



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Prévalence et caractéristiques de la dyspnée réfractaire au cours des
pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques**

Présentée et soutenue publiquement le 05 juillet 2019 à 18h
au Pôle Formation de la faculté H.Warembourg

Par Juliette Ferlin

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Régis MATRAN

Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC

Madame le Docteur Nathalie BAUTIN

Directrice de Thèse :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Avertissement :

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

Résumé

Contexte : Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques (PIDI) telles que la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) idiopathique ont pour principal symptôme la dyspnée. La dyspnée réfractaire est un concept récent défini par une dyspnée persistant malgré la mise en place d'un traitement étiologique optimal. L'objectif de l'étude était d'évaluer la fréquence de la dyspnée réfractaire chez les patients présentant une PIDI et de décrire ses caractéristiques à l'aide d'une évaluation multidimensionnelle.

Méthode : Nous avons mené une étude prospective au centre Hospitalier Universitaire de Lille et au centre Hospitalier de Béthune chez les patients présentant une FPI ou une PINS. Nous avons évalué la fréquence de la dyspnée réfractaire selon la définition de Currow (mMRC ≥ 3) et décrit ses caractéristiques de façon multidimensionnelle notamment à l'aide de l'hétéro-questionnaire Multidimensional Dyspnea Profile (MDP). La concordance entre la définition de Currow et celle de Matsuda (dyspnée réfractaire si échelle visuelle analogique (EVA) de dyspnée au repos ≥ 2) était mesurée par coefficient Kappa.

Résultats : Quarante patients ont été inclus. La fréquence de la dyspnée réfractaire selon la définition de Currow était de 37,5% (IC 95% [22,7 – 54,2]). La corrélation entre les définitions de la dyspnée réfractaire était médiocre avec un coefficient Kappa à 0,0952. La dyspnée réfractaire était caractérisée par une sensation de manque d'air avec une intensité médiane de 5/10 (IQ [3 - 6] ; $p=0,018$) et une diminution des activités avec un score BDI à 5/12 (IQ [2 - 7] ; $p=0,005$). La prise en charge spécifique de la dyspnée réfractaire était rare avec seulement un patient bénéficiant d'un traitement opioïde à visée eupnéisante.

Conclusion : Malgré une dyspnée réfractaire fréquente chez les patients présentant une PIDI, les traitements eupnéisants sont peu utilisés. Une définition focalisée sur l'impact psychologique et la qualité de vie pourrait permettre de mieux cibler les patients souffrant de dyspnée réfractaire et ainsi réaliser une prise en charge spécifique.

Table des matières

I.	Introduction.....	1
1)	Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques	1
2)	La dyspnée au cours des PIDI	7
3)	Objectif	13
II.	Méthode	14
1)	Type d'étude	14
2)	Critère de jugement principal	18
3)	Critères de jugement secondaires.....	19
4)	Analyse statistique	19
5)	Ethique	20
III.	Résultats.....	21
1)	Descriptif de la population générale	21
2)	Fréquence de la dyspnée réfractaire.....	25
3)	Concordance entre les définitions de Currow et Matsuda.....	27
4)	Description multidimensionnelle de la dyspnée réfractaire.....	27
5)	Prise en charge de la dyspnée réfractaire :.....	34
6)	Comparaison des patients avec et sans dyspnée réfractaire	35
7)	Lien entre les scores QS et A2, et les scores mMRC et EVA dyspnée repos	38
IV.	Discussion	41
V.	Conclusion.....	51

ABREVIATIONS:

ATS : American Thoracic Society

BDI/TDI : Baseline Dyspnea Index / Transition Dyspnea Index

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CVF : Capacité Vitale Forcée

DIP : Pneumopathie interstitielle desquamative

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

EVA : Echelle visuelle analogique

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique

HADS : Hospital and Anxiety Depression Scale

HTP : Hypertension pulmonaire

K-BILD : King's Brief Interstitial Lung Disease

LIP : Pneumopathie interstitielle lymphoïde

MDP : Multidimensional Dyspnea Profile

mMRC : Medical Research Council modifiée

PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique

PIA : Pneumopathie interstitielle aiguë

PIC : Pneumopathie interstitielle commune

PID : Pneumopathie interstitielle diffuse

PIDI : Pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique

PINS : Pneumopathie Interstitielle non spécifique

POC : Pneumopathie interstitielle cryptogénique

RB-ILB : Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle

TM6 : Test de marche de 6 minutes

I. Introduction

1) Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une infiltration de l'interstitium pulmonaire. Elles sont divisées en quatre catégories : les PID de cause connue (médicamenteuse, connectivite, pneumopathie d'hypersensibilité, granulomatoses), les formes particulières de PID comme par exemple l'histiocytose pulmonaire langerhansienne de l'adulte, et les PID idiopathiques (PIDI) (1).

La classification des PIDI a été définie par l'American Thoracic Society (ATS) en 2002 et a été actualisée en 2013 (1). Elle proposait initialement de définir plusieurs entités distinctes, déterminées par un vocabulaire standardisé et des critères diagnostiques (Tableau I). Les PIDI sont sporadiques dans 80% des cas et familiales dans 2 à 20% des cas. La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) sont les PIDI les plus fréquentes.

Tableau I - Classification des PIDI selon Travis *et al.* - l'ATS - 2013 (1)

PIDI fréquentes :

- Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)
- Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)
- Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse (RB-ILB)
- Pneumopathie interstitielle desquamative (DIP)
- Pneumopathie interstitielle cryptogénique (POC)
- Pneumopathie interstitielle aiguë (PIA)

PIDI rares :

- Pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP)
- Fibro-élastose pleuro-pulmonaire idiopathique

PIDI inclassables

Les PIDI n'évoluent pas toutes de la même façon. Les pathologies de type RB-ILD, DIP et POC ont le plus souvent une évolution vers la stabilité ou la régression à la différence des pathologies de type FPI et PINS idiopathique qui ont une évolution progressive malgré la mise en place de traitements spécifiques.

Les PIDI n'ont par définition pas de cause connue à l'heure actuelle. Chaque pathologie a un traitement spécifique ayant pour objectif de limiter l'extension des lésions fibrosantes et ainsi modifier l'histoire naturelle de la maladie et son pronostic.

a. Fibrose pulmonaire idiopathique

La FPI est la plus fréquente des PIDI (60-70%). L'incidence en Europe est estimée entre 0,22 et 7,4 pour 100 000 habitants (2). Il s'agit d'une maladie fibro-proliférative et irréversible de cause inconnue. Son évolution est lentement progressive jusqu'à l'insuffisance respiratoire chronique. Depuis l'introduction des anti-fibrotiques, la médiane de survie est en amélioration estimée entre 3 et 5 ans (3). Elle touche principalement les hommes fumeurs vers l'âge de 60 ans. La présentation clinique est une dyspnée d'aggravation progressive, une toux et parfois un hippocratisme digital. L'auscultation retrouve des crépitations velcros.

Le diagnostic de FPI selon les critères ATS actualisés en 2018 est défini par l'exclusion de cause connue de PID, la présence d'un pattern de pneumopathie interstitielle commune (PIC) certaine au scanner thoracique (Tableau II - Figure 1) ou une association des critères scanographiques et anatomopathologiques (Tableau III) (4). Le diagnostic est retenu dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire.

Tableau II - Diagnostic de PIC en scanner selon Raghu, ATS, 2018 (4)			
PIC (certaine)	PIC probable	Indéterminé pour une PIC	Aspect évocateur de diagnostics alternatifs
Prédominance sous pleurale et basale ; distribution souvent hétérogène	Prédominance sous pleurale et basale ; distribution souvent hétérogène	Prédominance sous pleurale et basale	Aspects évoquant d'autres étiologies Sémiologie radiologique
Rayon de miel avec ou sans bronchectasies de traction ou bronchiolectasies	Réticulations avec bronchectasie de traction ou bronchiolectasie périphériques	Fines réticulations ; Possible verre dépoli ou distorsion légère (PIC précoce) Aspect TDM ou distribution évoquant une fibrose pulmonaire ne suggérant aucune étiologie spécifique (« vraiment » indéterminé pour une PIC)	<ul style="list-style-type: none"> - Kystes - Aspect mosaïque - Verre dépoli prédominant - Micronodules profus - Nodules centrolobulaires - Nodules - Condensations Distribution prédominante <ul style="list-style-type: none"> - Péri-bronchovasculaire - périlymphatique - supérieure ou moyenne Autres <ul style="list-style-type: none"> - plaques pleurales - œsophage dilaté - Érosions claviculaires distales - Adénopathies - Epanchements pleuraux, épaissements pleuraux
	Verre dépoli possible		



Figure 1 Aspect scannographique de PIC certain - Cottin - ATS 2013

Tableau III - Diagnostic de FPI en fonction de l'analyse scannographique et histologique selon Raghu, ATS, 2018 (3)					
Suspicion de PIC		Diagnostic histologique			
		PIC	PIC probable	PIC indéterminée	Diagnostic alternatif
Diagnostic scannographique	PIC	FPI	FPI	FPI	Autre diagnostic
	PIC probable	FPI	FPI	FPI probable	Autre diagnostic
	PIC indéterminée	FPI	FPI probable	Indéterminé	Autre diagnostic
	Diagnostic alternatif	FPI probable ou autre diagnostic	Autre diagnostic	Autre diagnostic	Autre diagnostic

La mesure des volumes en pléthysmographie peut être normale au stade initial de la maladie. Néanmoins il existe précocement une altération des échanges gazeux avec une réduction de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco). L'évolution se fait vers un syndrome restrictif lié à la diminution de la compliance pulmonaire avec une diminution de la Capacité Vitale Forcée (CVF) et de la Capacité Pulmonaire Totale (CPT). Il peut s'y associer une insuffisance respiratoire chronique avec une hypoxémie de repos ou une désaturation en oxygène à l'effort (5).

Le traitement médicamenteux spécifique est un traitement antifibrotique. Deux molécules ont une indication dans les formes non sévères de la maladie : le *nintedanib* et la *pirfenidone*. Leur action repose sur le ralentissement du processus fibrosant et a pour objectif de ralentir le déclin de la fonction respiratoire (chute de la CVF et/ou de la DLco). Le reste de la prise en charge est symptomatique. Elle comprend une oxygénothérapie en cas d'insuffisance respiratoire chronique, une réhabilitation respiratoire et une prise en charge des facteurs aggravants (reflux gastro-œsophagien, hypertension pulmonaire (HTP) secondaire, etc...). Le recours aux soins palliatifs dans le cadre de la prise en charge des symptômes et de la fin de vie dans la FPI n'est pas au centre des recommandations actuelles alors que son pronostic est superposable à celle de certains cancers pulmonaires (6–8).

b. Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique

La PINS idiopathique est une des PIDI les plus fréquentes après la FPI (19%). Elle est définie par les recommandations de l'ATS de 2008 actualisés en 2013 par Travis et al (1). Elle touche principalement les femmes non fumeuses à partir de 60 ans. La prévalence est inconnue mais est estimée entre 1 et 9/100 000. La PINS idiopathique se distingue de la FPI par un meilleur pronostic avec une mortalité à 5 ans inférieure à 18%. La présentation clinique est une dyspnée et une toux.

Les lésions retrouvées au scanner thoracique sont des opacités en verre dépoli associées à des réticulations irrégulières et des bronchectasies de traction, bilatérales, symétriques, sous pleurales prédominant aux bases (Figure 2). Les lésions en rayon de miel sont rares ou absentes. Quand elles sont présentes, on parle alors de PINS idiopathique fibrosante. Les lésions anatomopathologiques sont une inflammation interstitielle et une fibrose homogène (Figure 2). Comme dans la FPI, les explorations

fonctionnelles respiratoires montrent un syndrome restrictif (diminution de CVF et de la CPT) d'aggravation progressive et une réduction de la DLco. Au stade tardif, il peut survenir une hypoxémie à l'exercice voire de repos.

Le traitement médicamenteux comprend une corticothérapie systémique et des immunosuppresseurs associés à la prise en charge symptomatique habituelle des maladies pulmonaires chroniques.

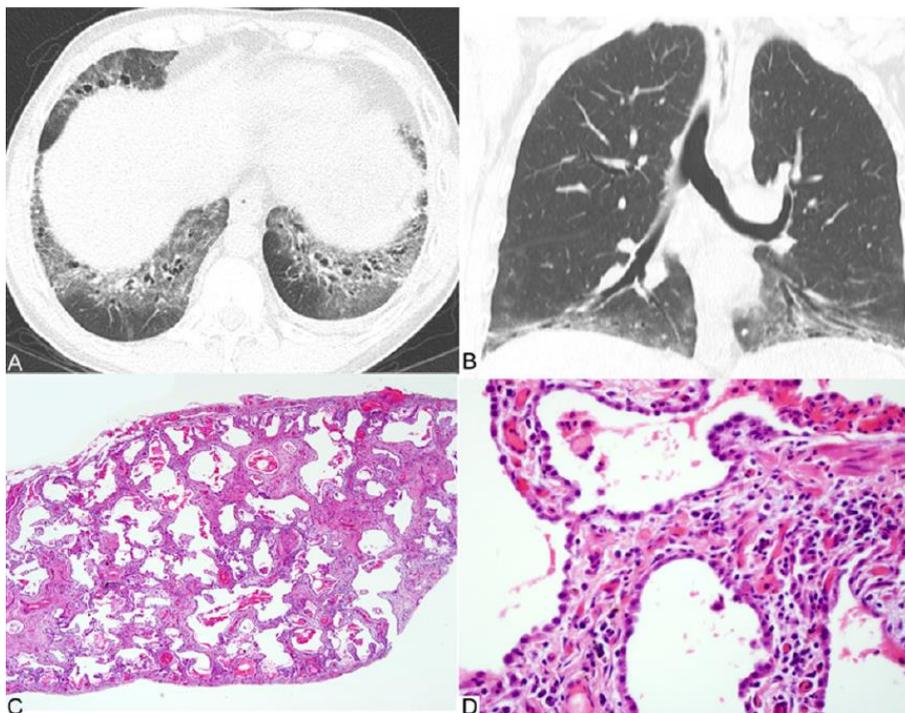


Figure 2 - ATS 2013. A et B : Scanner thoracique montrant des lésions en verre dépoli prédominant aux bases associées à des bronchectasies de traction et une perte du volume pulmonaire dans le territoire inférieur. C et D : études anatomopathologiques de biopsie pulmonaire montrant un épaississement des parois alvéolaires par une fibrose homogène. L'architecture alvéolaire est préservée sans lésion en rayon de miel

Les PIDI sont donc des maladies chroniques progressives de mauvais pronostic avec des traitements pharmacologiques limités. La prise en charge repose en grande partie sur le soulagement des symptômes, en particulier la dyspnée.

2) La dyspnée au cours des PIDI

Selon l'ATS, la dyspnée est « une expérience subjective d'inconfort respiratoire, qui consiste en des sensations qualitativement distinctes et d'intensité variable. Cette expérience est générée par l'interaction de multiples facteurs physiologiques, psychologiques, sociaux et environnementaux. Elle peut induire secondairement des réponses physiologiques et des comportements distincts » (9). La dyspnée est une sensation complexe qui implique au moins trois dimensions : intensité sensorielle, désagrément affectif et limitation fonctionnelle.

Elle peut se manifester par différents symptômes : la sensation de devoir fournir un effort respiratoire, l'oppression thoracique, la suffocation avec un manque d'air ou une inspiration insatisfaisante. La dyspnée génère par son caractère désagréable des émotions négatives comme l'anxiété, la dépression, la frustration, la colère ou encore la peur.

Une évaluation multidimensionnelle permet de mieux caractériser la dyspnée et de cibler les interventions thérapeutiques en évaluant deux composantes : une composante sensorielle et une composante émotionnelle associée (10).

a. La dyspnée dans les PIDI

La dyspnée est le symptôme principal des patients souffrant de PIDI. Elle est présente chez 68,2 à 98% des patients (11). Ce symptôme est responsable d'une altération majeure de la qualité de vie (12,13), de handicap respiratoire et représente la cause principale de souffrance au stade terminal de la maladie (7). La dyspnée est corrélée de façon importante et indépendante à la dépression qui est un symptôme fréquent et persistant chez les patients présentant une PIDI (14).

Les mécanismes impliqués dans la dyspnée au cours des PIDI sont mal compris et, en particulier, ils sont peu expliqués par la sévérité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire (15–17). Il a en effet été rapporté que l'intensité du handicap respiratoire évalué par l'échelle Baseline Dyspnea Index (BDI) n'était que modérément associée aux paramètres respiratoires de repos (VEMS, CVF, CRF, CPT, VA et KCO) avec des coefficients de corrélation entre 0,4 et 0,5 (16). Par ailleurs, la dyspnée d'effort évaluée par l'échelle de Borg au cours d'un test de marche de 6 minutes n'est pas corrélée aux paramètres ventilatoires de repos. Dans l'étude de Yorke *et al.*, la sévérité de la dyspnée évaluée par le questionnaire Dyspnea 12 et l'échelle Medical Research Council modifiée (mMRC) n'était que faiblement expliquée par la distance parcourue au test de marche de 6 minutes ($r = -0,51$), la CVF ($r = -0,13$) et la DLCO ($r = -0,27$) (15).

b. La dyspnée réfractaire

Les réflexions actuelles sur la dyspnée qui visent à faire reconnaître ce symptôme comme une cause de souffrance humaine, et son soulagement symptomatique comme un droit humain, ont fait émerger le concept de dyspnée réfractaire (18). Celui-ci est caractérisé par « une dyspnée persistante malgré la mise en place des traitements optimaux de la cause de la dyspnée » selon M.J.Johnson lors d'un consensus d'experts en 2017 (19). Il s'agit d'une dyspnée persistant dans le temps, dont la durée peut varier selon les auteurs entre 4 semaines et 3 mois (19–21). En pratique, selon cette définition, une dyspnée persistant malgré un traitement optimal de la maladie causale peut être considérée comme réfractaire (22).

Cependant le concept de dyspnée réfractaire est récent et fait encore l'objet de débat. Morélot-Panzini *et al.* exposent dans leur éditorial sur la dyspnée réfractaire (23) les difficultés pour obtenir une définition consensuelle et interculturelle et commentent les

freins liés à la traduction française du terme « chronic breathlessness syndrome » proposé en mai 2017 par Johnson et al (20). Premièrement, les termes « breathlessness » ou « dyspnoea » sont utilisés de façon interchangeable dans les articles en anglais sans qu'une distinction claire en langue française n'existe. Il était proposé d'utiliser le mot « syndrome » plutôt que « symptôme » de dyspnée chronique afin de mettre l'accent sur la prise en compte des conséquences psychologiques, physiques ou sociales d'une dyspnée chronique (24). La dyspnée réfractaire devait être présente malgré « un traitement optimal », cependant il est difficile de le définir, il peut varier en fonction des pathologies ou ne pas être disponible à un temps donné. D'autre part, la notion de durée était définie par le terme « chronique » cependant la temporalité est difficile à définir : à partir de quel moment la dyspnée est-elle chronique ? Les termes « persistant » ou « réfractaire », même s'ils semblent plus péjoratifs, peuvent également être utilisés.

En pratique, la reconnaissance de la dyspnée réfractaire est rendue complexe par cette absence de définition claire, le caractère subjectif de la dyspnée et l'absence d'échelles d'évaluation clinique. Parshall *et al.* considéraient l'autoévaluation par le patient de ses propres symptômes comme « gold standard » (9). Il n'existe pas d'outil permettant de définir cliniquement la dyspnée réfractaire par exemple à l'aide de score. Cependant, la dyspnée est fréquemment évaluée à l'aide d'échelle ou de score de dyspnée quand il s'agit d'introduire un traitement à visée eupnéisant comme la morphine, témoin indirect de la présence d'une dyspnée réfractaire. L'échelle visuelle analogique (EVA) de la dyspnée au repos est une des échelles les plus souvent utilisées (22). Dans leurs études évaluant l'effet eupnéisant de la morphine chez les patients présentant une PID, Matsuda *et al.* ont utilisé comme définition de la dyspnée

réfractaire un score de l'EVA de dyspnée de repos supérieur ou égal à 2/10 ou à 3/10 (25,26).

L'échelle mMRC peut également être utilisée prenant alors comme référence une dyspnée d'effort. Il s'agit d'un auto-questionnaire qui évalue l'impact de la dyspnée dans la vie courante comme pour la marche rapide, la montée d'une légère côte ou encore l'habillage. Currow propose comme définition de la dyspnée réfractaire un score mMRC ≥ 3 , c'est-à-dire une dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après avoir marché une centaine de mètres ou après quelques minutes en terrain plat (27). Dans cette étude, une dyspnée mMRC ≥ 3 représentait un critère d'éligibilité à l'introduction d'un traitement opioïdes à faible dose à visée eupnéisante. Dans l'étude de Watts et al. la dyspnée réfractaire était définie par une dyspnée d'effort mMRC ≥ 2 ; c'est-à-dire une dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge ou nécessité de s'arrêter en raison de dyspnée en marchant à son rythme sur terrain plat (28). Elle cherchait à évaluer l'intérêt de l'introduction d'un traitement anti-dépresseur par *sertraline* comme traitement palliatif de la dyspnée réfractaire lors d'une étude contrôlée randomisée.

De par la fréquence de la dyspnée dans les PIDI, leur évolution et l'absence de traitement curatif, il est probable que la dyspnée réfractaire soit fréquente dans cette population. A ce jour, la prévalence de la dyspnée réfractaire n'est pas connue et d'une façon générale, il existe peu d'étude de prévalence de la dyspnée réfractaire dans les pathologies respiratoires chroniques en dehors de la fin de vie, notamment chez les patients atteints de cancer en phase terminale (29).

La dyspnée réfractaire a été étudiée dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Chez ces patients, il est rapporté dans la littérature que 54%

d'entre eux présentent une dyspnée au moins mMRC 2 au moment de leur diagnostic. Après traitement optimal, il persistait une dyspnée chez 43% des patients. Les facteurs de risque de dyspnée réfractaire retrouvés étaient : l'âge avancé, une altération des volumes pulmonaires, les exacerbations fréquentes, l'obésité, une cardiopathie ischémique, la dépression ou une hypoxémie (30).

c. Prise en charge de la dyspnée réfractaire

Quand la dyspnée persiste, sa prise en charge repose sur des mesures symptomatiques visant à diminuer les afférences sensorielles (oxygénothérapie, réhabilitation respiratoire), réduire la perception des sensations respiratoires (morphine à faibles doses) et limiter l'impact émotionnel (traitement anxiolytique, prise en charge psychologique possiblement dans le cadre d'une prise en charge globale en unité de soins palliatifs) (7,29,31–33).

Les opioïdes à faible dose sont le traitement médicamenteux le plus étudié dans la littérature pour la prise en charge symptomatique de la dyspnée dans les pathologies respiratoires chroniques. Le mécanisme d'action des opioïdes dans le soulagement de la dyspnée n'est pas parfaitement compris. Les deux hypothèses principales sont une diminution du travail respiratoire par diminution de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et à l'hypoxémie et une diminution de la perception centrale de la dyspnée.

Selon la revue de la littérature de Kohber *et al.* parue en 2016 (34), 5 études sur 7 retrouvaient une amélioration de la dyspnée suite à l'administration d'opioïdes à faible dose chez les patients présentant une PIDI. Les résultats les plus importants étaient retrouvés dans l'étude de Allen *et al.* avec une diminution de 5 cm de l'EVA dyspnée au repos sur une échelle allant de 0 à 10 cm, à 30 minutes de l'injection de 2,5 à 5 mg

de morphine en sous cutané (35). Les patients répondeurs étaient plus jeunes et avaient une dyspnée plus intense sur l'EVA pré-intervention. En revanche, l'étiologie et les paramètres fonctionnels ne semblaient pas associés à un soulagement de la dyspnée par la morphine (36).

Les morphiniques peuvent être administrés par voie orale, sous-cutanée ou intraveineuse alors que la forme inhalée n'a pas démontré son efficacité (34). En cas d'inefficacité, les doses peuvent être majorées tous les sept jours jusqu'à un équivalent per os de 30 mg de sulfate de morphine par jour (27).

Le traitement de la dyspnée réfractaire par morphine ne comporte pas d'effet indésirable grave tant que de faibles doses sont utilisées (34). L'étude de Bajwah *et al.* en 2018 a montré qu'il n'y avait pas de majoration des hospitalisations des patients souffrant de PID sous morphine (RR 1,14, 95% IC [0,96-1,52]) (37).

L'utilisation de morphine à visée eupnéisante est étudiée depuis de longues années, cependant cette pratique reste rare. En effet, l'utilisation d'opioïdes à faible dose en cas de dyspnée réfractaire serait d'environ 15% chez les patients présentant une PID (37).

3) Objectif

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la fréquence de la dyspnée réfractaire selon la définition de Currow (mMRC \geq 3) chez les patients avec PIDI.

Les objectifs secondaires étaient :

- Evaluer la concordance des définitions de la dyspnée réfractaire selon les définitions de Currow et Matsuda.
- Décrire les caractéristiques de la dyspnée réfractaire de façon multidimensionnelle
- Comparer les patients avec et sans dyspnée réfractaire

II. Méthode

1) Type d'étude

Nous avons conduit une étude multicentrique, transversale, observationnelle et analytique. Entre Juillet 2018 et Janvier 2019, nous avons inclus les patients souffrant de PIDI (FPI ou PINS idiopathique) pris en charge dans le cadre de leur suivi habituel en hôpital de jour du Service de Pneumologie et Immuno-allergologique du Centre Hospitalier Universitaire de Lille et du Centre Hospitalier de Béthune, dans la région Hauts de France. Les inclusions étaient consécutives.

a. Population étudiée

Pour être inclus les patients devaient présenter une FPI ou une PINS idiopathique certaine selon les critères ATS de 2013. Ils devaient être âgés de plus de 18 ans et être en situation clinique stable depuis au moins un mois.

Les critères d'exclusion étaient les patients mineurs, la présence de toute pathologie autre pouvant être responsable d'une dyspnée à l'exception de l'hypertension pulmonaire (insuffisance cardiaque chronique sévère, BPCO sévère avec trouble ventilatoire obstructif défini par VEMS/CV < 70% et VEMS < 50%, cancer bronchique, anémie, etc...), les femmes enceintes, maladies psychiatriques, les personnes sous tutelle, la présence de troubles cognitifs rendant la réalisation des questionnaires impossible, les personnes ayant refusé de signer le consentement ou de participer à l'étude et les patients non inscrits au régime de la sécurité sociale.

b. Données recueillies

A l'aide du dossier médical, les données suivantes étaient recueillies dans le cahier d'observation :

- Les données anthropométriques

- Le type de PIDI et l'année de son diagnostic

- La prise en charges des patients :

- Les traitements spécifiques (antifibrotiques, immunosuppresseurs et corticothérapie systémique).

- Les traitements symptomatiques de la dyspnée (oxygénothérapie, traitement morphinique à visée eupnéisante, traitement anxiolytique, antidépresseur, relaxation, kinésithérapie respiratoire ou la réalisation d'un stage de réhabilitation respiratoire).

- Les données fonctionnelles :

- Les explorations fonctionnelles respiratoire : spirométrie, pléthysmographie, mesure de la DLco et gaz du sang.

- Le test de marche de 6 minutes (TM6) en air ambiant ou sous oxygène le cas échéant. Ces données étaient recueillies uniquement si elles étaient réalisées le jour de la venue en hôpital de jour.

- Les données de l'échographie cardiaque étaient relevées si celle-ci avait été réalisée dans les 6 derniers mois.

c. Mesures

Avec l'aide de l'investigateur, les patients remplissaient les différents questionnaires.

L'intensité de la dyspnée était évaluée par les échelles suivantes :

- L'échelle visuelle analogique de la dyspnée (EVA) : elle évalue l'intensité de la dyspnée ressentie au repos : 0 correspondant à l'absence d'inconfort respiratoire et 10 à une sensation respiratoire insupportable (Annexe 1).

- L'échelle de BORG va de 1 à 10 permettant de scorer l'intensité de l'essoufflement, par exemple 1 : léger, 2 : assez léger, etc ... (Annexe 2) (38)
La variation cliniquement significative de cette échelle est de 1 (39).
- MDP : Multidimensional Dyspnea Profile, il s'agit d'un hétéro-questionnaire de 11 items, validé pour l'évaluation multidimensionnelle de la dyspnée (10) – (Figure 3 – Annexe 3). Il cherche à apprécier les deux composantes de la dyspnée : la composante sensorielle et la composante affective. Le premier score (A1) évalue le caractère désagréable ou l'inconfort immédiat de la sensation respiratoire de 0 à 10 (0 : ni agréable ni désagréable ; 10 : insupportable). Puis l'évaluation de cette sensation est divisée en deux parties ; la première (QS) évaluant la dimension sensorielle de la dyspnée (sensation) et la deuxième (A2) évaluant la part affective (émotion associée à la sensation). La période évaluée était la dyspnée sur les quinze derniers jours.

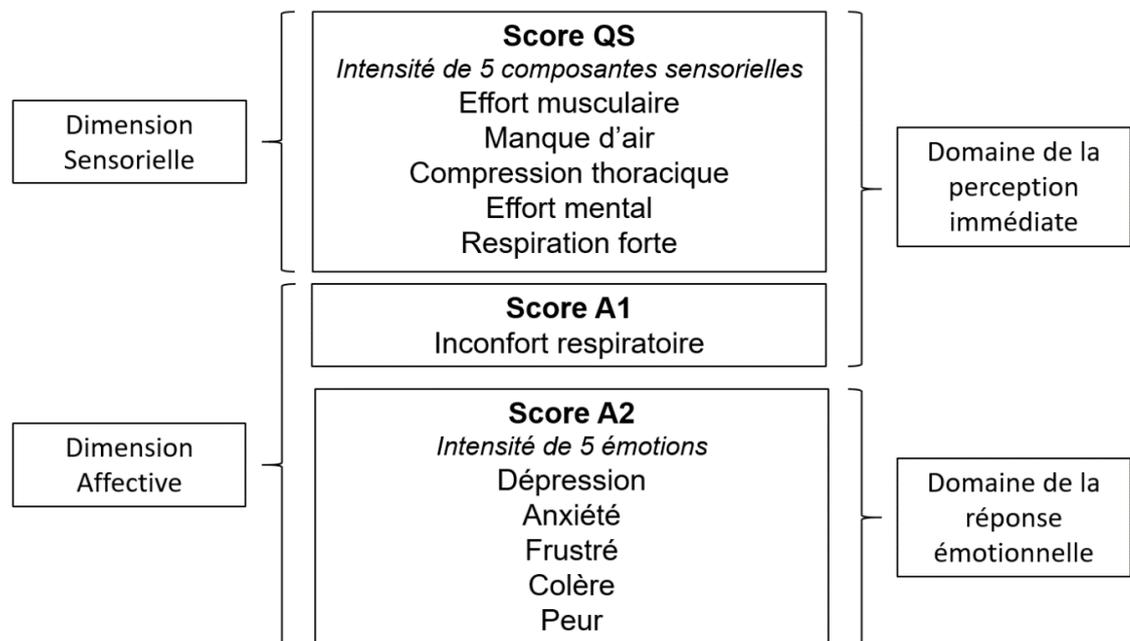


Figure 3 – Modèle des composantes de la dyspnée – Score MDP selon Meek *et al.*

La répercussion de la dyspnée sur les activités était mesurée à l'aide des scores suivants :

- L'échelle Medical Research Council modifiée (mMRC) évalue la limitation fonctionnelle secondaire à une dyspnée d'effort avec un score allant de 0 à 4 (Tableau IV). Il s'agit d'une échelle unidimensionnelle en auto-évaluation de l'impact de la dyspnée sur la vie courante. L'échelle mMRC a été validée dans la FPI et les PID associées au connectivites (40). Elle possède une bonne reproductibilité et elle est corrélée à certains paramètres fonctionnels comme la CVF et la PaO₂ (41), le score de BORG en fin d'exercice (42) et la distance parcourue au TM6 (15).

mMRC 0	Pas de dyspnée sauf en cas d'exercices soutenus
mMRC 1	Dyspnée lors de la marche rapide en terrain plat ou en montant une pente douce.
mMRC 2	Dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge ou nécessité de s'arrêter en raison de dyspnée en marchant à son rythme sur terrain plat
mMRC 3	Dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après avoir marché une centaine de mètres ou après quelques minutes en terrain plat.
mMRC 4	Dyspnée empêchant de quitter le domicile ou présente lors de l'habillage

- BDI (Baseline Dyspnea Index) : il s'agit d'un hétéro-questionnaire comportant trois catégories : handicap fonctionnel, amplitude de l'activité et l'amplitude de l'effort déclenchant un essoufflement. Chaque partie est évaluée par 5 degrés de sévérité allant de 0 (situation de handicap sévère) à 4 (absence de handicap) (Annexe 4). Les scores obtenus à chaque sous-catégorie sont additionnés donnant un score de 0 à 12 (43). Ainsi plus le score est élevé, moins il existe

de limitation liée à la dyspnée dans les activités.

L'anxiété et la dépression était évaluée par un auto-questionnaire :

- Le score Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) est une évaluation de la symptomatologie dépressive et anxieuse en écartant les symptômes somatiques (Annexe 5). Il se compose de 14 questions évaluant l'intensité de 0 à 3 d'une action ou d'une émotion. Il se divise en deux catégories : anxiété (A) et dépression (D) (44). Un score entre 8 et 10 par catégorie est en faveur de symptômes d'anxiété ou de dépression douteux. Un score supérieur à 11 signifie que le patient présente des symptômes d'anxiété ou de dépression certains devant motiver un avis spécialisé.

La qualité de vie était évaluée par :

- Le questionnaire K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease) évaluant spécifiquement le retentissement de la dyspnée chez les patients présentant une PID (45). La version française a été validée récemment (Annexe 6) (46). Il se compose de 15 questions évaluant la fréquence des symptômes de 1 à 7 : tout le temps à jamais. Les questions sont regroupées en 3 catégories : « dyspnée et activités », « psychologique » et « symptômes thoraciques ».

2) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la fréquence des patients présentant une dyspnée réfractaire selon la définition de Currow soit un score mMRC ≥ 3 depuis au moins 4 semaines malgré la mise en place des traitements optimaux de la PIDI (9). Il s'agit du critère utilisé dans l'étude de Currow *et al.* ayant évalué l'introduction d'opioïdes à faible dose à visée eupnéisante chez les patients présentant une dyspnée réfractaire (27).

3) Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Evaluer la fréquence de la dyspnée réfractaire selon la définition de *Matsuda.et al.* soit une dyspnée définie par une EVA dyspnée au repos ≥ 2 (26).
- Evaluer la concordance entre les définitions de la dyspnée réfractaire selon Currow et Matsuda.
- Décrire de façon multidimensionnelle la dyspnée réfractaire (selon la définition de Currow (mMRC ≥ 3)).
- Décrire la prise en charge de la dyspnée réfractaire
- Comparer les caractéristiques des patients avec et sans dyspnée réfractaire.
- Evaluer le lien entre les dimensions sensorielle (QS) et affective (A2) de la dyspnée réfractaire et les scores mMRC et EVA dyspnée de repos.

4) Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La fréquence de la dyspnée réfractaire selon Currow et selon Matsuda a été évaluée avec son intervalle de confiance à 95% (méthode exacte de Clopper-Pearson).

La concordance entre les deux définitions de dyspnée réfractaire a été évaluée à l'aide du coefficient de Kappa. Les valeurs de coefficients de Kappa ont été interprétées comme : concordance mauvaise pour des valeurs <0.40 , moyenne à bonne pour des

valeurs entre 0.40 et 0.75, et excellente pour des valeurs >0.75 (47).

Les comparaisons entre les caractéristiques des patients ayant ou non une dyspnée réfractaire (selon Currow) ont été étudiées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille.

5) Ethique

Une déclaration a été réalisée auprès de CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Une fiche de non opposition à l'utilisation des données était remise et signée par le patient. Les données étaient anonymisées après l'inclusion. Par ailleurs, les patients suivis de façon habituelle au CHU de Lille sont informés via leurs courriers médicaux que leurs données peuvent être utilisées à des fins de recherche et sont libres de s'y opposer par courrier.

III. Résultats

1) Descriptif de la population générale

a. Caractéristiques socio-démographiques

Nous avons inclus 40 patients de juillet 2018 à Janvier 2019 au centre hospitalier de Lille et de Béthune. Il y avait 24 hommes et 16 femmes. L'âge médian était de 71,5 ans (IQ [67,5 – 78,5]). La majorité des patients était en surpoids avec un IMC moyen à 27,8 kg/m² (Tableau V).

Tableau V - Caractéristiques sociodémographiques	
	Valeurs
Sexe	
Homme	24 (60%)
Femme	16 (40%)
Age (années)	72,3 ± 8,3
Taille (cm)	167,4 ± 9,3
Poids (kilo)	76,5 ± 14,9
IMC (kg/m ²)	27,8 ± 4,4
<i>IMC : Indice de masse corporelle</i>	
<i>Les données sont présentées en moyenne et écart-type ou effectif et pourcentage</i>	

b. Caractéristiques cliniques

La moitié des patients présentait une FPI et l'autre moitié une PINS idiopathique. La durée médiane de diagnostic était de deux ans. La moitié des patients présentait un tabagisme sevré. Il y avait 48 % des patients qui avaient présenté au moins une exacerbation dans l'année précédant l'inclusion (Tableau VI).

Tableau VI - Caractéristiques Cliniques		Valeurs
Diagnostic		
FPI		20 (50%)
PINS		20 (50%)
Délai diagnostic (années)		2 (1 – 4,5)
Tabagisme		
Absence		16 (40%)
Sevré		20 (50%)
Actif		4 (10%)
Quantité en paquet/année		27,5 [13,5 – 40]
Consommation d'alcool quotidienne		
Absence		8 (20%)
Sevré		16 (40%)
Fréquente		16 (40%)
Statut hormonal (n=16)		
En activité		1 (6,3%)
Ménopausée		15 (94%)
Syndrome d'apnée du sommeil		
Présence		9 (23%)
Absence		3 (7%)
Absence de dépistage réalisé		28 (70%)
Activité physique quotidienne		
Inférieure à 1 heure		17 (43%)
Entre 1 et 3 heure(s)		15 (37%)
Plus de 3 heures		8 (20%)
Nombre d'exacerbation par an		
Aucune		21 (52%)
Une /an		7 (18%)
Deux /an		4 (10%)
Plus de trois /an		8 (20%)
<i>Les données sont présentées en médiane et interquartile ou effectif et pourcentage</i>		

c. Caractéristiques fonctionnelles

La CVF médiane était de 2,3L (IQ [1,9 – 2,9]) soit 71% de la valeur théorique (IQ [59 - 86]) et la DLCO médiane était de 47% (IQ [40 – 49]). La distance médiane au test de marche de 6 minutes était de 420 m (IQ [325 – 470]). Peu de patients bénéficiaient d'une évaluation cardiaque récente (n=15) et parmi eux quatre présentaient une hypertension pulmonaire (tableau VII).

Tableau VII Caractéristiques fonctionnelles		
	Valeurs en L	% de la théorique
Spirométrie et Pléthysmographie (n=38)		
VEMS (en litre)	1,8 [1,6 – 2,5]	74 [63 – 96]
CVF (en litre)	2,3 [1,9 – 2,9]	71 [59 – 86]
VEMS/CVF		82 [78 – 88]
CPT (en litre)	4,1 [3,5 – 5]	66 [59 -82]
CVF < 70%		17 (43%)
VEMS/CVF < 70%		1 (2%)
Diffusion du monoxyde de carbone (n=33)		
DLCO (mL/min/mmHg)	10,9 [7,9 – 12,7]	47 [40 – 49]
Test de marche de 6 minutes en air ambiant (n=27)		
Distance (mètre)		420 [325 - 470]
Gazométrie artérielle en air ambiant (n=17)		
paO2 (mmHg)		82 [71 – 90]
paCO2 (mmHg)		36 [35 - 38]
Evaluation cardiaque (n=15)		
Présence d'une HTP		4 (10%)
PAPs en échocardiographie (mmHg)		32 [30 – 58]
<i>PAPs : Pression Artérielle Pulmonaire systolique</i>		
<i>Les données sont présentées en médiane et interquartile ou effectif et pourcentage</i>		

d. Prise en charge spécifique et de la dyspnée

Traitements spécifiques

Vingt-sept patients avaient un traitement spécifique en cours : anti-fibrotique (n=17), une corticothérapie au long cours (n=19) associée ou non à un immunosuppresseur (n=10) ou réalisation de bolus de corticoïdes (n=1). La dose médiane de corticothérapie au long cours était de 10mg/jour (IQ [10 - 20]).

Prise en charge de la dyspnée

Un seul patient bénéficiait d'un traitement opioïde au long cours à visée eupnéisante à la dose de 5 mg de sulfate de morphine, en suspension buvable, quatre fois par jour. Seize patients (40%) avaient réalisé une réhabilitation respiratoire dans les deux années précédentes et quatre patients effectuaient de la kinésithérapie respiratoire de

façon hebdomadaire. Les traitements médicamenteux et non médicamenteux sont détaillés dans le tableau VIII.

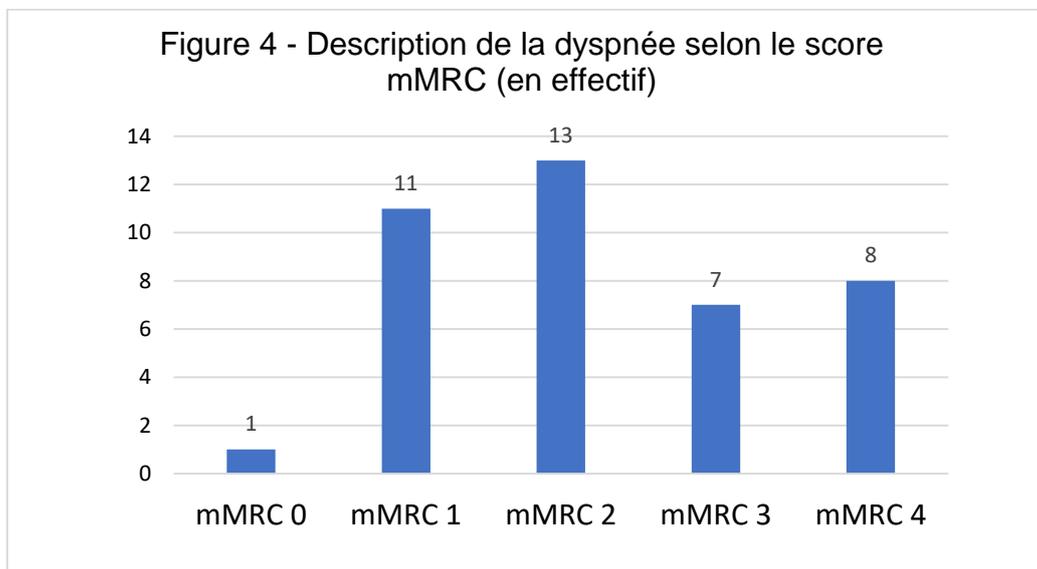
Tableau VIII - Prise en charge thérapeutique	
	Valeurs
Antifibrotique (n=17)	
<i>Nintedanib</i>	16 (94%)
<i>Pirfenidone</i>	1 (6%)
Immunosuppresseur (n=10)	
<i>Aziathioprine</i>	4 (40%)
<i>Mycophenolate mofétil</i>	2 (20%)
<i>Cyclophosphamide</i>	1 (10%)
<i>Rituximab</i>	2 (20%)
<i>Mycophenolate mofétil et Rituximab</i>	1 (10%)
Bolus de Corticoïdes	1 (3%)
Corticothérapie au long cours	
Au long cours	19 (46%)
Dose de corticoïdes quotidienne	10 [10 – 20]
Introduite pour dyspnée persistante	1 (3%)
Opioides à visée eupnéisante	1 (3%)
Traitement antidépresseur	3 (8%)
Traitement anxiolytique	6 (15%)
Réalisation d'une réhabilitation respiratoire	16 (40%)
Kinésithérapie	
Respiratoire	4 (10%)
Motrice	4 (10%)
Sophrologie	1 (3%)
Relaxation	1 (3%)
Yoga	2 (5%)
<i>Les données sont présentées en médiane et interquartile ou effectif et pourcentage</i>	

2) Fréquence de la dyspnée réfractaire

a. Selon la définition de Currow

La fréquence de la dyspnée réfractaire selon la définition de Currow (mMRC ≥ 3) était de 37,5% (IC 95% [22,7 – 54,2]).

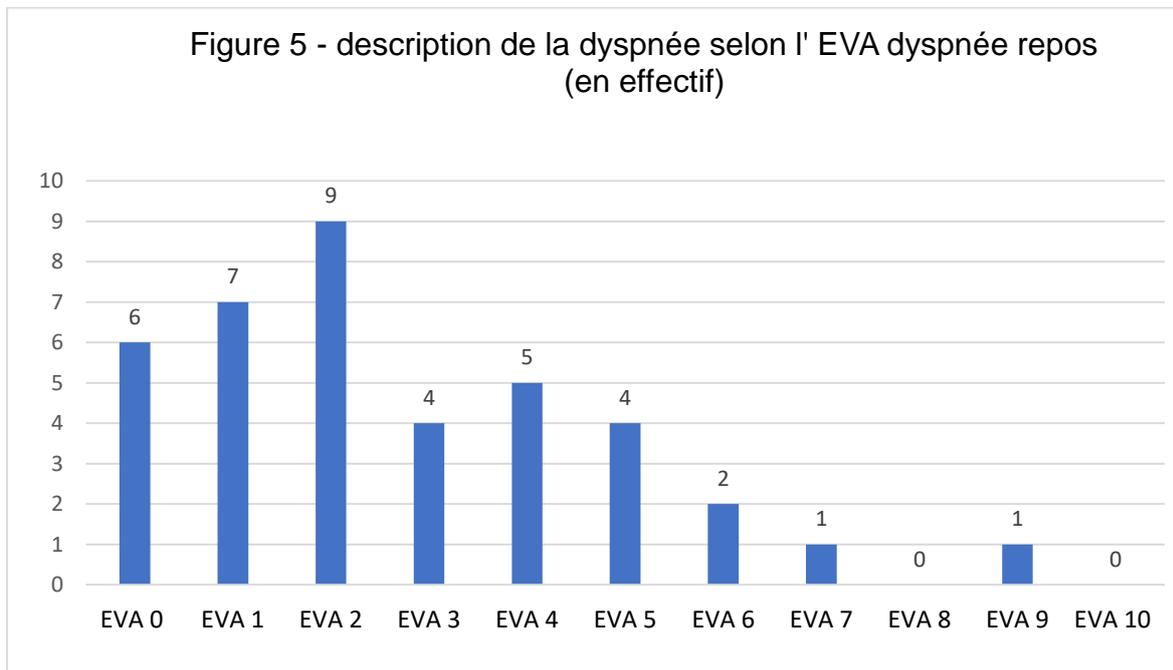
Il y avait 15 patients présentant une dyspnée réfractaire selon cette définition : 7 patients avaient une dyspnée mMRC 3 et 8 patients avaient une dyspnée mMRC 4 (Figure 4). La médiane de dyspnée selon l'échelle mMRC était de 4 (IQ [3- 4]). Dans le groupe dyspnée non réfractaire, il y avait 1 patient avec une dyspnée mMRC 0, 11 patients avec une dyspnée mMRC 1 et 13 patients avec une dyspnée mMRC 2. La médiane de dyspnée selon le score mMRC était de 2 (IQ [1 – 2]).



b. Selon la définition de Matsuda

La fréquence de la dyspnée réfractaire selon la définition de Matsuda (EVA dyspnée repos ≥ 2) était de 67% (IC 95% [49,8 – 80,9]).

La figure 5 représente la distribution des scores de dyspnée selon l'EVA dyspnée au repos.



En prenant un seuil de dyspnée réfractaire avec une EVA dyspnée repos ≥ 3 comme l'avait fait précédemment Matsuda, la fréquence de la dyspnée réfractaire est de 42% (n=17).

3) Concordance entre les définitions de Currow et Matsuda

La concordance entre les définitions de Currow (mMRC ≥ 3) et Matsuda (EVA dyspnée repos ≥ 2) pour diagnostiquer une dyspnée réfractaire était médiocre avec un score Kappa à 0,0952 (Tableau IX).

Tableau IX - Concordance entre les définitions de Currow et Mastuda (n=39)				
		Dyspnée réfractaire selon Currow (mMRC ≥ 3)		Total selon Matsuda
		Absence	Présence	
Dyspnée réfractaire selon Matsuda (EVA ≥ 2)	Absence	9	4	13
	Présence	15	11	26
Total selon Currow		24	15	39
<i>Les données sont décrites en effectif.</i>				

En prenant un seuil de dyspnée de repos EVA ≥ 3 comme cela a été précédemment proposé par Matsuda dans une étude en 2017 (25), la concordance restait faible avec un score Kappa à 0,26.

4) Description multidimensionnelle de la dyspnée réfractaire

Dans cette partie concernant la description multidimensionnelle de la dyspnée, la définition utilisée pour la dyspnée réfractaire est celle de Currow (score mMRC ≥ 3).

EVA dyspnée au repos

Dans le groupe dyspnée réfractaire, l'EVA dyspnée au repos était de 3/10 (IQ [1 – 5]) versus 2/10 (IQ [1 – 3,5]) chez les patients sans dyspnée réfractaire (p=0,19) (Tableau X).

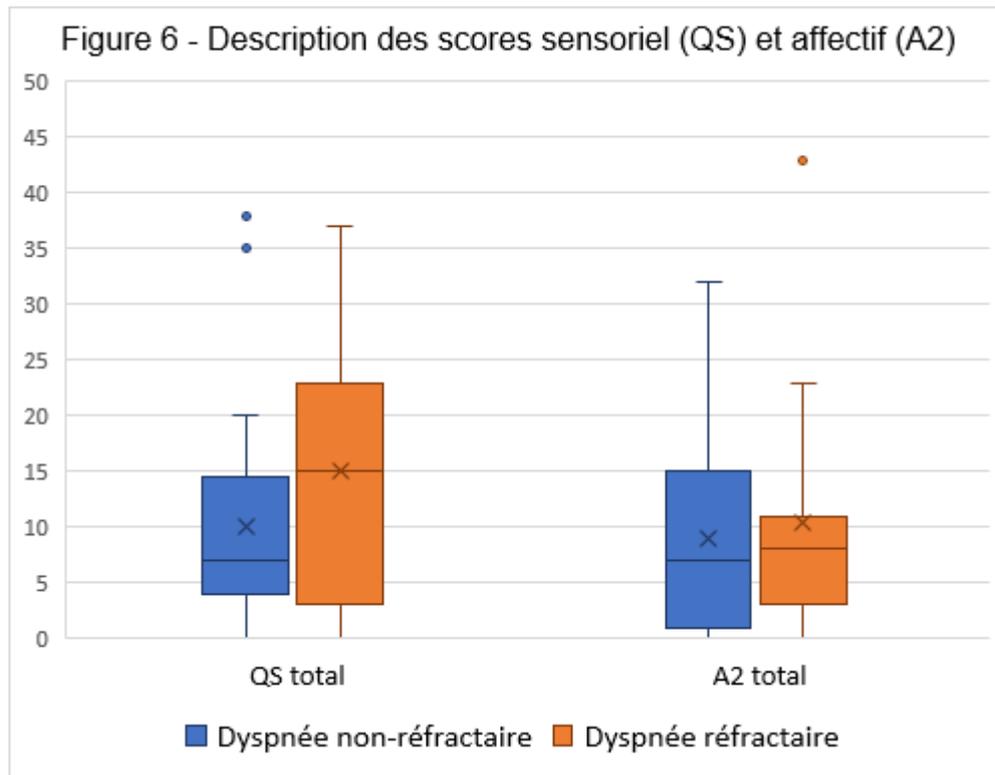
Echelle de BORG

L'intensité de la dyspnée selon l'échelle de BORG retrouvait des scores similaires dans les deux groupes. La médiane du groupe dyspnée réfractaire était peu élevée à 2/10 (IQ [1 – 4]) versus 1/10 (IQ [1 – 3]) pour le groupe sans dyspnée réfractaire.

Tableau X - Comparaison des scores de dyspnée et de qualité de vie des populations dyspnée réfractaire ou non réfractaire en fonction de la définition de Currow (n=40)				
	Population générale (n=40)	Pas de dyspnée réfractaire (n=25)	Dyspnée réfractaire (n=15)	p value
EVA dyspnée – intensité/10	2 [1 – 4]	2 [1 – 3,5]	3 [1 – 5]	0,19
BORG – intensité sur/10	2 [1 – 3]	1 [1 – 3]	2 [1 – 4]	0,33
KBILD – intensité/100	68 [48 – 82]	69,5 [49 – 82]	68 [32 – 82]	0,38
Sous-catégories (/100)				
Dyspnée et activité	50 [17 – 71]	56 [25 – 73]	25 [4 – 58]	0,06
Psychologique	74 [48 – 81]	76,5 [50 – 80]	74 [29 – 81]	
Symptômes thoraciques	72 [56 – 94]	75 [56 – 89]	72 [61 – 94]	
BDI Total – intensité/12	7 [5 – 7]	7 [6 - 8]	5 [2 - 7]	0,005
Sous-catégories (/12)				
Handicap fonctionnel	3 [2 – 3]	3 [2 – 3]	3 [0 – 3]	
Amplitude de l'activité	2 [1 – 2]	2 [2 – 3]	1 [1 – 2]	
Amplitude de l'effort	2 [1 – 2]	2 [2 – 2]	1 [1 – 2]	
HADS Totale – intensité/42	13,5 [8 – 19]	14 [8 – 17]	12 [7 – 19]	0,89
Sous-catégories (/21)				
HADS Anxiété	7 [4 – 10]	7 [5 – 10]	7 [2 – 10]	0,26
HADS Dépression	7 [3 – 9,5]	6 [3 – 8]	8 [4 – 10]	0,18
<i>Les données sont présentées en médiane et interquartile ou effectif et pourcentage Les tests utilisés sont le Student, Khi-Deux, Fisher exact et Wilcoxon</i>				

MDP

L'évaluation multidimensionnelle de la dyspnée réfractaire à l'aide du questionnaire MDP montrait des scores sensoriel et affectif globalement peu intenses sans différence significative avec le groupe dyspnée non réfractaire (Tableau XI - Figure 6).



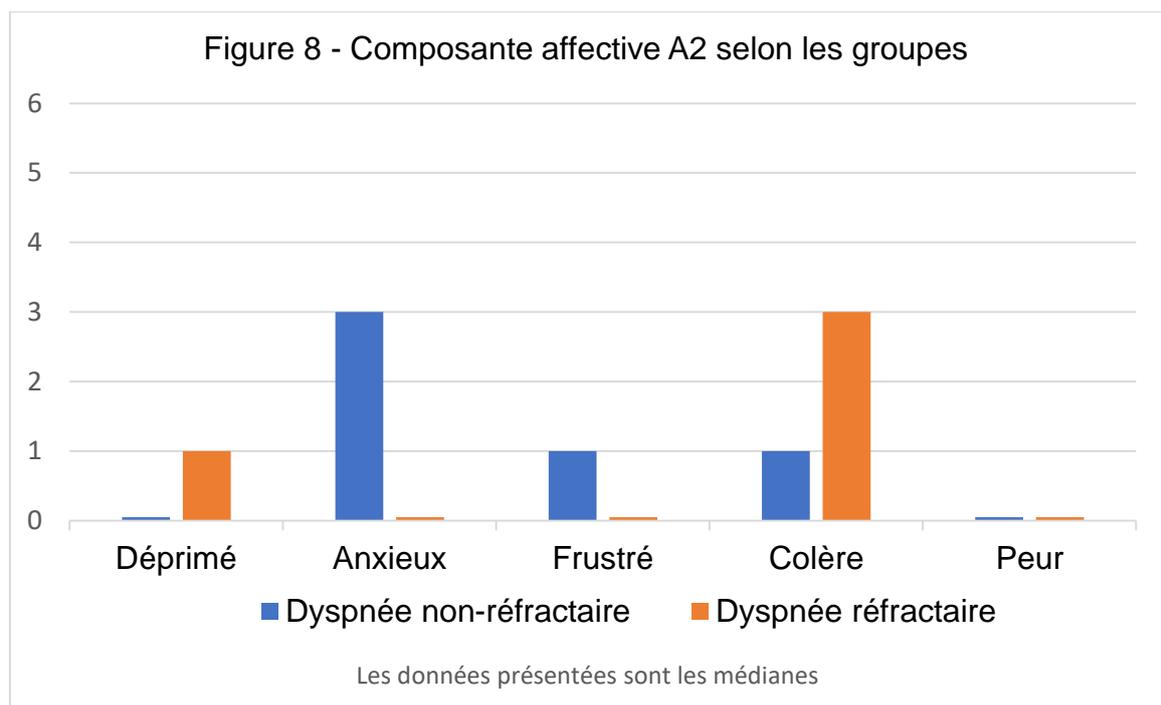
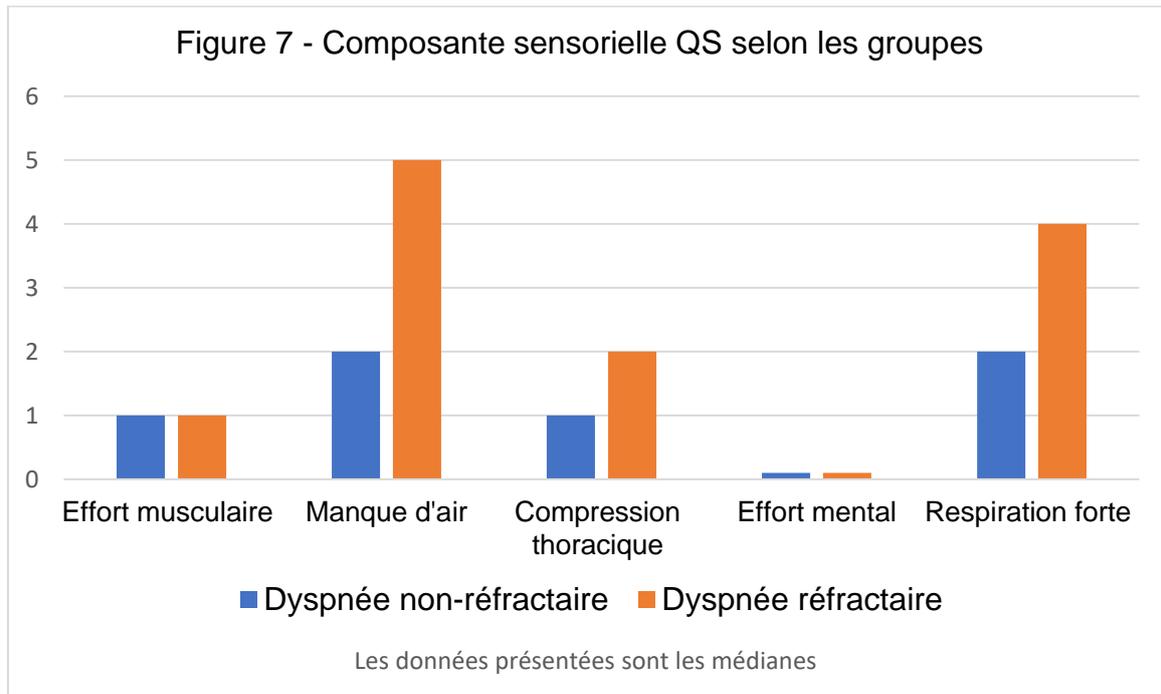
L'intensité de la dimension sensorielle QS semblait plus élevée dans le groupe dyspnée réfractaire sans qu'il n'y ait néanmoins de différence statistiquement significative.

Tableau XI - Comparaison du score MDP selon les populations dyspnée réfractaire ou non réfractaire en fonction de la définition de Currow (n=40)				
	Population générale (n=40)	Pas de dyspnée réfractaire (n=25)	Dyspnée réfractaire (n=15)	p value
MDP A1 - intensité/10 (n=23)	3 [1 – 6]	3 [1 – 6]	4 [1 – 6]	
MDP QS - intensité/50	9 [4 – 17,5]	7 [4 – 15]	15 [3 – 23]	0,25
Sous catégories (/10) :				
Effort musculaire	1 [0 - 4]	1 [1 – 3]	1 [1 – 0]	
Manque d'air	3 [0,5 – 5]	2 [0 – 5]	5 [3 – 6]	0,018
Compression thoracique	1,5 [0 – 4]	1 [0 – 4]	2 [0 – 6]	
Effort mental	0 [0 – 5]	0 [0 – 1]	0 [0 – 5]	
Respiration forte	2 [0 – 5,5]	2 [0 – 5]	4 [0 – 6]	
MDP A2 - intensité/50	6,5 [1,5 – 14]	5 [1- 15]	8 [3 – 11]	0,53
Sous-catégories (/10) :				
Déprimé	0 [0- 3]	0 [0 – 3]	1 [0 – 3]	
Anxieux	1,5 [0 – 4]	3 [0 – 4]	0 [0 – 3]	0,21
Frustré	0,5 [0 – 3,5]	1 [0 – 4]	0 [0 – 3]	
Colère	1 [0 – 3,5]	1 [0 – 2]	3 [0 – 4]	0,27
Peur	0 [0 – 1]	0 [0 – 1]	0 [0 – 2]	
<i>Les données sont présentées en médiane et interquartile ou effectif et pourcentage Les tests utilisés sont le Student, Khi-Deux, Fisher exact et Wilcoxon</i>				

La dimension sensorielle la plus souvent retrouvée chez les patients souffrant de dyspnée réfractaire était la sensation de « manque d'air » présente chez 87% des patients versus 68% chez les patients sans dyspnée réfractaire. Sur le plan quantitatif, cette sensation était significativement plus élevée chez les patients avec dyspnée réfractaire à 5/10 (IQ [3 – 6]) versus 2/10 (IQ [0 – 5]) dans le groupe sans dyspnée réfractaire ; p=0,018 (Figure 8).

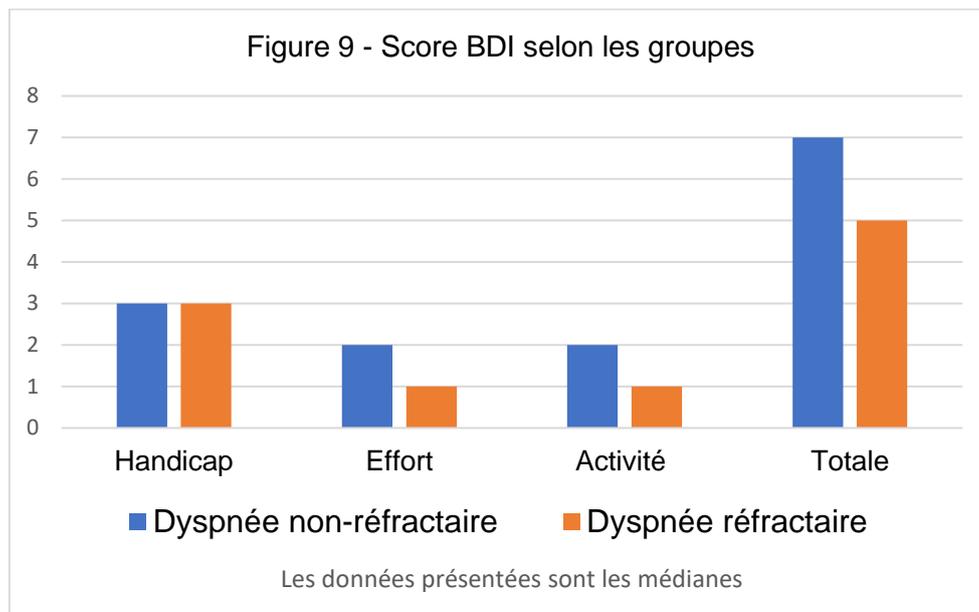
La dimension affective de la dyspnée était de faible intensité dans les deux groupes (Figure 7). La colère était l'émotion la plus fréquente avec une présence chez 67% des patients avec dyspnée réfractaire versus 48% des patients sans dyspnée réfractaire. Elle semblait également plus intense dans le groupe dyspnée réfractaire à 3/10 (IQ [0

– 4]) versus 1/10 (IQ [0 – 2]) dans le groupe sans dyspnée réfractaire. L'anxiété était présente chez 68% des patients sans dyspnée réfractaire versus 53% des patients avec dyspnée réfractaire. Elle semblait plus intense dans le groupe sans dyspnée réfractaire ; évaluée à 3/10 (IQ [0 - 4]) versus 0/10 (IQ [0 – 3]) (Figure 8).



BDI Total

La présence d'une dyspnée réfractaire était associée à un score d'activité BDI Total significativement plus bas à 5 (IQ [2 – 7]) versus 7 (IQ [6 – 8]) ; $p=0,005$ (Tableau X - Figure 9) témoignant d'une limitation importante des activités liée à la dyspnée.



HADS

La présence d'une dyspnée réfractaire n'était pas associée à un score d'anxiété et de dépression plus élevés. Dans le groupe dyspnée réfractaire ($n=15$), 3 patients (20%) présentaient des symptômes d'anxiété certains et 2 (13%) des symptômes d'anxiété douteux. La moitié des patients présentaient des symptômes de dépression ($n=8$) : 5 (33%) des symptômes douteux et 3 (20%) des symptômes certains. Un patient (7%) présentait des symptômes d'anxiété sans symptôme de dépression associé et 4 patients (27%) présentaient des symptômes de dépression sans anxiété associée.

Dans le groupe sans dyspnée réfractaire ($n=25$), il y avait 5 patients (20%) présentant des symptômes d'anxiété certains et 6 (24%) des symptômes douteux ainsi que 2 patients (8%) présentant des symptômes de dépression certaine et 6 (24%) des

symptômes douteux. Trois patients (12%) avaient des symptômes d'anxiété sans symptôme de dépression associé et trois patients (12%) avaient des symptômes de dépression sans anxiété associée.

K-BILD

Le score de qualité de vie K-BILD était globalement similaire dans les deux groupes avec une tendance plus basse pour la sous-catégorie « dyspnée et activité » dans le groupe dyspnée réfractaire à 25/100 contre 56/100 ; $p=0,06$.

En résumé, la dyspnée réfractaire définie par un score mMRC ≥ 3 était caractérisée par une sensation de manque d'air fréquente et une sensation de respiration forte associées à des émotions secondaires peu intenses, et était responsable d'une limitation importante des activités.

5) Prise en charge de la dyspnée réfractaire :

La prescription de traitement spécifique (corticothérapie, antifibrotique ou immunosuppresseur) semblait similaire dans les deux groupes (Tableau XII).

L'oxygénothérapie au long cours était présente chez 60% des patients présentant une dyspnée réfractaire contre 12% dans le groupe sans dyspnée réfractaire ; $p= 0,003$.

Ces résultats sont en faveur de patients plus sévères sur le plan fonctionnel.

Une prise en charge spécifique de la dyspnée était quasi absente chez les patients souffrant de dyspnée réfractaire avec un seul patient bénéficiant d'un traitement opioïde au long cours à visée eupnéisante et un seul patient pris en charge par l'équipe de soins palliatifs de façon systématique lors de ses venues en hôpital de jour (un autre patient avait refusé cette prise en charge). Un patient avait bénéficié de l'introduction de corticoïdes devant une dyspnée persistante. Il n'y avait pas plus de patients bénéficiant d'un traitement anti-dépresseur ou anxiolytique chez les patients souffrant de dyspnée réfractaire. La réalisation d'une réhabilitation respiratoire récente était de 40% dans les deux groupes ($p=1$).

Tableau XII - Comparaison de la prise en charge de la dyspnée en fonction des groupe dyspnée réfractaire ou non selon Currow.

	Pas de dyspnée réfractaire (n=25)	Dyspnée réfractaire (n=15)	p value
Corticothérapie au long cours	10 (40%)	9 (60%)	0,22
Corticothérapie introduite pour dyspnée persistante	0	1 (7%)	
Anti-fibrotique	12 (48%)	5 (33%)	
Immunosuppresseur	6 (24%)	3 (20%)	
Opioides à visée eupnéisante	0	1 (7%)	
Antidépresseur	2 (8%)	1 (7%)	
Anxiolytique	4 (16%)	2 (13%)	
Oxygénothérapie au repos (n=12)	3 (12%)	9 (60%)	0,003
Oxygénothérapie à l'effort (n=3)	2 (8%)	1 (7%)	
Réalisation d'une réhabilitation respiratoire	10 (40%)	6 (40%)	1
Kinésithérapie respiratoire	2 (8%)	2 (13%)	NA eff<8
Suivis en soins palliatifs	0	1 (7%)	

*Les données sont présentées en effectif et pourcentage
Les tests utilisés sont le Student, le Khi-Deux ou le Fisher exact*

6) Comparaison des patients avec et sans dyspnée réfractaire

Il y avait plus de femmes dans le groupe dyspnée réfractaire : il y avait 9 femmes sur les 16 femmes de notre population contre 6 hommes sur 18 ; p=0,046 (Tableau XIII). Les patients présentant une dyspnée réfractaire étaient plus âgés : 76 ans (IQ [67 - 76]) versus 71 ans (IQ [68 – 81]) ; p=0,046. Le délai diagnostique était comparable dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence de répartition des FPI et des PINS idiopathiques.

Tableau XIII - Comparaison caractéristiques cliniques des populations dyspnée réfractaire ou non réfractaire en fonction de la définition de Currow

	Pas de dyspnée réfractaire (n=25)	Dyspnée réfractaire (n=15)	p value
Sexe			0,046
Homme	18 (72%)	6 (40%)	
Femme	7 (28%)	9 (60%)	
Age (années)	71 [67 – 76]	76 [68 – 81]	0,47
Tabac			NA eff<8
Absence	9 (36%)	7 (47%)	
Actif	3 (12%)	1 (6%)	
Sevré	13 (52%)	7 (47%)	
Diagnostic			0,33
FPI	14 (56%)	6 (40%)	
PINS	11 (44%)	9 (60%)	
Délai diagnostic (année)	2 [1 – 3]	3 [1 – 6]	0,09
Activité physique quotidienne			0,22
Inférieure à 1 heure	8 (32%)	9 (60%)	
Entre 1 et 3 heure(s)	11 (44%)	4 (27%)	
Plus de 3 heures	6 (24%)	2(13%)	
HTP (n=15)			NA eff<8
Absence d'HTP	8 (100%)	3 (43%)	
Présence d'HTP	0	4 (57%)	
EFR :			
VEMS (%)	76 [69 – 100]	58 [50 – 78]	0,028
CVF (%)	75 [65 – 87]	65 [47 -73]	0,061
CVF < 70%	10 (40%)	5 (47%)	
VEMS/CVF	0	1 (7%)	
DLCO (%)	47 [43 – 51]	24 [22 – 43]	0,014
TM6 (m) (n=12)	430 [350 – 480]	225 [150 – 280]	NA eff<8

*Les données sont présentées en médiane et interquartile ou effectif et pourcentage
Les tests utilisés sont le Student, Khi-Deux, Fisher exact et Wilcoxon*

a. Sévérité :

Les patients avec dyspnée réfractaire avaient un VEMS plus bas (58% (IQ [50 – 78]) versus 71% (IQ [50 – 78]) ; $p=0,028$). Un VEMS bas était associé à un trouble ventilatoire obstructif chez un seul patient du groupe dyspnée réfractaire. La DLCO était plus basse à 24% (IQ [22 – 43]) dans le groupe dyspnée réfractaire versus 47% (IQ [43 – 51]) ; $p=0,014$. La CVF semblait plus basse dans le groupe dyspnée réfractaire sans qu'il n'existe de différence significative : 65% (IQ [47 – 73]) dans le groupe dyspnée réfractaire versus 76% (IQ [65 – 87]) ; $p=0,061$ (tableau XIII).

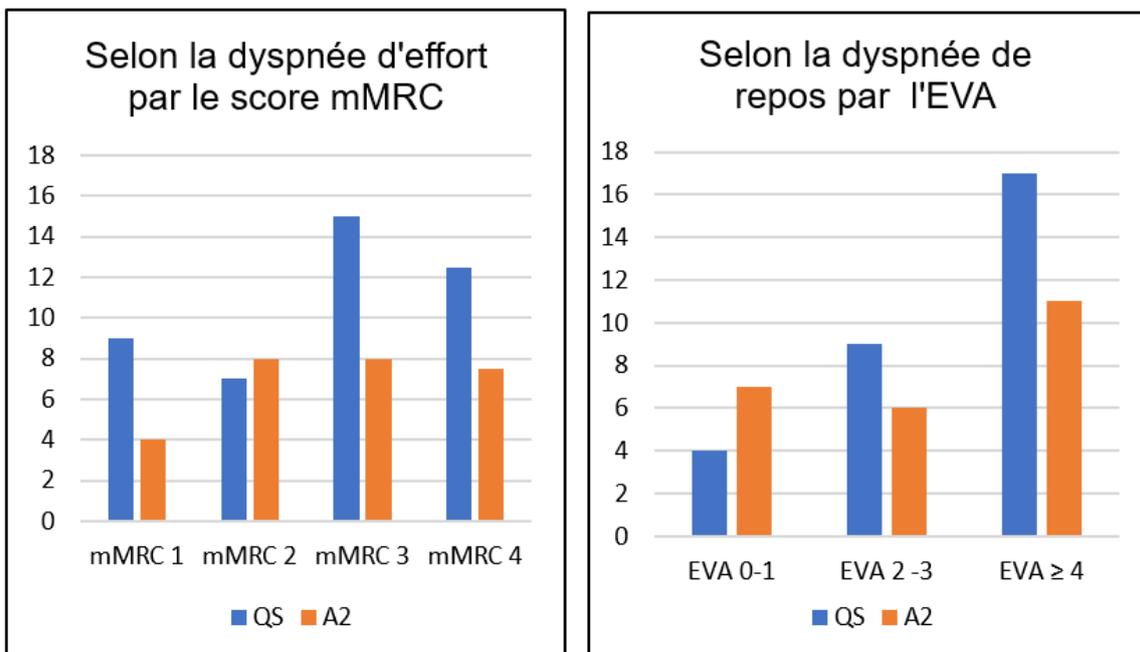
La distance parcourue au test de marche de 6 minutes en air ambiant était plus basse dans le groupe dyspnée réfractaire à 225 m (IQ [150 – 280]) versus 430 m (IQ [350 – 480]) dans le groupe sans dyspnée réfractaire. Les groupes n'ont pas pu être comparés devant le faible effectif.

7) Lien entre les scores QS et A2, et les scores mMRC et EVA dyspnée repos

Afin d'évaluer la pertinence des seuils mMRC ≥ 3 et EVA dyspnée repos ≥ 2 pour définir la dyspnée réfractaire, nous avons évalué leur lien avec l'intensité des composantes sensorielle (QS) et affective (A2) de la dyspnée. La figure 10 décrit les scores sensoriel QS et affectif A2 en fonction des échelles de dyspnée mMRC et EVA dyspnée au repos.

Il n'y avait pas d'augmentation des valeurs QS et A2 en fonction de la dyspnée selon le score mMRC. Pour les scores de l'EVA dyspnée de repos, il y semblait avoir une augmentation progressive du score sensoriel QS avec une augmentation plus marquée si EVA dyspnée repos ≥ 4 . Cette tendance n'était pas retrouvée pour la composante affective A2.

Figure 10 - Description des composantes sensorielle (QS) et affective (A2) du questionnaire MDP en fonction de l'intensité de la dyspnée



Les valeurs décrites sont les médianes

En vue de déterminer si l'intensité d'une sensation ou d'une émotion particulière s'élevait particulièrement à partir d'un certain seuil mMRC ou EVA dyspnée repos, nous avons décrit l'intensité des différents qualificatifs sensoriels et affectifs en fonction des scores mMRC ou EVA dyspnée au repos respectivement (Figure 11 et 12).

On observait une forte prépondérance des sensations « manque d'air » et « respiration forte » avec une intensité progressivement croissante selon l'augmentation de la dyspnée évaluée par les scores mMRC et EVA dyspnée repos. En revanche, l'émotion « anxiété » n'augmentait pas progressivement selon l'intensité de la dyspnée. La présence de sensation de peur ou de dépression en rapport avec la dyspnée était faiblement retrouvée dans la population générale, sauf pour les patients présentant une dyspnée mMRC 4 où la dépression était présente avec une intensité de 2/10 (IQ [0 - 5]). Devant des scores faibles et/ou similaires, les valeurs des autres sous-catégories sensorielles et affectives n'ont pas été présentées.

Un score de dyspnée mMRC ≥ 3 ou une EVA dyspnée au repos ≥ 4 semblaient être deux seuils au-delà desquels les composantes sensorielle et affective étaient plus intenses.

Figure 11 - Description des sous-catégories du score MDP en fonction du score de dyspnée mMRC

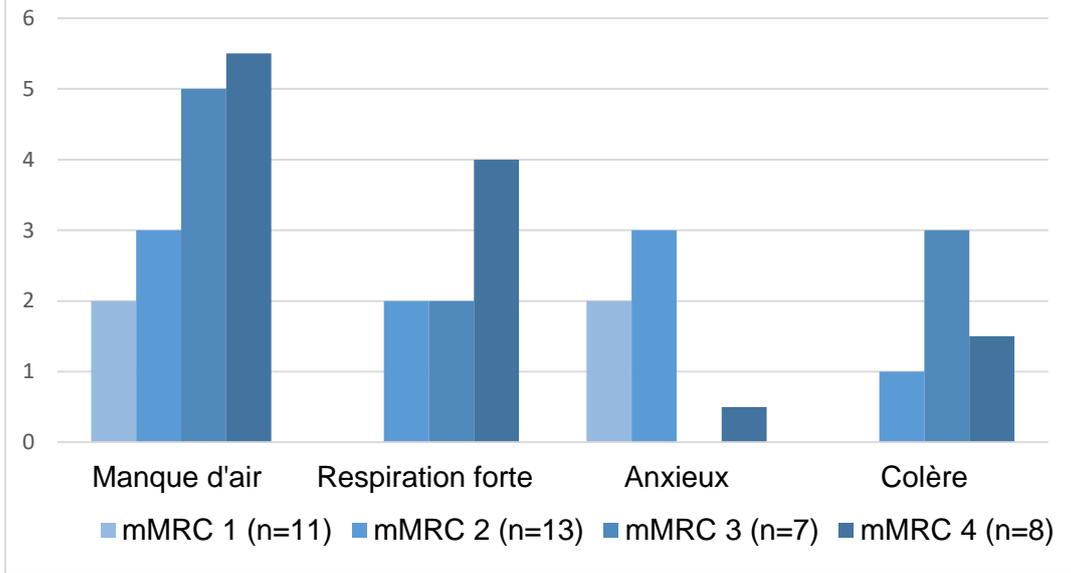
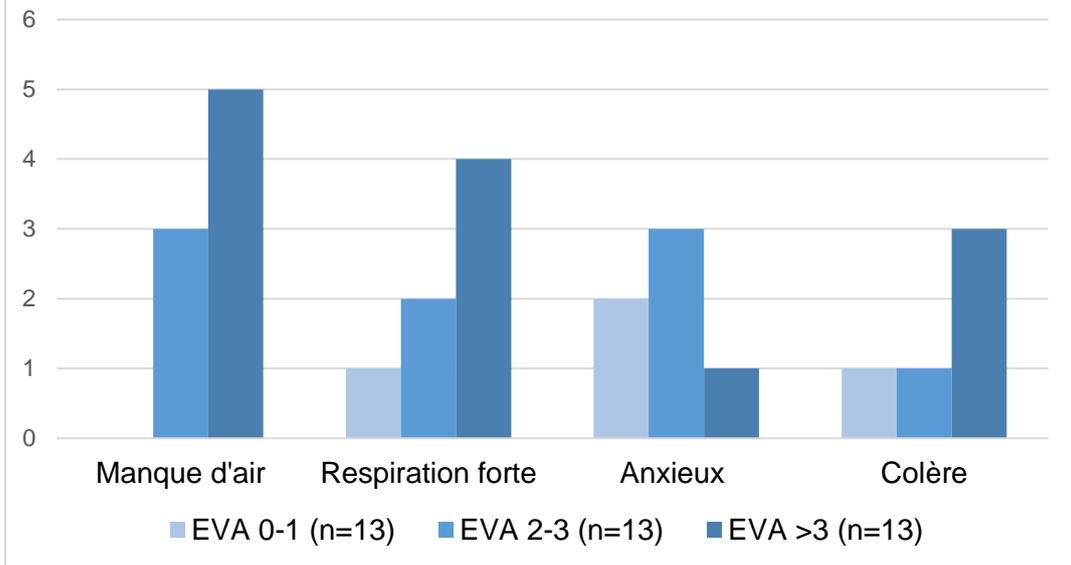


Figure 12 - Description des sous-catégories du score MDP en fonction de l'EVA dyspnée de repos



IV. Discussion

Nos résultats ont montré que la dyspnée réfractaire était fréquente chez les patients souffrant de PID, estimée entre 37,5% (IC 95% [22,7 – 54,2]) et 67% (IC 95% [49,8 – 80,9]) selon les définitions utilisées. Sur le plan qualitatif, elle était caractérisée par une sensation de manque d'air et une limitation importante des activités. Cependant elle n'était pas associée à des émotions négatives plus intenses, ni à une altération de la qualité de vie ou à une anxiété et dépression plus importante que chez les patients avec une dyspnée non caractérisée de réfractaire. Par ailleurs, il existait une discordance majeure entre les deux définitions utilisées pour identifier une dyspnée réfractaire avec un coefficient Kappa à 0,0952. Enfin, la prise en charge symptomatique était quasi inexistante avec des prises en charge similaires notamment sur le plan symptomatique des patients avec et sans dyspnée réfractaire et un seul patient recevant un morphinique au long cours.

1) Fréquence de la dyspnée réfractaire

La fréquence de la dyspnée réfractaire est peu décrite chez les patients atteints de PID. Cependant la fréquence de la dyspnée réfractaire dans notre population semble être en accord avec les résultats de la littérature. Dans une étude chinoise comprenant 165 patients, Zhou *et al.* décrivaient une dyspnée mMRC ≥ 3 chez 40% des patients atteints de PID (48). Dans l'étude de Sundh, la fréquence de la dyspnée réfractaire définie par un score mMRC ≥ 2 , était de 43% chez les patients BPCO après une prise en charge maximale (30).

2) Définition :

La première difficulté de la prise en charge de la dyspnée réfractaire est son

identification. Il s'agit d'un concept récent défini par une dyspnée persistante malgré une prise en charge étiologique optimale (20). Cependant il n'existe pas de définition consensuelle ni d'outil diagnostique. Par conséquent lors de notre étude, nous avons défini la dyspnée réfractaire à l'aide des critères utilisés dans les études pour poser l'indication d'opioïdes à visée eupnéisante (25–27,49).

Selon l'étude de Currow, la dyspnée réfractaire était définie par une intensité égale à 3 et 4 selon le score mMRC (27). L'échelle mMRC est une échelle simple, rapide, utilisée en routine et validée dans la littérature notamment pour l'évaluation de la dyspnée chez les patients présentant une PID (41,50). Elle comporte de nombreuses limites, en particulier il s'agit d'une échelle unidimensionnelle qui ne comprend que 5 valeurs discrètes pour décrire une sensation complexe avec des conséquences multiples et qui n'est que peu sensible aux interventions thérapeutiques.

Dans l'étude de phase I de Matsuda *et al.* évaluant la sécurité de la morphine à visée eupnéisante chez les patients avec PID, la dyspnée réfractaire était définie à l'aide de l'EVA dyspnée de repos ≥ 2 (26). L'EVA est une échelle de mesure validée dans l'évaluation de l'intensité de la douleur et de la dyspnée (51,52). Cependant, il existe des limites à son utilisation. La valeur maximale représente la pire dyspnée imaginable or elle ne devrait théoriquement jamais être atteinte. D'autre part il peut être difficile pour un patient de transformer une expérience subjective comme la dyspnée en une représentation visuo-spatiale (52). Dans la littérature, le bénéfice de l'introduction d'un traitement opioïde à visée eupnéisante est jugé principalement par une amélioration de l'EVA de 10% (25–27,34,37).

Dans notre étude, la concordance de ces deux définitions de la dyspnée réfractaire était médiocre en prenant une EVA dyspnée repos ≥ 2 (Kappa = 0,0952) ou faible si EVA dyspnée repos ≥ 3 (Kappa = 0,26).

Le score mMRC et l'EVA dyspnée au repos sont 2 échelles objectives pour évaluer la dyspnée mais uniquement de façon unidimensionnelle. De plus, ces échelles ne cherchent pas évaluer les mêmes dimensions de la dyspnée : l'échelle mMRC évalue la limitation fonctionnelle secondaire à la dyspnée tandis que l'EVA dyspnée repos évalue l'intensité de la dyspnée ressentie au repos. De plus ces 2 scores ne semblent pas suffisants pour discriminer les patients présentant une souffrance secondaire à la dyspnée de ceux qui ne souffrent pas à l'aide des composantes sensorielle (QS) et affective (A2) du questionnaire MDP (Figure 10). Ces résultats soulignent les difficultés d'identification de la dyspnée réfractaire par l'absence de scores consensuels et par conséquent l'absence d'applicabilité clinique de ce syndrome.

3) Evaluation multidimensionnelle

Pour mieux caractériser la dyspnée réfractaire, nous avons utilisé le questionnaire MDP. L'intensité décrite des différents items du questionnaire MDP était pour la plupart des patients faible à modérée, ce qui plaide en faveur d'un impact émotionnel limité. La composante sensorielle « manque d'air » était plus fréquente et plus intense chez les patients souffrant de dyspnée réfractaire ($p=0,018$). Son intensité était évaluée à 5/10 avec un interquartile étroit (IQ [3 – 6]). Etonnamment, les composantes affectives étaient faibles voire nulle pour certaines. Ces résultats n'étaient pas attendus, l'hypothèse étant que la dyspnée réfractaire était associée à une souffrance réactionnelle. La composante affective dont l'intensité était la plus élevée était la colère avec une médiane à 3/10 chez les patients souffrant de dyspnée réfractaire alors que l'anxiété était plus intense chez les patients sans dyspnée réfractaire à 3/10 également. Une des explications peut être la présence d'interquartiles d'intensité le plus souvent larges, témoignant d'une très grande hétérogénéité de la perception de

la dyspnée selon les personnes. Par exemple pour le score QS, dans le groupe dyspnée réfractaire, la médiane était de 15/50 avec des interquartiles entre 3/50 et 23/50. Ainsi pour certains patients l'impact sensoriel était quasi nul alors que pour d'autres il était intense. D'autre part, la complexité de réalisation du MDP peut expliquer ces résultats. Comme pour l'EVA, chaque item décrivant une sensation subjective doit être retranscrit par une intensité numérique de 0 à 10. De plus, la dyspnée peut être variable au cours de la journée et dépendre de multiples facteurs comme les conditions météorologiques, les traitements, le stress, la toux ou encore les activités physiques. L'évaluation à l'instant présent n'est pas forcément le reflet de la dyspnée au quotidien. D'autre part,

Par les répercussions négatives sur l'humeur d'une dyspnée persistante, nous nous attendions à retrouver des scores d'anxiété et de dépression élevés chez les patients présentant une dyspnée réfractaire indépendamment de la présence d'anxiolytique ou d'antidépresseur qui était similaire dans les deux groupes. L'utilisation du score HADS n'a pas permis de mettre en évidence de différence entre les groupes. Cependant ce score est validé dans la population générale ; un score plus spécifique des PIDI pourrait être utilisé.

Le score de qualité de vie K-BILD qui a été validé dans l'évaluation de la qualité de vie dans les PIDI n'a pas mis en évidence de différence statistique, mais on retrouvait une tendance à une altération de la sous-catégorie « dyspnée et activité » dans le groupe de dyspnée réfractaire : 25/100 (IQ [4 – 58]) versus 56/100 (IQ [25 – 73]).

4) Perspectives

Ces résultats nous interrogent sur la pertinence de la définition de la dyspnée réfractaire que nous avons utilisé pour notre étude. En effet, un score de dyspnée

mMRC \geq 3 depuis au moins 4 semaines est en faveur d'une dyspnée intense et persistante dans le temps mais ne permet pas d'identifier l'impact de cette dyspnée sur la vie du patient (qualité de vie et répercussions psychologiques). Ainsi, une dyspnée peu intense (mMRC $<$ 3 ou EVA dyspnée repos $<$ 2) mais persistante dans le temps, peut-elle être jugée réfractaire si elle est associée à des répercussions négatives sur la qualité de vie. Par conséquent, l'utilisation des échelles mMRC ou EVA dyspnée repos ne peuvent être utilisées seules pour identifier la dyspnée réfractaire.

Une hypothèse de travail serait de proposer un critère composite incluant une évaluation sensorielle et affective de la dyspnée. Le questionnaire MDP pourrait être utilisé, notamment à l'aide de la composante sensorielle « manque d'air » qui était significativement plus élevée chez les patients présentant une dyspnée réfractaire. Les scores affectifs des sous-catégories de A2 pourraient également permettre d'identifier les conséquences affectives négatives de la dyspnée. L'évaluation de la dyspnée réfractaire pourrait alors comporter au moins une échelle d'intensité, par exemple mMRC ou EVA dyspnée de repos, et une évaluation sensorielle de l'impact de la dyspnée (21).

5) Prise en charge de la dyspnée réfractaire

L'identification de la dyspnée réfractaire a pour objectif de favoriser sa prise en charge. L'utilisation de traitement spécifique à visée eupnéisante était très rare dans notre étude. Il y avait 15 patients présentant une dyspnée réfractaire et un seul patient (7%) bénéficiait d'un traitement par opioïdes à visé anti-dyspnéique au long cours. Les traitements anxiolytique et antidépresseur étaient également peu utilisés par ces patients (7% et 13%). La prise en charge de la dyspnée réfractaire est jugée

insuffisante par les patients, leurs aidants et les médecins dans les maladies respiratoires chroniques (53). Les patients et les aidants rapportaient la présence de stress et de frustration devant l'absence d'écoute ou de proposition thérapeutique de la part des médecins. Parshall *et al.* suggèrent que même si la dyspnée est subjective, elle devrait être prise en charge avec la même rigueur que la douleur (9). Celle-ci bénéficie de recommandations standardisées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) qui a défini trois paliers de traitement antalgique à utiliser en cas de soulagement insuffisant. L'évaluation de l'efficacité du traitement est une auto-évaluation du patient à l'aide de l'EVA de la douleur dans la plupart des cas. Si le patient ne se dit pas soulagé un nouveau palier doit être franchi indépendamment du ressenti de l'évaluateur (52).

Les antidépresseurs et anxiolytiques

L'utilisation des antidépresseurs et des benzodiazépines dans notre étude était comparable à la littérature : dans l'étude de sécurité de Bajwah *et al.* réalisée chez les patients présentant une PID, 12% avaient un traitement par benzodiazépine au long cours. Il y avait peu d'effets indésirables rapportés et seule la consommation de benzodiazépine à fortes doses était associée à un risque plus élevé de mortalité (37).

Opiïdes à faible dose

Dans cette même études, il était retrouvé une faible utilisation des traitements opioïdes chez ces patients estimée à 13% (37). L'efficacité d'un traitement opioïdes à faible dose à visée eupnéisante a été évalué à de nombreuses reprises dans la littérature cependant son utilisation en pratique quotidienne reste rare. Un des freins à leur utilisation dans le soulagement de la dyspnée est l'appréhension des soignants concernant les effets secondaires, notamment le risque d'hypoventilation alvéolaire au

cours des maladies respiratoires chroniques. Pourtant, les opioïdes ne comporte pas d'effet indésirable grave tant que des faibles doses sont utilisées (34). L'étude de Bajwah *et al.* en 2018 a montré qu'il n'y avait pas de majoration des hospitalisations des patients souffrant de PID sous morphine (RR 1,14, 95% IC [0,96-1,52]) (37). La prise d'opioïdes n'était pas associée à une augmentation de la mortalité en analyse en sous-groupe en fonction de la dose de morphine. D'autre part, cette sous-utilisation peut être en partie expliquée par une méconnaissance des médecins de l'efficacité de ce traitement à visée eupnéisante. En pratique courante, l'introduction d'un traitement morphinique chez un patient souffrant d'une pathologie respiratoire chronique sévère comme les PID, nécessite une surveillance rapprochée avec des consultations fréquentes afin d'adapter la dose et de prendre en charge d'éventuels effets indésirables. Cette surveillance peut représenter un obstacle supplémentaire à son utilisation.

Corticothérapie

Un patient avait bénéficié de l'introduction de corticoïdes à visée anti-dyspnéique à la dose quotidienne de 20mg d'équivalent de prednisolone. Bien que ce traitement n'ait pas démontré la preuve de son efficacité lors d'études randomisées, il est utilisé de façon occasionnelle en soins palliatifs (54). L'hypothèse de son efficacité dans le soulagement de la dyspnée repose sur son action anti-œdémateux et bronchodilatateur.

Les soins palliatifs

Dans le cadre du soulagement des symptômes dont fait partie la dyspnée réfractaire, une prise en charge conjointe avec les soins palliatif peut être proposée. Cependant, les soins palliatifs sont attribués à tort à la prise en charge de la fin de vie. En 2011,

L'ATS insiste sur l'importance de la prise en charge palliative chez les patients souffrant de pathologies respiratoires chroniques (6). Elle a tout d'abord redéfini les soins palliatifs comme des soins ayant pour objectif l'amélioration de la qualité de vie du patient et de sa famille au cours de la prise en charge d'une maladie chronique respiratoire. Les limites retrouvées à une prise en charge palliative associée à la prise en charge pneumologique chez les patients présentant une pathologie respiratoire avancée étaient : les difficultés des praticiens à parler de la fin de vie, les situations d'urgences sur des pathologies d'évolution rapide n'ayant pas permis d'introduire au préalable la prise en charge de la fin de vie, le manque de formation des médecins et le surmenage des aidants et des soignants (6). Une prise en charge de la dyspnée par une équipe de soins palliatifs dédiée semble améliorer la dyspnée évaluée par le Chronic Respiratory Disease Questionnaire à 6 semaines par rapport à des soins standards (32). On retrouvait également une augmentation de la survie (generalised Wilcoxon 3 . 90, $p=0,048$) notamment chez les patients présentant une BPCO ou une pathologie interstitielle pulmonaire (32). Le moment opportun pour discuter des soins palliatifs est difficile à estimer devant l'évolution imprévisible des PIDI. Une bonne communication médecin-malade est la clé pour s'adapter de façon individuelle au besoin du patient (55).

6) Caractéristiques de notre population

Il y avait 40% de femmes dans notre population et plus de la moitié d'entre elles souffraient de dyspnée réfractaire (60%). Sur le plan fonctionnel, la présence d'une dyspnée réfractaire était associée à une sévérité fonctionnelle de la maladie. La CVF avait tendance à être plus altérée chez les patients présentant une dyspnée réfractaire sans qu'une différence significative existe (65% versus 76% ; $p=0,061$). La mesure de

la DLco était sévèrement altérée dans le groupe dyspnée réfractaire à 24% versus 47% de la théorique ($p=0,014$). Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que l'altération de la DLco précède l'apparition d'un syndrome restrictif. Notre population était composée majoritairement de patients présentant une pathologie peu sévère concernant la restriction avec une CVF médiane à 73% de la théorique dans la population générale.

7) Force et faiblesse

La force de notre étude est son caractère original. L'évaluation de la dyspnée réfractaire chez les patients présentant une PDI n'est pas connue. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant comparé les définitions de la dyspnée réfractaire dans les PDI. Notre étude apporte également des données intéressantes sur la description multidimensionnelle de la dyspnée évaluée par le questionnaire MDP. Malgré une grande hétérogénéité du ressenti de la dyspnée dans notre population, certaines composantes comme la sensation de manque d'air montraient une intensité plus élevée de façon significative.

D'autre part, les faibles intensités des composantes sensorielles et affectives dans la dyspnée réfractaire n'était pas attendue. Ces résultats peuvent être expliqués par le faible effectif de notre étude ou par une définition clinique inappropriée, n'ayant permis d'identifier les patients présentant une dyspnée réfractaire. L'effectif de notre population était faible mais les PDI sont des pathologies rares associées à une faible espérance de vie.

Il existait également un biais de recrutement initial car nos patients étaient suivis en hôpital de jour de pneumologie et de ce fait les patients suivis en consultation n'ont pas pu être inclus. Néanmoins on peut supposer que les patients suivis uniquement

en consultation ont une pathologie moins sévère, nécessitant une prise en charge moins complexe et présentent plus rarement une dyspnée réfractaire. Par ailleurs, l'utilisation du questionnaire MDP est limitée par son temps de réalisation, il semble difficile de l'utiliser en pratique quotidienne et notamment en consultation.

V. Conclusion

Lors de notre étude, nous avons montré que la dyspnée réfractaire, avec les définitions actuelles, était fréquente chez les patients présentant une PIDI. Cependant, sa prise en charge était quasi inexistante.

Une définition focalisée sur l'impact psychologique et la qualité de vie pourrait permettre de mieux cibler les patients souffrant de dyspnée réfractaire. Ainsi, les outils d'évaluation multidimensionnelle de la dyspnée qui prennent en considération la souffrance psychologique, la limitation fonctionnelle et l'altération de la qualité de vie pourrait permettre d'appréhender la définition clinique de dyspnée réfractaire avec plus de pertinence.

Une fois ces patients identifiés, un traitement à visée eupnéisante doit être proposé comme les opioïdes à faible dose qui ont fait preuve de leur efficacité et de leur tolérance dans des études contrôlées randomisées.

Bibliographie

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 sept 2013;188(6):733-48.
2. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *European Respiratory Review*. 1 déc 2012;21(126):355-61.
3. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 mars 2011;183(6):788-824.
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2018;198(5):e44-68.
5. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Longo DL, éditeur. *New England Journal of Medicine*. 10 mai 2018;378(19):1811-23.
6. Lanken PN, Terry PB, DeLisser HM, Fahy BF, Hansen-Flaschen J, Heffner JE, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Policy Statement: Palliative Care for Patients with Respiratory Diseases and Critical Illnesses. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2008;177(8):912-27.
7. Bajwah S, Higginson IJ, Ross JR, Wells AU, Birring SS, Patel A, et al. Specialist Palliative Care is More Than Drugs: A Retrospective Study of ILD Patients. *Lung*. 1 avr 2012;190(2):215-20.
8. Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier J-F, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: 2017 update. Summary. *Revue des Maladies Respiratoires*. oct 2017;34(8):834-51.
9. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 févr 2012;185(4):435-52.
10. Meek PM, Banzett R, Parsall MB, Gracely RH, Schwartzstein RM, Lansing R. Reliability and validity of the multidimensional dyspnea profile. *Chest*. juin 2012;141(6):1546-53.
11. Carvajalino S, Reigada C, Johnson MJ, Dzingina M, Bajwah S. Symptom prevalence of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. 22 mai 2018;18(1):78.

12. De Vries J, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J*. mai 2001;17(5):954-61.
13. Swigris JJ. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax*. 1 juill 2005;60(7):588-94.
14. Ryerson CJ, Arean PA, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, et al. Depression is a common and chronic comorbidity in patients with interstitial lung disease. *Respirology*. 2012;17(3):525-32.
15. Yorke J, Swigris J, Russell A-M, Moosavi SH, Ng Man Kwong G, Longshaw M, et al. Dyspnea-12 Is a Valid and Reliable Measure of Breathlessness in Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest*. janv 2011;139(1):159-64.
16. Londner C, Al Dandachi G, 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.
17. O'Donnell DE, Webb KA. Breathlessness in Patients with Severe Chronic Airflow Limitation. *Chest*. sept 1992;102(3):824-31.
18. Baçoğlu M. Effective management of breathlessness: a review of potential human rights issues. *Eur Respir J*. 2017;49(5).
19. Johnson MJ, Currow DC. Chronic refractory breathlessness is a distinct clinical syndrome: Current Opinion in Supportive and Palliative Care. sept 2015;9(3):203-5.
20. Johnson MJ, Yorke J, Hansen-Flaschen J, Lansing R, Ekström M, Similowski T, et al. Towards an expert consensus to delineate a clinical syndrome of chronic breathlessness. *European Respiratory Journal*. 1 mai 2017;49(5):1602277.
21. Johnson MJ, Currow DC, Booth S. Prevalence and assessment of breathlessness in the clinical setting. *Expert Rev Respir Med*. avr 2014;8(2):151-61.
22. Currow DC, Ekstrom M, Abernethy AP. Opioids for chronic refractory breathlessness: right patient, right route? *Drugs*. janv 2014;74(1):1-6.
23. Morélot-Panzini C, Adler D, Aguilaniu B, Allard E, Bautin N, Beaumont M, et al. Breathlessness despite optimal pathophysiological treatment: on the relevance of being chronic. *Eur Respir J*. 2017;50(3).
24. Calverley PMA. Chronic breathlessness: symptom or syndrome? *European Respiratory Journal*. 1 mai 2017;49(5):1700366.
25. Matsuda Y, Maeda I, Tachibana K, Nakao K, Sasaki Y, Sugimoto C, et al. Low-Dose Morphine for Dyspnea in Terminally Ill Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonias. *J Palliat Med*. 2017;20(8):879-83.
26. Matsuda Y, Morita T, Miyaji T, Ogawa T, Kato K, Kawaguchi T, et al. Morphine

- for Refractory Dyspnea in Interstitial Lung Disease: A Phase I Study (JORTC-PAL 05). *J Palliat Med.* 21 août 2018;
27. Currow DC, McDonald C, Oaten S, Kenny B, Allcroft P, Frith P, et al. Once-Daily Opioids for Chronic Dyspnea: A Dose Increment and Pharmacovigilance Study. *Journal of Pain and Symptom Management.* sept 2011;42(3):388-99.
 28. Watts GJ, Clark K, Agar M, Davidson PM, McDonald C, Lam LT, et al. Study protocol: a phase III randomised, double-blind, parallel arm, stratified, block randomised, placebo-controlled trial investigating the clinical effect and cost-effectiveness of sertraline for the palliative relief of breathlessness in people with chronic breathlessness. *BMJ Open.* 29 2016;6(11):e013177.
 29. Brown DJ. Palliation of breathlessness. *Clin Med (Lond).* 1 mars 2006;6(2):133-6.
 30. Sundh J, Ekström M. Persistent disabling breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* nov 2016;Volume 11:2805-12.
 31. Morelot-Panzini C, Similowski T. Dyspnée : des concepts aux thérapeutiques. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* mars 2016;8(1):60-8.
 32. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, Gao W, Gysels M, Dzingina M, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* déc 2014;2(12):979-87.
 33. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG. Management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease: practical guidance from the American college of chest physicians consensus statement. *Pol Arch Med Wewn.* mai 2010;120(5):160-6.
 34. Kohberg C, Andersen CU, Bendstrup E. Opioids: an unexplored option for treatment of dyspnea in IPF. *Eur Clin Respir J.* 2016;3:30629.
 35. Allen S, Raut S, Woollard J, Vassallo M. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliative Medicine.* mars 2005;19(2):128-30.
 36. Johnson MJ, Bland JM, Oxberry SG, Abernethy AP, Currow DC. Opioids for chronic refractory breathlessness: patient predictors of beneficial response. *European Respiratory Journal.* sept 2013;42(3):758-66.
 37. Bajwah S, Davies JM, Tanash H, Currow DC, Oluyase AO, Ekström M. Safety of benzodiazepines and opioids in interstitial lung disease: a national prospective study. *European Respiratory Journal.* déc 2018;52(6):1801278.
 38. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 14(5):377-81.

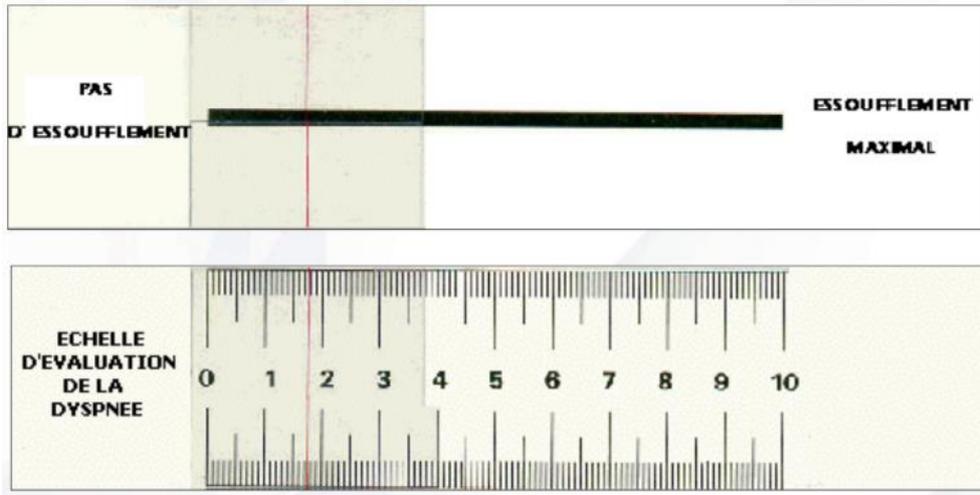
39. Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *COPD*. mars 2005;2(1):105-10.
40. Saketkoo LA, Mittoo S, Huscher D, Khanna D, Dellaripa PF, Distler O, et al. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. *Thorax*. mai 2014;69(5):428-36.
41. 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.
42. 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*. 28 mai 2010;10:32.
43. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. juin 1984;85(6):751-8.
44. Friedman S, Samuelian JC, Lancrenon S, Even C, Chiarelli P. Three-dimensional structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in a large French primary care population suffering from major depression. *Psychiatry Res*. 30 nov 2001;104(3):247-57.
45. Patel AS, Siegert RJ, Brignall K, Gordon P, Steer S, Desai SR, et al. The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. *Thorax*. sept 2012;67(9):804-10.
46. Wapenaar M, Patel AS, Birring SS, Domburg RT van, Bakker EW, Vindigni V, et al. Translation and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) questionnaire in French, Italian, Swedish, and Dutch. *Chron Respir Dis*. mai 2017;14(2):140-50.
47. Fleiss JL. *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. Wiley Classics Lib ed. New York: John Wiley & Sons Inc; 1986. 448 p.
48. Zhou YH, Mak YW. Psycho-Physiological Associates of Dyspnea in Hospitalized Patients with Interstitial Lung Diseases: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. oct 2017 [cité 16 juin 2019];14(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664777/>
49. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas BS, McHugh A, Bui C. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ*. 6 sept 2003;327(7414):523-8.
50. 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. *Respir Med.* avr 2008;102(4):586-92.
51. Perez T. La dyspnée : pourquoi l'évaluer et comment ? *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement.* 1 nov 2014;75(5):537-8.
 52. Bragard D, Decruynaere C. Évaluation de la douleur : aspects méthodologiques et utilisation clinique. *EMC - Kinésithérapie - Médecine physique - Réadaptation.* 1 janv 2010;6:1-10.
 53. Schunk M, Schulze F, Bausewein C. What Constitutes Good Health Care for Patients with Breathlessness? Perspectives of Patients, Caregivers, and Health Care Professionals. *J Palliat Med.* 27 déc 2018;
 54. Voisin-Saltiel S. Comment soulager un patient dyspnéique en fin de vie ? *La Presse Médicale.* 1 avr 2015;44(4, Part 1):435-41.
 55. Kreuter M, Bendstrup E, Russell A-M, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *The Lancet Respiratory Medicine.* 1 déc 2017;5(12):968-80.

Annexes

Annexe 1 : Echelle visuelle analogique.....	p 57
Annexe 2 : Echelle de BORG.....	p 57
Annexe 3 : Questionnaire Multidimensional Dyspnea Profile (MDP).....	p 58
Annexe 4 : Questionnaire Baseline Dyspnea Index (BDI).....	p 60
Annexe 5 : Questionnaire Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS).....	p 63
Annexe 6 : Questionnaire King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD).....	p 64

Annexe 1 : Echelle visuelle analogique



Annexe 2 : Echelle de BORG

Evaluation	Intensité de la sensation
0	Rien
0,5	Très, très légère
1	Très légère
2	Légère
3	Modérée
4	Un peu forte
5	Forte
6	
7	Très forte
8	
9	Très, très forte
10	Maximale

Annexe 3 : Questionnaire Multidimensional Dyspnea Profile (MDP)

Profil multidimensionnel de la dyspnée page 1/4

nom/code _____ date et heure

PROFIL MULTIDIMENSIONNEL DE LA DYSPNÉE

Texte de présentation pour la première utilisation :

Ce questionnaire a pour objet de nous aider à comprendre comment vous percevez et ressentez votre respiration. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Nous souhaitons savoir ce que vous avez à nous dire au sujet de votre respiration.

Nous allons tout d'abord vous demander à quel point vous trouvez votre respiration désagréable. Nous parlerons ensuite de l'intensité (la force) de vos sensations respiratoires. Pour vous aider à différencier le caractère désagréable et l'intensité, imaginez que vous écoutez de la musique, par exemple à la radio. Quand le son augmente, cela peut être plus ou moins désagréable. L'intensité de la sensation correspond au volume sonore. Quant au caractère désagréable, il peut apparaître quand le son augmente ou exister même si le son est faible. Par exemple, une musique que vous détestez sera désagréable même si le volume est faible et deviendra de plus en plus désagréable si le volume augmente. Au contraire, une musique qui vous plaît restera agréable même si elle est forte.

Échelle A1 (affect)

Utilisez cette échelle pour évaluer le caractère désagréable ou l'inconfort de vos sensations respiratoires, le degré de gêne que vous ressentez [avez ressenti] en respirant.

Veuillez prendre en considération la période/l'événement suivant(e) : _____

← ← 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 AGRÉABLE NI AGRÉABLE INSUPPORTABLE
 NI GÉNANT

MDP - France/French - Version of 30 Nov 11 - Mapi Institute.
 ID6310 / MDP_AU3_0_fr-FR.doc

Profil multidimensionnel de la dyspnée page 2/4

nom/code _____ date et heure

Choix QS (qualificateurs sensoriels)

Dans le tableau ci-dessous, chaque ligne regroupe des propositions ayant un sens similaire.

Étape 1 : Cochez chaque ligne s'appliquant à vos sensations respiratoires pendant _____ (indiquez la période concernée).

Étape 2 : Choisissez ensuite *une seule* ligne, celle qui s'applique le mieux à vos sensations respiratoires.

Sélectionnez les lignes contenant au moins <i>UNE</i> proposition qui s'applique.	Étape 1		Étape 2
	NE S'APPLIQUE PAS	S'APPLIQUE	S'APPLIQUE LE MIEUX
Je dois fournir un travail <i>ou</i> un effort musculaire pour respirer.			
Je manque d'air <i>ou</i> j'étouffe <i>ou</i> je sens que j'ai besoin d'air.			
J'ai la sensation que ma poitrine et mes poumons sont serrés <i>ou</i> comprimés.			
Je dois me concentrer <i>ou</i> faire un effort mental pour respirer.			
Je respire fort.			

MDP - France/French - Version of 30 Nov 11 - Mapi Institute.
 ID6310 / MDP_AU3_0_fr-FR.doc

Évaluez maintenant sur les échelles suivantes l'intensité des sensations respiratoires que vous éprouvez [avez éprouvées] (qu'elles aient été agréables ou désagréables. En effet, une sensation peut, comme une musique, être forte sans être désagréable).

Veuillez prendre en considération la période/l'événement suivant(e) : _____

Évaluez toutes les lignes contenant au moins UNE proposition qui s'applique.	JE N'AI PAS ÉPROUVÉ CETTE SENSATION										LA PLUS FORTE INTENSITÉ IMAGINABLE
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Je dois fournir un travail <i>ou</i> un effort musculaire pour respirer.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Je manque d'air <i>ou</i> j'étouffe <i>ou</i> je sens que j'ai besoin d'air.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
J'ai la sensation que ma poitrine et mes poumons sont serrés <i>ou</i> comprimés.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Je dois me concentrer <i>ou</i> faire un effort mental pour respirer.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Je respire fort.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Autre*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

*Si nécessaire, vous pouvez ajouter des descriptions supplémentaires de vos sensations respiratoires.

Lorsque vous sentez que vous ne respirez pas normalement, il est possible que vous éprouviez des émotions ou des « sentiments ». À l'aide des échelles ci-dessous, veuillez indiquer comment vous vous êtes senti(e) face à vos sensations respiratoires – entourez zéro pour les sentiments que vous n'avez pas éprouvés.

Veuillez prendre en considération la façon dont vous vous êtes senti(e) pendant la période/l'événement suivant(e) : _____

	JE N'AI PAS ÉPROUVÉ CE SENTIMENT										J'AI ÉPROUVÉ CE SENTIMENT DE LA PIÈRE FAÇON IMAGINABLE
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Déprimé(e)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Anxieux(se)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Frustré(e)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
En colère	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Effrayé(e)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Autre ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Annexe 4 : Questionnaire Baseline Dyspnea Index (BDI)

1. Handicap fonctionnel :

___ Degré 4	<i>Aucun handicap</i>	Capable d'effectuer les activités habituelles et professionnelles sans essoufflement.
___ Degré 3	<i>Léger handicap</i>	Handicap marqué lors d'au moins une activité, mais aucune des activités n'est complètement abandonnée. Réduction des activités professionnelles <i>ou</i> habituelles, que le manque de souffle provoque légèrement ou de façon non évidente.
___ Degré 2	<i>Handicap modéré</i>	Le patient a dû changer d'emploi <i>et/ou</i> abandonner au moins une de ses activités habituelles en raison de l'essoufflement.
___ Degré 1	<i>Grave handicap</i>	Le patient est incapable de travailler <i>ou</i> a dû abandonner la plupart ou la totalité de ses activités habituelles en raison de l'essoufflement.
___ Degré 0	<i>Très grave handicap</i>	Le patient est incapable de travailler <i>et</i> a dû abandonner la plupart ou l'intégralité de ses activités habituelles suite à ses problèmes de manque de souffle.
___W	<i>Niveau indéterminé</i>	L'essoufflement handicape le patient, mais son niveau ne peut être spécifié. Les informations sont insuffisantes et ne permettent pas de catégoriser le handicap.
___X	<i>Inconnu</i>	Pas d'information disponible sur le handicap.
___Y	<i>Handicap provoqué par des causes autres que l'essoufflement</i>	Par exemple, problème musculo-squelettique ou douleur dans la poitrine.

2. Amplitude de l'activité :

___ Degré 4	<i>Extraordinaire</i>	S' essouffle seulement lors d'activités extraordinaires telles que le fait de porter des charges très lourdes sur une surface plane, de monter une côte avec des charges plus légères ou de courir. Pas d'essoufflement lors de tâches ordinaires
___ Degré 3	<i>Importante</i>	Devient essoufflé lors d'activités importantes telles que le fait de monter une forte côte, plus de trois étages par l'escalier ou de porter une charge modérée sur une surface plane.
___ Degré 2	<i>Moyenne</i>	Devient essoufflé lors d'activités modérées ou d'intensité moyenne telles que le fait de monter une côte de déclivité moyenne, moins de trois étages par l'escalier ou de porter une charge légère sur une surface plane.
___ Degré 1	<i>Légère</i>	Devient essoufflé lors d'activités légères telles que le fait de marcher sur une surface plane, de se laver ou de rester en position debout.
___ Degré 0	<i>Aucune activité</i>	S'essouffle en étant au repos, en position assise ou couchée.
___W	<i>Niveau indéterminé</i>	L'essoufflement handicape le patient lors de ses activités, mais son niveau ne peut être spécifié. Les informations sont insuffisantes et ne permettent pas de catégoriser le handicap.
___X	<i>Inconnue</i>	Pas d'information disponible sur la limitation de l'amplitude de l'activité.
___Y	<i>Handicap provoqué par des causes autres que l'essoufflement</i>	Par exemple, problème musculo-squelettique ou douleur dans la poitrine.

3. Amplitude de l'effort :

___ Degré 4	<i>Extraordinaire</i>	S'essouffle uniquement au cours du plus grand effort possible. Pas d'essoufflement au cours d'un effort ordinaire.
___ Degré 3	<i>Importante</i>	S'essouffle au cours d'efforts importants mais clairement non maximaux. Les tâches sont réalisées sans pause sauf celles demandant un effort extraordinaire, réalisées alors avec des pauses.
___ Degré 2	<i>Handicap modéré</i>	S'essouffle au cours d'efforts moyens. Les tâches sont réalisées avec des pauses occasionnelles et demandent plus de temps que pour une personne en bonne santé.
___ Degré 1	<i>Grave handicap</i>	S'essouffle au cours d'un effort léger. Les tâches sont exécutées avec peu d'effort ou les tâches plus difficiles sont exécutées avec des pauses fréquentes et demandent plus de temps (50 à 100%) que pour une personne en bonne santé.
___ Degré 0	<i>Très grave handicap</i>	S'essouffle au repos, en position assise ou couchée.
___ W	<i>Niveau indéterminé</i>	L'essoufflement restreint la capacité du patient à fournir des efforts, mais son niveau ne peut être spécifié. Les informations sont insuffisantes ne permettent pas de catégoriser le handicap.
___ X	<i>Inconnu</i>	Pas d'information disponible sur la limitation des efforts.
___ Y	<i>Handicap provoqué par des causes autres que l'essoufflement</i>	Par exemple, problème musculo-squelettique ou douleur dans la poitrine.

Annexe 5 : Questionnaire Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS)

Le questionnaire HADS (de l'anglais *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

Dans la série de questions ci-dessous, cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

Score	Anxiété	Score	Dépression
3 2 1 0	Je me sens tendu ou énervé : <input type="checkbox"/> la plupart du temps <input type="checkbox"/> souvent <input type="checkbox"/> de temps en temps <input type="checkbox"/> jamais	0 1 2 3	Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois <input type="checkbox"/> oui, tout autant <input type="checkbox"/> pas autant <input type="checkbox"/> un peu seulement <input type="checkbox"/> presque plus
3 2 1 0	J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver <input type="checkbox"/> oui, très nettement <input type="checkbox"/> oui, mais ce n'est pas grave <input type="checkbox"/> un peu, mais cela ne m'inquiète pas <input type="checkbox"/> pas du tout	0 1 2 3	Je ris facilement et vois le bon côté des choses <input type="checkbox"/> autant que par le passé <input type="checkbox"/> plus autant qu'avant <input type="checkbox"/> vraiment moins qu'avant <input type="checkbox"/> plus du tout
3 2 1 0	Je me fais du souci : <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> occasionnellement <input type="checkbox"/> très occasionnellement	3 2 1 0	Je suis de bonne humeur : <input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> la plupart du temps
0 1 2 3	Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté : <input type="checkbox"/> oui, quoi qu'il arrive <input type="checkbox"/> oui, en général <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> jamais	3 2 1 0	J'ai l'impression de fonctionner au ralenti : <input type="checkbox"/> presque toujours <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> jamais
0 1 2 3	J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué : <input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> très souvent	3 2 1 0	Je ne m'intéresse plus à mon apparence : <input type="checkbox"/> plus du tout <input type="checkbox"/> je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais <input type="checkbox"/> il se peut que je n'y fasse plus autant attention <input type="checkbox"/> j'y prête autant d'attention que par le passé
3 2 1 0	J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place : <input type="checkbox"/> oui, c'est tout à fait le cas <input type="checkbox"/> un peu <input type="checkbox"/> pas tellement <input type="checkbox"/> pas du tout	0 1 2 3	Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses : <input type="checkbox"/> autant qu'auparavant <input type="checkbox"/> un peu moins qu'avant <input type="checkbox"/> bien moins qu'avant <input type="checkbox"/> presque jamais
3 2 1 0	J'éprouve des sensations soudaines de panique : <input type="checkbox"/> vraiment très souvent <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> pas très souvent <input type="checkbox"/> jamais	0 1 2 3	Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision : <input type="checkbox"/> souvent <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> très rarement
↪ Total du score pour l'anxiété		↪ Total du score pour la dépression	

**Questionnaire court de King sur la
maladie pulmonaire interstitielle
(K-BILD)**

Ce questionnaire est conçu pour évaluer l'impact de votre maladie pulmonaire sur divers aspects de votre vie. Lisez attentivement chaque question en ENTOURANT la réponse qui vous correspond le mieux. Veuillez répondre à TOUTES les questions du mieux possible.

RENSEIGNEMENTS SUR LE PATIENT :

Nom :

Date :

1. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) en montant les escaliers, une pente ou une côte ?

1. Chaque fois
2. Presque chaque fois
3. Plusieurs fois
4. Parfois
5. Occasionnellement
6. Rarement
7. Jamais

2. Au cours des 2 dernières semaines, à cause de ma maladie pulmonaire, j'ai ressenti une oppression dans la poitrine.

1. Tout le temps
2. La plupart du temps
3. Une grande partie du temps
4. Parfois
5. Quelques fois
6. Rarement
7. Jamais

3. Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous inquiété(e) de la gravité de votre maladie pulmonaire ?

1. Tout le temps
2. La plupart du temps
3. Une grande partie du temps
4. Parfois
5. Quelques fois
6. Rarement
7. Jamais

4. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous évité de faire des choses qui essoufflent ?

1. Tout le temps
2. La plupart du temps
3. Une grande partie du temps
4. Parfois
5. Quelques fois
6. Rarement
7. Jamais

5. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous eu l'impression de contrôler votre maladie pulmonaire ?

1. Jamais
2. Rarement
3. Quelques fois
4. Parfois
5. Une grande partie du temps
6. La plupart du temps
7. Tout le temps

6. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous été exaspéré(e) ou découragé(e) à cause de votre maladie pulmonaire ?

1. Tout le temps
2. La plupart du temps
3. Une grande partie du temps
4. Parfois
5. Quelques fois
6. Rarement
7. Jamais

7. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous ressenti un besoin urgent de respirer, ou avez-vous ressenti un manque d'air ?

1. Tout le temps
2. La plupart du temps
3. Une grande partie du temps
4. Parfois
5. Quelques fois
6. Rarement
7. Jamais

8. Au cours des 2 dernières semaines, je me suis senti(e) anxieux(se) à cause de ma maladie pulmonaire.

1. Tout le temps
2. La plupart du temps
3. Une grande partie du temps
4. Parfois
5. Quelques fois
6. Rarement
7. Jamais

9. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous eu une respiration sifflante ou des sifflements dans la poitrine ?

1. Tout le temps
2. La plupart du temps
3. Une grande partie du temps
4. Parfois
5. Quelques fois
6. Rarement
7. Jamais

10. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous eu l'impression que votre maladie pulmonaire s'aggravait ?

1. Tout le temps
2. La plupart du temps
3. Une grande partie du temps
4. Parfois
5. Quelques fois
6. Rarement
7. Jamais

11. Au cours des 2 dernières semaines, votre maladie pulmonaire a-t-elle interféré avec votre emploi ou d'autres tâches quotidiennes ?

1. Tout le temps
2. La plupart du temps
3. Une grande partie du temps
4. Parfois
5. Quelques fois
6. Rarement
7. Jamais

12. Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous attendu(e) à ce que votre maladie pulmonaire s'aggrave ?

1. Tout le temps
2. La plupart du temps
3. Une grande partie du temps
4. Parfois
5. Quelques fois
6. Rarement
7. Jamais

13. Au cours des 2 dernières semaines, votre maladie pulmonaire vous a-t-elle limité(e) dans le fait de porter des choses, par exemple vos provisions ?

1. Tout le temps
2. La plupart du temps
3. Une grande partie du temps
4. Parfois
5. Quelques fois
6. Rarement
7. Jamais

14. Au cours des 2 dernières semaines, votre maladie pulmonaire vous a-t-elle fait davantage penser à la fin de votre vie ?

1. Tout le temps
2. La plupart du temps
3. Une grande partie du temps
4. Parfois
5. Quelques fois
6. Rarement
7. Jamais

15. Votre situation financière s'est-elle dégradée en raison de votre maladie pulmonaire ?

1. De façon considérable
2. Vraiment beaucoup
3. Beaucoup
4. De façon significative
5. Un peu
6. À peine
7. Pas du tout

Merci d'avoir rempli ce questionnaire

AUTEUR : Nom : FERLIN

Prénom : Juliette

Date de Soutenance : 05 juillet 2019 à 18h

Titre de la Thèse : Prévalence et caractéristiques de la dyspnée réfractaire au cours des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Doctorat de médecine

DES + spécialité : Pneumologie

Mots-clés : Dyspnée réfractaire – Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques – Prévalence – Évaluation – Multidimensional Dyspnea Profile

Résumé :

Contexte : Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques (PIDI) telles que la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) idiopathique ont pour principal symptôme la dyspnée. La dyspnée réfractaire est un concept récent défini par une dyspnée persistant malgré la mise en place d'un traitement étiologique optimal. L'objectif de l'étude était d'évaluer la fréquence de la dyspnée réfractaire chez les patients présentant une PIDI et de décrire ses caractéristiques à l'aide d'une évaluation multidimensionnelle.

Méthode : Nous avons mené une étude prospective au centre Hospitalier Universitaire de Lille et au centre Hospitalier de Béthune chez les patients présentant une FPI ou une PINS. Nous avons évalué la fréquence de la dyspnée réfractaire selon la définition de Currow (mMRC \geq 3) et décrit ses caractéristiques de façon multidimensionnelle notamment à l'aide de l'hétéro-questionnaire Multidimensional Dyspnea Profile (MDP). La concordance entre la définition de Currow et celle de Matsuda (dyspnée réfractaire si échelle visuelle analogique (EVA) de dyspnée au repos \geq 2) était mesurée par coefficient Kappa.

Résultats : Quarante patients ont été inclus. La fréquence de la dyspnée réfractaire selon la définition de Currow était de 37,5% (IC 95% [22,7 – 54,2]). La corrélation entre les définitions de la dyspnée réfractaire était médiocre avec un coefficient Kappa à 0,0952. La dyspnée réfractaire était caractérisée par une sensation de manque d'air avec une intensité médiane de 5/10 (IQ [3 - 6] ; $p=0,018$) et une diminution des activités avec un score BDI à 5/12 (IQ [2 - 7] ; $p=0,005$). La prise en charge spécifique de la dyspnée réfractaire était rare avec seulement un patient bénéficiant d'un traitement opioïde à visée eupnéisante.

Conclusion : Malgré une dyspnée réfractaire fréquente chez les patients présentant une PIDI, les traitements eupnéisants sont peu utilisés. Une définition focalisée sur l'impact psychologique et la qualité de vie pourrait permettre de mieux cibler les patients souffrant de dyspnée réfractaire et ainsi réaliser une prise en charge spécifique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Pr A. SCHERPEREEL

Assesseurs : Monsieur le Pr R. MATRAN, Monsieur le Dr O. Le Rouzic, Madame le Dr N. BAUTIN

Directrice de thèse : Madame la Pr C. CHENIVESSE

