

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

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

**COMMENT EVALUER LA SEVERITE DES ECHANGES GAZEUX
DANS LA SARCOIDOSE ?**

Présentée et soutenue publiquement le 03 Octobre 2012

Par Sarah BOULANGER

Jury

Président : Monsieur le Professeur Benoît WALLAERT

Assesseurs : Monsieur le Professeur Rémi NEVIERE

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Madame le Docteur Nathalie BAUTIN

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Benoît WALLAERT

SOMMAIRE

<u>I. INTRODUCTION</u>	4
1. Epidémiologie	4
2. Diagnostic	5
3. Etiologie et pathogénie	5
4. Manifestations respiratoires	6
5. Classification	6
6. Retentissement fonctionnel	7
a. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)	7
b. Test de marche	7
c. Epreuve fonctionnelle à l'exercice	8
7. Anomalies des échanges gazeux	8
<u>II. MATERIELS ET METHODES</u>	10
1. Population	10
a. Les critères d'inclusion	10
b. Les critères d'exclusion	10
2. Méthodes	11
a. Epreuves fonctionnelles respiratoires	11
b. Test de marche de 6 minutes	11
c. Epreuve fonctionnelle à l'exercice	12
3. Echantillonnage de la population	14
4. Analyse statistique	15
<u>III. RESULTATS</u>	16
1. Caractéristiques de la population	16
2. Résultats des EFR	18
3. Evaluation des échanges gazeux	19
a. Evaluation des échanges gazeux sur l'ensemble de la population	21
b. Evaluation des échanges gazeux chez les patients de stades II-II	24
c. Evaluation des échanges gazeux chez les patients de stade IV	24
4. Analyse des échanges gazeux selon les EFR	26
5. Analyse des corrélations	28
<u>IV. DISCUSSION</u>	33
<u>V. CONCLUSION</u>	41
<u>VI. BIBLIOGRAPHIE</u>	42
<u>VII. ANNEXE</u>	45

I. INTRODUCTION :

La sarcoïdose ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann est une maladie granulomateuse systémique d'étiologie inconnue. Elle atteint avec prédilection les poumons et se caractérise par la formation de granulomes immunitaires dans les organes concernés.

1. Epidémiologie :

Cette maladie, ubiquitaire, touche entre 0.85 et 2.4% des individus soit une incidence estimée entre 16 et 22 cas pour 100 000 habitants/an, avec une légère prédominance féminine (sex ratio entre 1.2 et 1.5). L'âge de prédilection se situe avant 40 ans avec une prépondérance de patients âgés de 20 à 29 ans. On note une hétérogénéité de prévalence, de présentation clinique et d'évolution selon l'ethnie. Plus rare chez le sujet noir, elle présente une sévérité accrue.

Le tabagisme est connu de longue date pour avoir un rôle protecteur contre la sarcoïdose pulmonaire [1–4].

La sarcoïdose résulte de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux variés. Il existe en effet des formes familiales. On observe une association entre certaines formes cliniques et des haplotypes HLA (Human Leucocyte Antigen) qui témoigne d'une prédisposition génétique. D'autre part, on note une influence de l'environnement avec des formes « épidémiques » ou des variations saisonnières.

La mortalité de la sarcoïdose est estimée entre 1 et 5% des patients. Les causes principales de mortalité sont représentées par la fibrose pulmonaire, l'insuffisance

respiratoire chronique, le cœur pulmonaire chronique et l'hémoptysie massive sur greffe aspergillaire.

2. Diagnostic :

Le phénotype clinique est extrêmement varié que ce soit sur le mode de révélation, l'atteinte localisée ou systémique, la durée d'évolution et la sévérité.

Le diagnostic est délicat, reposant sur une association d'arguments positifs cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques ainsi que l'exclusion d'une autre granulomatose, notamment la tuberculose, l'histoplasmosse et la béryllose. La problématique repose sur l'absence de définition précise, la grande variabilité de présentation et le manque de spécificité et de sensibilité des tests diagnostiques [1].

Le substratum anatomopathologique est représenté par un granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse.

3. Etiologie et pathogénie :

L'étiologie semble être l'exposition d'un hôte génétiquement prédisposé à un agent spécifique de l'environnement (mycobactérie ? propionibacterium acnes ?...). Le granulome sarcoïdien est formé en réponse à un stimulus antigénique persistant et non dégradable induisant une réponse immunitaire localisée de type Th1. La stimulation chronique des macrophages libère des médiateurs de l'inflammation créant une accumulation locale de cellules Th1 permettant le développement du granulome. Le granulome sarcoïdien est une structure dynamique évoluant dans le temps [4].

4. Manifestions respiratoires :

L'atteinte pulmonaire prédomine. Elle est présente chez plus de 90% des patients. La radiographie thoracique est anormale dans 86 à 92% des cas : adénopathies et/ou infiltration pulmonaire avec ou sans fibrose [5].

L'atteinte respiratoire se manifeste par une symptomatologie variée non spécifique. Souvent infra-clinique, elle peut être révélée par une toux persistante, une dyspnée d'effort progressive voire une douleur thoracique.

5. Classification :

La sarcoïdose est classée en 5 stades radiographiques:

- Stade 0 : radiographie du thorax normale.
- Stade I : adénopathies isolées sans signe radiologique d'atteinte parenchymateuse.
- Stade II : adénopathies associées à une atteinte parenchymateuse non fibrosante.
- Stade III : atteinte parenchymateuse de nature infiltrative diffuse non fibrosante sans adénopathie.
- Stade IV : images en faveur de lésions irréversibles fibrosantes.

Cette classification a une valeur pronostique. La régression est inversement proportionnelle au stade.

La tomodensitométrie est plus sensible que la radiographie dans la détection des lésions parenchymateuses minimales, des lésions bronchiques et des adénopathies. Les micronodules constituent l'anomalie élémentaire de l'atteinte parenchymateuse.

Ils prédominent dans les régions périhilaires, les septa interlobulaires, l'interstitium péri bronchovasculaire, les scissures et les régions sous-pleurales. Il peut s'y associer des épaissements des parois bronchiques, un trappage aérique segmentaire. Au stade de fibrose, on observe une distorsion bronchique, une rétraction des lobes supérieurs avec ascension des hiles, des lignes septales, des bronchectasies de traction, des masses péri hilaires. Les adénopathies sont hilaires et médiastinales, le plus souvent symétriques, volumineuses, et typiquement non compressives [5].

6. Retentissement fonctionnel :

Le retentissement fonctionnel qui permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte pulmonaire s'étudie à travers les Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR), le test de marche de 6 minutes (T6M) et l'Epreuve Fonctionnelle à l'exercice (EFX).

Les données recueillies au cours de ces trois tests sont les suivantes :

a. Epreuves Fonctionnelles Respiratoires :

On peut observer un trouble ventilatoire restrictif défini par une Capacité Pulmonaire Totale (CPT) < 80%, une altération de la Diffusion Libre du monoxyde de Carbone (DLCO), des signes de distension thoracique dans les formes évoluées, voire de rares troubles ventilatoires obstructifs définis par le rapport du Volume Expiré Maximal en une Seconde (VEMS) sur la Capacité Vitale Forcée (CVF) < 70%.

b. Test de Marche :

Il permet de recueillir le niveau de saturation à la marche avec la valeur la plus basse (nadir) de saturation et le delta de saturation (ΔSpO_2), la distance parcourue en 6 minutes et le Produit Distance Saturation (DSP).

c. Epreuve Fonctionnelle à l'exercice :

Elle permet de préciser le mécanisme de la dyspnée en faisant la part entre une atteinte de la mécanique ventilatoire, des échanges gazeux, de l'appareil cardio-circulatoire ou musculo-squelettique [6–9].

7. Anomalies des échanges gazeux :

L'altération du transfert pulmonaire des gaz à travers la membrane alvéolo-capillaire peut s'expliquer par 3 paramètres : la surface membranaire, son épaisseur et le débit et/ou quantité de sang dans les capillaires.

Les anomalies des échanges gazeux s'étudient au repos à travers la DLCO, la Pression artérielle en Oxygène (PaO₂) et le gradient alvéolo-artériel en oxygène (P(A-a)O₂). A l'effort, les échanges gazeux s'évaluent à travers le nadir de saturation (nadir SpO₂) et le delta de saturation (Δ SpO₂) au T6M, la PaO₂ et le P(A-a)O₂ recueillis pendant une EFX.

Des études ont montré que la DLCO et la désaturation à l'exercice étaient les paramètres fonctionnels les plus fortement corrélés à l'extension et à la sévérité de la sarcoïdose [10–13].

En ce qui concerne le test de marche, Alhamad *et al.* [14] montraient que le DSP était corrélé significativement à la valeur absolue de la CVF, du VEMS et de la CPT. La distance parcourue présentait une corrélation moindre. Cette étude faisait du DSP un indicateur potentiel du statut fonctionnel ce qui avait déjà été démontré dans la Fibrose Pulmonaire Idiopathique [15].

Plusieurs travaux ont étudié les relations entre structure et fonction :

Fulmer et Crystal [16] établissaient que la meilleure corrélation entre étude fonctionnelle et anatomopathologie était représentée par le delta de gradient alvéolo-artériel en oxygène ($\Delta P(A-a)O_2$) entre le pic de l'effort et le repos et le delta de PaO_2 (ΔPaO_2).

Medinger *et al.* [17] le confirmaient en montrant que l'association la plus significative avec le stade radiologique était établie par le ΔPaO_2 .

Barros *et al.* [18] définissaient les anomalies des échanges gazeux par un $\Delta P(A-a)O_2/VO_2 > 20$ mmHg.min.L⁻¹ (VO_2 étant la consommation en O_2) au seuil ventilatoire et établissaient que la réduction de la DLCO était le marqueur de repos le plus prédictif d'anomalies des échanges gazeux.

Karetzky *et al.* [19] démontraient qu'une DLCO < 55% était dotée d'une haute sensibilité et spécificité pour prédire une diminution de la PaO_2 à l'exercice.

Une étude récente menée par Wallaert *et al.* sur la Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) et la Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (PINS) évaluait pour la première fois la sévérité des échanges gazeux en recueillant les données des EFR, T6M et EFX [20]. Cette étude révélait que la DLCO était le meilleur paramètre physiologique pour évaluer les anomalies des échanges gazeux dans ces affections.

Au vu de la littérature, la comparaison de ces 3 outils n'a pas été réalisée dans la sarcoïdose.

L'objectif de notre étude était d'établir le meilleur paramètre physiologique de repos ou d'effort pour évaluer la sévérité des échanges gazeux dans la sarcoïdose.

II. MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée dans le service de pneumologie et immuno-allergologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, centre de compétence des maladies pulmonaires rares.

L'étude était validée par le Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle (CEPRO 2011-039). (Annexe)

1. Population :

a. Les critères d'inclusion :

- Une sarcoïdose prouvée: association d'arguments positifs cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques évocateurs.
- EFR de repos avec étude de la DLCO
- T6M en air ambiant
- EFX

Ces 3 examens étaient réalisés dans un intervalle maximal d'un mois.

b. Les critères d'exclusion :

- Un diagnostic de sarcoïdose incertain
- Un stade radiologique inconnu et les stades 0 et I (en raison de l'absence d'atteinte du parenchyme pulmonaire)
- Une EFX non interprétable (inadéquation entre VO₂ et puissance)

2. Méthodes :

a. Les Epreuves Fonctionnelles Respiratoires :

Une étude complète de la fonction respiratoire de repos était réalisée avec mesure des débits expiratoires, des volumes pulmonaires en pléthysmographie et transfert du CO en apnée (Jaeger-Masterlab®). La DLCO mesurée était corrigée par la valeur de l'hémoglobine (Hb) selon l'équation de Cotes :

$$\text{DLCO corrigée Hb} = \text{DLCO} \times (10.2 + \text{Hb}) / (1.7 \times \text{Hb})$$

Les valeurs référentielles étaient celles de l'Official Statement of the European Respiratory Society [21,22]. Les données étaient exprimées en valeurs absolues et en pourcentage de la valeur normale prédite selon le sexe, la taille et l'âge. L'EFR était considérée comme anormale si au moins un des paramètres parmi la CVL, la CVF, le VEMS et la CPT avait une valeur absolue inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN). De la même façon, la DLCO était retenue anormale si la valeur absolue était inférieure à la LIN. Suivant les guidelines ATS/ERS 2005 [21,22], la LIN consistait au 5^e percentile de la valeur prédite ou à la valeur prédite – 1.64 déviation standard (DS).

b. Le Test de Marche de 6 minutes :

Il était effectué selon les recommandations ATS 2002 en air ambiant [23]. Il présentait pour avantage un faible coût, une simplicité d'exécution, une bonne reproductibilité avec un équipement minimum. Ce test qui traduit l'activité quotidienne était bien perçu par les patients. Les données recueillies consistaient en la distance parcourue en mètres, le nadir de saturation et le delta de saturation entre saturation initiale et le nadir. Le message donné au patient était le suivant : « l'objectif de ce test est de marcher le plus vite et le plus loin possible en 6 minutes ». L'oxymètre

était portatif, léger sur batterie. Une désaturation supérieure ou égale à 4% était considérée comme significative.

c. L'épreuve fonctionnelle à l'exercice (EFX) :

Pour tous les patients, l'épreuve d'exercice était effectuée selon le même protocole. Il s'agissait d'un test triangulaire réalisé sur bicyclette ergométrique (Ergoline 800®, Sormedics). Une période d'échauffement à 20 watts (W) de 3 minutes était suivie d'une incrémentation par paliers de 10, 20 ou 30 W selon la puissance attendue et la sévérité du patient. Chaque palier durait une minute. La fréquence de pédalage cible était de 60 cycles/min. L'exercice était poursuivi jusqu'à épuisement suivi d'une phase de récupération de 5 minutes. La charge maximale théorique appliquée était adaptée au déficit ventilatoire du patient afin d'obtenir une durée d'exercice d'environ 10 minutes.

Pendant l'exercice, on enregistrait en continu la fréquence cardiaque par un électrocardiogramme 12 dérivations et la saturation par un oxymètre pulsé (Nellcor®). On réalisait un monitoring continu des volumes expirés à la bouche (ventilation minute VE) par pneumotachographe et l'analyse des gaz expirés (Ergocard®, Medisoft). On relevait la pression barométrique (PB) et la température ambiante. La calibration du pneumotachographe était effectuée à l'aide d'une seringue de 2L à débit lent puis rapide. La vérification de la calibration de l'analyseur O₂/CO₂ était réalisée à partir d'un gaz étalon contenant 12% d'O₂ et 5% de CO₂.

Un gaz du sang artériel avec mesure de la lactatémie était obtenu au repos et au pic de l'effort par un analyseur de gazométrie (ABL 520 Radiometer®).

Le gradient alvéolo-artériel en oxygène (P(A-a)O₂) était calculé à partir de l'équation des gaz alvéolaires :

$$P(A-a)O_2 = PAO_2 - PaO_2$$

Avec $PAO_2 = FiO_2 \times (PB-47) - PaCO_2/QR$; (FiO_2 = Fraction Inspirée d'oxygène, QR = quotient respiratoire : VCO_2/VO_2).

L'espace mort (VD/VT) était calculé selon l'équation de Bohr corrigée en fonction de l'espace mort instrumental surajouté,

$$VD/VT = (PaCO_2 - PECO_2\text{moyenne}) / PaCO_2 - VD \text{ (machine)} / VT$$

où $PECO_2$ représente la pression partielle expirée en CO_2 moyennée. La théorique attendue au pic était calculée selon la formule de Cooper,

$$VD/VT \% = 0.40 \times \text{âge.}$$

La symptomatologie au pic de l'effort était évaluée selon l'échelle de Borg pour la dyspnée et la fatigue musculaire.

L'épreuve était maximale si elle présentait au moins deux critères parmi les suivants :

- Epuisement clinique
- Fréquence cardiaque maximale (FC_{max}) supérieure ou égale à 90% de la fréquence maximale théorique
- Epuisement de la Réserve Ventilatoire ($RV < 15\%$)
- Quotient Respiratoire (QR) > 1.10
- Lactatémie $> 7\text{mmol/L}$
- VE/VO_2 en fin d'exercice > 35
- Chute du pH en fin d'exercice de 0.04 point par rapport au pH de repos.

A noter que la présence seule d'une fréquence cardiaque maximale ou d'un épuisement de la réserve ventilatoire suffisait pour établir la maximalité.

Les paramètres recueillis pour évaluer les échanges gazeux étaient : PaO_2 , $PaCO_2$, pH, $P(A-a)O_2$ au repos et au pic, $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$.

Les valeurs de référence pour les paramètres de l'EFX étaient issues des recommandations ATS [24]. Selon ces recommandations, le P(A-a)O₂ était considéré comme normal si la valeur était inférieure à 20mmHg au repos et à 35 mmHg au pic de l'effort. De même, $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ était jugé normal si la valeur était inférieure ou égale à 10mmHg.min.L⁻¹

La PaO₂ de repos utilisée comme valeur de référence était celle suivant la formule :

$$PaO_2 = 100.1 - (0.323 \times \text{âge})$$

Une PaO₂ au pic de l'effort supérieure à 70mmHg était considérée comme normale.

3. Echantillonnage de la population :

La population était analysée selon le stade radiologique et échantillonnée selon 2 groupes : stade II-III (patients regroupés car atteinte interstitielle similaire avec ou sans adénopathie et faible nombre de patients en stade III) et stade IV (lésions parenchymateuses destructrices).

Le stade radiologique était établi pour l'ensemble des patients par radiographie thoracique standard et tomodensitométrie thoracique.

4. Analyse statistique :

Les données recueillies suivaient une distribution normale, permettant de les exprimer en moyenne \pm écart type (moy \pm ET).

L'influence des variables qualitatives ou binaires entre les stades II-III et IV était analysée selon un test du chi-deux.

L'influence des variables numériques entre les stades II-III et IV était analysée selon un test de Mann Whitney.

Une différence était jugée statistiquement significative si $p < 0.05$.

Les corrélations étaient établies à l'aide du coefficient de corrélation de Bravais-Pearson. La corrélation était jugée statistiquement significative lorsque la valeur absolue de $r \geq 0.5$ avec $p < 0.05$.

III. RESULTATS :

1. Caractéristiques de la population :

Quatre vingt quinze patients étaient inclus dans l'étude : 37 femmes (39%) et 58 hommes (61%). La preuve anatomopathologique était obtenue chez 88 patients (93%). On dénombrait 13 patients (14%) d'origine africaine. Soixante douze pourcent des patients étaient non fumeurs, 6% fumeurs actifs et 22% ex-fumeurs. Soixante neuf patients présentaient une dyspnée et 33 se plaignaient d'une toux (Tableau I).

L'échantillonnage selon les stades radiologiques relevait 59 patients en stades II-III (62%) dont 56 en stade II et 3 en stade III, et 36 patients (38%) en stade IV.

Les groupes étaient comparables avec un sex ratio de 0.6 (22/37) dans le stade II-III et de 0.7 (15/21) dans le stade IV et absence de différence significative sur l'âge et l'Indice de Masse Corporelle (IMC). On notait une large proportion de patients en surpoids avec un $IMC > 25$, respectivement chez 59% des stades II-III et 56% des stades IV.

La dyspnée était ressentie chez 61% des stades II-III et 92% des stades IV.

Concernant les thérapeutiques en cours au moment du bilan :

Trente six patients étaient traités par corticothérapie générale dont 21/59 patients (36%) en stades II-III et 15/36 patients (42%) en stade IV.

La corticothérapie inhalée concernait 5 patients (8%) en stade II-III et 9 patients (25%) en stade IV.

Un traitement immunosuppresseur était utilisé chez 2 patients (3%) en stade II-III et 6 patients (17%) en stade IV.

Tableau I : Caractéristiques de la population globale et des stades II-III et IV

Caractéristiques	Total	Stade II-III	Stade IV
Nombre de patients	95 (100%)	59 (62%)	36 (38%)
Age	50 (\pm 11)	48 (\pm 12)	52 (\pm 9)
Sexe			
Homme	58 (61%)	37 (63%)	21 (58%)
Femme	37 (39%)	22 (37%)	15 (42%)
IMC	27,2 (\pm 7)	27,3 (\pm 6)	27,1 (\pm 8)
Tabagisme			
Non fumeur	68 (72%)	48 (81%)	20 (56%)
Actif	6 (6%)	3 (14%)	3 (8%)
Sevré	21 (22%)	8 (5%)	13 (36%)
Ethnie			
Caucasienne	82 (86%)	50 (85%)	32 (89%)
Africaine	13 (14%)	9 (15%)	4 (11%)
Dyspnée	69 (73%)	36 (61%)	33 (92%)
Toux	33 (35%)	18 (31%)	15 (42%)
Corticoïdes T0	36 (38%)	21 (36%)	15 (42%)
Immunosuppresseurs T0	8 (8%)	2 (3%)	6 (17%)
Corticoïdes inhalés T0	14 (15%)	5 (8%)	9 (25%)

T0= au moment du bilan

2. Résultats des EFR :

Il existe plusieurs données manquantes : 3 DLCO dont 2 dans les stades II-III et 1 dans le stade IV correspondant aux patients ne parvenant pas à tenir l'apnée. Il manque également 2 mesures de CPT dans le stade IV.

Les valeurs des paramètres fonctionnels de repos figurent dans le Tableau II.

Tableau II : Valeurs fonctionnelles de repos de la population globale et des stades II-III et IV

Caractéristiques	Total	Stade II-III	Stade IV	p
CVL (L)	3,53 (\pm 1,05)	3,78 (\pm 1,03)	3,1 (\pm 0,94)	<0,01
CVL (%)	87 (\pm 17)	91,7 (\pm 16)	80 (\pm 17)	<0,001
CVF (L)	3,44 (\pm 1,06)	3,72 (\pm 1,03)	2,99 (\pm 0,97)	<0,001
CVF (%)	87,8 (\pm 19)	93 (\pm 17)	79 (\pm 19)	<0,001
VEMS (L)	2,48 (\pm 0,92)	2,78 (\pm 0,87)	1,98 (\pm 0,77)	<0,0001
VEMS (%)	76,5 (\pm 22)	84 (\pm 20)	63,6 (\pm 19)	<0,0001
VEMS/CVF (%)	71,37 (\pm 12)	74,4 (\pm 9,42)	66 (\pm 13)	<0,01
CPT (L)	5,53 (\pm 1,21)	5,7 (\pm 1,2)	5,25 (\pm 1,2)	0,098
CPT (%)	90 (\pm 14)	91 (\pm 13)	86,6 (\pm 16)	0,21

Mis à part la CPT, on observait, comme attendu, une différence significative sur l'ensemble des paramètres fonctionnels de repos entre les stades II-III et le stade IV, la fonction respiratoire de repos étant plus altérée chez les patients du stade IV.

Pour l'analyse des volumes et des débits pulmonaires, le paramètre le plus souvent anormal était le VEMS : sous la limite inférieure de la normale chez 45/95 patients

soit 47% tous stades confondus (21/59 (36%) dans les stades II-III et 24/36 (67%) dans le stade IV) (Tableau III).

Tableau III : Evaluation des paramètres fonctionnels de repos selon la LIN dans la population globale, les stades II-III et IV

Paramètres	Effectif < LIN		
	Total (n=95)	II-III (n=59)	IV (n=36)
CVL (L)	25 (26%)	11 (19%)	14 (39%)
CVF (L)	24 (25%)	10 (17%)	14 (39%)
VEMS (L)	45 (47%)	21 (36%)	24 (67%)
CPT (L)	29/93 (31%)	16 (27%)	13/34 (38%)

3. Evaluation des échanges gazeux :

Les valeurs des paramètres explorant les échanges gazeux ainsi que les données fonctionnelles à l'effort figurent dans le tableau IV.

Les EFX étaient maximales chez 91 patients (96%) (56 patients (95%) des stades II-III et 35 (97%) des stades IV).

Il existait une différence significative entre les stades II-III et le stade IV sur l'ensemble des paramètres évaluant les échanges gazeux : DLCO, PaO₂repos, PaO₂max, P(A-a)O₂repos, P(A-a)O₂max, $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$, nadir SpO₂ et ΔSpO_2 au test de marche.

Seuls la SpO₂repos, la distance et le DSP au test de marche n'étaient pas différents entre les 2 groupes.

Tableau IV : Paramètres évaluant les échanges gazeux et valeurs fonctionnelles d'effort dans la population globale, les stades II-III et IV

Caractéristiques	Total	Stade II-III	Stade IV	p
DLCO (ml/min/mmHg)	19,18 (6,41)	21,08 (5,42)	16,08 (6,75)	<0,001
DLCO (%)	67,9 (19)	74,4 (15)	57 (20)	<0,0001
DLCO/VA	4,15 (0,9)	4,41 (0,77)	3,74 (0,95)	<0,001
DLCO/VA (%)	90,1 (20)	96 (17)	81 (21)	<0,001
PaO2 repos (mmHg)	89,3 (12)	91,9 (10)	85,17 (14)	<0,01
PaO2 max (mmHg)	81,1 (19)	88,3 (17)	69,4 (16)	<0,00001
SaO2 repos (%)	95 (2)	95,6 (1)	95 (3)	0,095
SaO2 max (%)	93 (5)	94,3 (3)	90 (6)	<0,00001
P(A-a)O2 repos (mmHg)	18,49 (10,7)	15,7 (8,6)	23 (12,3)	<0,01
P(A-a)O2 max (mmHg)	35,4 (16,9)	29,2 (14,2)	45,5 (16,2)	<0,00001
$\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ (mmHg.min/L)	18,24 (19)	10,8 (12)	30,3 (22)	<0,000001
VD/VT repos	0,33 (0,1)	0,3 (0,1)	0,36 (0,1)	<0,01
VD/VT max	0,3 (0,11)	0,26 (0,09)	0,36 (0,1)	<0,00001
Distance T6M (m)	449 (98)	455 (86)	438 (115)	0,72
Nadir SpO2 (%)	91 (6)	93 (3)	87 (7)	<0,0001
ΔSpO_2 (%)	5 (5)	3 (3)	8 (6)	<0,0001
DSP (m%)	410 (95)	425 (84)	385 (108)	0,22

a. Evaluation des échanges gazeux sur l'ensemble de la population :

La DLCO était sous la limite inférieure de la normale chez 62 patients soit 67% de la population alors que 8% de la population présentaient une hypoxémie de repos, 35% un P(A-a)O₂repos élevé, 46% un P(A-a)O₂max augmenté, 57% un $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ élevé et 44% une désaturation significative au test de marche (Tableau V).

Parmi les 62 patients avec une DLCO basse, 24 patients (39%) avaient un P(A-a)O₂max normal, 15 patients (24%) un $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ normal et 28 (45%) une désaturation non significative au test de marche (Tableau VI).

Huit patients avaient une atteinte isolée de la DLCO.

Tableau V : Evaluation des anomalies des échanges gazeux dans la population globale, les stades II-III et IV

Paramètres	Effectif < LIN		
	Total (n=95)	II-III (n=59)	IV (n=36)
DLCO (mL/min/mmHg)	62/92 (67%)	32/57 (56%)	30/35 (86%)
PaO ₂ repos < 75mmHg	8 (8%)	3 (5%)	5 (14%)
P(A-a)O ₂ repos > 20mmHg	33/94 (35%)	13/58 (22%)	20 (56%)
P(A-a)O ₂ max > 35mmHg	44 (46%)	17 (29%)	27 (75%)
$\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2 > 10 \text{ mmHg.min.L}^{-1}$	54 (57%)	26 (44%)	28 (78%)
$\Delta SpO_2 \geq 4\%$	42 (44%)	17 (29%)	25 (69%)

Chez les 30 patients présentant une DLCO normale, 15 patients (50%) présentaient une anomalie d'au moins un des autres critères d'évaluation des échanges gazeux : 5 patients (17%) avaient un $P(A-a)O_2$ max élevé, 6 patients (20%) un $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ augmenté et 6 patients (20%) une désaturation $\geq 4\%$ au T6M. (Tableau VI).

Deux patients avaient une élévation isolée du gradient en oxygène et 4 patients présentaient une désaturation significative au T6M isolée sans autre anomalie associée.

L'analyse du secteur vasculaire sur toute la population montrait que 46 patients (48%) présentaient un VD/VT max augmenté. Quarante et un patients (43%) avaient une atteinte concomitante de la DLCO et du VD/VT max.

Tableau VI : Effectifs globaux et répartition selon les stades devant la présence ou non d'anomalies des échanges gazeux

	DLCO N n = 30 (25 - 5)	P(A-a)O2max N n = 51 (42 - 9)	$\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ N n = 43 (34 - 8)	ΔSpO_2 N n = 53 (42 - 11)	VD/VTmax N n = 49 (40 - 9)
DLCO ↓ n = 62 (32 - 30)		24 (19 - 5)	15 (11 - 4)	28 (20 - 8)	22 (17 - 5)
P(A-a)O2max ↑ n = 44 (17 - 27)	5 (4 - 1)		6 (4 - 2)	17 (12 - 5)	12 (8 - 4)
$\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ ↑ n = 54 (26 - 28)	6 (5 - 1)	15 (12 - 3)		22 (16 - 6)	18 (14 - 4)
ΔSpO_2 ↑ n = 42 (17 - 25)	6 (4 - 2)	14 (12 - 2)	11 (8 - 3)		11 (9 - 2)
VD/VTmax ↑ n = 46 (19 - 27)	5 (3 - 2)	14 (10 - 4)	11 (8 - 3)	15 (11 - 4)	

n = effectif total (effectif stades II-III – effectif stade IV)

N = normal

b. Evaluation des échanges gazeux chez les patients des stades II-III :

La DLCO était diminuée chez 32 patients (56%) alors que 5% des stades II-III présentaient une hypoxémie de repos, 22% un $P(A-a)O_2$ repos élevé, 29% un $P(A-a)O_2$ max augmenté, 44% un $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ élevé et 29% une désaturation significative au T6M (Tableau V). Sept patients présentaient une atteinte isolée de la DLCO.

Parmi les 25 patients avec une DLCO normale, 13 patients (52%) présentaient une anomalie d'au moins un des autres critères évaluant les échanges gazeux : 4 patients (16%) avaient un $P(A-a)O_2$ max élevé, 5 patients (20%) présentaient un $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ augmenté et 4 patients une désaturation significative au T6M (Tableau VI).

Deux patients avaient une atteinte isolée du gradient en oxygène et 4 patients présentaient comme seule anomalie un ΔSpO_2 élevé.

L'analyse du secteur vasculaire révélait que 19 patients (39%) avaient un VD/VT max élevé. Quinze patients (26%) présentaient une atteinte concomitante de la DLCO et du VD/VT max.

c. Evaluation des échanges gazeux chez les patients du stade IV :

La DLCO était inférieure à la LIN chez 30 patients (86%) tandis que 14% des stades IV présentaient une hypoxémie de repos, 56% un $P(A-a)O_2$ repos élevé, 75% un $P(A-a)O_2$ max augmenté, 78% un $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ élevé et 69% une désaturation significative au T6M (Tableau V). Seul 1 patient présentait une atteinte isolée de la DLCO.

Chez les 5 patients avec une DLCO normale, 2 patients (40%) présentaient une anomalie d'au moins un des autres critères d'évaluation des échanges gazeux : 1 patient avait un gradient en oxygène augmenté et 2 patients présentaient une désaturation significative au T6M (Tableau VI).

Dans le stade IV, une anomalie des autres critères évaluant les échanges gazeux n'était jamais isolée.

L'analyse du secteur vasculaire révélait que 27 patients (75%) avaient une atteinte du VD/VTmax. Vingt quatre patients (67%) avaient une atteinte concomitante de la DLCO et du VD/VTmax.

4. Analyse des échanges gazeux selon les EFR :

Cinquante patients (53%) présentaient une EFR de repos normale. Parmi eux, 25 patients (50%) avaient une DLCO basse, 15 patients (30%) présentaient un $P(A-a)O_2$ max élevé, 20 (40%) avaient un $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ augmenté et 16 patients (32%) un ΔSpO_2 majoré. (Figure 1, Tableau VII).

Trente huit patients des stades II-III avaient des EFR normales (64%). Parmi eux, 16 (42%) présentaient une DLCO abaissée, 8 (21%) un $P(A-a)O_2$ max élevé, 11 (29%) un $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ augmenté et 10 (26%) un ΔSpO_2 significatif.

La proportion de patients du stade IV avec EFR normales et anomalies des échanges gazeux était plus importante : sur les 12 patients avec des EFR normales (33%), 9 (75%) avaient une DLCO diminuée, 7 (58%) un $P(A-a)O_2$ max élevé, 9 (75%) un $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ augmenté et 6 (50%) un ΔSpO_2 significatif.

Figure 1 : Anomalies de DLCO selon les EFR et le stade radiologique

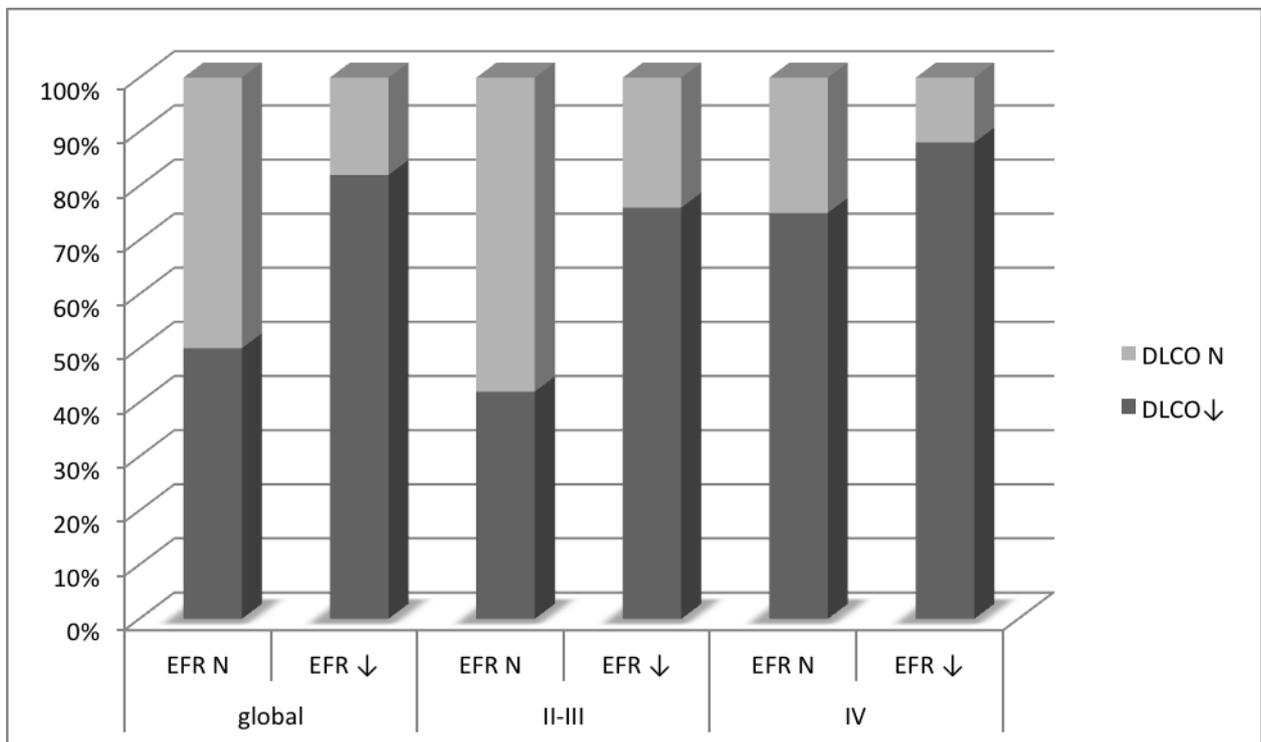


Tableau VIII : Analyse des échanges gazeux selon les EFR

	EFR N 50 (38 - 12)	EFR ↓ 45 (21 - 24)
DLCO ↓ n = 62 (32 - 30)	25 (16 - 9)	37 (16 - 21)
P(A-a)O ₂ max ↑ n = 44 (17 - 27)	15 (8 - 7)	29 (9 - 20)
ΔP(A-a)O ₂ /ΔVO ₂ ↑ n = 54 (26 - 28)	20 (11 - 9)	34 (15 - 19)
ΔSpO ₂ ↑ n = 42 (17 - 25)	16 (10 - 6)	26 (7 - 19)
VD/VTmax ↑ n = 46 (19 - 27)	17 (9 - 8)	29 (10 - 19)

n = effectif total (effectif stades II-III - effectif stade IV)

N = normal

5. Analyse des corrélations :

L'ensemble des corrélations est consigné dans le tableau VIII.

Il existait une corrélation significative entre la DLCO et les volumes pulmonaires. La corrélation la plus marquée était celle avec la CVF (L), $r = 0.53$, $p < 0.0001$ (Figure 2). Le $P(A-a)O_2$ max était modérément corrélé aux paramètres de repos notamment la CVF (%), $r = 0.49$, $p < 0.0001$. Le delta de saturation au test de marche n'était pas corrélé aux paramètres fonctionnels de repos.

On retrouvait une excellente corrélation entre la DLCO et les différents paramètres évaluant les échanges gazeux à l'effort (Figure 3). La corrélation la plus forte était établie avec $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$, $r = -0.7$, $p < 0.0001$. De même, on notait une bonne corrélation du $P(A-a)O_2$ max avec le nadir SpO_2 au T6M, $r = -0.55$, $p < 0.0001$.

Enfin, la DLCO et $P(A-a)O_2$ max étaient fortement corrélés à VD/VT max, respectivement $r = -0.66$, $p < 0.0001$ et $r = 0.64$, $p < 0.0001$ (Figure 4).

Tableau VIII : Analyse des corrélations pour la DLCO (%), P(A-a)O2max (mmHg) et Delta de saturation au T6M (%)

	DLCO (%)		P(A-a)O2max (mmHg)		ΔSpO2 (%)	
	r	p	r	p	r	p
CVL (L)	0,52	<0,0001	-0,35	<0,0005		
CVL (%)	0,5	<0,0001	-0,49	<0,0001		
CVF (L)	0,53	<0,0001	-0,36	<0,0003		
CVF (%)	0,52	<0,0001	-0,49	<0,0001	-0,32	<0,002
VEMS (L)	0,52	<0,0001	-0,39	<0,0001		
VEMS (%)	0,5	<0,0001	-0,48	<0,0001		
VEMS/CVF (%)	0,15	<0,17	-0,2	<0,06		
CPT (L)	0,48	<0,0001	-0,24	<0,02	-0,16	<0,13
CPT (%)	0,4	<0,0001	-0,35	<0,0005		
VO2max (mL/kg/min)	0,33	<0,001	-0,18	<0,08		
VO2max (%)	0,29	<0,01	-0,25	<0,02		
PaO2repos (mmHg)	0,26	<0,02	-0,52	<0,0001		
PaO2max (mmHg)	0,63	<0,0001	-0,96	<0,0001		
P(A-a)O2max (mmHg)	-0,66	<0,0001				
ΔP(A-a)O2/ΔVO2 (mmHg.min.L ⁻¹)	-0,7	<0,0001				
Nadir SpO2 (%)	0,6	<0,0001	-0,55	<0,0001		
ΔSpO2 (%)	-0,65	<0,0001	0,48	<0,0001		
DSP (m%)	0,12	<0,25	-0,1	<0,4		
VD/Vtmax	-0,71	<0,0001	0,64	<0,0001		

r = coefficient de corrélation

p = différence statistique

Figure 2 : Corrélation linéaire entre DLCO (%) et CVF (L).

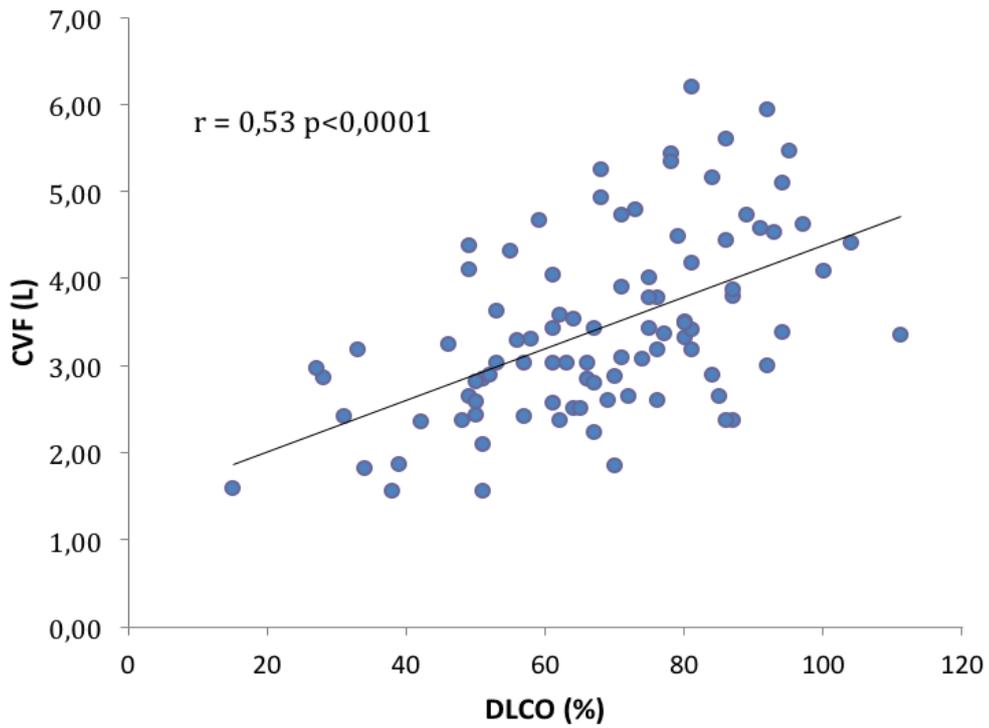
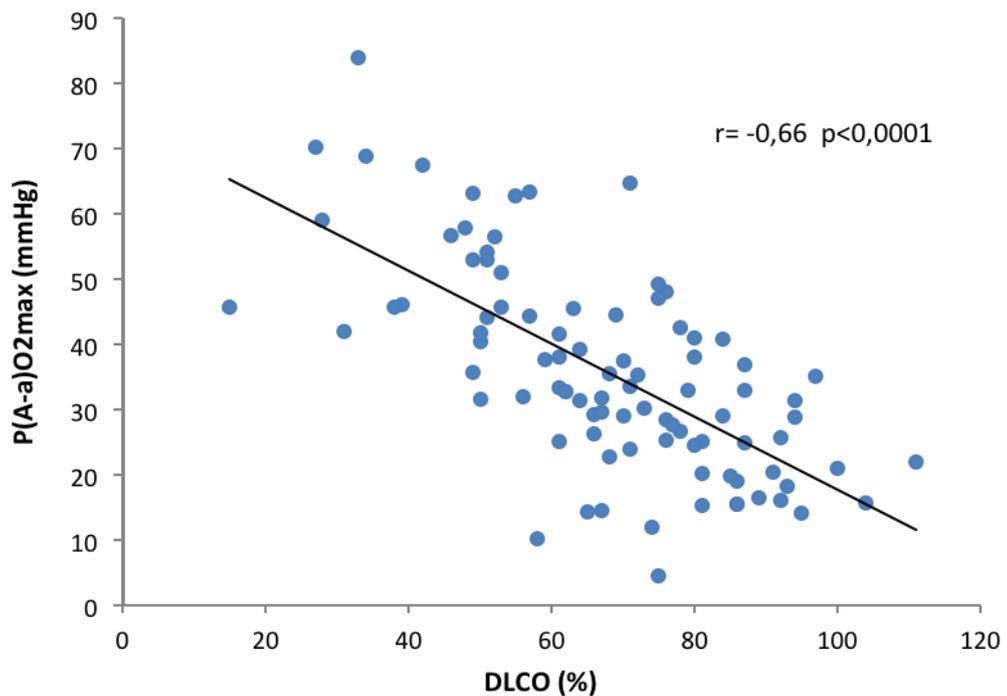


Figure 3 : Corrélations linéaires entre DLCO (%) et paramètres évaluant les échanges gazeux : P(A-a)O₂max, Δ P(A-a)O₂/ Δ VO₂, Δ SpO₂.



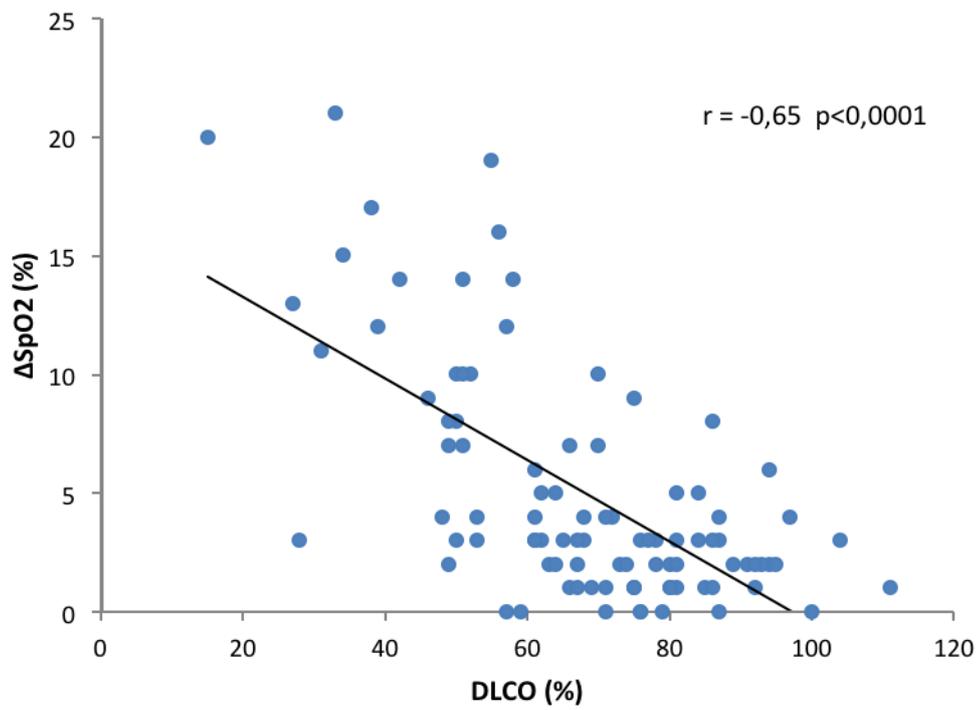
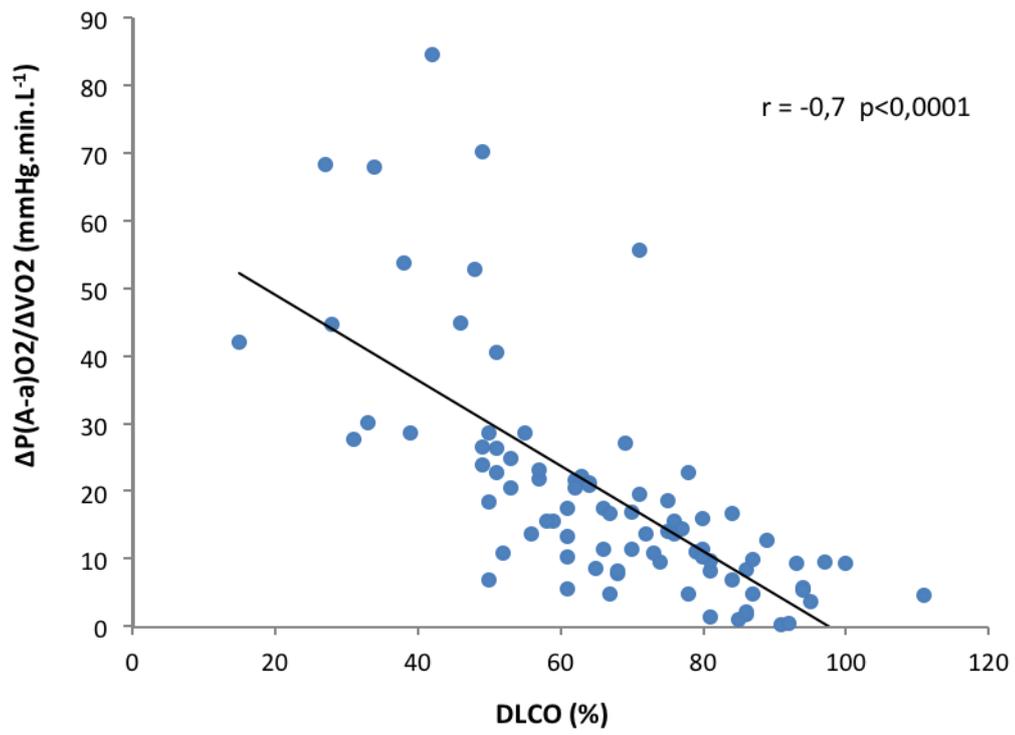
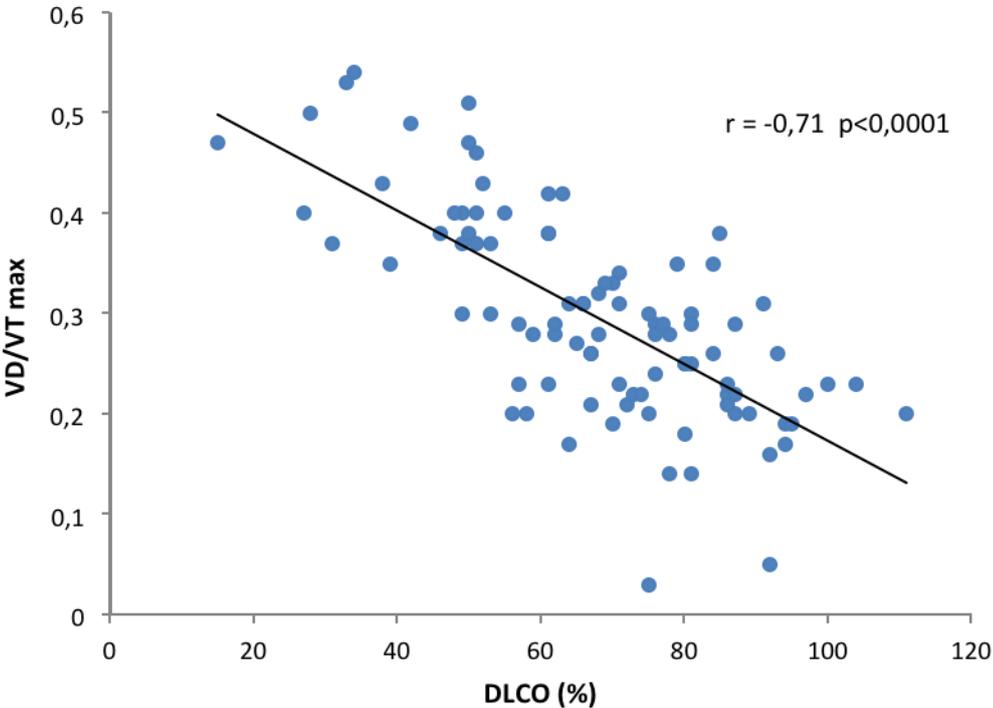


Figure 4 : corrélation linéaire entre DLCO (%) et VD/VTmax.



IV. DISCUSSION :

Notre étude montre que :

1. Plus de la moitié des patients présentent des anomalies des échanges gazeux, que les EFR de repos soient anormales ou non.
2. La DLCO est le meilleur marqueur de l'altération des échanges gazeux. Cependant, 50% des patients avec une DLCO normale présentent une anomalie d'au moins un autre des critères d'évaluation des échanges gazeux.
3. La DLCO est un bon reflet des échanges gazeux pulmonaires : il existe une bonne corrélation entre la DLCO et $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$, le $P(A-a)O_2$ max, le nadir de saturation et le delta de saturation au T6M.
4. La DLCO est très bien corrélée à VD/VT max traduisant l'atteinte vasculaire.

Notre étude rassemble un nombre conséquent de patients dont les caractéristiques démographiques sont en accord avec la littérature.

Dans notre observation, la fonction pulmonaire est plus altérée chez les patients de stade IV. Pour l'analyse des volumes et des débits pulmonaires, le VEMS est le paramètre fonctionnel de repos le plus souvent diminué (<LIN) quelque soit le stade radiologique (47% de la population globale avec 36% des stades II-III et 67% des stades IV), en faveur d'un trouble ventilatoire obstructif. D'après les critères de l'ATS-ERS de 1999 sur la sarcoïdose [2], on objectiverait entre 40 et 70% d'anomalies fonctionnelles dans les stades II-III et IV. Notre étude est en accord avec ces chiffres. De plus, la DLCO apparaît comme le paramètre de repos le plus perturbé, diminuée chez 62 patients (56% des stades II-III et 86% des stades IV) dont 25 présentent des

EFR normales. En 1968, Young *et al.* démontraient déjà que la DLCO était le meilleur paramètre de repos permettant d'évaluer la sévérité de la maladie [13].

Une fonction pulmonaire de repos normale ne signifie pas que la maladie n'est pas active. Keogh *et al.* exploraient le lien entre l'histologie et la fonction pulmonaire dans les pneumopathies interstitielles diffuses (PID). Ils observaient que 11 patients avec une fonction pulmonaire normale présentaient une alvéolite [25]. Il apparaissait que les anomalies des échanges gazeux étaient moins fréquentes dans la sarcoïdose que dans d'autres PID. Les biopsies pulmonaires de sarcoïdose retrouvaient des signes d'alvéolite, des granulomes au niveau de l'interstitium, des parois bronchiques ou des parois vasculaires, des lésions de fibrose interstitielle avec d'épaisses bandes de collagène dispersées dans l'interstitium. Il était fréquent d'observer une réduction de calibre des voies aériennes et des vaisseaux par l'inflammation, l'infiltration cellulaire, les granulomes ou la fibrose.

Les lésions de sarcoïdose prédominent dans les lobes supérieurs. Au repos, les régions apicales contribuent faiblement à la ventilation et aux échanges gazeux. A l'effort, les régions apicales sont recrutées permettant l'amélioration des échanges gazeux à l'exercice. Par conséquent, les mesures à l'exercice sembleraient plus sensibles pour détecter les anomalies des échanges gazeux.

Plusieurs études évaluaient les échanges gazeux à travers les EFR avec la DLCO et les EFX. Certaines mettaient en avant la DLCO comme facteur prédictif d'anomalie des échanges gazeux. C'est le cas de Miller *et al.* [26] qui analysaient 30 patients à fonction respiratoire normale. Parmi eux, 21 patients avaient une DLCO normale et 9 une DLCO diminuée <70%. Chez les 21 patients à DLCO normale, 18 réalisaient une

EFX maximale. Un patient sur 18 présentait un P(A-a)O₂max augmenté ainsi qu'une PaO₂max diminuée. Dans le groupe à DLCO abaissée, 7 patients sur 9 présentaient un P(A-a)O₂ max augmenté associé à une diminution de la PaO₂max. La DLCO apparaissait comme un bon facteur prédictif d'anomalie des échanges gazeux. De même, Barros *et al.* [18], sur 54 patients tous stades confondus, analysaient les mêmes paramètres pour un effort modéré équivalent à l'activité de la vie quotidienne. Une anomalie des échanges gazeux était définie par un $\Delta P(A-a)O_2/VO_2 > 20 \text{ mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$. La DLCO était de nouveau retenue comme facteur prédictif d'anomalie des échanges gazeux : 9/11 patients avec $\Delta P(A-a)O_2/VO_2 > 20 \text{ mmHg} \cdot \text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ avaient une DLCO < 70%. D'autres auteurs donnaient plus de valeur au P(A-a)O₂ : Kollert *et al.* [27] étudiaient 149 patients classés selon la sévérité du P(A-a)O₂max d'après les critères ATS : normal < 35 mmHg, modéré ≥ 35 et < 50 mmHg et sévère > 50 mmHg. Il en découlait que le P(A-a)O₂max était associé à une augmentation du traitement immunosuppresseur traduisant la sévérité de la maladie alors que la DLCO ne l'était pas. De plus, sur 75 patients à fonction pulmonaire normale, 17 présentaient des anomalies des échanges gazeux caractérisées par l'élévation du P(A-a)O₂max. Medinger *et al.* [17] montraient que $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ était plus sensible que la DLCO pour mesurer l'extension et la progression de la maladie à un stade précoce.

Dans notre étude, 24 patients ont une DLCO diminuée avec un P(A-a)O₂max normal et 15 patients ont une DLCO basse avec un $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ normal. Cependant, respectivement 5 et 6 patients ont un P(A-a)O₂max et un $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ élevés sans perturbation de la DLCO. Dans notre travail, si l'on évalue EFR et EFX, la

DLCO est le paramètre fonctionnel le plus fréquemment perturbé traduisant une altération des échanges gazeux mais il n'est pas suffisant à lui seul.

L'analyse des anomalies des échanges gazeux à travers le test de marche et la DLCO révèle que 28 patients présentent une DLCO diminuée sans désaturation significative au T6M alors que 6 patients présentent une désaturation $\geq 4\%$ sans altération de la DLCO. A nouveau, la DLCO apparaît comme le paramètre le plus discriminant pour évaluer la sévérité des échanges gazeux entre les EFR et le test de marche mais il n'est pas suffisant à lui seul.

Il faut être critique sur l'évaluation du ΔSpO_2 au T6M car la saturation en O₂ est un témoin de la PaO₂ selon la courbe de Barcroft. Au dessus de 90%, la SpO₂ est peu sensible aux variations de PaO₂ alors que sous le seuil de 90%, les variations de SpO₂ reflètent mieux les variations de PaO₂. De même, la PaO₂ et donc la SpO₂ sont influencées et obscurcies par l'hyperventilation. Or l'hyperventilation n'est pas analysée au cours du T6M. Le ΔSpO_2 et le nadir de SpO₂ sous estiment les anomalies des échanges gazeux.

L'analyse conjointe des trois tests fonctionnels pour évaluer la sévérité des échanges gazeux est discordante : la DLCO est le paramètre le plus fréquemment perturbé (67%), néanmoins, une DLCO normale avec au moins un des autres critères évaluant les échanges gazeux anormal s'observe.

Ceci s'oppose à l'étude réalisée par Wallaert *et al.* sur 121 patients atteints de FPI ou PINS [20]. Elle révélait que la DLCO était le meilleur marqueur de sévérité des échanges gazeux dans ces pathologies, anormale chez 97.5% des patients contre respectivement 42%, 26%, 92.5%, 83% et 83% pour la PaO₂repos, le P(A-

a)O₂repos, le P(A-a)O₂max, le $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ et le ΔSpO_2 au T6M. De plus, une DLCO normale ne s'accompagnait jamais d'anomalie des autres paramètres explorant les échanges gazeux.

Notre étude montre une excellente corrélation entre la DLCO, le P(A-a)O₂max, le $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ et le ΔSpO_2 au T6M, la corrélation la plus forte étant obtenue entre DLCO et $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$.

Cette corrélation est en accord avec les résultats de Medinger *et al.* [17] qui retrouvaient $r = -0.78$, $p < 0.001$ entre DLCO et $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ ($r = -0.7$, $p < 0.0001$ dans notre étude). De même Kollert *et al.* [27] trouvaient une très bonne corrélation entre P(A-a)O₂max et DLCO avec $r = -0.62$, $p < 0.0001$ ($r = -0.66$, $p < 0.0001$ dans notre étude).

Chetta *et al.*, dans une étude sur les PID toutes causes confondues et le T6M, objectivaient une bonne corrélation entre DLCO, distance parcourue et ΔSpO_2 . Ils montraient aussi que la SpO₂ moyenne, la SpO₂ initiale et le ΔSpO_2 pouvaient être prédits par la DLCO [28].

Notre étude révèle une excellente corrélation entre DLCO et ΔSpO_2 avec $r = -0.65$, $p < 0.0001$. De ce fait, la DLCO apparaît comme un bon reflet des échanges gazeux pulmonaires.

On peut analyser le secteur vasculaire qui n'intervient pas directement dans les échanges gazeux mais dans la mesure de la diffusion du CO.

Dans notre étude, 40 patients présentent une atteinte concomitante de la DLCO et du VD/VTmax traduisant une atteinte vasculaire. D'autre part, la DLCO et VD/VTmax sont fortement corrélés, $r = -0.71$, $p < 0.0001$. Seuls 9/40 n'ont pas d'anomalie du P(A-

a) O_2max associée, suggérant une anomalie du secteur vasculaire isolée. Cinq patients ont une atteinte isolée du VD/VT max sans atteinte de la DLCO.

Lamberto *et al.* [29] évaluaient quel composant de la DLCO, entre le facteur membranaire (Dm) et le volume capillaire (Vc), participait aux anomalies des échanges gazeux dans la sarcoïdose. Leur travail reposait sur 24 patients classés en deux groupes selon les stades radiologiques comme notre étude. Les données étaient recueillies pour un effort sous maximal avec un objectif de VO_2max entre 10 et 15 mL/Kg/min. Ils constataient que le facteur membranaire (Dm) et la DLCO étaient de forts facteurs prédictifs d'anomalies des échanges gazeux, contrairement au Volume Capillaire (Vc) qui n'était que faiblement altéré. De plus, Dm et DLCO étaient fortement corrélés à VD/VTmax . L'hypothèse de l'auteur qui expliquerait l'absence d'altération du Vc était un recrutement vasculaire dès la période de repos. Par opposition, Wémeau-Stervinou *et al.* dans une étude sur les Pneumopathies Interstitielles Idiopathiques (FPI et PINS) observaient que Dm et Vc contribuaient de façon équivalente à l'altération de la DLCO [30].

Dans la littérature, on évalue entre 42 et 100% d'atteinte vasculaire dans la sarcoïdose pulmonaire [31–34]. Les anomalies du VD/VT reposent principalement sur la réduction du volume capillaire par hypertension pulmonaire, embolie pulmonaire, ou inhomogénéité du rapport Ventilation/Perfusion. Les principales anomalies vasculaires de la sarcoïdose sont représentées par la vasculopathie granulomateuse et l'Hypertension artérielle Pulmonaire (HTP). L'HTP revêt un caractère de gravité particulier avec une physiopathologie complexe : destruction du lit vasculaire par la fibrose, compression extrinsèque des vaisseaux, vasoconstriction hypoxique et remodelage vasculaire, élévation de la vasoréactivité, maladie veino-occlusive, dysfonction myocardique, hypertension porto pulmonaire, vasculopathie

intrinsèque. Sa prévalence exacte reste inconnue, évaluée à 5-6% des patients par échocardiographie trans-thoracique. On estime qu'environ 43% des patients peuvent développer une HTP pendant l'exercice alors que les pressions de repos restent normales [35]. De plus, Chenivresse *et al.* sur 39 patients présentant une dyspnée d'effort démontraient que les patients qui développaient une HTP d'effort présentaient un VD/VTmax élevé [36].

Dans notre étude, les données écho-cardiographiques n'étaient pas évaluées, ne permettant pas de statuer sur la prévalence de l'HTP chez les patients présentant une anomalie du VD/VTmax.

Notre étude comporte des limites :

Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective avec une méthodologie non protocolisée.

D'autre part, le CHRU de Lille étant un centre de référence de la sarcoïdose, il existait un biais de recrutement. Les sujets de stade I étaient volontairement exclus. En effet, peu de patients de stade I nécessitaient un avis spécialisé et parmi les patients de stade I suivis dans notre centre, l'indication d'un test de marche ou d'une épreuve d'effort métabolique ne se justifiait que rarement devant la faible symptomatologie fonctionnelle. De la même façon, les patients les plus graves, déjà sous oxygénothérapie ou dans l'incapacité de réaliser les 3 tests (T6M, EFR avec DLCO et EFX) n'étaient pas inclus.

Par ailleurs, dans notre population, l'Indice de Masse Corporel était élevé (IMC>27) traduisant une forte proportion de sujets en surpoids. Cette donnée démographique peut s'expliquer par la forte prévalence de l'obésité dans la région Nord Pas de Calais, estimée à 20.5% en 2009. L'obésité peut occasionner à elle seule des

anomalies des volumes et débits pulmonaires notamment un trouble ventilatoire restrictif.

Enfin, il existe des données manquantes notamment les investigations cardio-circulatoires.

V. CONCLUSION :

Parmi les 3 tests fonctionnels explorés dans notre étude, la DLCO est le meilleur paramètre physiologique pour évaluer la sévérité des échanges gazeux dans la sarcoïdose. Néanmoins et contrairement à ce qui a été objectivé dans la Fibrose Pulmonaire Idiopathique et la Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique, la DLCO ne suffit pas à elle seule à traduire une atteinte des échanges gazeux pulmonaires. Quand un patient présente une DLCO normale, des anomalies du gradient alvéolo-artériel au pic de l'effort ou une désaturation significative au test de marche sont observées une fois sur deux. Enfin une altération de la DLCO est présente chez 50% des patients dont l'EFR de repos est normale.

Il apparaît donc que le bilan fonctionnel de la sarcoïdose doit comporter systématiquement une mesure de la DLCO (quelque soit le résultat de l'EFR) et au minimum un test de marche en air ambiant (voire une EFX lorsque la dyspnée est présente) pour évaluer correctement les anomalies des échanges gazeux et les mécanismes responsables de la dyspnée.

VI. BIBLIOGRAPHIE :

1. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J* 1999 ; 14 : 735–737.
2. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999 *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1999 ; 160 : 736–755.
3. Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, *et al.* Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am. Rev. Respir. Dis* 1984 ; 130 : 29–32.
4. Valeyre D. Sarcoidosis. *Rev Prat* 2009 ; 59 : 1305–1311.
5. Cottin V. Pulmonary sarcoidosis: Diagnostic challenges. *Rev Med Interne* 2011 ; 32 : 93–100.
6. Leroy S, Just N, Zanetti C, *et al.* The role of exercise testing in the management of systemic sarcoidosis. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 777–781.
7. Sietsema KE, Kraft M, Ginzton L, *et al.* Abnormal oxygen uptake responses to exercise in patients with mild pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1992 ; 102 : 838–845.
8. Brådvik I, Wollmer P, Blom-Bülow B, *et al.* Lung mechanics and gas exchange during exercise in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1991 ; 99 : 572–578.
9. Wallaert B, Talleu C, Wemeau-Stervinou L, *et al.* Reduction of maximal oxygen uptake in sarcoidosis: relationship with disease severity. *Respiration* 2011 ; 82 : 501–508.
10. Marshall R, Smellie H, Baylis JH, *et al.* Pulmonary function in sarcoidosis. *Thorax* 1958 ; 13 : 48–58.
11. Huang CT, Heurich AE, Rosen Y, *et al.* Pulmonary sarcoidosis: roentgenographic, functional, and pathologic correlations. *Respiration* 1979 ; 37 : 337–345.
12. Sue DY, Oren A, Hansen JE, *et al.* Diffusing capacity for carbon monoxide as a predictor of gas exchange during exercise. *N. Engl. J. Med* 1987 ; 316 : 1301–1306.
13. Young RL, Lordon RE, Krumholz RA, *et al.* Pulmonary sarcoidosis. 1. Pathophysiologic correlations. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1968 ; 97 : 997–1008.

14. Alhamad EH, Shaik S, Idrees MM, *et al.* Outcome measures of the 6 minute walk test: relationships with physiologic and computed tomography findings in patients with sarcoidosis. *BMC Pulm Med* 2010 ; 10 : 42.
15. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, *et al.* The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2006 ; 100 : 1734–1741.
16. Fulmer JD, Roberts WC, Gal ER von, *et al.* Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1979 ; 63 : 665–676.
17. Medinger AE, Khouri S, Rohatgi PK. Sarcoidosis: the value of exercise testing. *Chest* 2001 ; 120 : 93–101.
18. Barros WGP, Neder JA, Pereira CAC, *et al.* Clinical, radiographic and functional predictors of pulmonary gas exchange impairment at moderate exercise in patients with sarcoidosis. *Respiration* 2004 ; 71 : 367–373.
19. Karetzky M, McDonough M. Exercise and resting pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996 ; 13 : 43–49.
20. Wallaert B, Wemeau-Stervinou L, Salleron J, *et al.* Do we need exercise tests to detect gas exchange impairment in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias? *Pulm Med* 2012 ; 2012 : 657180.
21. Wanger J, Clausen JL, Coates A, *et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005 ; 26 : 511–522.
22. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, *et al.* Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005 ; 26 : 720–735.
23. Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003 ; 167 : 1287.
24. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003 ; 167 : 1451; author reply 1451.
25. Keogh BA, Crystal RG. Clinical significance of pulmonary function tests. Pulmonary function testing in interstitial pulmonary disease. What does it tell us? *Chest* 1980 ; 78 : 856–865.
26. Miller A, Brown LK, Sloane MF, *et al.* Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest* 1995 ; 107 : 323–329.
27. Kollert F, Geck B, Suchy R, *et al.* The impact of gas exchange measurement during exercise in pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2011 ; 105 : 122–129.

28. Chetta A, Aiello M, Foresi A, *et al.* Relationship between outcome measures of six-minute walk test and baseline lung function in patients with interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001 ; 18 : 170–175.
29. Lamberto C, Nunes H, Toumelin P Le, *et al.* Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis: relation to exercise gas exchange. *Chest* 2004 ; 125 : 2061–2068.
30. Wémeau-Stervinou L, Perez T, Murphy C, *et al.* Lung capillary blood volume and membrane diffusion in idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med* 2012 ; 106 : 564–570.
31. Takemura T, Matsui Y, Saiki S, *et al.* Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum. Pathol.* 1992 ; 23 : 1216–1223.
32. Rosen Y, Moon S, Huang CT, *et al.* Granulomatous pulmonary angiitis in sarcoidosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1977 ; 101 : 170–174.
33. Emirgil C, Sobol BJ, Herbert WH, *et al.* The lesser circulation in pulmonary fibrosis secondary to sarcoidosis and its relationship to respiratory function. *Chest* 1971 ; 60 : 371–378.
34. Carrington CB. Structure and function in sarcoidosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1976 ; 278 : 265–283.
35. Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG, *et al.* Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review. *Respirology* 2011 ; 16 : 69–77.
36. Chenivesse C, Rachenne V, Fournier C, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing in exercise-induced pulmonary hypertension. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 141–148.

VII. ANNEXE :



**COMITE D'EVALUATION
DES PROTOCOLES DE RECHERCHE
OBSERVATIONNELLE**

CEPRO

Coordinateur

Isabelle TILLIE LEBLOND

Comité

Fabrice BARLESI
Bruno CRESTANI
Philippe DEVILLIER
Muriel FARTOUKH
Nelly FROSSARD
Dominique ISRAEL BIET
Isabelle PIN

Consultante

Elisabeth ORVOEN-FRIJA

Monsieur le Professeur B.WALLAERT
Hôpital Albert Calmette – CHRU de Lille
Clinique des Maladies Respiratoires
Bd du Professeur Jules Leclercq
59037 LILLE CEDEX - FRANCE

Lille le 29 juin 2011

Référence : CEPRO 2011-039 B.WALLAERT

Cher Collègue,

Le projet « Etude comparée des différents tests fonctionnels explorant les anomalies des échanges gazeux chez les patients présentant une pathologie respiratoire chronique » par le Professeur Benoît WALLAERT a été examiné par le CEPRO de la SPLF.

Le comité considère que ce projet ne pose pas de problème d'ordre éthique, et estime qu'il entre effectivement dans le cadre observationnel.

Il rappelle cependant que le présent avis ne dégage en aucun cas les investigateurs de leurs responsabilités légales, qu'il s'agisse de la nécessité ou non de soumission à un Comité de Protection des Personnes, ou bien du respect de la législation concernant la mise en oeuvre d'un traitement de données à caractère personnel qui peut nécessiter l'avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé (CCTIRS).

Les investigateurs peuvent faire état de l'avis du CEPRO lors de la soumission pour publication d'articles dérivés de ce travail (pour une publication en langue anglaise, utiliser la formulation *Institutional Review Board of the French learned society for respiratory medicine -Société de Pneumologie de Langue Française-*).

Amitiés


Isabelle TILLIE LEBLOND
Pour le C.E.P.R.O

66 boulevard Saint Michel
75006 PARIS
01 46 34 03 87
cepro@splf.org

Auteur : BOULANGER Sarah

Date de Soutenance : le mercredi 03 Octobre 2012

Titre de la thèse : Comment évaluer la sévérité des échanges gazeux dans la sarcoïdose ?

Thèse, Médecine, Lille

Cadre de classement : DES pneumologie

Mots-clés : échanges gazeux, DLCO, épreuve d'effort à l'exercice, test de marche, sarcoïdose

Résumé :

Introduction : Dans les pneumopathies interstitielles diffuses, l'évaluation des échanges gazeux est plus sensible à l'effort qu'au repos.

L'objectif de notre étude était de déterminer le meilleur paramètre (DLCO, Epreuve fonctionnelle à l'exercice, test de marche de 6 minutes) capable d'évaluer la sévérité des échanges gazeux dans la sarcoïdose.

Matériels et Méthodes : On recueillait de façon rétrospective la DLCO, la pression artérielle en oxygène, le gradient alvéolo-artériel en oxygène ($P(A-a)O_2$) au repos et à l'effort et la désaturation (ΔSpO_2) pendant un test de marche de 6 minutes (T6M) chez des patients atteints de sarcoïdose.

Résultats : 95 patients étaient inclus dont 59 de stades radiologiques II-III et 36 de stade IV. La DLCO était inférieure à la limite inférieure de la normale chez 67% des patients alors que 8% de la population présentaient une hypoxémie de repos, 35% un $P(A-a)O_2$ repos élevé, 46% un $P(A-a)O_2$ max augmenté ($>35\text{mmHg}$), 57% un $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ élevé et 44% une désaturation significative au T6M ($\geq 4\%$). Parmi les 50 patients présentant une EFR de repos normale, 50% avaient une DLCO anormale. Chez les 30 patients avec une DLCO normale, 50% présentaient une anomalie d'au moins un autre critère d'évaluation des échanges gazeux : 5 patients avaient un $P(A-a)O_2$ max augmenté, 6 un $\Delta P(A-a)O_2/\Delta VO_2$ élevé et 6 un $\Delta SpO_2 \geq 4\%$.

Conclusion : La DLCO est le meilleur paramètre physiologique pour évaluer la sévérité des échanges gazeux dans la sarcoïdose. Néanmoins lorsqu'elle est normale, les échanges gazeux doivent être évalués à l'effort.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoît Wallaert

Asseseurs : Monsieur le Professeur Rémi Nevière, Monsieur le Professeur Arnaud Scherpereel, Madame le Docteur Nathalie Bautin.

