. Izumi T, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. *Chest.* sept 1992;102(3):715-9.
21. King TE, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest.* juill 1992;102(1 Suppl):8S - 13S.
22. Nishimura K, Itoh H. High-resolution computed tomographic features of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest.* juill 1992;102(1 Suppl):26S - 31S.
23. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Müller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol.* mars 1994;162(3):543-6.
24. Diot E, Lesire V, Guilmet JL, Metzger MD, Pilore R, Rogier S, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med.* août 2002;59(8):545-9.
25. Chaigne B, Lasfargues G, Marie I, Hüttenberger B, Lavigne C, Marchand-Adam S, et al. Primary Sjögren's syndrome and occupational risk factors: A case-control study. *J Autoimmun.* juin 2015;60:80-5.
26. 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. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies « Orphelines » Pulmonaires (GERM« O »P). *Am J Respir Crit Care Med.* août 2000;162(2 Pt 1):571-7.
27. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest.* avr 2011;139(4):893-900.
28. London L, Majeski EI, Paintlia MK, Harley RA, London SD. Respiratory reovirus 1/L induction of diffuse alveolar damage: a model of acute respiratory distress syndrome. *Exp Mol Pathol.* févr 2002;72(1):24-36.
29. Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, Tabèze L, Pradère P, Crestani B. Familial pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir.* avr 2015;32(4):413-34.
30. Shimizu Y, Matsuzaki S, Mori M, Dobashi K. Chronic exposure to particles caused bronchioloalveolar carcinoma in a patient with cryptogenic organizing pneumonia evaluated by elemental analysis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* févr 2012;34(1):170-3.

31. Cavazza A, Nigrisoli E, De Marco L, Paci M, Annessi V, Agostini L, et al. [Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia (BOOP) containing asbestos bodies: clinico-pathological study of a case]. *Pathologica*. déc 2001;93(6):681-4.
32. Leung CC, Yu ITS, Chen W. Silicosis. *Lancet Lond Engl*. 26 mai 2012;379(9830):2008-18.
33. CDC - NIOSH Publications and Products - Health Effects of Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica (2002-129) [Internet]. [cité 13 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2002-129/>
34. Tanios MA, Gamal H El, Rosenberg BJ, Hassoun PM. Can we still miss tetrachloroethylene-induced lung disease? The emperor returns in new clothes. *Respir Int Rev Thorac Dis*. déc 2004;71(6):642-5.
35. Boulet LP. Increases in airway responsiveness following acute exposure to respiratory irritants. Reactive airway dysfunction syndrome or occupational asthma? *Chest*. sept 1988;94(3):476-81.
36. Caplan A. Rheumatoid disease and pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Proc R Soc Med*. déc 1959;52:1111-3.
37. Costallat LTL, De Capitani EM, Zambon L. Pulmonary silicosis and systemic lupus erythematosus in men: a report of two cases. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. janv 2002;69(1):68-71.
38. Hausteiner UF, Andereggs U. Silica induced scleroderma--clinical and experimental aspects. *J Rheumatol*. oct 1998;25(10):1917-26.
39. Barragán-Martínez C, Speck-Hernández CA, Montoya-Ortiz G, Mantilla RD, Anaya J-M, Rojas-Villarraga A. Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2012;7(12):e51506.
40. Magnant J, de Monte M, Guilmet J-L, Lasfargues G, Diot P, Asquier E, et al. Relationship between occupational risk factors and severity markers of systemic sclerosis. *J Rheumatol*. sept 2005;32(9):1713-8.
41. Otsuki T, Maeda M, Murakami S, Hayashi H, Miura Y, Kusaka M, et al. Immunological effects of silica and asbestos. *Cell Mol Immunol*. août 2007;4(4):261-8.
42. Tétrachloroéthylène - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 26 août 2015]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/publications/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%2029>
43. Trichloroéthylène - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 26 août 2015]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/publications/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%2022>
44. Yoo J-W, Song JW, Jang SJ, Lee CK, Kim M-Y, Lee H-K, et al. Comparison between cryptogenic organizing pneumonia and connective tissue disease-related organizing pneumonia. *Rheumatol Oxf Engl*. mai 2011;50(5):932-8.
45. Sadoun D, Valeyre D, Cargill J, Volter F, Amouroux J, Battesti JP. [Bronchiolitis obliterans with cryptogenetic-like organizing pneumonia. Demonstration of gastro-esophageal reflux in 5 cases]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 17 déc 1988;17(45):2383-5.
46. Rakotoson JL, Rakotoharivelo H, Andrianasolo R, Palot A, Gouitaa M, Charpin D. Pneumopathie organisée secondaire à une hernie hiatale. *Rev Pneumol Clin*. avr 2011;67(2):105-8.

47. Gaillet G, Favelle O, Guilleminault L, de Muret A, Lemarie E, Lecomte T, et al. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for severity of organizing pneumonia. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2015;89(2):119-26.

IV) Annexes :

	<u>Cas</u> <u>n = 37</u>	<u>Témoins</u> <u>n = 111</u>
<u>Epidémiologie</u>		
Sexe : féminin/masculin	22 / 15	66 /45
Age (ans)	62 (53-74)	63 (55-73)
Tabac (n/%)	12 (32.4)	36 (32.4)
<u>Catégories socio-professionnelles :</u>		
<u>Agriculteurs</u> (n/%)	0(0)	2 (1.8)
<u>Artisans/commerçants</u> (n/%)	2 (5.4)	14 (12.6)
<u>Cadres et professions intellectuelles supérieures</u> (n /%)	5 (13.5)	18 (16.2)
• professions libérales	0	3
• cadres	2	13
• professeurs	1	2
• ingénieur	2	1
<u>Professions intermédiaires</u> (n/%)	1 (2.7)	12 (10.8)
• professeur des écoles	0	2
• techniciens	1	3
• profession intermédiaire de la santé et du social	0	7
<u>Employés</u> (n/%)	17 (45.9)	38 (34.2)
• policier/militaire	0	1
• civils	0	2
• administratifs	6	13
• commerce	1	8
• agent d'entretien	5	7
• personnel des services directs aux particuliers	5	8
<u>Ouvriers :</u> (n/%)	11 (29.7)	25 (22.5)
• agricoles	0	5
• industriels	9	9
• artisanal	1	5
• chauffeur	1	3
• manutention	0	2
<u>Sans profession</u> (n/%)	1 (2.7)	1 (0.9)
Tableau 1 : Description épidémiologique et catégories socio professionnelles pour les 37 cas et les 111 témoins appariés.		

	<u>Cas</u> <u>n = 37</u>
<u>Cause :</u>	
Cryptogénique (n/%)	25 (67.6)
Secondaire (n/%)	12 (32.4)
-post infectieuse (<i>chlamydia pneumoniae</i>)	1
-médicamenteuse	2
• <i>bétabloquant</i>	1
• <i>cordarone</i>	1
-post allogreffe de moelle osseuse	1
-connectivite	6
• <i>Lupus érythémateux disséminé</i>	1
• <i>Syndrome de Gougerot-Sjogren</i>	2
• <i>Polychondrite atrophiante</i>	1
• <i>Polyarthrite rhumatoïde</i>	2
-MICI (RCH)	2
<u>Critères diagnostiques : (n/%)</u>	
<u>Clinique</u>	37 (100)
Toux	31 (83.8)
Température > ou égale 37.5°C	26 (70.3)
Dyspnée et/ou crépitants	30 (81.1)
Absence de réponse aux antibiotiques	29 (78.4)
Corticosenibilité	24 (64.5)
Rechute clinique	11 (29.7)
Guérison spontanée	10 (27.0)
<u>Imagerie</u> (opacités alvéolaires migratrices évocatrices sur la radiographie et/ou sur le scanner thoracique) (n/%)	37 (100)
<u>Confirmation histologique</u> (n/%)	13 (35.1)
Tableau 2 : Etiologies et critères diagnostiques des 37 patients ayant une pneumopathie organisée.	

Expositions	<u>Cas</u> <u>n = 37</u>	<u>Témoins</u> <u>n = 111</u>	OR	IC 95%
<u>Lieux de vie</u>				
• <5km aéroport	1	3	1	(0.10-9.24)
• < 5km carrière de roche ou mine	1	2	1.51	(0.13-17.20)
• Ville de plus de 200 000 habitants	2	18	0.30	(0.07-1.34)
<u>Habitudes de vie :</u>				
• Oreillers/couette en plumes	19	40	1.87	(0.88-3.98)
• Utilisation régulière Jacuzzi / Spa	1	2	0.76	(0.32-1.79)
<u>Exposition environnementale :</u>				
• Oiseaux	9	33	0.76	(0.32-1.79)
• Moisissures	9	19	2.29	(0.90-5.84)
• Foins	9	18	2.45	(0.96-6.27)
• Inondations	3	6	1.54	(0.37-6.51)
<u>Médicaments</u>				
• Bétabloquant	4	34	0.27	(0.09-0.84)*
• Statine	3	40	0.16	(0.04-0.54)***
• Amiodarone	1	7	0.41	(0.05-3.47)
• Phénytoïne	0	0	2.97	(0.06-152.6)
• Carbamazépine	0	0	2.97	(0.06-152.6)
<u>Pyrosis :</u>	11	50	1.32	(0.58-3.01)
Tableau 3 : Risques associées entre les expositions environnementales, la prise médicamenteuse, le pyrosis et la pneumopathie organisée chez les 37 cas et 111 témoins appariés. Odds Ratio (OR) et Intervalle de confiance (IC95%) ; *p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001 ; ****p<0.0001				

Expositions	<u>Cas</u> <u>n = 37</u>	<u>Témoins</u> <u>n = 111</u>	OR	IC 95%
<u>Solvants</u>	11	24	1.53	(0.66- 4.79)
<u>Solvants chlorés</u>	7	12	1.925	(0.70-5.33)
-Dichlorométhane	0	0	2.97	(0.06-152.6)
-Trichloréthylène	2	5	1.21	(0.22-6.53)
-Perchloréthylène	4	1	13.33	(1.44-123.5)*
<u>Solvants aromatiques</u>	4	13	0.91	(0.28-2.99)
<u>Biocides</u>	3	15	0.56	(0.11-2.46)
-Ammoniac	0	3	0.41	(0.02-8.20)
-Formaldéhyde	3	11	0.80	(0.21-3.05)
-Ammonium quaternaire	0	5	0.26	(0.01-4.78)
<u>Produits ménagers</u>	11	26	1.38	(0.60-3.17)
<u>Silice cristalline</u>	4	2	6.61	(1.15-37.71)*
<u>Ciment</u>	3	2	4.81	(0.77-30.0)
<u>Pesticides</u>	2	11	0.52	(0.11-2.46)
<u>Métaux</u>	3	8	1.14	(0.28-4.53)
<u>Gaz</u>	1	1	3.06	(0.19-50.14)
<u>Poussières</u>	8	19	1.34	(0.53-3.37)
<u>Amiante</u>	2	9	0.65	(0.13-3.14)
<u>Peinture</u>	0	2	1.51	(0.13-17.20)
<u>Fumée soudage</u>	1	6	0.49	(0.05-4.18)
<u>Huile minérale</u>	2	3	2.06	(0.33-12.82)
<u>Décapant</u>	2	7	0.85	(0.17-4.28)
Tableau 4 : Risques associés entre les expositions professionnelles et la pneumopathie organisée chez les 37 cas et 111 témoins appariés. Odds Ratio (OR) et Intervalle de confiance (IC95%) ; *$p < 0.05$; **$p < 0.01$; ***$p < 0.001$; ****$p < 0.0001$				

Expositions	<u>Cas</u> <u>n = 25</u>	<u>Témoins</u> <u>n = 75</u>	OR	IC 95%
<u>Solvants</u>	9	13	2.68	(0.97- 7.38)
<u>Solvants chlorés</u>	6	8	2.65	(0.82-8.56)
-Dichlorométhane	0	0	2.97	(0.06-153.2)
-Trichloréthylène	1	4	0.74	(0.08-6.95)
-Perchloréthylène	4	0	31.6	(1.64-610.80)**
<u>Solvants aromatiques</u>	3	7	1.33	(0.32-5.57)
<u>Biocides</u>	2	8	0.73	(0.14-3.68)
-Ammoniac	0	2	0.58	(0.02-12.42)
-Formaldéhyde	2	6	1	(0.27-12.42)
-Ammonium quaternaire	0	3	0.41	(0.02-8.14)
<u>Produits ménagers</u>	9	18	1.78	(0.67-4.72)
<u>Silice cristalline</u>	2	1	6.44	(0.56-74.29)
<u>Ciment</u>	2	1	6.44	(0.56-74.29)
<u>Pesticides</u>	2	9	0.64	(0.13-3.71)
<u>Métaux</u>	2	3	2.09	(0.33-13.28)
<u>Gaz</u>	0	1	1.014	(0.04-25.72)
<u>Poussières</u>	6	10	2.05	(0.66-6.381)
<u>Amiante</u>	2	7	0.84	(0.16-4.36)
<u>Peinture</u>	1	0	9.25	(0.36-234.6)
<u>Fumée soudage</u>	1	3	1	(0.10-10.08)
<u>Huile minérale</u>	1	1	3.08	(0.19-51.24)
<u>Décapant</u>	1	3	1	(0.10-10.08)

Tableau 5 : Risques associés entre les expositions professionnelles et la pneumopathie organisée cryptogénique chez les 25 cas et 75 témoins appariés. Odds Ratio (OR) et Intervalle de confiance (IC95%) ; *p<0.05 ; **p<0.01 ; *p<0.001 ; ****p<0.0001**

Expositions	Cas n = 12	Témoins n = 36	OR	IC 95%
<u>Solvants</u>	2	11	0.45	(0.85- 2.42)
<u>Solvants chlorés</u>	1	4	0.73	(0.73-7.22)
-Dichlorométhane	0	0	2.92	(0.05-155)
-Trichloréthylène	1	1	3.18	(0.18-55.23)
-Perchloréthylène	0	1	0.95	(0.36-24.80)
<u>Solvants aromatiques</u>	1	6	0.45	(0.49-4.21)
<u>Biocides</u>	1	7	0.38	(0.41-3.42)
-Ammoniac	0	1	0.95	(0.04-24.80)
-Formaldéhyde	1	5	0.56	(0.59-5.37)
-Ammonium quaternaire	0	2	0.55	(0.25-12.32)
<u>Produits ménagers</u>	2	8	0.70	(0.13-3.87)
<u>Silice cristalline</u>	2	1	7.00	(0.57-85.43)
<u>Ciment</u>	1	1	3.18	(0.18-55.23)
<u>Pesticides</u>	0	2	0.55	(0.25-12.32)
<u>Métaux</u>	1	5	0.56	(0.06-5.37)
<u>Gaz</u>	1	0	9.52	(0.36-24.80)
<u>Poussières</u>	2	9	0.60	(0.11-3.27)
<u>Amiante</u>	0	2	0.55	(0.25-12.32)
<u>Peinture</u>	0	2	0.55	(0.25-12.32)
<u>Fumée soudage</u>	0	3	0.38	(0.02-7.95)
<u>Huile minérale</u>	1	2	1.55	(0.13-18.74)
<u>Décapant</u>	1	4	0.73	(0.07-7.22)
Tableau 6 : Risques associés entre les expositions professionnelles et la pneumopathie organisée secondaire chez les 12 cas et 36 témoins appariés. Odds Ratio (OR) et Intervalle de confiance (IC95%) ; *p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001 ; ****p<0.0001				

Annexe 1. Questionnaire : Pneumopathie organisée et exposition professionnelle et environnementale

Nom : _____ Prénom : _____ N° Anonymat : _____
>-----

N° Anonymat :

Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin

Date et lieu de naissance : / / à

Ethnie :

Adresse complète :

Tel :

Dans les 5ans avant le début de la maladie :

- | | | |
|--|-----|-----|
| - avez-vous vécu à moins de 5km d'un aéroport international ? | oui | non |
| - avez- vous vécu à moins de 5km d'une mine ou carrière de roche ? | oui | non |
| - viviez-vous dans une ville de plus de 200 000 habitants ? | oui | non |

Antécédents médicaux, chirurgicaux, gynéco-obstétricaux : (dates des grossesses)

Antécédents de RGO (pyrosis, hernie hiatale) :

Antécédents d'infection virale (VHB, VHC, VIH, EBV, coxsakie HTLV-1...) :

Maladie et traitements actuels :

Contraception : _____ Tment Ménopause : _____

Tabac Fumeur : ☐Non ☐Oui, Paquets-années :

Ancien fumeur : ☐Non ☐Oui, Paquets-années : _____ Date d'arrêt :

Non-fumeur : ☐Non ☐Oui

Cannabis : ☐ Oui ☐Non

Autres drogues (héroïne, cocaïne,...) : ☐oui ☐non Nom de la drogue :

N° Anonymat :

Concernant la pneumopathie organisée :

Date des premiers signes:

Date du diagnostic:

Traitements en cours au diagnostic (pris depuis au moins 3 mois):

1/Critères cliniques:

- La présence d'au moins 2 des 3 symptômes suivant : toux / fièvre $>37.5^{\circ}\text{C}$ / dyspnée
- Crépitants uni ou bilatéraux : oui / non
- La présence d'au moins un des critères d'évolution clinique suivant : absence de réponse aux antibiotiques / corticosensibilité / rechute clinique / guérison spontanée

2/ Critères radiographiques :

- Opacités alvéolaires uniques ou multiples, périphériques ou basales : oui / non
- La présence d'au moins un des critères d'évolution radiologique suivant : corticosensibilité / rechute / disparition spontanée des opacités alvéolaires / caractère migrateur

3/ Confirmation histologique

- biopsie chirurgicale / biopsie sous scanner
- présence de bourgeons conjonctifs endo-alvéolaires : ☐ Oui ☐ Non
- absence d'autres anomalies notamment absence d'arguments histologiques pour une granulomatose de Wegener, une pneumopathie d'hypersensibilité, une pneumopathie interstitielle non spécifique, une néoplasie : ☐ oui ☐ non

N° Anonymat :

Catégorie socio-professionnelle :

- ☐ Agriculteur exploitant
- ☐ Employé de bureau
- ☐ Employé de commerce
- ☐ Ouvrier (y compris agricole)
- ☐ Cadre, agent de maîtrise, technicien
- ☐ Personnel de service ou autre (santé, éducation, action sociale...)
- ☐ Professions libérales
- ☐ Clergé, armée, police
- ☐ Autres catégories

Profession actuelle :

Avez-vous travaillé :

En atmosphère confinée :	☐ Non	☐ Oui	☐ Ne sait pas
En ventilation artificielle :	☐ Non	☐ Oui	☐ Ne sait pas
En ambiance empoussiérée :	☐ Non	☐ Oui	☐ Ne sait pas

Indiquer ici l'intitulé de tous vos emplois (durée de plus de 6 mois) , postes de travail et le nom de vos employeurs et/ou entreprises successif(ve)s (soyez le pus exhaustif possible) :

Protection individuelle respiratoire : ☐Non ☐Oui ☐Ne sait pas

Protection individuelle respiratoire : ☐Non ☐Oui ☐Ne sait pas

Protection individuelle respiratoire : ☐Non ☐Oui ☐Ne sait pas

Protection individuelle respiratoire : ☐Non ☐Oui ☐Ne sait pas

Protection individuelle respiratoire : ☐Non ☐Oui ☐Ne sait pas

N° Anonymat :

1. Loisirs et environnement :

Utilisez-vous ou avez-vous utilisé régulièrement (au moins une fois par semaine) durant vos loisirs ou votre vie quotidienne ?

Colles, vernis, peintures, encres : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
Si OUI : pendant combien de mois/ d'années ? :
Essence, diluants, dégraissant, solvants : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
(ex : white spirit, essence de térébenthine)
Si OUI : pendant combien de mois/d'années ? :
Pesticides (engrais, insecticides, désherbants...) : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
(ex : paraquat , organophosphorés,...)
Si OUI : pendant combien de mois/d'années ? :
Résines pour la fabrication de skis, surfs, raquette, planche à voile, bateau : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
Si OUI : pendant combien de mois/d'années ? :
Produits imperméabilisants ou de protection du cuir : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
Si oui pendant combien de mois/d'années ?
Produits pour le développement des photographies : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
Si OUI : pendant combien de mois/d'années ? :
Matériaux susceptibles de dégager des poussières : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
Si OUI : pendant combien de mois/d'années ? :
Type de poussières (mortier, plâtre, craie, céramique, bois, filtre de bois, métaux) :
Oreillers ou couette / duvet en plumes : ☐ Non ☐ Oui ☐ Ne sait pas
Si OUI : pendant combien de mois/d'années ? :

2. Etes-vous ou avez-vous été en contact avec des oiseaux : ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Si oui pendant combien de mois /d'années ?

Date de l'exposition :

3. Utilisez-vous ou avez-vous utilisé de manière régulière Jacuzzi ou Spa :

☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Si oui pendant combien de mois/d'années ?

Date de l'utilisation répétée :

4. Etes-vous ou avez-vous été en contact avec :

a) des moisissures : ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Si oui pendant combien de mois /d'années ?

Date de l'exposition :

b) des foins : ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Si oui pendant combien de mois/d'années ?

Date de l'exposition :

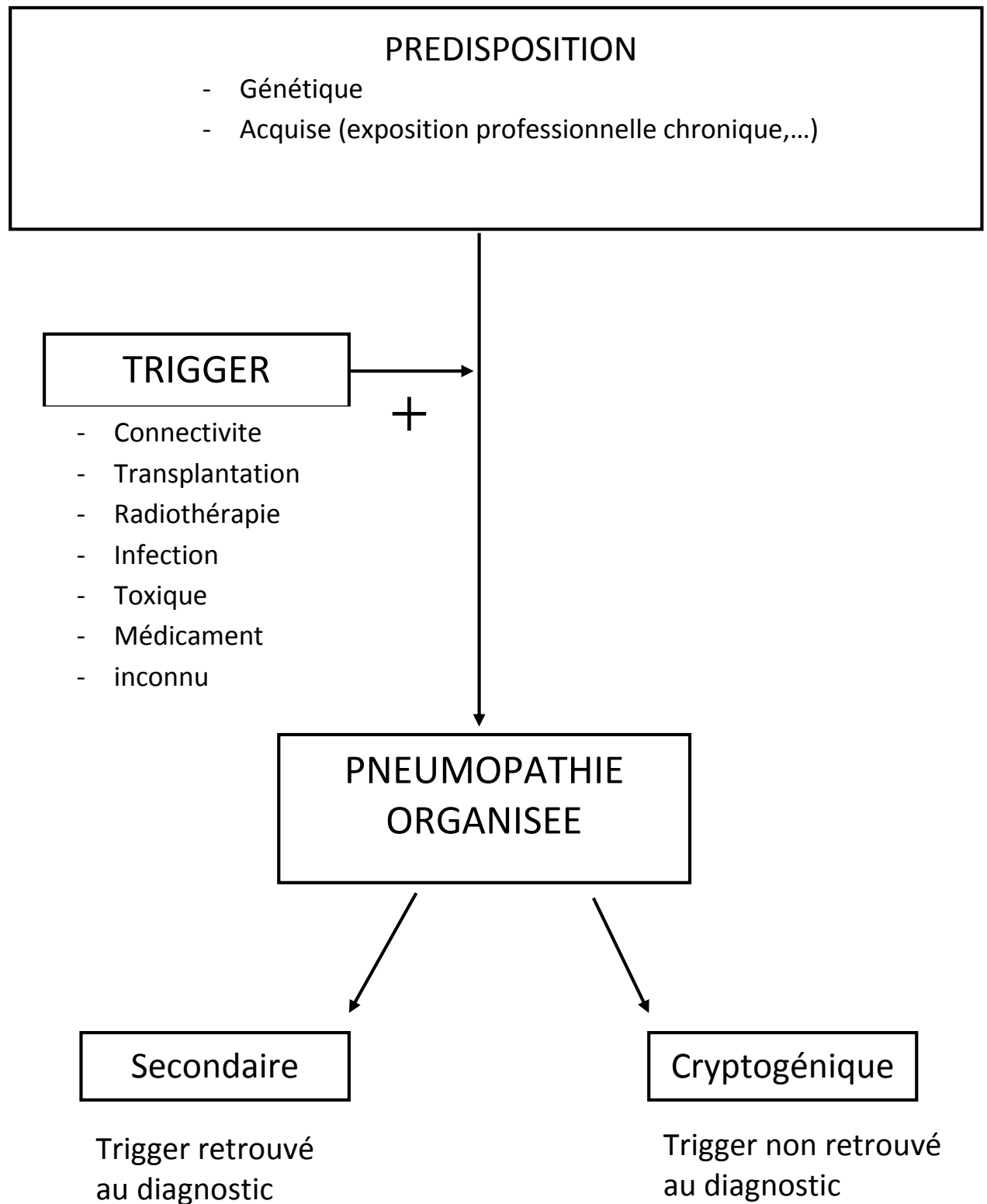
5. Avez-vous été victime d'inondations :

Si oui : nombre et date des inondations

6. Avez-vous été exposé à l'un des produits suivants durant l'exercice de votre profession, et si oui pendant combien de temps : COCHER LA REPONSE EXACTE

	OUI	NON	NE SAIT PAS	DUREE
Silice				
Silicone				
Trichloréthylène				
Méthanol, Ethanol				
Perchloréthylène Tétrachloréthylène				
Trichloréthane (baltane)				
Benzène				
Toluène				
White spirit				
Naphta-N-hexane				
Héxachlorétane				
Chlorure de vinyle				
Résine époxy				
Pesticides				
Soudure				
Poussières de : (Mortier,Craie,Céramique Plâtre,Bois, Filtre de bois,)				
Fumées toxiques (fumée de bois ...)				
Gaz (dioxyde d'azote, dioxyde de soufre, ammoniac, acide nitrique, acide chlorhydrique, formaldéhyde)				
Métaux (cadmium , mercure , ...)				

Annexe 2 : Hypothèse physiopathologique de la survenue d'une pneumopathie organisée.



JOBARD Stéphanie

40 pages – 6 tableaux – 1 figure

Résumé :

Introduction : Une étude cas-témoin a été réalisée pour rechercher une association entre la survenue d'une pneumopathie organisée et une exposition professionnelle et environnementale.

Méthodologie : Trente-sept cas de pneumopathies organisées, secondaires ou cryptogéniques, suivis dans le service de Pneumologie de l'Hôpital de Tours entre 1995 et 2014 ont été inclus. Pour chaque cas, trois témoins appariés sur l'âge, le sexe et le tabac ont été inclus. Un comité d'experts a évalué les expositions de façon rétrospective sans avoir connaissance du statut cas ou témoin des sujets. Les expositions aux solvants organiques (solvants chlorés, aromatiques, biocides) et à la silice ont été mesurées à partir d'une estimation semi quantitative. Un score d'exposition a été calculé pour chaque sujet et chaque facteur d'exposition à partir de la probabilité d'exposition, de l'intensité de l'exposition, de la fréquence d'exposition et de la durée d'exposition pour chaque emploi. Un score final d'exposition cumulative prenant en compte tous les emplois a été calculé pour chaque patient pour chaque exposition.

Résultats : Une association significative a été observée entre la survenue d'une pneumopathie organisée, toutes causes confondues, et l'exposition professionnelle au perchloréthylène (OR 13.33, IC 95% 1.44 à 123.5) et à la silice cristalline (OR 6.61, IC 95% 1.16 à 37.71). Seule l'exposition au perchloréthylène était associée à la survenue d'une pneumopathie organisée cryptogénique. (OR 31.6, IC 95% 1.64 à 610.8). Il n'existait pas d'association significative concernant les expositions cumulatives élevées. Aucun lien n'était retrouvé entre la survenue d'une PO et une exposition environnementale.

Conclusion : Cette étude suggère l'influence de facteurs d'exposition professionnelle dans la survenue d'une pneumopathie organisée.

Mots clés : Pneumopathie organisée -Pneumopathie organisée cryptogénique -Exposition professionnelle -Exposition environnementale

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur François Maillot
Membres du jury : Monsieur le Professeur Sylvain Marchand-Adam
Madame le Docteur Elisabeth Diot
Madame le Docteur Emmanuelle Mercier
Monsieur le Docteur Laurent Plantier

Date de la soutenance : 25 septembre 2015

