



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Comparaison du comportement cardio-respiratoire à  
l'exercice chez des patients atteints de PINS fibrosante  
idiopathique et de fibrose pulmonaire idiopathique.**

Présentée et soutenue publiquement le 16 novembre 2018  
à 18h au Pôle Recherche

**Par Laurent MESLIN**

---

**JURY**

**Présidente :**

**Madame le Professeur Cécile CHENIVESSE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Régis MATRAN**

**Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC**

**Madame le Docteur Nathalie BAUTIN**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Juliette CHABROL**

---

## **Avertissement**

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



## Table des matières

|  |    |
|--|----|
| LISTE DES ABREVIATIONS                                 | 5  |
| RESUME   | 6  |
| 1. INTRODUCTION  | 7  |
| 1.1. <i>Diagnostic et bilan étiologique</i>            | 7  |
| 1.2. <i>Affirmer le diagnostic de PID idiopathique</i> | 10 |
| 1.3. <i>Le bilan fonctionnel</i>                       | 12 |
| 1.4. <i>Les traitements des PID</i>                    | 14 |
| 2. MATERIELS ET METHODES                               | 16 |
| 2.1. <i>Paramètres généraux recueillis</i>             | 18 |
| 2.2. <i>Méthode diagnostique</i>                       | 18 |
| 2.3. <i>Evaluation fonctionnelle</i>                   | 19 |
| 2.4. <i>Méthode statistique</i>                        | 22 |
| 3. RESULTATS   | 23 |
| 3.1. <i>Présentation de la population</i>              | 23 |
| 3.2. <i>Comparaisons des populations</i>               | 25 |
| 4. DISCUSSION  | 45 |
| 5. CONCLUSION  | 56 |
| BIBLIOGRAPHIE  | 57 |
| ANNEXES  | 63 |

## LISTE DES ABREVIATIONS

IMC : Indice de Masse Corporelle

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CVF : Capacité Vitale Forcée

DLCO : Diffusion Libre du Monoxyde de Carbone

EFX : Epreuve Fonctionnelle d'Exercice

FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique

HTP : Hypertension Pulmonaire

IPAF : *Interstitial Pneumonias with Auto-immun Features* (PID à composante auto-immune)

IQ : Intervalle interquartile

MAI : Maladie Auto-Immune

O<sub>2</sub> : Oxygène

P(A-a) : Gradient Alvéolo-artériel en Oxygène

PHS : Pneumopathie d'Hyper-Sensibilité

PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique

TDM : Tomodensitométrie

TM6 : Test de Marche de 6 minutes

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde

VO<sub>2</sub> : Débit d'Oxygène consommé par le muscle périphérique

## RESUME

**Introduction :** Dans le domaine des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) idiopathiques, différencier la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) est un défi complexe pour le clinicien, même si ces maladies se distinguent sur un plan morphologique et histologique. Les explorations fonctionnelles de repos et d'effort ont montré un intérêt pronostic dans les PID. L'objectif de notre étude était de comparer le comportement cardio-respiratoire à l'effort entre la PINS idiopathique et la FPI.

**Matériels et Méthodes :** Nous avons étudié rétrospectivement 44 patients atteints de PINS idiopathique ou de FPI, suivis dans les centres hospitaliers de Lille et Béthune. Les patients avaient bénéficié, avant traitement, d'évaluations fonctionnelles comprenant des épreuves fonctionnelles respiratoires de repos (EFR), un test de marche de 6 minutes (TM6) et une épreuve fonctionnelle d'exercice (EFX). Les données ont été comparées de façon univariée.

**Résultats :** 694 dossiers ont été consultés, 21 FPI et 23 PINS ont été retenues pour analyse. Notre population était composée de 33 hommes (75 %) et âgée de 66,75 ans en moyenne (DS 9,3). 9 femmes sur 11 présentaient une PINS. Les EFR de repos étaient similaires entre les groupes, les patients présentaient une atteinte modérée. La CVF médiane était de 82 % (IQ 70 ; 91) et la DLCO moyenne était de 53,11 %  $\pm$  12,5 %. La distance médiane était similaire entre les groupes tout comme le profil de saturation au TM6. L'EFX montrait une fatigue musculaire significativement plus importante dans le groupe PINS ( $p = 0,009$ ), une charge au pic plus faible ( $p = 0,026$ ) et une tendance à un  $VO_2$  au pic plus faible ( $p = 0,072$ ). La lactatémie était comparable. On ne retrouvait pas de différence sur l'adaptation ventilatoire ou les échanges gazeux.

**Conclusion :** Les explorations fonctionnelles incluant une EFX ne mettaient pas en évidence de différence significative entre la PINS et la FPI dans leur comportement à l'effort.

# 1. INTRODUCTION

Les « Pneumopathies interstitielles diffuses » (PID) correspondent à un groupe hétérogène comprenant de très nombreuses pathologies caractérisées par des lésions des alvéoles et du tissu conjonctif du poumon, appelé *interstitium*, couplées à une inflammation pulmonaire d'intensité variable. Les données épidémiologiques de chaque cause de PID varient selon les populations étudiées et selon les zones géographiques concernées<sup>1</sup>. On considère généralement les PID comme des maladies rares mais graves. La dernière évaluation d'envergure réalisée en France, dans une population cosmopolite de région parisienne, retrouve une prévalence globale des PID de 98 pour 100 000 habitants et une incidence de 18,4 cas par an pour 100 000 habitants<sup>2</sup>.

De façon consensuelle, les PID chroniques sont divisées en quatre groupes<sup>3</sup> :

- Les PID idiopathiques ;
- Les PID secondaires à une cause connue ;
- Les granulomatoses ;
- Les autres formes de PID.

## 1.1. Diagnostic et bilan étiologique

Sur le plan clinique, le symptôme initial motivant la prise en charge est le plus souvent une dyspnée progressivement croissante<sup>4</sup> s'associant fréquemment à une toux sèche<sup>5-8</sup>. Devant une suspicion de PID, un bilan étiologique stéréotypé doit être réalisé afin d'éliminer méthodologiquement l'ensemble des causes de PID connues<sup>6</sup>. L'examen clinique s'attachera donc

par l'interrogatoire ainsi que par l'examen thoracique et extra-thoracique à rechercher les éléments en faveur d'une cause de PID secondaire et notamment une maladie auto-immune<sup>8-11</sup>.

En ce qui concerne la biologie, la société britannique de pathologies thoraciques et les recommandations américano-européennes conseillent la réalisation d'un bilan sanguin systématique restreint à visée diagnostique<sup>5,12</sup>. La recherche spécifique d'auto-immunité se justifie en fonction du contexte<sup>9,13</sup>.

La fibroscopie bronchique souple peut faire partie du bilan initial des PID<sup>5,12</sup>. L'examen permet de réaliser un Lavage Broncho Alvéolaire (LBA) qui participe à l'orientation diagnostique sans être pathognomonique<sup>14</sup>.

En matière d'imagerie, le scanner thoracique avec et sans injection de produit de contraste en coupes fines en fenêtres médiastinale et parenchymateuse est l'imagerie de référence<sup>12</sup>. On distingue plusieurs tableaux d'anomalies, appelés *patterns*. Nous nous limiterons aux deux *patterns* les plus fréquents :

- La pneumopathie interstitielle commune (PIC) montre des anomalies diffuses à prédominance sous-pleurale associant réticulations, bronchectasies et kystes. L'ensemble des anomalies respectent un gradient cranio-caudal avec une prédominance inférieure nette<sup>5</sup>. La disposition des kystes en « rayon de miel » bi-basaux et sous-pleuraux montre une spécificité de 95 % mais une sensibilité de 40 % pour la PIC<sup>15</sup>. On reconnaît trois situations en fonction des anomalies constatées : tableau de PIC certaine, tableau de PIC possible ou tableau incompatible avec une PIC (cf annexe 1).



- La pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) est caractérisée par des lésions prédominant dans les lobes inférieurs, respectant le plus souvent la partie directement sous-pleurale et présentant une homogénéité temporo-spatiale. Le « verre dépoli » en est la lésion principale avec une sensibilité de 95 % mais peu spécifique<sup>15,16</sup>. La présence de réticulations et de bronchectasies de traction définit une atteinte fibrosante<sup>15-19</sup>.

La distinction initiale entre PIC et PINS peut cependant être complexe<sup>18</sup> particulièrement en l'absence de rayon de miel. L'aspect scannographique d'une PINS fibrosante évoluée peut mimer une PIC<sup>20</sup>. En cas de doute, une preuve histologique peut être requise car la corrélation entre l'imagerie et les analyses anatomopathologiques est imparfaite<sup>18,19,21</sup>.

Le recours à l'analyse anatomopathologique de fragments tissulaires pulmonaires est retenu si l'apport diagnostique modifie le pronostic ou la prise en charge du patient<sup>6,9</sup>. En ce domaine, la biopsie pulmonaire chirurgicale est longtemps restée l'investigation de référence. La mortalité post-procédure, aux Etats-Unis, varie de 1,7 % à 16 % selon les études<sup>22</sup>, le plus souvent autour de 3 à 4 %<sup>23,24</sup>. Les biopsies trans-bronchiques à l'aveugle ont parfois une place dans le diagnostic de sarcoïdose, de PID particulières et de PID secondaires mais pas pour les PID idiopathiques<sup>25-27</sup>. Enfin, la cryo-biopsie permet d'obtenir un fragment pulmonaire congelé au cours d'une fibroscopie bronchique. La mortalité liée au geste est faible mais les complications sont fréquentes, en particulier le pneumothorax qui survient chez un patient sur quatre environ<sup>24,28</sup>. L'analyse anatomopathologique permet de séparer différents *patterns*

histologiques. Nous nous focaliserons sur les deux *patterns* les plus fréquents : la PINS et la PIC.

La PIC a été décrite pour la première fois en 1969 par Liebow. Elle se caractérise par une hétérogénéité temporo-spatiale correspondant à différentes étapes du processus pathologique fibrosant séparées par des zones de parenchyme sain. L'examen microscopique révèle la présence de foyers fibroblastiques – élément clef du tableau de PIC –, de fibrose, de microkystes disposés en rayon de miel. Les anomalies sont fréquemment plus sévères dans les zones sous pleurales<sup>19,29,30</sup>. Il est important de noter que dans le *pattern* de PIC, l'infiltrat inflammatoire est minime et le tissu de granulation est absent<sup>19</sup>.

La PINS a été décrite pour la première fois en 1994 par Katzenstein<sup>31</sup>. Elle se caractérise par une homogénéité temporo-spatiale des lésions d'inflammation et/ou de fibrose de l'*interstitium*. L'infiltrat inflammatoire est principalement constitué de lymphocytes – avec une proportion variable de lymphocytes B – et de macrophages<sup>15</sup>. L'absence de foyers fibroblastiques, de bourgeons alvéolaires, de tissu de granulation, de granulome, de macrophages bruns et de rayon de miel est aussi en faveur d'un aspect de PINS<sup>15,17,31,32</sup>.

## **1.2. Affirmer le diagnostic de PID idiopathique**

A l'issue des investigations, la PINS représente 15 à 30 % des PID idiopathiques<sup>16</sup>. Le nom de PINS idiopathique a été utilisé pour la première fois en 2002, à titre provisoire. La PINS idiopathique a finalement été reconnue comme entité parmi les PID idiopathiques en 2008<sup>7</sup>. Elle concerne

principalement des femmes d'âge moyen non fumeuses<sup>7,15</sup>. L'évolution est variable et la prise en charge reste encore discutée<sup>15</sup>.

La PIC représente 50 à 60 % des PID idiopathiques<sup>16</sup>. Dans un contexte de PID idiopathique, l'identification par un radiologue expert d'un *pattern* scanographique de PIC certaine permet de retenir le diagnostic de FPI sans recours à l'anatomopathologie<sup>5</sup>. La situation est plus complexe lorsqu'il s'agit d'un tableau de PIC possible puisque le diagnostic de FPI ne peut être affirmé d'emblée. C'est dans cette situation qu'une preuve histologique peut être nécessaire, le plus souvent via une biopsie pulmonaire chirurgicale. Il s'agit de la plus fréquente des PID idiopathiques. Elle concerne principalement des hommes fumeurs dans la sixième décennie. On estime son incidence à 40 000 nouveaux cas par an en Europe<sup>33</sup>. L'évolution de la FPI se fait de manière progressive et insidieuse mais peut être émaillée d'aggravations brutales, appelées exacerbations, nécessitant une prise en charge rapide<sup>34</sup>. Des recommandations internationales ont été rédigées afin d'optimiser le diagnostic et la prise en charge de cette maladie grave<sup>5,35</sup> dont le pronostic reste sombre à cinq ans<sup>5,36,37</sup>.

Indépendamment du type de PID idiopathique, il arrive de façon courante que les patients présentent des anomalies cliniques ou biologiques évocatrices de maladie auto-immune, sans qu'un diagnostic étiologique ne puisse être retenu<sup>10</sup>. Les conséquences de ces anomalies ainsi que leurs significations restent non élucidées à ce jour. De nombreux auteurs ont essayé d'identifier un dénominateur commun et de proposer une classification. Un groupe de travail a récemment proposé un consensus diagnostique pour le diagnostic de ces PID idiopathiques avec composante auto-immune appelées IPAF<sup>13,38</sup>.

Au vu des différences de prise en charge et de pronostic, il apparaît comme fondamental que le diagnostic des PID, les investigations complémentaires et les traitements soient désormais discutés au cours de réunions de concertation multidisciplinaire incluant des pneumologues, des radiologues et des anatomopathologistes experts dans le domaine des PID<sup>39</sup>. Depuis le dernier consensus américano-européen<sup>6</sup>, ces avis d'experts représentent le *gold standard* pour le diagnostic des PID.

### **1.3. Le bilan fonctionnel**

#### **1.3.1. Les explorations fonctionnelles respiratoires de repos**

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) révèlent classiquement un trouble ventilatoire restrictif à volume résiduel conservé s'associant à un trouble de la diffusion d'apparition plus précoce<sup>4,40,41</sup>. La gazométrie artérielle en air ambiant est initialement normale, une hypoxémie de repos puis une hypercapnie surviennent lorsque la maladie est plus évoluée<sup>4</sup>. La réalisation régulière d'EFR de repos est cruciale pour l'évaluation initiale des PID fibrosantes mais aussi pour le suivi, l'évaluation de la réponse aux traitements et leur pronostic<sup>15</sup>. Leur valeur pronostique a été documentée dans le cadre de la PINS et de la FPI<sup>42</sup>. Une atteinte sévère ou une dégradation des valeurs sont associées à un pronostic défavorable<sup>15,42</sup>.

Les anomalies constatées sur des explorations de repos sont mal corrélées aux symptômes présentés à l'exercice. L'évaluation du comportement à l'effort permet d'obtenir des données dynamiques plus proches des capacités réelles du patient<sup>4</sup>. L'altération des échanges gazeux est un contributeur majeur à la

dyspnée et à l'intolérance à l'exercice<sup>43</sup>. Elle est mieux mise en évidence et de façon plus précoce lors de l'exercice<sup>4,43,44</sup>.

### **1.3.2. Le test de marche de 6 minutes**

Le TM6 est une investigation simple permettant de mesurer la tolérance d'un sujet à un effort sous-maximal. Il consiste à mesurer la distance parcourue par le patient sur une surface plane en 6 minutes. On y associe la mesure de la saturation sanguine en oxygène par voie transcutanée et la mesure de la dyspnée avant et après l'effort selon l'échelle de Borg. Les résultats du TM6 sont plus corrélés à la capacité réelle du patient à l'exercice qu'aux valeurs des EFR<sup>45</sup>. Le TM6 a montré un intérêt pronostic dans de nombreuses pathologies pulmonaires dont les PID<sup>45,46</sup>.

### **1.3.3. L'épreuve fonctionnelle d'exercice**

L'épreuve d'effort cardio-respiratoire (EFX) permet une analyse fine des interactions cœur-poumon-muscle et représente maintenant l'examen de référence pour l'évaluation de la tolérance à l'effort<sup>43</sup>. Dans le cadre des PID, l'EFX met évidence, de façon précoce, des anomalies qui associent classiquement : une altération de la mécanique ventilatoire, des échanges gazeux, de la réponse cardio-vasculaire et du métabolisme musculaire<sup>4,43,47</sup>.

L'intérêt pronostic des EFX est établi dans l'évaluation des patients présentant une PID fibrosante quel que soit le stade<sup>4,37,47-50</sup>. La valeur pronostic de l'EFX a été plus particulièrement étudiée dans la FPI. Les perturbations touchant chaque compartiment ont montré une valeur pronostic : l'importance de l'hyperventilation au seuil pour Wallaert *et A*<sup>49</sup>, un VO<sub>2</sub> maximum inférieur à 8,3ml/kg/min pour Fell *et A*<sup>50</sup>, l'importance de

l'hypoxémie et du gradient alvéolo-artériel en oxygène au pic de l'effort pour King *et Al*<sup>67</sup>. L'intérêt diagnostique des EFX n'est cependant pas prouvé à l'heure actuelle<sup>43</sup>. Il n'existe pas de profil spécifique associé à une PID idiopathique.

## 1.4. Les traitements des PID

La prise en charge thérapeutique spécifique des PID dépend de leurs conséquences fonctionnelles, de leur type et de leur cause.

La réhabilitation respiratoire a montré un impact positif sur la qualité de vie, la tolérance à l'effort, la dyspnée et l'humeur<sup>51,52</sup>.

La transplantation pulmonaire est indiquée, après discussion au cas par cas, dans les PID fibrosantes d'évolution défavorable chez les sujets jeunes<sup>53</sup>.

Les PID idiopathiques ne disposent pas de traitements spécifiques médicamenteux curatifs. Les traitements immunosuppresseurs se sont montrés inefficaces voire délétères dans la FPI<sup>54</sup>. Leur usage dans la PINS idiopathique est discuté et il n'existe pas de consensus de prise en charge<sup>15</sup>.

La FPI bénéficie désormais de traitements anti-fibrotiques : la pirfenidone et le nintedanib<sup>55</sup>. Ces deux médicaments sont indiqués chez des patients présentant une atteinte de sévérité modérée, c'est-à-dire : CVF supérieure à 50 % de sa valeur théorique et DLCO supérieure à 30 % de sa valeur théorique<sup>56,57</sup>. Les anti-fibrotiques ont montré leur efficacité dans le ralentissement du déclin de la fonction respiratoire<sup>55-57</sup>. Ils doivent être instaurés au plus tôt et poursuivis aussi longtemps que possible mais ne sont en aucun cas des traitements curatifs<sup>58</sup>.

L'évaluation fonctionnelle respiratoire de repos a montré un profil d'anomalie assez stéréotypé dans le cadre des PID<sup>4,40,41</sup>. La sévérité des troubles conditionne l'accès aux médicaments anti-fibrotiques dans la FPI<sup>56,57</sup>.

L'évaluation du comportement à l'effort par la réalisation de test de marche et d'épreuve d'effort cardio-respiratoire a démontré sa validité et son importance dans l'évaluation pronostique des patients atteints de PID fibrosante<sup>4,43,45-47</sup>. L'ensemble des patients suivis pour une PID fibrosante devrait en bénéficier.

Au vu des différences cliniques<sup>5,7,15</sup>, scannographiques<sup>5,14-18</sup>, et anatomopathologiques<sup>15,17,29-32</sup> entre les deux entités, nous avons émis l'hypothèse que le comportement cardio-respiratoire à l'effort pouvait différer entre les patients atteints de PINS fibrosante idiopathique et ceux atteints de FPI.

## **2. MATERIELS ET METHODES**

Nous avons mené une étude observationnelle descriptive rétrospective, sur une durée de cinq ans, au sein de deux hôpitaux de la région Hauts de France. Les patients étaient suivis dans le service de pneumologie de l'hôpital de Béthune ou dans le service de Pneumologie Immunologie et Allergologie de l'hôpital Calmette au CHU de Lille.

Le recueil initial concernait les patients suivis pour une PID fibrosante idiopathique ou secondaire et ayant bénéficié d'une EFX entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 1<sup>er</sup> juin 2017 lors du bilan diagnostique initial, avant traitement. Dans un second temps, nous avons exclu les PID secondaires (Pneumopathies d'hypersensibilité et PID de cause auto-immune) de l'analyse pour limiter l'étude aux PID idiopathiques.

Les patients éligibles ont été identifiés selon deux sources :

- Dans le centre de Béthune : les dossiers de l'ensemble des patients ayant réalisé une EFX pour le motif « PID » ont été analysés. Les données relatives à ces examens sont accessibles sur un disque dur sécurisé.
- Dans le centre de Lille : l'identité des patients bénéficiant d'un bilan de PID en hôpital de jour de pneumologie est collectée dans un fichier sécurisé rempli manuellement. Les patients ont été identifiés à partir de ce fichier.



Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient majeur ;
- EFX réalisée lors du bilan initial de PID entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 1<sup>er</sup> juin 2017 ;
- Existence confirmée d'une PID fibrosante de type PINS ou PIC, par le scanner thoracique<sup>5,6</sup> avec ou sans réalisation de biopsies pulmonaires ;
- Diagnostic de PID fibrosante idiopathique confirmé par un centre expert ou validé au cours d'une réunion de concertation radio-clinique.

Les patients les plus sévères ont été exclus. En effet nous cherchions à comparer la FPI et la PINS idiopathique à des stades permettant d'initier des prises en charges adaptées. Lorsqu'une PID fibrosante est découverte à un stade très évolué, il peut être difficile d'affirmer le *pattern* scannographique sous-jacent initial car la différence entre PINS et PIC peut être minime<sup>20</sup>. Ces patients sont souvent trop fragiles pour subir des investigations invasives en vue d'une analyse anatomopathologique de certitude. Il ne nous appartenait pas d'attribuer un diagnostic de PINS ou de FPI de façon arbitraire à chaque patient concerné. Dès lors, il était impossible de classer et donc d'analyser les données issues des épreuves fonctionnelles de ces patients.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Absence de PID fibrosante à l'issue des investigations ;
- *Pattern* scannographique prédominant autre que PINS ou PIC ;
- Corticothérapie prolongée (> 1 mois) avant réalisation de l'EFX ;
- Traitement anti-fibrotique ou immunosuppresseur initié avant réalisation de l'EFX ;

- DLCO < 30 % et/ou CVF < 50 % sur les EFR réalisées lors du bilan initial de PID pour les raisons évoquées précédemment ;
- Incertitude sur le diagnostic étiologique à l'issue de la prise en charge ;
- Diagnostic de PID fibrosante secondaire ;
- Hypertension pulmonaire (groupe 1 ou 3) connue au moment de l'EFX.

## 2.1. Paramètres généraux recueillis

Le fichier de recueil et le processus de traitement des données a fait l'objet d'une déclaration auprès de la Cnil via le CHRU de Lille.

Les caractéristiques générales recueillies étaient :

- Démographiques : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel, le tabagisme actif ou sevré (si arrêt > 1 an) et sa quantification en paquet-années ;
- Cliniques : le niveau de dyspnée sur l'échelle mMRC (cf Annexe 1), la perception de crépitations auscultatoires, l'existence d'antécédents cardiologiques (définis comme un antécédent d'ischémie myocardique quelle que soit la fonction cardiaque) ;
- Thérapeutiques : prise d'un traitement bêtabloquant ;
- Scannographiques : *pattern* PIC ou PINS ;
- Diagnostiques : FPI ou PINS idiopathique

## 2.2. Méthode diagnostique

La totalité des dossiers a été discutée de façon collégiale soit au centre hospitalier de Béthune soit au centre hospitalier de Lille, centre expert. Le diagnostic retenu était celui validé à l'issue de ces réunions, avec ou sans recours à la biopsie pulmonaire chirurgicale.

## **2.3. Evaluation fonctionnelle**

### **2.3.1. Les EFR de repos**

Chaque patient a bénéficié d'EFR de repos complètes suivant les recommandations internationales<sup>59-61</sup>. Nous avons collecté les résultats en valeur absolue et en valeur relative concernant le Volume Expiratoire Maximum en 1 seconde (VEMS), la Capacité Pulmonaire Totale (CPT), la capacité vitale forcée (CVF), et la Diffusion Libre du Monoxyde de Carbone (DLCO).

### **2.3.2. Le test de marche de 6 minutes**

Les patients ont bénéficié d'un test de marche de 6 minutes en air ambiant. Le test était réalisé selon les recommandations internationales<sup>62</sup> avec comme objectif de marcher le plus vite et le plus loin possible en 6 minutes. Le patient respectait une période de repos de 6 minutes puis marchait dans un couloir gradué. Il pouvait marquer des pauses. Les éléments recueillis étaient les suivants :

- Distance parcourue en mètres ;
- Saturation transcutanée en oxygène mesurée initialement ;
- Existence d'une désaturation à l'effort définie comme une chute de la saturation transcutanée en oxygène supérieure ou égale à 4 % ;
- Minimum de saturation en oxygène transcutané durant le test.

### **2.3.3. L'épreuve fonctionnelle d'exercice**

Chaque patient a bénéficié d'une EFX triangulaire sur cyclo-ergomètre avec incrémentation progressive de la charge. L'épreuve débutait par un échauffement d'une durée de trois minutes à charge constante. La majoration

de la résistance était réalisée toutes les minutes par palier de 10, 15 ou 20 Watts selon l'appréciation du clinicien. Les patients bénéficiaient d'un *monitoring* à chaque cycle respiratoire des gaz inspirés et expirés ainsi que de l'électrocardiogramme en continu.

Le seuil ventilatoire (SV) pouvait être déterminé par la méthode des équivalents (lorsque  $VE/VO_2$  augmente alors que  $VE/VCO_2$  reste stable) ou par la méthode du V-slope de Beaver.

Une mesure de la gazométrie artérielle était réalisée avant le début de l'épreuve et au pic de l'effort.

Les éléments recueillis concernaient :

- L'interprétabilité et la maximalité de l'épreuve définie de façon consensuelle<sup>63</sup> ;
- La réponse métabolique :
  - o Retentissement clinique subjectif : dyspnée et fatigue des membres inférieurs en fin d'épreuve mesurée sur l'échelle de BORG ;
  - o Charges développées au seuil métabolique et au pic de l'effort, en Watt ;
  - o  $VO_2$  au seuil et au pic de l'effort ;
  - o  $VCO_2$  au seuil et au pic de l'effort ;
  - o Lactatémie initiale et au pic de l'effort ;
- La réponse ventilatoire :
  - o Ventilation-minute (VE) au seuil et au pic de l'effort. La ventilation minute attendue au seuil ventilatoire était calculée selon la formule :
  - o  $VE_{Seuil} (L/min) = 5 + 21,8 \times VO_2$  ;
  - o Equivalent en  $O_2$  et en  $CO_2$  au seuil (rapport  $VE/VO_2$  et  $VE/VCO_2$ ) ;

- Quotient respiratoire au pic de l'effort ;
  - Volume courant au repos, au seuil et au pic de l'effort ;
  - Rapport  $V_t/CVF$  au pic de l'effort ;
  - Fréquence respiratoire au repos, au seuil et au pic de l'effort ;
  - Réserves ventilatoires au pic de l'effort. La réserve ventilatoire (RV) était calculée selon l'équation :  $RV = VMM - VE_{pic} / VMM$ , avec  $VMM$  (*ventilation minute maximale théorique*) =  $VEMS \times 35$  ;
- L'hématose :
- Gradient alvéolo-artériel en oxygène ( $P(A-a)O_2$ ) au repos et au pic de l'effort. Le  $P(A-a)O_2$  était calculé selon l'équation des gaz alvéolaires :

$$P(A - a)O_2 = FiO_2 * (P_B - 47) - \frac{PACO_2}{RER} + FiO_2 * (1 - R) * \frac{PACO_2}{RER} - PaO_2$$

Avec  $FiO_2$  : la fraction inspirée en  $O_2$ ,  $P_B$  : la pression barométrique,  $PACO_2$  : la pression partielle alvéolaire en  $CO_2$  considérée équivalente à la  $PaCO_2$ , et RER : le quotient respiratoire ;

- Mesure de l'espace mort par le rapport  $V_d/V_t$  au repos et au pic de l'effort. Le  $V_d/V_t$  attendu au repos était calculé selon la formule  $V_d/V_t (\%) = (PaCO_2 - P_{ECO_2}) / PaCO_2$ , avec  $P_{ECO_2}$  : la pression partielle moyenne expirée en  $CO_2$ .
- La réponse cardio-circulatoire :
- Fréquence cardiaque au repos et au pic de l'effort. La fréquence cardiaque maximale prédite était calculée selon la formule :  
 $F_{cmax} (\text{battements} / \text{min}) = 210 - (0,65 \times \text{âge (ans)})$
  - Pouls d' $O_2$  au pic de l'effort défini comme  $VO_2 / F_c$

- Rapport de la variation de fréquence cardiaque sur celle de  $VO_2$ , appelé « delta ».

## **2.4. Méthode 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'intervalle interquartile. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons entre FPI et PINS idiopathiques ont été réalisées 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.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. 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).

### **3. RESULTATS**

#### **3.1. Présentation de la population**

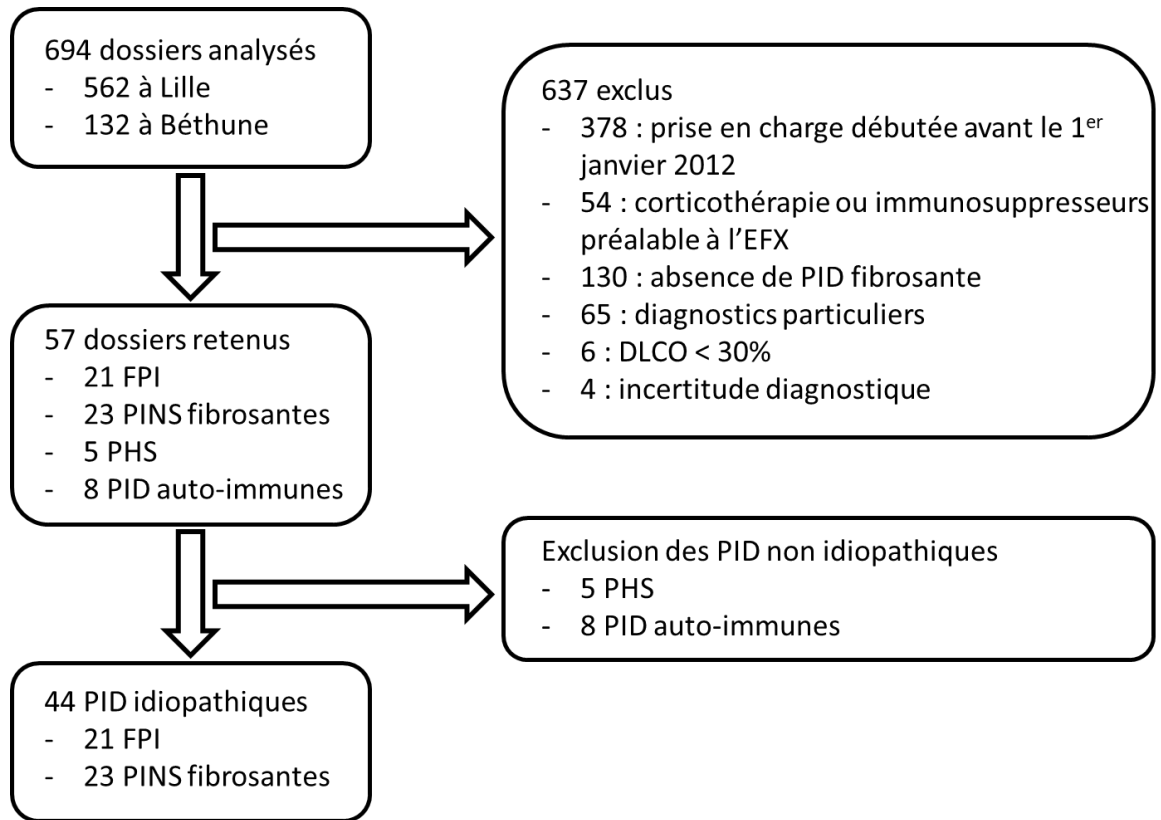
Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 30 juin 2017, 132 patients ont bénéficié d'une EFX pour un motif de PID à Béthune et 562 patients ont été identifiés à partir du fichier sécurisé à Lille. Les 694 dossiers ont été analysés.

637 patients ont été exclus : 378 pour une prise en charge débutée avant le 1<sup>er</sup> janvier 2012 ; 54 pour le recours à une corticothérapie ou à des traitements immunosuppresseurs préalable à l'EFX ; 130 pour l'absence de PID fibrosante mise en évidence à l'issue des investigations ; 65 pour des diagnostics particuliers : 26 silicozes, 35 sarcoïdoses, 3 PID kystiques, 1 fibro-élastose pleuro-pulmonaire ; 6 pour une DLCO < 30 % ; 4 patients n'ont pas été inclus en raison d'une incertitude diagnostique.

57 patients avaient bénéficié d'une EFX pré-thérapeutique parmi lesquelles on retrouve : 21 FPI, 23 PINS idiopathiques, 5 PHS, 8 PID secondaires à une pathologie auto-immune (1 sclérodermie, 2 poly-arthrites rhumatoïdes, 3 dermato-poly-myosites et 2 fibroses à ANCA).

Finalement les 21 patients atteints de FPI et 23 patients atteints de PINS fibrosante idiopathique ont été retenus pour analyse. Le traitement des dossiers est présenté de façon synthétique dans la figure 1.

Figure 1 : Diagramme de flux



DLCO : Diffusion Libre du monoxyde de carbone, EFX : Epreuve d'Effort cardio-respiratoire, FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique, PHS : Pneumopathie d'Hypersensibilité, PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse, PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique.



Les caractéristiques générales des patients sont résumées dans le tableau 1. La population totale était constituée de 44 patients, dont 33 hommes (75 %), âgés de 66,75 ans en moyenne (DS = 9,3). L'IMC médian était de 27,9 (IQ : 25,4 ; 30,7) On retrouvait 28 patients tabagiques actifs ou sevrés (63,6 %). Cliniquement la dyspnée médiane était de niveau 1 sur l'échelle mMRC (IQ : 0 ; 1). L'auscultation révélait des crépitants chez 34 patients (77,3 %).

Les EFR de repos étaient dans les limites de la normale concernant les volumes mais mettaient en évidence un trouble de la diffusion déjà marqué puisque la DLCO moyenne était à 53 % de sa valeur théorique (DS = 12,5). Le VEMS médian était à 87 % de sa valeur théorique (IQ : 73,8 ; 97), la CVF à 82 % (IQ : 70 ; 91) et la CPT à 76 % (IQ : 66 ; 88,8).

## **3.2. Comparaisons des populations**

### **3.2.1. Comparaison des patients atteints de FPI et de PINS au repos**

#### **1. Caractéristiques générales**

Les résultats sont présentés dans le tableau 1. Notre population était constituée en majorité d'hommes, 33 individus soit 75 % de l'effectif. Cette prédominance masculine était présente dans les deux groupes. On retrouvait tout de même une différence significative dans la répartition des sexes. En effet, le groupe FPI était constitué de 19 hommes sur 21 patients (90,5 %) contre 14 sur 23 patients dans le groupe PINS (60,9 %), ( $p = 0,023$ ).

La FPI ne touchait presque que des hommes. Les femmes présentaient des PINS de façon très majoritaire : 81,2 % de l'effectif (*cf.* tableau 2).

On ne retrouvait pas de différence significative concernant l'âge moyen de 67,8 ans (DS = 9,4) chez les FPI contre 65,8 ans (DS = 9,2) dans le groupe PINS. De même, on ne mettait pas en évidence de différence concernant l'IMC dans ces populations globalement en surpoids. Dans la population FPI, 19 patients sur 21 (90,5 %) révélaient des crépitations auscultatoires contre 16 patients sur 23 (69,6 %) dans le groupe PINS, ( $p = 0,14$ ).

Afin de pouvoir réaliser une comparaison, il a été nécessaire de regrouper les patients présentant une intoxication tabagique active ou sevrée et de les opposer aux patients non-fumeurs. On ne retrouvait alors pas de différence significative dans l'exposition tabagique entre les deux groupes. On mettait tout de même en évidence une tendance à un tabagisme plus important chez les FPI avec 15 patients fumeurs actifs ou sevrés (soit 71,4 %) contre 13 patients (soit 56,5 %) dans le groupe PINS.

La prévalence des antécédents cardiologiques ischémiques n'était pas différente entre les groupes. De même, on ne retrouvait pas de différence significative dans le recours aux traitements bêtabloquants entre les groupes.

Concernant la dyspnée de repos, évaluée sur l'échelle mMRC, nous avons regroupé les patients présentant une dyspnée stade 0 ou 1 et ceux présentant une dyspnée stade 2 ou 3. Aucun patient ne présentait au diagnostic de dyspnée stade 4. On ne mettait pas en évidence de différence significative mais une tendance à une dyspnée plus importante dans le groupe PINS puisqu'il était composé de 14 patients (61 %) déclarant une dyspnée mMRC 0 ou 1 et 9 patients (39 %) déclarant une dyspnée mMRC 3 contre 17 patients (85 %) et 3 patients (15 %) respectivement dans le groupe FPI ( $p = 0,078$ ).

## 2. Les Epreuves Fonctionnelles Respiratoires de Repos

Les résultats sont présentés dans le tableau 1. On ne retrouvait pas de différence significative sur les paramètres des EFR. Le groupe PINS présentait une valeur de VEMS significativement plus faible en valeur absolue, que le groupe FPI. Le VEMS médian était de 2,1 litres (IQ : 1,7 ; 2,9) dans le groupe PINS contre 2,6 litres (IQ : 2,2 ; 3) dans le groupe FPI, ( $p = 0,046$ ). Mais la différence n'était pas retrouvée en rapportant les données à leurs valeurs théoriques attendues. De même, on retrouvait une tendance à une CVF et une CPT plus basses dans le groupe PINS mais en valeur absolue uniquement. On ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes en comparant les valeurs à leurs valeurs théoriques respectives.

On ne retrouvait pas de trouble ventilatoire obstructif quel que soit le groupe.

Les anomalies de diffusion étaient comparables entre les groupes. Le groupe PINS révélait une DLCO moyenne à 12,8 ml/kg/mmHg (DS = 4,3) contre 14,2 ml/kg/mmHg (DS = 4,3) pour les FPI ( $p = 0,3$ ), correspondant respectivement à 53,2 % (DS = 14,1) et 53,0 % (DS = 10,9) de la valeur théorique ( $p = 0,95$ ).

**Tableau 1 : Caractéristiques de repos de la population globale**

| Caractéristiques           | n = | Population globale (n= 44) | PINS (n = 23)      | FPI (n = 21)       | p                |
|----------------------------|-----|----------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Age (en années)**          | 44  | 66,75 (9,26)               | 65,8 (9,2)         | 67,8 (9,4)         | p = 0,47         |
| Sexe masculin n (%)        | 44  | 33 (75 %)                  | 14 (60,9 %)        | 19 (90,5 %)        | <b>p = 0,023</b> |
| IMC (Kg/m2)*               | 44  | 27,9 (25,4 ; 30,70)        | 29,1 (26,2 ; 31,3) | 27,4 (25,4 ; 29,7) | p = 0,19         |
| Non fumeur n (%)           | 44  | 16 (36,4 %)                | 10 (43,5 %)        | 6 (28,6 %)         |                  |
| Tabac actif ou sevré n (%) | 44  | 28 (63,6 %)                | 13 (56,5 %)        | 15 (71,4 %)        | p = 0,3          |
| Crépitants n (%)           | 44  | 35 (79,5 %)                | 16 (69,6 %)        | 19 (90,5 %)        | p = 0,14         |
| Antécédents cardiologiques | 44  | 12 (27,3 %)                | 8 (34,8 %)         | 4 (19 %)           | p = 0,32         |
| Béta-bloquants             | 44  | 18 (41 %)                  | 12 (52,2 %)        | 6 (28,6 %)         | p = 0,14         |
| MMRC 0 et 1 n (%)          | 43  | 31 (70,5 %)                | 14 (60,9 %)        | 17 (85 %)          | p = 0,078        |
| MMRC 2 et 3 n (%)          | 43  | 12 (27,2 %)                | 9 (39,1 %)         | 3 (15 %)           |                  |
| Rapport de Tiffeneau*      | 44  | 81,45 (78 ; 85,5)          | 81,1 (77,4 ; 88)   | 82 (78,8 ; 84)     | p = 0,97         |
| VEMS (litres)*             | 44  | 2,32 (1,94 ; 2,86)         | 2,1 (1,7 ; 2,9)    | 2,6 (2,2 ; 3)      | p = 0,046        |
| VEMS (% de la théorique)*  | 43  | 87 (73,77 ; 97)            | 86,5 (73,8 ; 97)   | 87 (74 ; 93)       | p = 0,97         |
| CVF (litres)*              | 44  | 2,87 (2,22 ; 3,5)          | 2,6 (3,1 ; 3,5)    | 3,1 (2,8 ; 3,7)    | p = 0,067        |
| CVF (% de la théorique)*   | 43  | 82 (70 ; 91)               | 83 (73 ; 91)       | 78 (68 ; 90)       | p = 0,55         |
| CPT (litres)*              | 44  | 4,84 (4 ; 5,63)            | 4,5 (3,5 ; 5,6)    | 5,2 (4,2 ; 5,9)    | p = 0,13         |
| CPT (% de la théorique)*   | 44  | 76,5 (66 ; 88,75)          | 75 (66 ; 89)       | 78 (66 ; 85)       | p = 0,78         |
| DLCO (ml/kg/mmHg)**        | 44  | 13,45 (4,32)               | 12,8 (4,3)         | 14,2 (4,3)         | p = 0,3          |
| DLCO (% de la théorique)** | 44  | 53,11 (12,5)               | 53,2 (14,1)        | 53,0 (10,9)        | p = 0,95         |

\* résultats exprimés en médiane et intervalle interquartile. \*\* résultats exprimés en moyenne et déviation standard.

CPT : Capacité Pulmonaire Totale ; CVF : Capacité Vitale Fonctionnelle ; DLCO : Diffusion Libre du Monoxyde de carbone ; FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; MMRC : échelle de dyspnée ; PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique ; VEMS : Volume Expiré Maximal en 1 seconde.

**Tableau 2 : Répartition des PINS et FPI selon le sexe**

|            | Hommes      | Femmes     | Total |
|------------|-------------|------------|-------|
| PINS n (%) | 14 (42,4 %) | 9 (81,8 %) | 23    |
| FPI n (%)  | 19 (57,6 %) | 2 (18,2 %) | 21    |
| Total      | 33          | 11         | 44    |

FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique ; PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique

### 3.2.2. Comparaison de la FPI et de la PINS à l'effort

#### 1. Le test de marche

Le test de marche de 6 minutes ne mettait pas en évidence de différence significative sur la distance parcourue : distance médiane de 410 mètres (IQ : 350 ; 440) dans le groupe PNIS contre 420 mètres (IQ : 390 ; 500) pour le groupe FPI ( $p = 0,22$ ). On observait une proportion semblable de patients présentant une désaturation à l'effort chez les PINS (12 patients soit 54,5 % de l'effectif) ou les FPI (9 patients soit 47,4 % de l'effectif). Le nadir de saturation était comparable entre les PINS et les FPI, respectivement 92,5 % (IQ : 89 ; 94) et 93 % (IQ : 87 ; 95). Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Comportement des PINS et FPI lors du test de marche**

| Comportement au TM6        | n = | Population globale (n= 44) | PINS (n = 23)   | FPI (n = 21)    | p          |
|----------------------------|-----|----------------------------|-----------------|-----------------|------------|
| Distance au TM6 en mètres* | 41  | 420 (365 ; 450)            | 410 (350 ; 440) | 420 (390 ; 500) | $p = 0,22$ |
| Désaturation au TM6 n (%)  | 41  | 21 (51,2)                  | 12 (54,5)       | 9 (47,4)        | $p = 0,65$ |
| Nadir de saturation, en %* | 41  | 93 (89 ; 94)               | 92,5 (89 ; 94)  | 93 (87 ; 95)    | $p = 0,93$ |

\* résultats exprimés en médiane et intervalle interquartile ; \*\* résultats exprimés en moyenne et déviation standard.

FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique, PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique ; TM6 : Test de marche de 6 minutes

## 2. L'épreuve fonctionnelle d'exercice.

Pour chaque patient, l'EFX était interprétable. L'EFX était maximale sur au moins un critère chez 12 patients atteints de PINS et chez 16 patients atteints de FPI, sans différence significative ( $p = 0,16$ ).

Concernant les critères d'arrêt, la fatigue musculaire des membres inférieurs provoquée par l'EFX était significativement plus importante dans le groupe PINS, évaluée à 6/10 sur l'échelle de BORG, contre 5/10 chez les FPI, ( $p = 0,009$ ). On ne retrouvait pas de différence entre les groupes dans l'intensité de la dyspnée provoquée par l'EFX, évaluée sur l'échelle de BORG.

La charge au pic de l'effort était significativement différente entre les groupes en valeur absolue. Les PINS développaient une puissance de 80 W (IQ : 63,8 ; 88,5) contre 95 W (IQ : 83,3 ; 115) pour les FPI, ( $p = 0,026$ ). La différence était moins marquée en valeur relative : le groupe PINS atteignait 59 % de la théorique contre 67,5 % pour le groupe FPI ( $p = 0,14$ ). La charge développée au seuil ventilatoire était comparable entre les groupes. On objectivait une altération de l'aptitude aérobie dans les deux groupes mais avec une tendance à une altération plus marquée dans le groupe PINS. Le  $VO_2$  médian était plus élevé au pic dans le groupe FPI avec une valeur de 15,3 ml/kg/min contre 13 ml/kg/min dans le groupe PINS, ( $p = 0,072$ ) soit respectivement 64 % et 60,5 % des valeurs théoriques attendues. Aucune différence n'était mise en évidence concernant le  $VO_2$  au seuil. On ne retrouvait pas de différence significative sur la lactatémie au pic de l'effort, en valeur absolue comme en valeur relative rapportée à la charge développée.

On notait une hyperventilation dès les charges sous-maximales de façon harmonieuse dans les deux groupes. Le groupe PINS révélait un VE médian

de 35,3 litres/min (27,7 ; 42,5) au seuil ventilatoire contre 40 litres/min (35,6 ; 46) pour le groupe FPI ( $p = 0,16$ ). L'équivalent en  $O_2$  au seuil était de 37,8 dans le groupe PINS et 39 dans le groupe FPI, ( $p = 0,23$ ), témoignant d'une hyperventilation excessive similaire entre les groupes. Au pic de l'effort le groupe PINS semblait présenter une tendance à un VE médian plus faible à 53 litres/min (34,9 ; 66,5) contre 61,9 litres/min (54,6 ; 74,8) pour le groupe FPI ( $p = 0,1$ ). Cette tendance n'était cependant plus retrouvée en rapportant le VE à la charge développée ( $p = 0,9$ ). L'équivalent en  $O_2$  au pic était de 44,9 (42,1 ; 59,1) dans le groupe PINS et de 47,6 (40,2 ; 53,3) dans le groupe FPI ( $p = 0,89$ ), révélant une hyperventilation excessive comparable entre les groupes. On retrouvait un mode ventilatoire en fréquence et en volume, comparable entre les groupes. Dans le groupe PINS, la fréquence respiratoire passait de 20,1 cycles/minutes au repos à 38,9 cycles/minutes au pic, contre respectivement 22,1 cycles/minutes au repos ( $p = 0,35$ ) et 34,3 cycles/minutes au pic, ( $p = 0,36$ ) dans le groupe FPI. Dans le groupe PINS le  $V_t$  passait de 0,8 litres à 1,5 litres (1,1 ; 1,8) au pic soit 54 % de la CVF. Dans le groupe FPI, le  $V_t$  au repos était de 0,7 litre en moyenne (DS = 0,2) et atteignait 1,8 litres (1,4 ; 2) au pic soit 54 % de la CVF. On ne retrouvait donc pas de différence entre les groupes concernant la ventilation à l'exercice. Les patients atteints de FPI comme ceux atteints de PINS n'épuisaient pas leurs réserves ventilatoires qui restaient respectivement de 29,4 % (23,2 ; 39,2) et 30 % (19,6 ; 42,2) au pic ( $p = 0,95$ ).

Sur le plan de l'hématose, le gradient alvéolo-capillaire en oxygène apparaissait pathologique dans les deux groupes, et ce au repos comme au pic de l'effort et sans différence significative entre les deux groupes. Il était mesuré

à 25,5 mmHg au repos et 48,3 mmHg au pic dans le groupe PINS contre respectivement 29,2 mmHg au repos, ( $p = 0,93$ ) et 52,2 mmHg au pic, ( $p = 0,24$ ) dans le groupe FPI. Aucune différence n'était mise en évidence en rapportant le gradient en  $O_2$  à la charge développée au pic. On ne notait aucune différence entre les groupes sur la valeur et la cinétique de l'espace mort évalué par le  $V_d/V_t$ .

Concernant la réponse cardiovasculaire, il n'était pas mis en évidence de différence significative. Les PINS atteignaient 79,7 % de la fréquence cardiaque maximale théorique contre 81 % de la théorique dans le groupe FPI. Le pouls d' $O_2$  au pic de l'effort était mesuré à 7,7 ml/battement dans le groupe PINS et à 10,2 ml/battement dans le groupe FPI, ( $p = 0,088$ ). On ne retrouvait pas de différence une fois les valeurs rapportées à leurs valeurs théoriques attendues ( $p = 0,84$ ). Les résultats sont présentés dans le tableau 4 et présentés dans la figure 2 et la figure 3.



**Tableau 4 : Comportement des PINS et FPI lors de l'épreuve d'effort métabolique ; paramètres métaboliques et ventilatoires**

| Comportement à l'EFX  | n = | PINS (n = 23)      | FPI (n = 21)       | p                |
|---|-----|--------------------|--------------------|------------------|
| Maximalité de l'EFX, n (%)                                      | 42  | 12 (52%)           | 16 (76%)           | p = 0,16         |
| Dyspnée post EFX sur l'échelle de BORG*                         | 36  | 5 (3 ; 6)          | 5,5 (4 ; 7)        | p = 0,33         |
| Fatigue des membres inférieurs sur l'échelle de BORG*           | 37  | 6 (5 ; 8)          | 5 (3 ; 5)          | <b>p = 0,009</b> |
| Charge au seuil ventilatoire, en Watts*                         | 38  | 54,5 (43,8 ; 60)   | 64 (45 ; 80)       | p = 0,23         |
| Charge au pic de l'effort, en Watts*                            | 44  | 80 (63,8 ; 88,5)   | 95 (83,3 ; 115)    | <b>p = 0,026</b> |
| Charge au pic par rapport à la valeur théorique, en %           | 44  | 59 (53,8 ; 68,2)   | 67,5 (58,1 ; 76)   | p = 0,14         |
| VO <sub>2</sub> au seuil ventilatoire, en ml/kg/min*            | 38  | 10,2 (9,2 ; 12,7)  | 11,9 (10,5 ; 12,9) | p = 0,34         |
| VO <sub>2</sub> au pic de l'effort, en l/min*                   | 44  | 1,1 (0,9 ; 1,4)    | 1,3 (1,1 ; 1,6)    | p = 0,11         |
| VO <sub>2</sub> au pic de l'effort, en ml/kg/min*               | 44  | 13 (11,5 ; 16,9)   | 15,3 (13,8 ; 18,2) | p = 0,072        |
| VO <sub>2</sub> au pic par rapport à la valeur théorique, en %* | 44  | 60,5 (47,1 ; 80,5) | 64 (56,2 ; 70,8)   | p = 0,63         |
| Quotient respiratoire, au pic de l'effort*                      | 43  | 1,1 (1,1 ; 1,2)    | 1,1 (1,1 ; 1,2)    | p = 0,93         |
| VE au seuil, en litres*   | 38  | 35,3 (27,7 ; 42,5) | 40 (35,6 ; 46)     | p = 0,16         |
| Equivalent en O <sub>2</sub> au seuil*                          | 38  | 37,8 (32,5 ; 40,7) | 39 (36 ; 48)       | p = 0,23         |
| VE au pic de l'effort, en litres *                              | 44  | 53 (34,9 ; 66,5)   | 61,9 (54,6 ; 74,8) | p = 0,10         |
| Equivalent en O <sub>2</sub> au pic*                            | 44  | 44,9 (42,1 ; 59,1) | 47,6 (40,2 ; 53,3) | p = 0,89         |
| Rapport VE/Charge au pic de l'effort, en litre/min/Watt*        | 44  | 0,69 (0,61 ; 0,74) | 0,65 (0,61 ; 0,7)  | p = 0,91         |
| Fréquence respiratoire au repos, en cycles/min**                | 44  | 20,1 (7,1)         | 22,1 (7,6)         | p = 0,35         |

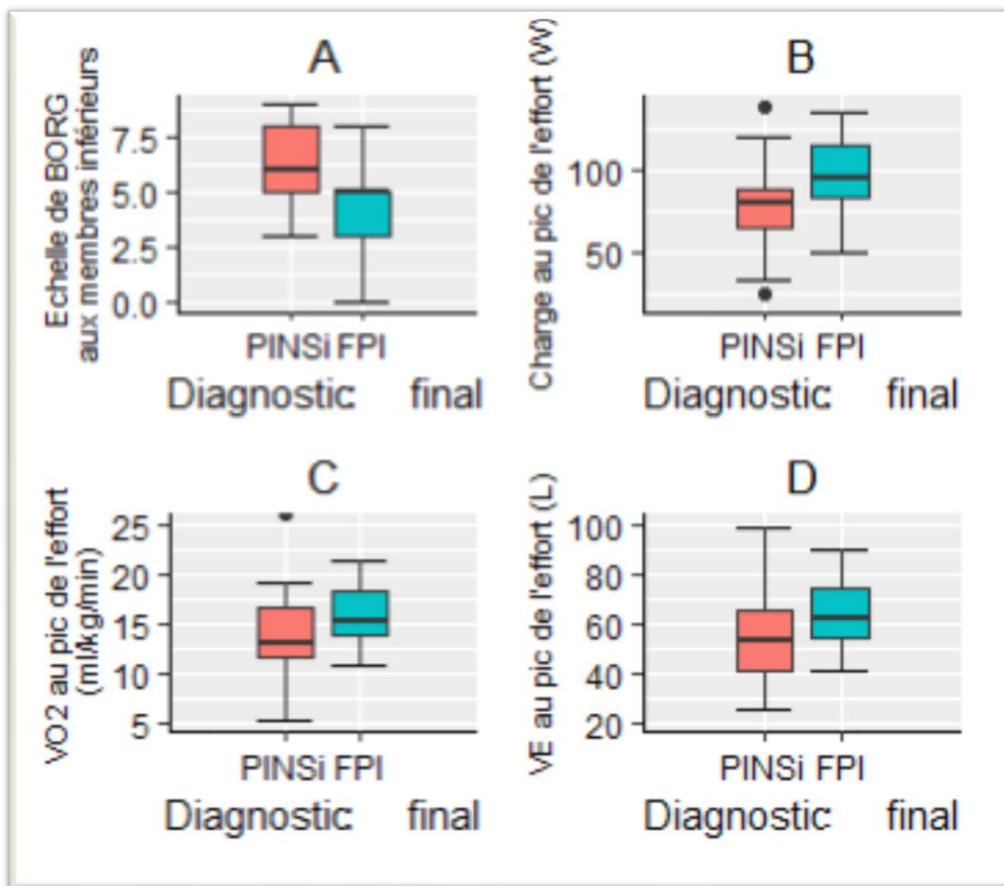
**Suite du tableau 4 : Comportement des PINS et FPI lors de l'épreuve d'effort métabolique ; paramètres ventilatoires, hématoxe et paramètres cardio-circulatoires**

| Comportement à l'EFX   | n = | PINS (n = 23)      | FPI (n = 21)       | p                |
|--|-----|--------------------|--------------------|------------------|
| Fréquence respiratoire au pic, en cycles/min*                                  | 44  | 38,9 (30,2 ; 43,8) | 34,3 (30,1 ; 39,7) | p = 0,36         |
| Volume courant au repos, en litres**   | 43  | 0,8 (0,3)          | 0,7 (0,2)          | p = 0,28         |
| Volume courant au pic, en litres*  | 44  | 1,5 (1,1 ; 1,8)    | 1,8 (1,4 ; 2)      | <b>p = 0,093</b> |
| Rapport Vt/CVF au pic, en %**  | 44  | 54,2 (11,5)        | 54,1 (9,48)        | p = 0,98         |
| Réserves ventilatoires au pic, en %*   | 43  | 30 (19,6 ; 42,2)   | 29,4 (23,2 ; 39,2) | p = 0,95         |
| Gradient en O <sub>2</sub> au repos, en mmHg*                                  | 44  | 25,5 (20,4 ; 36,2) | 29,2 (18,1 ; 35,9) | p = 0,93         |
| Gradient en O <sub>2</sub> au pic de l'effort, en mmHg*                        | 44  | 48,3 (34,2 ; 55,7) | 52,2 (44,9 ; 59,5) | p = 0,24         |
| Rapport Gradient en O <sub>2</sub> / Charge au pic de l'effort, en mmHg/Watts* | 44  | 0,58 (0,47 ; 0,61) | 0,48 (0,42 ; 0,55) | P = 0,45         |
| Espace mort au repos*  | 44  | 0,4 (0,3 ; 0,5)    | 0,4 (0,4 ; 0,5)    | p = 0,95         |
| Espace mort au pic de l'effort*  | 44  | 0,4 (0,3 ; 0,4)    | 0,4 (0,3 ; 0,5)    | p = 0,42         |
| Fréquence cardiaque maximale par rapport à la théorique, en %*                 | 44  | 79,7 (68 ; 88,8)   | 81 (73,6 ; 91,3)   | p = 0,6          |
| Pouls d'O <sub>2</sub> au pic de l'effort, en ml/battement*                    | 44  | 7,7 (6,8 ; 10,9)   | 10,2 (8,6 ; 11,8)  | <b>p = 0,088</b> |
| Pouls d'O <sub>2</sub> au pic de l'effort par rapport à la théorique, en %*    | 44  | 74,8 (59,5 ; 105)  | 81 (70 ; 89,7)     | p = 0,84         |
| Delta de fréquence cardiaque/delta de VO <sub>2</sub> au pic*                  | 44  | 51 (35,5 ; 93,3)   | 52 (34,6 ; 64,8)   | p = 0,38         |
| Lactatémie au pic de l'effort, en mmol/l*                                      | 42  | 5,1 (3,7 ; 6,3)    | 5,7 (4,8 ; 7)      | p = 0,24         |
| Rapport Lactatémie/Charge au pic de l'effort, en mmol/Watts*                   | 42  | 0,06 (0,04 ; 0,07) | 0,06 (0,05 ; 0,07) | p = 0,93         |

\* résultats exprimés en médiane et intervalle interquartile. \*\* résultats exprimés en moyenne et déviation standard

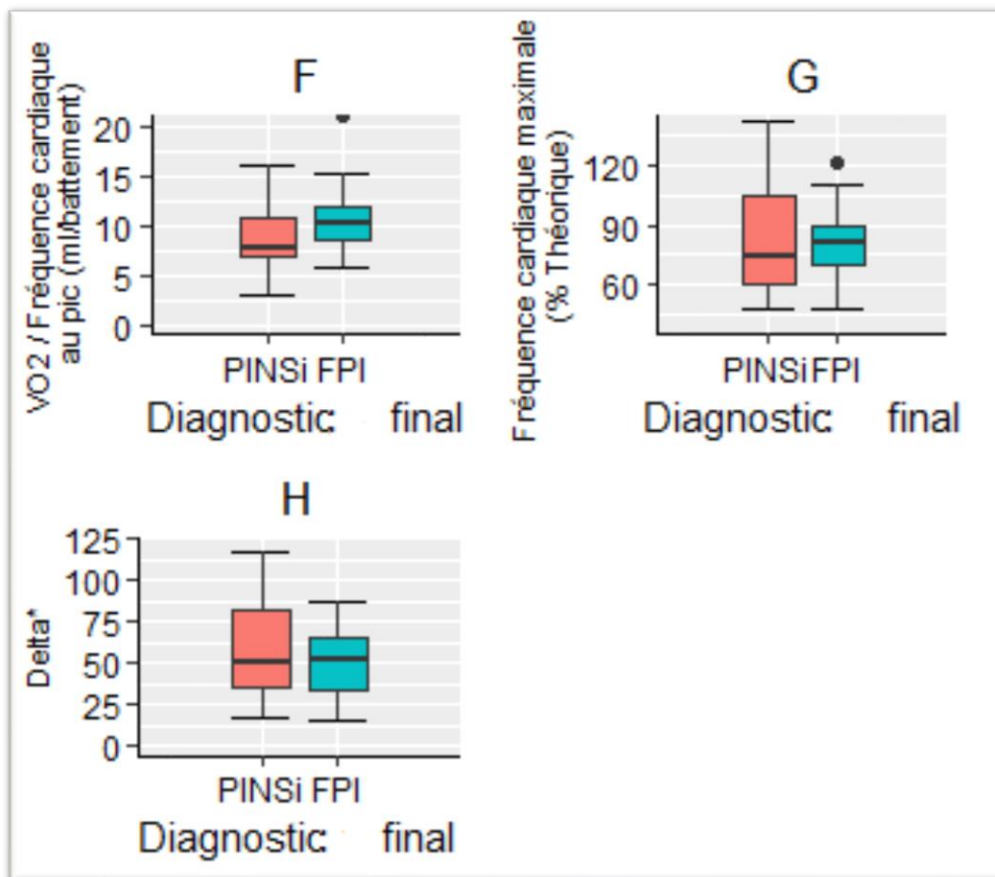
CVF : Capacité Vitale Forcée ; EFX : Epreuve d'effort métabolique ; FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; MMRC : échelle de dyspnée ; PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique ; VE : Débit ventilatoire ; VO<sub>2</sub> : Débit d'oxygène consommé par le muscle.

Figure 2 : Principales mesures aux EFX



FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique ; PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique ; VE : Débit ventilatoire ; VO2 : Débit d'oxygène consommé par le muscle.

Figure 3 : Principales mesures aux EFX (suite)



FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique ; PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique ; VO<sub>2</sub> : Débit d'oxygène consommé par le muscle.

\*Delta : Rapport de la différence de fréquence cardiaque/différence de VO<sub>2</sub> au pic

### 3.2.3. La population FPI

Au sein des 21 patients de notre population FPI, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques des cinq patients ayant bénéficié d'une biopsie pulmonaire chirurgicale par rapport aux seize patients chez qui la biopsie n'a pas été réalisée. Les cinq patients qui ont nécessité une biopsie pulmonaire chirurgicale présentaient un *pattern* de PIC possible au scanner (pas de rayon de miel) et l'analyse anatomopathologique a confirmé un *pattern* de PIC. Les patients qui n'ont pas nécessité de biopsie pulmonaire chirurgicale présentaient un *pattern* de PIC certaine au scanner. Malheureusement, le petit effectif ne nous a pas permis de comparaison statistique.

#### 1. Caractéristiques de repos

Les patients qui présentaient un *pattern* de PIC possible étaient plus jeunes que ceux qui présentaient un *pattern* de PIC certaine. L'âge moyen était respectivement de 60,8 ans et 70 ans. Les deux populations étaient constituées uniquement d'hommes, à l'exception d'une femme dans chaque groupe. Les patients étaient exposés au tabac de façon comparable. L'examen clinique révélait la présence de crépitants auscultatoires dans des proportions similaires dans les deux groupes : 5 patients sur 5 dans le groupe PIC possible et 14 patients sur 16 dans le groupe PIC certaine. Le niveau de dyspnée était identique, de niveau 1 sur l'échelle mMRC. Dans le groupe PIC certaine, 4 patients sur 16 présentaient des antécédents cardiologiques et 6 patients étaient traités par bêtabloquant. Dans le groupe PIC possible aucun patient

n'était traité par bêtabloquants et personne ne présentait d'antécédent cardiologique. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

## **2. Les épreuves fonctionnelles respiratoires**

On notait un trouble ventilatoire restrictif modéré et comparable entre les groupes. La CPT semblait plus importante dans le groupe PIC certaine mais uniquement en valeur absolue. La DLCO était altérée dans les deux groupes et semblait diminuée de façon un peu plus importante dans le groupe PIC certaine à 51,5 % en moyenne (DS = 10,2) contre 57,6 % (DS = 12,8) dans le groupe PIC possible. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : caractéristiques de repos des populations à *patterns* scannographiques de PIC certaine et PIC possible dans la population FPI**

| Caractéristiques                 | n = | PIC certaine<br>(n = 16) | PIC possible<br>(n =5) |
|----------------------------------|-----|--------------------------|------------------------|
| Age (années)**                   | 21  | <b>70 (8)</b>            | <b>60,8 (11,1)</b>     |
| Sexe masculin n (%)              | 21  | 15 (94 %)                | 4 (80 %)               |
| IMC (Kg/m2)*                     | 21  | 27,5 (26,2 ; 29,8)       | 23,9 (23,4 ; 24,7)     |
| Tabac actif n (%)                | 21  | 1 (6,2 %)                | 1 (20 %)               |
| Tabac sevré n (%)                | 21  | 10 (62,5 %)              | 3 (60 %)               |
| Crépitants n (%)                 | 21  | <b>14 (88 %)</b>         | <b>5 (100 %)</b>       |
| Antécédents cardiologiques n (%) | 21  | 4 (25 %)                 | 0 (0 %)                |
| Béta-bloquants n (%)             | 21  | 6 (37,5 %)               | 0 (0 %)                |
| mMRC*                            | 21  | 1 (0 ; 2)                | 1 (0 ; 1)              |
| Rapport de Tiffeneau*            | 21  | 80 (77,7 ; 84 ,1)        | 88 (82 ; 88,8)         |
| VEMS (litres)*                   | 21  | 2,6 (2,2 ; 2,9)          | 2,5 (2,3 ; 3,1)        |
| VEMS (% de la théorique)*        | 21  | 86,3 (75,5 ; 96)         | 89 (67 ; 93)           |
| CVF (litres)*                    | 21  | 3,1 (2,7 ; 3,8)          | 2,9 (2,9 ; 3,5)        |
| CVF (% de la théorique)*         | 21  | 80,3 (67,8 ; 91,9)       | 78 (68 ; 86)           |
| CPT (litres)*                    | 21  | 5,4 (4,5 ; 6,3)          | 4,2 (4,2 ; 5,4)        |
| CPT (% de la théorique)*         | 21  | 76,5 (67 ; 88,5)         | 78 (63 ; 79)           |
| DLCO (ml/kg/mmHg)**              | 21  | 14 (4,4)                 | 14,7 (4,7)             |
| DLCO (% de la théorique)**       | 21  | 51,5 (10,2)              | 57,6 (12,8)            |

\* résultats exprimés en médiane et intervalle interquartile. \*\* résultats exprimés en moyenne et déviation standard.

CVF : Capacité Vitale Fonctionnelle ; CPT : Capacité Pulmonaire Totale ; DLCO : Diffusion Libre du Monoxyde de carbone ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; mMRC : échelle d'évaluation de la dyspnée ; PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune ; VEMS : Volume Expiré Maximal en 1 seconde

### 3. Le test de marche

La distance parcourue au test de marche de 6 minutes était comparable. La distance médiane était de 405 m dans le groupe PIC possible contre 420 m dans le groupe PIC certaine. En revanche, on notait un plus grand nombre de patients présentant une désaturation dans le groupe PIC certaine avec huit individus (50 % de l'effectif) contre 1 individu (20 % de l'effectif) dans le groupe PIC possible. Le nadir de saturation était plus bas dans le groupe PIC certaine. En effet le nadir médian de saturation était de 90 % contre 94 % pour le groupe PIC possible. Les résultats sont présentés dans le tableau 6.

**Tableau 6 : caractéristiques des populations à *patterns* scannographiques de PIC certaine et PIC possible dans la population FPI lors du test de marche**

| <b>Comportement au TM6</b>        | <b>n =</b> | <b>PIC certaine<br/>(n = 16)</b> | <b>PIC possible<br/>(n = 5)</b> |
|-----------------------------------|------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Distance au TM6 en mètres*        | 19         | 420 (390 ; 500)                  | 405 (390 ; 450)                 |
| Désaturation au TM6 n (%)         | <b>19</b>  | <b>8 (50 %)</b>                  | <b>1 (20 %)</b>                 |
| Nadir de saturation au TM6, en %* | <b>19</b>  | <b>90 (97 ; 94)</b>              | <b>94 (94 ; 95)</b>             |

\* résultats exprimés en médiane et intervalle interquartile. \*\* résultats exprimés en moyenne et déviation standard.

*PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune, PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique ; TM6 : Test de marche de 6 minutes*

### 4. L'épreuve fonctionnelle d'exercice

Pour chaque patient, l'EFX était interprétable. L'EFX était maximale chez 12 patients dans le groupe PIC certaine et 4 dans le groupe PIC possible. La fatigue des membres inférieurs et la dyspnée provoquées par l'EFX étaient comparables entre les groupes.

Le groupe PIC certaine développait 61 watts au seuil ventilatoire et 97 watts au pic soit 68,8 % de la valeur théorique. Le groupe PIC possible développait



respectivement 75 Watts et 81 Watts au pic soit 66 % de la théorique. Le  $VO_2$  au pic semblait plus important dans le groupe PIC possible : 19,4 ml/kg/min (IQ : 14,4 ; 24,4) contre 14,9 ml/kg/min (IQ : 11,2 ; 18,6) dans le groupe PIC certaine. En rapportant les valeurs mesurées à la théorique attendue, on observait effectivement une altération de l'aptitude aérobie mais sans différence entre les groupes. Le  $VO_2$  était à 64,5 % (IQ : 56 ; 70,2) de la valeur théorique dans le groupe PIC certaine et à 63 % (IQ : 62 ; 73) dans le groupe PIC possible. Le  $VO_2$  au seuil était comparable. On ne retrouvait pas de différence significative sur la lactatémie au pic de l'effort, en valeur absolue comme en valeur relative rapportée à la charge développée.

On retrouvait une hyperventilation excessive au seuil ventilatoire, comparable entre les groupes. L'équivalent en  $O_2$  médian au seuil était de 40,1 (IQ : 36 ; 48) dans le groupe PIC certaine et de 39 (IQ : 35,6 ; 50) dans le groupe PIC possible. L'hyperventilation était disproportionnée au pic de l'effort dans les deux groupes mais semblait plus marquée dans le groupe PIC certaine. Le VE et l'équivalent en  $O_2$  médians au pic étaient de 62,8 litres/min (IQ : 44,3 ; 81,1) et 49,8 (IQ : 42,1 ; 56,4) dans le groupe PIC certaine contre respectivement 44,2 litres/min (IQ : 7,2 ; 81,2) et 45,7 (IQ : 40,2 ; 47,7) dans le groupe PIC possible. Cette différence semblait toujours présente lorsque l'on rapportait le VE à la charge au pic, avec ratio à 0,64 litre/min/Watt dans le groupe PIC certaine et 0,54 litre/min/Watt dans le groupe PIC possible. De façon logique au vu du VE plus élevé, les patients qui présentaient un *pattern* de PIC certaine semblaient terminer l'EFX avec des réserves ventilatoires plus faibles mais sans les épuiser. Elles étaient à 28 % (IQ : 17,3 ; 34) dans le groupe PIC certaine contre 38 % (IQ : 25 ; 60,8) dans le groupe PIC possible.

On retrouvait un mode ventilatoire en fréquence et en volume comparable entre les groupes. Les valeurs du rapport  $V_t/CVF$  en fin d'effort n'étaient pas différentes entre les groupes : 54,8 % dans le groupe PIC certaine et 52,3 % dans le groupe PIC possible.

Sur le plan de l'hématose, le gradient en  $O_2$  au pic de l'effort semblait plus élevé dans le groupe PIC certaine, la valeur médiane était de 52,9 mmHg (IQ : 45 ; 63,4) contre 45,9 mmHg (IQ : 39,5 ; 52,4) dans le groupe PIC possible. Cette différence ne se vérifiait plus en rapportant le gradient à la charge développée au pic. On ne retrouvait pas de différence dans l'analyse du  $V_d/V_t$ .

Concernant les paramètres cardiocirculatoires, la fréquence cardiaque médiane au pic semblait plus faible dans le groupe PIC certaine avec 75,8 % de la fréquence cardiaque maximale théorique contre 90 % dans le groupe PIC possible. Le pouls d' $O_2$  était plus faible dans le groupe PIC possible : 8,6 ml/battement (7,2 ; 9,2) soit 75 % de la théorique contre 10,5 ml/battement (9,5 ; 12) soit 84,5 % de la théorique dans le groupe PIC certaine.

Enfin, on identifiait une réponse cardiaque plus facilement hyper-dynamique dans le groupe PIC certaine, le delta était mesuré à 53 battements par litre contre 42,6 battements par litre dans le groupe PIC possible. Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

**Tableau 7 : comportement des populations à *patterns* scannographiques de PIC certaine et PIC possible dans la population FPI lors de l'épreuve d'effort métabolique**

| Comportement à l'EFX  | n = | PIC certaine (n = 16)     | PIC possible (n = 5)      |
|---|-----|---------------------------|---------------------------|
| Maximalité de l'EFX, n (%)                                  | 20  | 12 (75%)                  | 4 (80%)                   |
| Dyspnée post EFX sur l'échelle de BORG*                     | 18  | 6 (4 ; 7)                 | 5,5 (5 ; 7)               |
| Fatigue des membres inférieurs sur l'échelle de BORG*       | 18  | 5 (3 ; 5)                 | 4 (3 ; 6,5)               |
| Charge au seuil ventilatoire, en Watts*                     | 17  | 61 (41,3 ; 80)            | 75 (49 ; 95)              |
| Charge au pic de l'effort, en Watts*                        | 21  | <b>97 (86,7 ; 111,5)</b>  | <b>81,3 (70 ; 115)</b>    |
| Charge au pic de l'effort par rapport à la théorique, en %* | 21  | 68,8 (59,2 ; 74,5)        | 66 (57 ; 67)              |
| VO <sub>2</sub> au seuil ventilatoire, en ml/kg/min*        | 17  | 11,5 (10,1 ; 12,2)        | 12,7 (10,9 ; 14,1)        |
| VO <sub>2</sub> au pic de l'effort, en l/min*               | 21  | 1,3 (1,1 ; 1,6)           | 1,1 (1,1 ; 1,4)           |
| VO <sub>2</sub> au pic de l'effort, en ml/kg/min*           | 21  | <b>14,9 (11,2 ; 18,6)</b> | <b>19,4 (14,4 ; 24,4)</b> |
| VO <sub>2</sub> au pic par rapport à la valeur théorique*   | 21  | 64,5 (56 ; 70,2)          | 63 (62 ; 73)              |
| Quotient Respiratoire au pic de l'effort*                   | 21  | 1,17 (1 ; 1,3)            | 1,05 (1 ; 1,1)            |
| VE au seuil, en litres*                                     | 17  | 39,2 (33 ; 46)            | 44,9 (35,8 ; 58)          |
| Equivalent en O <sub>2</sub> au seuil*                      | 17  | <b>40,1 (36 ; 48)</b>     | <b>39 (35,6 ; 50)</b>     |
| VE au pic, en litres*                                       | 21  | 62,8 (44,3 ; 81,1)        | 44,2 (7,2 ; 81,2)         |
| Equivalent en O <sub>2</sub> au pic*                        | 21  | 49,8 (42,1 ; 56,4)        | 45,7 (40,2 ; 47,7)        |
| Rapport VE/Charge au pic de l'effort, en litre/min/watt*    | 17  | 0,65 (0,63 ; 0,66)        | 0,65 (0,6 ; 0,66)         |
| Fréquence respiratoire au repos en cycles/min**             | 21  | 21,4 (7,9)                | 24,7 (6,7)                |

**Suite du tableau 7 : comportement des populations à *patterns* scannographiques de PIC certaine et PIC possible dans la population FPI lors de l'épreuve d'effort métabolique**

| Comportement à l'EFX  | n = | PIC certaine (n = 16)     | PIC possible (n = 5)      |
|---|-----|---------------------------|---------------------------|
| Fréquence respiratoire au pic en cycles/min*                                  | 21  | 34,2 (31,1 ; 37)          | 44,7 (24,5 ; 48,1)        |
| Volume courant au repos en litres**   | 21  | 0,7 (0,2)                 | 0,6 (0,2)                 |
| Volume courant au pic en litres*  | 21  | 1,9 (1,5 ; 2,1)           | 1,7 (1,2 ; 1,8)           |
| Rapport Vt/CVF au pic, en %*  | 21  | 54,8 (52,1 ; 60,4)        | 52,3 (43,7 ; 53,1)        |
| Réserves ventilatoires au pic, en %*  | 21  | <b>28 (17,3 ; 34)</b>     | <b>38 (25 ; 60,8)</b>     |
| Gradient en O <sub>2</sub> au repos, en mmHg*                                 | 21  | 29,9 (18,1 ; 39,3)        | 21,2 (18,5 ; 31,6)        |
| Gradient en O <sub>2</sub> au pic de l'effort, en mmHg*                       | 21  | <b>52,9 (45 ; 63,4)</b>   | <b>45,9 (39,5 ; 52,4)</b> |
| Rapport Gradient en O <sub>2</sub> / Charge au pic de l'effort, en mmHg/watt* | 21  | 0,5 (0,41 ; 0,54)         | 0,45 (0,44 ; 0,66)        |
| Espace mort au repos*   | 21  | 0,4 (0,4 ; 0,5)           | 0,4 (0,4 ; 0,4)           |
| Espace mort au pic de l'effort*   | 21  | 0,4 (0,3 ; 0,4)           | 0,4 (0,4 ; 0,5)           |
| Fréquence cardiaque maximale par rapport à la théorique, en %*                | 21  | <b>75,8 (67,3 ; 86,2)</b> | <b>90 (89 ; 93,1)</b>     |
| Pouls d'O <sub>2</sub> au pic de l'effort, en ml/battement*                   | 21  | 10,5 (9,5 ; 12)           | 8,6 (7,2 ; 9,2)           |
| Pouls d'O <sub>2</sub> au pic de l'effort par rapport à la théorique, en %*   | 21  | 84,5 (72,3 ; 90,8)        | 75 (68 ; 78)              |
| Delta de fréquence cardiaque/delta de VO <sub>2</sub> au pic de l'effort*     | 21  | <b>53 (30 ; 67)</b>       | <b>42,6 (36 ; 62,8)</b>   |
| Lactatémie au pic de l'effort, en mmol/l*                                     | 20  | 5,7 (4,7 ; 7)             | 5 (4,9 ; 7)               |
| Rapport Lactatémie/Charge au pic de l'effort en mmol/watt*                    | 20  | 0,06 (0,05 ; 0,07)        | 0,06 (0,06 ; 0,08)        |

\* résultats exprimés en médiane et intervalle interquartile. \*\* résultats exprimés en moyenne et déviation standard.

EFX : Epreuve d'effort métabolique ; FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; MMRC : échelle de dyspnée ; PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique ; VE : Débit ventilatoire ; VO<sub>2</sub> : Débit d'oxygène consommé par le muscle

## 4. DISCUSSION

L'objectif de l'étude était de comparer les profils fonctionnels au repos et particulièrement à l'effort, de patients atteints de FPI et de PINS fibrosante idiopathique afin d'identifier d'éventuels critères fonctionnels qui différencieraient entre ces deux affections étant donné leurs différences histologiques et morphologiques.

Les données principales sont les suivantes :

- Au repos, on ne mettait pas en évidence de différence significative sur les volumes ou les troubles de la diffusion ;
- Au TM6, aucune différence n'était mise en évidence entre PINS et FPI tant sur la distance parcourue que sur la saturation lors du TM6 ;
- Concernant l'EFX :
  - Le groupe PINS présentait une fatigue des membres inférieurs significativement plus importante, une tendance à une charge développée au pic plus faible, une tendance à un  $\text{VO}_2$  plus bas et une tendance à un pouls d' $\text{O}_2$  plus faible ;
  - L'adaptation ventilatoire ne montrait pas de différence significative sur le mode ventilatoire mais une hyperventilation au seuil comme au pic comparable entre les groupes ;
  - Le gradient alvéolo-artériel en oxygène était pathologique dans les deux groupes, sans différence significative au repos comme au pic ;

Cette étude est la seule, à notre connaissance, à avoir étudié et comparé le comportement fonctionnel de repos et d'effort de PINS fibrosantes idiopathiques et de FPI à un stade précoce.

Notre étude est une étude de vraie vie réalisée de façon multicentrique. Le recueil de données débute au 1<sup>er</sup> janvier 2012, ce qui permet une homogénéité diagnostique de la FPI suite à la publication des recommandations internationales de prise en charge de la FPI<sup>5</sup>. La période de recueil d'une durée de 5 ans a permis d'analyser un grand nombre de dossiers. La population d'étude s'est avérée restreinte avec 44 patients. Cependant nous traitons de maladies rares, à un stade précoce, et l'EFX reste une procédure optionnelle dans la prise en charge standardisée.

Le risque d'erreur diagnostique a été limité au maximum. En effet, même si nous ne disposons pas de preuves anatomopathologiques de certitude pour la plupart des patients, les diagnostics ont été retenus sur des faisceaux d'arguments après discussion en réunion de concertation collégiale, en présence de praticiens référents universitaires. Wash et A<sup>β9</sup> ont récemment montré que cette approche diagnostique, bien qu'imparfaite, apparaît actuellement comme la méthode la plus fiable.

Dans notre étude, la variabilité du protocole de réalisation de l'EFX selon l'investigateur et le centre peut être une limite à la comparabilité des examens. Cette limite est cependant minimisée par l'existence de textes de recommandations nationaux et internationaux<sup>43,63,64</sup> pour le déroulement des EFX.

Les biais liés aux traitements ont été minimisés par l'exclusion des patients sous traitement immunosuppresseur ou sous corticothérapie prolongée

pouvant fausser les explorations par leurs effets bénéfiques ou secondaires (prise de poids<sup>65</sup> et myopathie cortisonique<sup>66</sup> par exemple).

Notre étude présente tout de même deux limites méthodologiques. Premièrement nous avons réalisé une étude rétrospective qui expose à un risque de perte de données, et l'identification des patients à partir d'un dossier rempli manuellement à Lille est une limite importante à l'exhaustivité du recrutement. Deuxièmement le faible effectif ne nous a pas permis de réaliser une analyse multivariée mais uniquement de multiples analyses univariées responsables d'une croissance du risque de première espèce.

Le groupe FPI était constitué en majorité d'hommes fumeurs comme retrouvé dans l'ensemble des études épidémiologiques revues par Caminati *et Al*<sup>66</sup>. Dans notre étude, la population PINS comprenait une majorité d'homme. Ceci est surprenant car depuis sa description par Travis *et Al*<sup>7</sup>, la PINS idiopathique est reconnue comme une maladie touchant plus volontiers les femmes<sup>15,32</sup>. Cependant, si l'on s'intéresse à la population féminine de notre échantillon, la quasi-totalité de l'effectif avait un diagnostic de PINS, ce qui rejoint les données épidémiologiques connues.

La prévalence du tabagisme ne différait pas significativement avec le groupe FPI. L'association du tabac avec la FPI est connue de longue date<sup>5,36</sup>. L'association de la PINS et du tabac est moins reconnue<sup>7</sup> même si estimée autour de 50 % selon les sources<sup>15,32</sup>. Marten *et Al*<sup>67</sup> ont comparé la prévalence et l'étendue de l'emphysème chez des patients fumeurs non malades, atteints de PINS, ou atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La présence d'emphysème était retrouvée dans 77,8 % des PINS et 73,5 %

des BPCO contre 17,5 % des non malades. Il s'agissait selon les auteurs d'un argument indirect en faveur de l'implication du tabac dans la physiopathologie de la PINS.

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes sur les EFR de repos. Les différences initialement observées en valeurs absolues sur le VEMS, la CVF et la CPT n'existaient pas en valeurs relatives. En 1998, Bjoraker *et Al*<sup>68</sup> s'étaient intéressés à des malades suivis pour des PID fibrosantes idiopathiques et qui avaient bénéficié de biopsie pulmonaire chirurgicale. Les investigateurs avaient comparé les caractéristiques des patients selon leur *pattern* histologique. Les PID à *pattern* de PIC présentaient une CPT significativement plus basse que les autres types de PID, en incluant des PINS. Plus récemment Ryerson *et Al*<sup>69</sup> ont évalué la valeur du score pronostic « ILD-GAP » pour différentes PID dont 307 FPI et 45 PINS. Ils ne retrouvaient pas de différence en CVF ou CPT lors des EFR initiales avant traitement. Park *et Al*<sup>70</sup> ont comparé des PID idiopathiques et des PID secondaires aux connectivites en séparant PINS et PIC. Dans le groupe idiopathique, les PINS semblaient présenter des valeurs de CVF et de DLCO plus faibles sans que l'on puisse conclure de façon certaine puisque les caractéristiques initiales des PID idiopathiques n'ont pas été comparées entre elles. Latsi *et Al*<sup>42</sup> n'ont retrouvé aucune différence significative sur la CVF, le VEMS et la DLCO lors d'EFR initiales réalisées chez 61 FPI et 43 PINS idiopathiques fibrosantes prouvées histologiquement.

Selon Wallaert *et Al*<sup>41</sup>, la DLCO est le marqueur le plus sensible des anomalies des échanges gazeux dans les PID fibrosantes idiopathiques. Les



anomalies de la DLCO sont liées à la fibrose pulmonaire et à la destruction vasculaire<sup>4</sup>. Histologiquement, la FPI est une pathologie plus fibrosante que la PINS<sup>19</sup>. Nous aurions pu attendre une valeur de DLCO plus basse dans le groupe FPI.

Les patients du groupe PIC certaine présentaient une PID vraisemblablement plus fibrosante puisque visible au scanner comparativement aux patients présentant un *pattern* de PIC possible. De façon apparemment cohérente, il semble que les patients du groupe PIC certaine présentent une DLCO plus altérée que ceux du groupe PIC possible.

En ce qui concerne le TM6, Lama *et Al*<sup>1</sup> ont comparé les tests de marche réalisés chez 83 FPI et 22 PINS. De façon similaire à notre étude, aucune différence sur la distance parcourue, sur la fréquence de désaturation ou sur le nadir de saturation n'était mise en évidence entre les deux groupes. L'étude montrait cependant un pronostic défavorable dans chaque groupe en cas de nadir de saturation inférieur à 88 %. La distance moyenne parcourue était de 355 mètres dans le groupe FPI et 358 mètres dans le groupe PINS. Ces valeurs sont sensiblement plus faibles que celles que nous rapportons. Cependant les auteurs ne présentent que les résultats globaux. Ils incluaient des patients à différents stades de leur maladie, désaturant ou non. Notre population d'étude n'était composée que de patient en début de prise en charge et ne présentant pas ou peu de désaturation à l'effort. Du bois *et Al*<sup>2</sup> ont validé la valeur pronostique du TM6 dans la FPI lors de deux évaluations à 24 semaines d'intervalle. La distance médiane lors de l'évaluation initiale était de 395 mètres, proche de nos résultats.

Au sein de notre effectif, la comparaison des patients présentant un *pattern* de PIC certaine et de PIC possible semble orienter vers une fréquence accrue de désaturation et une saturation moyenne plus faible en cas de PIC certaine. Nous restons toutefois conscients que cette description ne permet en aucun cas de conclure à une différence et demande à être vérifiée de façon prospective sur un échantillon de patients plus conséquent.

L'évaluation de la dyspnée ne retrouvait pas de patient présentant une dyspnée de repos lors de la prise en charge initiale. De nombreux paramètres sont à prendre en compte pour évaluer la dyspnée, qui est toujours subjective. La dyspnée est un symptôme majeur mais aspécifique dans les PID, connu dans la PINS<sup>7</sup> comme dans la FPI<sup>73</sup>. Dans l'étude de Bjoraker *et Al*<sup>68</sup> 90 % des patients présentaient une dyspnée d'effort (89 % de la population FPI et 100 % de la population PINS sans différence statistiquement significative).

Dans notre étude, l'adaptation ventilatoire à l'effort des patients suit un profil classiquement décrit dans les PID<sup>4</sup>. On retrouve une tachypnée à petits volumes en raison d'une diminution de la compliance pulmonaire. Lors de l'exercice, on observe une majoration progressive du VE. Cette augmentation peut parfois provoquer l'épuisement des réserves ventilatoires<sup>4,47</sup> mais nous ne l'avons pas constaté dans notre échantillon. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les groupes. Nos valeurs étaient comparables à celles rapportées par Wallaert *et Al*<sup>49</sup>. Dans leur étude, l'hyperventilation disproportionnée au seuil ventilatoire ( $EqO_2 > 45$ ) était associée à un pronostic défavorable chez les patients atteints de FPI. Et il est intéressant de noter que

le pronostic des PID est aussi en partie lié à leur atteinte fibrosante, particulièrement en présence de rayon de miel ou d'un pattern de PIC<sup>74</sup>. De plus, le *pattern* de PIC certaine présente un aspect plus fibrosant que le *pattern* de PIC possible<sup>5</sup>. Nous aurions donc pu attendre une hyperventilation plus importante au seuil ventilatoire dans le groupe PIC certaine mais aucune différence n'était mise en évidence au seuil comme au pic.

Les PID présentent des échanges gazeux altérés révélés par une augmentation du gradient alvéolo-capillaire (PA-a) en oxygène<sup>4,47</sup>. Les mécanismes physiopathologiques associent : inadéquation du rapport ventilation/perfusion et troubles de la diffusion liés à la destruction du lit capillaire pulmonaire et à l'épaississement de la membrane alvéolo-artérielle. On ne retrouvait pas de différence de gradient entre les PINS et les FPI dans notre population même si leur valeur était pathologique dans les deux cas.

Dans une population de patients qui présentaient une PID secondaire à l'inhalation d'amiante, Sette et Al<sup>75</sup> ont montré que les anomalies des échanges gazeux étaient liées à l'étendue des lésions pulmonaires et à leur caractère fibrosant. En analyse univariée uniquement, la présence de rayon de miel était corrélée aux troubles de la diffusion. Koegh et Al<sup>76</sup> ont montré dans une population de PID – constituée notamment de FPI – que l'EFX permet de mettre en évidence des anomalies des échanges gazeux avant que les EFR de repos ne soient pathologiques et que les anomalies EFR ne permettent pas de préjuger de l'intensité du retentissement à l'effort. Alors même qu'on ne retrouvait pas de différence aux EFR, nous aurions donc pu attendre que dans

notre étude le P(A-a) soit plus haut dans le groupe PIC certaine comparativement au groupe PIC possible mais nous n'avons pas retrouvé de différence.

Dans le cadre des PID, le rapport Vd/Vt reste classiquement stable durant l'exercice, contrairement aux individus sains chez qui le rapport diminue<sup>4,47</sup> puisque leur mécanique ventilatoire leur permet une croissance du Vt. Une ascension du Vd/Vt est évocatrice d'anomalies vasculaires pulmonaires dont l'hypertension pulmonaire (HTP). L'HTP est secondaire à une destruction des capillaires pulmonaires et à une vasoconstriction hypoxique des artères pulmonaires. Nous n'avons pas retrouvé de variation dans l'évaluation du Vd/Vt à l'effort par rapport au repos, quel que soit le groupe. L'absence de dépistage échographique systématique de l'HTP peut être considérée comme une faiblesse de notre étude. Nos groupes étaient cependant constitués de patients en début de prise en charge, moins à risque de présenter une HTP et les patients étaient exclus en cas d'HTP connue.

Au total, dans notre étude, les groupes FPI et PINS présentaient un profil cardio-respiratoire comparable au repos et à l'effort. On ne retrouvait pas de différence significative sur les EFR ou au TM6. Ces données quoique surprenantes, sont cohérentes avec Ryerson<sup>69</sup> et Latsi<sup>42</sup> qui ne retrouvaient pas de profil favorable à la PINS lors de la présentation initiale malgré un pronostic tout de même en faveur de la PINS. En comparant les EFX on ne retrouvait pas de différence sur l'adaptation ventilatoire ou sur les échanges gazeux évalués par le P(A-a) et le Vd/Vt. On retrouvait cependant une altération

de l'aptitude aérobie plus importante chez les PINS : une fatigue musculaire significativement plus importante ; une tendance à une charge développée, à un  $VO_2$  et à un pouls d' $O_2$  plus faibles au pic. Différentes hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer nos résultats.

Premièrement, l'inégale répartition des sexes entre les groupes a pu fausser nos résultats. La puissance développée au pic ainsi que le  $VO_2$  plus faibles en valeurs absolues (mais pas en valeurs relatives) peuvent s'expliquer par la plus grande proportion de femmes dans le groupe PINS.

Deuxièmement, du fait de nos critères d'inclusion, notre population PINS n'était constituée que de PINS visiblement fibrosantes au scanner. Latsi *et Al*<sup>42</sup> ont proposé l'existence possible de deux formes de PINS fibrosante : l'une plus fibrosante à évolution très défavorable et l'autre moins fibrosante et de meilleur pronostic. Cette observation clinique rejoint la description scannographique de Silva *et Al*<sup>70</sup> qui retrouvait une évolution progressive de certaines PID à *pattern* de PINS vers un *pattern* de PIC. De plus il a été montré que les anomalies histologiques ne sont pas constantes pour un même *pattern* scanographique<sup>29,77</sup>. La traduction fonctionnelle de repos et d'effort peut alors probablement être impactée. Kambouchner *et Al*<sup>77</sup> ont subdivisé leur population d'étude (136 patients présentant une PINS prouvée par biopsie) en 7 groupes en fonction de critères histologiques mineurs associés. Seuls 36 % de l'effectif appartenaient au sous-groupe PINS « pure » et 25,7 % des patients étaient classés dans le sous-groupe « association PINS-PIC ». Dans notre étude nous avons utilisé le TDM thoracique pour confirmer l'existence de PID

fibrosante. Il est donc possible d'avoir sélectionné dans le groupe PINS, des patients avec un profil particulier, comparable à la FPI. Cette hypothèse pourrait expliquer l'absence de différence constatée entre PINS et FPI.

Enfin, on pourrait évoquer une dysfonction musculaire périphérique plus importante dans la population PINS. Dans le groupe PINS, nous avons retrouvé une plus grande fatigue des membres inférieurs pour une charge moindre et une tendance à un pouls d'O<sub>2</sub> plus faible. La différence disparaissait en considérant les valeurs relatives de pouls d'O<sub>2</sub>. Aux vues de la largeur des interquartiles exposés dans la population PINS, on peut cependant s'interroger sur l'importance à accorder aux valeurs relatives. La différence de Pouls d'O<sub>2</sub> n'était pas expliquée par la prise de traitements bétabloquants dans le groupe FPI (par augmentation artificielle du pouls d'O<sub>2</sub> en raison de la bradycardie induite). Le pouls d'O<sub>2</sub> dépend du volume d'éjection systolique et de la différence artérioveineuse en O<sub>2</sub>. La diminution du pouls d'O<sub>2</sub> peut donc être secondaire à une dysfonction cardiaque ou métabolique périphérique<sup>63</sup>. On ne retrouvait pas de différence sur les antécédents cardiaques entre les groupes de notre étude.

Mendoza *et Al*<sup>78</sup> ont montré que la force et l'endurance musculaire quadricipitale de patients atteints de FPI ou de PINS était diminuée comparativement à des sujets sains. Dans une population de 25 FPI, Manali *et Al*<sup>79</sup> ont montré une association en analyse univariée entre le VO<sub>2</sub> au pic et la dyspnée selon mMRC. L'association d'une fatigue des membres inférieurs significativement plus importante, d'une tendance à une charge développée au pic plus faible, d'une tendance à un VO<sub>2</sub> plus bas, d'une tendance à un pouls

d'O<sub>2</sub> plus faible au pic et d'une tendance à une dyspnée plus marquée au repos nous permet d'émettre l'hypothèse d'une dysfonction musculaire périphérique plus importante dans le groupe PINS (pour un même degré d'altération aux EFR).

Nishiyama *et al*<sup>80</sup> ont mis en évidence une relation entre la force quadricipitale et le VO<sub>2</sub> dans une population de FPI. Ces résultats se vérifiaient chez les patients ayant stoppé l'EFX en raison de la dyspnée comme de la fatigue des membres inférieurs. Les sujets de notre étude présentaient une altération significative du VO<sub>2</sub> mais comparable entre les groupes. Nous avons étudié des patients à un stade précoce de la maladie. Pourtant l'ensemble des malades présentait des signes indirects pouvant faire évoquer un déconditionnement musculaire à l'effort<sup>81,82</sup> : réduction de la tolérance à l'effort, diminution de l'aptitude aérobie, réponse cardiaque hyper-dynamique à l'exercice et hyperventilation excessive (même si l'hyperventilation est en partie expliquée par les anomalies des échanges gazeux). La réhabilitation respiratoire a prouvé son bénéfice dans la prise en charge de différentes pathologies pulmonaires dont les PID<sup>51,52,83</sup>. Il s'agit désormais d'un traitement de référence<sup>51,83</sup>. La réhabilitation respiratoire est une prise en charge globale qui améliore la capacité à l'exercice, le VO<sub>2</sub> et la qualité de vie des patients<sup>51</sup>. Elle diminue la dyspnée perçue<sup>51</sup>.

Devant les bénéfices attendus pour le patient, une prise en charge en réhabilitation respiratoire semble s'imposer dès les stades les plus précoces de PID afin de prévenir l'apparition d'un déconditionnement à l'effort.

## 5. CONCLUSION

Les profils fonctionnels de repos et d'effort ne différaient pas de façon significative entre la FPI et la PINS idiopathique fibrosante. Les résultats des explorations de repos ou d'effort présentent un intérêt pronostic majeur mais ne peuvent être utilisés à l'heure actuelle pour différencier la PINS de la FPI.

Ces premières recherches doivent être complétées par des études prospectives de plus grande envergure. Ces études pourraient s'attacher à identifier des critères associés aux *patterns* histologiques afin d'apporter d'avantage d'arguments lors des discussions multidisciplinaires. Il serait envisageable de comparer :

- L'évolution du profil fonctionnel de repos et d'effort de PINS et de FPI prouvées histologiquement pour tenter d'individualiser les sous-groupes de PINS à évolution favorable ou défavorable ;
- La FPI prouvée histologiquement, aux autres PID idiopathiques ;
- Les PID avec *pattern* de PIC aux PID avec *pattern* de PINS quel que soit leurs causes en stratifiant sur l'étiologie ;
- Les profils fonctionnels initiaux de PID d'allures indéterminées lors du bilan diagnostique, avant obtention d'une preuve anatomopathologique de certitude.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Demedts M, Wells AU, Antó JM, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32(5):2s-16s. doi:10.1001/jama.1995.03520290060030
2. Duchemann B, Annesi-maesano I, Naurois CJ De, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. 2017. doi:10.1183/13993003.02419-2016
3. Society ATSR. American Thoracic Society American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(6):518-626. doi:10.1183/09031936.02.00492002
4. Bonini M, Fiorenzano G. Exertional dyspnoea in interstitial lung diseases: The clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):1-11. doi:10.1183/16000617.0099-2016
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS / ERS / JRS / ALAT Statement : Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. 2011;183:788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL
6. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. American Thoracic Society Documents An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. 2013;188:733-748. doi:10.1164/rccm.201308-1483ST
7. Travis WD, Hunninghake G, King TE, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1338-1347. doi:10.1164/rccm.200611-1685OC
8. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A review. *Curr Respir Care Rep.* 2012;1:224-232. doi:10.1007/s13665-012-0028-7
9. Deconinck B, Verschakelen J, Coolen J, Verbeken E, Verleden G, Wuyts W. Diagnostic workup for diffuse parenchymal lung disease: Schematic flowchart, literature review, and pitfalls. *Lung.* 2013;191(1):19-25. doi:10.1007/s00408-012-9433-5
10. Fischer A, Bois R. Interstitial Lung Disease 2 Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet.* 2012;380(9842):689-698. doi:10.1016/S0140-6736(12)61079-4
11. Kalluri M, Oddis C V. Pulmonary Manifestations of the Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):501-512. doi:10.1016/j.ccm.2010.05.008
12. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline. *Thorax.* 2008;63(Supplement 5):v1-v58. doi:10.1136/thx.2008.101691
13. Jee AS, Adelstein S, Bleasel J, et al. Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD ( CTD-ILD ) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features ( IPAF ). 2017:1-21. doi:10.3390/jcm6050051

14. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(9):1004-1014. doi:10.1164/rccm.201202-0320ST
15. Tomassetti S, Ryu JH, Piciocchi S, Chilosi M, Poletti V. Nonspecific Interstitial Pneumonia: What Is the Optimal Approach to Management? *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(3):378-394. doi:10.1055/s-0036-1583176
16. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch D a. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics.* 2009;29(1):73-87. doi:10.1148/rg.291085096
17. Kanne JP. Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Murray Nadel's Textb Respir Med.* 2016;45(1):1118-1152.e19. doi:10.1016/B978-1-4557-3383-5.00063-4
18. Mink SN, Maycher B. Comparative manifestations and diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. 2012;18(5):530-534. doi:10.1097/MCP.0b013e3283568026
19. Batra K, Butt Y, Gokaslan T, Burguete D, Glazer C, Torrealba JR. Pathology and radiology correlation of idiopathic interstitial pneumonias. *Hum Pathol.* 2018;72:1-17. doi:10.1016/j.humpath.2017.11.009
20. Silva CIS, Müller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific Interstitial Pneumonia and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Changes in Pattern and Distribution of Disease over Time. *Radiology.* 2008;247(1):251-259. doi:10.1148/radiol.2471070369
21. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(2):193-196. doi:10.1164/ajrccm.164.2.2101090
22. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-hospital Mortality Following Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the USA: 2000-2011. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;193:1161-1167. doi:10.1164/rccm.201508-1632OC
23. Park JH, Kim DK, Kim DS, et al. Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2007;31(6):1115-1119. doi:10.1016/j.ejcts.2007.02.035
24. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. *Respiration.* 2016;91(3):215-227. doi:10.1159/000444089
25. Raj R, Raparia K, Lynch DA, Brown KK. Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Diseases. *Chest.* 2017;151(5):1131-1140. doi:10.1016/j.chest.2016.06.019
26. Tomassetti S, Ravaglia C, Poletti V. Diffuse parenchymal lung disease. 2017:1-9. doi:10.1183/16000617.0004-2017
27. Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, et al. Utility of Transbronchial vs Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest.* 2017;151(2):389-399. doi:10.1016/j.chest.2016.09.028
28. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung

- cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(7):745-752. doi:10.1164/rccm.201504-0711OC
29. Smith M, Dalurzo M, Panse P, Parish J, Leslie K. Usual interstitial pneumonia- *pattern* fibrosis in surgical lung biopsies. Clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. *J Clin Pathol.* 2013;66(10):896-903. doi:10.1136/jclinpath-2013-201442
  30. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-153. doi:10.1016/S2213-2600(17)30433-2
  31. Katzensstein, Anna-luise ; Fiorelli R. Nonspecific Interstitial Pneumonia/Fibrosis. Histologic Features and Clinical Significance. *Am J Surg Pathol.* 1994.
  32. Belloli EA, Beckford R, Hadley R, Flaherty KR. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Respirology.* 2016;21(2):259-268. doi:10.1111/resp.12674
  33. Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax.* 2011;66(6):462-467. doi:10.1136/thx.2010.148031
  34. Churg A, Wright JL, Tazelaar HD. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung disease. *Histopathology.* 2011;58(4):525-530. doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03650.x
  35. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. AMERICAN THORACIC SOCIETY An Of fi cial ATS / ERS / JRS / ALAT Clinical Practice Guideline : Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. 2015;192:3-19. doi:10.1164/rccm.201506-1063ST
  36. Caminati A, Madotto F, Cesana G, Conti S, Harari S. Epidemiological studies in idiopathic pulmonary fibrosis: Pitfalls in methodologies and data interpretation. *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):436-444. doi:10.1183/16000617.0040-2015
  37. King TE, Tooze J a, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1171-1181. doi:10.1164/ajrccm.164.7.2003140
  38. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015;46(4):976-987. doi:10.1183/13993003.00150-2015
  39. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):557-565. doi:10.1016/S2213-2600(16)30033-9
  40. Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. 2004;25:435-453. doi:10.1016/j.ccm.2004.05.005
  41. Wallaert B, Wemeau-Stervinou L, Salleron J, Tillie-Leblond I, Perez T. Do we need exercise tests to detect gas exchange impairment in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias? *Pulm Med.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/657180
  42. Latsi PI, Du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial

- pneumonia: The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):531-537. doi:10.1164/rccm.200210-1245OC
43. P. Palange\*, S.A. Ward#, K-H. Carlsen", R. Casaburi+, C.G. Gallagher1 RG, D.E. O'Donnell\*\*, L. Puente-Maestu##, A.M. Schols"" SS and BJW. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007;29(1):185-209. doi:10.1183/09031936.00046906
  44. Sue DY; AO; JEH. Diffusing capacity for carbon monoxide as a predictor of gas exchange during exercise. *N Engl J Med.* 1977:2015.
  45. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: Measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1447-1478. doi:10.1183/09031936.00150414
  46. Ikezoe K, Handa T, Tanizawa K, et al. Prognostic factors and outcomes in Japanese lung transplant candidates with interstitial lung disease. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183171. doi:10.1371/journal.pone.0183171
  47. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration.* 2009;77(1):3-17. doi:10.1159/000186694
  48. Layton AM, Armstrong HF, Kim HP, Meza KS, Ovidio FD, Arcasoy SM. Cardiopulmonary exercise factors predict survival in patients with advanced interstitial lung disease referred for lung transplantation. *Respir Med.* 2017;126:59-67. doi:10.1016/j.rmed.2017.03.022
  49. Wallaert B, Guetta A, Wemeau-Stervinou L, et al. Intérêt pronostique de l'exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX) au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique. *Rev Mal Respir.* 2011;28(3):290-296. doi:10.1016/j.rmr.2010.08.016
  50. Fell CD, Liu LX, Motika C, et al. The Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. (21). doi:10.1164/rccm.200802-241OC
  51. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD006322. doi:10.1002/14651858.CD006322.pub3
  52. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2017;(Mid):thoraxjnl-2016-208638. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208638
  53. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2015;34(1):1-15. doi:10.1016/j.healun.2014.06.014
  54. Ganesh Raghu, M.D. Kevin J. Anstrom, Ph.D. Talmadge E. King, Jr., M.D., Joseph A. Lasky, M.D., and Fernando J. Martinez, M.D "The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network." Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366:1968-1977.
  55. Adegunsoye A, Strek ME. Therapeutic Approach to Adult Fibrotic Lung

- Diseases. *Chest.* 2016;150(6):1371-1386.  
doi:10.1016/j.chest.2016.07.027
56. Haute autorité de santé. Commission de transparence HAS : OFEV. 2015;60:1-19.
57. Haute autorité de santé. Commission de transparence HAS : ESBRIET. 2012:1-15.
58. Torrisi SE, Pavone M, Vancheri A, Vancheri C. When to start and when to stop antifibrotic therapies. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145). doi:10.1183/16000617.0053-2017
59. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005;26(3):511-522. doi:10.1183/09031936.05.00035005
60. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005;26(4):720-735. doi:10.1183/09031936.05.00034905
61. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
62. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am Thorac Soc.* 2002;166(1):111-117. doi:10.1164/rccm.166/1/111
63. Aguilaniu B, Wallaert B. De l'interprétation de l'exploration fonctionnelle d'exercice (EFX) à la décision médicale. *Rev Mal Respir.* 2013;30(6):498-515. doi:10.1016/j.rmr.2013.05.002
64. Folgering H, Palange P, Anderson S. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: Indications and protocols. *Eur Respir Monogr.* 1997;2(6):51-71. doi:10.1183/09031936.97.10112662
65. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Care Res.* 2006;55(3):420-426. doi:10.1002/art.21984
66. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol.* 2008;197(1):1-10. doi:10.1677/JOE-07-0606
67. Marten K, Milne D, Antoniou KM, et al. Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: A CT study. *Eur Radiol.* 2009;19(7):1679-1685. doi:10.1007/s00330-009-1308-7
68. BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK, et al. Prognostic Significance of Histopathologic Subsets in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):199-203. doi:10.1164/ajrccm.157.1.9704130
69. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: The ILD-GAP model. *Chest.* 2014;145(4):723-728. doi:10.1378/chest.13-1474
70. Joo HP, Dong SK, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: Idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):705-711. doi:10.1164/rccm.200607-912OC
71. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic Value of Desaturation during a 6 Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(9):1084-1090. doi:10.1164/rccm.200302-219OC
72. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic

- pulmonary fibrosis: Test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1231-1237. doi:10.1164/rccm.201007-1179OC
73. Garibaldi BT, Danoff SK. Symptom-based management of the idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology.* 2016;21(8):1357-1365. doi:10.1111/resp.12649
  74. Churg A, Müller NL. Cellular vs fibrosing interstitial pneumonias and prognosis: A practical classification of the idiopathic interstitial pneumonias and pathologically/radiologically similar conditions. *Chest.* 2006;130(5):1566-1570. doi:10.1378/chest.130.5.1566
  75. Sette A, Neder JA, Nery LE, et al. Thin-Section CT Abnormalities and Pulmonary Gas Exchange Impairment in Workers Exposed to Asbestos. *Radiology.* 2004;232(1):66-74. doi:10.1148/radiol.2321030392
  76. Keogh BA, Lakatos E, Price D, Crystal RG. Importance of the Lower Respiratory Tract in Oxygen Transfer. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129(2P2):S76-S80. doi:10.1164/arrd.1984.129.2P2.S76
  77. Kambouchner M, Levy P, Nicholson AG, et al. Prognostic relevance of histological variants in nonspecific interstitial pneumonia. *Histopathology.* 2014;65(4):549-560. doi:10.1111/his.12415
  78. Mendoza LA, Gogali AT, Shrikrishna DI, et al. Quadriceps strength and endurance in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. 2014:138-143. doi:10.1111/resp.12181
  79. Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafillidou C, et al. MRC chronic Dyspnea Scale : Relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients : a prospective study. 2010.
  80. Osamu N, Hiroyuki T, Yasuhiro K, et al. Quadriceps Weakness Is Related to Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis \*. *Chest.* 127(6):2028-2033. doi:10.1378/chest.127.6.2028
  81. B.COOPER C. Determining the role of exercise in patients with chronic pulmonary disease. 1995.
  82. Markovitz GH. exercise and interstitial lung disease. 1998.
  83. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8). doi:10.1164/rccm.201309-1634ST

## ANNEXES

### Annexe 1 : Echelle mMRC d'évaluation de la dyspnée

| <b>Stade</b> | <b>Sévérité</b> | <b>Traduction clinique</b>   |
|--------------|-----------------|--|
| Stade 0      | Très légère     | Dyspnée pour un effort important   |
| Stade 1      | Légère          | Dyspnée à la marche rapide en terrain plat ou en côte légère   |
| Stade 2      | Modérée         | Dyspnée plus importante que pour quelqu'un du même âge sur terrain plat                                      |
| Stade 3      | Sévère          | Périmètre de marche inférieur à 100 mètres obligeant le patient à s'arrêter après quelques minutes de marche |
| Stade 4      | Très sévère     | Dyspnée au moindre effort ou au repos  |

**Annexe 2 : Classification des anomalies scannographiques. Traduit selon les recommandations internationales ATS/ERS<sup>5</sup>.**

| Aspect de PIC   | Aspect de PIC possible   | Aspect atypique pour une PIC<br>(1 seul des 7 critères)   |
|---|--|---|
| prédominance basale et postérieure<br>réticulations<br>rayon de miel<br>absence des 7 critères d'atypie | prédominance basale et postérieure<br>réticulations<br>absence des 7 critères d'atypie | prédominance apicale ou moyenne<br>prédominance péri-broncho-vasculaire<br>verre dépoli > réticulation<br>micronodules diffus (apex)<br>kystes multiples et bilatéraux (en dehors du rayon de miel)<br>atténuation lobulaire et trappage (étendue, bilatérale ≥ 3 lobes)<br>condensation alvéolaire |



**AUTEUR : Nom : MESLIN**

**Prénom : Laurent**

**Date de Soutenance : 16 novembre 2018**

**Titre de la Thèse : Comparaison du comportement cardio-respiratoire à l'exercice chez des patients atteints de PINS fibrosante idiopathique et de fibrose pulmonaire idiopathique.**

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement : DES de Pneumologie**

**Mots-clés :** Pneumopathies interstitielles diffuses, Fibrose Pulmonaire Idiopathique, Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique, Epreuve fonctionnelle d'exercice

**Introduction :** Dans le domaine des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) idiopathiques, différencier la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) est un défi complexe pour le clinicien, même si ces maladies se distinguent sur un plan morphologique et histologique. Les explorations fonctionnelles de repos et d'effort ont montré un intérêt pronostic dans les PID. L'objectif de notre étude était de comparer le comportement cardio-respiratoire à l'effort entre la PINS idiopathique et la FPI.

**Matériels et Méthodes :** Nous avons étudié rétrospectivement 44 patients atteints de PINS idiopathique ou de FPI, suivis dans les centres hospitaliers de Lille et Béthune. Les patients avaient bénéficié, avant traitement, d'évaluations fonctionnelles comprenant des épreuves fonctionnelles respiratoires de repos (EFR), un test de marche de 6 minutes (TM6) et une épreuve fonctionnelle d'exercice (EFX). Les données ont été comparées de façon univariée.

**Résultats :** 694 dossiers ont été consultés, 21 FPI et 23 PINS on était retenues pour analyse. Notre population était composée de 33 hommes (75 %) et âgée de 66,75 ans en moyenne (DS 9,3). 9 femmes sur 11 présentaient une PINS. Les EFR de repos étaient similaires entre les groupes, les patients présentaient une atteinte modérée. La CVF médiane était de 82 % (IQ 70 ; 91) et la DLCO moyenne était de 53,11 %  $\pm$  12,5 %. La distance médiane était similaire entre les groupes tout comme le profil de saturation au TM6. L'EFX montrait une fatigue musculaire significativement plus importante dans le groupe PINS ( $p = 0,009$ ), une charge au pic plus faible ( $p = 0,026$ ) et une tendance à un  $VO_2$  au pic plus faible ( $p = 0,072$ ). La lactatémie était comparable. On ne retrouvait pas de différence sur l'adaptation ventilatoire ou les échanges gazeux.

**Conclusion :** Les explorations fonctionnelles incluant une EFX ne mettaient pas en évidence de différence significative entre la PINS et la FPI dans leur comportement à l'effort.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur C CHENIVESSE**

**Assesseurs : Pr R. MATRAN, Dr N. BAUTIN, Dr O. LEROUZIC**

**Directrice de Thèse : Dr J. CHABROL**

