



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Déterminants physiologiques de la dyspnée et de l'aptitude aérobie
dans les pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes
idiopathiques**

Présentée et soutenue publiquement le 6 juin 2018 à 18h
au Pôle Recherche

Par Juliette VERHILLE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît WALLAERT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Régis MATRAN

Madame le Docteur Cécile CHENIVESSE

Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC

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

BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
CI	capacité inspiratoire
CPT	capacité pulmonaire totale
CVF	capacité vitale forcée
DLCO	diffusion libre du monoxyde de carbone
ECG	électrocardiogramme
EFR	explorations fonctionnelles respiratoires
EFX	exploration fonctionnelle à l'exercice
ETT	échographie cardiaque transthoracique
FC	fréquence cardiaque
FEVG	fraction d'éjection ventriculaire gauche
FMT	fréquence cardiaque maximale théorique
FPI	fibrose pulmonaire idiopathique
FR	fréquence respiratoire
HTP	hypertension pulmonaire
IMC	indice de masse corporelle
KCO	coefficient de transfert du monoxyde de carbone
LBA	lavage broncho alvéolaire
mMRC	échelle modifiée du Medical Research Council
PaCO ₂	pression partielle artérielle en CO ₂
PaO ₂	pression partielle artérielle en O ₂
PAO ₂	pression alvéolaire en O ₂
P(A-a)O ₂	gradient alvéolo-artériel en O ₂
PAPS	pression artérielle pulmonaire systolique
PIC	pneumopathie interstitielle commune
PID	pneumopathie interstitielle diffuse
PINS	pneumopathie interstitielle non spécifique
RV	réserve ventilatoire
SpO ₂	saturation pulsée en oxygène
SV	seuil ventilatoire
TM6	test de marche de 6 minutes
VCO ₂	production de dioxyde de carbone
VE	ventilation minute
VE/VO ₂	équivalent respiratoire en O ₂
VE/VCO ₂	équivalent respiratoire en CO ₂
VEMS	volume expiré maximal en 1 seconde
VD/VT	espace mort
VMM	ventilation minute maximale
VO ₂	consommation en oxygène
VO ₂ /FC	pouls d'oxygène
VR	volume résiduel
VT	volume courant
$\Delta FC/\Delta VO_2$	cinétique de la réponse cardiaque

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
A. <i>Pneumopathies interstitielles diffuses</i>	2
1. Généralités	2
2. Fibrose pulmonaire idiopathique	4
3. Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique	4
4. Caractéristiques fonctionnelles des PID	5
B. <i>Dyspnée</i>	7
C. <i>Aptitude aérobie</i>	8
D. <i>Objectif de l'étude</i>	8
Matériels et Méthodes	9
A. <i>Population</i>	9
B. <i>Données recueillies</i>	10
1. Terrain, traitement et dyspnée	10
2. Explorations fonctionnelles respiratoires de repos	11
3. Test de marche de 6 minutes	11
4. Epreuve fonctionnelle à l'exercice (EFX)	12
5. Echographie cardiaque transthoracique (ETT)	15
C. <i>Statistiques</i>	15
Résultats	18
A. <i>Analyse descriptive</i>	18
B. <i>Corrélations entre les différents paramètres fonctionnels en analyse univariée</i>	22
C. <i>Corrélations entre la dyspnée au TM6 et les autres paramètres</i>	24
1. Analyse univariée	24
2. Analyse multivariée	24
D. <i>Corrélations entre VO_{2pic} et les autres paramètres</i>	26
1. Analyse univariée	26
2. Analyse multivariée	27
Discussion	29
Conclusion	40
Références bibliographiques	41
Annexes	47

Résumé

Introduction : La dyspnée et la diminution de l'aptitude aérobie sont fréquentes et responsables d'une altération de la qualité de vie dans les pneumopathies interstitielles diffuses (PID). L'objectif de notre étude était de rechercher les déterminants physiologiques de la dyspnée d'effort (évaluée grâce à l'échelle de Borg à la fin du test de marche de 6 minutes (TM6)) et de VO_{2pic} dans les PID fibrosantes idiopathiques telles que la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS).

Matériels et Méthodes : Nous avons inclus de manière rétrospective 90 patients ayant une PID fibrosante idiopathique, une dyspnée d'effort et ayant bénéficié d'épreuves fonctionnelles respiratoires de repos, d'un TM6 et d'une épreuve fonctionnelle à l'exercice dans un délai de moins de 6 mois, entre 2001 et 2017 dans le service de Pneumologie Immunologie et Allergologie au CHRU de Lille.

Résultats : Nous avons 66% de FPI et 34% de PINS fibrosante idiopathique. Les patients étaient modérément sévères avec une CVF à $81,1 \pm 18,2\%$ et une DLCO à $47,6 \pm 15,6\%$ en moyenne. Les déterminants physiologiques expliquant la dyspnée et l'aptitude aérobie n'étaient pas identiques et ces deux variables n'étaient pas corrélées entre elles en analyse multivariée. Nous avons retrouvé une association significative et indépendante entre la dyspnée au TM6 (Borg) et la fatigue des membres inférieurs au TM6, la lactatémie au pic à l'EFX, le sexe et l'IMC. Ces 4 variables expliquaient 62% de la dyspnée au TM6. En revanche, VO_{2pic} était associé à VE/VO_{2pic} , à VO_2/FC_{pic} , à la CVF, à la lactatémie au pic, à la distance parcourue au TM6, à la fatigue des membres inférieurs au TM6, à la taille et à l'IMC en analyse multivariée. VO_{2pic} était expliqué à 77% dans ce modèle.

Conclusion : La dyspnée et l'aptitude aérobie sont des paramètres différents et ne sont pas expliquées par les mêmes variables dans les PID fibrosantes idiopathiques. Le rôle joué par la dysfonction musculaire périphérique justifie d'envisager une prise en charge plus systématique en réhabilitation respiratoire.

Introduction

A. Pneumopathies interstitielles diffuses

1. Généralités

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) représentent un ensemble de maladies pulmonaires très diverses regroupant plus de 200 pathologies différentes. Elles sont définies par une infiltration inflammatoire et/ou fibreuse de l'interstitium pulmonaire, quelques fois associée à des lésions des voies aériennes, des alvéoles et de la paroi des vaisseaux.

Les PID sont caractérisées par un tableau clinique, fonctionnel et radiologique assez typique mais non spécifique.

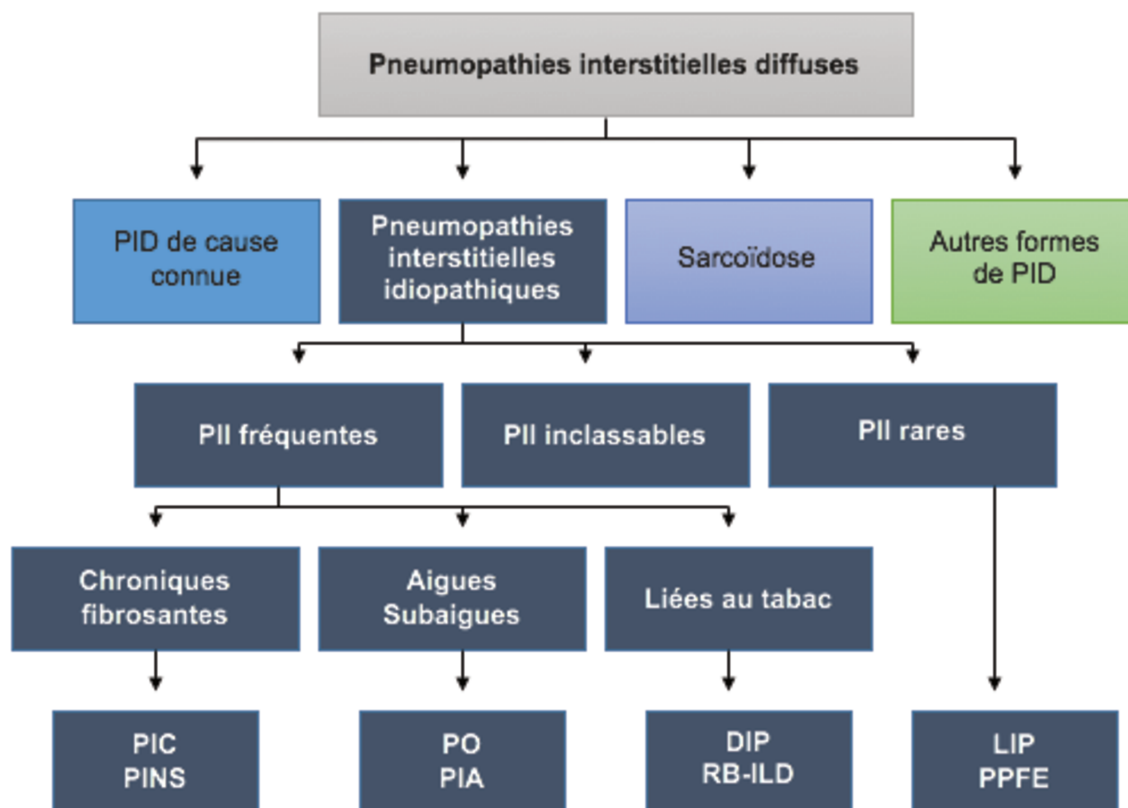
Elles sont généralement séparées en quatre catégories (1,2) :

- Les PID de cause connue (connectivites, pneumopathies d'hypersensibilité, pneumoconioses, médicaments...)
- Les PID idiopathiques parmi lesquelles la pneumopathie interstitielle commune (PIC) et la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) sont les plus fréquentes (**figure 1**).
- La sarcoïdose
- Les autres formes de PID (lymphangioleiomyomatose, histiocytose langerhansienne, protéinose alvéolaire, pneumopathies à éosinophiles...).

La sarcoïdose, la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et les PID associées aux connectivites représenteraient plus de la moitié des PID.

En France, la prévalence des PID dans une population de patients vivant en Seine Saint Denis est de 97,9 pour 100000 habitants. L'incidence est évaluée à 19,4 nouveaux cas par an pour 100000 habitants (3).

Figure 1 : Classification des pneumopathies interstitielles diffuses (ATS/ERS)



PII : pneumopathie interstitielle idiopathique ; PIC : pneumopathie interstitielle commune ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; PO : pneumopathie organisée ; PIA : pneumopathie interstitielle aigue ; DIP : pneumopathie interstitielle desquamative ; RB-ILD : bronchiolite respiratoire associée à une pneumopathie interstitielle ; LIP : pneumopathie interstitielle lymphoïde ; PPFE : fibro-élastose pleuro-parenchymateuse

2. Fibrose pulmonaire idiopathique

La FPI est une PID idiopathique fibrosante, sévère, limitée au poumon, caractérisée par un pattern radiologique et histologique de pneumopathie interstitielle commune. Il s'agit de la PID idiopathique la plus fréquente et elle touche généralement des hommes, fumeurs, âgés de 60 ans ou plus. La toux et la dyspnée précèdent le diagnostic d'environ 1 à 2 ans. Les crépitations sont presque constants à l'auscultation et l'hippocratisme digital est présent chez 1 patient sur 2 en moyenne. Il n'y a habituellement aucun signe extra-respiratoire. La maladie évolue progressivement et peut être émaillée d'exacerbations aiguës. Elle conduit généralement à une insuffisance respiratoire chronique et au décès. Le pronostic est très réservé et la médiane de survie est de 3 à 5 ans. Au scanner thoracique, on retrouve des réticulations sous pleurales ainsi que du rayon de miel. Il n'y a pas ou peu de verre dépoli. Au lavage broncho-alvéolaire (LBA), on a typiquement une alvéolite neutrophilique. En histologie, il existe une atteinte disséminée du parenchyme par la fibrose avec un remodelage architectural et éventuellement du rayon de miel. Il existe également des foyers fibroblastiques. Le traitement spécifique de la FPI repose sur les anti-fibrotiques tels que le nintedanib et la pirfenidone qui permettent de ralentir l'évolution de la maladie (4–7).

3. Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique

La PINS a été initialement décrite en 1994 comme une entité histologique caractérisée par des lésions diffuses inflammatoires et fibrosantes à des degrés variables, une architecture conservée et peu ou pas de foyers fibroblastiques. Deux sous-groupes ont été identifiés à savoir une forme cellulaire pure (15% des PINS) et une forme

fibrosante (de moins bon pronostic) (8). Le pattern histologique de PINS est fréquemment retrouvé chez les patients ayant une connectivite et il convient de rechercher son existence de façon systématique. La PINS idiopathique fait partie des PID idiopathiques fréquentes depuis 2012 mais certains auteurs suggèrent que les PINS idiopathiques sont en réalité des connectivites frustres ou des connectivites limitées au poumon. Les PINS idiopathiques s'observent généralement chez des femmes d'environ 50 ans, non fumeuses. La toux et la dyspnée apparaissent en moyenne 6 mois avant le diagnostic et des signes extra-respiratoires peuvent être présents (fièvre, myalgie, arthralgie, syndrome de Raynaud...). Le scanner thoracique n'est pas suffisant pour porter un diagnostic de PINS mais certains aspects sont très évocateurs : prédominance de verre dépoli, réticulations péri-bronchovasculaires, bronchectasies de traction et respect des zones sous pleurales. La présence de rayon de miel est rare. Le LBA retrouve une formule panachée, non spécifique, avec des lymphocytes et des neutrophiles. Le pronostic est variable, mais globalement meilleur que celui de la FPI avec des taux de survie à 5 ans compris entre 45 et 90%. Le traitement est mal codifié mais repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs (6,9,10).

4. Caractéristiques fonctionnelles des PID

Chez les patients atteints de PID, la fonction respiratoire de repos est caractérisée par un trouble ventilatoire restrictif pur avec une diminution de la capacité vitale (CV), de la capacité pulmonaire totale (CPT) et du volume résiduel (VR).

La capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) est franchement altérée alors que le rapport DLCO/VA (encore appelé KCO), qui normalise la capacité de

diffusion par le volume alvéolaire (VA) mobilisé, est moins sévèrement atteint. En effet, le KCO tient compte de la restriction et représente la surface de diffusion fonctionnelle.

Au gaz du sang de repos, on retrouve une hypoxémie modérée (qui n'est pas toujours présente au diagnostic) pouvant être associée à une hypocapnie (11,12).

Le test de marche de 6 minutes (TM6) montre généralement une diminution de la distance parcourue, une désaturation à l'effort ainsi qu'une dyspnée d'effort.

L'exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX) est un examen plus précis qui permet d'identifier les mécanismes responsables de la diminution de la tolérance à l'exercice et de la dyspnée d'effort. Ceux-ci sont multifactoriels et regroupent l'altération de la fonction ventilatoire, l'altération des échanges gazeux, les anomalies cardio-vasculaires et la dysfonction musculaire périphérique.

Chez les patients ayant une PID (12,13), il existe en général une diminution de l'aptitude aérobie, une dysfonction de la mécanique ventilatoire (respiration à petits volumes et hautes fréquences) et une diminution des réserves ventilatoires. Les échanges gazeux sont altérés à cause d'une destruction du lit capillaire pulmonaire, d'un épaissement de la membrane alvéolo-capillaire et d'inadéquation du rapport ventilation-perfusion. On retrouve alors une hypoxémie à l'effort, une élévation du gradient alvéolo-artériel en oxygène et un espace mort restant trop élevé. Les anomalies cardio-vasculaires imputables aux PID idiopathiques sont généralement liées à une hypertension pulmonaire (HTP) secondaire à l'hypoxémie. Enfin, les patients atteints de PID peuvent également présenter un déconditionnement musculaire.

B. Dyspnée

La dyspnée est le symptôme le plus fréquent chez les patients atteints de PID. Elle peut être responsable d'un handicap majeur et entraîne une importante altération de la qualité de vie. En effet, c'est l'intensité de la dyspnée ressentie par le patient qui est la plus corrélée avec l'altération de la qualité de vie dans les PID (14). D'ailleurs, dans la FPI, la dyspnée et la majoration de dyspnée au cours du suivi font parties des facteurs prédictifs de mortalité (4,5,15,16).

L'évaluation de la dyspnée est compliquée puisqu'il s'agit d'une sensation subjective et que de nombreux facteurs entrent en compte tels que des facteurs physiologiques, psychologiques, sociaux et environnementaux (17). Il s'agit d'une expérience perceptive, multidimensionnelle et complexe que les échelles d'évaluation fréquemment utilisées, ne permettent pas d'évaluer en totalité.

En pratique, la dyspnée n'est pas entièrement expliquée par la sévérité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire puisque les études ont montré que les paramètres fonctionnels de repos étaient peu corrélés à la dyspnée d'effort (18,19).

Par ailleurs, en cas de diagnostic précoce, la dyspnée peut être présente uniquement à l'effort, d'où l'intérêt de réaliser des explorations fonctionnelles à l'effort chez les patients atteints de PID. Le TM6 est un examen simple, rapide et reproductible. C'est l'examen qui reflète le mieux les activités physiques réalisées dans la vie quotidienne ; l'effort étant plus physiologique au TM6 que lors de l'EFX (marche versus bicyclette) (20). L'évaluation de la dyspnée sur l'échelle de Borg à la fin du TM6 paraît donc pertinente pour avoir un bon reflet de la dyspnée à l'effort.

C. Aptitude aérobie

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 représenté par VO_2 au pic, qui correspond à la quantité maximale d'oxygène que le métabolisme du sujet peut consommer par unité de temps au cours de cet effort. En d'autres termes, la valeur de $VO_{2_{pic}}$ donne une indication sur la capacité fonctionnelle du sujet et permet d'apprécier, en fonction du coût métabolique de ses activités, sa capacité à l'effectuer (21). L'altération de $VO_{2_{pic}}$ peut être multifactorielle et la littérature est assez pauvre à propos des facteurs pouvant l'influencer dans les PID fibrosantes idiopathiques.

La limitation à l'exercice est pourtant, comme la dyspnée, une manifestation très fréquente dans les PID. Elle est également associée à une altération de la qualité de vie et à un mauvais pronostic (22–24). Connaître les raisons de l'altération de l'aptitude aérobie pourrait permettre de dépister certaines pathologies (comme l'HTP) ou d'adapter la prise en charge thérapeutique (proposer une réhabilitation respiratoire en cas de déconditionnement par exemple).

D. Objectif de l'étude

Notre objectif était de rechercher les facteurs associés à la dyspnée d'effort (évaluée grâce à l'échelle de Borg à la fin du TM6) et à $VO_{2_{pic}}$ en intégrant les données des EFR, du TM6, de l'EFX et de l'ETT dans une population de patients présentant une PID fibrosante idiopathique.

Matériels et Méthodes

A. Population

Cette étude rétrospective a été menée grâce aux dossiers médicaux des sujets inclus et au logiciel « Sillage ».

La population de l'étude correspondait aux patients atteints de FPI ou de PINS fibrosante idiopathique, suivis en hospitalisation de jour dans le service de Pneumologie Immunologie et Allergologie de l'hôpital Calmette au CHRU de Lille entre 2001 et 2017. Pour être inclus, ces patients devaient avoir bénéficié d'EFR, d'EFX et d'un TM6 avec un intervalle de moins de 6 mois. Les données de l'échographie cardiaque transthoracique (ETT) étaient également renseignées lorsque celle-ci avait été réalisée dans les 6 mois. Les patients étaient inclus quel que soit l'avancée de la PID mais devaient présenter une dyspnée à la fin du TM6. Dans les cas où ils avaient bénéficié du bilan respiratoire à plusieurs reprises, seules les données du premier bilan étaient utilisées.

Le recueil des données a été réalisé avec l'accord du Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle (C.E.P.R.O) de la Société Française de Pneumologie (CEPRO 2012 009) permettant l'analyse rétrospective des données de maladies pulmonaires rares.

B. Données recueillies

1. Terrain, traitement et dyspnée

Etaient recueillis les données concernant :

- le sexe, l'âge, l'IMC
- le tabagisme avec estimation du nombre de paquets-années
- le diagnostic : FPI ou PINS fibrosante idiopathique
- le traitement :
 - corticoïdes oraux avec leur dose en milligrammes
 - immunosuppresseurs : imurel, cellcept, méthotrexate
 - traitements anti-fibrotiques : nintedanib, pirfenidone
- le délai entre le diagnostic initial et la date de réalisation des examens en mois
- la dyspnée selon le questionnaire modifié du Medical Research Council (mMRC) :
 - Stade 0 : très légère : la dyspnée apparaît pour un effort important
 - Stade 1 : légère : la dyspnée apparaît à la marche rapide en terrain plat ou en côte légère
 - Stade 2 : modérée : la dyspnée apparaît plus rapidement que pour quelqu'un du même âge sur terrain plat
 - Stade 3 : sévère : le périmètre de marche est inférieur à 100 mètres obligeant le patient à s'arrêter après quelques minutes de marche
 - Stade 4 : très sévère : la dyspnée apparaît au repos ou au moindre effort

2. Explorations fonctionnelles respiratoires de repos

Tous les patients ont bénéficié d'EFR de repos complètes réalisées selon les recommandations ATS/ERS (25–27). Ils avaient une spirométrie avec mesure de la capacité vitale forcée (CVF), du volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS) et du rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF). Ils avaient également une pléthysmographie avec mesure de la capacité pulmonaire totale (CPT), de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), du volume résiduel (VR), du rapport VR/CPT, de la capacité inspiratoire (CI), de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et du KCO (=DLCO/volume alvéolaire). Les résultats étaient présentés en pourcentage de la valeur théorique (établie en fonction du sexe, de l'âge et de la taille) (28).

3. Test de marche de 6 minutes

Le TM6 était réalisé en air ambiant selon les recommandations internationales (20). L'objectif du test était de « marcher le plus vite et le plus loin possible en 6 minutes ». Le patient respectait une période de repos de 6 minutes avant le test puis marchait dans un couloir long de 30 mètres. Il pouvait marquer des pauses. Les paramètres recueillis étaient la distance parcourue, la saturation en oxygène au repos, le nadir de saturation (saturation la plus basse pendant le TM6) et le delta de saturation qui correspondait à la différence entre la saturation initiale et le nadir de saturation. Une désaturation supérieure à 4% était considérée comme significative.

La dyspnée et la fatigue des membres inférieurs à la fin du TM6 étaient évaluées par l'intermédiaire d'une échelle de dyspnée nommée Borg permettant de coter chaque symptôme entre 0 et 10 (**Annexe 1**) (29).

4. Epreuve fonctionnelle à l'exercice (EFX)

L'EFX était réalisée dans le service des Explorations fonctionnelles respiratoires du CHRU de Lille selon les recommandations internationales (30). Il s'agissait d'une épreuve triangulaire, réalisée sur cycloergomètre, comprenant une phase d'échauffement de 3 minutes suivie d'un exercice incrémental en rampe de 10 à 15 watt/minute (défini selon le handicap du patient et la puissance attendue pour une durée d'exercice d'environ 10 minutes) puis d'une période de repos de 3 minutes. Immédiatement après l'EFX, les patients étaient interrogés sur la dyspnée et la douleur des membres inférieurs au moyen de l'échelle de Borg.

Le monitoring comprenait la mesure des volumes expirés à la bouche (ventilation minute = VE) par pneumotachographe avec analyse des gaz expirés (oxygène (VO₂) et dioxyde de carbone (VCO₂)), de la saturation transcutanée en oxygène (SpO₂) et de l'électrocardiogramme (ECG) 12 dérivations. Chaque patient bénéficiait également d'une gazométrie artérielle par ponction radiale avec mesure de la lactatémie au repos et au pic de l'exercice.

S'il était identifiable, le seuil ventilatoire (SV) pouvait être déterminé par 2 méthodes :

- La méthode des équivalents : lorsque VE/VO₂ augmente alors que VE/VCO₂ reste stable
- La méthode des pentes : lorsque les pentes de VE et de VCO₂ deviennent plus élevées que celle de VO₂.

Pour chaque patient, l'EFX était interprétable (VO₂ en adéquation avec la charge développée) et maximale (21,31,32). Les valeurs théoriques utilisées étaient celles retenues par l'ATS, proposées par Hansen en 1984 (33). Il existait une diminution de l'aptitude aérobie lorsque VO_{2,pic} était inférieure à 84% de la valeur théorique.

- Réponse ventilatoire

La ventilation minute attendue au seuil ventilatoire était calculée selon la formule suivante : $VE_{SV} (L/min) = 5 + 21,8 \times VO_2$.

La réserve ventilatoire (RV) était calculée selon l'équation : $RV = VMM - VE_{pic} / VMM$ où VMM (ventilation minute maximale théorique) = $VE_{MS} \times 35$. On considérait qu'il existait une limitation ventilatoire en cas d'épuisement des réserves ventilatoires ($RV < 15\%$).

L'hyperventilation était définie comme excessive :

- si l'équivalent en O₂ (VE/VO_2) au SV était supérieur à 30
- si $VE/VO_{2_{pic}}$ était supérieur à 35

L'hyperventilation était définie comme disproportionnée :

- si $VE/VO_{2_{SV}}$ était supérieur à 40
- si $VE/VO_{2_{pic}}$ était supérieur à 50

- Echanges gazeux

Le gradient alvéolo-artériel en O₂ était calculé selon l'équation des gaz alvéolaires :

$$P(A-a)O_2 = FiO_2 \times (P_B - 47) - PACO_2/RER + FiO_2 \times (1-R) \times PACO_2/RER - PaO_2$$

où FiO_2 était la fraction inspirée en O₂, P_B la pression barométrique, $PACO_2$ la pression partielle alvéolaire en CO₂ considérée équivalente à la $PaCO_2$, RER le quotient respiratoire.

Une estimation de la valeur théorique du gradient alvéolo-artériel en O₂ a été proposée par Cooper en 2001 (34):

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

Une valeur de gradient alvéolo-artériel en O₂ supérieur à 35 au pic de l'exercice était considérée comme anormale (30). Elle traduisait principalement une altération de la diffusion alvéolo-capillaire ou une anomalie du rapport ventilation-perfusion.

L'espace mort (VD/VT) était calculé selon l'équation de Bohr :

$$VD/VT = (PaCO_2 - P_{E}CO_2) / PaCO_2$$

où P_ECO₂ représentait la pression partielle moyenne expirée en CO₂.

La valeur maximale de VD/VT pouvait être estimée par la formule suivante :

$$VD/VT = 0,40 \times \text{âge (années)}$$

On concluait à une anomalie de l'espace mort si celui-ci augmentait ou ne diminuait pas au cours de l'exercice, notamment en l'absence de tachypnée excessive. Il fallait alors rechercher une anomalie vasculaire et notamment une hypertension pulmonaire.

- Réponse cardio-circulatoire

La fréquence cardiaque maximale théorique (FMT) était calculée selon la formule :

$$FMT \text{ (battements/min)} = 210 - (0,65 \times \text{âge (années)})$$

Le pouls d'oxygène (VO₂/FC) reflétait le volume d'éjection systolique et la différence artério-veineuse en O₂ (31). Il était considéré comme abaissé lorsqu'il était inférieur à 70%.

- Déconditionnement musculaire

La présence d'un déconditionnement musculaire était évoquée en cas de :

- douleur des membres inférieurs motivant l'arrêt de l'EFX avec score de Borg pour les membres inférieurs > 7 et/ou Borg membres inférieurs > Borg dyspnée
- augmentation disproportionnée de la lactatémie au pic par rapport à l'effort réalisé
- réponse hyperkinétique = ΔFC (battements/min) / ΔVO_2 (L/min) > 50
- seuil ventilatoire précoce : $VO_{2SV} < 40\%$ de la VO_{2pic}

5. Echographie cardiaque transthoracique (ETT)

L'échocardiographie évaluait principalement la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG ; considérée comme anormale lorsqu'elle était inférieure à 45%) ainsi que la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) estimée à partir du flux de régurgitation tricuspide selon l'équation : $PAPs = 4 v^2 + POD$, v étant le pic de vitesse du flux de régurgitation tricuspide (mètre/seconde) et POD (mmHg) la pression auriculaire droite. Une hypertension artérielle pulmonaire était suspectée lorsque la PAPs était supérieure à 35mmHg (35).

C. Statistiques

Les caractéristiques – de la maladie, démographiques, et fonctionnelles – de la population ont été décrites à l'aide de la moyenne (écart-type), ou de la médiane (intervalle interquartile) en cas de distribution non normale pour les variables quantitatives, et de l'effectif (pourcentage) pour les variables qualitatives.

Afin de quantifier le degré de corrélation entre, d'une part la dyspnée à l'issue du TM6 mesurée par l'échelle de Borg et VO_{2pic} , et d'autre part les autres paramètres fonctionnels, des coefficients de corrélation de Pearson (intervalle de confiance à 95 %) ont été calculés. Au préalable, des courbes de régression polynomiale de type LOWESS ont été tracées afin de vérifier la linéarité de la relation entre deux variables. Les niveaux de corrélation ont été représentés graphiquement à l'aide d'un corrélogramme. De plus, des modèles de régression linéaire univariée ont été réalisés, les coefficients béta (intervalle de confiance à 95 %) correspondant à la modification de l'échelle de dyspnée de Borg (en points) ou la modification de VO_{2pic} (en pourcentage) pour une augmentation d'une unité du paramètre fonctionnel.

Deux modèles de régression linéaire multiple ont été construits. Les variables à expliquer étaient la dyspnée à l'issue du TM6 mesurée par l'échelle de Borg et VO_{2pic} . Afin de sélectionner les paramètres fonctionnels explicatifs à introduire dans ces modèles, une sélection experte a été réalisée : paramètres les plus corrélés dans les analyses univariées, peu corrélés entre eux, et pouvant explorer les différents versants de la dyspnée d'effort et de la diminution de l'aptitude aérobie (anomalies de la fonction ventilatoire (CVF, équivalent en O_2), des échanges gazeux (gradient alvéolo-artériel en O_2), cardio-vasculaires (pouls d' O_2), et de la dysfonction musculaire périphérique (lactatémie, fatigue des membres inférieurs)).

De plus, les modèles ont été ajustés sur les variables explicatives suivantes, sélectionnées *à priori* : diagnostic, délai entre le diagnostic et l'inclusion, traitement, âge, sexe, taille et BMI. Nous nous sommes assurés que le nombre de variables introduites dans les modèles était suffisant par rapport au nombre de patients (plus de cinq patients pour une variable). Enfin, des diagnostics de régression ont été effectués.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 3.3.3), grâce aux packages « Hmisc » et « corrplot ». Le seuil de significativité statistique était fixé à $p < 0.05$.

Résultats

A. Analyse descriptive

Le recueil de données rétrospectif a permis de retenir 90 patients ayant une PID fibrosante idiopathique, une dyspnée au TM6 et ayant bénéficié des examens requis (EFR, TM6 et EFX) dans un délai de moins de 6 mois.

Il y avait 81% d'hommes et la moyenne d'âge était de 65 ± 8 ans. Il existait une prédominance de patients ayant une FPI (66%) contre 34% de PINS fibrosante idiopathique. Le délai médian entre le diagnostic de la PID et le bilan réalisé était de 4 mois (IQR :11). La dyspnée évaluée sur l'échelle mMRC était de $1,6 \pm 1$ en moyenne et seuls 8 patients (9%) avaient une dyspnée mMRC 0.

32 patients (36%) avaient déjà bénéficié d'un traitement de leur PID et la corticothérapie avait été administrée chez 23 patients. Parmi les traitements anti-fibrotiques, seule la pirfenidone avait été prescrite pour 4 patients (**Tableau 1**).

Aux EFR, les volumes étaient globalement diminués en faveur d'un trouble ventilatoire restrictif avec une CPT moyenne à $73,9 \pm 14,6\%$ de la valeur théorique et une CVF à $81,1 \pm 18,2\%$. Il n'y avait pas d'obstruction (rapport de Tiffeneau moyen à $81,4 \pm 5,6\%$). La DLCO était sévèrement altérée ($47,6 \pm 15,6\%$) alors que le KCO était légèrement diminué ($74,7 \pm 17,8\%$) (**Tableau 2**).

Au TM6, la distance parcourue moyenne était de 426 ± 92 mètres. Le nadir de saturation était à $88,7 \pm 5,2$ % avec un delta de saturation moyen à $7,1 \pm 4,8$ % témoignant d'une désaturation significative. La dyspnée évaluée sur l'échelle de Borg à la fin du TM6 était en moyenne à $3,8 \pm 1,9$ sur 10. Le Borg évaluant les membres inférieurs était plus bas à $1,8 \pm 2,1$ sur 10 (**Tableau 2**).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques, PID et traitements

Caractéristiques	n	valeurs
homme, n (%)	90	73 (81)
âge (années)	90	65 ± 8
IMC (kg/m ²)	90	$29 \pm 4,6$
tabagisme, n(%)	90	52 (58)
tabagisme : nombre de PA	52	29 ± 21
PIC, n (%)	90	59 (66)
PINS, n (%)	90	31 (34)
délai entre diagnostic et bilan (mois)	90	4 [11]
dyspnée mMRC	90	$1,6 \pm 1$
traitement, n (%)	90	32 (36)
prednisone, n (%)	90	23 (26)
dose prednisone (mg)	23	$24,1 \pm 21,7$
imurel, n (%)	90	9 (10)
cellcept, n (%)	90	2 (2)
méthotrexate, n (%)	90	1 (1)
nintedanib, n (%)	90	0
pirfenidone, n (%)	90	4 (4)

Les résultats sont présentés en nombre et pourcentage, moyenne et écart-type sauf pour le délai entre diagnostic et bilan, présenté en médiane et intervalle interquartile.

Tableau 2: EFR et TM6

Caractéristiques	n	valeurs
EFR		
CVF (% de la théorique)	90	81,1 ± 18,2
VEMS (% de la théorique)	90	83,7 ± 18,5
Rapport de Tiffeneau (%)	90	81,4 ± 5,6
CVL (% de la théorique)	90	80,1 ± 17,7
CPT (% de la théorique)	90	73,9 ± 14,6
VR (% de la théorique)	90	70,6 ± 20,8
VR / CPT (%)	90	90,7 ± 15,1
CI (% de la théorique)	89	78,6 ± 22
DLCO (% de la théorique)	89	47,6 ± 15,6
KCO (% de la théorique)	89	74,7 ± 17,8
TM6		
distance (mètres)	90	426 ± 92
SpO2 initiale (%)	90	95,8 ± 1,3
nadir de saturation (%)	90	88,7 ± 5,2
Δ saturation (%)	90	7,1 ± 4,8
Borg dyspnée	90	3,8 ± 1,9
Borg membres inférieurs	90	1,8 ± 2,1

Les résultats sont présentés en moyenne et écart type.

A l'EFX, on retrouvait une diminution de l'aptitude aérobie (VO_{2pic} à $16,1 \pm 3,5$ ml/kg/min soit $68,5 \pm 15,9\%$ de la théorique). Les réserves ventilatoires n'étaient pas amputées ($25,4 \pm 19,4 \%$) mais il existait une hyperventilation avec un VE/VO_2 à $40,9 \pm 10,2$ au seuil ventilatoire et à $50,2 \pm 12,7$ au pic. Le mode ventilatoire était normal, en moyenne. Le gradient alvéolo-artériel en O_2 était élevé au pic à $53,4 \pm 15,3$ mmHg et le rapport VD/VT restait élevé au cours de l'effort en passant de $0,39 \pm 0,1$ au repos à $0,4 \pm 0,1$ au pic.

Le rapport VO_2/FC était normal à $80,6 \pm 20,4 \%$ et le rapport $\Delta FC/\Delta VO_2$ était à $51,4 \pm 24,7\%$. La dyspnée et la fatigue des membres inférieurs obtenaient des scores plus importants sur l'échelle de Borg que lors du TM6 (dyspnée : $4,9 \pm 2$ sur 10 ; membres inférieurs : $4 \pm 2,2$ sur 10) (**Tableau 3**).

Tableau 3 : données de l'EFX

Caractéristiques	n	valeurs
VO2 pic (% de la théorique)	90	68,5 ± 15,9
VO2 spécifique pic (ml/kg/min)	90	16,1 ± 3,5
puissance pic (watt)	90	86,2 ± 27,9
puissance pic (% de la théorique)	90	64,8 ± 23,3
VO2 SV (ml/kg/min)	81	11,9 ± 2,9
VO2 SV/VO2 pic (%)	81	73,5 ± 9,1
réserves ventilatoires pic (%)	90	25,4 ± 19,4
Eq O2 SV	81	40,9 ± 10,2
Eq O2 pic	90	50,2 ± 12,7
VE pic (L/min)	90	65,9 ± 17
VT repos (L)	90	0,74 ± 0,2
VT pic (L)	90	1,5 ± 0,4
VT pic / CVF (%)	90	53,9 ± 6,8
FR repos (cycles par minute)	90	22,3 ± 5,3
FR pic (cycles par minute)	90	42,3 ± 9,6
PaO2 repos (mmHg)	89	78,9 ± 10,8
PaO2 pic (mmHg)	89	62,5 ± 14,7
PaCO2 repos (mmHg)	89	37,2 ± 3,5
PaCO2 pic (mmHg)	89	36,4 ± 4,2
lactate pic (mmol/l)	88	5,5 ± 1,8
P(A-a)O2 repos (mmHg)	89	27,2 ± 11,8
P(A-a)O2 pic (mmHg)	89	53,4 ± 15,3
VD/VT repos	89	0,39 ± 0,1
VD/VT pic	89	0,4 ± 0,1
FC pic (% de la théorique)	90	84 ± 13,3
pouls O2 pic (% de la théorique)	89	80,6 ± 20,4
$\Delta FC/\Delta VO_2$ pic (%)	90	51,4 ± 24,7
Borg dyspnée	82	4,9 ± 2
Borg membres inférieurs	82	4 ± 2,2

Les résultats sont présentés en moyenne et écart type.

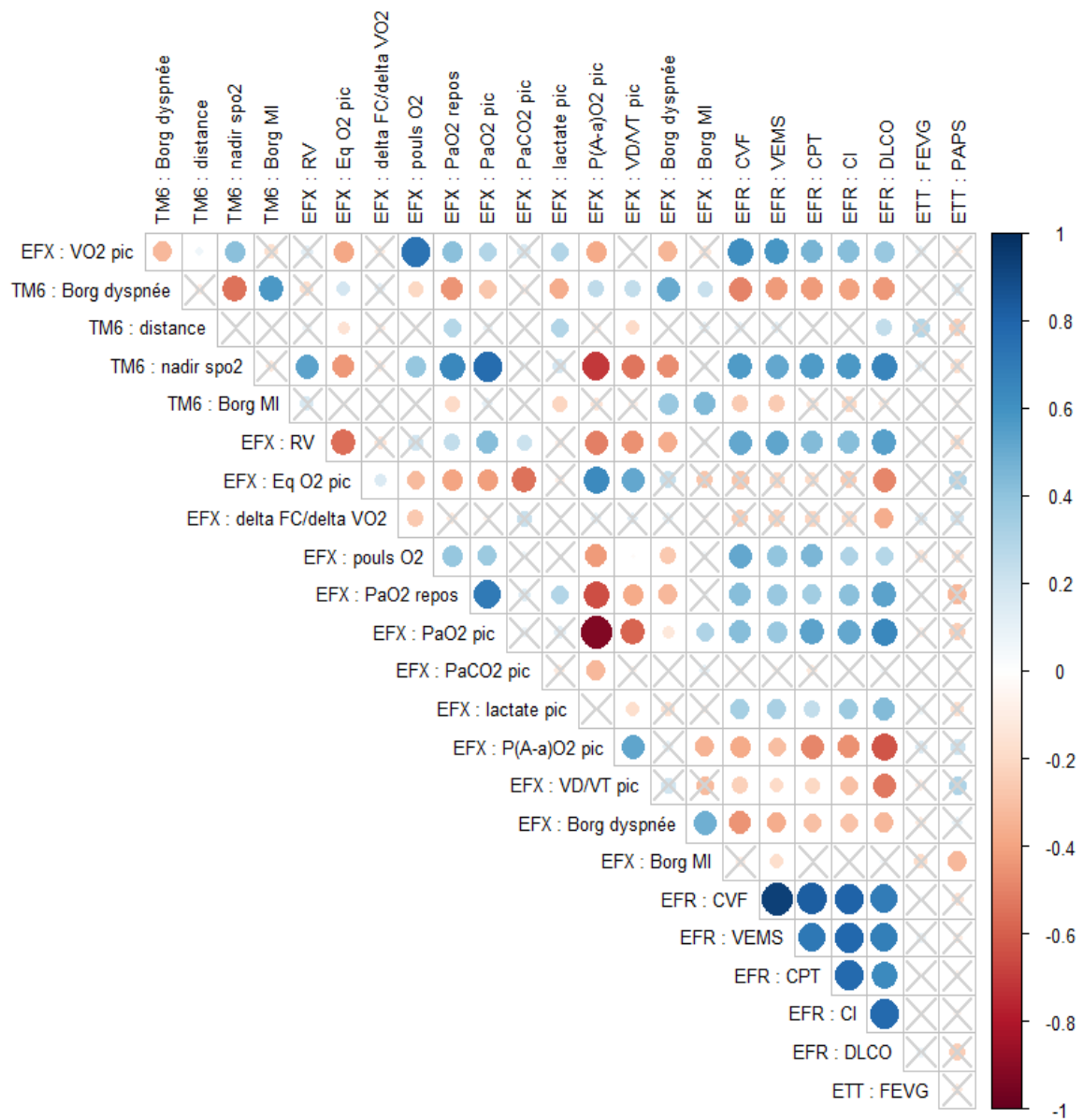
Pour les 69 patients ayant bénéficié d'une échographie cardiaque, la FEVG était normale à $60,5 \pm 5,8$ % en moyenne. La PAP_s était à la limite supérieure de la normale à $33 \pm 8,4$ mmHg en moyenne.

B. Corrélations entre les différents paramètres fonctionnels en analyse univariée

Un corrélogramme (**figure 2**) a été réalisé et représente les niveaux de corrélation entre les différents paramètres fonctionnels en analyse univariée. La taille du rond renseigne sur la force de corrélation (plus le rond est grand, plus la corrélation est importante). La couleur bleue est associée à une corrélation positive et la couleur rouge à une corrélation négative. Une croix représente l'absence de corrélation significative.

Sur ce corrélogramme, on peut voir que les paramètres de l'échographie cardiaque (FEVG et PAP_S) n'étaient pas corrélés aux différentes variables des EFR, du TM6 et de l'EFX. La PaO₂ au pic, le nadir de saturation au TM6, la DLCO et le gradient alvéolo-artériel en O₂ étaient fortement corrélés entre eux. Les paramètres des EFR étaient fortement corrélés entre eux.

Figure 2 : Corrélogramme



C. Corrélations entre la dyspnée au TM6 et les autres paramètres

1. Analyse univariée

Les corrélations significatives en analyse univariée sont présentées dans le **tableau 4** et l'ensemble des corrélations recherchées pour expliquer la dyspnée au TM6 se trouve en **annexe 2**.

Les paramètres les plus corrélés avec la dyspnée au TM6 étaient le nadir de SpO₂ au TM6 ($r = -0,52$; $p < 0,001$), le Borg membres inférieurs au TM6 ($r = 0,58$; $p < 0,001$), la CVF ($r = -0,43$; $p < 0,001$), la DLCO ($r = -0,44$; $p < 0,001$), la lactatémie ($r = -0,37$; $p < 0,001$) et VO₂_{pic} ($r = -0,4$; $p < 0,001$). En revanche, il n'était pas retrouvé d'association significative entre la dyspnée au TM6 et les paramètres de l'ETT, les réserves ventilatoires ou encore la distance parcourue au TM6.

2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, les paramètres significativement et indépendamment associés avec la dyspnée au TM6 étaient la fatigue des membres inférieurs sur l'échelle de Borg au TM6 ($\beta = 0,51$ (0,36 ; 0,66) point pour une augmentation d'1 point, $p < 0,001$), la lactatémie au pic ($\beta = -0,24$ (-0,42 ; -0,06) point pour une augmentation d'1 mmol/l, $p = 0,01$), le sexe ($\beta = -1,11$ (-2,08 ; -0,13) point pour les hommes versus les femmes, $p = 0,03$) et l'IMC ($\beta = 0,08$ (0,01 ; 0,15) point pour une augmentation d'1 kg/m², $p = 0,04$). Ce modèle expliquait 62% de la variabilité de la dyspnée au TM6.

A noter qu'il n'y avait pas de corrélation entre la dyspnée au TM6 et VO₂_{pic} en analyse multivariée (**Tableau 5**).

Tableau 4 : analyse univariée : dyspnée au TM6 en fonction des autres paramètres

Caractéristiques	r	β	p	
TM6 : nadir spo2 (pour une augmentation d'1%)	-0,52	-0,19	<0,001	***
TM6 : Δ spo2 (pour une augmentation d'1%)	0,53	0,21	<0,001	***
TM6 : Borg MI (pour une augmentation d'1 point)	0,58	0,51	<0,001	***
EFX : puissance pic (pour une augmentation d'1%)	-0,35	-0,03	0,001	**
EFX : VO2 pic (pour une augmentation d'1%)	-0,4	-0,05	<0,001	***
EFX : VO2 SV (pour une augmentation d'1ml/kg/min)	-0,32	-0,21	0,004	**
EFX : VT pic (pour une augmentation de 0,1L)	-0,4	-0,2	<0,001	***
EFX : FR pic (pour une augmentation d'1 unité/min)	0,27	0,05	0,011	*
EFX : Eq O2 SV (pour une augmentation d'1 unité)	0,34	0,06	0,002	**
EFX : Eq CO2 SV (pour une augmentation d'1%)	0,33	0,07	0,002	**
EFX : Eq O2 pic (pour une augmentation d'1%)	0,27	0,04	0,01	*
EFX : pouls O2 pic (pour une augmentation d'1%)	-0,28	-0,03	0,007	**
EFX : PaO2 repos (pour une augmentation d'1mmHg)	-0,39	-0,07	<0,001	***
EFX : PaO2 pic (pour une augmentation d'1mmHg)	-0,26	-0,03	0,016	*
EFX : lactate pic (pour une augmentation d'1mmol/l)	-0,37	-0,4	<0,001	***
EFX : P(A-a)O2 repos (pour une augmentation d'1mmHg)	0,42	0,07	<0,001	***
EFX : P(A-a)O2 pic (pour une augmentation d'1mmHg)	0,26	0,03	0,015	*
EFX : VD/VT pic (pour une augmentation de 0,1 unité)	0,3	0,6	0,004	**
EFX : Borg dyspnée (pour une augmentation d'1 point)	0,42	0,39	<0,001	***
EFX : Borg MI (pour une augmentation d'1 point)	0,24	0,2	0,032	*
EFR : CVF (pour une augmentation d'1%)	-0,43	-0,04	<0,001	***
EFR : VEMS (pour une augmentation d'1%)	-0,39	-0,04	<0,001	***
EFR : CVL (pour une augmentation d'1%)	-0,42	-0,05	<0,001	***
EFR : CPT (pour une augmentation d'1%)	-0,37	-0,05	<0,001	***
EFR : CI (pour une augmentation d'1%)	-0,35	-0,03	0,001	**
EFR : DLCO (pour une augmentation d'1%)	-0,44	-0,05	<0,001	***
EFR : KCO (pour une augmentation d'1%)	-0,21	-0,02	0,049	*

n = 87

*** : p < 0,001 ; ** : p < 0,01 ; * : p < 0,05

Les données sont présentées en coefficient de corrélation r de Pearson et coefficient β exprimé en point (sur l'échelle de Borg)

Tableau 5 : Analyse multivariée : dyspnée au TM6 en fonction des autres paramètres

Caractéristiques	β	CI 95%	p	
EFR : CVF (pour une augmentation d'1%)	-0,02	(-0,04; 0)	0,1	
EFX : P(A-a)O ₂ pic (pour une augmentation d'1mmHg)	0,02	(-0,01; 0,04)	0,18	
EFX : Eq O ₂ pic (pour une augmentation d'1 unité)	0,02	(-0,01; 0,05)	0,19	
EFX : pouls O ₂ pic (pour une augmentation d'1%)	-0,02	(-0,42; 0)	0,08	
EFX : lactate pic (pour une augmentation d'1 mmol/l)	-0,24	(-0,42; -0,06)	0,01	*
EFX : VO ₂ pic (pour une augmentation d'1%)	0,02	(-0,02; 0,06)	0,37	
TM6 : Borg MI (pour une augmentation d'1 point)	0,51	(0,36; 0,66)	<0,001	***
TM6 : distance (pour une augmentation de 10 mètres)	-0,01	(-0,05; 0,03)	0,67	
diagnostic : PIC (vs PINS)	0,36	(-0,36; 1,08)	0,32	
âge (pour une augmentation d'1 an)	-0,002	(-0,05; 0,04)	0,92	
sexe : homme (vs femme)	-1,11	(-2,08; -0,13)	0,03	*
traitement : oui (vs non)	0,14	(-0,58; 0,85)	0,7	
délai entre diagnostic et bilan (pour une augmentation d'1 mois)	-0,02	(-0,05; 0,02)	0,32	
taille (pour une augmentation d'1 cm)	0,02	(-0,02; 0,06)	0,38	
IMC (pour une augmentation d'1kg/m ²)	0,08	(0,01; 0,15)	0,04	*

n = 87, R² = 0,62

*** : p < 0,001 ; ** : p < 0,01 ; * : p < 0,05

Les données sont présentées en coefficient β exprimé en point (sur l'échelle de Borg)

D. Corrélations entre VO₂_{pic} et les autres paramètres

1. Analyse univariée

Les corrélations significatives en analyse univariée sont présentées dans le **tableau**

6. L'ensemble des corrélations recherchées pour expliquer VO₂_{pic} se trouve en **annexe 3.**

Les paramètres les plus corrélés avec VO₂_{pic} étaient le nadir de SpO₂ au TM6 (r = 0,52 ; p<0,001), la dyspnée selon Borg au TM6 (r = -0,4 ; p<0,001), l'équivalent en O₂ au pic soit VE/VO₂_{pic} (r = -0,45 ; p<0,001), le pouls d'O₂ au pic soit VO₂/FC_{pic} (r = 0,74 ; p<0,001), le gradient alvéolo-artériel en O₂ au pic (r = -0,41 ; p<0,001), la CVF (r = 0,59 ; p<0,001), la DLCO (r = 0,48 ; p<0,001). A noter qu'il n'existait à nouveau aucune corrélation entre VO₂_{pic} et les données de l'échographie cardiaque ni avec l'espace mort.

Tableau 6 : analyse univariée : VO₂pic en fonction des autres paramètres

Caractéristiques	r	β	p	
TM6 : distance (pour une augmentation de 10 mètres)	0,3	0,51	0,005	**
TM6 : nadir spo2 (pour une augmentation d'1%)	0,52	1,6	<0,001	***
TM6 : delta spo2 (pour une augmentation d'1%)	-0,5	-1,66	<0,001	***
TM6 : Borg dyspnée (pour une augmentation d'1 point)	-0,4	-3,41	<0,001	***
EFX : puissance pic (pour une augmentation d'1%)	0,79	0,54	<0,001	***
EFX : VO2 SV (pour une augmentation d'1ml/kg/min)	0,6	3,23	<0,001	***
EFX : VT pic (pour une augmentation de 0,1L)	0,28	1,19	0,007	**
EFX : FR repos (pour une augmentation d'1 unité/min)	-0,25	-0,75	0,017	*
EFX : FR pic (pour une augmentation d'1 unité/min)	-0,26	-0,43	0,014	*
EFX : Eq O2 SV (pour une augmentation d'1 unité)	-0,53	-0,82	<0,001	***
EFX : Eq CO2 SV (pour une augmentation d'1%)	-0,48	-0,86	<0,001	***
EFX : Eq O2 pic (pour une augmentation d'1%)	-0,45	-0,56	<0,001	***
EFX : pouls O2 pic (pour une augmentation d'1%)	0,74	0,55	<0,001	***
EFX : PaO2 repos (pour une augmentation d'1mmHg)	0,44	0,63	<0,001	***
EFX : PaO2 pic (pour une augmentation d'1mmHg)	0,34	0,35	0,001	**
EFX : lactate pic (pour une augmentation d'1mmol/l)	0,29	2,52	0,006	**
EFX : P(A-a)O2 repos (pour une augmentation d'1mmHg)	-0,54	-0,7	<0,001	***
EFX : P(A-a)O2 pic (pour une augmentation d'1mmHg)	-0,41	-0,41	<0,001	***
EFX : Borg dyspnée (pour une augmentation d'1 point)	-0,43	-3,39	<0,001	***
EFR : CVF (pour une augmentation d'1%)	0,59	0,51	<0,001	***
EFR : VEMS (pour une augmentation d'1%)	0,56	0,48	<0,001	***
EFR : CVL (pour une augmentation d'1%)	0,55	0,5	<0,001	***
EFR : CPT (pour une augmentation d'1%)	0,47	0,51	<0,001	***
EFR : VR (pour une augmentation d'1%)	0,21	0,16	0,046	*
EFR : CI (pour une augmentation d'1%)	0,48	0,35	<0,001	***
EFR : DLCO (pour une augmentation d'1%)	0,48	0,49	<0,001	***
EFR : KCO (pour une augmentation d'1%)	0,21	0,19	0,046	*

n = 87

*** : p < 0,001 ; ** : p < 0,01 ; * : p < 0,05

Les données sont présentées en coefficient de corrélation r de Pearson et coefficient β exprimé en pourcentage de la théorique

2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, les paramètres significativement et indépendamment associés à VO₂pic étaient VO₂/FC_{pic} (β = 0,36 (0,24; 0,47) % pour une augmentation d'1%, p<0,001), VE/VO₂pic (β = -0,31 (-0,5; -0,13) % pour une augmentation d'1 unité, p=0,001), la CVF (β = 0,15 (0,02; 0,28) % pour une augmentation d'1%, p=0,03), la lactatémie au pic (β = 1,28 (0,17; 2,39) % pour une augmentation d'1 mmol/l, p=0,02),

la distance parcourue au TM6 ($\beta = 0,03$ (0; 0,05) % pour une augmentation d'1 mètre, $p=0,03$), la fatigue des membres inférieurs (Borg) au TM6 ($\beta = -1,26$ (-2,41; -0,1) % pour une augmentation d'1 point, $p=0,03$), la taille ($\beta = -0,32$ (-0,57; -0,07) % pour une augmentation d'1 cm, $p=0,01$) et l'IMC ($\beta = -0,48$ (-0,09; -0,03) % pour une augmentation d'1 kg/m², $p=0,04$). Ce modèle expliquait 77% de la variabilité de VO_{2pic} en pourcentage de la théorique (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Analyse multivariée : VO_{2pic} en fonction des autres paramètres

Caractéristiques	β	CI 95%	p	
EFR : CVF (pour une augmentation d'1%)	0,15	(0,02; 0,28)	0,03	*
EFX : P(A-a)O ₂ pic (pour une augmentation d'1mmHg)	0,04	(-0,11; 0,19)	0,59	
EFX : Eq O ₂ pic (pour une augmentation d'1 unité)	-0,31	(-0,50; -0,13)	0,001	**
EFX : pouls O ₂ pic (pour une augmentation d'1%)	0,36	(0,24; 0,47)	<0,001	***
EFX : lactate pic (pour une augmentation d'1 mmol/l)	1,28	(0,17; 2,39)	0,02	*
TM6 : distance (pour une augmentation de 10 mètres)	0,28	(0,04; 0,52)	0,03	*
TM6 : Borg MI (pour une augmentation d'1 point)	-1,26	(-2,41; -0,1)	0,03	*
TM6 : Borg dyspnée (pour une augmentation d'1 point)	0,65	(-0,8; 2,1)	0,37	
diagnostic : PIC (vs PINS)	-1,52	(-5,97; 2,93)	0,5	
âge (pour une augmentation d'1 an)	0,2	(-0,06; 0,47)	0,13	
sexe : homme (vs femme)	-1,71	(-7,92; 4,49)	0,58	
traitement : oui (vs non)	-0,44	(-4,83; 3,95)	0,84	
délai entre diagnostic et bilan (pour une augmentation d'1 mois)	-0,09	(-0,39; 0,11)	0,39	
taille (pour une augmentation d'1 cm)	-0,32	(-0,57; -0,07)	0,01	*
IMC (pour une augmentation d'1kg/m ²)	-0,48	(-0,09; -0,03)	0,04	*

$n = 87$, $R^2 = 0,77$

*** : $p < 0,001$; ** : $p < 0,01$; * : $p < 0,05$

Les données sont présentées en coefficient β exprimé en pourcentage de la théorique

Discussion

Notre étude avait pour objectif d'identifier les facteurs associés à la dyspnée au TM6 et à l'aptitude aérobie dans une population de 90 patients ayant une PID fibrosante idiopathique.

Nos principaux résultats sont les suivants :

- Les déterminants physiologiques expliquant la dyspnée et l'aptitude aérobie ne sont pas identiques et ces deux paramètres ne sont pas corrélés entre eux.
- Il existe une association significative et indépendante entre la dyspnée au TM6 (Borg) et la fatigue des membres inférieurs au TM6, la lactatémie au pic à l'EFX, le sexe et l'IMC. Ces 4 variables expliquent 62% de la dyspnée au TM6.
- Il existe une association significative et indépendante entre $VO_{2\text{pic}}$ (%) et l'équivalent en O₂ au pic, le pouls d'O₂ au pic, la CVF, la lactatémie au pic, la distance parcourue au TM6, la fatigue des membres inférieurs au TM6, la taille et l'IMC. $VO_{2\text{pic}}$ est expliqué à 77% dans ce modèle.

A notre connaissance, cette étude est la seule ayant évalué les déterminants physiologiques de la dyspnée au TM6 en ayant intégré les données des EFR, du TM6, de l'EFX et de l'ETT. Il s'agit également de la première étude ayant recherché les déterminants physiologiques de la dyspnée au TM6 et de l'aptitude aérobie dans une même population.

Les seuls paramètres communs expliquant la dyspnée ainsi que l'aptitude aérobie étaient la lactatémie, la fatigue des membres inférieurs au TM6 et l'IMC.

Depuis quelques années, la dysfonction des muscles périphériques et le déconditionnement apparaissent comme étant d'importants facteurs contribuant à la limitation à l'exercice dans les PID, comme cela a déjà été démontré dans la BPCO (36). Dans 2 études évaluant des patients ayant une FPI, on retrouvait une diminution de la force du quadriceps (mesurée à 65 % de la valeur prédite) et de l'endurance (37,38). On retrouvait aussi une corrélation entre la force du quadriceps et VO_{2pic} confirmant que la dysfonction musculaire pouvait entraîner une limitation à l'exercice (37). Par ailleurs, Morino *et al.* ont évalué la dyspnée au TM6 chez 14 FPI et ont retrouvé une corrélation avec la fatigue des membres inférieurs sur l'échelle de Borg (39).

Young a décrit en 1983 la spirale du déconditionnement (ou cercle vicieux de la dyspnée) (40) : la dyspnée, provoquée par la maladie respiratoire induit une sédentarisation qui entraîne une diminution du nombre de fibres musculaires oxydatives (de type 1). Le système aérobie lactique (fibres de type 2) prend alors le relai et entraîne une libération précoce et accrue d'acide lactique. Cette augmentation du taux de lactate sanguin est associée (sans que l'on puisse affirmer qu'elle en soit la cause) à une hyperventilation pouvant favoriser une majoration de la dyspnée. Par ailleurs, l'augmentation du nombre de fibres musculaires de type 2 (dites rapides) ne permet pas de réaliser un effort prolongé et la puissance maximale à l'exercice est donc plus basse.

Il faut également souligner que la corticothérapie peut également entraîner une myopathie des muscles périphériques et respiratoires, responsable d'une majoration de dyspnée.

Ces mécanismes physiopathologiques nous permettent donc d'expliquer que l'élévation de la lactatémie et du score de Borg pour la fatigue des membres inférieurs pourraient expliquer en partie une majoration de la dyspnée et une diminution de VO_{2pic} . On remarquera aussi que nos patients étaient davantage gênés par une dyspnée que par une fatigue des membres inférieurs au TM6 (Borg dyspnée à $3,8 \pm 1,9$ versus Borg membres inférieurs à $1,8 \pm 2,1$) suggérant que la dyspnée ne peut être uniquement expliquée par une atteinte musculaire périphérique.

Par ailleurs, nos résultats suggèrent que les patients obèses seraient plus essoufflés à l'effort et auraient une diminution de l'aptitude aérobie. Une seule étude a montré une faible corrélation entre la dyspnée (évaluée grâce au score BDI) et l'IMC (41). L'excès de poids pourrait être responsable d'une augmentation du travail respiratoire qui entrainerait alors une majoration de dyspnée. Dans la BPCO, les études sont contradictoires et retrouvent une dyspnée identique chez les obèses et les non obèses. En effet, les obèses auraient moins de phénomènes d'hyperinflation dynamique ce qui contrecarrerait l'augmentation du travail respiratoire (42). Les études ont par contre prouvé qu'un IMC élevé était associé à une meilleure survie chez les patients ayant une BPCO et chez ceux ayant une FPI (43).

Le fait d'être de sexe masculin était associé à une dyspnée moins importante. Han *et al.* ont montré que la dyspnée évaluée sur l'échelle mMRC était plus importante chez les femmes que chez les hommes dans la FPI. Il existait par ailleurs chez les femmes une moins bonne qualité de vie (44) et les mêmes résultats ont été retrouvés dans la BPCO (45). Il était suggéré que les femmes seraient plus sensibilisées à présenter des sensations somatiques néfastes comme la dyspnée. Elles seraient également plus

sujettes à présenter une anxiété ou une dépression ce qui pourrait augmenter la composante émotionnelle de la dyspnée (46).

La dyspnée au TM6 n'était pas corrélée aux paramètres fonctionnels tels que le CVF, l'équivalent en O₂, le pouls d'O₂ ou le gradient alvéolo-artériel en O₂ lors de l'analyse multivariée dans notre étude. Nos résultats montrent que l'intensité de la dyspnée au TM6 n'est pas linéaire en fonction du degré de sévérité de la maladie jugé sur les paramètres de la fonction respiratoire de repos ou d'effort. Aucune étude n'a montré de corrélations entre la dyspnée et les valeurs de l'EFX en analyse multivariée. Certaines études avaient retrouvé quelques corrélations entre la dyspnée et d'autres paramètres fonctionnels : association entre dyspnée au TM6 (Borg) et CVL dans la FPI (39) ou entre dyspnée au TM6 (Borg) et DLCO dans des PID diverses (47). La dyspnée sur l'échelle mMRC était également corrélée avec la DLCO chez des patients ayant une FPI (19). Manali *et al.* avaient trouvé plusieurs corrélations en univarié entre la dyspnée sur l'échelle mMRC et les paramètres du TM6 et de l'EFX chez des patients ayant une FPI. Cependant, en analyse multivariée, on retrouvait uniquement une corrélation avec la distance parcourue au TM6 (48). Nishiyama *et al.* avaient trouvé une unique corrélation entre la dyspnée au TM6 et la désaturation à l'effort en 2006 (49). Cependant en 2013, ils ont montré que la désaturation à l'effort n'était pas un déterminant majeur de la dyspnée puisque l'apport d'oxygène pendant le TM6 (versus un apport d'air) n'entraînait pas de diminution de la dyspnée chez des patients atteints de FPI (50). On remarquait aussi dans cette étude que la dyspnée au TM6 évaluée sur l'échelle de Borg était très variable (de 0,5 à 10) selon les patients alors qu'ils étaient tous comparables sur le plan fonctionnel (50).

D'autres paramètres doivent probablement entrer en jeu pour expliquer la dyspnée tels que la présence d'une anxiété ou d'une dépression. Selon les études, environ 30% des FPI présentent une dépression, 20% ont une anxiété et ces 2 pathologies sont associées à la dyspnée (mMRC et BDI) dans la plupart des cas (41,51–53).

D'autre part, il a été montré que la dyspnée au repos et à l'effort était améliorée par la réalisation d'une réhabilitation respiratoire dans les PID, alors que les paramètres fonctionnels de repos et d'effort n'étaient pas modifiés (54–57). Ceci est probablement lié au fait que les patients bénéficient en réhabilitation respiratoire d'une prise en charge globale avec un réentraînement à l'effort permettant de limiter les effets du déconditionnement, une prise en charge psychologique afin de limiter l'anxiété et la dépression et une éducation thérapeutique pour leur apprendre à mieux connaître leur pathologie respiratoire.

Dans notre étude, la dyspnée au TM6 était modérée, cotée en moyenne à $3,8 \pm 1,9$ sur 10 alors qu'à l'EFX, le Borg dyspnée était à $4,9 \pm 2$. Cet écart avait déjà été retrouvé dans l'étude de Manali *et al.* (48) et peut s'expliquer par le fait que le TM6 est un test sous maximal par rapport à l'EFX (58). Nous avons choisi d'évaluer le Borg dyspnée au TM6 car ce test permet d'évaluer la dyspnée au cours d'efforts plus physiologiques que lors de l'EFX et pouvant être réalisés dans la vie quotidienne. Les études ont d'ailleurs prouvé que le Borg dyspnée était reproductible lors de l'EFX et du TM6 (59). Par ailleurs, on peut remarquer que la dyspnée n'est pas équivalente selon les différentes pathologies respiratoires : Nishiyama *et al.* ont montré que les patients ayant une FPI avaient une dyspnée au TM6 moins importante alors qu'ils désaturaient plus à l'effort par rapport aux patients atteints de BPCO (49).

Dans notre étude, la dyspnée au TM6 était corrélée avec VO_{2pic} uniquement en analyse univariée ($r = -0,4$; $p < 0,001$) et les déterminants physiologiques expliquant la dyspnée et l'aptitude aérobie étaient différents. Ceci montre que la dyspnée est une perception multifactorielle et subjective représentant le ressenti du patient et qu'il s'agit d'une notion différente de la mesure objective de l'aptitude aérobie, même si chacun de ces paramètres participe à l'altération de la qualité de vie chez les patients atteints de PID. Nos résultats étaient concordants avec l'étude de Manali *et al.* où une corrélation a été retrouvée entre la dyspnée sur l'échelle mMRC et VO_{2pic} . Comme dans notre étude, il s'agissait d'une corrélation uniquement présente en analyse univariée.

VO_{2pic} représente de façon objective la capacité fonctionnelle de travail. Une altération de VO_{2pic} peut être liée à de multiples facteurs limitants, intriqués et souvent liés à une déficience fonctionnelle et/ou à la perception excessive d'un symptôme. Dans notre étude, VO_{2pic} était expliqué à 77% par de multiples facteurs. La lactatémie et la fatigue des membres inférieurs étaient associés à VO_{2pic} dans le cadre de la dysfonction musculaire périphérique comme cela a déjà été expliqué.

Dans notre étude, le pouls d'oxygène était fortement corrélé à VO_{2pic} .

VO_2/FC est une grandeur qui exprime la quantité d'oxygène consommée, rapportée à chaque battement cardiaque. Selon l'équation de Fick ($VO_2/FC = VES \times D(a-v)O_2$), une diminution du pouls d'oxygène peut être liée à une altération du volume d'éjection systolique (VES) avec notamment des anomalies du remplissage ventriculaire ou de l'inotropisme cardiaque. Elle peut également être liée à une altération du transport périphérique de l'oxygène et/ou de la capacité d'extraction périphérique de l'oxygène

par l'intermédiaire d'une diminution de la différence artério-veineuse en oxygène ($D(a-v)O_2$). Différentes pathologies et mécanismes peuvent être responsables de cette « limitation périphérique » comme l'anémie, le déconditionnement physique, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) ou l'utilisation de la corticothérapie (21,60).

Dans cette étude, nous n'avons pas recueilli les antécédents cardiaques et vasculaires, qui peuvent être fréquents chez les patients ayant une PID fibrosante. Néanmoins, les valeurs moyennes de VO_2/FC et de la FEVG étaient normales suggérant que les anomalies cardiaques étaient peu présentes chez nos patients.

La corrélation entre $VO_{2_{pic}}$ et le pouls d'oxygène peut probablement être expliquée en partie par la dysfonction musculaire périphérique (comme pour la lactatémie et la fatigue des membres inférieurs au TM6). On peut également penser que VO_2/FC est corrélé à $VO_{2_{pic}}$ à cause du simple fait que $VO_{2_{pic}}$ est au numérateur du rapport VO_2/FC . Cependant, aucun paramètre n'évalue aussi bien les anomalies circulatoires et cardiaques à l'EFX que le pouls d'oxygène. Comme le suggère nos résultats, Hansen *et al.* avaient trouvé une corrélation plus importante entre $VO_{2_{pic}}$ et les paramètres évaluant les anomalies circulatoires (VO_2/FC , lactate, pente $VO_2/Watt$) qu'avec les paramètres évaluant les anomalies ventilatoires ou les anomalies des échanges gazeux chez des patients ayant une PID (61).

L'équivalent en O_2 ainsi que la CVF étaient également corrélés à $VO_{2_{pic}}$. L'équivalent en O_2 (VE/VO_2) représente le coût ventilatoire à l'exercice et témoigne d'une hyperventilation excessive à l'exercice lorsqu'il est élevé. Il est le meilleur indicateur de la réponse ventilatoire puisque l'augmentation de VE n'influence pas celle de VO_2 , contrairement à VCO_2 . L'hyperventilation excessive présente chez nos patients peut

être liée à plusieurs mécanismes. Elle peut être la conséquence de l'hypoxémie à l'effort ou de l'élévation de l'espace mort d'autant que ces deux valeurs sont corrélées avec VE/VO_2 . L'hypothèse d'une hyperventilation dans un contexte de déconditionnement est également possible d'autant que certaines études ont montré que la réhabilitation respiratoire diminuait l'hyperventilation pour un même niveau d'effort (62). La restriction est causée par une diminution du volume et de la compliance pulmonaire entraînant une diminution de l'aptitude aérobie.

Dans la littérature, seuls Nishiyama *et al.* avaient retrouvé une corrélation entre VO_{2pic} et la CV et entre VO_{2pic} et VE/VCO_2 chez des patients ayant une FPI (37). Wallaert *et al.* avaient également montré que la restriction et l'hyperventilation étaient des facteurs à prendre en compte puisqu'ils étaient prédictifs de mortalité dans la FPI (63).

Par ailleurs, dans notre étude, la limitation ventilatoire n'est pas un facteur majeur d'altération de l'aptitude aérobie puisque les réserves ventilatoires ne sont pas amputées ($25,4 \pm 19,4\%$ au pic) et non corrélées à VO_{2pic} . Ces résultats sont comparables aux données de la littérature (5,61).

Dans notre étude, aucun des paramètres évaluant les échanges gazeux à l'effort (gradient alvéolo-artériel en oxygène et espace mort) n'étaient corrélés avec VO_{2pic} en analyse multivariée. Le gradient alvéolo-artériel en O_2 était pourtant très élevé au pic, mesuré à $53,4 \pm 15,3$ mmHg et l'espace mort restait élevé au pic.

On retrouvait uniquement une corrélation en analyse univariée entre VO_{2pic} et la DLCO, le nadir de saturation au TM6, la PaO_2 au pic et le gradient alvéolo-artériel en O_2 au pic et tous ces paramètres étaient également corrélés entre eux. En théorie, ces paramètres sont le reflet des anomalies du rapport ventilation/perfusion et de troubles de la diffusion liés à la destruction du lit capillaire pulmonaire et à

l'épaississement de la membrane alvéolo-artérielle. La littérature est assez pauvre mais aucune étude n'a montré d'association entre $VO_{2_{pic}}$ et le gradient alvéolo-artériel en O₂ dans la FPI et seules quelques études ont montré une corrélation entre la DLCO et $VO_{2_{pic}}$ en analyse univariée (64,65).

Dans les PID fibrosantes, les anomalies de l'espace mort reflètent principalement un problème vasculaire à type d'hypertension pulmonaire (HTP) par le biais d'une destruction des capillaires pulmonaires et d'une vasoconstriction des artères pulmonaires secondaire à l'hypoxie. Dans notre étude, la PAP_s au repos était en moyenne à $33 \pm 8,4$ mmHg soit à la limite supérieure de la normale et l'espace mort était élevé ce qui est compatible avec une HTP d'exercice (66).

Il n'y avait pas de lien entre espace mort et $VO_{2_{pic}}$, même en analyse univariée et aucune étude n'a d'ailleurs retrouvé d'association entre ces variables dans les PID fibrosantes. Un cas clinique, publié par Botelho *et al.*, portant sur un patient ayant bénéficié d'une thromboendartériectomie dans le cadre d'une HTP post embolique a montré d'une part qu'il existait un lien fort entre espace mort et hyperventilation et d'autre part que $VO_{2_{pic}}$ était peu influencé par l'espace mort élevé. En effet, avant la thromboendartériectomie, le patient présentait une dyspnée importante, une diminution de l'aptitude aérobie et un espace mort élevé responsable d'une hyperventilation majeure. Après traitement, ces paramètres se sont tous fortement améliorés en dehors de $VO_{2_{pic}}$ qui était peu impacté par la normalisation de l'espace mort et la nette réduction de l'hyperventilation (67).

La distance parcourue au TM6 était faiblement corrélée à $VO_{2_{pic}}$ en analyse multivariée. Quelques études avaient retrouvé un résultat similaire (52,59) et Eaton *et al.* avaient même suggéré que le TM6 pourrait remplacer l'EFX dans les PID

fibrosantes devant cette corrélation et la bonne reproductibilité du TM6. Néanmoins, Vainshelboim *et al.* avaient trouvé qu'il existait un certain nombre de patients pour lesquels la distance parcourue au TM6 était normale alors que VO_{2pic} était altéré ce qui rend le TM6 moins sensible et sous maximal par rapport à l'EFX pour détecter une altération de l'aptitude aérobie. Comme VO_{2pic} , la distance parcourue au TM6 est un facteur prédictif de mortalité dans la FPI (68).

Enfin, nous avons retrouvé une corrélation entre VO_{2pic} et la taille et entre VO_{2pic} et l'IMC. Ces corrélations sont assez surprenantes d'autant que VO_{2pic} était exprimé en pourcentage de la valeur théorique. En EFX, les valeurs théoriques sont classiquement estimées en fonction de l'âge, de la taille, du sexe et de l'ethnie (30,33). Cependant, les études ayant établi ces équations sont critiquables et comptent peu de patients. Les extrêmes en terme de caractéristiques anthropométriques ou d'âge sont donc moins représentés dans ces études ce qui entraîne des valeurs théoriques sous-estimées. Dans notre étude, le fait d'être grand et obèse était associé à une diminution de l'aptitude aérobie.

Cette étude apporte de nouvelles données sur la capacité à l'exercice et sur la dyspnée d'effort dans une population de patients atteints de PID fibrosante idiopathique comprenant deux tiers de FPI et un tiers de PINS fibrosante idiopathique. Notre population était composée de 90 patients avec une majorité d'hommes, âgés de 65 ± 8 ans et fumeurs dans 58% des cas ce qui était concordant avec les données de la littérature (5,9). Il s'agissait de patients de sévérité modérée (CVF à $81,1 \pm 18,2$ % et DLCO à $47,6 \pm 15,6$ %) et seulement un tiers des patients bénéficiait d'un traitement

au moment du bilan. Ceci est lié au fait que le bilan a été réalisé soit au diagnostic, soit précocement après le diagnostic (4 mois en médiane).

Les biais liés au caractère rétrospectif de cette étude sont limités grâce à un faible nombre de données manquantes et à une relecture standardisée de toutes les EFX par une seule personne. Les principales données manquantes concernent les données de l'échographie cardiaque qui a tout de même été réalisée chez 77% des patients.

Parmi les autres limites, on retrouve l'absence d'évaluation de l'anxiété et de la dépression et l'absence d'échelle évaluant la dyspnée de manière multidimensionnelle. En effet, différencier la composante sensorielle (sensation liée au stimulus respiratoire) et affective (affect associé à cette sensation) de la dyspnée permet de suspecter les causes de la dyspnée et de pouvoir les traiter (traitement anxiolytique, antidépresseur, opioïdes, réhabilitation respiratoire...).

Par ailleurs, nos patients étaient de sévérité modérée et il est possible que ces données ne soient pas extrapolables aux patients plus sévères.

Conclusion

Les déterminants physiologiques expliquant la dyspnée d'effort et l'aptitude aérobie n'étaient pas identiques et ces deux variables n'étaient pas corrélées entre elles chez des patients ayant une PID fibrosante idiopathique. La dyspnée à l'effort était principalement expliquée par une dysfonction musculaire périphérique alors que l'altération de $VO_{2_{pic}}$ était causée par de multiples facteurs incluant une restriction, une hyperventilation ainsi qu'une dysfonction musculaire périphérique. Les anomalies des échanges gazeux, bien qu'elles existaient, n'étaient pas associées à $VO_{2_{pic}}$.

L'importance du rôle joué par la dysfonction musculaire périphérique sur la dyspnée d'effort et l'altération de l'aptitude aérobie justifie d'envisager une prise en charge plus systématique en réhabilitation respiratoire.

Dans cette étude, l'EFX, couplée aux épreuves fonctionnelles plus classiques, a permis d'expliquer de manière plus précise la dyspnée d'effort et l'altération de $VO_{2_{pic}}$, là où la littérature était assez pauvre.

Bien que l'EFX ne soit actuellement pas recommandé dans l'approche globale des PID, ses apports sont variés en terme de diagnostic, de pronostic et de thérapeutique. Cet examen mériterait d'être réalisée de façon plus systématique.

Références bibliographiques

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jan 15;165(2):277–304.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Sep 15;188(6):733–48.
3. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J [Internet].* 2017 Aug 3 [cited 2018 Apr 2];50(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593362/>
4. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jul 15;192(2):e3-19.
5. 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.* 2011 Mar 15;183(6):788–824.
6. Flaherty K, Thwaite E, Kazerooni E, Gross B, Toews G, Colby T, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax.* 2003 Feb;58(2):143–8.
7. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin JC, et al. [French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. From the National Reference and the Competence centers for rare diseases and the Société de Pneumologie de Langue Française]. *Rev Mal Respir.* 2013 Dec;30(10):879–902.
8. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994 Feb;18(2):136–47.
9. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jun 15;177(12):1338–47.
10. Kinder BW. Nonspecific interstitial pneumonia. *Clin Chest Med.* 2012 Mar;33(1):111–21.

11. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary Function Testing in Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Proc Am Thorac Soc.* 2006 Jun;3(4):315–21.
12. Bonini M, Fiorenzano G. Exertional dyspnoea in interstitial lung diseases: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev.* 2017 Mar 31;26(143):160099.
13. Datta D, Normandin E, ZuWallack R. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of exertional dyspnea. *Ann Thorac Med.* 2015;10(2):77–86.
14. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respir Med.* 2005 Apr 1;99(4):408–14.
15. 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.* 2010 Nov 1;36(5):1067–72.
16. Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, Kramer MR. The Prognostic Role of Ventilatory Inefficiency and Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Care.* 2016 Aug 1;61(8):1100–9.
17. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Feb 15;185(4):435–52.
18. Londner C, Dandachi GA, Plantier L, Gillet-Juvin K, Chevalier-Bidaud B, Mahut B, et al. Cross-Sectional Assessment of the Relationships between Dyspnea Domains and Lung Function in Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Respiration.* 2014;87(2):105–12.
19. Mura M, Ferretti A, Ferro O, Zompatori M, Cavalli A, Schiavina M, et al. Functional predictors of exertional dyspnea, 6-min walking distance and HRCT fibrosis score in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2006;73(4):495–502.
20. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111–7.
21. Aguilaniu B, Wallaert B. EFX : de l'interprétation à la décision médicale. Éditions Margaux orange. 2015. 546 p.
22. Holland AE. Exercise limitation in interstitial lung disease - mechanisms, significance and therapeutic options. *Chron Respir Dis.* 2010;7(2):101–11.
23. Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin Chest Med.* 2004 Sep;25(3):435–453, v.
24. 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.* 2009 Mar 1;179(5):402–7.

25. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug 1;26(2):319–38.
26. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005 Sep 1;26(3):511–22.
27. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, Grinten CPM van der, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005 Oct 1;26(4):720–35.
28. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993 Mar;6 Suppl 16:5–40.
29. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–81.
30. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 15;167(2):211–77.
31. Aguilaniu B, Wallaert B. [From interpretation of cardiopulmonary exercise testing to medical decision]. *Rev Mal Respir*. 2013 Jun;30(6):498–515.
32. Aguilaniu B, Richard R, Costes F, Bart F, Martinat Y, Stach B, et al. Méthodologie et pratique de l'exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX). *Rev Mal Respir*. 2007 Mar;24(3 Pt 2):2S111-160.
33. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Feb;129(2 Pt 2):S49-55.
34. Cooper C, Storer T. Exercise testing and interpretation. A practical approach. Cambridge University Press. 2001. 292 p.
35. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CHEST*. 2005 Oct 1;128(4):2393–9.
36. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 May 1;189(9):e15–62.
37. 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*. 2005 Jun 1;127(6):2028–33.
38. Mendoza L, Gogali A, Shrikrishna D, Cavada G, Kemp SV, Natanek SA, et al. Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Respirol Carlton Vic*. 2014 Jan;19(1):138–43.

39. Morino A, Takahashi H, Chiba H, Ishiai S. Factors affecting dyspnea after the 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients presenting with exercise-induced hypoxemia. *J Phys Ther Sci*. 2017 Aug;29(8):1458–62.
40. Young A. Rehabilitation of patients with pulmonary disease. *Ann Acad Med Singapore*. 1983 Jul;12(3):410–6.
41. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, Collard HR. Depression and Functional Status Are Strongly Associated With Dyspnea in Interstitial Lung Disease. *CHEST*. 2011 Mar 1;139(3):609–16.
42. Zewari S, Vos P, van den Elshout F, Dekhuijzen R, Heijdra Y. Obesity in COPD: Revealed and Unrevealed Issues. *COPD*. 2017 Dec;14(6):663–73.
43. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007 May;131(5):1448–53.
44. Han MK, Swigris J, Liu L, Bartholmai B, Murray S, Giardino N, et al. Gender Influences Health Related Quality of Life in IPF. *Respir Med*. 2010 May;104(5):724–30.
45. de Torres JP, Casanova C, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender and respiratory factors associated with dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2007;8(1):18.
46. Becklake M, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. 1999 Dec;54(12):1119–38.
47. Nishiyama O, Yamazaki R, Sano H, Iwanaga T, Higashimoto Y, Kume H, et al. Pulmonary Hemodynamics and Six-Minute Walk Test Outcomes in Patients with Interstitial Lung Disease. *Can Respir J [Internet]*. 2016 [cited 2017 Feb 3];2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC4904526/>
48. 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 May 28;10:32.
49. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Ogawa T, et al. Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Comparison with COPD. *Respir Med*. 2007 Apr 1;101(4):833–8.
50. Nishiyama O, Miyajima H, Fukai Y, Yamazaki R, Satoh R, Yamagata T, et al. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respir Med*. 2013 Aug;107(8):1241–6.
51. Lee YJ, Choi SM, Lee YJ, Cho Y-J, Yoon HI, Lee J-H, et al. Clinical impact of depression and anxiety in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS ONE [Internet]*. 2017 Sep 11 [cited 2018 Mar 29];12(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593186/>

52. Holland AE, Fiore JF, Bell EC, Goh N, Westall G, Symons K, et al. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirol Carlton Vic.* 2014 Nov;19(8):1215–21.
53. Pamart G. Evaluation multidimensionnelle de la dyspnée dans les pneumopathies interstitielles diffuses et corrélations fonctionnelles. 2018.
54. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 6;(10):CD006322.
55. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: Benefits and predictors of response. *Chest.* 2009 Feb 1;135(2):442–7.
56. Tonelli R, Coconcelli E, Lanini B, Romagnoli I, Florini F, Castaniere I, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease of different etiology: a multicenter prospective study. *BMC Pulm Med [Internet].* 2017 Oct 10 [cited 2018 Apr 21];17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5633868/>
57. Rammaert B, Leroy S, Cavestri B, Wallaert B, Grosbois J-M. Home-based pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir.* 2011 Sep;28(7):e52-57.
58. Holland AE, Dowman L, Fiore J, Jr, Brazzale D, Hill CJ, et al. Cardiorespiratory responses to 6-minute walk test in interstitial lung disease: not always a submaximal test. *BMC Pulm Med.* 2014;14:136.
59. O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, Laveneziana P, Jensen D. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009 May 30;167(1):116–32.
60. Perrault H, Richard R. Adaptation du transport cardiocirculatoire à l'exercice. *Rev Mal Respir.* 2012 Apr;29(4):501–20.
61. Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest.* 1996 Jun;109(6):1566–76.
62. Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L, Weiss I, Fox BD, Fruchter O, et al. Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2014;88(5):378–88.
63. Wallaert B, Guetta A, Wemeau-Stervinou L, Tercé G, Valette M, Nevière R, et al. [Prognostic value of clinical exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis]. *Rev Mal Respir.* 2011 Mar;28(3):290–6.
64. Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, Adir Y, Ollech JE, Kramer MR. Physiological Profile and Limitations in Exercise in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016 Aug;36(4):270–8.
65. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-Minute Walk, Maximal Exercise Tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 May 15;171(10):1150–7.

66. Chenivesse C, Rachenne V, Fournier C, Leroy S, Nevière R, Le Tourneau T, et al. [Cardiopulmonary exercise testing in exercise-induced pulmonary hypertension]. *Rev Mal Respir.* 2006 Apr;23(2 Pt 1):141–8.
67. Botelho AD, Tercé G, Stervinou-Wemeau L, Robin S, Wallaert B. Effets de la thromboendartériectomie pour hypertension pulmonaire post-embolique sur l'espace mort physiologique à l'exercice. *Rev Mal Respir.* 2011 Mar;28(3):377–80.
68. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Mirenda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009 Jan 1;103(1):117–23.

Annexes

Annexe 1 : échelle de Borg

Annexe 2 : analyse univariée : dyspnée au TM6 en fonction des autres paramètres

Annexe 3 : analyse univariée : VO_{2pic} en fonction des autres paramètres

Annexe 1 : échelle de Borg (tiré de (29))

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 2 : analyse univariée : dyspnée au TM6 en fonction des autres paramètres

Caractéristiques	r (CI 95%)	β (CI 95%)	p	
TM6 : distance (pour une augmentation de 10 mètres)	-0,2 (-0,39 ; 0,01)	-0,04 (-0,08 ; 0)	0,062	
TM6 : nadir spo2 (pour une augmentation d'1%)	-0,52 (-0,66 ; -0,35)	-0,19 (-0,26 ; -0,12)	<0,001	***
TM6 : Δ spo2 (pour une augmentation d'1%)	0,53 (0,36 ; 0,66)	0,21 (0,14 ; 0,28)	<0,001	***
TM6 : Borg MI (pour une augmentation d'1 point)	0,58 (0,43 ; 0,7)	0,51 (0,36 ; 0,66)	<0,001	***
EFX : puissance pic (pour une augmentation d'1%)	-0,35 (-0,52 ; -0,16)	-0,03 (-0,05 ; -0,01)	0,001	**
EFX : VO2 pic (pour une augmentation d'1%)	-0,4 (-0,56 ; -0,21)	-0,05 (-0,07 ; -0,03)	<0,001	***
EFX : VO2 SV (pour une augmentation d'1ml/kg/min)	-0,32 (-0,5 ; -0,1)	-0,21 (-0,34 ; -0,07)	0,004	**
EFX : VE pic (pour une augmentation d'1L/min)	-0,1 (-0,3 ; 0,11)	-0,01 (-0,03 ; 0,01)	0,35	
EFX : VT repos (pour une augmentation de 0,1L)	0,02 (-0,19 ; 0,23)	0,02 (-0,2 ; 0,24)	0,847	
EFX : VT pic (pour une augmentation de 0,1L)	-0,4 (-0,56 ; -0,2)	-0,2 (-0,3 ; -0,1)	<0,001	***
EFX : FR repos (pour une augmentation d'1 unité/min)	0,18 (-0,03 ; 0,37)	0,06 (-0,01 ; 0,14)	0,095	
EFX : FR pic (pour une augmentation d'1 unité/min)	0,27 (0,07 ; 0,45)	0,05 (0,01 ; 0,09)	0,011	*
EFX : réserves ventilatoires (pour une augmentation d'1%)	-0,2 (-0,39 ; 0,01)	-0,02 (-0,04 ; 0)	0,06	
EFX : Eq O2 SV (pour une augmentation d'1 unité)	0,34 (0,13 ; 0,52)	0,06 (0,02 ; 0,1)	0,002	**
EFX : Eq CO2 SV (pour une augmentation d'1%)	0,33 (0,13 ; 0,52)	0,07 (0,03 ; 0,12)	0,002	**
EFX : Eq O2 pic (pour une augmentation d'1%)	0,27 (0,07 ; 0,45)	0,04 (0,01 ; 0,07)	0,01	*
EFX : ΔFC/ΔVO2 (pour une augmentation d'1%)	0,09 (-0,12 ; 0,29)	0,01 (-0,01 ; 0,02)	0,399	
EFX : pouls O2 pic (pour une augmentation d'1%)	-0,28 (-0,46 ; -0,08)	-0,03 (-0,05 ; -0,01)	0,007	**
EFX : FC pic (pour une augmentation d'1bpm)	-0,12 (-0,32 ; 0,09)	-0,01 (-0,03 ; 0,01)	0,25	
EFX : PaO2 repos (pour une augmentation d'1mmHg)	-0,39 (-0,55 ; -0,2)	-0,07 (-0,1 ; -0,03)	<0,001	***
EFX : PaO2 pic (pour une augmentation d'1mmHg)	-0,26 (-0,44 ; -0,05)	-0,03 (-0,06 ; -0,01)	0,016	*
EFX : PaCO2 repos (pour une augmentation d'1mmHg)	-0,14 (-0,34 ; 0,07)	-0,08 (-0,19 ; 0,04)	0,19	
EFX : PaCO2 pic (pour une augmentation d'1mmHg)	-0,14 (-0,34 ; 0,07)	-0,06 (-0,16 ; 0,03)	0,201	
EFX : lactate pic (pour une augmentation d'1mmol/l)	-0,37 (-0,54 ; -0,18)	-0,4 (-0,61 ; -0,18)	<0,001	***
EFX : P(A-a)O2 repos (pour une augmentation d'1mmHg)	0,42 (0,24 ; 0,58)	0,07 (0,04 ; 0,1)	<0,001	***
EFX : P(A-a)O2 pic (pour une augmentation d'1mmHg)	0,26 (0,05 ; 0,44)	0,03 (0,01 ; 0,06)	0,015	*
EFX : VD/VT pic (pour une augmentation de 0,1 unité)	0,3 (0,1 ; 0,48)	0,6 (0,2 ; 1)	0,004	**
EFX : Borg dyspnée (pour une augmentation d'1 point)	0,42 (0,23 ; 0,59)	0,39 (0,21 ; 0,58)	<0,001	***
EFX : Borg MI (pour une augmentation d'1 point)	0,24 (0,02 ; 0,43)	0,2 (0,02 ; 0,38)	0,032	*
EFR : CVF (pour une augmentation d'1%)	-0,43 (-0,59 ; -0,25)	-0,04 (-0,06 ; -0,03)	<0,001	***
EFR : VEMS (pour une augmentation d'1%)	-0,39 (-0,55 ; -0,2)	-0,04 (-0,06 ; -0,02)	<0,001	***
EFR : VEMS/CVF (pour une augmentation d'1%)	0,19 (-0,02 ; 0,38)	0,06 (-0,01 ; 0,13)	0,07	
EFR : CVL (pour une augmentation d'1%)	-0,42 (-0,58 ; -0,23)	-0,05 (-0,07 ; -0,02)	<0,001	***
EFR : CPT (pour une augmentation d'1%)	-0,37 (-0,53 ; -0,17)	-0,05 (-0,07 ; -0,02)	<0,001	***
EFR : VR (pour une augmentation d'1%)	-0,13 (-0,33 ; 0,08)	-0,01 (-0,03 ; 0,01)	0,218	
EFR : VR/CPT (pour une augmentation d'1%)	0,08 (-0,13 ; 0,29)	0,02 (-0,04 ; 0,08)	0,431	
EFR : CI (pour une augmentation d'1%)	-0,35 (-0,52 ; -0,16)	-0,03 (-0,05 ; -0,01)	0,001	**
EFR : DLCO (pour une augmentation d'1%)	-0,44 (-0,59 ; -0,25)	-0,05 (-0,08 ; -0,03)	<0,001	***
EFR : KCO (pour une augmentation d'1%)	-0,21 (-0,4 ; 0)	-0,02 (-0,04 ; 0)	0,049	*
ETT : FEVG (pour une augmentation d'1%)	0,03 (-0,2 ; 0,27)	0,01 (-0,07 ; 0,09)	0,776	
ETT : PAPS (pour une augmentation d'1mmHg)	0,1 (-0,14 ; 0,32)	0,02 (-0,03 ; 0,08)	0,436	

n = 87

*** : p < 0,001 ; ** : p < 0,01 ; * : p < 0,05

Les données sont présentées en coefficient de corrélation r de Pearson et coefficient β exprimé en point (sur l'échelle de Borg)

Annexe 3 : analyse univariée : VO_{2pic} en fonction des autres paramètres

Caractéristiques	r (CI 95%)	β (CI 95%)	p	
TM6 : distance (pour une augmentation de 10 mètres)	0,3 (0,09 ; 0,47)	0,51 (0,16 ; 0,86)	0,005	**
TM6 : nadir spo2 (pour une augmentation d'1%)	0,52 (0,35 ; 0,66)	1,6 (1,04 ; 2,16)	<0,001	***
TM6 : Δ spo2 (pour une augmentation d'1%)	-0,5 (-0,64 ; -0,33)	-1,66 (-2,27 ; -1,06)	<0,001	***
TM6 : Borg dyspnée (pour une augmentation d'1 point)	-0,4 (-0,56 ; -0,21)	-3,41 (-5,05 ; -1,77)	<0,001	***
TM6 : Borg MI (pour une augmentation d'1 point)	-0,19 (-0,39 ; 0,01)	-1,44 (-2,98 ; 0,11)	0,067	
EFX : puissance pic (pour une augmentation d'1%)	0,79 (0,7 ; 0,86)	0,54 (0,45 ; 0,63)	<0,001	***
EFX : VO_2 SV (pour une augmentation d'1ml/kg/min)	0,6 (0,43 ; 0,72)	3,23 (2,25 ; 4,2)	<0,001	***
EFX : VE pic (pour une augmentation d'1L/min)	0,01 (-0,2 ; 0,22)	0,01 (-0,19 ; 0,21)	0,926	
EFX : VT repos (pour une augmentation de 0,1L)	-0,06 (-0,26 ; 0,15)	-0,52 (-2,37 ; 1,32)	0,574	
EFX : VT pic (pour une augmentation de 0,1L)	0,28 (0,08 ; 0,46)	1,19 (0,34 ; 2,04)	0,007	**
EFX : FR repos (pour une augmentation d'1 unité/min)	-0,25 (-0,43 ; -0,05)	-0,75 (-1,36 ; -0,13)	0,017	*
EFX : FR pic (pour une augmentation d'1 unité/min)	-0,26 (-0,44 ; -0,05)	-0,43 (-0,77 ; -0,09)	0,014	*
EFX : réserves ventilatoires (pour une augmentation d'1%)	0,19 (-0,02 ; 0,38)	0,15 (-0,02 ; 0,32)	0,08	
EFX : Eq O2 SV (pour une augmentation d'1 unité)	-0,53 (-0,67 ; -0,36)	-0,82 (-1,11 ; -0,53)	<0,001	***
EFX : Eq CO2 SV (pour une augmentation d'1%)	-0,48 (-0,63 ; -0,29)	-0,86 (-1,21 ; -0,5)	<0,001	***
EFX : Eq O2 pic (pour une augmentation d'1%)	-0,45 (-0,6 ; -0,26)	-0,56 (-0,79 ; -0,32)	<0,001	***
EFX : FC pic (pour une augmentation d'1bpm)	0,14 (-0,07 ; 0,33)	0,1 (-0,06 ; 0,27)	0,2	
EFX : deltaFC/delta VO_2 (pour une augmentation d'1%)	-0,16 (-0,35 ; 0,05)	-0,1 (-0,24 ; 0,03)	0,141	
EFX : pouls O2 pic (pour une augmentation d'1%)	0,74 (0,62 ; 0,82)	0,55 (0,45 ; 0,66)	<0,001	***
EFX : PaO2 repos (pour une augmentation d'1mmHg)	0,44 (0,26 ; 0,6)	0,63 (0,36 ; 0,9)	<0,001	***
EFX : PaO2 pic (pour une augmentation d'1mmHg)	0,34 (0,14 ; 0,51)	0,35 (0,14 ; 0,56)	0,001	**
EFX : PaCO2 repos (pour une augmentation d'1mmHg)	0,15 (-0,06 ; 0,35)	0,67 (-0,27 ; 1,61)	0,158	
EFX : PaCO2 pic (pour une augmentation d'1mmHg)	0,16 (-0,05 ; 0,36)	0,59 (-0,19 ; 1,37)	0,134	
EFX : lactate pic (pour une augmentation d'1mmol/l)	0,29 (0,08 ; 0,47)	2,52 (0,73 ; 4,31)	0,006	**
EFX : P(A-a)O2 repos (pour une augmentation d'1mmHg)	-0,54 (-0,67 ; -0,37)	-0,7 (-0,94 ; -0,47)	<0,001	***
EFX : P(A-a)O2 pic (pour une augmentation d'1mmHg)	-0,41 (-0,57 ; -0,22)	-0,41 (-0,6 ; -0,21)	<0,001	***
EFX : VD/VT pic (pour une augmentation de 0,1 unité)	-0,21 (-0,4 ; 0)	-3,3 (-6,72 ; 0,06)	0,054	
EFX : Borg dyspnée (pour une augmentation d'1 point)	-0,43 (-0,59 ; -0,24)	-3,39 (-4,95 ; -1,82)	<0,001	***
EFX : Borg MI (pour une augmentation d'1 point)	-0,19 (-0,4 ; 0,02)	-1,4 (-2,96 ; 0,17)	0,08	
EFR : CVF (pour une augmentation d'1%)	0,59 (0,43 ; 0,71)	0,51 (0,36 ; 0,66)	<0,001	***
EFR : VEMS (pour une augmentation d'1%)	0,56 (0,4 ; 0,69)	0,48 (0,33 ; 0,63)	<0,001	***
EFR : VEMS/CVF (pour une augmentation d'1%)	-0,07 (-0,27 ; 0,14)	-0,17 (-0,74 ; 0,39)	0,539	
EFR : CVL (pour une augmentation d'1%)	0,55 (0,39 ; 0,68)	0,5 (0,34 ; 0,65)	<0,001	***
EFR : CPT (pour une augmentation d'1%)	0,47 (0,29 ; 0,62)	0,51 (0,31 ; 0,72)	<0,001	***
EFR : VR (pour une augmentation d'1%)	0,21 (0 ; 0,4)	0,16 (0 ; 0,32)	0,046	*
EFR : VR/CPT (pour une augmentation d'1%)	0 (-0,21 ; 0,21)	0 (-0,5 ; 0,51)	0,99	
EFR : CI (pour une augmentation d'1%)	0,48 (0,31 ; 0,63)	0,35 (0,21 ; 0,48)	<0,001	***
EFR : DLCO (pour une augmentation d'1%)	0,48 (0,3 ; 0,62)	0,49 (0,3 ; 0,68)	<0,001	***
EFR : KCO (pour une augmentation d'1%)	0,21 (0 ; 0,4)	0,19 (0 ; 0,38)	0,046	*
ETT : FEVG (pour une augmentation d'1%)	0,14 (-0,1 ; 0,36)	0,37 (-0,29 ; 1,04)	0,268	
ETT : PAPS (pour une augmentation d'1mmHg)	-0,17 (-0,39 ; 0,07)	-0,33 (-0,78 ; 0,13)	0,158	

n = 87

*** : p < 0,001 ; ** : p < 0,01 ; * : p < 0,05

Les données sont présentées en coefficient de corrélation r de Pearson et coefficient β exprimé en pourcentage de la théorique

AUTEUR : Nom : VERHILLE

Prénom : Juliette

Date de Soutenance : 6 juin 2018

Titre de la Thèse : Déterminants physiologiques de la dyspnée et de l'aptitude aérobie dans les pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes idiopathiques

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : DES de Pneumologie

Mots-clés : pneumopathies interstitielles diffuses, aptitude aérobie, dyspnée d'effort, épreuve fonctionnelle à l'exercice

Introduction : La dyspnée et la diminution de l'aptitude aérobie sont fréquentes et responsables d'une altération de la qualité de vie dans les pneumopathies interstitielles diffuses (PID). L'objectif de notre étude était de rechercher les déterminants physiologiques de la dyspnée d'effort (évaluée grâce à l'échelle de Borg à la fin du test de marche de 6 minutes (TM6)) et de VO_{2pic} dans les PID fibrosantes idiopathiques telles que la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS).

Matériels et Méthodes : Nous avons inclus de manière rétrospective 90 patients ayant une PID fibrosante idiopathique, une dyspnée d'effort et ayant bénéficié d'épreuves fonctionnelles respiratoires de repos, d'un TM6 et d'une épreuve fonctionnelle à l'exercice dans un délai de moins de 6 mois, entre 2001 et 2017 dans le service de Pneumologie Immunologie et Allergologie au CHRU de Lille.

Résultats : Nous avons 66% de FPI et 34% de PINS fibrosante idiopathique. Les patients étaient modérément sévères avec une CVF à $81,1 \pm 18,2\%$ et une DLCO à $47,6 \pm 15,6\%$ en moyenne. Les déterminants physiologiques expliquant la dyspnée et l'aptitude aérobie n'étaient pas identiques et ces deux variables n'étaient pas corrélées entre elles en analyse multivariée. Nous avons retrouvé une association significative et indépendante entre la dyspnée au TM6 (Borg) et la fatigue des membres inférieurs au TM6, la lactatémie au pic à l'EFX, le sexe et l'IMC. Ces 4 variables expliquaient 62% de la dyspnée au TM6. En revanche, VO_{2pic} était associé à VE/VO_{2pic} , à VO_2/FC_{pic} , à la CVF, à la lactatémie au pic, à la distance parcourue au TM6, à la fatigue des membres inférieurs au TM6, à la taille et à l'IMC en analyse multivariée. VO_{2pic} était expliqué à 77% dans ce modèle.

Conclusion : La dyspnée et l'aptitude aérobie sont des paramètres différents et ne sont pas expliquées par les mêmes variables dans les PID fibrosantes idiopathiques. Le rôle joué par la dysfonction musculaire périphérique justifie d'envisager une prise en charge plus systématique en réhabilitation respiratoire.

Composition du Jury :

Président : Pr B. WALLAERT

Assesseurs : Pr R. MATRAN, Dr C. CHENIVESSE, Dr O. LE ROUZIC