



UNIVERSITÉ LILLE 2 DROIT ET SANTÉ
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**INTÉRÊT DE L'ÉPREUVE FONCTIONNELLE À L'EXERCICE
DANS LA PRISE EN CHARGE
DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES**

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2015
à 18 heures au Pôle Formation

Par Agnès LOHBRUNNER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît WALLAERT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN

Madame le Docteur Cécile CHENIVESSE

Madame le Docteur Nathalie BAUTIN

Madame le Docteur Lidwine WEMEAU-STERVINO

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Benoît WALLAERT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

BPC	biopsie pulmonaire chirurgicale
BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
DS	déviations standard
ECG	électrocardiogramme
EFR	explorations fonctionnelles respiratoires
EFX	exploration fonctionnelle à l'exercice
HTP	hypertension pulmonaire
mMRC	échelle modifiée du <i>Medical Research Council</i>
MTEV	maladie thrombo-embolique veineuse
PAPm	pression artérielle pulmonaire moyenne
SHV	syndrome d'hyperventilation
SaO ₂	saturation artérielle en oxygène
SpO ₂	saturation pulsée en oxygène
TM6	test de marche de six minutes
TM6-D	distance parcourue au TM6 (mètres)
TM6-Δ	delta de désaturation au TM6 (%)

Pneumopathies interstitielles diffuses (PID)

ANCA	anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
DICV	déficit immunitaire commun variable
DIP	pneumopathie interstitielle désquamative
FPI	fibrose pulmonaire idiopathique
GL-ILD	pneumopathie interstitielle diffuse granulomateuse et
lymphocytaire	
LAM	lymphangioléiomyomatose
LIP	pneumopathie interstitielle lymphocytaire
PHS	pneumopathie d'hypersensibilité
PIA	pneumopathie interstitielle aiguë
PIC	pneumopathie interstitielle commune

PINS	pneumopathie interstitielle non spécifique
POC	pneumopathie organisée cryptogénique
PR	polyarthrite rhumatoïde
RB-ILD	bronchiolite respiratoire associée à une PID

Explorations fonctionnelles respiratoires de repos (EFR)

CV	capacité vitale
CVF	capacité vitale forcée
VEMS	volume expiré maximal en une seconde
CPT	capacité pulmonaire totale
DLCO	diffusion libre du monoxyde de carbone
% préd	pourcentage de la valeur prédite

Exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX)

% max préd	pourcentage de la valeur maximale prédite
VO ₂	consommation en oxygène (L/min)
VO ₂ sp	VO ₂ spécifique (ml/kg/min)
VCO ₂	production de dioxyde de carbone (L/min)
RER	ratio des échanges gazeux respiratoires
VE	ventilation-minute (L/min)
VMM	ventilation-minute maximale (L/min)
FR	fréquence respiratoire (#/min)
Vt	volume courant (L)
VE/VO ₂	équivalent respiratoire en O ₂
VE/VCO ₂	équivalent respiratoire en CO ₂
PetCO ₂	pression partielle en CO ₂ en fin d'expiration (mmHg)
PaO ₂	pression partielle artérielle en O ₂ (mmHg)
PaCO ₂	pression partielle artérielle en CO ₂ (mmHg)
PAO ₂	pression partielle alvéolaire en O ₂ (mmHg)
P(A-a)O ₂	gradient alvéolo-artériel en oxygène (mmHg)
VD	espace mort (L)
FC	fréquence cardiaque (#/min)
FMT	fréquence cardiaque maximale théorique (#/min)
VO ₂ /FC	pouls d'oxygène (mLO ₂ /#)
ΔFC/ΔVO ₂	cinétique de la réponse cardiaque

Table des matières

Résumé.....	1
Introduction.....	2
I.Généralités.....	2
A.Épreuve fonctionnelle à l'exercice.....	2
B.Principe de l'EFX.....	2
C.L'EFX en pratique.....	3
D.Indications de l'EFX.....	3
II.Données actuelles sur la place de l'EFX.....	4
A.EFX et maladies respiratoires chroniques.....	4
B.EFX et PID : recommandations actuelles.....	5
C.Exploration de la dyspnée.....	5
D.Limites des explorations de base.....	6
E.Valeur pronostique de l'épreuve d'effort.....	7
III.Objectifs de l'étude.....	7
Matériels et méthodes.....	8
I.Type d'étude.....	8
II.Patients inclus.....	8
A.Méthode d'inclusion.....	8
B.Critères d'exclusion.....	9
III.Évaluation des patients.....	9
A.Diagnostic de PID.....	9
B.Exploration fonctionnelle à l'exercice.....	9
C.Explorations fonctionnelles respiratoires.....	20
D.Test de marche de six minutes.....	20
IV.Statistiques.....	21
V.Éthique.....	21

Résultats	22
I.Description de la population.....	22
A.Données cliniques.....	22
B.Données fonctionnelles de base.....	22
C.Données fonctionnelles à l'exercice.....	23
II.Intérêt attendu de l'épreuve d'effort.....	24
III.Intérêt réel de l'épreuve d'effort.....	24
A.Information sur le retentissement de la maladie (33 %).....	25
B.Aide à la décision thérapeutique (23 %).....	29
C.Faisabilité d'une chirurgie (11 %).....	31
D.Faisabilité d'une réhabilitation respiratoire (8 %).....	33
E.Orientation vers un diagnostic associé (50 %).....	34
F.Pas d'apport de l'épreuve d'effort (16 %).....	39
IV.Suivi des patients.....	40
Discussion	41
I.Principaux résultats.....	41
II.Données de la littérature.....	42
A.Explorations de base et évaluation du retentissement de la PID.....	42
B.Orientation pré-thérapeutique.....	47
C.Évaluation pré-opératoire.....	48
D.Bilan pré-réhabilitation respiratoire.....	49
E.Comorbidités et PID.....	50
III.Points forts de l'étude.....	56
IV.Limites de l'étude.....	56
Conclusion	58
Références bibliographiques	59
Annexes	69

RÉSUMÉ

Contexte : L'épreuve fonctionnelle à l'exercice (EFX) n'est pas recommandée dans l'approche globale d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), cependant ses apports sont variés. L'objectif était d'étudier l'intérêt réel de l'EFX dans la prise en charge des PID.

Méthode : Nous avons inclus de façon prospective des patients qui étaient atteints de PID et qui avaient réalisé une EFX incrémentale, lorsqu'ils étaient pris en charge en Hôpital de Jour de Pneumologie au CHRU de Lille. Des explorations fonctionnelles respiratoires et un test de marche de six minutes étaient également réalisés. Les intérêts attendus et réels de l'EFX étaient relevés.

Résultats : 103 patients ont été inclus dont 40 femmes, l'âge moyen était de 55 ans. Les étiologies des PID étaient variées : sarcoïdose (n = 40), PID idiopathiques, PID sur connectivite, histiocytose langerhansienne, PID inclassable. Aucun événement indésirable n'est survenu. La VO₂ était en moyenne à 70 % de la valeur prédite, le gradient moyen à 36,6 mmHg. L'EFX avait un intérêt dans 84 % des cas. Le retentissement de la PID était mal évalué par les explorations de base chez 33 % des patients, sur la réduction de l'aptitude aérobie ou les anomalies des échanges gazeux. L'EFX aidait à la décision thérapeutique dans 23 % des cas, en particulier chez les sujets atteints de sarcoïdose. Elle guidait la faisabilité d'une biopsie pulmonaire chirurgicale (11 %) ou d'une réhabilitation respiratoire (8 %) et en personnalisait la prescription. Elle permettait le diagnostic des comorbidités fréquentes : déconditionnement (16 %), syndrome d'hyperventilation (8 %), pathologie cardiovasculaire (4 %) ; le diagnostic de ces comorbidités permettait une prise en charge spécifique susceptible d'améliorer le patient sans modifier le traitement de la PID.

Conclusion : Le recours à l'EFX est probablement insuffisant dans notre prise en charge des PID. Nous proposons la réalisation systématique d'une EFX au diagnostic de la PID, en cas d'aggravation de la dyspnée, et avant réhabilitation respiratoire ou biopsie pulmonaire chirurgicale.

INTRODUCTION

I. Généralités

A. Épreuve fonctionnelle à l'exercice

Des recommandations conjointes de l'American Thoracic Society et de l'American College of Chest Physicians ont été proposées en 2003 concernant les indications, la méthodologie, les paramètres physiologiques enregistrés et l'interprétation de l'épreuve fonctionnelle à l'exercice (EFX) (1). L'EFX permet une approche globale des réponses fonctionnelles à l'exercice mettant en jeu les systèmes pulmonaire, cardio-vasculaire, hématopoïétique, neuro-psychologique et musculaire périphérique. Ces réponses sont mesurées de façon non optimale lors des évaluations individuelles de chacun de ces systèmes.

Le recours à l'EFX est croissant dans des situations cliniques variées : évaluation de l'intolérance à l'exercice d'origine indéterminée ; exploration de symptômes à l'effort, au premier plan desquels se situe la dyspnée ; détermination objective de la capacité fonctionnelle et de son altération. La place de l'EFX est de plus en plus importante, en particulier parce que les explorations de repos (notamment respiratoires et cardiaques) et le test de marche de six minutes (TM6) ne permettent pas de prédire la performance à l'exercice. L'apport de l'EFX est notamment important dans la détection précoce d'anomalies « subtiles » des échanges gazeux non détectées par les explorations de base, et permet d'évaluer finement la sévérité fonctionnelle de certaines maladies, en particulier sur l'altération des échanges gazeux, la réduction de l'aptitude aérobie, ou les anomalies cardio-circulatoires.

B. Principe de l'EFX

Elle place le patient dans une situation de contrainte standardisée, au cours de laquelle l'investigateur enregistre les réponses fonctionnelles (notamment respiratoire

et cardiaque), évalue l'importance des désordres observés et émet des hypothèses concernant les pathologies possibles pouvant expliquer les anomalies fonctionnelles identifiées. L'épreuve est incrémentale, elle est habituellement réalisée sur bicyclette ergométrique mais peut également être pratiquée sur tapis roulant. La gazométrie artérielle est indispensable pour explorer les anomalies des échanges gazeux et d'espace mort, notamment pour comprendre les mécanismes en jeu dans la perception de la dyspnée.

C. L'EFX en pratique

L'EFX nécessite un temps médical (pneumologue ou cardiologue) et paramédical (infirmier ou technicien) avec du personnel entraîné (1). Elle est réalisée sur décision médicale, après une évaluation minimale (explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), gazométrie artérielle de repos, biologie, imagerie ...), en l'absence de contre-indications (1). Elle nécessite des mesures de sécurité particulière avec notamment du matériel de réanimation à proximité immédiate (1). Le patient ne doit pas avoir fumé ni pratiqué d'activité physique le jour de l'examen, porter une tenue adaptée à l'exercice et donner son consentement à la réalisation de l'EFX (1). La durée totale de réalisation de l'examen est d'environ 30 minutes. La disponibilité et le délai de réalisation de l'EFX sont variables selon les centres, ce qui la rend moins accessible que le TM6. L'EFX est un acte technique médical coté dans les actes CCAM (GLRP004 : « Épreuve d'effort sur tapis roulant ou bicyclette ergométrique, avec mesure des gaz du sang et du débit d'oxygène consommé [VO₂], et surveillance électrocardioscopique discontinue »).

D. Indications de l'EFX

Les indications de l'EFX sont reconnues dans de nombreuses situations cliniques : diagnostic, évaluation du retentissement, progression de la maladie, pronostic et réponse au traitement. Sa valeur pronostique est démontrée depuis de nombreuses années dans des pathologies variées : les complications post-opératoires en chirurgie thoracique (2) ; la mortalité dans l'insuffisance cardiaque (3), la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (4) et la mucoviscidose (5).

En pratique, l'EFX est réalisée si une question spécifique persiste après l'évaluation du patient par les méthodes habituelles de première intention : histoire, examen clinique, EFR, TM6, imagerie. Les indications validées de l'EFX comprennent notamment :

- évaluation de l'intolérance à l'exercice (notamment chez un patient ayant une pathologie pulmonaire ou cardiaque sous-jacente) ;
- dyspnée inexpliquée (lorsque le bilan initial réalisé est peu informatif) ;
- évaluation des patients ayant une pathologie cardio-vasculaire chronique ;
- évaluation des patients ayant une pathologie respiratoire chronique ;
- bilan pré-opératoire ;
- bilan avant réhabilitation respiratoire (pour évaluer la sécurité et les objectifs de la réhabilitation) ;
- évaluation de la limitation / du handicap (en particulier lorsque la plainte du patient paraît disproportionnée par rapport aux résultats des explorations de base).

II. Données actuelles sur la place de l'EFX

A. EFX et maladies respiratoires chroniques

Les intérêts de l'EFX en pratique sont multiples : évaluation objective d'un symptôme, recherche de facteurs ou co-facteurs participant à la dyspnée, évaluation du handicap fonctionnel ou de la sévérité d'une maladie, diagnostic précoce d'anomalies fines.

L'intérêt de l'EFX a déjà été étudié dans de nombreuses pathologies respiratoires chroniques. Elle est indispensable dans le bilan de dyspnée inexpliquée, et doit être réalisée en première intention (1). De nombreuses études ont été réalisées chez des sujets BPCO. L'aptitude aérobie est reconnue comme un facteur prédictif indépendant de mortalité (4). L'EFX permet en particulier : d'évaluer les réponses cardio-pulmonaires au cours de l'activité physique, qui est un enjeu majeur de la prise en charge de ces patients ; de guider les indications, la faisabilité et les cibles de la réhabilitation respiratoire. Dans l'asthme, un travail récent a montré qu'une autre cause que l'obstruction bronchique expliquait la dyspnée résiduelle

malgré le traitement de l'asthme chez 57 % des patients présentant un asthme sévère (6). L'EFX permet également de diagnostiquer le bronchospasme induit à l'exercice.

Dans les pneumopathies interstitielles diffuses (PID), l'EFX permet en premier lieu d'en évaluer le retentissement sur différents aspects : aptitude aérobie, réponses fonctionnelles, notamment respiratoire (anomalies des échanges gazeux, limitation ventilatoire mécanique ...). Elle permet également d'évaluer le risque opératoire en cas de nécessité de biopsie pulmonaire chirurgicale, de guider la faisabilité et la cible d'une réhabilitation respiratoire, et de rechercher des co-morbidités associées à la PID.

B. EFX et PID : recommandations actuelles

Les dernières recommandations françaises ne préconisent pas le recours systématique à l'EFX pour l'évaluation initiale des PID, mais un bilan comprenant EFR de repos (pléthysmographie avec DLCO), gazométrie artérielle et TM6 (7). Le recours à l'EFX est proposé dans trois situations : si les explorations de repos (pléthysmographie, DLCO et gazométrie) sont normales ; en cas de discordance de la dyspnée avec les explorations de repos ; et pour rechercher une comorbidité associée à la PID. La place de l'EFX est décrite comme peu informative dans le diagnostic de gravité initial de la PID. De même, dans les recommandations concernant la sarcoïdose (8), seules la spirométrie et le TM6 sont recommandés en première intention. L'évaluation en EFX est proposée en population ciblée, notamment chez les patients se plaignant de dyspnée ou ayant une fonction respiratoire altérée.

C. Exploration de la dyspnée

Cependant, la plainte de dyspnée est fréquente chez les patients suivis pour PID, et il est essentiel de ne pas attribuer la dyspnée au retentissement de la PID sans exploration à l'exercice. En effet, les explorations de base (EFR et TM6) sont insuffisantes dans certaines situations où elles ne permettent pas de trancher entre le retentissement de l'atteinte interstitielle et une pathologie surajoutée éventuelle (déconditionnement, syndrome d'hyperventilation (SHV), pathologie cardiaque, ...).

La prévalence du déconditionnement n'est pas connue chez les sujets suivis pour PID. Il est la conséquence du manque d'entraînement physique et de la sédentarité. Il reflète la désadaptation fonctionnelle de l'organisme à l'effort, sur les versants ventilatoire, cardio-circulatoire et musculaire. Dans le cadre des PID, il peut parfois être favorisé ou aggravé par une dysfonction musculaire spécifique de la maladie systémique sous-jacente, ou par la iatrogénie (notamment la myopathie cortisonique). Le « cercle vicieux » du déconditionnement est bien connu (9) : dyspnée – réduction de l'activité physique – déconditionnement – aggravation de la dyspnée.

Le SHV est suspecté devant des symptômes cliniques secondaires à l'hypocapnie, recherchées par le questionnaire de Nijmegen (Annexe 1). Il survient en l'absence de cause organique la plupart du temps, mais est parfois associé à une pathologie respiratoire et découvert devant une hyperventilation alvéolaire disproportionnée par rapport à la sévérité de la maladie sous-jacente. C'est une pathologie bénigne mais qui a un impact important sur qualité de vie (10) et nécessite une prise en charge spécifique adaptée. Le déconditionnement semble fréquemment associé au SHV, probablement à cause de la limitation à l'effort (11).

D. Limites des explorations de base

Les explorations de base (EFR et TM6) ne permettent pas d'évaluer de façon fine la capacité à l'exercice et les anomalies des échanges gazeux, qui sont des paramètres de première importance dans le diagnostic et le suivi des PID. La plainte fonctionnelle peut être appréciée de façon très subjective par l'interrogatoire du patient, avec notamment l'échelle de dyspnée modifiée du *Medical Research Council* (mMRC). Les paramètres des EFR de repos ne permettent pas de prédire l'aptitude aérobie, et le TM6 reste un test sous-maximal chez les patients suivis pour PID (12).

Les anomalies des échanges gazeux sont souvent appréciées par la DLCO et la désaturation au TM6, en accord avec les recommandations (7,8). Cependant ces explorations semblent moins fines que l'exploration du gradient alvéolo-artériel en oxygène à l'exercice. En effet une étude lilloise en cours de publication a montré dans une large population de sujets suivis pour sarcoïdose, que la DLCO était un faible facteur prédictif de l'altération des échanges gazeux à l'effort, et que la

désaturation au TM6 ne prédisait pas le gradient au pic (13). De plus, la reproductibilité des paramètres maximaux du TM6 n'est pas prouvée chez les patients présentant une PID fibrosante (14).

E. Valeur pronostique de l'épreuve d'effort

Enfin, quelques études suggèrent que les données de l'EFX seraient des facteurs prédictifs de la survie dans la FPI, notamment la consommation en oxygène au pic de l'effort (15) et l'hyperventilation au seuil ventilatoire (16).

III. Objectifs de l'étude

Le but de ce travail était d'étudier l'intérêt réel de l'EFX en pratique clinique dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients présentant une PID.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Type d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle, prospective et unicentrique.

II. Patients inclus

A. Méthode d'inclusion

Les patients évalués en vue de l'inclusion étaient pris en charge en Hôpital de Jour de Pneumologie – Immunologie – Allergologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille pour le diagnostic, le bilan initial, le suivi évolutif ou le traitement de la maladie, ou dans le cadre de protocoles thérapeutiques (pour l'inclusion ou les visites de suivi). Les pathologies prises en charge étaient variées : allergologie, PID, mucoviscidose, asthme, BPCO, bilan pré-greffe.

Parmi tous les patients pris en charge en Hôpital de Jour entre le 24/06/2013 et le 23/01/2015, les patients présentant une PID (d'étiologie identifiée ou non), et ayant bénéficié d'une EFX lors de leur passage dans le service étaient inclus. Les patients qui bénéficiaient de plusieurs épreuves d'effort à différentes étapes de leur maladie pendant la période d'inclusion, étaient inclus uniquement lors de la réalisation du premier examen. Les patients adressés en Hôpital de Jour étaient pris en charge soit par l'un des praticiens de la Clinique des Maladies Respiratoires du CHRU de Lille, soit par un pneumologue de la région Nord-Pas-de-Calais, qui adressait le patient pour un avis (diagnostique ou thérapeutique). Le suivi des patients inclus a été relevé jusqu'au 01/06/2015.

B. Critères d'exclusion

Les patients qui étaient pris en charge pour bilan de dyspnée (incluant une épreuve d'effort) et qui se voyaient découvrir une PID dans le cadre du bilan de dyspnée, et les patients suivis pour mucoviscidose n'étaient pas inclus.

III. Évaluation des patients

L'évaluation des patients était globale, avec notamment un examen clinique évaluant les plaintes du patient, en particulier l'échelle de dyspnée MRC modifiée. Elle comprenait en plus de l'EFX une pléthysmographie avec étude du transfert du CO, un TM6 et un scanner thoracique. D'autres examens pouvaient être réalisés selon le contexte.

A. Diagnostic de PID

Les diagnostics de PID étaient posés ou confirmés par les pneumologues du service, selon les dernières recommandations. En cas de doute diagnostique (notamment étiologique), les dossiers étaient discutés en réunion de concertation avec une équipe de radiologues référents en imagerie thoracique et d'anatomopathologistes spécialisés en pathologie interstitielle.

B. Exploration fonctionnelle à l'exercice

1. Méthodologie de réalisation

Tous les patients bénéficiaient d'une EFX dans le service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires du CHRU de Lille, selon les recommandations ATS/ACCP de 2003 (1), par du personnel médical et paramédical entraîné.

a) Déroulement de l'épreuve

L'épreuve se déroulait sur ergocycle VIAsprint® 150P, avec l'équipement Jaeger® Vyntus CPX (CareFusion). L'exercice était incrémental par paliers de 10 à 15 watt/minute, selon le handicap du patient et la puissance attendue pour une durée d'exercice d'environ 10 minutes. Il était mené jusqu'à épuisement du patient. La fréquence de pédalage demandée était de 60-65 tours par minute.

Pendant l'examen, on mesurait en ergospirométrie cycle-à-cycle les débits expirés à la bouche (ventilation-minute, VE) par un pneumotachographe à ailettes, avec analyse des gaz expirés (VO_2 et VCO_2). La saturation transcutanée en oxygène (SpO_2) était enregistrée en continu (oxymètre de pouls à capteur digital Nellcor® OxiMax N-600x). L'interface utilisée était un masque facial, l'espace mort du masque était pris en compte dans les analyses des débits. Un tube Permapur® permettait d'équilibrer le taux d'humidité des gaz expirés avec celui de l'air ambiant. Les paramètres suivants étaient calculés : volume courant (V_t), consommation en oxygène (VO_2), production de dioxyde de carbone (VCO_2), quotient d'échanges gazeux respiratoires (RER), équivalents ventilatoires en oxygène (VE/VO_2) et en dioxyde de carbone (VE/VCO_2), gradient alvéolo-artériel en oxygène ($P(A-a)O_2$). L'espace mort (VD) était mesuré. Deux gazométries artérielles par ponction radiale étaient réalisées, au repos et au pic de l'effort. Elles étaient analysées avec un analyseur à cassette Radiometer® ABL90 Flex, avec mesure de la lactatémie.

Lorsqu'il était identifiable, le seuil ventilatoire était déterminé manuellement par le médecin qui réalisait l'examen, deux méthodes étaient possibles (1,17) : la méthode des équivalents, qui identifie l'augmentation de la pente de VE/VO_2 alors que VE/VCO_2 reste stable ; la méthode des pentes, qui identifie la zone de transition à partir de laquelle VCO_2 augmente de façon plus importante que VO_2 . En cas de doute, les paramètres qui se modifiaient en réaction à l'hyperventilation étaient utilisés.

La fréquence cardiaque et les modifications électriques étaient surveillées (Vyntus® ECG) sur un ECG 12 dérivations, en particulier sur la dérivation V5 (car elle donnait le meilleur reflet de la masse ventriculaire et permettait un dépistage plus précis des troubles ischémiques). La fréquence cardiaque dite au pic de l'effort pour plus de clarté, était en fait la fréquence cardiaque maximale constatée au cours de l'EFX, sans qu'elle soit nécessairement enregistrée au pic de l'effort.

À la fin de l'exercice, l'échelle de Borg pour la dyspnée et la fatigue musculaire des membres inférieurs était évaluée (18) (Annexe 2).

b) Validité des mesures

Les conditions thermiques, barométriques et hygrométriques étaient relevées et renseignées dans les analyseurs avant chaque examen, à l'aide d'un baromètre holostérique et d'un hygromètre à cheveu. La calibration du pneumotachographe était réalisée avant chaque examen à l'aide de deux seringues (à débit lent puis rapide), lors du changement du tube Permapur®. La vérification de la calibration des analyseurs d'O₂ et de CO₂ était également réalisée avant chaque EFX, à l'aide d'un gaz étalon comprenant 12 % d'oxygène (incertitude de $\pm 0,1$ %) et 5 % de dioxyde de carbone (incertitude de $\pm 0,2$ %).

2. Méthodologie d'interprétation

Les résultats étaient interprétés selon la méthodologie proposée par les auteurs de la série « Exploration fonctionnelle à l'exercice » de la Revue des Maladies Respiratoires (19,20) (Tableau I), par l'équipe médicale d'Hôpital de Jour de Pneumologie.

Tableau I : Méthode d'interprétation de l'exploration fonctionnelle à l'exercice incrémentale en quatre étapes (tiré de (19)).

<p>ÉTAPE I - Analyse descriptive des réponses fonctionnelles en réponse à sept questions physiologiques :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) La consommation d'oxygène est-elle cohérente avec la puissance mécanique développée ? 2) L'exercice est-il maximal ? 3) Quelle est la signification clinique de VO₂max ? 4) La réponse ventilatoire est-elle adaptée à l'exercice incrémental ? 5) Les échanges gazeux pulmonaires sont-ils normaux ? 6) La réponse cardio-circulatoire est-elle adaptée et/ou limitante ? 7) Existe-t-il une acidose métabolique ?
<p>ÉTAPE II - Hiérarchisation des désordres en se basant sur leur ampleur et leur pertinence par rapport à la plainte.</p>
<p>ÉTAPE III - Propositions mécanistiques et hypothèses étiologiques compatibles avec l'ampleur des anomalies fonctionnelles.</p>
<p>ÉTAPE IV - Confirmation des hypothèses étiologiques par des explorations spécifiques ou une recommandation thérapeutique.</p>

a) Critère d'interprétabilité

La première étape consistait à vérifier que l'EFX était interprétable, en vérifiant que la mesure de VO_2 était en adéquation avec la charge. Lors d'un exercice incrémental avec une rampe entre 10 et 15 W/min, la pente attendue de $\Delta VO_2/\Delta W$ était de $10,3 \pm 2$ mL/min/W (21). En l'absence d'erreur de mesure, une pente inférieure à 8 mL/min/W pouvait refléter une anomalie de transport, d'extraction ou de consommation périphérique de l'oxygène. Une pente supérieure à 12 mL/min/W devait faire rechercher une erreur de mesure en premier lieu, ou un travail non pris en compte (en général, des membres supérieurs).

b) Critères de maximalité

L'épreuve était considérée comme maximale en présence d'au moins un critère majeur ou d'au moins deux critères mineurs :

- critères majeurs :
 - fréquence cardiaque maximale observée supérieure à 90 % de la fréquence maximale théorique ;
 - réserve ventilatoire inférieure à 30 % de la ventilation-minute maximale théorique ;
- critères mineurs :
 - maximalité clinique : Borg \geq 7/10 pour la dyspnée et/ou la fatigue musculaire des membres inférieurs ;
 - obtention d'un plateau de VO_2 ;
 - chute du pH d'au moins 0,04 ;
 - lactatémie supérieure ou égale à 7 mmol/l au pic de l'effort ;
 - VE/VO_2 supérieur à 35 ;
 - RER supérieur à 1,1.

c) Analyse des réponses fonctionnelles

Les normes utilisées étaient celles retenues par l'ATS, proposées par Hansen en 1984 (22). Les formules utilisées en pratique courante étaient celles retenues par les auteurs de la série « Exploration fonctionnelle à l'exercice » de la Revue des Maladies Respiratoires (20).

i. Aptitude aérobie

L'aptitude aérobie était considérée comme normale pour une VO_2 supérieure à 84 % de la valeur prédite. Aucune classification de gravité n'est proposée dans les recommandations de 2003 ; seule la classification de Weber a été validée pour une population de patients insuffisants cardiaques (27).

ii. Réponse ventilatoire

La ventilation-minute maximale prédite était calculée par la formule :

$$VMM \text{ (L/min)} = 40 \times VEMS \text{ (L)} \text{ (24).}$$

L'augmentation de la ventilation-minute était linéaire à l'augmentation de la VO_2 jusqu'au seuil ventilatoire :

$$VE \text{ seuil (L/min)} = 5 + 21,8 \times VO_2 \text{ seuil (L/min)} \text{ (17).}$$

Au-delà du seuil, VE augmentait plus rapidement que VO_2 , d'autant plus quand la puissance développée augmentait (17). Pour une charge de 100 W, la réponse ventilatoire attendue était de 40 L/min environ. La présence d'une hyperventilation au pic de l'effort était appréciée par les cliniciens.

Les équivalents respiratoires au seuil ventilatoire étaient attendus à :

$$VE/VO_2 \text{ seuil} = 26,5 \pm 4,4 ;$$

$$VE/VCO_2 \text{ seuil} = 29,1 \pm 4,4.$$

Leur valeur au pic était également évaluée par les cliniciens. L'équivalent en oxygène attendu au pic était à 35 – 40.

Au pic de l'effort, la fréquence respiratoire attendue était inférieure à 45/min, et le volume courant à environ 60 % de la capacité vitale. Le mode ventilatoire pouvait être varié, sans caractère pathologique. Par contre la modification du mode ventilatoire chez un patient ayant déjà bénéficié d'une EFX était une information significative, retenue par les cliniciens comme importante.

iii. Échanges gazeux

La PaO_2 normale attendue au repos était calculée par la formule :

$$PaO_2 \text{ (mmHg)} = (104 - 0,27 \times \text{âge (années)}) \pm 12.$$

La pression partielle alvéolaire en O_2 était calculée par l'équation simplifiée des gaz alvéolaires :

$$PAO_2 \text{ (mmHg)} = FiO_2 \times (PB - 47) - (PaCO_2/RER) \text{ (25)}.$$

Toutes les EFX étaient réalisées en air ambiant, la FiO_2 était donc à 0,2093. Il n'existe pas de norme validée pour la valeur du gradient alvéolo-artériel en oxygène théorique à l'exercice. Néanmoins une estimation a été proposée par Cooper en 2001, avec une correction sur l'âge et la VO_2 (26) :

$$P(A-a)O_2 \text{ (mmHg) pic} = 0,33 \times \text{âge (années)} + 5,5 \times VO_2 \text{ (L/min)} - 2.$$

Une valeur de gradient supérieure à 50 mmHg faisait rechercher une atteinte interstitielle, bronchiolo-alvéolaire ou vasculaire. Au-delà de 70 mmHg, il était très évocateur d'un shunt droit-gauche, d'une hypertension pulmonaire (HTP) sévère ou d'une altération majeure de la diffusion (20).

L'espace mort était calculé à partir de l'équation de Bohr (l'espace mort instrumental était pris en compte dans les analyses de débits) :

$$VD/Vt = (PaCO_2 - PECO_2) / PaCO_2.$$

La valeur maximale de VD/Vt était calculée par la formule :

$$VD/Vt \text{ max (\%)} = 0,4 \times \text{âge}.$$

La valeur de VD/Vt était interprétée en fonction du mode ventilatoire, la présence d'une tachypnée surestimant le VD/Vt à cause du balayage de l'espace mort. Son profil était pathologique si elle restait stable voire augmentait au cours de l'effort.

Un espace mort élevé devait faire rechercher une atteinte vasculaire pulmonaire, en particulier s'il augmentait à l'effort, en faveur d'une HTP d'exercice.

iv. Réponse cardio-circulatoire

La fréquence cardiaque maximale théorique était calculée par la formule :

$$FMT \text{ (\#/min)} = 220 - \text{âge (années)} \text{ (27)}.$$

La pente $\Delta VO_2/\Delta \text{charge}$ attendue était à $10,3 \pm 2 \text{ mlO}_2/\text{min/W}$. Le pouls d'oxygène au pic était normal si le rapport VO_2/FC était supérieur à 70 % de la valeur prédite si la FC maximale théorique était atteinte. Une chute du pouls d'oxygène à l'effort était pathologique. Un rapport $\Delta FC/\Delta VO_2$ normal était inférieur à 50.

v. *Statut acido-basique et lactatémie*

Une acidose significative représentée par une chute de pH de 0,04 entre le repos et le pic de l'effort était un critère de maximalité de l'épreuve. Le taux de lactate était interprété en fonction de la charge réellement développée. Une lactatémie supérieure à 7 mmol/L pour une charge développée importante était un critère de maximalité. Un taux élevé pour une faible charge développée faisait évoquer un défaut d'apport ou d'utilisation de l'oxygène par la mitochondrie (myopathie, ...).

3. Évaluation de l'apport de l'épreuve d'effort

L'apport de l'EFX dans la prise en charge était évalué par les médecins du service en réunion collégiale, avec l'ensemble du dossier clinique et paraclinique, en hiérarchisant les anomalies observées en EFX et en tenant compte de leur pertinence. Les patients pris en charge dans le cadre du Centre de compétences pour les Maladies pulmonaires Rares n'étaient pas discutés en réunion de service, et n'étaient donc pas inclus dans l'étude. La plupart des médecins prescripteurs des bilans en Hôpital de Jour comprenant une EFX n'étaient pas informés de la réalisation de l'étude en cours.

Après interprétation des explorations fonctionnelles de base (EFR et TM6 notamment), et en aveugle des résultats d'EFX, les médecins remplissaient une fiche de recueil concernant la question posée et l'intérêt attendu de l'examen (Annexe 3). Plusieurs items pouvaient être choisis pour chaque patient (trois au maximum). Une deuxième fiche de recueil était renseignée après interprétation des résultats de l'épreuve d'effort, sur l'apport réel de cet examen (Annexe 4). Là encore, trois items au maximum pouvaient être choisis pour un seul examen.

a) Information sur le retentissement de la maladie

On retenait une discordance avec les explorations de base sur la diminution de l'aptitude aérobie :

Score mMRC	VO ₂ (% préd)
0	< 84 %
1	< 70 %

Une discordance était également retenue sur la sévérité de l'altération des échanges gazeux :

- quand le gradient au pic était élevé alors que la DLCO n'était pas ou peu diminuée :

DLCO % préd	P(A-a)O ₂ pic (mmHg)
> 60 %	> 40
> 50 %	> 50

- ou quand le gradient au pic était normal, alors que la DLCO était diminuée ;
- et/ou quand le gradient au pic était élevé alors qu'il n'y avait pas de désaturation significative au TM6 ;
- ou quand le gradient au pic était normal alors qu'il existait une désaturation significative au TM6.

b) Décision de traitement

Les décisions thérapeutiques étaient prises par les médecins du service selon la gravité observée et son évolution éventuelle : elle était évaluée en fonction de l'étiologie de la PID, sur la réduction de l'aptitude aérobie et/ou sur les anomalies des échanges gazeux.

c) Faisabilité d'une chirurgie

La chirurgie était jugée faisable si la VO₂ spécifique au pic était supérieure à 15 ml/kg/min. Une réhabilitation respiratoire pré-opératoire pouvait être proposée, notamment en cas de déconditionnement associé.

d) Faisabilité d'une réhabilitation respiratoire

L'EFX avait pour but d'éliminer une pathologie cardiaque ou vasculaire. Un bilan cardiaque avant réhabilitation était demandé en cas d'anomalie cardiaque diagnostiquée ou suspectée sur l'EFX. Par ailleurs l'EFX permettait de cibler la fréquence cardiaque cible lors de la réhabilitation.

e) Diagnostic de déconditionnement

Il n'y avait pas de critère diagnostique formel de déconditionnement (19). Le signe le plus évocateur était la présence d'une réponse cardiaque hyperkinétique

(rapport $\Delta FC/\Delta VO_2$ supérieur à 50) en l'absence d'autre cause. D'autres signes pouvaient orienter le diagnostic :

- une limitation clinique par la fatigue musculaire en fin d'effort, avec une évaluation sur l'échelle de Borg plus importante que pour la dyspnée ;
- un pouls d'oxygène diminué ;
- une lactatémie élevée pour une charge développée modérée (28) ;
- la précocité du seuil ventilatoire.

Une réponse cardiaque hyperkinétique pouvait également être observée en présence d'autres causes d'hyperexcitabilité sinusale, qui peuvent être physiologiques ou secondaires : anémie, cardiopathie, dysthyroïdie, myopathie, carboxy- ou méthémoglobinémie, ...

f) Diagnostic de syndrome d'hyperventilation inappropriée

Le SHV inapproprié recoupe l'hyperventilation excessive et disproportionnée (19). Il correspond à une ventilation trop importante par rapport à la ventilation attendue pour la charge développée. L'hyperventilation était mise en évidence par l'augmentation de l'équivalent respiratoire en oxygène (20) : VE/VO_2 au seuil supérieur à 30, et/ou VE/VO_2 au pic supérieur à 45. Le diagnostic de SHV était retenu lorsque l'ampleur de l'hyperventilation observée n'était pas expliquée par un désordre physiologique significatif autre, qui serait responsable d'une augmentation de ventilation réactionnelle à ce désordre.

Une fluctuation anarchique du débit ventilatoire et/ou du mode ventilatoire au cours de l'exercice traduisait un désordre du contrôle ventilatoire, en faveur d'une hyperventilation dite comportementale.

g) Mode ventilatoire pathologique

Une augmentation importante de la fréquence respiratoire associée à une augmentation faible du volume courant était évocatrice d'un obstacle situé au niveau des voies aériennes, et en particulier une dysfonction des cordes vocales qui pouvait être recherchée en réalisant une nasofibroscopie sur ergocycle. En cas de diminution

du volume courant au cours de l'exercice, une hyperinflation dynamique était recherchée par la réalisation de courbes débit-volume en fin d'exercice.

h) Suspicion de désordre vasculaire pulmonaire associé

Un espace mort élevé faisait suspecter une pathologie vasculaire pulmonaire, d'autant plus s'il augmentait à l'effort. En fonction du contexte, une embolie pulmonaire ou une HTP pouvaient être évoquées, selon l'appréciation des médecins du service. Une hypoxémie d'apparition précoce au cours de l'effort et d'emblée sévère orientait également vers une cause vasculaire ou un shunt droit-gauche. En cas d'espace mort élevé, un gradient au pic supérieur à 70 mmHg était très évocateur d'une HTP.

i) Suspicion de pathologie cardiaque associée

Les étiologies possibles à l'origine des anomalies fonctionnelles cardiaques constatées en EFX étaient proposées en fonction du contexte clinique et des autres données fonctionnelles (de repos et d'effort).

Une symptomatologie angineuse à l'effort posait le diagnostic de coronaropathie. La tension artérielle à l'effort était normale si elle restait inférieure à 250/90 mmHg. L'absence d'élévation voire la diminution de la tension artérielle au cours de l'exercice était en faveur d'une dysautonomie ou d'une iatrogénie. Des anomalies électriques (modifications du segment ST, extra-systoles, tachycardie supra-ventriculaire, troubles de l'excitabilité ventriculaire, blocs atrio-ventriculaires, blocs de branche) pouvaient évoquer : une coronaropathie, des troubles du rythme ou de la conduction.

Si la fréquence cardiaque maximale théorique n'était pas atteinte, il pouvait s'agir :

- d'une réserve chronotrope persistante : en cas d'exercice sous-maximal, ou de limitation ventilatoire ou musculo-squelettique ;
- d'une insuffisance chronotrope :
 - iatrogène (notamment prise de bêta-bloquant) ;
 - liée au vieillissement « physiologique » du nœud sinusal ;

- pathologique : ischémique (par atteinte de l'artère coronaire droite), séquelle de chirurgie cardiaque en autres.

Une valeur basse du pouls d'oxygène faisait suspecter selon le contexte des altérations : du volume d'éjection systolique (insuffisance ventriculaire, valvulopathie, shunt gauche – droit), du transport de l'oxygène vers la périphérie (anémie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) ou de l'extraction périphérique de l'oxygène (déconditionnement, myopathie). Devant un pouls d'oxygène diminué, l'orientation vers une anomalie du volume d'éjection systolique ou de l'extraction périphérique de l'oxygène était décidée en fonction des arguments cliniques et paracliniques disponibles. Une diminution significative du pouls d'oxygène au cours de l'effort (chute de VO_2/FC alors que VE continuait d'augmenter) était en faveur d'une diminution du volume d'éjection systolique, causée notamment par une ischémie coronaire ou un trouble du rythme.

Une réponse cardiaque hyperkinétique (rapport $\Delta FC/\Delta VO_2$ supérieur à 50) faisait évoquer un déconditionnement en premier lieu ou une autre cause d'hyperexcitabilité sinusale. Une pente basse de $\Delta VO_2/\Delta W$ pouvait orienter vers une pathologie responsable d'une moindre efficacité du transport de l'oxygène (insuffisance cardiaque, artériopathie ...).

Dans le cas particulier de la sarcoïdose, une atteinte cardiaque asymptomatique spécifique de la maladie était suspectée principalement en cas de trouble du rythme ou de trouble de conduction. Les anomalies du pouls d'oxygène n'étaient pas pertinentes pour le dépistage de l'atteinte cardiaque asymptomatique de la sarcoïdose car elles reflètent dans ce cas une insuffisance ventriculaire gauche dans le cadre d'une cardiomyopathie secondaire, avec un tableau clinique évocateur d'insuffisance cardiaque. En cas de suspicion, une IRM cardiaque était réalisée systématiquement à la recherche de lésions granulomateuses ou de fibrose. D'autres explorations pouvaient être réalisées, selon l'appréciation du cardiologue référent.

C. Explorations fonctionnelles respiratoires

1. Méthode de réalisation

Tous les patients bénéficiaient d'une étude complète de leur fonction respiratoire de repos dans le service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires du CHRU de Lille, dans le respect des recommandations ATS/ERS 2005 (29–33). Cette étude associait la mesure des débits expiratoires, des volumes pulmonaires et de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). La limite inférieure de la normale était fixée au 5^e percentile. La mesure des volumes non mobilisables était réalisée par pléthysmographie corporelle totale ; en cas d'impossibilité, ils étaient mesurés par la méthode de dilution à l'hélium. La DLCO était étudiée en apnée, et corrigée par le taux d'hémoglobine en cas d'anémie. Toutes les explorations fonctionnelles respiratoires étaient réalisées sur un pléthysmographe Jaeger MasterScreen™ Body.

2. Méthode d'interprétation

Les valeurs de référence étaient validées par l'ERS (34). Pour la CV il n'y avait pas de seuils de gravité validés ; une valeur inférieure à 50 % était retenue comme sévère. Les seuils retenus pour l'interprétation de la DLCO étaient ceux recommandés par l'ATS/ERS (33) :

DLCO % préd	
> LIN	normale
LIN – 60 %	légèrement diminuée
60 – 40 %	modérément diminuée
< 40 %	sévèrement diminuée

LIN : limite inférieure de la normale

D. Test de marche de six minutes

1. Méthode de réalisation

Le test de marche était réalisé (en air ambiant si possible) selon les recommandations ATS de 2002 (35) et les pratiques habituelles du service, en prenant en compte la désaturation (36) : précédé et suivi de 10 minutes de repos assis, dans un couloir dégagé de 30 mètres, sans encouragement, avec enregistrement continu de la saturation transcutanée en oxygène (SpO₂) (37) et de la fréquence cardiaque avec un oxymètre de pouls portatif à capteur digital de type

Dixtal Novamatrix 513. La dyspnée et la fatigue musculaire des membres inférieurs étaient évaluées par l'échelle de Borg (Annexe 2) en début et fin de test.

2. Méthode d'interprétation

La distance parcourue était relevée ; les valeurs de référence étaient celles proposées par Enright pour les patients de 40 ans et plus (38), et celles proposées par Chetta pour les patients de moins de 40 ans (39) ; la limite inférieure de la normale était définie selon Enright (38). Le delta de désaturation ($TM6-\Delta$) était défini comme la différence entre la SpO_2 de repos et la SpO_2 la plus basse enregistrée pendant le test ; une désaturation supérieure ou égale à 4 % était considérée comme significative (40,41).

IV. Statistiques

La description des paramètres quantitatifs était exprimée en moyenne et déviation standard. Le lien entre les paramètres au repos et au pic de l'effort était étudié par un coefficient de corrélation de Pearson. Toutes les analyses statistiques étaient réalisées avec le logiciel R. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

V. Éthique

L'utilisation observationnelle des données des patients a été approuvée par le Comité d'Évaluation des Protocoles de Recherche Observationnels de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF, CEPRO 2011-039 : « Étude comparée des différents tests fonctionnels explorant les anomalies des échanges gazeux chez les patients présentant une pathologie respiratoire chronique »).

RÉSULTATS

I. Description de la population

A. Données cliniques

6035 patients ont été évalués, 103 étaient inclus. L'âge moyen était de 55 ans, avec des valeurs extrêmes à 22 et 82 ans. 40 patients (38,8 %) étaient des femmes. 60 patients (58,3 %) avaient une plainte de dyspnée significative selon l'échelle MRC modifiée (mMRC \geq 1). Le diagnostic étiologique des PID est détaillé en annexe 5. Les étiologies principales étaient : sarcoïdose (n = 40), pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) sur connectivite (n = 15), PINS idiopathique (n = 7), histiocytose langerhansienne (n = 5), fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (n = 4), pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) (n = 4).

B. Données fonctionnelles de base

Les résultats moyens du TM6 et des EFR sont résumés dans le tableau II.

Tableau II : Données fonctionnelles de base (moyennes \pm DS).

Test de marche de six minutes	
Distance parcourue (mètres)	467,9 (\pm 89,4)
Distance parcourue (% préd)	89 (\pm 21)
SpO ₂ initiale (%)	96,7 (\pm 1,5)
SpO ₂ minimale (%)	92,2 (\pm 4,5)
Désaturation (%)	4,5 (\pm 3,8)
Explorations fonctionnelles respiratoires	
CVF (% préd)	90,9 (\pm 19,6)
VEMS (% préd)	83,9 (\pm 19,9)
CPT (% préd)	87,2 (\pm 17,5)
DLCO (% préd)	63,6 (\pm 17,0)

C. Données fonctionnelles à l'exercice

Les données fonctionnelles de l'EFX sont rapportées dans le tableau III.

Tableau III : Données fonctionnelles à l'exercice (moyennes \pm DS).

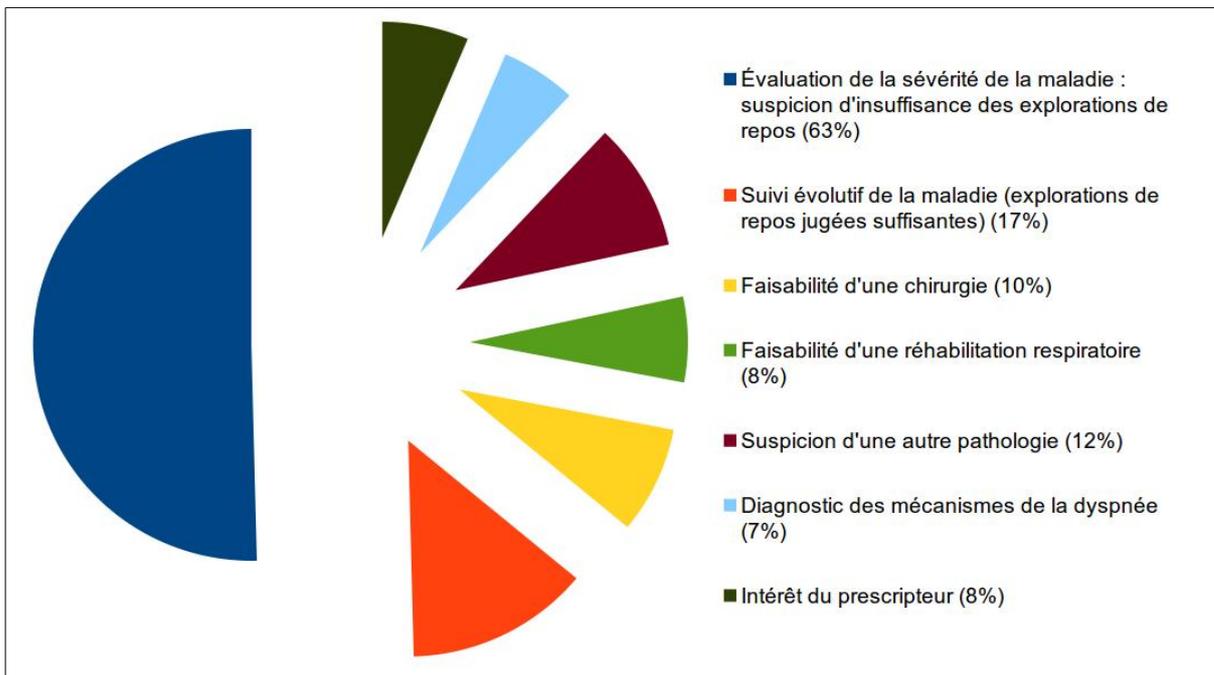
	Repos	Seuil	Pic
Charge (W)	0	63,3 (\pm 20,8)	96,3 (\pm 31,8)
Charge (% max préd)	-	-	70,0 (\pm 22,8)
VO ₂ (L/min)	0,379 (\pm 0,100)	1,0 (\pm 0,3)	1,414 (\pm 0,413)
VO ₂ (% max préd)	-	-	70,1 (\pm 17,3)
VO ₂ sp (ml/kg/min)	4,9 (\pm 1,2)	13,2 (\pm 3,2)	18,4 (\pm 5,4)
RER	0,9 (\pm 0,1)	0,97 (\pm 0,08)	1,12 (\pm 0,11)
pH	7,42 (\pm 0,03)	-	7,36 (\pm 0,04)
VE (L/min)	13,9 (\pm 3,8)	34,5 (\pm 8,8)	60,7 (\pm 16,3)
VE (% max préd)	-	-	63,5 (\pm 18,5)
FR (#/min)	20,5 (\pm 6,0)	25,9 (\pm 6,1)	37,7 (\pm 9,6)
Vt (L)	0,722 (\pm 0,217)	1,366 (\pm 0,380)	1,684 (\pm 0,511)
VE/VO ₂	35,2 (\pm 7,6)	33,9 (\pm 7,8)	43,2 (\pm 12,0)
VE/VCO ₂	39,1 (\pm 7,2)	34,9 (\pm 7,4)	38,9 (\pm 10,9)
PetCO ₂ (mmHg)	31,6 (\pm 7,0)	35,6 (\pm 6,0)	32,6 (\pm 6,1)
P(A-a)O ₂ (mmHg)	19,5 (\pm 11,5)	-	36,6 (\pm 17,8)
PaO ₂ (mmHg)	89,6 (\pm 12,2)	-	79,7 (\pm 18,8)
PaCO ₂ (mmHg)	36,5 (\pm 3,8)	-	36,6 (\pm 4,4)
VD/Vt (%)	23,0 (\pm 9,5)	-	26,5 (\pm 13,0)
FC (#/min)	82,3 (\pm 14,4)	112,5 (\pm 16,4)	135,7 (\pm 22,2)
FC (% max préd)	-	-	81,7 (\pm 10,8)
VO ₂ /FC (mLO ₂ /#)	4,8 (\pm 1,6)	9,1 (\pm 2,4)	10,5 (\pm 3,0)
VO ₂ /FC (% max préd)	-	-	86,0 (\pm 18,2)
Δ FC/ Δ VO ₂	-	55,9 (\pm 33,2)	56,7 (\pm 23,9)

Les anomalies les plus fréquemment constatées étaient : VO₂ diminuée (76 %), gradient élevé (73 %), espace mort augmenté (61 %). Le pouls d'oxygène était diminué dans 17 % des cas.

II. Intérêt attendu de l'épreuve d'effort

Les motivations qui justifiaient le recours à l'EFX apparaissent dans la figure 2. Il s'agissait dans la majorité des cas d'évaluer la sévérité de la pathologie interstitielle ou son évolution, sur l'altération de l'aptitude aérobie ou des échanges gazeux.

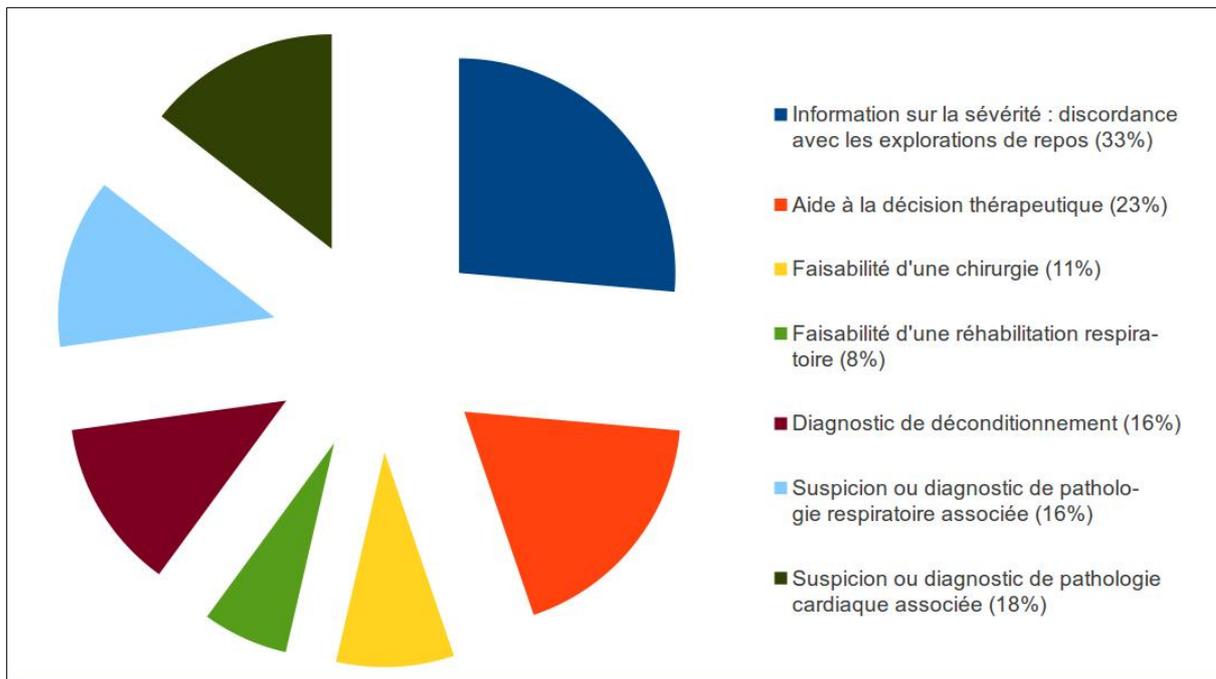
Figure 2 : Intérêt(s) attendu(s) de l'épreuve d'effort.



III. Intérêt réel de l'épreuve d'effort

Aucun événement indésirable n'est survenu. L'épreuve d'effort apportait des informations non évoquées sur les explorations de base chez 87/103 (84 %) patients.

Les réponses apportées par les résultats de l'EFX sont représentées dans la figure 3. L'information principale portait sur l'évaluation du retentissement de la maladie, qui n'était pas correctement appréciée par les explorations de base seules dans un tiers des cas.

Figure 3 : Apport réel de l'épreuve d'effort.

A. Information sur le retentissement de la maladie (33 %)

Chez 34/103 patients, la sévérité de la maladie n'était pas correctement évaluée par les explorations de base : la gravité était sous-estimée dans 29 % des cas, et surestimée dans 4 % des cas.

1. Diminution de l'aptitude aérobie (11 %)

Chez 11 patients, la VO_2 était diminuée de façon plus importante que ce qui était attendu au vu des explorations de base (Tableau IV). Tous types de PID étaient concernés. Pour tous ces patients, le peu de retentissement observé sur les explorations de base tranchait avec l'altération de l'aptitude aérobie constatée en EFX :

- peu de plainte clinique de dyspnée ;
- distance parcourue au TM6 peu diminuée ;
- capacité vitale normale à modérément diminuée.

Tableau IV : Diminution plus importante qu'attendu de l'aptitude aérobie (n = 11).

Patient	Diagnostic	mMRC	TM6-D	CVF	VO ₂
H 22	Histiocytose langerhansienne	0	76 %	63 %	55 %
H 53	Fibrose pulmonaire idiopathique	0	72 %	102 %	55 %
H 55	Sarcoïdose	0	64 %	82 %	71 %
H 66	PINS fibrosante	0	87 %	64 %	62 %
H 43	Sarcoïdose	0	93 %	68 %	70 %
H 52	PID sur connectivite*	1	71 %	103 %	67 %
H 58	PINS sur connectivite	0	76 %	71 %	49 %
H 58	Sarcoïdose	0	72 %	67 %	50 %
H 71	PID fibrosante	0	83 %	89 %	54 %
H 64	PID inclassable	0	78 %	84 %	60 %
H 68	Sarcoïdose	0	82 %	75 %	56 %

TM6-D % préd ; CVF % préd ; VO₂ pic % max préd.
* : syndrome de Gougerot-Sjögren.

Sur l'ensemble de la population, la VO₂ au pic de l'effort n'était corrélée ni avec le score de dyspnée mMRC ($r = -0,14$; $p = 0,16$) ni avec la CVF ($r = 0,02$; $p = 0,83$) ; il existait une corrélation significative mais négligeable entre la distance parcourue au TM6 et la VO₂ au pic ($r = 0,28$; $p = 0,005$).

2. Anomalies des échanges gazeux (22 %)

Le gradient alvéolo-artériel en oxygène au pic de l'effort était plus élevé ($n = 19$) ou plus bas ($n = 4$) qu'attendu au vu des explorations de base (Tableaux V et VI respectivement).

Chez 18 patients, l'importance de la désaturation au TM6 et la diminution de la DLCO étaient légères à modérées, alors que le gradient au pic était parfois sévèrement augmenté. Chez une patiente de 29 ans atteinte de lymphangioléiomyomatose (LAM), l'altération des échanges gazeux était déjà importante sur les explorations de base, et l'EFX montrait un gradient au pic élevé de façon majeure.

Tableau V : Élévation plus importante qu'attendu du gradient alvéolo-artériel en oxygène (n = 19).

Patient	Diagnostic	TM6-D	TM6-Δ	DLCO	VO ₂	P(A-a)O ₂	PaO ₂
H 50	RB-ILD / DIP	495	6 %	52 %	75 %	53,6	60
H 67	PINS idiopathique	470	3 %	88 %	64 %	49,7	75
H 43	Sarcoïdose	620	5 %	65 %	70 %	53,9	64
H 53	Protéïnose alvéolaire	500	5 %	75 %	73 %	55,6	61
H 62	Sarcoïdose	475	4 %	56 %	76 %	49,9	71
H 76	PID inclassable	190	4 %	57 %	45 %	45,1	68
H 55	PID fibrosante	290	7 %	26 %	37 %	70,3	42
H 59	PID sur connectivite*	550	4 %	59 %	77 %	46,8	67
F 43	PHS	565	5 %	62 %	84 %	43,8	68
H 65	PHS	480	4 %	73 %	78 %	39,7	66
F 29	LAM	425	24 %	23 %	59 %	82	41
H 64	PID iatrogène	480	4 %	61 %	76 %	43,4	76
F 59	Sarcoïdose	455	7 %	59 %	67 %	51,8	70
H 54	Sarcoïdose	390	1 %	71 %	75 %	59,4	57
H 49	PID fibrosante	540	7 %	60 %	60 %	59,6	56
H 63	PID iatrogène	475	2 %	55 %	67 %	59,3	70
H 72	PINS idiopathique	285	6 %	65 %	56 %	54,2	58
H 51	Protéïnose alvéolaire	545	9 %	43 %	66 %	59,2	63
H 68	PINS idiopathique	470	6 %	64 %	70 %	57,9	53

DLCO % préd ; VO₂ pic % max préd ; P(A-a)O₂ pic ; PaO₂ pic.
* : PIC sur PR.

Pour 4 patients chez qui la DLCO était diminuée et/ou il existait une désaturation significative au TM6, le gradient au pic était dans les limites de la normale pour l'âge. Il s'agissait surtout de PID en contexte de connectivite.

Tableau VI : Élévation moins importante qu'attendu du gradient alvéolo-artériel en oxygène (n = 4).

Patient	Diagnostic	TM6-D	TM6-Δ	DLCO	VO ₂	P(A-a)O ₂	PaO ₂
F 46	PID sur connectivite*	465	7 %	61 %	63 %	11,7	109
H 78	PID inclassable	non réalisé		64 %	54 %	21,2	100
H 70	PID sur connectivite†	480	2 %	45 %	85 %	31	83
F 63	PINS sur connectivite	490	4 %	59 %	101 %	23,6	93

DLCO % préd ; VO₂ pic % max préd ; P(A-a)O₂ pic ; PaO₂ pic.
 * : syndrome de Gougerot-Sjögren ; † : syndrome des anti-synthétases.

Le gradient alvéolo-artériel en oxygène au pic de l'effort était corrélé à la DLCO : $r = -0,58$ (IC 95 % [-0,70 ; -0,44], $p = 2.10^{-10}$) (Figure 4) et au delta de désaturation au test de marche : $r = +0,66$ (IC 95 % [0,53 ; 0,76], $p = 2.10^{-13}$) (Figure 5).

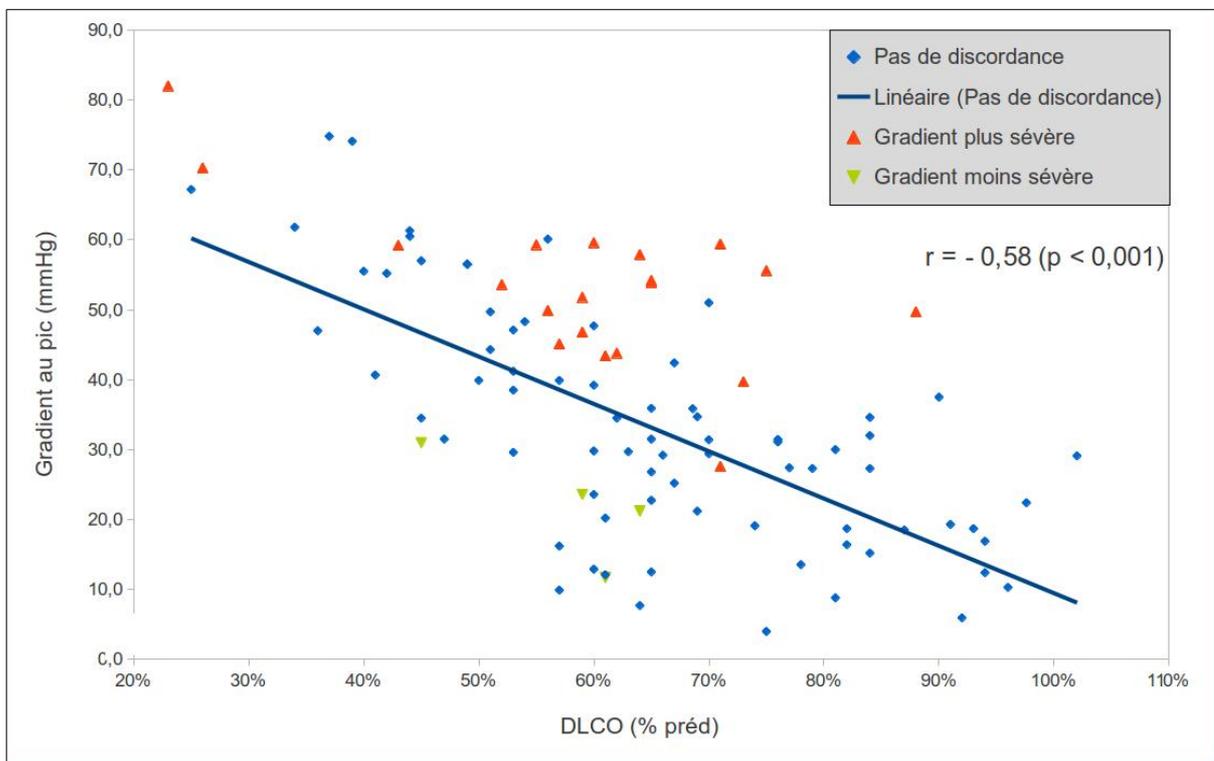
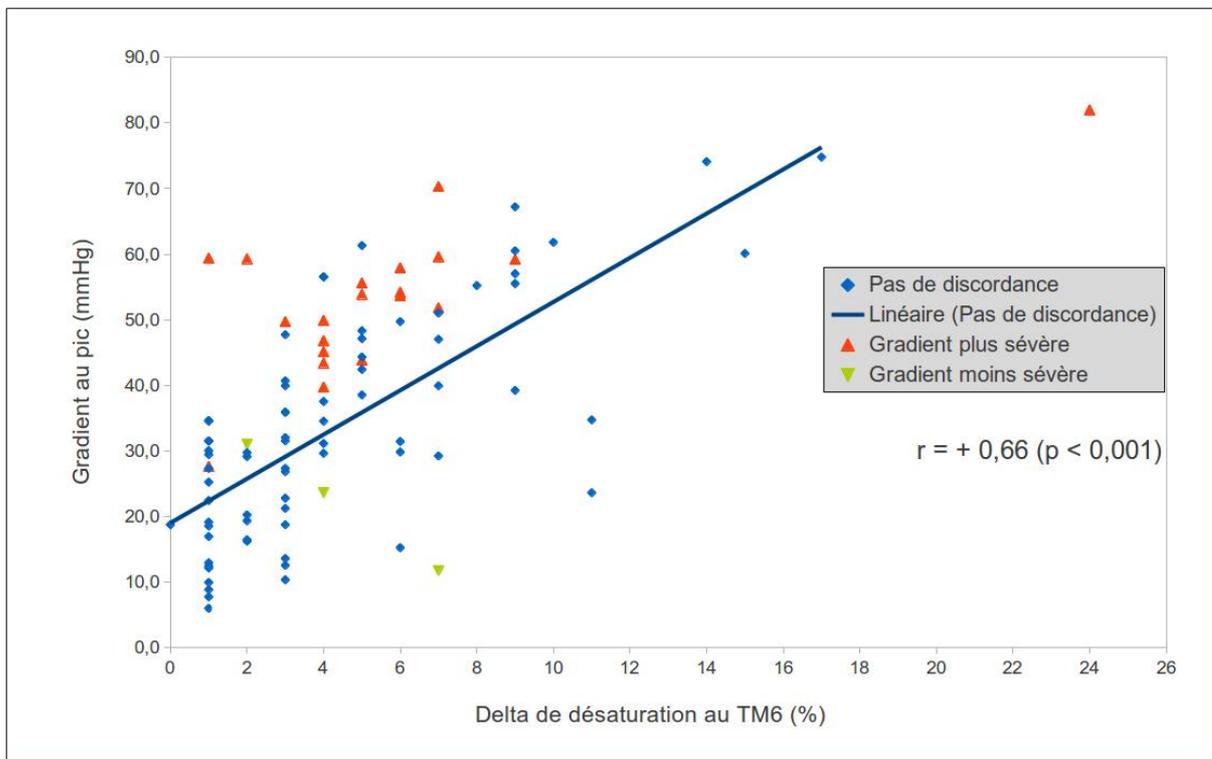
Figure 4 : Corrélation entre gradient alvéolo-artériel en oxygène au pic de l'effort et DLCO.

Figure 5 : Corrélation entre gradient alvéolo-artériel en oxygène au pic de l'effort et delta de désaturation au TM6.



B. Aide à la décision thérapeutique (23 %)

Les résultats de l'EFX orientaient la prise en charge thérapeutique pour 24 patients, chez qui les explorations de base semblaient insuffisantes pour ajuster la prise en charge. Chez ces patients, la sévérité n'était pas correctement évaluée sur les explorations de repos dans 7 cas, essentiellement sur l'élévation du gradient qui était sous-estimée ($n = 5$). Les décisions thérapeutiques prises suites à l'EFX étaient : abstention thérapeutique ($n = 9$), introduction d'un traitement ($n = 9$), arrêt ou décroissance d'un traitement en cours ($n = 5$), majoration d'un traitement en cours ($n = 1$) (Tableaux VII à IX).

Les décisions d'abstention thérapeutique concernaient essentiellement des patients atteints de sarcoïdose (7/9), chez qui on observait globalement une DLCO basse avec un gradient normal. Ce même profil était observé chez une patiente atteinte de PINS.

Tableau VII : Décision d'abstention thérapeutique (n = 9).

Patient	Diagnostic	mMRC	TM6-D	DLCO	VO ₂	P(A-a)O ₂
H 64	Fibrose – emphysème	0	400	47 %	51 %	31,5
H 66	Sarcoïdose	1	485	74 %	81 %	19,1
F 53	Sarcoïdose	0	465	84 %	114 %	34,6
F 31	Sarcoïdose	1	570	61 %	67 %	12,1
F 63	PINS sur connectivite*	1	490	59 %	101 %	23,6
H 51	Sarcoïdose	0	550	77 %	88 %	27,4
F 54	Sarcoïdose	0	480	84 %	94 %	15,2
H 59	Sarcoïdose	0	500	76 %	87 %	31,5
H 45	Sarcoïdose	0	480	65 %	52 %	31,5

DLCO % préd ; VO₂ pic % max préd ; P(A-a)O₂ pic.
* : gradient moins élevé qu'attendu.

Les décisions d'introduction ou d'incrémentation thérapeutique concernaient également essentiellement des patients atteints de sarcoïdose (6/10). Le critère décisionnel principal pour l'incrémentation thérapeutique était les anomalies des échanges gazeux, essentiellement évaluées sur l'élévation du gradient alvéolo-artériel en oxygène.

Tableau VIII : Introduction ou majoration d'un traitement (n = 9 + 1).

Patient	Diagnostic	mMRC	TM6-D	DLCO	VO ₂	P(A-a)O ₂
H 67	PINS idiopathique*	0	470	88 %	64 %	49,7
F 65	Sarcoïdose	2	485	53 %	63 %	29,6
H 53	Protéïnose alvéolaire*	0	500	75 %	73 %	55,6
H 62	Sarcoïdose*	0	475	56 %	76 %	49,9
H 53	Protéïnose alvéolaire	1	540	70 %	91 %	51,0
H 49	Sarcoïdose	2	440	49 %	65 %	56,5
F 59	Sarcoïdose*	0	455	59 %	67 %	51,8
H 54	Sarcoïdose*	2	390	71 %	75 %	59,4
H 71	PID fibrosante [†]	0	460	40 %	54 %	55,5
H 48	Sarcoïdose	3	440	49 %	65 %	56,5

DLCO % préd ; VO₂ pic % max préd ; P(A-a)O₂ pic.
* : gradient plus élevé qu'attendu ; [†] : VO₂ plus basse qu'attendu.

Chez 4 patients surtout suivis pour sarcoïdose, la corticothérapie était efficace sur l'amélioration des échanges gazeux (évalués par la DLCO et le gradient à l'effort) et il était décidé de diminuer la posologie du traitement.

Chez 1 patient atteint de protéinose alvéolaire, il était décidé d'arrêter le traitement de supplémentation par GM-CSF (Sargramostim, LEUKINE®) qui n'était pas efficace au vu du gradient alvéolo-artériel en oxygène qui restait élevé. Un traitement par lavage pulmonaire a été proposé.

Tableau IX : Arrêt ou décroissance d'un traitement en cours (n = 4 + 1).

Patient	Diagnostic	mMRC	TM6-D	DLCO	VO ₂	P(A-a)O ₂
H 37	Sarcoïdose	1	435	82 %	57 %	18,7
H 47	Sarcoïdose	1	460	69 %	60 %	21,2
H 44	Sarcoïdose	0	580	69 %	76 %	35,9
F 47	PID sur connectivite*	1	480	61 %	73 %	20,2
H 53	Protéinose alvéolaire [†]	0	500	75 %	73 %	55,6

DLCO % préd ; VO₂ pic % max préd ; P(A-a)O₂ pic.
 * : syndrome de Gougerot-Sjögren.
 † : gradient plus élevé qu'attendu.

Parmi les 24 patients pour qui l'EFX guidait la prise en charge thérapeutique, 17 ont été revus en pneumologie au CHRU de Lille. Le suivi moyen était de 10,8 mois. Pour tous les patients, la décision thérapeutique était confortée par l'évolution clinique au cours du suivi. En particulier pour les 9 patients chez qui l'EFX nous guidait vers l'abstention thérapeutique, il n'y a pas eu de dégradation clinique ni de nécessité d'introduction d'un traitement spécifique pour la PID au cours du suivi.

C. Faisabilité d'une chirurgie (11 %)

L'EFX permettait d'évaluer l'acceptabilité du risque opératoire chez 11 patients. Elle était réalisée dans le cadre d'une évaluation pré-opératoire chez 10 patients (biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC) : n = 9 ; chirurgie gynécologique : n = 1). Dans un cas, l'EFX était réalisée pour un autre motif, et l'élévation du gradient alvéolo-artériel en oxygène au pic de l'effort était plus importante qu'attendu, nécessitant une BPC compte tenu de l'absence de diagnostic étiologique de la PID. Cependant elle n'a pas été réalisée en raison du refus du patient.

Deux patients ont été jugés trop sévères sur les données de l'EFX et n'ont pas été biopsiés (Tableau X), essentiellement en raison de l'altération franche de l'aptitude aérobie. Une patiente suivie pour une PINS, et en attente d'une chirurgie

gynécologique (réalisation de biopsies endométriales), a été récusée pour une chirurgie par voie abdominale. Un abord par voie basse a été décidé et réalisé, sans complication.

Tableau X : Chirurgie jugée non faisable (n = 2 + 1).

Patient	Diagnostic	Charge	VO ₂	VO ₂ sp	P(A-a)O ₂
H 59	Suspicion de chaînes légères	55	53 %	15,2	67,2
H 71	PID fibrosante	60	54 %	13,0	55,5
F 55	PINS sur connectivite*	45	38 %	8,0	74,8

Charge pic ; VO₂ pic % max préd ; VO₂ sp pic ; P(A-a)O₂ pic.
* : chirurgie gynécologique.

Il n'y avait pas de contre-indication notamment respiratoire ou cardio-vasculaire à la chirurgie chez 7 patients. Les VO₂ spécifiques observées prédisaient un retentissement léger à modéré de la diminution de l'aptitude aérobie. Chez une patiente avec retentissement modéré prévisible, une réhabilitation respiratoire était proposée avant l'intervention (Tableau XI).

Tableau XI : Chirurgie jugée faisable (n= 7 + 1).

Patient	Diagnostic	Charge	VO ₂	VO ₂ sp	P(A-a)O ₂
H 70	Fibrose pulmonaire idiopathique	85	63 %	15,5	61,3
F 31	PID sur connectivite*	102	77 %	22,6	40,7
H 65	PHS	80	78 %	17,2	39,7
H 25	Histiocytose langerhansienne	150	93 %	28,4	47,0
H 49	PID fibrosante	105	60 %	19,4	59,6
H 63	PINS iatrogène	100	67 %	18,2	59,3
H 28	Sarcoïdose	120	62 %	29,2	38,5
F 46	PID sur connectivite†	70	63 %	17,3	11,7

Charge pic ; VO₂ pic % max préd ; VO₂ sp pic ; P(A-a)O₂ pic.
* : PIC sur PR ; † : syndrome de Gougerot-Sjögren.

La BPC n'a finalement pas été réalisée chez 3 patients : obtention du diagnostic étiologique de la PID par un autre moyen (n = 2), refus du patient (n = 1). Aucune complication péri- ou post-opératoire n'est survenue. Les durées d'hospitalisation pour BPC (n = 5) étaient habituelles, en moyenne à 6,8 jours. Le diagnostic étiologique de la PID a été possible grâce à la BPC chez tous les patients biopsiés

(5/5) : PID sur syndrome de Gougerot-Sjögren, FPI, pneumopathie interstitielle commune sur polyarthrite rhumatoïde, histiocytose langhersansienne, et sarcoïdose.

D. Faisabilité d'une réhabilitation respiratoire (8 %)

Dans 7 cas, l'EFX ne révélait pas de contre-indication notamment d'ordre cardio-vasculaire à la réhabilitation respiratoire (RR). Dans 1 cas, une évaluation cardiaque était nécessaire au préalable en raison de l'altération franche du pouls d'oxygène (Tableau XII) ; le bilan cardio-vasculaire et la réhabilitation n'ont finalement pas été réalisés chez ce patient.

Tableau XII : Réhabilitation respiratoire faisable (n = 7 + 1).

Patient	Diagnostic	mMRC	Charge	VO ₂	VO ₂ /FC	ΔFC/ΔVO ₂
H 82	Silicose	2	55	42 %	71 %	24,9
H 59	Fibrose pulmonaire idiopathique	1	100	56 %	92 %	24,4
F 70	Sarcoïdose	2	60	77 %	105 %	60,1
F 42	Sarcoïdose	0	70	48 %	49 %	55,6
F 71	PINS fibrosante	2	45	63 %	78 %	63,2
F 72	PID inclassable	1	60	98 %	123 %	64,7
H 61	Sarcoïdose	1	140	76 %	82 %	66,6
H 41	PHS	2	95	29 %	37 %	89,3

Charge pic ; VO₂ pic % max préd ; VO₂/FC pic % max préd ; ΔFC/ΔVO₂ pic.

La RR a finalement été réalisée chez 4 patients. Un seul patient a présenté une exacerbation infectieuse non sévère au cours de son stage. Tous les patients se disaient stables ou améliorés au décours de la RR. 4 patients n'ont finalement pas été pris en charge en réhabilitation : inclusion dans le bras contrôle d'un protocole évaluant la réhabilitation dans la sarcoïdose (n = 1), refus du patient (n = 1), cause inconnue (n = 2).

Un seul patient a bénéficié d'une EFX après RR : il se disait amélioré sur la dyspnée ; l'EFX montrait une amélioration de l'aptitude aérobie et du contrôle ventilatoire (Tableau XIII).

Tableau XIII : Amélioration après réhabilitation (n = 1).

	Charge	VO ₂	VO ₂ sp	VE	FR	Vt
Avant RR	70	52 %	15,6	58,1	60	0,980
Après RR	100	70 %	20,3	68	45	1,493
Charge pic ; VO ₂ pic % max préd ; VO ₂ sp pic ; VE pic ; FR pic ; Vt pic.						

E. Orientation vers un diagnostic associé (50 %)

Les résultats de l'EFX posaient le diagnostic de déconditionnement (n = 16), et faisaient diagnostiquer ou suspecter une pathologie respiratoire (n = 16) ou cardiaque (n = 19) associée.

1. Diagnostic de déconditionnement (16 %)

16 patients étaient déconditionnés à l'exercice (Tableau XIV). La prévalence était plus importante dans le sous-groupe mMRC 2 (7/22 patients, 32 %). Les diagnostics étiologiques des PID étaient variés, avec cependant une prédominance de patients atteints de sarcoïdose (9/16). La plainte clinique était également variable.

La plupart de ces patients avaient une VO₂ normale (VO₂ ≥ 84 % : n = 9/16) ou peu diminuée. L'aptitude aérobie était sévèrement diminuée chez un seul patient de 64 ans atteint de FPI, avec une VO₂ spécifique à 12,5 ml/kg/min. Le pouls d'oxygène au pic était peu informatif, il était normal dans tous les cas.

Chez 2 patients (âgés de 61 et 62 ans, atteints de pneumopathie organisée cryptogénique (POC) et de sarcoïdose), l'aptitude aérobie n'était pas ou peu diminuée ; le rapport $\Delta FC/\Delta VO_2$ n'était pas élevé, mais l'échelle de Borg et la lactatémie au pic étaient élevés, et aucun autre désordre fonctionnel n'était identifié pour expliquer la limitation. Le patient de 62 ans suivi pour sarcoïdose présentait également un SHV.

Tableau XIV : Diagnostic de déconditionnement (n = 16).

Patient	Diagnostic	mMRC	Charge	VO ₂	ΔFC/ΔVO ₂	Lactate	Borg MI
F 65	PID sur connectivite*	2	89	93 %	47,8	7,7	-
H 65	Sarcoïdose	2	125	97 %	69,7	-	5
H 70	PID sur connectivite [†]	0	90	85 %	69,1	6,7	3
F 42	Sarcoïdose	2	108	74 %	69,7	8,2	3
F 59	PINS idiopathique	1	70	84 %	67,4	5,1	3
F 65	Sarcoïdose	2	80	85 %	78,1	5,0	4
F 31	Sarcoïdose	1	85	67 %	104,2	6,0	4
H 61	POC	0	115	80 %	33,6	6,7	7
F 54	Sarcoïdose	0	97	94 %	61,1	7,4	5
F 33	Sarcoïdose	2	93	66 %	44,6	3,5	5
H 62	Sarcoïdose	2	128	87 %	28,1	9,5	3
H 53	Sarcoïdose	0	105	68 %	56,5	6,8	8
F 64	Fibrose pulmonaire idiopathique	2	55	75 %	50,9	4,0	3
F 47	PID sur connectivite [‡]	1	80	73 %	114,4	7,5	5
F 47	Sarcoïdose	0	90	86 %	60,7	5,7	5
F 49	Histiocytose langerhansienne	0	100	84 %	82,2	9,0	-

Charge pic (W) ; VO₂ pic % max préd ; ΔFC/ΔVO₂ pic ; lactatémie au pic (mmol/L) ; échelle de Borg au pic pour la fatigue des membres inférieurs.

* : PIC sur PR ; † : syndrome des anti-synthétases ; ‡ : syndrome de Gougerot-Sjögren.

Dans 7 cas, l'EFX apportait une information supplémentaire au diagnostic de déconditionnement :

- décision d'abstention thérapeutique (n = 2)
- diagnostic de SHV (n = 2)
- altération des échanges gazeux moins sévère qu'attendu (DLCO à 45 % de la valeur prédite, gradient au pic à 31 mmHg) (n = 1)
- décision d'arrêt ou de décroissance d'un traitement (n = 1)
- suspicion d'une pathologie respiratoire autre : HTP ou embolie pulmonaire (n = 1).

2. Suspicion ou diagnostic d'une pathologie respiratoire associée (16%)

L'EFX orientait vers une pathologie respiratoire dans 16 cas : diagnostic de SHV (n = 7), suspicion de désordre vasculaire pulmonaire (n = 9).

a) Diagnostic de syndrome d'hyperventilation (7 %)

Un diagnostic de SHV était posé chez 7 patients, avec des atteintes interstitielles variées. Dans 3/7 cas, l'aptitude aérobie était préservée (Tableau XV).

Tableau XV : Diagnostic de syndrome d'hyperventilation (n = 7).

Patient	Diagnostic	mMRC	Charge	VO ₂	VE	VE/VO ₂ seuil	VE/VO ₂ pic	VE/VCO ₂ pic
F 71	Pneumopathie à éosinophiles	2	100	104 %	59,0	43	57	48
F 72	PID inclassable	1	60	98 %	67,0	41	53	45
H 62	Sarcoïdose	2	128	87 %	83,0	27	40	31
F 64	Fibrose pulmonaire idiopathique	2	55	75 %	47,0	37	43	36
H 64	PID inclassable	0	95	60 %	67,6	36	42	40
H 61	Sarcoïdose	1	140	76 %	74,0	34	46	38
F 46	Histiocytose langerhansienne	1	90	73 %	53,5	36	46	39

Charge pic ; VO₂ pic % max préd ; VE pic % max préd ; VE/VCO₂ pic.

Dans 5 cas, l'EFX apportait une information supplémentaire : diagnostic de déconditionnement (n = 2), faisabilité d'une réhabilitation respiratoire (n = 2), VO₂ diminuée de façon inattendue (n = 1).

b) Suspicion de désordre vasculaire pulmonaire (9 %)

Un désordre vasculaire pulmonaire était évoqué essentiellement sur des anomalies de l'espace mort au pic de l'effort, dont la sévérité était variable. Une HTP a été recherchée chez 6 patients, identifiée en échographie cardiaque chez deux patients. Le cathétérisme des cavités cardiaques droites n'était pas réalisé, le caractère pré- ou post-capillaire n'a donc pas été précisé. Les niveaux de pression artérielle pulmonaire n'étaient pas élevés de façon majeure, aucun traitement spécifique n'a été introduit.

Tableau XVI : Suspicion de désordre vasculaire pulmonaire (n = 9).

Patient	Diagnostic	VO ₂	P(A-a)O ₂	VD/Vt	PaO ₂
H 22	Histiocytose langerhansienne	55 %	29,4	28 %	83
F 65	PID sur connectivite*	93 %	23,6	39 %	102
H 37	Sarcoïdose	57 %	18,7	22 %	106
H 35	Sarcoïdose	51 %	55,2	41 %	61
H 58	PINS sur connectivite	49 %	60,5	44 %	49
H 41	PHS	29 %	61,8	67 %	54
F 62	PID sur vascularite [†]	83 %	48,3	38 %	67
H 58	Sarcoïdose [‡]	50 %	29,2	31 %	84
H 72	PINS idiopathique [‡]	56 %	54,2	40 %	58

VO₂ pic % max préd ; P(A-a)O₂ pic (mmHg) ; VD/Vt pic ; PaO₂ pic (mmHg).
 * : pneumopathie interstitielle commune sur polyarthrite rhumatoïde ; † : vascularite à ANCA.
 ‡ : hypertension pulmonaire finalement mise en évidence.

L'élévation du VD/Vt au pic de l'effort ne semblait pas plus importante chez les patients avec HTP mise en évidence, par rapport aux patients sans HTP. Pour le patient de 58 ans atteint de sarcoïdose, il s'agissait d'une HTP d'effort (PAPs au pic à 60-65 mmHg), et l'échographie cardiaque d'effort a également révélé une ischémie myocardique, qui a été prise en charge médicalement. Concernant le patient de 72 ans suivi pour une PINS, l'échographie cardiaque a mis en évidence une HTP minime (PAPs 40 + 5 avec PAPm 20 + 5 mmHg).

Une embolie pulmonaire était recherchée chez 3 patients, l'hypothèse a été infirmée dans les trois cas : par un angioscanner thoracique (n = 2) ou une scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion (n = 1).

3. Suspicion ou diagnostic d'une pathologie cardiaque associée (18 %)

L'EFX a permis de poser deux diagnostics cardio-vasculaires (Tableau XIX) :

- une coronaropathie, chez un patient qui avait présenté une douleur angineuse avec modifications de la repolarisation sur l'ECG d'effort, sans complication ; au décours le patient a été traité par un pontage coronarien ;
- une dysautonomie dans le cadre d'une pathologie démyélinisante, chez un autre patient atteint de sclérose en plaques.

Tableau XIX : Suspicion ou diagnostic d'une pathologie cardiaque associée (n = 19).

Patients	Diagnostic	VO ₂	FC	VO ₂ /FC	ΔFC/ΔVO ₂
<u>Diagnostic de dysautonomie</u>					
H 68	PID sur connectivite*	61 %	83 %	73 %	44,4
<u>Coronaropathie diagnostiquée</u>					
H 70	PINS fibrosante	85 %	99 %	86 %	50,8
<u>Coronaropathie suspectée</u>					
H 64	Syndrome fibrose – emphysème	51 %	87 %	59 %	56,1
F 64	PID inclassable	94 %	91 %	103 %	62,6
H 51	Sarcoïdose	88 %	91 %	97 %	35,7
<u>Suspicion de dysfonction ventriculaire gauche</u>					
H 22	Histiocytose langerhansienne	55 %	87 %	63 %	58,7
H 37	Sarcoïdose	57 %	89 %	64 %	28,4
H 64	Syndrome fibrose – emphysème	51 %	87 %	59 %	56,1
H 59	Suspicion de dépôt de chaînes légères	53 %	77 %	69 %	120,3
<u>Suspicion d'atteinte cardiaque de la sarcoïdose</u>					
F 47	Sarcoïdose	49 %	79 %	62 %	146,2
H 55	Sarcoïdose	71 %	73 %	97 %	36,5
H 35	Sarcoïdose	51 %	70 %	73 %	47,3
H 47	Sarcoïdose	60 %	88 %	68 %	62,9
<u>Suspicion de troubles du rythme</u>					
H 54	Sarcoïdose	58 %	96 %	60 %	61,4
H 63	PID inclassable	42 %	72 %	58 %	23,2
H 53	Fibrose pulmonaire idiopathique	55 %	74 %	74 %	41,3
H 78	PHS	55 %	73 %	75 %	70,4
<u>Suspicion de troubles de conduction</u>					
H 66	Sarcoïdose	81 %	96 %	84 %	81,2
<u>Suspicion d'insuffisance chronotrope</u>					
H 59	Suspicion de dépôt de chaînes légères	53 %	77 %	69 %	120,3
VO ₂ pic % max préd ; FC pic % max préd ; VO ₂ /FC pic % préd ; ΔFC/ΔVO ₂ pic.					
* : sclérodémie.					

L'EFX faisait suspecter une pathologie cardiaque associée chez 17 patients (Tableau XIX) : coronaropathie (n = 3), dysfonction ventriculaire gauche (n = 4), atteinte cardiaque de la sarcoïdose (n = 4), troubles du rythme (n = 4), troubles de conduction (n = 1), insuffisance chronotrope (n = 1). 5/17 patients n'ont pas bénéficié de bilan cardiaque au décours de l'EFX.

Tableau XX : Recherche de pathologie cardio-vasculaire après l'épreuve d'effort (n = 17).

Pathologie	Suspectée	Présente	Absente	Non recherchée
Coronaropathie	3	0	1	2
Dysfonction ventriculaire gauche	4	0	2	2
Atteinte cardiaque de la sarcoïdose	4	0	3	1
Troubles du rythme	4	3	0	1
Troubles de conduction	1	0	1	0
Insuffisance chronotrope	1	0	1	0

Chez 3 patients ayant présenté des troubles du rythme en EFX, ces anomalies ont été confirmées et ont nécessité l'introduction d'un traitement spécifique. À noter que chez un patient présentant des troubles du rythme, une coronaropathie a été diagnostiquée dans le cadre du bilan étiologique, traitée médicalement.

F. Pas d'apport de l'épreuve d'effort (16 %)

Les résultats de l'EFX n'apportaient pas d'aide à la prise en charge chez 16 patients. Dans 2 cas, l'examen n'était pas interprétable : problème technique (VE et VO₂ aberrants donnés par l'ergospiromètre, n = 1) ; manque de coopération du patient (arrêt de l'exercice à 10 watts, n = 1). Dans 14 cas, les résultats de l'EFX étaient conformes aux résultats attendus au vu des explorations de repos, et n'apportaient pas d'information supplémentaire (Tableau XXI).

À noter que dans trois autres cas, les résultats d'EFX étaient également concordants avec les explorations de repos, mais apportaient une information autre : diagnostic de déconditionnement (n = 2), faisabilité d'une réhabilitation respiratoire (n = 1).

Tableau XXI : Pas d'intérêt de l'épreuve d'effort (n = 14).

Patients	Diagnostic	VO ₂	VE	P(A-a)O ₂	VD/Vt	FC	VO ₂ /FC
H 42	Sarcoïdose	61 %	41 %	12,9	26 %	76 %	80 %
H 42	GL-ILD sur DICV	71 %	55 %	35,9	24 %	94 %	76 %
F 51	RB-ILD / DIP	55 %	38 %	39,9	34 %	59 %	93 %
F 44	PINS sur connectivite	72 %	80 %	49,7	23 %	71 %	101 %
F 33	Sarcoïdose	96 %	34 %	10,3	16 %	89 %	108 %
F 38	Histiocytose langerhansienne	73 %	38 %	4,0	13 %	81 %	90 %
F 41	Sarcoïdose	68 %	75 %	16,2	15 %	76 %	89 %
F 56	PINS sur connectivite*	99 %	51 %	18,5	12 %	102 %	97 %
H 55	Sarcoïdose	50 %	55 %	34,5	13 %	71 %	70 %
F 35	PID inclassable	77 %	36 %	7,7	8 %	88 %	88 %
H 31	Sarcoïdose	100 %	38 %	22,4	19 %	92 %	109 %
F 51	LAM	72 %	37 %	27,3	17 %	88 %	82 %
F 46	Birt-Hogg-Dubé	116 %	61 %	12,4	23 %	89 %	130 %
H 67	PID sur connectivite [†]	97 %	58 %	42,4	25 %	85 %	114 %

VO₂ pic % max préd ; VE pic % max préd ; p(A-a)O₂ pic (mmHg) ; VD/Vt pic ; FC pic % max préd ; VO₂/FC pic % préd.

* : scléromyosite ; † : syndrome des antisynthétases.

IV. Suivi des patients

Parmi les 103 patients inclus, 86 patients ont été revus après leur EFX. La durée moyenne de suivi était de 11,8 mois. Il n'a été observé aucune discordance entre les résultats de l'épreuve d'effort et leur devenir, notamment quand l'EFX impactait la prise en charge thérapeutique. 17 n'ont jamais été revus en Pneumologie au CHRU de Lille : soit leur suivi était assuré par un pneumologue hors CHRU (n = 7), soit ils ne se sont pas présentés aux rendez-vous ultérieurs (n = 10).

DISCUSSION

I. Principaux résultats

Dans notre étude il apparaît que l'EFX a un intérêt (diagnostique, thérapeutique ou pronostique) dans 84 % des situations et :

- permet de mieux évaluer le retentissement de la PID : dans un tiers des cas les explorations de base (EFR, TM6) sont insuffisantes pour évaluer la réduction de l'aptitude aérobie et/ou des anomalies des échanges gazeux ; la VO₂ au pic n'est pas corrélée aux paramètres de base (mMRC, EFR et TM6) ; le gradient au pic est moyennement corrélé à la DLCO et bien corrélé au delta de désaturation au TM6 ;
 - aide à la décision thérapeutique (essentiellement dans la sarcoïdose) ;
 - aide à sélectionner les patients aptes à supporter une biopsie pulmonaire chirurgicale et permet l'obtention du diagnostic étiologique de la PID dans des conditions sûres ;
 - confirme la sécurité et personnalise la prise en charge en réhabilitation respiratoire ;
 - permet de diagnostiquer des comorbidités fréquentes des PID, qui sont susceptibles de s'améliorer avec une prise en charge spécifique : déconditionnement (16 %), syndrome d'hyperventilation (8 %).
- permet dans de rares cas de dépister des pathologies cardiovasculaires asymptomatiques, dont les signes les plus évocateurs sont les troubles du rythme et les modifications de la repolarisation ;
- semble peu spécifique pour le diagnostic d'anomalies vasculaires pulmonaires (HTP, embolie pulmonaire).

II. Données de la littérature

A. Explorations de base et évaluation du retentissement de la PID

Le handicap lié à la PID semble imprécisément évalué par les explorations de base dans certaines situations. Les seuils de discordance utilisés entre VO_2 et score mMRC d'une part, et gradient, DLCO et delta de désaturation au TM6 d'autre part, sont empiriques compte tenu de l'absence de documentation bibliographique sur ces questions.

1. Évaluation de l'aptitude aérobie

Dans notre observation, les explorations de base étaient insuffisantes pour évaluer l'ampleur de la réduction de l'aptitude aérobie chez 11 % des patients. La VO_2 au pic n'était corrélée ni avec le score mMRC, ni avec la CVF, ni avec la distance parcourue au TM6. La littérature est pauvre sur cette question.

L'aptitude aérobie correspond à la capacité d'un sujet à utiliser le métabolisme aérobie comme source d'énergie principale au cours d'un effort. Son indicateur principal est la VO_2 au pic, qui correspond à la quantité maximale d'oxygène que l'organisme du sujet peut consommer par unité de temps au cours de cet effort.

a) Limites du score de dyspnée MRC modifié

Le score MRC modifié est un critère habituel de gradation de la dyspnée, utilisé en pratique courante. Il évalue l'intensité de l'effort qui est responsable de la perception d'une dyspnée au quotidien en situation stable (42). Il semble néanmoins imprécis pour évaluer la limitation de l'aptitude aérobie dans les PID : en effet une seule étude a montré que le score mMRC était faiblement corrélé à la VO_2 au pic (43), et nous n'avons pas montré cette association ici (10 patients ayant une VO_2 au pic entre 49 % et 71 % (moyenne 58 %) de la valeur prédite avaient un score de dyspnée mMRC à 0 (Tableau IV)). Il a été validé dans la BPCO (44) mais a peu été étudié dans les PID (45) : il semblerait que dans la FPI le score mMRC au diagnostic soit un facteur prédictif indépendant de mortalité (46,47), cependant cette mauvaise valeur pronostique ne prédit en aucun cas le handicap lié à la maladie qui est étudié

grâce à l'EFX. De plus le score mMRC ne tient pas compte de l'auto-limitation par le patient, qui peut adapter ses activités quotidiennes afin de rester sous le niveau d'activité physique qui lui fait ressentir une dyspnée. Enfin il semblerait que chez environ un quart des patients ayant une pathologie cardio-respiratoire le score mMRC surestime ou sous-estime le retentissement de la maladie sur la capacité à l'exercice (48).

b) Limites de la capacité vitale

La valeur de la CV est admise pour évaluer la sévérité fonctionnelle, les indications thérapeutiques et juger de l'efficacité d'une intervention dans la prise en charge des PID (49,50), cependant les recommandations internationales ne précisent pas de stades de gravité de son altération (33). Il est apparu dans notre étude que la CV ne prédisait pas la réduction de l'aptitude aérobie : 5 patients ayant une VO_2 au pic entre 55 % et 71 % de la valeur prédite (moyenne 61 %) avaient une CV normale (Tableau IV), et nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre CV et VO_2 au pic. Ceci s'explique en partie par le fait que d'autres facteurs que la CV influencent la réduction de la VO_2 dans les PID. La littérature concernant l'impact de la réduction de la CV sur la réduction de la VO_2 est peu abondante : dans la sarcoïdose les résultats sont discordants mais la CV n'expliquerait que 17 % de l'altération de la VO_2 dans la sarcoïdose (51–53) ; dans la FPI les études sont rares (54).

c) Limites de la distance parcourue au TM6

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre la distance parcourue au TM6 et la VO_2 au pic de l'effort. La littérature est pauvre sur cette question mais une étude sur une plus faible population de sujets suivis pour PID avait mis en évidence une corrélation significative ($r = 0,79$) entre distance au TM6 et VO_2 au pic (12). De plus dans notre étude, 6 patients avaient une distance parcourue normale au TM6 et une VO_2 diminuée, en moyenne à 59 % (Tableau IV). Une des raisons principales est que le TM6 est un test sous-maximal : une étude récente menée chez des sujets suivis pour PID a montré que la VO_2 au pic du TM6 était inférieure à celle obtenue en EFX (17). Ces résultats suggèrent que l'évaluation de la capacité à

l'effort avec un TM6 seul peut être insuffisante, surtout chez les patients les moins sévères.

L'intérêt du TM6 pour l'évaluation initiale et le suivi des PID est reconnu (7,8,35,50), et la distance parcourue est le critère le plus reproductible (14) et permet un suivi au long cours. Cependant il n'existe pas de consensus validé sur la méthode de calcul de la distance parcourue théorique chez un individu donné (41).

2. Évaluation des échanges gazeux

Nos résultats mettaient en évidence que les échanges gazeux étaient mal évalués par les explorations de base dans 22 % des cas (23/103 patients). Nous n'avions pas précisé si la discordance du gradient avec les explorations de base portait sur DLCO et/ou la désaturation au TM6, ce qui explique que certains points classés comme discordants sur les figures 4 et 5 peuvent sembler non discordants sur l'un des graphes ; en effet la discordance du gradient avec les paramètres de base pouvait porter sur un seul des deux paramètres (DLCO ou désaturation au TM6) ou sur les deux.

a) Gradient à l'exercice

Il n'existe pas de norme validée pour la valeur du gradient alvéolo-artériel en oxygène à l'exercice (1). Selon les recommandations ATS/ACCP, une valeur supérieure à 35 mmHg au pic évoque une possible anomalie des échanges gazeux, et une valeur supérieure à 50 mmHg indique une maladie pulmonaire probable. Nous avons choisi d'utiliser la formule de calcul du gradient théorique qui prend en compte l'âge et la VO_2 (26), qui paraissait plus adaptée que des valeurs fixes compte tenu de l'hétérogénéité de notre population en terme d'âge et de réduction de l'aptitude aérobie.

Les explorations de base sont de réalisation courante mais semblent imparfaites pour évaluer les échanges gazeux à l'exercice : dans une étude lilloise sur une large population de patients suivis pour sarcoïdose (13), 34 % des patients ne présentaient pas de désaturation significative au TM6 et avaient une DLCO normale ; parmi eux, 20 % avaient en fait un gradient élevé en EFX.

b) Limites de la DLCO

Sur l'ensemble de la population nous avons montré une corrélation moyenne entre gradient et DLCO. Cependant les résultats étaient discordants chez quelques patients, sans profil étiologique de PID particulier : chez 9 patients ayant une DLCO normale (n = 3) ou légèrement diminuée (n = 6), le gradient au pic était franchement augmenté, en moyenne respectivement à 48,3 et 52,1 mmHg (Tableau V) ; cela peut s'expliquer chez les patients ayant un retentissement modéré de la PID, les échanges gazeux peuvent être suffisants au repos mais être altérés de façon plus précoce à l'effort. Cette discordance n'avait pas été identifiée dans une population de PID idiopathiques fibrosantes (55). Inversement chez 4 patients ayant une DLCO légèrement à modérément diminuée, le gradient était dans les limites de la normale (Tableau VI) ; ces résultats évoquent dans ce contexte que l'altération de la DLCO pourrait refléter une atteinte vasculaire liée à la PID, qui serait responsable d'anomalies du VD/Vt plutôt que d'anomalies de gradient. L'atteinte vasculaire des PID est peut-être sous-estimée : dans les PID idiopathiques (FPI et PINS), la réduction de la DLCO semble liée en proportions égales à des atteintes membranaire et vasculaire (56), mais ce résultat n'a pas été montré dans la sarcoïdose (57).

Nos résultats sont en accord avec la littérature, notamment deux études lilloises sur de grandes populations de sujets suivis pour sarcoïdose : parmi les patients ayant une DLCO normale, respectivement 22 % et 35 % de ces patients avaient un gradient élevé en EFX (13,58). D'autres études suggèrent également que le gradient à l'exercice serait plus sensible que la DLCO pour rechercher des anomalies des échanges gazeux dans la sarcoïdose (59,60). Cela ne semble pas être le cas dans les PID idiopathiques fibrosantes (FPI et PINS), la DLCO apparaissait dans une étude être le meilleur paramètre pour évaluer les anomalies des échanges gazeux ; une corrélation moyenne avec le gradient au pic était identifiée (55), comme dans notre étude. Enfin la mesure de la DLCO peut être compliquée à réaliser techniquement (nécessité d'un volume inspiré suffisant, du respect du temps d'apnée et d'une expiration rapide) surtout chez les patients les plus sévères.

c) Limites de la désaturation au TM6

Sur l'ensemble de la population nous avons montré une bonne corrélation entre gradient et désaturation au TM6. Cependant les résultats étaient là encore discordants chez quelques patients : chez 3 patients sans désaturation significative au TM6 malgré une distance parcourue en moyenne à 445 mètres, le gradient était sévèrement augmenté, en moyenne à 56,1 mmHg (Tableau V) ; cela peut s'expliquer en partie par le caractère sous-maximal du TM6 dans les PID (12) : l'altération des échanges gazeux est moins frappante au TM6 car la charge développée est inférieure à celle réalisée en EFX ; de plus le TM6 ne tient pas compte de la réponse ventilatoire à l'effort, on a donc tendance à sous-estimer la désaturation chez les patients qui hyperventilent à l'effort. Cela a également été observé dans l'étude lilloise sur la sarcoïdose, 40 % des patients ne présentant pas de désaturation significative au TM6 avaient en fait un gradient élevé à l'exercice (13). Inversement chez 2 patients ayant une désaturation significative, le gradient était strictement normal (Tableau VI) ; cela a déjà été décrit dans la sarcoïdose (13) et les PID idiopathiques fibrosantes (55), et pourrait être expliqué par une ventilation alvéolaire plus importante et une mise en jeu précoce du métabolisme anaérobie lors d'un effort sur bicyclette par rapport à la marche comme cela a été montré dans la BPCO (61).

Il est admis que la désaturation au TM6 apporte des informations concernant l'hypoxémie d'exercice, la sévérité des échanges gazeux et l'évolution de la maladie (36), cependant le niveau de désaturation semble moins reproductible que la distance parcourue dans les PID fibrosantes (14). Un seuil de désaturation de 4 % a été retenu comme significatif dans notre étude, car il était associé dans la littérature à des anomalies des échanges gazeux (40), à une surmortalité dans les PID idiopathiques (41), et était le meilleur seuil identifié dans une étude portant sur les échanges gazeux dans la sarcoïdose (13). Par ailleurs, la SpO₂ est moins sensible que la PaO₂ pour dépister l'hypoxémie : en effet dans la portion horizontale de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, une diminution de la PaO₂ se traduit par une SaO₂ quasiment stable (62) ; l'enregistrement de la saturation transcutanée en oxygène seule lors du TM6 pourrait donc sous-estimer l'hypoxémie chez les patients les moins sévères. Enfin quelques équipes ont recherché des indices pronostiques dans les PID en prenant en compte la désaturation (63–65), mais leur intérêt en pratique n'a pas été confirmé.

d) Précocité des anomalies des échanges gazeux

Chez 3 patients ayant une DLCO normale, le gradient était élevé de façon importante, à 48,3 mmHg en moyenne (Tableau V). La qualité des échanges gazeux au repos (évalués notamment par la DLCO) ne présage en aucun cas de leur normalité à l'exercice ; dans certains cas l'élévation du gradient et l'hypoxémie à l'effort sont les anomalies les plus précocement observées, comme cela a été décrit dans l'histiocytose langerhansienne et la protéinose alvéolaire (66,67). L'EFX trouve donc toute sa place dans ces situations où les explorations de base (notamment la DLCO) sont faussement rassurantes concernant la normalité des échanges gazeux.

B. Orientation pré-thérapeutique

L'EFX aidait à la décision thérapeutique chez 24 patients essentiellement suivis pour sarcoïdose (16/24 patients, 67 %) (Tableaux VII à IX). Dans 7 cas le retentissement était mal évalué par les explorations de repos, l'EFX modifiait donc la prise en charge thérapeutique. Dans les autres cas, les résultats de l'EFX confortaient les explorations de base mais apportaient des arguments supplémentaires pour guider le traitement, notamment pour valider l'abstention thérapeutique dans la sarcoïdose (n = 7/9) devant une valeur rassurante du gradient (en moyenne à 24,5 mmHg) (Tableau VII). Les indications d'introduction ou de majoration d'un traitement reposaient également en majeure partie sur la réduction de l'aptitude aérobie et l'élévation du gradient à l'effort (en moyenne respectivement à 69 % et 46,5 mmHg) (Tableau VIII). Chez un patient atteint du syndrome fibrose des bases – emphysème des sommets (Tableau VII), il apparaissait que l'altération de la DLCO reflétait davantage la destruction vasculaire emphysémateuse que l'atteinte interstitielle fibrosante (le VD/Vt au pic était élevé à 36 %) ; l'EFX a donc permis d'éviter l'introduction d'un traitement spécifique de la PID compte tenu de l'absence d'amélioration prévisible des anomalies vasculaires.

Rares sont les équipes qui se sont intéressées à la place de l'EFX pour guider la prise en charge thérapeutique d'une PID (67). Les recommandations thérapeutiques les plus formelles concernent la sarcoïdose et la FPI, et ne prennent pas en compte les résultats d'effort (8,50).

C. Évaluation pré-opératoire

L'EFX a permis de sélectionner 5 patients chez qui une BPC a été réalisée sans complications (durées de séjour hospitalier pour BPC habituelles selon les pratiques des services, absence de morbi-mortalité), avec une VO_2 spécifique moyenne à 21 ml/kg/min. Toutes les biopsies réalisées étaient contributives pour le diagnostic étiologique de la PID. Les patients jugés trop sévères n'ont pas eu de BPC. Nos résultats sont en accord avec la littérature : dans une méta-analyse récente, la rentabilité diagnostique est excellente (de l'ordre de 95 %) et la mortalité acceptable, avec cependant des taux hétérogènes selon les équipes, mais certaines études incluaient des BPC réalisées chez des patients de réanimation (68). La réalisation d'une EFX pré-opératoire n'était pas précisée dans cette méta-analyse.

La BPC pour bilan étiologique de PID permet dans la grande majorité des cas d'obtenir un diagnostic (68), et doit répondre à des exigences particulières (69) : elle doit être réalisée idéalement avant toute intervention thérapeutique afin d'optimiser la rentabilité diagnostique ; la voie préférentielle est la thoracoscopie vidéo-assistée, à défaut la thoracotomie mini-invasive peut être envisagée ; plusieurs prélèvements doivent être réalisés sur plusieurs sites, si possible dans des lobes différents ; les sites de biopsies sont guidés par le scanner thoracique. Il existe par ailleurs des recommandations (indications et non indications) de BPC qui sont spécifiques à la FPI (50).

L'EFX dans le cadre du bilan pré-opératoire permet notamment d'évaluer les réserves ventilatoire et cardiaque, de dépister des comorbidités cardio-vasculaires méconnues qui augmenteraient le risque opératoire, et renseignerait de façon plus précise que les EFR sur la fonction respiratoire post-opératoire prévisible (70). Concernant les gestes de résection pulmonaire, une VO_2 inférieure au seuil de 15 mL/kg/min est associée à des complications péri-opératoires plus fréquentes (71). Les recommandations actuelles ne préconisent pas d'EFX à titre systématique mais la réservent aux patients les plus sévères (71), malgré la documentation de complications plus importantes chez les patients avec une aptitude aérobie réduite (72). Il est cependant admis que la réalisation d'une EFX pré-opératoire permet de mieux identifier les patients à risque (73) ; dans deux études prospectives, des seuils

de VO₂ à 10 ou 12 mL/kg/min étaient retenus pour estimer la morbi-mortalité du geste et juger de la faisabilité du geste (74,75). La littérature est cependant moins fournie concernant le geste BPC que pour la résection pulmonaire, probablement du fait du nombre de gestes réalisés moins important, du caractère moins invasif, et de la morbi-mortalité moindre. Cependant des gestes de résection atypique étaient inclus dans l'un des essais prospectifs, le seuil de 10 ml/kg/min proposé par cette équipe semble donc applicable pour les patients en attente de BPC (75).

D. Bilan pré-réhabilitation respiratoire

L'EFX permettait de poser l'indication et de valider la faisabilité d'une RR chez des patients sélectionnés, qui avaient une plainte de dyspnée la plupart du temps significative (mMRC \geq 1) et une VO₂ diminuée en moyenne à 61 %. La RR leur était proposée en raison de la plainte de dyspnée ou d'un déconditionnement mis en évidence sur l'EFX. Nous n'avons pas mis en évidence de comorbidité contre-indiquant la réhabilitation dans notre étude.

La réhabilitation respiratoire (RR) est une prise en charge globale associant essentiellement : ré-entraînement à l'effort, éducation thérapeutique, aide au sevrage tabagique et support nutritionnel (76) ; elle peut être réalisée en groupe en centre spécialisé, ou à domicile individuellement (77,78). Elle est particulièrement importante dans la prise en charge de maladies respiratoires chroniques comme la BPCO (79), cependant elle n'est pas encore recommandée à titre systématique dans les PID. La RR est pourtant reconnue comme efficace et sûre chez ces patients (80), et l'une des particularités dans le cadre des PID est le besoin d'une éducation thérapeutique spécifique (81), orientée sur le pronostic et l'évolution prévisible de la maladie. Il est recommandé de réaliser une EFX avant une prise en charge en RR pour (76) :

- confirmer la sécurité de l'intervention,
- éliminer des comorbidités et contre-indications (notamment cardiovasculaires),
- évaluer les besoins en oxygène à l'effort,
- et optimiser la prescription personnalisée du ré-entraînement à l'effort : les cibles habituellement proposées sont la fréquence cardiaque au seuil ventilatoire, ou 50 % de la VO₂ enregistrée au pic (76,82).

Dans les PID, la dyspnée, la réduction de l'aptitude aérobie et l'hypoxémie à l'effort sont fréquentes (76). En dehors de la sarcoïdose, l'efficacité des thérapeutiques habituellement entreprises est parfois limitée, notamment chez les patients les plus sévères. L'activité physique quotidienne semble corrélée au retentissement évalué par les explorations de base (EFR avec DLCO, distance parcourue au TM6) (83), et la distance parcourue au TM6 est un facteur pronostique indépendant de mortalité (83,84). L'intérêt de la RR à court et long terme a été montré sur la dyspnée, la qualité de vie et la distance parcourue au TM6 (85,86) ; le bénéfice serait moins important chez les patients les plus sévères (87). Maintenir une activité physique quotidienne apparaît donc être un enjeu majeur de la prise en charge de ces patients, et la réhabilitation respiratoire a un rôle central dans la prise en charge globale.

E. Comorbidités et PID

L'EFX est un excellent examen d'orientation à la recherche de comorbidités dans les PID, et c'est l'examen de choix pour le diagnostic des mécanismes de la dyspnée (88). En effet, dans cette population la plainte de dyspnée est fréquente, et il a été montré que ces patients ont une dyspnée plus importante que les sujets contrôles à n'importe quel niveau de VO_2 ou de VE (89). L'EFX permet donc de préciser l'origine de la dyspnée et de déterminer si les réponses fonctionnelles observées sont à l'origine de la limitation.

1. Déconditionnement

Dans notre étude, l'EFX permettait de poser le diagnostic de déconditionnement chez 16 % de la population globale, et 32 % dans le sous-groupe mMRC 2 (n = 7/22). Il est important de souligner que la plupart des patients déconditionnés avaient une aptitude aérobie normale ou peu diminuée. 9/16 patients avaient une VO_2 strictement normale et parmi eux 4 patients avaient un score de dyspnée mMRC à 2 malgré une VO_2 normale. La réponse cardiaque était nettement hyperkinétique la plupart du temps (12/16 patients). Le pouls d'oxygène était normal chez tous les patients déconditionnés. Un seul patient avait une réserve ventilatoire à 15 % en fin d'effort, il n'y avait pas de limitation ventilatoire chez les autres patients.

À notre connaissance la prévalence du déconditionnement dans les PID n'a pas été évaluée sur de grands groupes de sujets. Cependant il est probablement fréquent : dans une étude rétrospective sur plus de 150 patients atteints de sarcoïdose, le rapport $\Delta FC/\Delta VO_2$ en EFX était élevé dans 50 % des cas, et la limitation était cardio-circulatoire chez la plupart des patients de stades radiologiques 1 à 3 ; les étiologies de la limitation n'étaient pas détaillées mais le déconditionnement en était probablement une cause importante (51). De plus, la dysfonction musculaire périphérique pourrait jouer un rôle important dans la limitation à l'exercice : la force quadricipitale était un facteur prédictif indépendant de la VO_2 au pic dans la FPI (54), et son altération était associée à une distance parcourue au TM6 plus basse dans la PINS (90).

Le diagnostic de déconditionnement respiratoire manque de critères formels compte tenu de l'absence de définition physiologique (19). Le diagnostic est posé sur un contexte clinique et un faisceau d'arguments obtenus en EFX : une réponse cardiaque hyperkinétique, une limitation musculaire (échelle de Borg pour la fatigue des membres inférieurs), un pouls d'oxygène bas (qui reflète en fait les anomalies d'extraction périphérique de l'oxygène), une lactatémie élevée pour un effort développé peu important, et un seuil ventilatoire précoce. L'importance de poser le diagnostic de déconditionnement est capitale : d'une part elle permet de limiter les investigations inutiles ; d'autre part le déconditionnement est accessible à une prise en charge spécifique adaptée : une étude récente a montré qu'un ré-entraînement à l'exercice dans les PID permettait d'améliorer l'extraction périphérique musculaire de l'oxygène (91), qui est l'un des stigmates importants du déconditionnement. Diagnostiquer le déconditionnement grâce à l'EFX est donc un enjeu important et permet d'orienter les patients vers une prise en charge spécifique en RR, qui aura pour objectif de réduire la limitation fonctionnelle sans modifier la prise en charge de la PID.

2. Syndrome d'hyperventilation

Nous avons mis en évidence un SHV inapproprié chez 8 % des patients, sans profil étiologique particulier de PID. Il était surprenant de constater que les patients ayant la plainte de dyspnée la plus importante avaient une VO_2 normale ou

modérément diminuée (Tableau XV) ; une explication possible est que les patients les plus sévères limitent leur activité quotidienne sous leur seuil de dyspnée. Les anomalies essentielles observées en EFX étaient les stigmates d'hyperventilation : VE/VO_2 et VE/VCO_2 élevés (en moyenne respectivement : 37 et 37 au seuil, 47 et 40 au pic), mode ventilatoire normal, gradient au pic normal dans 6 cas, espace mort au pic normal dans 6 cas, absence d'hypoxémie au pic. La prévalence du SHV dans la sarcoïdose tout stade confondu était de 7,5 % ; la littérature est pauvre à ce sujet.

La place de l'EFX dans le diagnostic de SHV reste à préciser. Elle permet dans la plupart des cas d'éliminer une pathologie organique (SHV idiopathique), notamment en mettant en évidence un gradient et un espace mort normaux à l'effort. Le seuil ventilatoire pourrait être absent si l'hyperventilation est précoce au cours de l'effort (17). La physiopathologie de l'hyperventilation à l'exercice est complexe et ses déterminants ne sont pas expliqués de façon précise (17).

La présence d'un SHV associé à une pathologie respiratoire chronique a surtout été étudiée dans l'asthme, sa prévalence serait de 30 à 35 % chez les asthmatiques (92,93). À notre connaissance une seule publication a évalué la prévalence du SHV dans les PID : dans un groupe de sujets suivis pour sarcoïdose, un tiers des patients avaient un questionnaire de Nijmegen positif, et un résultat élevé au questionnaire était un facteur prédictif indépendant de dyspnée (94). Cependant il n'était pas réalisé de test diagnostique autre (test d'hyperventilation ou EFX), les cas confirmés de SHV étaient peut-être moins importants. Il paraît néanmoins probable que la prévalence du SHV dans les PID est sous-estimée, et que l'EFX réalisée chez ces patients permet dans certains cas de retenir le diagnostic et de proposer une prise en charge adaptée.

3. Pathologie vasculaire pulmonaire

Dans notre observation, les anomalies de l'espace mort semblaient peu sensibles pour dépister les pathologies vasculaires pulmonaires (HTP ou embolie pulmonaire), qui étaient suspectées essentiellement sur le VD/Vt élevé ou ayant un profil évolutif anormal au cours de l'effort.

L'HTP est une complication fréquente des maladies respiratoires chroniques et notamment de la BPCO, mais les PID sont également concernées. Son apparition est un tournant dans l'évolution de ces maladies, et son pronostic péjoratif nécessite qu'elle soit recherchée et prise en compte dans la décision thérapeutique. Elle est dépistée en pratique par l'échographie cardiaque avec doppler (95), et le diagnostic est confirmé lors du cathétérisme des cavités cardiaques droites, qui met en évidence une HTP pré-capillaire, avec une PAP moyenne supérieure à 25 mmHg (96). Sa prévalence a été peu étudiée sur de grands effectifs de patients suivis pour une pathologie interstitielle ; dans une étude sur des patients présentant une PID sévère (FPI surtout) en attente de transplantation pulmonaire, la prévalence de l'HTP était de 36 % (97). Elle est la conséquence de l'hypoxie alvéolaire surtout chronique : l'hypoxie aiguë entraîne une vasoconstriction pulmonaire hypoxique, alors que l'hypoxie chronique provoque des modifications structurales du lit capillaire pulmonaire : raréfaction vasculaire, thrombose in situ et remodelage vasculaire pulmonaire (98).

Elle a pour conséquences fonctionnelles notables une hypoxémie d'effort voire de repos, et une altération de la DLCO. Il est important de souligner que la fréquence de l'atteinte vasculaire dans les PID est peut-être sous-estimée dans notre pratique courante. En effet, l'altération de la DLCO semble refléter à parts égales les altérations membranaire et vasculaire chez des patients suivis pour PID idiopathiques fibrosantes (56). L'atteinte vasculaire semblerait donc plus fréquente dans la FPI et la PINS idiopathique que dans les autres PID, et ces patients pourraient être plus à risque de développer une HTP. De plus, un travail réalisé dans notre centre chez des patients ayant une sarcoïdose stade 4 a montré : d'une part, une corrélation forte entre la DLCO et le VD/Vt au pic de l'effort, et d'autre part que le VD/Vt au pic expliquait 41 % de l'altération de VO_2 (51,58). Ces résultats suggèrent que la réduction de la DLCO pourrait s'expliquer par des anomalies vasculaires plutôt que par une atteinte membranaire.

En cardiologie, l'EFX associée à une exploration dynamique invasive de la pression artérielle pulmonaire permet de diagnostiquer l'HTP d'effort, qui est un diagnostic fréquent en cas de dyspnée inexpliquée (99). L'EFX conventionnelle serait une alternative non-invasive intéressante pour dépister l'HTP, et sélectionner

les patients qui devraient bénéficier d'une exploration hémodynamique (de repos ou d'effort). Les paramètres les plus pertinents semblent être les marqueurs des inadéquations ventilation/perfusion (rapport VA/Q élevé) qui reflètent l'altération de l'hémodynamique pulmonaire (100) : l'espace mort élevé et les signes d'hyperventilation. Le rapport VD/Vt à l'effort serait un marqueur spécifique mais peu sensible pour le dépistage des anomalies vasculaires et de l'HTP en particulier (101,102). Il était bien corrélé au niveau de PAPm chez des patients présentant une HTP secondaire à une maladie thrombo-embolique chronique (103). Cependant dans une étude plus récente, le rapport VD/Vt avait une sensibilité plus élevée et était le meilleur paramètre associé à l'HTP d'exercice chez des patients pris en charge pour dyspnée d'effort (104). Dans l'étude portant sur des patients présentant une PID sévère en attente de transplantation pulmonaire, les marqueurs de l'hyperventilation à l'exercice étaient discriminants pour dépister l'HTP, avec un VE/VCO₂ élevé et une PetCO₂ basse dans le groupe ayant une HTP (97). De même dans une étude plus ancienne, la pente de VE/VCO₂ était plus élevée dans le groupe avec HTP par rapport au groupe sans HTP (48 vs 31), et la PAP était bien corrélée à VE/VCO₂ et VD/Vt (105). Ces résultats n'étaient pas retrouvés dans notre observation : chez les patients avec un VD/Vt pathologique, le VE/VCO₂ moyen au pic était à 46 ± 18, et il n'était pas élevé (33 et 36) chez les deux patients avec mise en évidence d'HTP.

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) peut être une complication ou être associée à une maladie respiratoire chronique, notamment en cas de PID sur connectivite. Sa prévalence a été peu étudiée dans les populations de PID. Une seule étude prospective chez des patients présentant une PID sur connectivite ou idiopathique a montré que la prévalence de la MTEV était de 26 % ; le motif de recours des patients n'était pas précisé mais il semble que cette étude était un dépistage systématique (106). Des études rétrospectives sur bases de données ont également montré un sur-risque de MTEV dans la FPI (107,108) et dans la sarcoïdose (109,110). À notre connaissance, aucune étude n'a utilisé les paramètres de l'EFX pour rechercher une MTEV, en dehors du contexte de dyspnée inexpliquée.

4. Pathologie cardio-vasculaire

L'EFX a permis de diagnostiquer des troubles du rythme chez 3 patients, justifiant l'introduction d'un traitement médical, et une coronaropathie

asymptomatique chez 2 patients (symptômes angineux à l'effort avec modifications électriques nécessitant un pontage coronarien chez un patient ; découverte d'une coronaropathie asymptomatique dans le bilan des troubles du rythme chez un autre patient, traitée médicalement). Ces anomalies décrites chez 4/103 patients semblent moins fréquentes que dans la littérature, cependant les publications concernent essentiellement des PID idiopathiques et/ou fibrosantes, ce qui concerne environ 10 % de notre population.

La fréquence des comorbidités cardiovasculaires dans certaines PID est probablement sous-estimée, notamment dans la FPI : le taux de mortalité d'origine cardiovasculaire était de 21 % dans une série autopsique, dont les deux tiers étaient liés à des troubles du rythme ou à une coronaropathie (111) ; une étude sur une base de données importante a montré un risque accru de syndrome coronarien aigu indépendamment des facteurs confondants (112). De même chez les patients les plus sévères ayant une PID fibrosante au stade pré-transplantation pulmonaire, la prévalence d'une coronaropathie asymptomatique est de 12 à 26 % (113,114), et semble plus importante que chez les sujets BPCO ou emphysémateux malgré leur tabagisme important (114,115). Il est important de dépister ces patients à un stade précoce compte tenu de l'impact péjoratif sur la survie (114) et des possibilités de thérapies spécifiques. Ces résultats expliquent l'intérêt actuel pour l'association entre FPI et coronaropathie (112,116).

Les indications habituelles de l'épreuve d'effort cardiaque sont : suspicion d'insuffisance coronaire, suspicion de troubles du rythme, évaluation du retentissement d'une maladie ou de l'efficacité d'un traitement (117). Elle n'est pas recommandée pour le dépistage de l'insuffisance coronaire chez les patients asymptomatiques compte tenu du risque de faux positifs lié à la prévalence faible de la maladie en population générale. Ce risque de faux positifs est également possible dans notre étude, la prévalence de la coronaropathie asymptomatique chez des sujets suivis pour PID est mal connue, mais elle est probablement sous-estimée et plus fréquente qu'en population générale (112).

L'épreuve d'effort cardiaque peut parfois être non informative, en cas d'anomalies électriques de repos gênant l'interprétation (bloc de branche gauche ou

électro-entraînement par pace-maker) ou de FC sous-maximale. Cela est particulièrement le cas chez nos patients, notamment les plus sévères ayant une limitation ventilatoire à l'EFX. En effet la FC maximale théorique était atteinte chez seulement 24/103 patients, rendant l'adaptation cardio-circulatoire difficile à évaluer chez les 79 autres patients. Une insuffisance chronotrope était suspectée chez 1 seul patient, et éliminée ; elle n'était pas évoquée chez les 78 autres patients, pour qui la FC sous-maximale était attribuée à une autre cause. Enfin il semblerait qu'une réponse chronotrope inappropriée à l'effort soit associée à une capacité d'exercice moindre et à un pronostic plus sombre en population de PID (118).

La place de l'EFX pour le dépistage des anomalies cardiovasculaires reste à préciser dans notre population de sujets suivis pour PID.

III. Points forts de l'étude

Les atouts principaux de notre étude sont le caractère prospectif et le nombre important de patients inclus. À notre connaissance, ce type d'étude sur la place de l'EFX dans l'approche globale de la prise en charge d'une PID n'a jamais été réalisée. De plus, nous nous sommes intéressés à certains paramètres de l'EFX peu évalués dans la plupart des études, et une place importante était réservée à la compréhension des aspects mécanistiques qui concourent à la dyspnée chez ces patients, en particulier grâce à la réalisation systématique de gazométries artérielles. Enfin la plupart des praticiens qui prescrivaient les EFX n'étaient pas informés de l'étude en cours, les examens étaient donc réalisés comme dans notre pratique courante.

IV. Limites de l'étude

La limite principale de notre observation est l'hétérogénéité de notre population, et la rareté des PID étudiées en dehors de la sarcoïdose, qui correspond à une population de patients de CHRU. Nous avons également constaté un nombre non négligeable de données manquantes concernant des diagnostics suspectés en EFX ; certaines informations n'étaient pas disponibles car les bilans n'étaient pas réalisés, ou étaient demandés en dehors du CHRU et les résultats n'étaient pas transmis.

Quelques patients ont également été perdus de vue. Cette étude était monocentrique, et l'école pneumologique lilloise est probablement sensibilisée à l'EFX. Un des paramètres principaux étudiés en EFX était le gradient alvéolo-artériel en oxygène, cependant la littérature manque de données validées concernant sa valeur au pic de l'effort. Enfin nous avons utilisé l'échelle de dyspnée mMRC qui est probablement insuffisante pour explorer la plainte du patient et le retentissement de la maladie au quotidien, mais une évaluation standardisée et rapide était nécessaire en pratique.

CONCLUSION

Notre étude a montré que l'EFX est un examen sûr qui a des intérêts multiples dans la prise en charge quotidienne des PID : elle permet de mieux évaluer le retentissement de la maladie ; de confirmer la sécurité et personnaliser la prescription de la réhabilitation respiratoire ; d'évaluer le risque opératoire avant réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale ; de diagnostiquer des comorbidités fréquentes qui sont accessibles à un traitement spécifique : le déconditionnement, le syndrome d'hyperventilation, ou une pathologie cardio-vasculaire. Les anomalies de l'espace mort apparaissaient peu sensibles pour dépister les pathologies vasculaires pulmonaires, notamment l'hypertension pulmonaire.

En pratique, nous proposons la réalisation d'une EFX systématique chez les patients présentant une PID (toutes étiologies confondues) :

- au diagnostic de la PID ; la seule réserve concerne la sarcoïdose, en cas : d'EFR normales (y compris la DLCO), d'absence de dyspnée significative, d'absence de désaturation au test de marche, et d'absence d'atteinte parenchymateuse (stade 1 radiologique) ;
- en cas d'aggravation de la dyspnée ; que le patient bénéficie ou non d'un traitement spécifique de la PID, l'EFX permet de diagnostiquer les mécanismes à l'origine de la dyspnée, et de déterminer si le symptôme est lié à l'aggravation de la maladie (et nécessite donc un traitement spécifique de la PID), ou s'il est lié à une pathologie autre qui doit être prise en charge sans modifier le traitement de la PID.
- avant la prescription d'une réhabilitation respiratoire ou la réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2003;167(2):211-77.
2. Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, Stulz P, Grädel E, Skarvan K, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med.* mai 1995;151(5):1472-80.
3. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 3 janv 1991;83(3):778-86.
4. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2003;167(4):544-9.
5. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The Prognostic Value of Exercise Testing in Patients with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine.* 17 déc 1992;327(25):1785-8.
6. Gicquello A. Y a-t-il une place pour l'exploration à l'exercice chez l'asthmatique ? [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/d37ef6bf-547a-402c-adad-5cd9e6d76863>
7. Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires 2008–2010. *Revue des Maladies Respiratoires.* nov 2011;28(9):1183-92.
8. 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.* août 1999;160(2):736-55.
9. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 1999;159(1):321-40.
10. Chenivesse C, Similowski T, Bautin N, Fournier C, Robin S, Wallaert B, et al. Severely impaired health-related quality of life in chronic hyperventilation patients: Exploratory data. *Respiratory Medicine.* mars 2014;108(3):517-23.
11. Troosters T, Verstraete A, Ramon K, Schepers R, Gosselink R, Decramer M, et al. Physical performance of patients with numerous psychosomatic complaints suggestive of hyperventilation. *Eur Respir J.* déc 1999;14(6):1314-9.

12. Holland AE, Dowman L, Fiore J, Brazzale D, Hill CJ, McDonald CF. Cardiorespiratory responses to 6-minute walk test in interstitial lung disease: not always a submaximal test. *BMC Pulmonary Medicine*. 11 août 2014;14(1):136.
13. Chenivesse C, Boulanger S, Langlois C, Wémeau-Stervinou L, Perez T, Wallaert B. The 6MWT desaturation does not predict increased alveolar-to-arterial oxygen gradient at peak exercise in sarcoidosis (soumis). 2015;
14. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2005;171(10):1150-7.
15. Fell CD, Liu LX, Motika C, Kazerooni EA, Gross BH, Travis WD, et al. The Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2009;179(5):402-7.
16. Wallaert B, Guetta A, Wemeau-Stervinou L, Tercé G, Valette M, Nevière R, et al. Intérêt pronostique de l'exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX) au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique. *Revue des Maladies Respiratoires*. mars 2011;28(3):290-6.
17. Péronnet F, Aguilaniu B. Ventilation pulmonaire et alvéolaire, échanges gazeux et gaz du sang à l'exercice en rampe. *Revue des Maladies Respiratoires*. oct 2012;29(8):1017-34.
18. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. : *Medicine & Science in Sports & Exercise*. Med Sci Sports Exerc. 1982;14(5):377-81.
19. Aguilaniu B, Wallaert B. De l'interprétation de l'exploration fonctionnelle d'exercice (EFX) à la décision médicale. *Revue des Maladies Respiratoires*. juin 2013;30(6):498-515.
20. Aguilaniu B, Wallaert B. EFX : de l'interprétation à la décision médicale. Éditions Margaux orange. 2015. 546 p.
21. Hansen JE, Casaburi R, Cooper DM, Wasserman K. Oxygen uptake as related to work rate increment during cycle ergometer exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;57(2):140-5.
22. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis*. févr 1984;129(2 Pt 2):S49-55.
23. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol*. 11 janv 1985;55(2):22A - 31A.
24. Campbell SC. A comparison of the maximum voluntary ventilation with the forced expiratory volume in one second: an assessment of subject cooperation. *J Occup Med*. juill 1982;24(7):531-3.
25. Fenn WO, Rahn H, Otis AB. A theoretical study of the composition of the alveolar air at altitude. *Am J Physiol*. août 1946;146:637-53.
26. Cooper C, Storer T. Exercise testing and interpretation. A practical approach. Cambridge University Press. 2001. 292 p.
27. Perrault H, Richard R. Adaptation du transport cardiocirculatoire à l'exercice. *Revue des Maladies Respiratoires*. avr 2012;29(4):501-20.

28. Sue DY, Wasserman K, Moricca RB, Casaburi R. Metabolic acidosis during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Use of the V-slope method for anaerobic threshold determination. *Chest*. nov 1988;94(5):931-8.
29. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 7 janv 2005;26(1):153-61.
30. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 8 janv 2005;26(2):319-38.
31. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 9 janv 2005;26(3):511-22.
32. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 10 janv 2005;26(4):720-35.
33. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 11 janv 2005;26(5):948-68.
34. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. mars 1993;6 Suppl 16:5-40.
35. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2002;166(1):111-7.
36. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 12 janv 2014;44(6):1428-46.
37. Fiore C, Lee A, McDonald C, Hill C, Holland A. Should oxyhaemoglobin saturation be monitored continuously during the 6-minute walk test? *Chron Respir Dis*. 2011;8(3):181-4.
38. Enright PL, Sherrill DL. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 nov 1998;158(5):1384-7.
39. Chetta A, Zanini A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Neri M, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20–50 years old. *Respiratory Medicine*. sept 2006;100(9):1573-8.
40. Dempsey JA, Wagner PD. Exercise-induced arterial hypoxemia. *Journal of Applied Physiology*. 1 déc 1999;87(6):1997-2006.
41. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 nov 2003;168(9):1084-90.
42. Fletcher CM. Standardized Questionnaires on Respiratory Symptoms. *Br Med J*. 3 déc 1960;2(5213):1665.
43. Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafillidou C, Kolilekas LF, Sotiropoulou C, Milic-Emili J, et al. MRC chronic Dyspnea Scale: Relationships with cardiopulmonary exercise

testing and 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a prospective study. *BMC Pulm Med.* 2010;10:32.

44. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 7 janv 1999;54(7):581-6.

45. Papiris SA, Daniil ZD, Malagari K, Kapotsis GE, Sotiropoulou C, Milic-Emili J, et al. The Medical Research Council dyspnea scale in the estimation of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine.* 1 juin 2005;99(6):755-61.

46. Manali ED, Stathopoulos GT, Kollintza A, Kalomenidis I, Emili JM, Sotiropoulou C, et al. The Medical Research Council chronic dyspnea score predicts the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine.* 1 avr 2008;102(4):586-92.

47. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 11 janv 2010;36(5):1067-72.

48. Callens E, Graba S, Essalhi M, Gillet-Juvin K, Chevalier-Bidaud B, Chenu R, et al. Prevalence of overestimation or underestimation of the functional capacity using MRC score as compared to 6-minute walk test in patients with cardio-respiratory disorders. *COPD.* 15 mai 2014;11(5):496-502.

49. Baughman RP, Drent M, Culver DA, Grutters JC, Handa T, Humbert M, et al. Endpoints for clinical trials of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* oct 2012;29(2):90-8.

50. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2011;183(6):788-824.

51. Wallaert B, Talleu C, Wemeau-Stervinou L, Duhamel A, Robin S, Aguilaniu B. Reduction of Maximal Oxygen Uptake in Sarcoidosis: Relationship with Disease Severity. *Respiration.* 2011;82(6):501-8.

52. Matthews JI, Hooper RG. Exercise testing in pulmonary sarcoidosis. *Chest.* janv 1983;83(1):75-81.

53. Karetzky M, McDonough M. Exercise and resting pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* mars 1996;13(1):43-9.

54. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* juin 2005;127(6):2028-33.

55. Wallaert B, Wemeau-Stervinou L, Salleron J, Tillie-Leblond I, Perez T. Do We Need Exercise Tests to Detect Gas Exchange Impairment in Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonias? *Pulm Med.* 2012;2012:657180.

56. Wémeau-Stervinou L, Perez T, Murphy C, Polge A-S, Wallaert B. Lung capillary blood volume and membrane diffusion in idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med.* avr 2012;106(4):564-70.

57. Lamberto C, Nunes H, Le Toumelin P, Duperron F, Valeyre D, Clerici C. Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis: relation to exercise gas exchange. *Chest*. juin 2004;125(6):2061-8.
58. Talleu C. Exploration fonctionnelle d'exercice et sarcoïdose [Internet] [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2009. Disponible sur: <http://www.sudoc.fr/145223841>
59. Kollert F, Geck B, Suchy R, Jörres RA, Arzt M, Heidinger D, et al. The impact of gas exchange measurement during exercise in pulmonary sarcoidosis. *Respiratory Medicine*. janv 2011;105(1):122-9.
60. Marcellis RGJ, Lenssen AF, Vries GJ de, Baughman RP, van der Grinten CP, Verschakelen JA, et al. Is there an added value of cardiopulmonary exercise testing in sarcoidosis patients ? *Lung*. 2013;191(1):43-52.
61. Mahler DA, Gifford AH, Waterman LA, Ward J, Machala S, Baird JC. Mechanism of greater oxygen desaturation during walking compared with cycling in patients with COPD. *Chest*. août 2011;140(2):351-8.
62. Barcroft J, Roberts F. The dissociation curve of haemoglobin. *J Physiol (Lond)*. 26 août 1909;39(2):143-8.
63. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. oct 2006;100(10):1734-41.
64. Flaherty KR, Andrei A-C, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2006;174(7):803-9.
65. Pimenta SP, da Rocha RB, Baldi BG, Kawassaki A de M, Kairalla RA, Carvalho CRR. Desaturation - distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(9):841-6.
66. Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 1996;153(1):426-35.
67. Bautin N, Fournier C, Marie E, Robin S, Neviere R, Wallaert B. Comportement à l'exercice des patients atteints de protéinose alvéolaire. *Revue des Maladies Respiratoires*. déc 2005;22(6, Part 1):943-50.
68. Han Q, Luo Q, Xie J-X, Wu L-L, Liao L-Y, Zhang X-X, et al. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mai 2015;149(5):1394-401.e1.
69. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. sept 2008;63 Suppl 5:v1-58.

70. Weisman IM. Cardiopulmonary exercise testing in the preoperative assessment for lung resection surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* avr 2001;13(2):116-25.
71. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT, American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* sept 2007;132(3 Suppl):161S - 77S.
72. Benzo R, Kelley GA, Recchi L, Hofman A, Sciruba F. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med.* août 2007;101(8):1790-7.
73. Brutsche MH, Spiliopoulos A, Bolliger CT, Licker M, Frey JG, Tschopp JM. Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J.* mai 2000;15(5):828-32.
74. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, Salati M, Socci L, Pompili C, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest.* mai 2009;135(5):1260-7.
75. Wyser C, Stulz P, Solèr M, Tamm M, Müller-Brand J, Habicht J, et al. Prospective Evaluation of an Algorithm for the Functional Assessment of Lung Resection Candidates. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 1999;159(5):1450-6.
76. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2013;188(8):e13-64.
77. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J.* 7 janv 2002;20(1):12-9.
78. Grosbois JM, Le Rouzic O, Monge E, Bart F, Wallaert B. Évaluation de deux types de prise en charge, ambulatoire versus domicile, de 250 patients en réhabilitation respiratoire. *Revue des Maladies Respiratoires.* janv 2012;29, Supplement 1:A171.
79. GOLD - the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Disponible sur: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html>
80. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 6 oct 2014; Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1002/14651858.CD006322.pub3/abstract>
81. Holland AE, Fiore JF, Goh N, Symons K, Dowman L, Westall G, et al. Be honest and help me prepare for the future What people with interstitial lung disease want from education in pulmonary rehabilitation. *Chronic Respiratory Disease.* 1 mai 2015;12(2):93-101.
82. SPLF. Recommandation pour la Pratique Clinique : Prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). *Revue des Maladies Respiratoires.* mai 2010;27(5):522-48.
83. Wallaert B, Monge E, Le Rouzic O, Wémeau-Stervinou L, Salleron J, Grosbois J-M. Physical activity in daily life of patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Chest.* nov 2013;144(5):1652-8.

84. Bois RM du, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Leff JA, Noble PW, et al. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* mai 2014;43(5):1421-9.
85. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax.* 6 janv 2008;63(6):549-54.
86. Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, Hilling L, Camp PG, Wilcox PG, et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Respiratory Medicine.* janv 2014;108(1):203-10.
87. Johnson-Warrington V, Williams J, Bankart J, Steiner M, Morgan M, Singh S. Pulmonary Rehabilitation and Interstitial Lung Disease: AIDING THE REFERRAL DECISION. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention.* 2013;33(3):189-95.
88. De Jesus AM, Chabrol J, Aguilaniu B, Wallaert B. Exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX) et dyspnée au cours de maladies respiratoires chroniques. *Revue des Maladies Respiratoires.*
89. O'Donnell DE, Fitzpatrick MF. Physiology of interstitial lung disease. In: *Interstitial Lung Disease (4th ed).* 2003. p. 54-74.
90. Watanabe F, Taniguchi H, Sakamoto K, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, et al. Quadriceps weakness contributes to exercise capacity in nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Med.* avr 2013;107(4):622-8.
91. Keyser RE, Woolstenhulme JG, Chin LMK, Nathan SD, Weir NA, Connors G, et al. Cardiorespiratory function before and after aerobic exercise training in patients with interstitial lung disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* févr 2015;35(1):47-55.
92. Goyard C, Chenivresse C. Asthme et hyperventilation. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* mai 2015;7(2):86-8.
93. Grammatopoulou EP, Skordilis EK, Georgoudis G, Haniotou A, Evangelodimou A, Fildissis G, et al. Hyperventilation in asthma: a validation study of the Nijmegen Questionnaire--NQ. *J Asthma.* oct 2014;51(8):839-46.
94. de Boer S, Kolbe J, Wilsher ML. The relationships among dyspnoea, health-related quality of life and psychological factors in sarcoidosis. *Respirology.* oct 2014;19(7):1019-24.
95. Bossone E, Bordini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest.* mai 2005;127(5):1836-43.
96. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 24 déc 2013;62(25 Suppl):D42-50.
97. Armstrong HF, Schulze PC, Bacchetta M, Thirapatarapong W, Bartels MN. Impact of pulmonary hypertension on exercise performance in patients with interstitial lung disease undergoing evaluation for lung transplantation. *Respirology.* 1 juill 2014;19(5):675-82.

98. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart*. févr 2003;89(2):225-30.
99. Tolle JJ, Waxman AB, Horn TLV, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-Induced Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 18 nov 2008;118(21):2183-9.
100. Arena R, Guazzi M, Myers J, Grinnan D, Forman DE, Lavie CJ. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of pulmonary hypertension. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 1 avr 2011;5(2):281-93.
101. Mohsenifar Z, Tashkin DP, Wolfe JD, Genovese M. Abnormal responses of wasted ventilation fraction (VD/VT) during exercise in patients with pulmonary vascular abnormalities. *Respiration*. 1983;44(1):44-9.
102. Markowitz DH, Systrom DM. Diagnosis of pulmonary vascular limit to exercise by cardiopulmonary exercise testing. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. janv 2004;23(1):88-95.
103. van der Plas MN, Reesink HJ, Roos CM, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Bresser P. Pulmonary Endarterectomy Improves Dyspnea by the Relief of Dead Space Ventilation. *The Annals of Thoracic Surgery*. févr 2010;89(2):347-52.
104. Chenivresse C, Rachenne V, Fournier C, Leroy S, Nevière R, Le Tourneau T, et al. Intérêt de l'épreuve fonctionnelle d'exercice dans la détection de l'hypertension pulmonaire d'exercice. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 2006;23(2):141-8.
105. Reybrouck T, Mertens L, Schulze-Neick I, Austenat I, Eyskens B, Dumoulin M, et al. Ventilatory inefficiency for carbon dioxide during exercise in patients with pulmonary hypertension. *Clinical Physiology*. 1 juill 1998;18(4):337-44.
106. Luo Q, Xie J, Han Q, Tang C, Chen X, Wu L, et al. Prevalence of Venous Thromboembolic Events and Diagnostic Performance of the Wells Score and Revised Geneva Scores for Pulmonary Embolism in Patients with Interstitial Lung Disease: A Prospective Study. *Heart, Lung and Circulation*. août 2014;23(8):778-85.
107. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The Association between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Vascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2008;178(12):1257-61.
108. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, Fernandez-Perez ER, Fischer A, Solomon JJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J*. 1 janv 2012;39(1):125-32.
109. Crawshaw AP, Wotton CJ, Yeates DGR, Goldacre MJ, Ho L-P. Evidence for association between sarcoidosis and pulmonary embolism from 35-year record linkage study. *Thorax*. 5 janv 2011;66(5):447-447.
110. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, Fernandez-Perez ER, Solomon JJ, Sprunger D, et al. Increased risk of pulmonary embolism among US decedents with sarcoidosis from 1988 to 2007. *Chest*. nov 2011;140(5):1261-6.
111. Daniels CE, Yi ES, Ryu JH. Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. juill 2008;32(1):170-4.

112. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2008;178(12):1257-61.
113. Cassagnes L, Gaillard V, Monge E, Faivre J-B, Delhaye C, Molinari F, et al. Prevalence of asymptomatic coronary disease in fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *Eur J Radiol*. janv 2015;84(1):163-71.
114. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. juill 2010;104(7):1035-41.
115. Izbicki G, Ben-Dor I, Shitrit D, Bendayan D, Aldrich TK, Kornowski R, et al. The prevalence of coronary artery disease in end-stage pulmonary disease: is pulmonary fibrosis a risk factor? *Respir Med*. sept 2009;103(9):1346-9.
116. Kim W-Y, Mok Y, Kim GW, Baek S-J, Yun YD, Jee SH, et al. Association between idiopathic pulmonary fibrosis and coronary artery disease: a case-control study and cohort analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;31(4):289-96.
117. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la pratique des épreuves d'effort chez l'adulte en cardiologie. *Arch Mal Coeur Vaiss*. janv 1998;(1 Suppl):35-49.
118. Holland AE, Hill CJ, Glaspole I, Goh N, Dowman L, McDonald CF. Impaired chronotropic response to 6-min walk test and reduced survival in interstitial lung disease. *Respiratory Medicine*. juill 2013;107(7):1066-72.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire de Nijmegen.

Annexe 2 : Échelle de Borg.

Annexe 3 : Fiche de recueil n°1 : Intérêt attendu de l'EFX.

Annexe 4 : Fiche de recueil n°2 : Intérêt réel de l'EFX.

Annexe 5 : Diagnostic étiologique des PID.

Annexe 1 : Questionnaire de Nijmegen.

Symptômes	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
	0	1	2	3	4
Tension nerveuse					
Incapacité à respirer profondément					
Respiration accélérée ou ralentie					
Respiration courte					
Palpitations					
Froideur des extrémités					
Vertiges					
Anxiété					
Poitrine serrée					
Douleur thoracique					
Flou visuel					
Fourmillements dans les doigts					
Ankylose des bras et des doigts					
Sensation de confusion					
Ballonnement abdominal					
Fourmillements péribuccaux					

Annexe 2 : Échelle de Borg (*Categorical Rating 10 : CR10 scale*) (tiré de (18)).

0	Rien
0,5	Très, très faible
1	Très faible
2	Faible
3	Modéré
4	Un peu dur
5	Dur
6	
7	Très dur
8	
9	
10	Très, très dur
•	Maximal

Annexe 3 : Fiche de recueil n°1 : Intérêt attendu de l'EFX.

- Évaluer le retentissement de la maladie = insuffisance des explorations de base
 - Maladie non traitée
 - Bilan pré-thérapeutique
 - Décider de l'introduction d'un traitement
 - Maladie en cours de traitement / déjà traitée
 - Évaluer l'efficacité d'un traitement
 - Décider de l'arrêt / décroissance d'un traitement
 - Décider de l'introduction d'un nouveau traitement
- Suivi évolutif d'une maladie chronique
- Bilan pré-opératoire : faisabilité
 - Biopsie pulmonaire chirurgicale
 - Autre chirurgie thoracique :
 - Autre chirurgie extra-thoracique :
- Bilan pour réhabilitation respiratoire
 - Bilan pré-réhabilitation
 - Bilan post-réhabilitation
- Suspicion d'une autre pathologie
 - Anomalie respiratoire
 - Anomalie cardiaque ou vasculaire
 - Atteinte cardiaque de la sarcoïdose
 - Syndrome d'hyperventilation
 - Déconditionnement
 - Pathologie musculaire
- Diagnostic des mécanismes de la dyspnée
 - Dyspnée disproportionnée / inexplicée
- Intérêt du prescripteur

Annexe 4 : Fiche de recueil n°2 : Intérêt réel de l'EFX.

- Information sur le retentissement de la maladie, non attendu d'après les explorations de base
 - VO₂ diminuée
 - Gradient élevé
 - Gradient normal alors que DLCO diminuée
 - Atteinte moins sévère qu'attendu
 - Discordance avec la plainte du patient : pas/peu de plainte de dyspnée mais altération franche de l'aptitude aérobique

- Suivi évolutif d'une maladie chronique (pas de discordance avec les explorations de base)

- Décision de traitement
 - Abstention thérapeutique
 - Introduction d'un traitement
 - Majoration d'un traitement
 - Arrêt / décroissance d'un traitement
 - Reprise d'une activité physique

- Bilan pré-opératoire : décision chirurgie / biopsie pulmonaire chirurgicale
 - Faisable
 - Non faisable
 - Réhabilitation respiratoire avant le geste
 - Patient trop sévère
 - BPC nécessaire (indication posée par les résultats de l'EFX)

- Bilan pour réhabilitation respiratoire
 - Pré-réhab : décision RR
 - Oui
 - Non :
 - Nécessité d'un bilan préalable :
 - Cardiaque
 - Vasculaire
 - Autre :
 - Post-réhab
 - Amélioration aptitude aérobique

- Orientation vers un autre diagnostic / maladie associée
 - RESPIRATOIRE
 - HTAP
 - Embolie pulmonaire
 - Shunt droit-gauche
 - Syndrome d'hyperventilation inappropriée
 - Hypoventilation de repos
 - Mode ventilatoire anormal
 - CARDIAQUE / VASCULAIRE
 - Coronaropathie
 - Dysfonction VG
 - Troubles du rythme
 - Atteinte cardiaque de la sarcoïdose
 - Trouble de conduction
 - Insuffisance cardiaque chronotrope
 - Autre :
 - DÉCONDITIONNEMENT
 - PATHOLOGIE MUSCULAIRE
 - Pathologie diaphragmatique
 - Autre :
 - AUTRE :
- Aucun intérêt
- Ininterprétable
 - Problème technique
 - Pas de gazométrie
 - Manque de coopération du patient

Annexe 5 : Diagnostic étiologique des PID.

PID primitives	
Lymphangioliomyomatose	2
Granulomatoses :	
- sarcoïdose	40
- histiocytose langheransienne	5
Protéïnose alvéolaire	3
Pneumopathies interstitielles idiopathiques :	
- fibrose pulmonaire idiopathique	4
- PINS idiopathique	7
- dues au tabac (RB-ILD / DIP)	2
Pneumopathie chronique à éosinophiles	1
TOTAL	64
PID secondaires	
Pneumopathies d'hypersensibilité	4
Pneumoconioses :	
- silicose	1
Pneumopathies médicamenteuses	2
Pneumopathies associées aux connectivites :	
- connectivite indifférenciée	4
- polyarthrite rhumatoïde	3
- syndrome des anti-synthétases	2
- syndrome de Gougerot-Sjögren	4
- myosite	1
- sclérodermie	1
Pneumopathies des vascularites :	
- vascularite à ANCA	1
Pneumopathies autres	
- GL-ILD, secondaire à un DICV	1
- maladie à dépôts de chaînes légères	2
- syndrome fibrose des bases – emphysème des sommets	1
- syndrome de Birt-Hogg-Dubé	1
TOTAL	28
PID inclassable	13
PID : pneumopathie interstitielle diffuse	
PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique	
ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles	
DICV : déficit immunitaire commun variable	

AUTEUR : Agnès LOHBRUNNER

Date de Soutenance : 24 septembre 2015

Titre de la Thèse : Intérêt de l'épreuve fonctionnelle à l'exercice dans la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses.

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : DES de Pneumologie

Mots-clés : épreuve fonctionnelle à l'exercice, pneumopathies interstitielles diffuses, aptitude aérobie, échanges gazeux.

Contexte : L'épreuve fonctionnelle à l'exercice (EFX) n'est pas recommandée dans l'approche globale d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), cependant ses apports sont variés. L'objectif était d'étudier l'intérêt réel de l'EFX dans la prise en charge des PID.

Méthode : Nous avons inclus de façon prospective des patients qui étaient atteints de PID et qui avaient réalisé une EFX incrémentale, lorsqu'ils étaient pris en charge en Hôpital de Jour de Pneumologie au CHRU de Lille. Des explorations fonctionnelles respiratoires et un test de marche de six minutes étaient également réalisés. Les intérêts attendus et réels de l'EFX étaient relevés.

Résultats : 103 patients ont été inclus dont 40 femmes, l'âge moyen était de 55 ans. Les étiologies des PID étaient variées : sarcoïdose (n = 40), PID idiopathiques, PID sur connectivite, histiocytose langerhansienne, PID inclassable. Aucun événement indésirable n'est survenu. La VO₂ était en moyenne à 70 % de la valeur prédite, le gradient moyen à 36,6 mmHg. L'EFX avait un intérêt dans 84 % des cas. Le retentissement de la PID était mal évalué par les explorations de base chez 33 % des patients, sur la réduction de l'aptitude aérobie ou les anomalies des échanges gazeux. L'EFX aidait à la décision thérapeutique dans 23 % des cas, en particulier chez les sujets atteints de sarcoïdose. Elle guidait la faisabilité d'une biopsie pulmonaire chirurgicale (11 %) ou d'une réhabilitation respiratoire (8 %) et en personnalisait la prescription. Elle permettait le diagnostic des comorbidités fréquentes : déconditionnement (16 %), syndrome d'hyperventilation (8 %), pathologie cardiovasculaire (4 %) ; le diagnostic de ces comorbidités permettait une prise en charge spécifique susceptible d'améliorer le patient sans modifier le traitement de la PID.

Conclusion : Le recours à l'EFX est probablement insuffisant dans notre prise en charge des PID. Nous proposons la réalisation systématique d'une EFX au diagnostic de la PID, en cas d'aggravation de la dyspnée, et avant réhabilitation respiratoire ou biopsie pulmonaire chirurgicale.

Composition du Jury :

Président : Pr B. WALLAERT

Assesseurs : Pr N. LAMBLIN, Dr C. CHENIVESSE, Dr N. BAUTIN, Dr L. WEMEAU-STERVINO