



HAL
open science

Impact d'une réhabilitation respiratoire et d'un suivi en activités physiques adaptées chez des patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes

Baptiste Chéhère

► To cite this version:

Baptiste Chéhère. Impact d'une réhabilitation respiratoire et d'un suivi en activités physiques adaptées chez des patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2017. Français. NNT : 2017LIL2S054 . tel-01878673

HAL Id: tel-01878673

<https://theses.hal.science/tel-01878673v1>

Submitted on 21 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Lille

Ecole Doctorale Biologie Santé de Lille

Thèse

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Lille

Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Présentée et soutenue publiquement le 01 décembre 2017 par

Baptiste CHEHERE

Dirigée par

Dr Valérie BOUGAULT (directrice) – **Dr Cécile CHENIVESSE** (co-encadrante)

**Impact d'une réhabilitation respiratoire et d'un suivi en activités physiques adaptées
chez des patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes**

Membres du Jury

Mme Valérie BOUGAULT Maitre de Conférences (HDR) à l'Université de Lille (Directrice)

Mme Cécile CHENIVESSE Maitre de Conférences à l'Université de Lille (Co-encadrante)

Mme Fabienne DURAND Professeur à l'Université de Perpignan (Rapporteur)

Mr Patrick MUCCI Professeur à l'Université de Lille (Examineur)

Mr Steeve PROVENCHER Professeur à l'Université de Laval au Québec (Rapporteur)

Mr Alain VARRAY Professeur à l'Université de Montpellier (Examineur)

Remerciements

Pour débiter cette partie qui sera longue en remerciements, je souhaiterais souligner que j'ai eu la chance d'avoir été très bien intégré et accueilli par les 3 équipes avec lesquelles j'ai travaillé durant ces 3 années, voire même plutôt 5 années : l'équipe de l'**Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société**, l'équipe du **service de pneumologie et d'immun-allergologie de l'Hôpital Calmette** (CHRU Lille) et l'équipe de **Formation Santé**.

Premièrement, je tiens à remercier vivement toutes les personnes atteintes d'une maladie respiratoire chronique qui ont accepté de réaliser les différentes études, de prendre de leur temps pour faire avancer la recherche. Un grand merci. Un grand merci aussi aux structures d'APA ayant accueilli une partie des patients.

Merci à Val (Dr Valérie Bougault) qui me suit depuis mes débuts dans le monde de la recherche, depuis mon master jusqu'à ce jour. Un grand merci car tu as toujours été présente et totalement investie dans mes projets de recherche et dans chaque étape de ma thèse, je me suis toujours senti soutenu et je pense que cela a fortement influencé ma qualité de vie durant ces 5 ans ! Je ne listerai pas tout ce que tu as fait... Te connaissant, tu dirais que c'est normal, mais saches que tu as fait tout ce qu'il fallait pour que cela se passe au mieux. Merci encore !

Merci au Pr Benoit Wallaert, qui comme Valérie me suit depuis mes débuts dans le monde de la recherche. Merci pour tous ces échanges très enrichissants, pour vos propos toujours bienveillants et pertinents, ainsi que pour votre accessibilité. J'ai beaucoup appris à vos côtés. J'espère un jour, pouvoir manager une équipe aussi bien que vous.

J'en profite également pour remercier grandement le Dr Jean-Marie Grosbois pour son engagement très important dans ce projet, pour sa disponibilité et pour m'avoir enseigné l'éducation thérapeutique du patient, probablement la formation la plus enrichissante que j'ai eu la chance de réaliser (Merci à Gaëlle aussi).

Enfin, un grand merci commun au Pr Wallaert et au Dr Grosbois car vous m'avez offert la possibilité de réaliser en pratique ce projet de recherche qui me tenait à cœur.

« L'équipe est à l'image du chef »

Un grand merci à toute l'équipe du service de pneumologie et d'immuno-allergologie de l'Hôpital Calmette qui m'accueille depuis plus de 5 ans, avec toujours autant de sourires. Merci aux infirmières de l'HDJ pour leur bonne humeur et pour leur aide indispensable au quotidien. MERCI à Isabelle, Nadia, Mélanie et Laurence. Merci aux médecins du service pour leur investissement (Cécile Chenivresse, Lidwine Stervinou-Wemeau, Anne Prévotat et Aurélie Cottreau). Un grand merci à Alice Gicquello qui s'est beaucoup investie pour m'aider à inclure un maximum de patients. Merci aussi à tout le personnel administratif du service qui m'a aidé dans la programmation des visites et autres : Michelle, Françoise, Béatrice et Karine. Merci aussi pour le nombre incalculable de cafés et de repas pris avec vous dans les locaux du CRCM, pour les nombreuses discussions du midi et pour votre extraordinaire accueil tout simplement. Un grand merci à Johan, Reine, Nathalie, Anne, Hélène, Christine, Mélanie, Morgane, Johanne et tous les autres.

Un grand merci à l'ensemble de l'équipe de Formation Santé qui a fait un travail formidable dans la réhabilitation respiratoire des patients, ainsi que dans le suivi à long terme. Vous faites vraiment un superbe travail et on ressent que celui-ci est fait avec passion ! Bravo au Dr Jean-Marie Grosbois, à Gaëlle, Florence, Sophie, Virginie, et bien entendu un grand merci à Marjorie pour toute l'aide précieuse que tu m'as fourni durant ces 3 ans !

Passons à la team URePSSS ! Tout d'abord, merci beaucoup Serge (Pr Serge Berthoin) de m'avoir permis de faire ce projet de recherche, pour ton aide dans sa réalisation et pour ces moments d'échange. Un grand merci à l'ensemble de l'équipe pour leur aide de près ou de loin dans ce projet ; pour les échanges instructifs qui ont eu lieu. Merci à Justine pour la gestion logistique et administrative de ma thèse, et pour les pauses café du matin.

Venons-en à mes collègues de bureau, docteurs et futurs docs ! Merci Mehdi pour toutes nos discussions au labo et ailleurs ; c'est la dernière ligne droite pour toi aussi jusqu'au 11 décembre. Courage ! Ensuite, nous irons débriefer autour d'une spécialité du Nord ! Merci Agathe pour la gestion musicale de notre open space ! Merci Samir (Alias le prof de Zumba, Bichon, etc.) ! Merci à ma collègue de vinyle (Julie) ! Merci à ma collègue de bouquins « Fred Vargas » (Elodie) ! Merci la Normande-Québécoise (Sarah) ! Merci à Dr Boston (Mathias) ! Merci à Dr Longboard (Adrien) ! Merci aussi à Désiré, Jérôme, Virginie, Alessandro, Orsolya, Ziad, Semah... et à ceux que j'ai sûrement oublié (toutes mes excuses) et qui participent quotidiennement à la bonne ambiance de travail !

Je souhaiterais remercier avant tout ma famille, qui m'a toujours soutenu dans l'ensemble de mes projets, de mes choix, de ma vie. Mille mercis à mes parents, à mes frangines (Marie et Margot), à mes deux petites nièces qui sont arrivées durant ma thèse (Roxane et Norah), à toute ma famille qui me permet de me ressourcer dès que je les vois ! Merci aux potes bien entendu qui sont quotidiennement présents, je ne les citerai pas étant donné la faible probabilité qu'ils lisent ce document, et je les comprends.

Pour finir, merci à la personne qui partage ma vie, qui embellie toute mes journées, qui m'aime malgré mes sautes d'humeur de fin de thèse, qui m'a toujours soutenu depuis 6 ans, qui porte mon fils, qui est tout simplement la plus importante, Myrtil ! A mon petit, même si je suis très pressé de te rencontrer, je te remercierai d'arriver si possible après le 01 décembre...

PS : Merci aussi à mon chat Kenzo !!

Index des figures

- Figure 1 :** Les différentes composantes du parenchyme pulmonaire
- Figure 2 :** Classification des pneumopathies interstitielles diffuses
- Figure 3 :** Approche multidisciplinaire du diagnostic d'une PID
- Figure 4 :** Présentation de scanners de haute résolution obtenus chez des patients atteints de différentes PID
- Figure 5 :** Courbes de survie Kaplan-Meier de patients atteints de différentes pneumopathies interstitielles idiopathiques
- Figure 6 :** Représentation schématique des évolutions possibles d'une fibrose pulmonaire idiopathique
- Figure 7 :** Spirale de déconditionnement
- Figure 8 :** Volume courant à différentes ventilations d'exercice chez 32 patients PID
- Figure 9 :** Mécanismes connus de l'hypoxémie d'exercice chez l'homme
- Figure 10 :** Mécanismes des limitations à l'effort des patients atteints de pneumopathies interstitielles idiopathiques fibrosantes
- Figure 11 :** Mécanisme de l'hyperventilation d'exercice d'origine anaérobie
- Figure 12 :** Evolution de la saturation pulsée en O₂ pendant un test de marche de 6 minutes et d'un test de stepper de 6 minutes chez des patients PID
- Figure 13 :** Etapes de l'éducation thérapeutique du patient
- Figure 14 :** Evolution de (A) la distance de marche au TM6 (TDM6) et (B) du temps d'endurance à l'ESWT à la suite d'un programme de RR chez des patients PID et FPI
- Figure 15 :** Evolution des différentes mesures de tolérance à l'effort après une programme de RR chez des patients FPI
- Figure 16 :** Evolution du score de dyspnée au (A) MRC, (B) CRDQ, (C) UCSD SOBQ et (D) BDI/TDI post-RR chez des patients PID et FPI
- Figure 17 :** Synthèse des effets de la RR sur les patients PID
- Figure 18 :** Différences d'évolution du score IPAQ entre le groupe RR et le groupe contrôle chez des patients FPI
- Figure 19 :** Proportion de patients FPI ayant augmenté (>200MET-min.sem⁻¹), diminué (>200MET-min.sem⁻¹) ou maintenu leur niveau d'activité physique dans le groupe RR et contrôle.
- Figure 20 :** Théorie de l'autodétermination
- Figure 21 :** Evolution de la distance de marche parcourue au TM6 chez 48 patients BPCO ayant réalisés 5 programmes de RR en 7 ans.

- Figure 22 :** Protocole
- Figure 23 :** Patient lors de la réalisation d'un TM6 avec mesures des échanges gazeux
- Figure 24 :** Test de stepper réalisé sans mesure des échanges gazeux
- Figure 25 :** Déroulement de l'étude 1
- Figure 26 :** Comparaison de l'évolution de ; la $\dot{V}O_2$, la $\dot{V}CO_2$, la FC, la \dot{V}_E , le V_T , le ratio $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, le QR et la SpO_2 pendant le TM6 et le TS6 chez 31 patients PID
- Figure 27 :** Comparaison de l'évolution de ; la $\dot{V}O_2$, la $\dot{V}CO_2$, la FC, la \dot{V}_E , le V_T , le $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, le QR et la SpO_2 pendant le TM6 et le TS6 chez les 13 patients PID avec des $\dot{V}O_2$ « *similaires* » à la fin des deux tests
- Figure 28 :** Comparaison de l'évolution de ; l'équivalent respiratoire en O_2 ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$), du quotient respiratoire et de la SpO_2 pendant le TM6 et le TS6 chez les 18 patients PID avec des $\dot{V}O_2$ « *différentes* » à la fin des deux tests
- Figure 29 :** Déroulement de l'étude 2
- Figure 30 :** Evolution des paramètres cardio-respiratoires avant et après un programme de RR chez les patients *répondeurs* et *non-répondeurs* au TM6
- Figure 31 :** Corrélations entre le ΔTDM_6 et le $\Delta \dot{V}O_2$, le $\Delta \dot{V}_E$ et le ΔFR au TM6 entre pré et post-RR chez les 13 patients PII-f
- Figure 32 :** Corrélations entre le Δ coups et le $\Delta \dot{V}O_2$, le $\Delta \dot{V}O_2$, le $\Delta \dot{V}_E$ et le ΔV_T au TS6 entre pré et post-RR chez les 12 patients PII-f.
- Figure 33 :** Comparaison de l'évolution de la $\dot{V}O_2$, la $\dot{V}CO_2$, la FC, le QR, la SpO_2 , la \dot{V}_E le V_T et le ratio $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ pendant le TM6 et le TS6 pré et post-RR chez les 10 patients PII-f.
- Figure 34** Déroulement de l'étude 3

Index des tableaux

- Tableau 1 :** Epidémiologie et répartition des différentes pneumopathies interstitielles diffuses
- Tableau 2 :** Médianes de survie associées aux valeurs de l'EFR pour les patients FPI
- Tableau 3 :** Situations spécifiques pour la réalisation d'une EFX
- Tableau 4 :** Comparaison des paramètres cardiorespiratoires de fin d'exercice au cours de l'EFX sur ergocycle et des différents tests de marche
- Tableau 5 :** Comparaison des paramètres cardiorespiratoires et d'échange gazeux de fin d'exercice aux tests sur ergocycle et sur tapis roulant chez des patients BPCO
- Tableau 6 :** Représentation des professions dans les programmes de RR en Europe et en Amérique du nord
- Tableau 7 :** Synthèse des programmes de RR chez les patients atteints de PID
- Tableau 8 :** Intensités du réentraînement à l'effort lors des exercices d'endurance chez les patients PID
- Tableau 9 :** Conseils et exemples pratiques pour favoriser les changements de comportement de santé chez les patients.
- Tableau 10 :** Proportion de patients sous oxygénothérapie de déambulation dans les différents protocoles de réhabilitation respiratoires publiés chez les patients atteints de PID.
- Tableau 11 :** Utilisation des tests et questionnaires d'évaluation sur les 31 protocoles de réhabilitation respiratoires publiés chez les patients atteints de PID
- Tableau 12 :** Evolution de la TDM6 dans les protocoles de RR contrôlés
- Tableau 13 :** Proportion de patients PID et FPI atteignant la MCID au TDM6 post-RR
- Tableau 14 :** Paramètres corrélés aux évolutions de la TDM6 post-RR chez les patients PID
- Tableau 15 :** Evolution de la force des muscles respiratoires chez les PID et FPI à la suite d'un programme de RR
- Tableau 16 :** Evolution de la dyspnée post-RR entre les groupes RR et contrôles
- Tableau 17 :** Evolution des scores de qualité de vie au St. George's Respiratory Questionnaire entre les groupes de patients PID et FPI ayant suivi un programme de RR et les groupes contrôles.
- Tableau 18 :** Etudes mesurant les évolutions plusieurs mois post-RR chez les patients PID
- Tableau 19 :** Différence de TDM6 entre les groupes de patients PID et FPI ayant suivi un programme de RR et les groupes contrôles
- Tableau 20 :** Paramètres pré-RR corrélés aux Δ TDM6 et Δ CRDQ-Dys plusieurs mois post-RR
- Tableau 21 :** Mortalité des patients PID et FPI au cours des différents protocoles de RR
- Tableau 22 :** Critères d'inclusion et d'exclusion

- Tableau 23 :** Fiches éducatives utilisées par Formation Santé
- Tableau 24 :** Critères de recherche pour une structure d'Activités Physiques Adaptées
- Tableau 25 :** Intensité des activités basé sur le nombre de coup par minute.
- Tableau 26 :** Caractéristiques des 31 patients PID
- Tableau 27 :** Symptômes, lactatémie et SpO₂ pendant les TM6 et TS6 chez 31 patients PID
- Tableau 28 :** Caractéristiques de base des 19 patients PII-f.
- Tableau 29 :** Evolution des différents paramètres au TM6 et TS6 post-RR chez les 19 patients PII-f
- Tableau 30 :** Paramètres pré-RR chez les patients PII-f répondeurs et non-répondeurs au TM6
- Tableau 31 :** Evolution des fonctions pulmonaires chez les répondeurs et non-répondeurs au TM6
- Tableau 32 :** Régression linéaire multiple par étape pour l'évolution de la TDM6 post-RR
- Tableau 33 :** Caractéristiques de base des 19 patients PII-f
- Tableau 34 :**
- A- Effet à court terme et long terme de la RR chez les 19 patients PII-f
 - B- Effet à court terme et long terme de la RR dans le groupe APA (n=11)
 - C- Effet à court terme et long terme de la RR dans le groupe contrôle (n=8)
- Tableau 35 :** Comparaison des variations durant la période de 6 mois de suivi entre le groupe APA (n=11) et contrôle (n=8)
- Tableau 36 :** Evolution des paramètres à 9 mois post-RR dans le groupe APA (n=10)
- Tableau 37 :** Evolution des paramètres d'accélérométrie
- Tableau 38 :** Corrélation des évolutions entre post-RR et 6 mois post-RR chez les 19 patients PII-f

Abréviations

ATS : american thoracic society

BPCO : broncho-pneumopathies chroniques obstructives

CPT : capacité pulmonaire totale

CVF : capacité vitale forcée

DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

EFX : épreuve fonctionnelle d'exercice

ERS : european respiratory society

ESWT : endurance shuttle walk test

EVA : échelle visuelle analogique

FC : fréquence cardiaque

FPEC : syndrome de fibrose pulmonaire et d'emphysème combinés

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique

FR : fréquence respiratoire

HIE : hypoxémie induite par l'exercice

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

IMC : index de masse corporel

ISWT : incremental shuttle walk test

KL-6 : Krebs von den Lungen-6

La : lactatémie

LC-10 : tests de levers de chaise sur 10 répétitions

LC-5 : tests de levers de chaise sur 5 répétitions

LC-30sec : tests de levers de chaise de 30 secondes

MRC : Medical Research Council

PAO₂ : pression alvéolaire en O₂

PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne

P_Emax : pression expiratoire volontaire maximale

PID : pneumopathie interstitielle diffuse

PII : pneumopathies interstitielles idiopathiques

PII-f : pneumopathie interstitielle idiopathique fibrosante

P_Imax : pression inspiratoire volontaire maximale

PINS : pneumopathie interstitielle non-spécifique

P_{max} : puissance maximale

ROC : receiver operating characteristic

ROS : espèces réactives à l'oxygène

RR : réhabilitation respiratoire

SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil

SGRQ : St George's Respiratory Questionnaire

SPLF : société de pneumologie en langue française

SpO₂ : saturation pulsée en O₂

SpO₂nadir : saturation pulsée en O₂ minimale mesurée

SpO₂repos : saturation pulsée en O₂ de repos

ΔSpO₂ : delta saturation pulsée en O₂ de repos ($\Delta\text{SpO}_2 = \text{SpO}_{2\text{repos}} - \text{SpO}_{2\text{nadir}}$)

Step-6 : test de step de 6 minute

Step-Inc : test incrémental sur step

TDM6 : distance parcourue au test de marche de 6 minutes

T_I : temps inspiratoire

T_{TOT} : temps total

TM6 : test de marche de 6 minutes

TS6 : test de stepper de 6 minute

TUG : Timed Up & Go

VAP : ventilation assistée proportionnelle

\dot{V}_A/Q : rapport ventilation perfusion alvéolaire

\dot{V}_E : ventilation minute

VEMS : volume expiratoire maximal mesuré lors de la 1^{ère} seconde d'une expiration forcée

$\dot{V}_E/\dot{V}\text{CO}_2$: équivalents respiratoires en CO₂

$\dot{V}_E/\dot{V}\text{O}_2$: équivalents respiratoires en O₂

$\dot{V}\text{O}_2$: consommation d'O₂

V_T : volume courant

VVM : ventilation volontaire maximale

Résumé

Contexte : Les tests de marche de 6 minutes (TM6) et de stepper de 6 minutes (TS6) permettent d'évaluer et de suivre en routine la tolérance à l'effort des patients porteurs pneumopathies interstitielles idiopathiques fibrosantes (PII-f). En général, les programmes de réhabilitation respiratoire (RR), améliorent la tolérance à l'effort et la performance à ces tests, la qualité de vie et les symptômes chez les patients atteints de PII-f, qu'ils soient réalisés en centre ou au domicile des patients. Peu d'études rapportent un maintien des bénéfices de la RR plusieurs mois après la fin de celle-ci chez les patients PII-f.

Objectif : L'objectif général de la thèse était d'évaluer comparativement les adaptations cardioventilatoires au TM6 et TS6 chez les patients PII-f à différentes étapes de leur prise en charge en RR (pré et post-RR). Nous avons également pour objectif majeur d'évaluer la faisabilité et l'efficacité d'un programme de maintenance réalisé dans des structures proposant des activités physiques adaptées (APA) proches du domicile des patients PII-f sur le maintien des bénéfices à six mois post-RR.

Matériel et méthodes : L'ensemble des patients atteints de PII-f ont réalisé un programme de RR au domicile de 8 semaines. Durant la période de suivi post-RR, les patients avaient le choix de bénéficier d'un suivi en APA dans une structure extérieure au domicile (groupe APA) ou de continuer la pratique d'une activité physique régulière en autonomie (groupe contrôle). Pré et post-RR, nous avons mesuré la tolérance à l'effort (TM6 et TS6) avec mesure des paramètres cardioventilatoires, les fonctions pulmonaires, la qualité de vie, la dyspnée, l'anxiété/dépression et la motivation des patients. Ces évaluations ont été réalisées aussi après 6 et 9 mois de suivi post-RR.

Résultats : Parmi les 21 patients PII-f recrutés, 19 PII-f ont réalisé le programme de RR et sont revenus pour l'évaluation après 6 mois de suivi. Le TM6 et le TS6 induisent des adaptations cardioventilatoires différentes chez les patients atteints de PID, notamment une réponse ventilatoire supérieure au TS6 susceptible de jouer un rôle important sur la moindre désaturation en O₂ observée comparé au TM6. A la suite d'un programme de RR, nous avons observé une amélioration des capacités physiques chez les patients PII-f. De manière individuelle, cependant, 58% des patients ne s'amélioraient pas post-RR, et 32% ne continuaient pas de pratiquer régulièrement les exercices physiques recommandés post-RR. La mise en place d'un programme de maintenance dans différentes structures locales proposant des APA proches du domicile chez des patients PII-f est réalisable et permet d'optimiser le maintien des bénéfices post-RR, qu'ils soient répondeurs ou non-répondeurs à la RR.

Conclusion : Nos travaux ont souligné l'importance du choix du test d'effort, de la typologie de la PII-f et de la sévérité de l'hypoxémie sur les adaptations cardioventilatoires à l'effort, les adaptations physiologiques et l'évolution de la tolérance à l'effort post-RR. De plus, nous avons constaté que la réalisation de programmes de maintenance en APA, en s'appuyant sur des structures locales est réalisable et favorise un maintien des bénéfices à long terme chez les patients PII-f. Ainsi, l'évaluation des freins à l'activité physique chez un tiers des patients PII-f qui reste non-observant et arrête la pratique d'exercices physiques post-RR, est ainsi d'actualité. De plus, étudier plus précisément les différents profils de patients PII-f (répondeurs/non-répondeurs) pourrait être intéressant afin de comprendre les mécanismes potentiellement responsables de l'absence d'amélioration des capacités physiques post-RR chez les patients non-répondeurs, qu'elle soit liée à la pathologie, la médication ou une éventuelle pathologie musculaire associée.

Abstract

Context: The 6-minute walk test (6MWT) and 6-minute stepper test (6MST) are routinely performed to measure and monitor exercise tolerance in patients with fibrosis interstitial idiopathic pneumonia (f-IIP). In those patients, exercise capacity, quality of life and symptoms are usually improved after a pulmonary rehabilitation (PR) program which can either be performed in a rehabilitation centre or at home.

Aim: First, we aimed, to compare the cardio-pulmonary adaptations during a 6MWT and a 6MST in patients with f-IIP, before and after PR. We aimed to assess patients' adherence to physical activity maintenance programs which are offered and located near the f-IIP patient's homes. And their efficiency in maintaining benefits observed post-PR.

Methods: All the f-IIP patients included followed a 8-week PR program at home. During the post-PR follow-up period, patients voluntarily chose to perform physical activity in a structure proposed by the investigator (APA group), or by themselves at home (control group). Before and after the PR program, we quantified the patient's exercise capacity (6MWT and 6MST) and measured cardiopulmonary parameters during both tests, pulmonary function at rest, quality of life, dyspnoea at rest and after each exercise, anxiety/depression and patients' motivation. The same evaluations were repeated at 6 and 9 months post-PR.

Results: Among the 21 recruited f-IIP patients, 19 finished the PR program and had an evaluation at 6 months post-PR. The 6MST was characterized by a higher minute ventilation compared with the 6MWT, and this may have contributed to the lower O₂ desaturation also observed during the 6MST. Following the PR program, there was a mean improvement of exercise tolerance in f-IIP patients. However, among the patients, 58% showed no improvement in the 6MWT distance post-PR nor in the cardiorespiratory parameters during the test, and 32% did not continue to practise a regular physical activity post-PR. Finally, the individual support from the investigators for the patients to follow a maintenance program in local structures, near the f-IIP patient's home, probably contributed to their voluntary inscription in these programs, which allowed the patients to maintain the post-PR benefits, whether they patients initially responded to the PR program or not.

Conclusion: Our works emphasized the importance of selecting an appropriate test, according to the fixed objective; of the f-IIP clinicopathological entities, and of the hypoxemia severity on exercise cardiorespiratory and physiological adaptations and changes of exercise tolerance post-PR. Moreover, we observed that patients from the APA group regularly attended the chosen physical maintenance program in local structures, which contributed to the maintenance the post-PR benefits in f-IIP. The evaluation of physical activity engagement barriers, that lead to the non-participation of a third of f-IIP patients to physical activities post-PR, remains to be conducted. Further studies should also focus on the explanation for the absence of improvement of exercise tolerance and cardiorespiratory parameters in about half of f-IIP patients post-RR, either due to their pathology, medication, or possible muscle disorders.

Liste des communications

Publications faisant l'objet de cette thèse :

Chéhère B, Bougault V, Gicquello A, Wallaert B. Cardiorespiratory Response to Different Exercise Tests in Interstitial Lung Disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(12):2345-52 (IF: 4.04)

Chéhère B, Bougault V, Chenivresse C, Grosbois JM, Wallaert B. Cardiorespiratory adaptations to walking test after rehabilitation in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia patients, responders or not to rehabilitation. *En cours de soumission dans « European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine »*

Publications ne faisant pas l'objet de cette thèse :

Fabre C, **Chéhère B**, Bart F, et al. Relationships between heart rate target determined in different exercise testing in COPD patients to prescribed with individualized exercise training. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1483-9 (IF: 3.05)

Grosbois JM, Riquier C, **Chéhère B**, et al. Six-minute stepper test: a valid clinical exercise tolerance test for COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:657-63 (IF: 3.05)

Communications en congrès (posters) :

Chéhère B, Bougault V, Gicquello A, Wallaert B. Cardiorespiratory responses during the 6-min walk and stepper tests in patients with ILD. European Respiratory Society (ERS), septembre 2015, Amsterdam, Pays-Bas.

Acte : Chéhère B, Bougault V, Gicquello A, Wallaert B. Cardiorespiratory responses during the 6-min walk and stepper tests in patients with ILD. Eur Respir J 2015;46 (suppl 59) : PA2290 [Abstract]

Chéhère B, Bougault V, Grosbois JM, Wallaert B, Chenivresse C. Adaptations cardioventilatoires lors des tests de marche et de stepper de six minutes avant et après un programme de réhabilitation respiratoire à domicile chez des patients atteints de PID fibrosante. Société de Pneumologie en Langue Française (SPLF), janvier 2017, Marseille, France.

Acte : Chéhère B, Bougault V, Grosbois JM, Wallaert B, Chenivresse C. Adaptations cardioventilatoires lors des tests de marche et de stepper de six minutes avant et après un programme de réhabilitation respiratoire à domicile chez des patients atteints de PID fibrosante. Rev Mal Respir 2017;34 (N°S) : PA71-A72 [Abstract]

Sommaire

Introduction.....	19
Revue de la littérature.....	23
Partie 1 : Pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes	24
I. Généralités	24
i. Classification des pneumopathies interstitielles diffuses	24
ii. Epidémiologie	26
iii. Les PII chroniques fibrosantes (PII-f).....	26
1) Fibrose pulmonaire idiopathique	26
2) Pneumopathie interstitielle non spécifique	27
II. Diagnostic	29
i. Présentation fonctionnelle.....	30
1) Syndrome restrictif	30
2) Altération des échanges gazeux.....	31
ii. Présentation par imageries médicales	31
iii. Présentation biologique : lavage broncho-alvéolaire.....	32
iv. La place de la biopsie	33
III. Evolution des PII-f	33
i. Pronostic	33
ii. Marqueurs d'évolution et de sévérité.....	35
1) Explorations fonctionnelles respiratoires.....	35
2) Le scanner	36
3) Le test de marche de 6 minutes	36
4) Autres marqueurs.....	37
IV. Physiopathologie	37
i. Histopathologie	37
ii. Comorbidités et PID	38
V. Conséquences	40
i. La dyspnée	40
ii. Fatigue	41
iii. Déconditionnement.....	42
iv. Anxiété-dépression	42
v. Autres symptômes	43
VI. Traitements.....	44
i. Médicamenteux	44
ii. Oxygénothérapie	45

iii.	Transplantation pulmonaire	46
iv.	Réhabilitation respiratoire.....	46
Partie 2 : Exercice et PID.....		47
I.	Limitations à l'effort.....	48
i.	Limitations pulmonaires	48
1)	Limitations ventilatoires	48
2)	Muscles respiratoires	50
3)	Hypoxémie d'exercice	50
ii.	Limitations musculaires	55
1)	Force et endurance musculaire	56
2)	Atrophie et fibre musculaire.....	57
3)	Mécanismes des dysfonctions musculaires	58
iii.	Limitations circulatoires	60
II.	Evaluation des capacités physiques.....	64
i.	Test sur ergocycle.....	64
1)	Evaluation fonctionnelle d'exercice	64
2)	Test d'endurance.....	66
ii.	Les tests de marche.....	66
1)	Le test de marche de 6 minutes	66
2)	Les tests navettes	70
iii.	Test sur step ou stepper.....	72
1)	Test de step de 6 minutes	72
2)	Test incrémental sur step.....	72
3)	Test de stepper de 6 minutes	73
iv.	Autres tests.....	75
1)	Timed Up & Go.....	75
2)	Tests de levers de chaise	76
III.	Modalités d'exercice : réponses différentes ?.....	76
i.	Marche vs. ergocycle	76
1)	Le TM6, un test sous-maximal ?	76
2)	Réponse ventilatoire	77
3)	Hypoxémie d'exercice	81
ii.	Marche vs. Stepper	84
Partie 3 : Réhabilitation respiratoire et PID.....		85
I.	La réhabilitation respiratoire	85
i.	Définition et généralités.....	85
1)	Définition	85
2)	Prescription de la RR	85

3)	Equipe pluridisciplinaire	86
4)	Structures de RR.....	87
5)	Durée et nombre de séances	88
ii.	Réentraînement à l'effort	90
1)	Exercice d'endurance.....	90
2)	Renforcement musculaire.....	93
iii.	L'éducation thérapeutique.....	94
iv.	Place de l'oxygénothérapie	96
II.	Effets de la réhabilitation respiratoire	99
i.	Sur les capacités ventilatoires.....	100
ii.	Sur la tolérance à l'effort	100
1)	Test incrémentaux.....	100
2)	Tests sous-maximaux.....	102
3)	Force musculaire.....	107
iii.	Sur la dyspnée	109
1)	L'échelle MRC	109
2)	Les questionnaires de dyspnée	112
3)	BDI / TDI	113
4)	Les échelles de Borg et EVA	114
iv.	Sur la qualité de vie	115
1)	Short Form 36 items	115
2)	St. George's Respiratory Questionnaire	116
3)	Chronic Respiratory Disease Questionnaire	118
v.	Sur l'anxiété-dépression.....	118
III.	Les effets à moyen et long terme.....	121
i.	Sur la fonction respiratoire.....	121
ii.	Sur la tolérance à l'effort	122
iii.	Dyspnée	123
iv.	Qualité de vie	124
v.	Anxiété/dépression	125
vi.	Sur la mortalité et les hospitalisations	125
IV.	Maintien des activités physiques après la RR	127
i.	Maintien d'une activité physique	127
ii.	Activités physiques et motivation.....	129
iii.	Stratégies de suivi post-RR	130
1)	Répéter les programmes de RR	130
2)	Utilisation de feedback	131
3)	Les programmes de « maintenance » de l'activité physique.....	132

Hypothèses et objectifs	137
--------------------------------------	------------

Méthode et matériel	141
----------------------------------	------------

I. Ethique	142
II. Population d'étude.....	142
III. Protocoles d'étude	143
i. Etude 1	143
ii. Etude 2	143
iii. Etude 3	144
IV. Protocole de réhabilitation respiratoire.....	146
i. Réentraînement à l'effort	146
ii. Education thérapeutique.....	147
iii. Suivi post-RR	149
V. Evaluations.....	150
i. Fonctions respiratoires	150
ii. Capacités physiques.....	150
1) TM6	150
2) TS6.....	151
3) TUG	153
iii. Mesures spécifiques durant le TM6 et TS6.....	153
1) Saturation pulsée en O ₂ (toutes les études)	153
2) Paramètres cardioventilatoires (Etude 1 et 2)	153
3) Lactate (Etude 1)	154
iv. Qualité de vie	154
v. La dyspnée	155
vi. L'anxiété / dépression.....	155
vii. La motivation	155
viii. Activité physique quotidienne.....	156
VI. Analyse statistique.....	157
i. Etude 1	157
ii. Etude 2	158
iii. Etude 3	159

ETUDE 1	160
----------------------	------------

I. Résultats.....	161
i. Population	161
ii. Impact de l'ordre de réalisation des deux tests.....	162
iii. Comparaison du TM6 et du TS6	163

iv.	Comparaison à VO ₂ similaire	165
II.	Discussion	168
ETUDE 2.....	173	
I.	Résultats	174
i.	Population	174
ii.	Principaux résultats.....	175
1)	Tests d'effort	175
2)	Répondeurs vs. non-répondeurs.....	176
3)	Adaptations cardiorespiratoires	178
iii.	Résultats secondaires	182
1)	Qualité de vie, dyspnée et anxiété/dépression.....	182
2)	Prédicteurs d'amélioration de la TDM6	182
3)	TM6 vs. TS6.....	183
II.	Discussion	186
ETUDE 3.....	192	
I.	Résultats.....	193
i.	Population	193
ii.	Principaux résultats.....	195
1)	Les effets à court et long terme de la RR	195
2)	Comparaison des deux groupes : Groupe APA vs. Contrôle	199
iii.	Résultats secondaires	201
1)	Résultats neuf mois post-RR.....	201
2)	Adhérence aux exercices physiques	202
3)	Activité physique quotidienne.....	202
4)	Mortalité et hospitalisation.....	203
5)	Corrélations	203
II.	Discussion	204
Discussion Générale	209	
Conclusion Générale	213	
Bibliographie	214	

Introduction

En 2012, 68% des décès dans le monde étaient attribués à l'ensemble des maladies chroniques, faisant dès lors de ces dernières une priorité de santé publique, notamment par l'Organisation des Nations Unies (ONU) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (World Health Organization 2014). Les maladies chroniques sont définies par l'OMS comme « des maladies nécessitant des soins à long terme, pendant une période d'au moins plusieurs mois ». Les principales maladies chroniques actuelles sont en majorité non transmissibles, et comprennent les atteintes cardiovasculaires, les cancers, les diabètes et les maladies respiratoires. Deux plans d'action successifs ont été mis en place depuis 2008 par l'OMS (2008-2013 puis 2013-2020) dans le but d'améliorer la prévention et la prise en charge de ces dernières dans le monde (World Health Organization 2013). Selon un rapport de 2017, en France, les maladies chroniques sont responsables de 92% des décès et le risque de décès précoce qui en découle, c'est-à-dire avant l'âge de 70 ans, est de 11% (World Health Organization 2017). D'un point de vue économique, elles sont à l'origine d'environ 70% des dépenses de santé en France (Bousquet et Groupe d'étude clinique maladies chroniques 2011).

Les atteintes respiratoires, telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme, les pneumopathies interstitielles, le cancer du poumon et l'hypertension artérielle pulmonaire font partie des maladies chroniques. Le coût annuel moyen de ces pathologies n'est pas négligeable, puisqu'en France, la prise en charge annuelle d'un patient BPCO coûte en moyenne 4366€, atteignant 7502€ par an pour les stades plus sévères (Patout et al. 2014). Dans un souci d'évitement de l'inconfort respiratoire, il est reconnu que les patients adoptent majoritairement un comportement sédentaire, véritable maladie secondaire. En ce sens, l'un des principaux objectifs du plan 2013-2020 de l'OMS est de diminuer de 10% la prévalence de patients ne pratiquant pas d'activités physiques (World Health Organization 2013). Toutes les recommandations actuelles sont également en faveur de la pratique d'activités physiques adaptées au travers de programmes de réhabilitation respiratoire (RR) pour

l'ensemble des patients atteints de maladies respiratoires chroniques (Nici et al. 2006; Spruit et al. 2013). En plus d'être une solution économiquement très intéressante (Préfaut et Couillard 2010), les effets bénéfiques des programmes de RR sur la qualité de vie, la tolérance à l'effort des patients et la dyspnée ne sont plus à démontrer (McCarthy et al. 2015).

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à des patients porteurs de maladies respiratoires chroniques dites « rares », que sont les pneumopathies interstitielles idiopathiques fibrosantes (PII-f). Les PII-f sont caractérisées par des altérations de la capacité de diffusion des gaz et l'apparition d'un syndrome restrictif causées par une destruction progressive et idiopathique du parenchyme pulmonaire. Bien qu'aucun traitement ne permette de guérir une PII-f, les dernières thérapeutiques médicamenteuses permettent de ralentir l'évolution de la maladie et la prise en charge en activité physique ou par un programme de RR est recommandée chez ces patients, permettant d'améliorer leur qualité de vie (Raghu et al. 2011; Spruit et al. 2013; Cottin et al. 2013; Bajwah et al. 2013).

Aujourd'hui, l'enjeu n'est donc plus de prouver les bienfaits des programmes de RR chez l'ensemble des patients atteints de maladies respiratoires chroniques mais davantage de permettre un maintien de ces bénéfices à long terme. En l'absence de stratégies favorisant la poursuite des activités physiques, les bénéfices observés en fin de réhabilitation ont tendance à progressivement disparaître par la suite, et les patients retrouvent leur condition physique initiale dans les mois qui suivent la fin du programme de RR, que ce soit chez les patients atteints de BPCO (Ries et al. 1995; Foglio et al. 1999) ou de PII-f (Vainshelboim et al. 2015; Dowman et al. 2017). Ceci est attribué en grande partie à l'arrêt d'une pratique régulière d'activité physique à la suite des programmes de RR et au retour à un comportement sédentaire. Différentes stratégies de maintenance ont été mises en place afin de motiver le patient à pratiquer une activité physique de manière autonome. Certaines associations ont également vu le jour pour proposer des activités physiques adaptées à ces patients à la suite des programmes

de RR, en groupe ou en individuel, faisant appel à du personnel qualifié que sont les enseignants en activités physiques adaptées (APAS), formés à l'université, en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS). Chez les patients BPCO, la pratique régulière d'une activité physique dans ces associations permet un maintien des bénéfices en terme de qualité de vie et une diminution du nombre d'hospitalisations à 12 mois post réhabilitation (Moullec et al. 2008). Malheureusement, actuellement, trop peu de patients ont accès à des structures permettant de continuer une pratique d'activités physiques adaptées (APA) post-réhabilitation. D'une part, l'offre associative de pratique d'une APA est insuffisante, voire trop éloignée du domicile des patients, d'autre part ces offres sont souvent isolées et méconnues des structures de réhabilitation et les patients ne sont donc pas orientés vers celles-ci en fin de prise en charge.

L'objectif principal de cette thèse était d'évaluer la faisabilité et l'efficacité d'un programme de maintenance en s'appuyant sur les structures locales proposant des APA proches du domicile des patients PII-f sur le maintien des bénéfices à six mois post-RR.

Revue de la littérature

Partie 1 : Pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes

I. Généralités

i. Classification des pneumopathies interstitielles diffuses

Les Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PID) sont des maladies rares induisant des lésions des différentes composantes du parenchyme pulmonaire : l'interstitium, les alvéoles et le lit capillaire pulmonaire (Figure 1) (Montani et Tcherakian 2009). Elles ont été classées en différentes catégories par les principales instances internationales de pneumologie (Travis et al. 2013; ATS/ERS 2002) : les PID de causes connues, les pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII), la granulomatose et les formes particulières de PID. La classification est résumée dans la Figure 2.

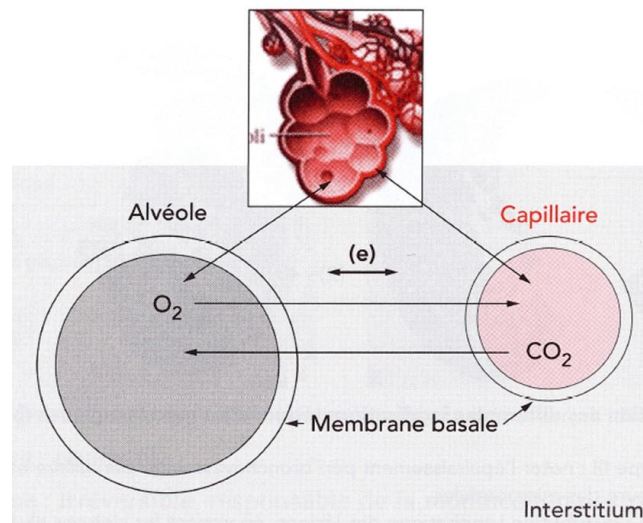


Figure 1 – Les différentes composantes du parenchyme pulmonaire. L'interstitium est l'espace séparant les membranes basales alvéolaires et capillaires. Plus l'épaisseur (e) alvéolo-capillaire augmente, plus l'O₂ diffuse difficilement. Figure adaptée d'après Montani et Tcherakian (2009) (Montani et Tcherakian 2009).

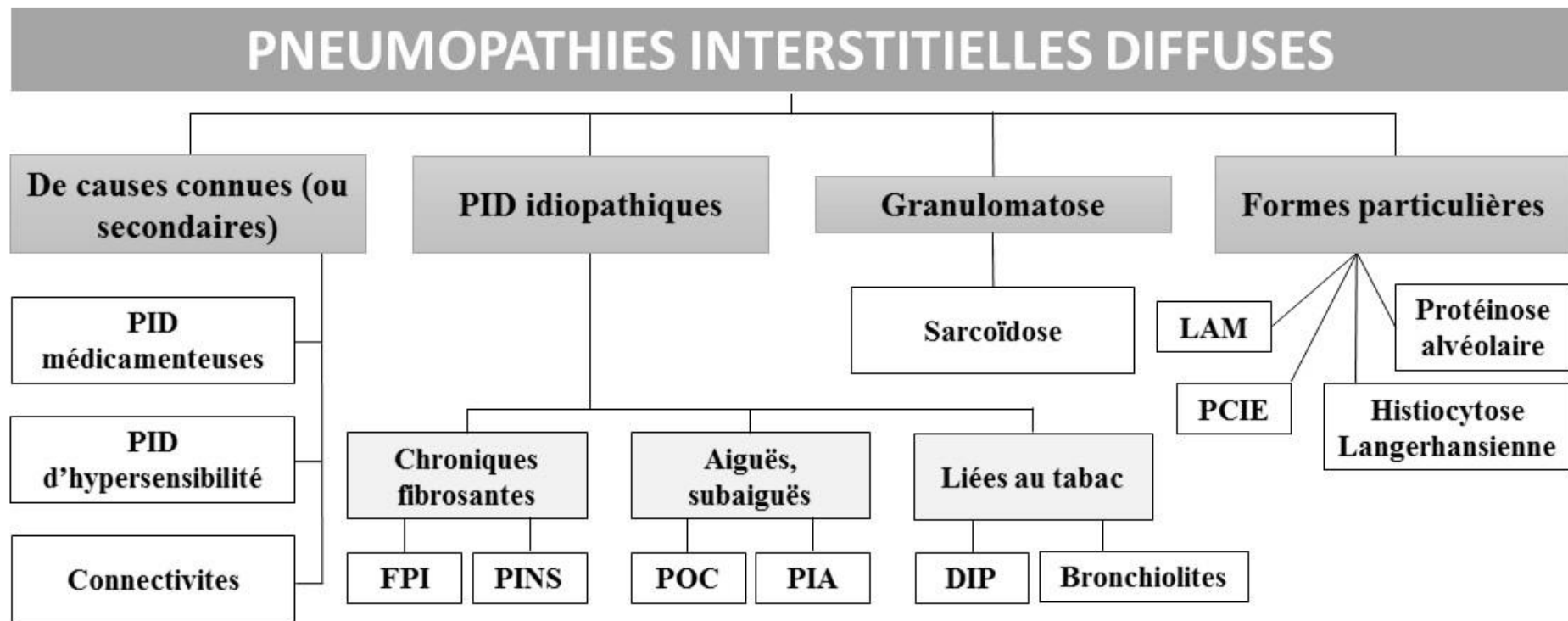


Figure 2 – Classification des pneumopathies interstitielles diffuses. Adapté d’après l’ATS/ERS (2002), Travis *et al.* (2013) et Nunes *et al.* (2014) (ATS/ERS 2002; Travis *et al.* 2013; Nunes *et Uzunhan* 2014). DIP, pneumopathie interstitielle desquamative ; FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; LAM, lymphangioloïomyomatose ; PCIE, pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles ; PIA, pneumopathie interstitielle aiguë ; PID, pneumopathie interstitielle diffuse ; PINS, pneumopathie interstitielle non spécifique ; POC, pneumopathie organisée cryptogénique.

ii. Epidémiologie

Les PID sont très diverses, et les données épidémiologiques, telles que l'incidence, la prévalence et la mortalité diffèrent selon leurs spécificités. En 2002, les critères de classification des PID ont évolué (ATS/ERS 2002), et un résumé des études épidémiologiques européennes utilisant ces nouveaux critères figure dans le Tableau 1. Globalement, la prévalence des PID chez les hommes est de 17 à 81 cas pour 100 000 et de 4 à 32 cas pour 100 000 chez les femmes (Coultas et al. 1994; Karakatsani et al. 2009). Hommes et femmes confondus, l'incidence globale des PID est d'environ 20 à 30 cas pour 100 000 habitants par an (Valeyre et al. 2010). La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquentes des PID (Valeyre et al. 2010).

iii. Les PII chroniques fibrosantes (PII-f)

1) Fibrose pulmonaire idiopathique

La FPI se traduit par une synthèse excessive de collagène au niveau pulmonaire entraînant l'apparition de lésions fibrosantes. Elle se manifeste souvent après 50 ans, majoritairement chez les hommes, avec un pic de prévalence et d'incidence autour de 70 ans et plus (Raghu et al. 2006; Fernández Pérez et al. 2010; Nalysnyk et al. 2012). La mortalité à 5 ans est plus élevée que dans les autres PII (Bjoraker et al. 1998; Daniil et al. 1999; Du Bois et King 2007; Travis et al. 2000), avec une médiane de survie estimée entre 2,5 et 3,5 ans (ATS/ERS 2000, 2002). Ces dernières années, de nouveaux médicaments anti-fibrotiques (Pirfenidone et Nintedanib) permettant de ralentir l'évolution de la fibrose en inhibant certains facteurs de croissance responsables du développement des fibroblastes et myofibroblastes, ont été développés (King et al. 2014; Richeldi et al. 2014a, 2014b) avec une incidence positive sur le taux de mortalité (Ley et al. 2017; Nathan et al. 2017). L'évolution de la FPI est variable, pouvant être stable ou peu évolutive durant plusieurs années, ou au contraire évoluer rapidement avec des épisodes aigus d'exacerbation augmentant la mortalité à court terme (Ryerson et al. 2015).

2) Pneumopathie interstitielle non spécifique

La pneumopathie interstitielle non-spécifique (PINS) idiopathique comprend plusieurs entités selon la nature histologique des lésions. Lorsque les lésions sont très majoritairement inflammatoires, la PINS est qualifiée de cellulaire, et lorsque des lésions fibrosantes sont présentes, voire prédominantes, la PINS est dite fibrosante (Cottin et al. 2004; Du Bois et King 2007; Travis et al. 2008). Cette dernière est la plus courante (84% des cas de PINS idiopathiques) et possède des caractéristiques histologiques et cliniques très proches de la FPI (Du Bois et King 2007; Travis et al. 2008). Toutefois, les patients atteints de PINS fibrosantes répondent davantage aux traitements que ceux atteints de FPI (Cottin et al. 2004). Le diagnostic d'une PINS idiopathique est prédominant chez les femmes d'une cinquantaine d'années n'ayant jamais fumé (Travis et al. 2008). La survie des patients atteints d'une PINS est de l'ordre de 82% à 90% à 5 ans (Travis et al. 2000, 2008).

Tableau 1 – Epidémiologie et répartition des différentes pneumopathies interstitielles diffuses.

	Répartition des PID (%)	Prévalence (/100 000 hab.)	Incidence (/100 000 hab./an)
PID secondaires	16,8		
Connectivites	12,4	2,14	0,54
Pneumopathies d'hypersensibilité	2,6	0,45	0,13
Médicamenteuses	1,8	0,30	0,07
Granulomatose	34,1	5,89 – 3,4	1,07 – 4,3
PID Idiopathiques	29,0		
Fibrose pulmonaire idiopathique	19,5	3,4 – 7,6 – 25,6	0,93
Pneumopathie interstitielle non spécifique	2,8	0,48	0,18
Pneumopathie organisée cryptogénique	5,3	0,91	0,32
Pneumopathie interstitielle aiguë	0,2	0,04	0,02
Pneumopathie interstitielle desquamative	0,8	0,14	0,04
Bronchiolite respiratoire	0,4	0,07	0,02
Autres PID	11,6		
Histiocytose pulmonaire	3,8	0,66	0,13
Lymphangioliomyomatose	0,6	0,11	NC
Protéinose alvéolaire	0,5	0,09	0,02
Pneumopathie à éosinophiles	2,2	0,38	0,13
Autres...	4,5	NC	NC
PID non classifiables	8,5	1,46	0,71

Données provenant d'études épidémiologiques sur des populations européennes (Grèce, Pologne, Espagne et Italie) (Karakatsani et al. 2009; Kowalska et al. 2014; Xaubet et al. 2004; Agabiti et al. 2014). Hab, habitants ; NC, données non communiquées ; PID, pneumopathie interstitielle diffuse.

II. Diagnostic

Il est commun que le patient débute son parcours de soin par une consultation chez un médecin généraliste ou un pneumologue, pour cause d'essoufflement à l'effort d'apparition rapide, accompagné ou non de toux (Zibrak et Price 2014). Ces symptômes sont aussi fréquemment observés dans des pathologies plus courantes, telles que l'insuffisance cardiaque, l'asthme et les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO). La PID est ainsi souvent suspectée, dès lors que les autres causes de la dyspnée d'origine respiratoire ou non sont écartées (Zibrak et Price 2014). Diagnostiquer la forme spécifique de PID est un processus complexe, parfois long, qui nécessite une série d'examens et l'avis d'une équipe d'experts (ATS/ERS 2000; Meyer 2014; Zibrak et Price 2014; Flaherty et al. 2004). Cette démarche est résumée dans la Figure 3.

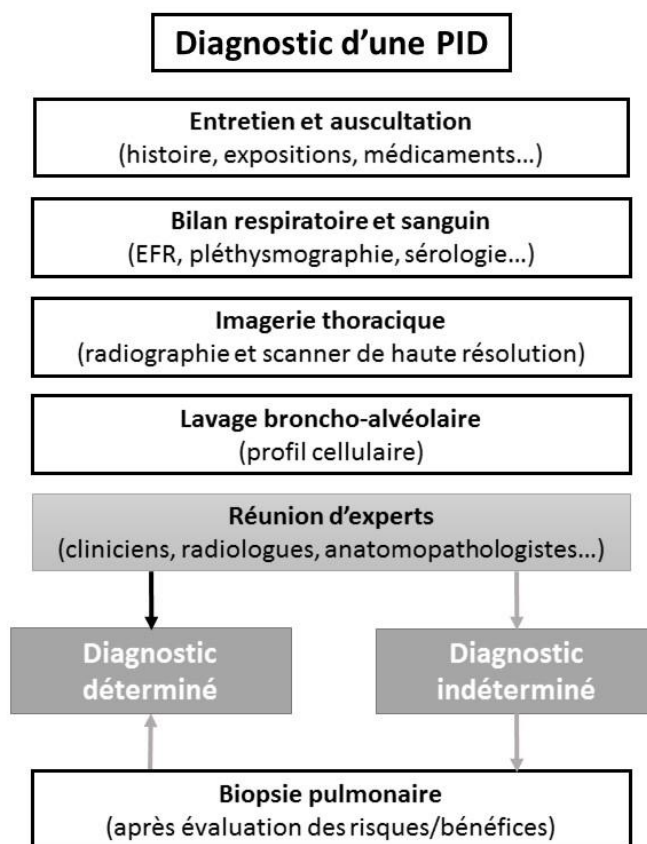


Figure 3 – Approche multidisciplinaire du diagnostic d'une PID. EFR, exploration fonctionnelle respiratoire ; PID, pneumopathie interstitielle diffuse.

i. Présentation fonctionnelle

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), comprenant des examens spirométrique, pléthysmographique et une gazométrie sanguine, est essentielle dans l'évaluation de la sévérité et la progression de la maladie (Flaherty et al. 2003; Martinez et Flaherty 2006). Pour une majorité de patients atteints de PID, cette exploration, est caractérisée par un syndrome restrictif, diagnostiqué par une diminution de la capacité vitale forcée (CVF) et de la capacité pulmonaire totale (CPT), ainsi qu'une altération de la diffusion alvéolo-capillaire des gaz, observée par une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) (Gulati 2011; King 2005; ATS/ERS 2000; Buzan et Pop 2015). Une mesure des gaz du sang au repos avec estimation de la différence alvéolo-artérielle en O₂ (D(A-a)O₂) est recommandée par la société de pneumologie en langue française (SPLF) lors du bilan initial chez les patients PID (Perez et al. 2014). La gazométrie artérielle permet de juger de l'efficacité de la respiration dont la finalité est d'apporter de l'O₂ aux tissus afin de permettre le métabolisme cellulaire aérobie. Il suffit de prélever des échantillons de sang par ponction d'une artère, le plus souvent humérale ou radiale, pour mesurer la pression partielle artérielle en O₂ (PaO₂), en CO₂ (PaCO₂), le pH sanguin, la saturation artérielle en O₂ (SaO₂), et le taux d'hémoglobine. La gazométrie artérielle permet notamment d'évaluer l'hypoxémie de repos (PaO₂<70mmHg chez l'adulte d'âge moyen), une éventuelle hypercapnie associée (PaCO₂ ≥45mmHg), l'équilibre acido-basique et d'estimer la D(A-a)O₂ (Perez et al. 2014).

1) Syndrome restrictif

Chez les patients PII-f, cette réduction de volume s'explique par la diminution de la compliance pulmonaire causée par les infiltrations de cellules inflammatoires dans les parois alvéolaires et/ou par les lésions fibrosantes diminuant l'élasticité des tissus pulmonaires (Berend 2014; Duperron et al. 2008). Ce syndrome restrictif modifie le pattern respiratoire des patients PID. La fréquence respiratoire (FR) de repos est augmentée (DiMarco et al. 1983;

Renzi et al. 1986; Walterspacher et al. 2013) pour un volume courant (V_T) identique (Walterspacher et al. 2013) ou diminué (DiMarco et al. 1983; Renzi et al. 1986). Au repos, les patients atteints de PID ont une ventilation minute (\dot{V}_E) plus importante que des sujets sains (DiMarco et al. 1983; Renzi et al. 1986; Walterspacher et al. 2013; Olukogbon et al. 2016).

2) Altération des échanges gazeux

Les lésions des parois alvéolo-capillaires aboutissent à la création d'un bloc alvéolo-capillaire (Figure 1), augmentant l'épaisseur de la membrane respiratoire et diminuant ainsi la capacité de diffusion des gaz (Duperron et al. 2008). Le retentissement sur l'hématose est d'autant plus grand lorsque ces lésions touchent les bases des poumons (typique des FPI), où les échanges gazeux sont les plus importants (Duperron et al. 2008). La diminution de la capacité de diffusion des gaz est visible par une baisse de la DLCO et une hypoxémie d'exercice, voire de repos dans les cas les plus sévères (Berend 2014; Duperron et al. 2008).

ii. Présentation par imageries médicales

La radiographie thoracique permet de mettre en évidence des anomalies subtiles chez les patients PID, telles que des opacités en verre dépoli, nodulaires ou réticulaires (Gulati 2011). Le scanner de haute résolution (ou tomодensitométrie), plus précis que la radiographie thoracique, est un examen clé dans l'évaluation de la PID. Il permet d'identifier la distribution, la nature (inflammatoire, fibrose) et l'étendue des lésions. De plus, il est sensible à leurs évolution et réversibilité dans le temps (Gulati 2011; Zompatori et al. 2004). Le scanner de haute résolution permet, si nécessaire, d'identifier la localisation de la biopsie pulmonaire qui sera réalisée (Zompatori et al. 2004). Les anomalies anatomophysiologiques identifiées par la tomодensitométrie (nodules, lésions en rayons de miel, épaissement, lésions kystiques, opacités en verre dépoli), ainsi que la localisation des lésions permettent d'orienter ou de confirmer le diagnostic (Zompatori et al. 2004) (Figure 4).

iii. Présentation biologique : lavage broncho-alvéolaire

Le lavage broncho-alvéolaire est une méthode qui consiste à injecter une quantité de liquide physiologique dans les voies aériennes distales, puis après un laps de temps, le récupérer (Meyer et Raghu 2011). Le fluide récolté est ensuite analysé afin de déterminer le profil cellulaire de l'inflammation et de la fibrose (Meyer et Raghu 2011). Le lavage broncho-alvéolaire peut donner des informations complémentaires à la tomodensitométrie, et permettre d'éviter de recourir à une biopsie (Meyer et Raghu 2011).

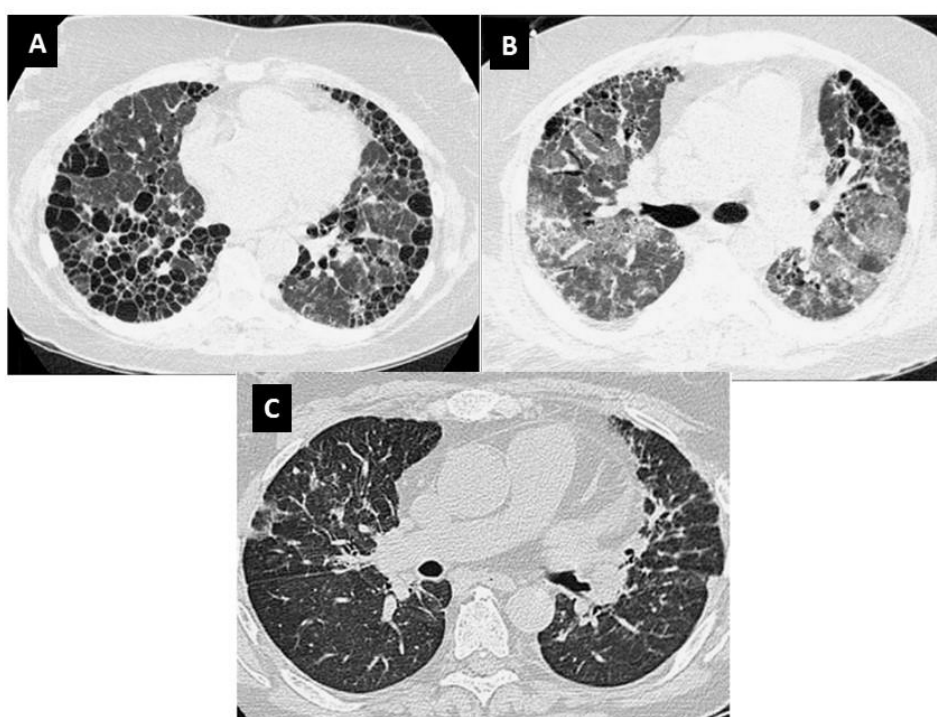


Figure 4 - Présentation de scanners de haute résolution obtenus chez des patients atteints de différentes PID. (A) Image en rayons de miel étendu typique d'une fibrose pulmonaire idiopathique. (B) Opacités en verre dépoli étendues et épaississement septal typiques d'une pneumopathie interstitielle non spécifique. (C) Épaississement irrégulier du septum interlobulaire et présence de nodules typiques d'une sarcoïdose pulmonaire. *Images A et B* tirées de Bryson *et al.* (2014) et *Image C* tirée de Nishino *et al.* (2010) (Bryson *et al.* 2014; Nishino *et al.* 2010).

iv. La place de la biopsie

La biopsie pulmonaire est envisagée lorsque les différents examens réalisés ne permettent pas de se prononcer sur l'histologie exacte de la PID (Nguyen et Meyer 2013). Elle nécessite une évaluation des risques (âge avancé du patient, obésité, ventilation assistée...) et des bénéfices thérapeutiques potentiels, car c'est un examen comportant un risque de mortalité (2-3%) et de morbidité (infections, complications relatives à l'anesthésie, hémorragie, douleurs, immunodéficience...) (Nguyen et Meyer 2013). La biopsie est un examen très invasif mais il permet de poser le diagnostic précis de la PID dans plus de 90% des cas (Nguyen et Meyer 2013). Les grandes instances internationales recommandent donc la prescription d'une biopsie lorsque l'imagerie thoracique ne permet pas un diagnostic de confiance, et de s'appuyer sur la tomodensitométrie pour cibler les sites de biopsie (Raghu et al. 2011).

III. Evolution des PII-f

i. Pronostic

Selon l'étiologie des PID, l'évolution et le pronostic diffèrent. Le pronostic des PINS est différent selon qu'elles soient cellulaires ou fibrosantes (Travis et al. 2000). Ainsi, les PINS idiopathiques de type cellulaire ont un meilleur pronostic de survie à 5 et 10 ans que les PINS fibrosantes (100% vs 90% et 100% vs 35%, respectivement, $p=0,03$) (Travis et al. 2000) (Figure 5). Comme précédemment évoqué, les PINS fibrosantes et les FPI possèdent des caractéristiques histologiques et cliniques très proches. Cependant, la survie à 5 et 10 ans est inférieure chez les patients atteints de FPI par rapport aux PINS fibrosantes (43% vs 90% et 15% vs 35%, respectivement, $p=0,03$) (Figure 5) (Daniil et al. 1999; Travis et al. 2000; Jegal et al. 2005).

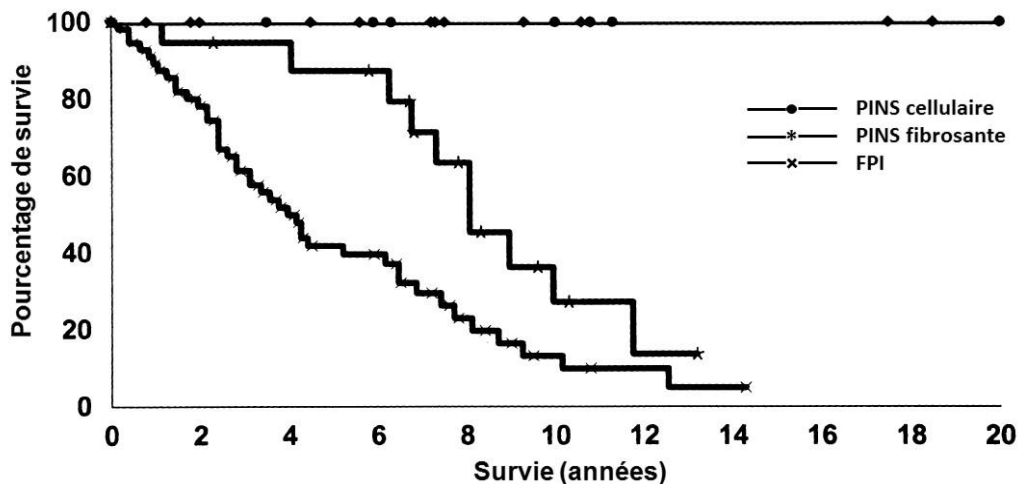


Figure 5 – Courbes de survie Kaplan-Meier de patients atteints de différentes pneumopathies interstitielles idiopathiques : PINS cellulaire, PINS fibrosante et FPI. FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS, pneumopathie interstitielle non-spécifique. La figure est tirée de l'article de Travis *et al.* (2000) (Travis *et al.* 2000).

La médiane de survie des patients atteints de FPI est très courte puisqu'elle est comprise entre 2,5 et 3,5 ans (ATS/ERS 2000, 2002). Cependant, l'évolution d'une FPI est variable selon chaque individu : la FPI peut progresser très rapidement mener au décès brutal du patient ou évoluer de façon moins rapide, voire très lentement (Ley *et al.* 2011) (Figure 6). Dans d'autres cas, il y a alternance entre des périodes de relative stabilité et des périodes de déclin très rapide (Ley *et al.* 2011) (Figure 6).

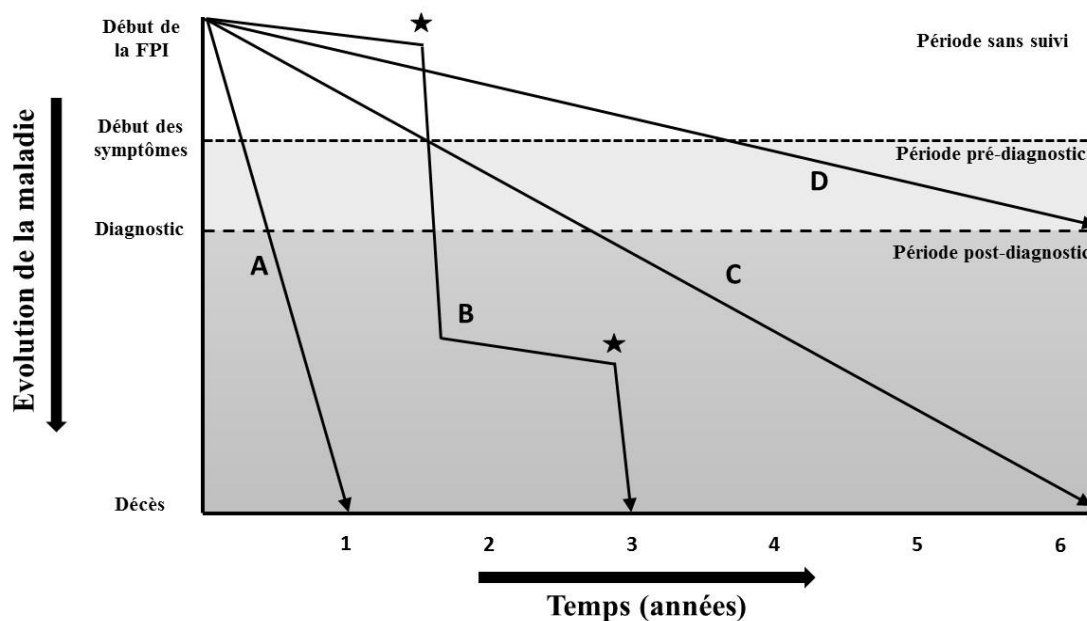


Figure 6 – Représentation schématique des évolutions possibles d’une fibrose pulmonaire idiopathique. FPI, fibrose pulmonaire idiopathique. La figure est tirée et traduite de l’article de Ley *et al.* (2010) (Ley *et al.* 2011).

ii. Marqueurs d’évolution et de sévérité

En sus de l’histopathologie, les évaluations fonctionnelles respiratoires, l’imagerie thoracique (radiographie ou scanner) et le test de marche de 6 minutes (TM6) permettent une aide au diagnostic (Raghu *et al.* 2011).

1) Explorations fonctionnelles respiratoires

Le pronostic vital des patients est inversement corrélé à la CVF et à la DLCO (Nathan *et al.* 2011) (Tableau 2). Le déclin significatif de la CVF et/ou de la DLCO au cours du suivi semble être corrélé à l’augmentation de la mortalité les 12 mois suivants (Schmidt *et al.* 2014). Chez les patients atteints de PINS, un déclin significatif simultané de ces deux paramètres est associé à une augmentation du risque de mortalité (Zappala *et al.* 2010).

Tableau 2 – Médianes de survie associées aux valeurs de l’EFR pour les patients FPI.

Paramètres (% de la valeur prédite)	Médiane de survie (mois)
Capacité Vitale Forcée	
<55 % _{prédite}	27
55-69 % _{prédite}	39
>70 % _{prédite}	56
DLCO	
<55 % _{prédite}	31
55-69 % _{prédite}	48
>70 % _{prédite}	67

Données extraites de Nathan *et al.* (2011) (Nathan et al. 2011). DLCO, capacité de diffusion du CO ; EFR, évaluation fonctionnelle respiratoire ; FPI, fibrose pulmonaire idiopathique.

2) Le scanner

La tomodensitométrie permet de suivre l'évolution des lésions dans les différentes zones pulmonaires (Raghu et al. 2011). Le « *HRCT fibrosis score* » est un score reflétant la gravité et l'étendue des lésions fibrosantes dans les différentes zones de chaque poumon (Oda et al. 2014). Basée sur l'analyse d'une courbe ROC (*receiver operating characteristic*), des augmentations de ce score supérieures à 6,7 et 13,5 à 6 mois et 12 mois, respectivement, sont associées à une mortalité plus importante chez les FPI, même en l'absence de diminution de la CVF (Oda et al. 2014).

3) Le test de marche de 6 minutes

La réalisation d'un TM6 est recommandée par les grandes instances internationales pour évaluer la tolérance à l'effort des patients, surveiller la désaturation en O₂ et ainsi prescrire une oxygénothérapie d'effort si la SpO₂ est inférieure ou égale à 88% lors du TM6 (Raghu et al. 2011; ATS 2002). La distance parcourue (TDM6) et la saturation en O₂ (SpO₂) au TM6 sont également des marqueurs de mortalité chez les patients atteints de FPI (Lama et al. 2003; Caminati et al. 2009). Ainsi, en se basant sur une analyse ROC et des courbes de survie Kaplan-Meier, il a été suggéré qu'une TDM6 inférieure à 212 mètres au TM6 est associée à une plus

faible survie (Caminati et al. 2009). Pour les patients atteints de FPI ou de PINS, une diminution de la SpO₂ en dessous de 88% au TM6 est également associée à un pronostic de survie inférieur aux patients ne montrant pas de désaturation au TM6 (Lama et al. 2003).

4) Autres marqueurs

Il existe d'autres index ou marqueurs proposés dans la littérature pour renseigner sur le pronostic de survie des patients atteints de FPI : un index *Gender-Age-Physiology* basé sur les variables anthropométriques (sexe et âge) et sur les résultats des EFR (DLCO et CVF) (Salisbury et al. 2016), le produit de la TDM6 et de la désaturation maximale en O₂ au TM6 (Lettieri et al. 2006a, 2006b), l'index de masse corporelle (IMC) au moment du diagnostic (Kim et al. 2012), ou encore le score de dyspnée sur l'échelle du *Medical Research Council* (score MRC) (Manali et al. 2008).

IV. Physiopathologie

i. Histopathologie

La FPI est la forme la plus évolutive des PID. Elle est caractérisée par des lésions des cellules épithéliales alvéolaires répétées, s'accompagnant d'une perturbation des mécanismes de réparation. Les dommages épithéliaux facilitent la diffusion du liquide plasmatique vers les alvéoles stimulant ainsi les pneumocytes de type II et leurs facteurs de croissance (TGF- β), recrutant ainsi les fibroblastes et myofibroblastes. Les myofibroblastes synthétisent du collagène et d'autres protéines ayant pour rôle de résorber une lésion en cas d'atteinte. Dans la FPI, l'apoptose des myofibroblastes est diminuée, et les fibres de collagène s'accumulent, détruisant progressivement la matrice extracellulaire par fibrose mutilante (Cottin et Cordier 2008; Cordier 2010). Contrairement aux autres PID pour lesquelles l'origine est inflammatoire, il semble que dans la FPI, le développement des foyers de fibroblastes précède l'accumulation des cellules inflammatoires et le dépôt de collagène (Pardo et Selman 2002). La PINS est

caractérisée, quant à elle, par des lésions fibrosantes et une inflammation généralement plus uniforme et symétriques que les FPI (Travis et al. 2008).

ii. Comorbidités et PID

Les comorbidités sont fréquentes chez les patients atteints de PID. Selon Kreuter *et al.* (2016), 12% des patients atteints de FPI n'ont aucune comorbidité associée, 58% ont 1 à 3 comorbidités et 30% ont entre 4 et 7 comorbidités associées (Kreuter et al. 2016). Les comorbidités peuvent être d'origines pulmonaire (emphysème, apnée du sommeil, cancer des poumons, hypertension artérielle pulmonaire...) ou extra pulmonaire (pathologies cardiaques, métaboliques...) et avoir un retentissement plus ou moins important sur le pronostic des patients (Kreuter et al. 2016; Raghu et al. 2015a).

L'emphysème est une des comorbidités les plus fréquemment observées chez les sujets atteints de PID fibrosantes, principalement ceux atteints de FPI, avec une prévalence de 12 à 51% en Europe (Raghu et al. 2015a). Prédominant chez les hommes fumeurs, le syndrome de fibrose pulmonaire et d'emphysème combinés (FPEC) se caractérise par une fibrose au niveau des lobes inférieurs et un emphysème au niveau supérieur (Cottin 2013). Les études comparant la mortalité des patients atteints de FPEC et de FPI indiquent des résultats contradictoires (Mejía et al. 2009; Kurashima et al. 2010). Les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTP), soit 47% des FPEC, ont une mortalité à 5 ans plus importante que les patients FPEC sans HTP (Cottin et al. 2005).

L'HTP est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg au repos (Wolferen et al. 2007). Dans le cas des patients PII-f, l'HTP est secondaire à une maladie respiratoire, on parle donc d'HTP de groupe 3 (Dacosta-Noble et Montani 2016). Au moment de la consultation pré-greffe, une HTP est présente chez 30 à 50% des FPI (Cottin 2014). Elle est très peu décrite chez les patients atteints de PINS (Caminati et al. 2013). L'HTP

est associée à une augmentation de la sévérité, du risque d'exacerbation et de la mortalité chez les patients PID (Judge et al. 2012; Lettieri et al. 2006b; Patel et al. 2007; Cottin 2014). L'hypoxie alvéolaire, associée ou non à une hypercapnie ou une acidose, est une cause possible du développement d'une HTP, mais le fait que l'HTP ne régresse pas avec l'oxygénothérapie suggère notamment un remodelage vasculaire pulmonaire (Singh et al. 2016). Dans le cas des FPI, ce remodelage fait suite à la destruction du lit capillaire pulmonaire dans les zones fortement touchées par la fibrose, provoquant un épaississement des parois artérielles (hypertrophie de la média musculaire des petites artères pulmonaires, muscularisation des artérioles pulmonaires normalement pauvres ou dépourvues de muscles lisses et fibrose), augmentant les résistances vasculaires pulmonaires par une diminution de la lumière des vaisseaux pulmonaires (Pitsiou et al. 2011; Singh et al. 2016). Ces anomalies structurales diminuent la distensibilité vasculaire et la quantité du lit vasculaire pulmonaire recrutable (Singh et al. 2016).

Comparativement à une population contrôle de même âge, la prévalence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est augmentée chez les PID (Troy et Corte 2014). La prévalence la plus importante est observée chez les patients atteints de FPI, mais peut varier de 6 à 91% selon les études (Raghu et al. 2015a). Il est probable que le syndrome restrictif et l'hypoxémie augmentent les risques de développer un SAOS chez les sujets PID, sans pour autant en être le facteur déclencheur (Milioli et al. 2016; Troy et Corte 2014; Schiza et al. 2015). Les réveils successifs à la suite de chaque apnée ou hypopnée diminuent fortement la qualité du sommeil, et ainsi la qualité de vie des patients (Krishnan et al. 2008). L'appareillage nocturne par ventilation en pression positive continue est le seul traitement luttant contre le SAOS, améliorant les qualités du sommeil et de vie (Mermigkis et al. 2013).

Le risque de développer un cancer du poumon est multiplié par sept chez les patients atteints de FPI comparé à une population contrôle (Hubbard et al. 2000). Bien que la prévalence

des cancers du poumon dans une population de FPI (3 à 6% en Europe) soit inférieure aux autres comorbidités pulmonaires, elle aggrave fortement le pronostic des patients (Tomassetti et al. 2015; Kreuter et al. 2016).

Des comorbidités extra-pulmonaires sont également fréquentes chez les patients atteints de PID, tels que le reflux gastro-œsophagien, les maladies cardiovasculaires (arythmie, cardiopathies ischémique, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, maladies thromboembolique) et les maladies métaboliques (diabète, hypercholestérolémie) (Raghu et al. 2015a ; Fulton et Ryerson 2015).

V. Conséquences

i. La dyspnée

La dyspnée est définie selon l'*American Thoracic Society* (ATS) par « une expérience subjective d'inconfort respiratoire qui se compose de sensations qualitativement distinctes qui varient en intensité » (ATS 1999). C'est le symptôme le plus limitant et le plus reporté chez les patients atteints de PID (Turner-Warwick et al. 1980; Bajwah et al. 2012). Il est désormais admis que la dyspnée est un phénomène multidimensionnel et doit être étudié dans ses différentes dimensions (neurophysiologiques, affectives et sensorielles/perceptuelles) (Parshall et al. 2012; Laviolette et al. 2014). Les sensations respiratoires sont le résultat de transmissions neuronales (via les afférences respiratoires) traduites en réponse affective (Davenport et Vovk 2009). Différentes afférences sensorielles induisent différentes sensations de dyspnée, telles que la dyspnée "d'effort", la sensation "d'oppression" dans la poitrine, ou encore la sensation de "manque d'air" (Laviolette et al. 2014). Ces différentes sensations et afférences sensorielles peuvent provenir de divers mécanismes physiologiques, telles que l'hypoxie, l'hypercapnie et/ou les afférences musculaires respiratoires provoquant des réponses ventilatoires inadéquates à l'origine de la sensation de dyspnée (Laviolette et al. 2014). Cependant la classification et

l'association des stimuli avec les sensations de dyspnée sont difficiles car l'interprétation de la dyspnée inter-sujets est variable et subjective (âge, expériences, contexte culturel et social) (Laviolette et al. 2014).

Beaucoup de patients atteints de maladies respiratoires présentent une dyspnée d'effort (O'Donnell et al. 1997; O'Donnell et al. 1998). Celle-ci peut être due à une hyperinflation dynamique, consécutive au syndrome obstructif, dans le cas des BPCO (O'Donnell 2001). Dans le cas des PID, la dyspnée d'effort résulte en partie de l'incapacité des patients à augmenter leur V_T de façon appropriée en fonction de la ventilation, en raison de la perte de la CPT et du volume de réserve inspiratoire (Laviolette et al. 2014; O'Donnell et al. 1998). Afin de maintenir une ventilation suffisante à l'effort, la perte de capacité inspiratoire est compensée par une augmentation concomitante de la fréquence respiratoire (O'Donnell et al. 1998). La sensation de difficulté inspiratoire induite par la perte de volume pulmonaire et l'augmentation de la fréquence respiratoire sont les deux principaux facteurs expliquant la dyspnée à l'effort des patients PID (O'Donnell et al. 1998).

ii. Fatigue

Il n'existe pas de définition bien établie de la fatigue en générale, ou dans le domaine spécifique des PID (De Kleijn et al. 2011). Certains auteurs proposent de différencier la fatigue mentale de la fatigue physique, tandis que dans le domaine de la neurophysiologie, la fatigue est différenciée en fatigue centrale *vs* fatigue périphérique (Drent et al. 2015; De Kleijn et al. 2011; Zwarts et al. 2008; Finsterer et Mahjoub 2014). La fatigue est un symptôme visible chez 30% des cas de PII (Drent et al. 2015; Bajwah et al. 2012). La fatigue est multifactorielle et peut être associée aux effets secondaires d'une corticothérapie, à des troubles du sommeil (apnées, hypoxémies), à l'anxiété et/ou la dépression, ou encore à un déconditionnement physique (Drent et al. 2015; Garibaldi et Danoff 2015; Krishnan et al. 2008).

iii. Déconditionnement

Le déconditionnement est défini par une perte de masse et d'endurance musculaire causée par l'inactivité physique (Fulton et Ryerson 2015). Les patients PID ont une quantité d'activités physiques quotidiennes diminuée comparé à un groupe contrôle (Wallaert et al. 2013). Dans les pathologies chroniques respiratoires, la diminution de l'activité physique à la source du déconditionnement est principalement causée par la dyspnée qui augmente la pénibilité de l'effort (Corhay et al. 2014). Ainsi, pour éviter de ressentir cet essoufflement, les patients adaptent leurs comportements en abandonnant les activités de la vie quotidienne jugées trop pénibles et stressantes (Aguilaniu et al. 2009). Progressivement, les patients entrent dans un cercle vicieux : la spirale de déconditionnement (Young 1983; Aguilaniu et al. 2009; Swigris et al. 2008; Drent et al. 2015) (Figure 7). Le désengagement des activités de la vie quotidienne est souvent associé à un isolement social susceptible d'être à la source de troubles anxiodépressifs.

iv. Anxiété-dépression

L'anxiété, présente chez 12% des patients PID, est définie comme un état subjectif de détresse, un sentiment pénible d'attente et d'appréhension d'un danger à la fois imminent et imprécis (Ninot 2011; Holland et al. 2014a). Les troubles dépressifs, eux, peuvent être qualifiés de majeurs ou mineurs (Ninot 2011). Le trouble dépressif mineur est un changement par rapport à un état antérieur d'une durée minimale de 2 semaines et quasiment permanent comprenant une humeur dépressive et/ou une diminution significative de l'intérêt ou du plaisir pour toutes (ou presque toutes) les activités (Ninot 2011). Le trouble dépressif majeur, plus rare, est défini comme « un stress néfaste qui signe un mauvais ajustement psychologique et comportemental à la maladie chronique » (Ninot 2011). En pratique, la distinction entre le trouble dépressif mineur et majeur est difficile. Dans une population de PID, le trouble dépressif touche un quart des patients (Holland et al. 2014a; Bajwah et al. 2012). Il est admis que le trouble dépressif est

indépendamment corrélé à la dyspnée, la douleur et la qualité du sommeil des patients FPI (Ryerson et al. 2011, 2012).

v. Autres symptômes

Les autres symptômes fréquemment retrouvés chez les patients atteints de PID sont la toux, les douleurs thoraciques ou généralisées, l'insomnie, la perte de poids, les troubles digestifs (Bajwah et al. 2012)... Ces symptômes sont parfois la conséquence des effets secondaires des traitements (nausées, diarrhées, perte d'appétit...) (Richeldi et al. 2014).

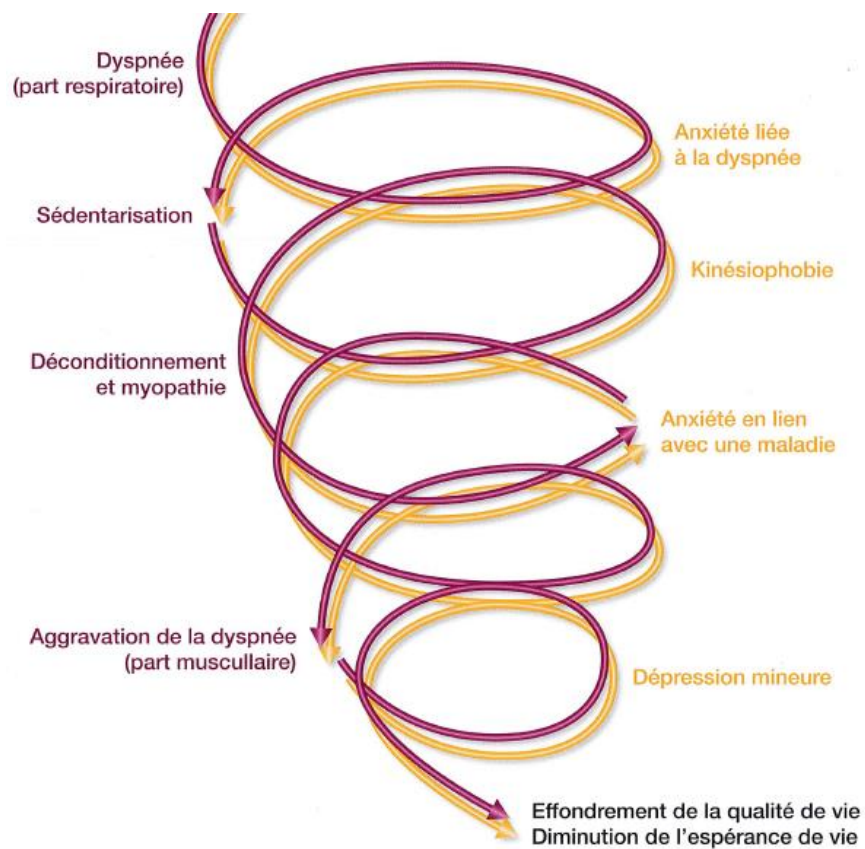


Figure 7 – Spirale de déconditionnement d'après Young *et al.* (1983) (Young 1983). En accord avec l'auteur, l'image est tirée d'un support de formation réalisé par le Dr Jean-Marie Grosbois.

VI. Traitements

i. Médicamenteux

Les traitements des patients atteints de PID sont principalement des anti-inflammatoires et des anti-fibrotiques. Aucun traitement médicamenteux ne permet de guérir d'une FPI : les lésions fibrosantes sont irréversibles et les traitements ne permettent pas de stopper totalement l'évolution de la maladie. Cependant, ces dernières années, deux nouvelles molécules actives ont montré des résultats prometteurs sur la diminution de la mortalité : le pirfenidone et le nintedanib, connus sous leurs noms commerciaux d'Esbriet® et d'Ofev®, respectivement (Canestaro et al. 2016). Ces deux molécules ont un impact sur les voies pro-fibrosantes, et inhibent la différenciation des fibroblastes pulmonaires induite par le TGF- β (Crestani 2015). Ces médicaments montrent un ralentissement de l'évolution de la FPI, visible notamment par une moindre diminution à 1 an de la CVF dans les groupes traités en comparaison aux groupes contrôles (Noble et al. 2016; Richeldi et al. 2016). L'impact de ces médicaments sur la mortalité à plus long terme doit encore être étudié (Canestaro et al. 2016). De récentes recherches *in vitro* semblent indiquer que la prise combinée du pirfenidone et du nintedanib serait plus efficace sur la diminution de la prolifération cellulaire, que la prise individuelle de ces médicaments (Hagmeyer et al. 2016; Lehtonen et al. 2016). Pour confirmer ces résultats, des études *in vivo* doivent être menées. Le traitement de référence des patients atteints de PINS est la corticothérapie, souvent associée à l'azathioprine (Cottin 2006). Elle est accompagnée d'immunosuppresseurs chez la moitié des patients, soit pour compléter la prise de corticoïdes médicalement insuffisante, soit pour en diminuer sa posologie (Cottin 2006). Ces deux traitements ont pour effet la diminution de la réponse inflammatoire.

ii. Oxygénothérapie

Il est courant que dans une population de PID, le syndrome restrictif associé aux troubles de diffusion des gaz induise une hypoxémie. L'hypoxémie est tout d'abord visible à l'effort lorsque la consommation d'O₂ est augmentée, puis au repos dans les cas plus sévères. L'hypoxémie prolongée peut avoir des répercussions néfastes pour les patients ; elle favorise l'apparition d'une HTP, d'une inflammation systémique et de dysfonctions musculaires (Kent et al. 2011). Pour pallier à ces hypoxémies, une oxygénothérapie de déambulation (ou oxygénothérapie à l'effort) et/ou de longue durée (au repos et à l'effort) peut être prescrite (Raghu et al. 2011).

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la prescription d'une oxygénothérapie de longue durée chez les patients atteints de pneumopathies interstitielles lorsque la PaO₂ au repos est inférieure à 60mmHg (Haute Autorité de Santé 2012a, 2012b). En cas de désaturation à l'effort isolée, l'oxygénothérapie de déambulation est recommandée si la PaO₂ est inférieure à 60mmHg et/ou la SpO₂ est inférieure à 90% lors d'un test d'effort (TM6 ou test incrémental) (Haute Autorité de Santé 2012a, 2012b). L'oxygénothérapie a ainsi pour objectif de maintenir une PaO₂ à un niveau >60mmHg et la SpO₂ à un niveau >90%, et ainsi prévenir les effets néfastes liés à l'hypoxémie prolongée (Gut-Gobert et L'Her 2006; Haute Autorité de Santé 2012a). L'oxygénothérapie de déambulation permet également de promouvoir la pratique d'une activité physique en proposant un appareillage portable (Pépin et al. 1996) qui permet une diminution des symptômes respiratoires et une amélioration de la performance (Harris-Eze et al. 1994; Visca et al. 2011; Frank et al. 2012). Cependant, l'observance pour l'oxygénothérapie est insuffisante, avec seulement la moitié des patients insuffisants respiratoires qui suivent les recommandations (durée d'utilisation de l'O₂), que ce soit pour des prescriptions de longue durée et en déambulation (Marien et Marchand 2011; Pépin et al. 1996).

iii. Transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire est une option de traitement proposée à certains patients selon divers critères incluant l'âge, la sévérité, les comorbidités, les antécédents chirurgicaux, le contexte psycho-social et les dépendances (Brown et al. 2015; Hartert et al. 2014; Picard et al. 2014). De nos jours, la greffe est le seul traitement permettant une augmentation significative de la survie des patients atteints de FPI (Thabut et al. 2009; Ten Klooster et al. 2015) avec une médiane de survie post-transplantation pulmonaire de 4,5 ans (Kistler et al. 2014).

iv. Réhabilitation respiratoire

La réhabilitation respiratoire (RR) est une intervention multidisciplinaire qui comprend du réentraînement à l'effort et de l'éducation thérapeutique visant à réduire les symptômes, améliorer les capacités fonctionnelles et améliorer la qualité de vie des patients, dans le but de les aider à mieux gérer la maladie chronique (Nici et al. 2006). La SPLF et les grandes instances internationales (ATS/ERS/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association) recommandent la prescription d'une RR pour la majorité des patients atteints de PID et notamment de FPI, présentant une limitation de leur capacité à l'exercice (Cottin et al. 2013; Raghu et al. 2011; Nici et al. 2006; Spruit et al. 2013). A court terme, la RR permet une diminution de l'essoufflement, une amélioration de la TDM6 et de la qualité de vie (Nici et al. 2006; Spruit et al. 2013). De plus, hormis le pirfenidone, la RR est le seul traitement permettant d'améliorer la qualité de vie des patients FPI (Bajwah et al. 2013). Cependant, la faible quantité d'études et la diversité des résultats ne permettent pas encore de statuer sur les bénéfices à long terme de la RR des patients PID (Dowman et al. 2014).

Partie 2 : Exercice et PID

Comme dans d'autres pathologies, les premiers signes de la maladie chez les patients PID peuvent se révéler lors d'efforts physiques (Troy et al. 2016), avec un arrêt précoce des activités physiques en raison d'une gêne respiratoire et/ou musculaire. Les patients atteints de diverses PID ont ainsi une tolérance à l'effort réduite par rapport aux sujets sains. Lors d'une épreuve fonctionnelle d'exercice (EFX), la puissance maximale (P_{max}) atteinte par les patients PID est inférieure à celle de sujets sains du même sexe et du même âge (Burdon et al. 1983; Degani-Costa et al. 2015). La TDM6 est significativement diminuée chez les patients FPI, avec une sensation de dyspnée et de fatigue dans les jambes accentuée en fin d'exercice, comparé aux sujets sains (Mendoza et al. 2014).

Au quotidien, ces limitations à l'effort se traduisent par une diminution de la durée d'activités physiques, du nombre de pas et de la dépense énergétique (Wallaert et al. 2013). Chez 31 patients FPI, Nakayama *et al.* (2015) ont montré que le score de dyspnée MRC, la concentration de *Krebs von den Lungen-6* (KL-6) dans le sérum (un biomarqueur d'évolutivité de la FPI), la TDM6 et le niveau de lésions fibrosantes au scanner thoracique étaient fortement associés avec au moins un facteur d'activité physique mesuré par l'accélérométrie (pas/jour, dépense énergétique, distance parcourue, durée d'activité) (Nakayama et al. 2015).

La réduction des capacités physiques maximales (EFX) et sous maximales (TM6) est donc clairement établie chez les patients PID et PII-f et se traduit par une diminution de l'activité physique quotidienne. Les raisons de cette diminution sont liées aux limitations respiratoires (limitations mécaniques et des échanges gazeux), aux limitations musculaires, ainsi qu'à des limitations circulatoires (Figure 10) (Troy et al. 2016; Holland 2010; Markovitz et Cooper 1998).

I. Limitations à l'effort

i. Limitations pulmonaires

Chez les patients PID, le syndrome restrictif et la destruction des différentes composantes du parenchyme pulmonaire induisent l'apparition de limitations pulmonaires à l'effort. Ces limitations peuvent être mécaniques (hyperventilation, modification du pattern ventilatoire), musculaires et/ou liées à l'hypoxémie d'exercice.

1) Limitations ventilatoires

Capacités ventilatoires maximales diminuées

Le syndrome restrictif chez les patients PID induit une diminution de la ventilation volontaire maximale (VVM) mesurée ou théorique ($VVM_{\text{théorique}} = VEMS \times 35$). Ainsi, la ventilation maximale (\dot{V}_{Epic}) atteinte par les patients lors d'une EFX, et exprimée en pourcentage de VVM mesurée ou théorique, tend à être supérieure à celle des sujets sains (Degani-Costa et al. 2015), et ce d'autant plus que la PID est sévère (Spiro et al. 1981). Les sujets sains atteignent habituellement une ventilation maximale (\dot{V}_{Epic}) à l'EFX inférieure à 70-80% de la VVM mesurée ou théorique (Aguilaniu et Wallaert 2015), tandis que celle des patients PID peut atteindre ou dépasser les 80% de VVM (Degani-Costa et al. 2015; Spiro et al. 1981). Le V_{Tpic} semble aussi diminué chez les patients PII-f (Wilkens et al. 2010; Spiro et al. 1981), et comme pour la \dot{V}_{Epic} , cette diminution est fortement associée aux capacités pulmonaires des patients (CPT, VEMS et CV) (Spiro et al. 1981; Burdon et al. 1983). Les diminutions de \dot{V}_{Epic} et V_{Tpic} s'accompagnent d'une diminution voire un épuisement des réserves ventilatoires (réserve ventilatoire = $(VVM - \dot{V}_{\text{Epic}})/VVM$) à l'exercice maximal (Degani-Costa et al. 2015; Spiro et al. 1981). Chez certains patients PID, le débit ventilatoire à l'effort proche des capacités mécaniques maximales limite ainsi la poursuite de l'effort et donc la tolérance à l'effort des patients (Aguilaniu et Wallaert 2015).

Hyperventilation et pattern ventilatoire

Bien que les capacités ventilatoires maximales soient diminuées chez les patients PID, à puissance ou consommation d'O₂ ($\dot{V}O_2$) similaires, la réponse ventilatoire est supérieure aux sujets sains (Burdon et al. 1983; Lourenco et al. 1965; Spiro et al. 1981). Cette hyperventilation est associée à une augmentation de la fréquence respiratoire (Lourenco et al. 1965; Spiro et al. 1981; Burdon et al. 1983), pour un V_T non significativement différent de celui des sujets sains lors d'un effort sous-maximal (Lourenco et al. 1965) et diminué lors d'un exercice maximal (Spiro et al. 1981; Burdon et al. 1983). A même niveau de ventilation, les patients PID ont un V_T significativement inférieur ($p < 0,001$) et une fréquence respiratoire augmentée comparés aux sujets sains (Figure 8) (Spiro et al. 1981; Burdon et al. 1983). Ainsi le pattern ventilatoire des patients PID est modifié à l'effort avec un déficit d'expansion du V_T compensé par une augmentation de la fréquence respiratoire.

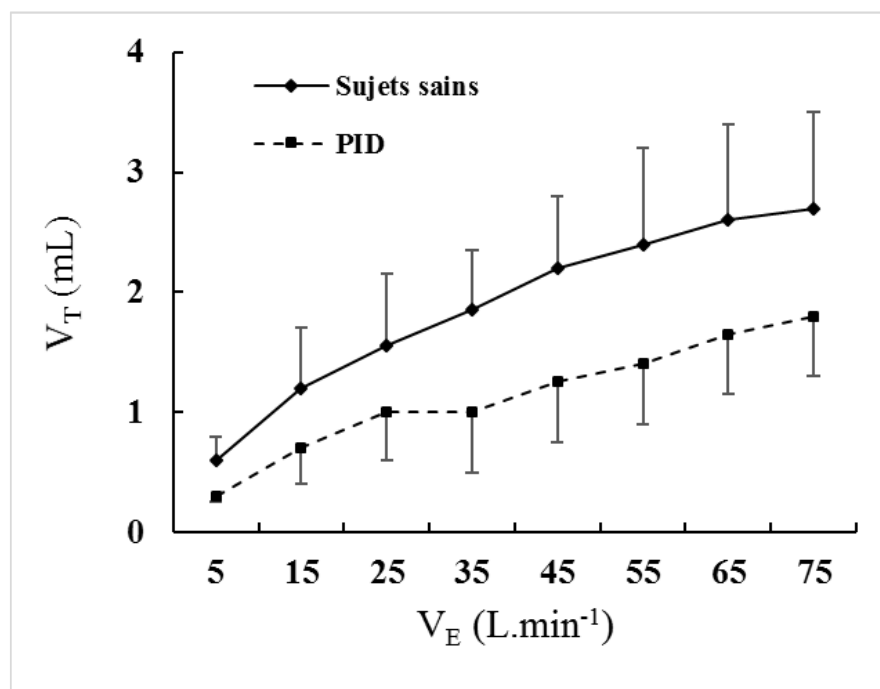


Figure 8 – Volume courant (V_T) à différentes ventilations (\dot{V}_E) d'exercice chez 32 patients PID (—◆—) et 32 sujets sains (---■---). Figure adaptée de l'article de Burdon *et al.* (1983) (Burdon et al. 1983).

Lors d'une EFX pour des sujets sains, le temps inspiratoire (T_I) et le temps total (T_{TOT}) diminuent progressivement au cours de l'effort reflétant l'augmentation de la fréquence respiratoire, tandis que le T_I/T_{TOT} augmente. Chez les patients PID, le T_I/T_{TOT} ne varie pas entre le repos et la fin d'exercice (Burdon et al. 1983). De plus, le T_I/T_{TOT} et le débit inspiratoire (V_T/T_I , $L \cdot sec^{-1}$) sont significativement diminués chez les patients FPI en attente de greffe comparés aux sujets sains (Wilkins et al. 2010). Ces résultats indiquent qu'en plus d'un pattern respiratoire accéléré, la durée et le débit inspiratoire sont diminués chez les patients PID.

2) Muscles respiratoires

La majorité des études rapporte une préservation de l'efficacité des muscles inspiratoires et expiratoires chez les patients PID (Walterspacher et al. 2013) et PII-f (Nishiyama et al. 2005; García-Río et al. 2003; Mendoza et al. 2014; Watanabe et al. 2013) avec des pressions inspiratoires et expiratoires volontaires maximales ($P_{I_{max}}$ et $P_{E_{max}}$, respectivement) non différentes des sujets sains ou des valeurs prédites. Seules deux études rapportent une $P_{E_{max}}$ diminuée chez les patients PII-f comparativement aux valeurs prédites (68 à 75%_{pred}) (Nishiyama et al. 2005; Watanabe et al. 2013). Par stimulation du nerf phrénique, des auteurs rapportent une pression trans-diaphragmatique significativement diminuée chez les patients atteints de diverses PID comparé aux sujets sains, indiquant une charge imposée aux muscles respiratoires plus importante chez les patients PID (Walterspacher et al. 2013).

3) Hypoxémie d'exercice

L'oxygénation artérielle à l'effort est accessible par l'évaluation de la PaO_2 et la SaO_2 . La PaO_2 est influencée par la relation entre le niveau de ventilation alvéolaire et de demande métabolique, mais aussi par l'efficacité de transport de l' O_2 des alvéoles aux artères défini par la différence alvéolo-artérielle en O_2 ($D(A-a)O_2$) (Dempsey et Wagner 1999). La courbe de dissociation de l'hémoglobine montre que la SaO_2 suit l'évolution de la PaO_2 . Bien que la relation entre PaO_2 et SaO_2 peut être influencée par différents paramètres physiologiques

(température, pH, PCO₂), il est possible de déterminer le niveau d'oxygénation artériel à partir de la mesure de la SpO₂. La désaturation à l'effort est souvent définie par une différence entre la SpO₂ de repos (SpO_{2repos}) et la SpO₂ minimale mesurée (SpO_{2nadir}) $\geq 3-4\%$ ($\Delta\text{SpO}_2 = \text{SpO}_{2\text{repos}} - \text{SpO}_{2\text{nadir}}$) (Dempsey et Wagner 1999). Dempsey *et al.* (1999) proposent différents niveaux de sévérité de l'hypoxémie d'exercice : l'hypoxémie est légère lorsque SpO_{2nadir} correspond à 93-95%, modérée lorsque SpO_{2nadir} correspond à 88-93% et sévère lorsque SpO_{2nadir} est inférieure à 88% (Dempsey et Wagner 1999). Au cours d'un TM6, environ 80% des patients PID et PII-f ont un $\Delta\text{SpO}_2 \geq 4\%$ (Lama et al. 2003; Delourme et al. 2012) et environ 50% présentent une hypoxémie sévère (SpO_{2nadir} $\leq 88\%$) (Lama et al. 2003; Flaherty et al. 2006) pouvant nécessiter la prescription d'une oxygénothérapie de déambulation (Gut-Gobert et L'Her 2006). Ces proportions sont potentiellement sous-estimées du fait que ces études ont exclu les patients PID présentant une SpO₂ de repos $< 88\%$.

Hypoxémie et performance

Flaherty *et al.* (2006) ont observé que les patients FPI présentant une hypoxémie sévère (SpO_{2nadir} $\leq 88\%$) avaient une TDM6 significativement inférieure aux patients FPI présentant une hypoxémie légère à modérée (SpO_{2nadir} $\leq 88\%$: $151 \pm 101\text{m}$, SpO_{2nadir} $> 88\%$: $401 \pm 108\text{m}$, $p < 0,001$) (Flaherty et al. 2006). Plusieurs études ont montré qu'un apport en O₂ à l'effort permettait d'améliorer la performance des patients PID et PII-f (Harris-Eze et al. 1994; Bye et al. 1982; Visca et al. 2011; Frank et al. 2012). La P_{max} (Harris-Eze et al. 1994), la $\dot{V}\text{O}_{2\text{pic}}$ (Harris-Eze et al. 1994), le temps d'endurance (Bye et al. 1982) et la TDM6 (Visca et al. 2011) sont ainsi davantage améliorés sous O₂ chez ces patients. La dyspnée à la fin du TM6 et le temps de récupération sont également significativement améliorés sous oxygénothérapie (Visca et al. 2011).

Causes de l'hypoxémie

Chez l'homme, il existe quatre grandes causes possibles de l'hypoxémie ; l'hypoventilation alvéolaire, les inégalités du rapport ventilation-perfusion (\dot{V}_A/Q), le shunt et les troubles de la diffusion des gaz (Figure 9).

L'hypoventilation

Ceci définit l'hypoventilation. Excepté quand un sujet respire un mélange enrichi en O_2 , l'hypoventilation réduit également la PaO_2 , et la $D(A-a)O_2$ est alors normale (Delaunois 2001). Dans une situation d'hypoxémie d'effort, pour évaluer la présence d'une hypoventilation, une méthode simple est de regarder si la somme de la PaO_2 et de la $PaCO_2$ côtoie des valeurs normales (130 ± 5 mmHg) (Delaunois 2001). En ce sens, une hypoventilation est probable. L'hypoventilation peut être causée par des substances qui dépriment la commande centrale des muscles respiratoires (morphine ou barbituriques), des traumatismes de la paroi thoracique, la paralysie des muscles respiratoires, ou l'existence d'une résistance ventilatoire élevée (West 1991).

Chez les patients PID, l'hyperventilation à l'effort compense la diminution des capacités pulmonaires, n'entraînant donc pas d'hypercapnie (Delaunois 2001). A l'effort chez des patients FPI, Agusti *et al.* (1988) ont mesuré une augmentation de la $D(A-a)O_2$ (repos : 31 ± 13 mmHg, exercice : 60 ± 11 mmHg, $p < 0,05$), une diminution de la PaO_2 (repos : 77 ± 11 mmHg, exercice : 51 ± 7 mmHg, $p < 0,05$) et une absence d'hypercapnie ($PaCO_2$ au repos : 35 ± 4 mmHg, exercice : 37 ± 5 mmHg, $p < 0,05$) (Agusti *et al.* 1988). Ainsi, l'augmentation de la $D(A-a)O_2$ à l'effort accompagnée d'une hyperventilation compensatoire suppose que l'hypoventilation alvéolaire n'est pas ou très peu impliquée dans l'hypoxémie d'exercice chez les patients FPI.

Le shunt

Les shunt sanguin droit-gauche entraînent une diminution de la PaO_2 par rapport à la P_{AO_2} . Le shunt se rapporte au sang qui pénètre dans la circulation artérielle sans être passé à travers les régions ventilées du poumon. Le shunt droit-gauche normal représente 2 à 6% du débit sanguin de la petite circulation dévié directement vers le ventricule gauche. Bien que le shunt sanguin droit-gauche peut être accentué par de fortes inégalités du rapport \dot{V}_A/Q , contrairement au shunt physiologique, le shunt droit-gauche n'est pas réversible par la respiration d' O_2 pur (Delaunois 2001). Ceci est dû au fait que le sang shunté, qui court-circuite les alvéoles ventilées, n'est pas exposé à la PO_2 plus élevée des alvéoles, entretenant ainsi une baisse de la PaO_2 . Un shunt n'entraîne généralement pas d'augmentation de la $PaCO_2$ car les chémorécepteurs centraux répondent à toute augmentation de $PaCO_2$ par une augmentation de la ventilation. Cette dernière permet de diminuer la $PaCO_2$ du sang non shunté jusqu'à des valeurs normales. Le shunt droit-gauche mesuré par la respiration d' O_2 pur est de 2% chez les patients FPI (Agustí et al. 1991). Ainsi, les principaux mécanismes impliqués dans l'hypoxémie chez les patients FPI sont les troubles de la diffusion des gaz et les inégalités du rapport \dot{V}_A/Q .

Troubles de la diffusion des gaz

Les troubles de la diffusion des gaz peuvent aussi entraîner une hypoxémie. Dans des conditions normales, la différence de PO_2 entre le gaz alvéolaire et le sang à la sortie des capillaires est extrêmement faible. La différence peut devenir plus importante lorsque le sujet respire un mélange pauvre en O_2 , ou lorsque la barrière alvéolo-capillaire est épaissie. Au niveau de la zone d'échange gazeux alvéolo-capillaire, le temps de transit nécessaire à l'équilibration des pressions en O_2 (PAO_2 et PaO_2) et en CO_2 ($PACO_2$ et $PaCO_2$) est de 0,25s, soit un tiers du temps total nécessaire aux globules rouges pour traverser les capillaires pulmonaires (Delaunois 2001). A l'effort, l'augmentation du débit sanguin diminue ce temps de transit et peut potentiellement être une cause de l'augmentation de la $D(A-a)O_2$. Dans des

cas d'épaississement de la membrane alvéolo-capillaire, le temps de transit nécessaire est augmenté, ainsi à l'effort, un bloc alvéolo-capillaire peut conduire à une hypoxémie (Delaunois 2001).

Inégalités du rapport \dot{V}_A/Q

Les inégalités du rapport \dot{V}_A/Q peuvent se traduire par ; des zones de shunt physiologique, c'est-à-dire des zones où les lésions alvéolaires ne permettent pas une ventilation adéquate dans un contexte de bonne perfusion ; et des zones d'espace mort, c'est-à-dire des zones où la ventilation est supérieure aux capacités de perfusion (zone trop ventilée ou hypo-perfusée) (Delaunois 2001; Guyton et Hall 2006).

. Chez les patients FPI, Agustí *et al.* (1991) rapportent que 19% de l'hypoxémie de repos est due aux troubles de la diffusion des gaz et 81% à des inégalités du \dot{V}_A/Q , contre 40% et 60% (respectivement) à l'effort (Agustí *et al.* 1991). Les proportions de débit sanguin pulmonaire non (shunt alvéolaire) ou peu ventilé (\dot{V}_A/Q faible) et d'air situé dans les alvéoles qui ne participe pas (espace mort) ou peu (\dot{V}_A/Q élevé) aux échanges gazeux n'augmentent pas à l'exercice chez les patients FPI (Agustí *et al.* 1991). Ainsi, chez les FPI, bien que les inégalités du \dot{V}_A/Q soient majoritairement responsables de l'hypoxémie de repos et d'exercice, la part de responsabilité des altérations de la diffusion des gaz induites par le bloc alvéolo-capillaire augmente fortement à l'effort (Agustí *et al.* 1991; Strickland *et al.* 1993). Des auteurs ont montré une corrélation négative entre la DLCO de repos (en % théorique) et la $D(A-a)O_2$ à l'effort uniquement chez les patients FPI ayant une DLCO inférieure à 60-65% de la valeurs prédite (Agustí *et al.* 1991). Ainsi, ces résultats supposent que l'hématose à l'exercice est perturbée lorsque les troubles de la diffusion des gaz au repos (DLCO) sont altérés d'au minimum 40% chez les patients FPI (Agustí *et al.* 1991; Aguilaniu et Wallaert 2015).

Ainsi, dans le cas des PID, les principaux mécanismes responsables de l'hypoxémie d'exercice sont les inégalités du rapport ventilation perfusion alvéolaire (\dot{V}_A/Q) et les troubles de la diffusion des gaz, causés par les altérations de la membrane alvéolo-capillaire.

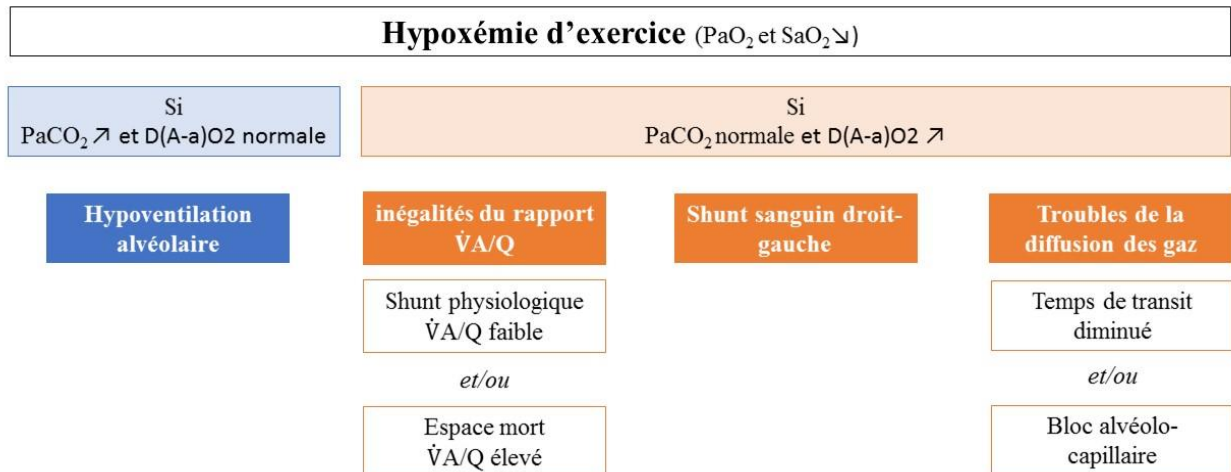


Figure 9 – Mécanismes connus de l'hypoxémie d'exercice chez l'homme. $D(A-a)O_2$, gradient de diffusion de l' O_2 ; P_{aCO_2} , pression artérielle en CO_2 ; P_{aO_2} , pression artérielle en O_2 ; S_{aO_2} , saturation artérielle en O_2 ; \dot{V}_A/Q , rapport ventilation perfusion.

ii. Limitations musculaires

Des atteintes des muscles périphériques sont fréquemment observées chez les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques (Maltais et al. 2014). Chez les patients PID, les atteintes musculaires sont caractérisées par une diminution de la force et de l'endurance (Nishiyama et al. 2005; Watanabe et al. 2013; Mendoza et al. 2014; Mendes et al. 2015), une atrophie musculaire des membres inférieurs (Mendes et al. 2015), ainsi qu'un déficit des muscles respiratoires expiratoires (Nishiyama et al. 2005; Watanabe et al. 2013). Ces atteintes musculaires sont fortement associées à la diminution des capacités physiques.

1) Force et endurance musculaire

La force musculaire du quadriceps des patients PII-f est positivement corrélée aux capacités physiques telles que la $\dot{V}O_{2pic}$ ($r=0,64$, $p<0,001$) à l'EFX (Nishiyama et al. 2005) et la TDM6 ($r=0,56$, $p<0,001$) (Watanabe et al. 2013). Au travers de protocoles isocinétiques utilisant un mode de contraction concentrique (Mendes et al. 2015) ou isométrique (Nishiyama et al. 2005; Watanabe et al. 2013), il a été montré que la force maximale du quadriceps était significativement diminuée chez les patients PII-f, se situant entre 65 et 82% des valeurs prédites (Nishiyama et al. 2005; Watanabe et al. 2013; Mendes et al. 2015). Mendoza *et al.* (2014) ont réalisé des stimulations électriques sur le quadriceps de patients PII-f et d'une population contrôle (Mendoza et al. 2014). Le temps de diminution de la force jusque 70% de la force de base était significativement plus court chez les patients PII-f que chez les contrôles (PII-f : 90s [75-113] ; contrôles : 115s [102-135], $p=0,04$), indiquant une diminution de l'endurance musculaire et une fatigabilité des quadriceps plus accrues chez les patients PII-f (Mendoza et al. 2014). Les fléchisseurs plantaires et dorsaux de la cheville, sollicités à la marche et pour le maintien de l'équilibre (Beauchamp et al. 2012; Gagnon et al. 2013) ont également été étudiés. Chez les patients PID, la force des fléchisseurs plantaires semble diminuée (PID : $37 \pm 19Nm$; contrôles : $50 \pm 15Nm$, $p<0,05$), tandis que la force des fléchisseurs dorsaux de la cheville n'est pas significativement différente de celle de sujets sains (PID : $29 \pm 10Nm$; contrôles : $30 \pm 7Nm$, NS) (Mendes et al. 2015). A notre connaissance, aucun déficit musculaire des membres supérieurs n'a encore été montré dans une population de patients PID, que ce soit au niveau de la force des fléchisseurs des doigts ou du biceps brachial (Nishiyama et al. 2005; Watanabe et al. 2013; Mendes et al. 2015). Pour résumer, chez les patients PII-f, la force maximale des muscles des membres inférieurs est réduite (Nishiyama et al. 2005; Watanabe et al. 2013; Mendes et al. 2015), leur endurance est diminuée et leur fatigabilité augmentée (Mendoza et al. 2014).

2) Atrophie et fibre musculaire

La perte de force et d'endurance musculaires des quadriceps est probablement provoquée par une diminution de la masse musculaire induite par une atrophie des fibres musculaires, comme montré chez les patients BPCO (Gosker et al. 2002). Mendes *et al.* (2015) ont observé une diminution de la surface transversale du chef antérieur du quadriceps (droit antérieur ou *rectus femoris*) ainsi que du triceps sural (gastrocnémien latéral et muscle soléaire) chez les patients PII-f comparés à des sujets sains (Mendes et al. 2015). L'atrophie musculaire du droit antérieur était négativement corrélée à la force musculaire maximale du quadriceps (Mendes et al. 2015). Ces auteurs n'ont observés aucune différence de surface du biceps brachial (Mendes et al. 2015).

A notre connaissance, la typologie des fibres musculaires chez les patients atteints de PID n'a encore jamais été étudiée. Malgré des différences observables de physiopathologie, il est probable que les dysfonctions musculaires soient partiellement similaires à celles observées chez les patients BPCO. Chez les BPCO, la proportion de fibres de type I est diminuée (BPCO 16 à 34%, sujets sains 41 à 58%) (Whittom et al. 1998; Maltais et al. 1999; Gosker et al. 2002), à l'inverse des fibres rapides (IIa et IIx) et notamment les fibres IIx dont la proportion est augmentée (BPCO 15 à 24%, sujets sains 5 à 14%) (Whittom et al. 1998; Satta et al. 1997; Gosker et al. 2002). Ce changement de typologie musculaire des fibres lentes vers les fibres rapides est accentué par la sévérité de la BPCO avec un VEMS positivement corrélé à la proportion de fibres de type I (Gosker et al. 2007).

La réduction de fibres de type I se traduit par une diminution des capacités oxydatives du quadriceps, visible par la diminution de l'activité enzymatique des citrate synthase, HADH, COX+ et SDH+ chez les patients BPCO comparativement à une population contrôle (Maltais et al. 2000; Gosker et al. 2002). La capacité oxydative réduite du quadriceps est une cause possible de la fatigabilité musculaire importante observée précédemment chez les PII-f (Gosker

et al. 2002; Mendoza et al. 2014; Maltais et al. 2000; Mador et Bozkanat 2001). En ce sens, l'activité enzymatique de la citrate synthase est significativement corrélée à la $\dot{V}O_{2max}$ chez les BPCO, indépendamment des paramètres pulmonaires (Maltais et al. 2000).

3) Mécanismes des dysfonctions musculaires

Les mécanismes responsables des dysfonctions musculaires précédemment citées sont encore mal compris. Cependant, il est probable que la diminution de l'activité physique quotidienne joue un rôle important dans l'apparition des dysfonctions musculaires chez les patients PII-f, tout comme l'hypoxémie prolongée, le stress oxydatif, l'inflammation, la nutrition ou encore la médication (principalement les corticostéroïdes) (Mador et Bozkanat 2001; Maltais et al. 2014; Langen et al. 2013). Les mécanismes qui vont être présentés n'ont pas été étudiés sur des patients PII-f. Bien que des différences de physiopathologie soient certaines, nous nous baserons principalement sur les travaux réalisés sur une population de patients BPCO.

Le déconditionnement

Chez le sujet sain, la réduction de l'utilisation d'un muscle suite à une immobilisation prolongée provoque une diminution de sa force musculaire, une atrophie, avec une diminution de la surface transversale des fibres de type I et II, ainsi qu'une réduction du potentiel oxydatif (Booth et Gollnick 1983; Appell 1990). Bien que jamais mesurées chez les patients PII-f, nous pouvons supposer que les altérations musculaires observées (Nishiyama et al. 2005; Watanabe et al. 2013; Mendoza et al. 2014; Mendes et al. 2015) s'expliquent en grande partie par la diminution de l'activité physique des patients (Wallaert et al. 2013), entretenue d'une part, par la spirale de déconditionnement (Figure 7) et d'autre part, par des périodes d'exacerbations.

L'hypoxie chronique

A la suite d'une RR, Costes *et al.* (2015) ont observé une augmentation de la surface transversale des fibres musculaires du vaste latérale chez des patients BPCO non hypoxémiques, mais pas chez les BPCO hypoxémiques (Costes et al. 2015). L'hypoxémie chronique diminuerait ainsi la synthèse et/ou augmenterait la dégradation protéique musculaire, accentuant ainsi l'atrophie musculaire par un dysfonctionnement de la balance synthèse/dégradation (Favier et al. 2010; Langen et al. 2013; Costes et al. 2015). Ces résultats sont à nuancer car avant le programme de RR, la surface transversale des fibres musculaires était significativement supérieure chez les patients hypoxémiques vs BPCO non hypoxémiques (Costes et al. 2015). De plus, les auteurs n'ont pas noté de différences *in vivo* des niveaux de transcriptions des régulateurs des voies de synthèse et des voies de dégradation protéique entre les deux groupes (Costes et al. 2015).

Le stress oxydant

Le stress oxydant est observé dans de nombreuses pathologies chroniques (diabète, cancers, BPCO) et est caractérisé par un déséquilibre entre la production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) et l'activité anti-oxydante (Haleng et al. 2007; Moylan et Reid 2007). Certaines études ont montré que les patients FPI présentaient un stress oxydant systémique supérieur aux sujets sains, qui augmentait avec l'évolution et la sévérité de la FPI (Daniil et al. 2008; Matsuzawa et al. 2015). Chez les FPI, les principales causes du stress oxydant sont, sans s'y limiter, les lésions cellulaires, l'inflammation et certains médicaments (Kliment and Oury 2010). Au sein du muscle, le stress oxydant influe sur la balance synthèse/dégradation protéique en faveur de la dégradation (Langen et al. 2013; Moylan et Reid 2007). Une supplémentation en antioxydants à fortes doses permet une amélioration de l'endurance des quadriceps de patients BPCO, et prévient l'augmentation de stress oxydant induit par l'exercice comparé à la prise de placebo (Koechlin et al. 2004). Bien que les mécanismes soient encore peu connus, le

stress oxydant est ainsi associé à une diminution des performances musculaires possiblement provoquée par des altérations de la balance synthèse/dégradation protéiques.

L'inflammation :

Avec l'augmentation de la sévérité de la pathologie respiratoire, une inflammation systémique peut être observée chez les patients (Barreiro et al. 2011), et elle est souvent accentuée dans les périodes d'exacerbations (Collard et al. 2010). A l'effort, la production de cytokines pro-inflammatoires au niveau musculaire pourrait activer des voies de dégradation des protéines par apoptose ou autophagie (Maltais et al. 2014). Cependant, plusieurs études mettent en doute la relation entre inflammation musculaire et atrophie chez les BPCO (Maltais et al. 2014), car la présence d'inflammation dans le quadriceps est peu évidente, même chez des patients présentant une atrophie musculaire (Barreiro et al. 2008), ou encore dans des périodes d'exacerbation aiguë (Crul et al. 2010). Dans le cadre des PII-f, le caractère moins inflammatoire des lésions pulmonaires pourrait supposer que l'inflammation joue potentiellement un rôle secondaire dans l'atrophie musculaire.

iii. Limitations circulatoires

Les limitations circulatoires sont associées au transport de l'O₂ dans la circulation sanguine. Selon Hansen et Wasserman (1996), chez les patients PID, la $\dot{V}O_{2pic}$ (%_{prédit}) mesurée au cours d'une EFX est davantage corrélée aux paramètres circulatoires que les paramètres de dysfonctions ventilatoires ou d'échanges gazeux (Hansen et Wasserman 1996). Les patients FPI ont un débit sanguin pulmonaire similaire aux sujets sains au repos et à même $\dot{V}O_2$ d'exercice, bien que la quantité d'O₂ délivrée aux tissus soit diminuée (Bush et Busst 1988), du fait de la plus faible SpO₂. Ainsi, chez les patients FPI, le débit sanguin pulmonaire est anormalement faible vis-à-vis de la désaturation en O₂ significativement plus importante comparé aux sujets sains (Bush et Busst 1988).

La faible SpO_2 chez les patients FPI est susceptible d'être impliqué dans le développement d'une HTP (Nathan et al. 2007; Pitsiou et al. 2011). Plusieurs études ont mesuré des capacités physiques diminuées chez les patients présentant une HTP comparés aux patients FPI sans HTP (Minai et al. 2012; Lettieri et al. 2006b; Andersen et al. 2012; Papakosta et al. 2011; Gläser et al. 2009, 2013; Boutou et al. 2011; Raghu et al. 2015b). Une majorité des études rapporte une TDM6 et une SpO_{2nadir} significativement diminuées chez les patients FPI présentant une HTP vs. ceux sans HTP (Minai et al. 2012; Lettieri et al. 2006b; Andersen et al. 2012; Papakosta et al. 2011; Raghu et al. 2015b). Selon Minai *et al.* (2012), le meilleur prédicteur de la TDM6 est la PAPm, chaque augmentation de 1mmHg étant associée à une diminution de 2,6m au TM6 ($p < 0,001$) (Minai et al. 2012). A l'EFX, la $\dot{V}O_{2pic}$ et la SpO_{2pic} sont significativement diminuées chez les patients FPI avec HTP comparé aux FPI sans HTP (Gläser et al. 2009, 2013; Boutou et al. 2011). Chez les patients ayant une PAPm élevée > 50 mmHg, la $\dot{V}O_{2pic}$ et la P_{max} sont significativement inférieures comparées aux FPI avec une PAPm ≤ 35 mmHg (Boutou et al. 2011).

Comme évoqué précédemment, l'HTP induit un remodelage vasculaire par un épaississement des parois artérielles et une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (Pitsiou et al. 2011; Singh et al. 2016). Cette modification de la structure du lit capillaire pulmonaire altère la capacité de diffusion des gaz et augmente les inégalités du rapport $\dot{V}A/Q$, principalement par une augmentation des zones d'espace mort (Fowler et al. 2012; Tran et al. 2017). De plus, chez les patients PII-f avec HTP, il est probable que la circulation pulmonaire diminuée et les troubles de la diffusion ne permettent pas un temps de transit assez important pour permettre une oxygénation complète du sang, accentuant ainsi l'hypoxémie (Tran et al. 2017). La majoration de l'hypoxémie à l'exercice chez les patients PII-f avec HTP peut en partie expliquer la dyspnée et la diminution de la tolérance à l'effort.

L'HTP peut également conduire à une insuffisance ventriculaire droite, qui participe chez les patients concernés à l'intolérance à l'effort (Tran et al. 2017). La réduction du système vasculaire pulmonaire dans l'HTP entraîne une augmentation chronique de la postcharge au niveau du ventricule droit. Pour répondre à l'augmentation de la postcharge, le ventricule droit va progressivement s'hypertrophier pour maintenir un débit sanguin pulmonaire adéquat (Fowler et al. 2012; Tran et al. 2017). A l'effort, la postcharge augmente, et avec la progression de l'HTP, le ventricule droit n'est plus capable de répondre correctement à la postcharge, le débit sanguin pulmonaire à l'effort est ainsi diminué (Fowler et al. 2012; Tran et al. 2017). De plus, l'insuffisance cardiaque droite peut également conduire à l'apparition progressive d'une dysfonction du ventricule gauche (Manders et al. 2015). En ce sens, on peut aisément supposer que des mécanismes similaires expliquent les limitations plus importantes à l'effort observées chez les patients PII-f avec HTP comparativement aux patients sans HTP. Ainsi, l'hypoxémie accentuée chez les patients PII-f avec HTP et l'insuffisance ventriculaire droite potentiellement associée jouent probablement un rôle dans la diminution des capacités physiques chez ces patients, d'une part en diminuant l'apport en O₂ aux muscles et d'autre part par l'augmentation des symptômes favorisant l'adoption d'un comportement sédentaire.

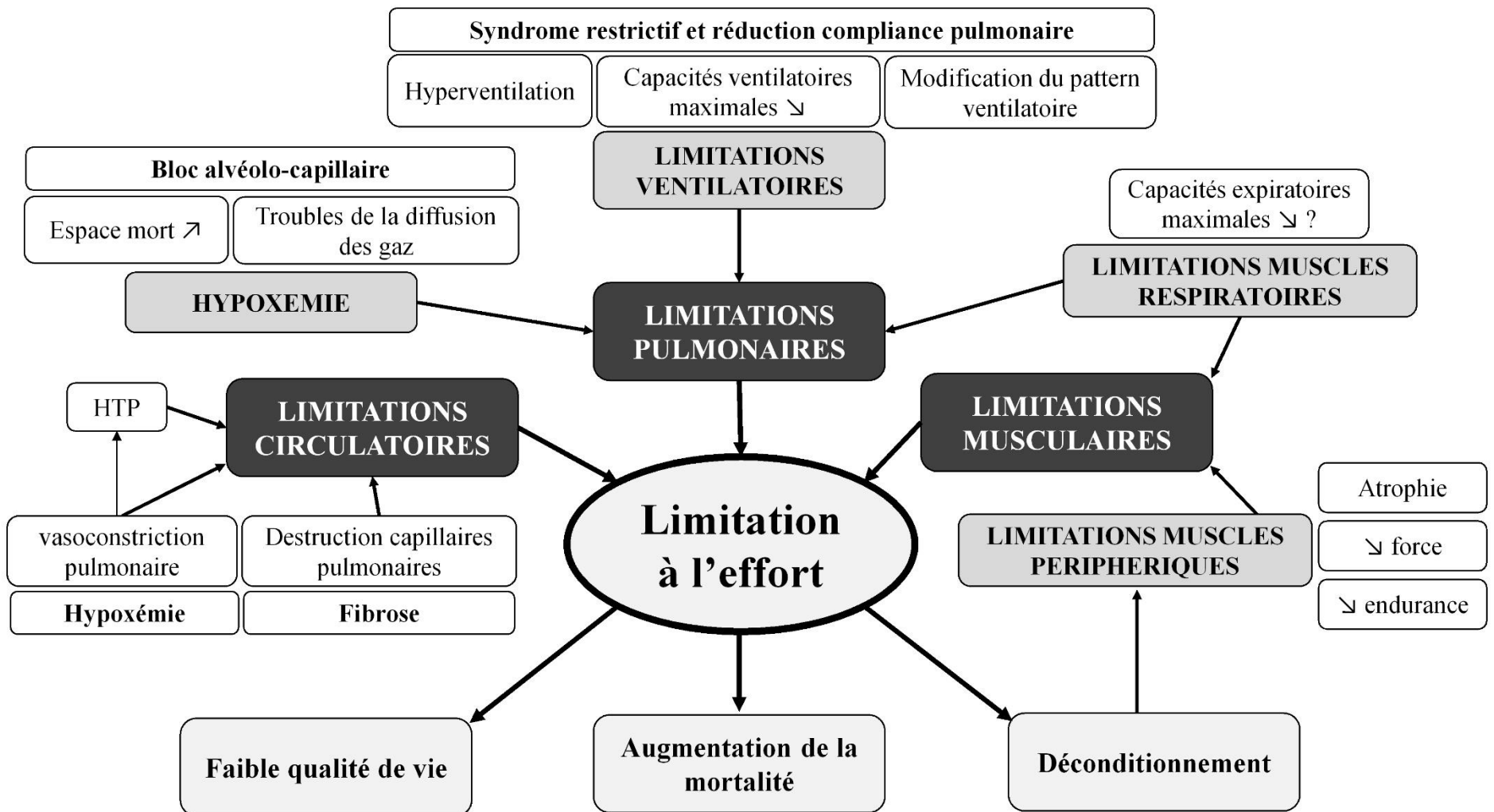


Figure 10 – Mécanismes des limitations à l'effort des patients atteints de pneumopathies interstitielles idiopathiques fibrosantes. HTP, hypertension artérielle pulmonaire

II. Evaluation des capacités physiques

Les différents tests d'exercice ont pour but d'évaluer le niveau d'intolérance à l'effort des patients. L'intolérance à l'effort peut être définie comme l'incapacité d'une personne à réaliser une tâche physique avec succès. D'après l'ERS (ERS 2007), il s'agit d'investiguer si un patient montre une intolérance lors d'un effort, qu'un sujet sain trouverait tolérable.

i. Test sur ergocycle

1) Evaluation fonctionnelle d'exercice

L'EFX est considérée comme le test de référence (« *gold standard* ») pour évaluer les causes d'intolérance à l'effort des patients atteints de maladies cardiaques et/ou pulmonaires (Tableau 3) (ATS et American College of Chest Physicians 2003; ERS 2007). Selon les études, lors d'une EFX, les patients PID atteignent en moyenne 53% à 69% de la P_{\max} des sujets sains (Burdon et al. 1983; Degani-Costa et al. 2015) et une $\dot{V}O_{2pic}$ de 58 à 64% des valeurs prédites (Agustí et al. 1991; Holland et al. 2014b).

Tableau 3 – Situations spécifiques pour la réalisation d'une EFX.

-
1. Evaluation de la tolérance à l'effort
 2. Evaluation d'une intolérance à l'effort non-diagnostiquée
 3. Evaluation de patients avec maladies cardio-vasculaires
 4. Evaluation de patients avec maladies et/ou symptômes respiratoires
 5. Evaluation préopératoire
 6. Evaluation d'exercice et prescription d'une réhabilitation respiratoire
 7. Evaluation de limitations/incapacités
 8. Evaluation pour une transplantation pulmonaire, cardiaque ou cardio-pulmonaire
-

EFX, évaluation fonctionnelle d'exercice. Tableau inspiré de l'*American Thoracic Society* et de l'*American College of Chest Physicians* (ATS/ACCP 2003).

Déroulement du test

L'EFX comprend la réalisation d'un exercice incrémental, en général sur ergocycle, combiné à une surveillance des paramètres cardio-ventilatoires, et mesure de la perception de

l'effort et des gaz du sang (ATS/ACCP 2003; ERS 2007; Aguilaniu et Wallaert 2015). L'EFX peut être réalisée selon deux protocoles : par paliers ou en rampe. Dans les deux cas, le protocole comprend 3 min de repos, 3 min de pédalage sans charge (ou à charge légère), suivi de la phase incrémentale de l'exercice où la charge est augmentée de 5 à 30 watts par minute jusqu'à ce que le patient arrête en raison de l'épuisement ou que le test soit arrêté pour diverses raisons (douleurs thoraciques évocatrices d'angor, signes d'insuffisance respiratoire aiguë, $SpO_2 < 80\%$ accompagnée de signes cliniques d'hypoxémie sévère...) (ATS/ACCP 2003; Aguilaniu et Wallaert 2015). L'incrément de 5 à 30 watts est choisi selon les capacités du sujet, l'objectif étant que la durée de la phase incrémentale dure 8 à 12 min (ATS/ACCP 2003). Pour des patients atteints de BPCO modérée à sévère, un incrément de 10W/min est souvent utilisé (Aguilaniu et Wallaert 2015).

Mesures

Les réponses ventilatoires (\dot{V}_E , FR, V_T) et les échanges gazeux ($\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$) sont généralement mesurés en continu cycle à cycle par une chaîne de mesure connectée à un embout buccal ou un masque que porte le patient (ATS/ACCP 2003; Aguilaniu et Wallaert 2015). L'électrocardiographie permet de suivre la fréquence cardiaque (FC) et de détecter une éventuelle ischémie myocardique ou une arythmie cardiaque pendant l'exercice (ATS/ACCP 2003; Aguilaniu et Wallaert 2015). Un cathéter artériel peut être inséré pour faciliter le prélèvement sanguin nécessaire à la mesure des gaz du sang (ATS/ACCP 2003). Un prélèvement capillaire au lobe de l'oreille peut aussi être utilisé (Aguilaniu et Wallaert 2015). La gazométrie sanguine permet la surveillance de l'hypoxémie (PaO_2), de l'hypo ou hypercapnie ($PaCO_2$), de l'équilibre acido-basique (pH) et de la lactatémie (La). La dyspnée et la fatigue dans les jambes sont scorées sur une échelle de Borg modifiée allant de 0 à 10 (Borg 1982), ou une échelle visuelle analogique (EVA) (Aguilaniu et Wallaert 2015).

2) Test d'endurance

Le test d'endurance (ou temps limite) sur ergocycle mesure le temps maximum que peut maintenir le patient à une puissance sous-maximale. L'intensité de travail correspond à un pourcentage (souvent 75%) de la P_{\max} développée lors d'une EFX (Aguilaniu et Wallaert 2015). Les mesures précédemment citées pour l'EFX peuvent aussi être réalisées au cours du test d'endurance (Aguilaniu et Wallaert 2015). Le temps d'endurance obtenu est très reproductible chez les patients BPCO (O'Donnell et al. 1998). Il semble que le temps d'endurance à ce test est plus sensible que la TDM6, la P_{\max} ou la $\dot{V}O_{2pic}$ à l'EFX chez des patients BPCO et FPI pour évaluer les effets d'une thérapie ou d'un programme de RR (Oga et al. 2000; Arizono et al. 2014).

ii. Les tests de marche

La marche est une activité quotidienne réalisée par tous les patients atteints de maladies respiratoires, sauf les patients les plus gravement atteints (ATS 2002). Différents tests de marche ont été développés et sont couramment utilisés pour évaluer les capacités physiques et la réponse à la suite de diverses interventions thérapeutiques (Holland et al. 2014c; ATS 2002).

1) Le test de marche de 6 minutes

L'ATS définit le TM6 comme un test pratique et simple, nécessitant d'avoir à disposition un couloir de marche de 30 mètre de long mais pas d'équipements spécifiques ou la présence de techniciens spécialisés comme pour l'EFX (ATS 2002). Le TM6 ne donne pas d'informations aussi précises que l'EFX sur les fonctions cardio-vasculaires, pulmonaires, les gaz du sang et sur le métabolisme, mais davantage sur les capacités fonctionnelles et l'endurance du patient. Il est aussi utilisé pour mesurer les effets d'une intervention ou tout simplement pour suivre le statut fonctionnel des patients dans le temps (ATS 2002). La TDM6 est significativement corrélée avec le nombre de pas par jour chez les patients PID ($r=0,45$, $p=0,001$) (Wallaert et al. 2013). Comme précédemment évoqué (Partie 1 – Marqueurs

d'évolution et de sévérité), la TDM6 et la SpO₂_{naDir} au TM6 sont des marqueurs de mortalité chez les patients atteints de FPI (Lettieri et al. 2006; Lama et al. 2003; Caminati et al. 2009; Lederer et al. 2006).

Déroulement du test

Le TM6 nécessite un couloir de marche et deux cônes représentant les zones de demi-tour (ATS 2002). Si le patient nécessite une aide à la marche dans sa vie quotidienne (canne, déambulateur, accompagnant), alors il doit l'utiliser durant le test (ATS 2002). Avant chaque TM6, le patient est assis et au repos sur une chaise proche de l'endroit de départ pour une période de 10 minutes durant laquelle il est informé comme suit : « *L'objet de ce test est de marcher le plus loin possible durant une période de 6 minutes. Vous marcherez aller et retour dans ce couloir. Six minutes, c'est long, ainsi vous devrez gérer votre effort. Il est probable que vous vous sentiez essoufflé(e) ou fatigué(e) pendant le test. Il vous est permis de ralentir, de vous arrêter et de vous reposer si nécessaire. Vous pouvez vous appuyer contre le mur pendant le repos, mais reprendre la marche dès que possible. Vous parcourrez le couloir aller et retour en tournant autour des cônes. Vous devez contourner les cônes et continuer sans hésiter. Maintenant, je vais vous montrer. Voilà comment je fais demi-tour sans hésiter. Pendant le test, vous ne pouvez pas parler, car cela influence vos performances. Je vous indiquerai le temps restant toutes les minutes. Je vous demanderai de vous arrêter après 6 minutes. Êtes-vous prêt ? Je vais compter les demi-tours que vous faites. Rappelez-vous que vous devez marcher aussi loin que possible pendant 6 minutes, mais sans courir. Allez-y maintenant ou dès que vous êtes prêt.* » (ATS 2002). L'information la plus importante du TM6 est la TDM6 (Holland et al. 2014c, 2015). La personne encadrant le TM6 ne doit pas marcher avec le patient et doit rester proche du cône de départ durant le test (ATS 2002). Au repos et à la fin des 6 minutes de test, la dyspnée et la fatigue sont quantifiées en utilisant une échelle de Borg modifiée de 0 à 10 (Borg 1982). Les récentes publications recommandent la mesure par oxymétrie de pouls de la SpO₂

lors de la réalisation d'un TM6 (Holland et al. 2014c, 2015; Singh et al. 2014). Chez les patients atteints de maladies respiratoires chroniques et notamment chez les patients PID, l'hypoxémie au TM6 est fréquente et donne des informations cliniques importantes sur la sévérité de la maladie, le pronostic (Lama et al. 2003) et la prescription de l'oxygénothérapie de déambulation (Holland et al. 2015).

Sources de variabilités

Le terrain

Il n'est pas recommandé d'utiliser un tapis roulant pour la réalisation du TM6 (ATS 2002). La TDM6 des BPCO sur tapis roulant est significativement inférieure à celle réalisée dans un couloir de 30m ($407 \pm 86\text{m}$ vs. $509 \pm 66\text{m}$, $p < 0,001$, (De Almeida et al. 2009) et $323 \pm 119\text{m}$ vs. $374 \pm 114\text{m}$, $p < 0,05$ (Stevens et al. 1999)). La réalisation d'un TM6 sur un parcours en ligne droite de 10m diminue également la performance des patients BPCO comparé à un TM6 standard sur 30m ($-50 \pm 34\text{m}$, $p < 0,001$) (Beekman et al. 2013). Aucune différence de performances n'est observée entre des parcours de marche variant de 15 à 50m de long chez ces patients (Sciurba et al. 2003). L'utilisation d'un parcours circulaire améliore la performance des patients BPCO comparé à un TM6 standard ($+13\text{m}$ [7-20m], $p < 0,001$) (Bansal et al. 2008) et $+34\text{m}$, $p = 0,003$ (Sciurba et al. 2003)). La TDM6 plus importante lors de parcours plus long et/ou circulaire peut s'expliquer par la réduction du nombre de demi-tours. En conséquence, selon les contraintes de chaque structure, il est possible d'utiliser différentes distances ou types de parcours (circulaire ou ligne droite) pour la réalisation d'un TM6, cependant il est préférable d'éviter les petites distances afin de limiter le nombre de demi-tours.

Effet apprentissage

Trois études ont évalué l'effet apprentissage du TM6 chez les patients PID (Kozu et al. 2010; Buch et al. 2007; Jenkins et Cecins 2010). Deux études ont rapporté un effet apprentissage moyen de 11 à 41 mètres ($p < 0,05$) en faveur du second TM6 réalisé 30min à 24h

après le premier (Kozu et al. 2010; Jenkins et Cecins 2010), tandis qu'une étude ne montre pas de différence entre deux tests réalisés consécutivement et séparés de 2h à 4 semaines (Buch et al. 2007). Spencer *et al.* (2008) ont évalué l'effet apprentissage au TM6 avant et après un programme de RR chez les patients BPCO (Spencer et al. 2008). Lors de l'évaluation pré-RR, les auteurs mesurent un effet apprentissage de 27 mètres (TM6₁ : 456 ± 76m, TM6₂ : 483 ± 86m, p<0,001) et cet effet disparaît post-RR (TM6₃ : 533 ± 90m, TM6₄ : 542 ± 102m, p=0,10) (Spencer et al. 2008). Lorsque l'objectif est de mesurer la réponse à un traitement, Holland *et al.* (2014) recommandent la réalisation de deux TM6 par évaluation et de prendre la meilleure performance à chaque évaluation (Holland et al. 2014c). Lorsque la TDM6 est utilisée de manière ponctuelle pour le suivi en routine du patient, l'existence de l'effet d'apprentissage peut être moins importante et un seul test peut être suffisant (Holland et al. 2014c).

Conditions de réalisation

Les encouragements augmentent significativement la TDM6 (Guyatt et al. 1984). Si l'ATS recommande d'utiliser des encouragements standardisés pour chaque minutes du TM6 (ATS 2002), la reproductibilité et la capacité à mesurer l'effet dans le temps d'une intervention thérapeutique sont similaires avec ou sans encouragement (ATS 2002; Guyatt et al. 1984). D'autres facteurs peuvent influencer la TDM6. Weir *et al.* (2013) ont mesuré la variabilité de la TDM6 résultant de la modification des instructions données aux patients PID (Weir et al. 2013). Dans une condition, les instructions correspondent à celles recommandées par l'ATS (2002) (ATS 2002) et dans l'autre les auteurs ont remplacé le terme « *loin* » par « *vite* » dans la phrase suivante « *L'objet de ce test est de marcher le plus vite/loin possible durant une période de 6 minutes* » (Weir et al. 2013). Dans la condition « vite », les patients PID et FPI avaient une TDM6 supérieure à la condition classique (PID : +53m, p=0,14, FPI : +67m, p=0,007) (Weir et al. 2013).

2) Les tests navettes

Incremental shuttle walk test

L'*incremental shuttle walk test* (ISWT) a été proposé par Singh *et al.* (1992) comme un test de marche incrémental adapté aux patients atteints de maladies respiratoires chroniques. Pour réaliser un ISWT, il faut avoir à disposition un couloir de marche de 10 mètres (Singh *et al.* 1992). La vitesse de marche est dictée par un signal sonore préalablement enregistré. Toutes les minutes, le temps entre chaque bip est diminué et donc la vitesse de marche augmentée. L'incrément est de 0,17m/sec chaque minute (Singh *et al.* 1992). Le passage à une vitesse supérieure est indiqué par un triple bip. Au maximum, l'ISWT comprend 12 niveaux de vitesse allant de 1,8 km.h⁻¹ (début du test) à environ 8,5 km.h⁻¹. Pendant l'ensemble du test, aucun encouragement n'est donné, la seule consigne verbale est celle donnée chaque minute au patient pour lui rappeler d'augmenter sa vitesse de marche (Singh *et al.* 1992). De plus, une seule fois pendant le test, l'opérateur peut encourager le patient à augmenter sa vitesse en disant « *il est nécessaire que vous augmentiez votre vitesse pour continuer le test* » (Holland *et al.* 2015).

Avant la réalisation de l'ISWT, le patient est informé comme suit : « *L'objet de ce test est de marcher le plus longtemps possible sur le parcours de 10 mètres, en maintenant la vitesse indiquée par les bips sur l'enregistrement audio. Vous entendrez ces bips à des intervalles réguliers. Vous devez marcher à un rythme régulier dans le but de tourner autour du cône situé à une extrémité du parcours lorsque vous entendez le premier bip, et autour de l'autre cône lorsque vous entendez le suivant. Au début, votre vitesse de marche sera très lente, mais vous devrez accélérer à la fin de chaque minute. Votre but étant de suivre le rythme fixé aussi longtemps que vous le pouvez. Chaque bip simple signale la fin d'un aller et chaque bip triple signale une augmentation de la vitesse de marche. Vous ne devez arrêter de marcher que lorsque vous êtes trop essoufflé pour maintenir la vitesse requise ou lorsque vous ne pouvez plus suivre le rythme imposé. Le test est maximal et progressif, c'est-à-dire que ce sera facile*

au début et dur à la fin. La vitesse de marche lors de la première minute est très lente. Vous avez 20 secondes pour compléter chaque aller de 10 mètres, alors n'allez pas trop vite. Le test débutera dans 15 secondes, alors préparez-vous à débiter le test dès maintenant. Le niveau 1 commence par un triple bip dans 4 sec, 3, 2, 1. » (Holland et al. 2014c)

Le paramètre principal de ce test est la distance de marche parcourue calculée à partir du nombre de 10 mètres parcourus (de 0 à 1020m) (Holland et al. 2014c). Lorsque deux ISWT sont réalisés à 30 minutes d'intervalle, la distance réalisée par les PID au second ISWT est supérieure de 29 ± 32 m (Johnson-Warrington et al. 2015). Ainsi, la réalisation de deux ISWT est nécessaire pour estimer précisément la capacité d'exercice des patients PID (Johnson-Warrington et al. 2015). Chez les patients atteints de sarcoïdoses pulmonaires, la distance parcourue lors d'un ISWT est fortement corrélée à la $\dot{V}O_{2pic}$ mesurée à l'EFX ($r=0,87$; $p<0,001$) et plus faiblement aux VEMS, CVF et CPT ($r=0,55$, $r=0,61$ et $r=0,61$, respectivement, $p<0,001$) (De Boer et al. 2014).

Endurance shuttle walk test

L'*endurance shuttle walk test* (ESWT) est un test de marche d'endurance à charge constante réalisé sur le même parcours de 10 mètres que l'ISWT (Revill et al. 1999). Le test débute par 90 secondes d'échauffement à 1,5 ou 2,4 km.h⁻¹ selon les capacités du patient mesurées lors de l'ISWT (Revill et al. 1999). Ensuite, le patient doit marcher à une vitesse constante imposée par les bips audio comme pour l'ISWT (Revill et al. 1999). L'objectif de ce test étant de maintenir la vitesse de marche imposée le plus longtemps possible. La vitesse de marche est calculée à partir de l'ISWT. Revill *et al.* (1999) proposent de déterminer la vitesse de l'ESWT en se basant sur 85% de l'estimation de la $\dot{V}O_{2pic}$ ($\dot{V}O_{2pic} = 4,19 + 0,025 * \text{distance}$ à l'ISWT). Une fois la $\dot{V}O_2$ à 85% estimée, la vitesse correspondante est obtenue par la lecture de la relation entre $\dot{V}O_{2pic}$ estimée et vitesse de marche (Revill et al. 1999). Hill *et al.* (2012) proposent de choisir 85% de la vitesse $_{pic}$ mesurée lors de l'ISWT (Hill et al. 2012b). Cette

dernière vitesse est plus simple d'utilisation et n'est pas significativement différente de celle mesurée avec la méthode de Revill *et al.* (1999) (Revill *et al.* 1999; Hill *et al.* 2012b).

Avant la réalisation de l'ESWT, qu'importe la vitesse de marche, le patient est instruit comme suit : « *Lors des 2 premières minutes, la vitesse de marche est assez lente, alors n'allez pas trop vite. Le test débutera dans 10 secondes, alors préparez-vous à débiter le test dès maintenant. Le test commence par un triple bip dans 4 sec, 3, 2, 1. Au prochain triple bip augmentez votre vitesse de marche.* » (Holland *et al.* 2014c).

iii. Test sur step ou stepper

Les tests sur step puis de stepper ont été développés dans le but de proposer une alternative aux tests de référence (TM6 et EFX) en ce qui concerne la mesure des capacités physiques des patients atteints de maladies respiratoires chroniques.

1) Test de step de 6 minutes

Le test de step de 6 minute (Step-6) proposé pour la première fois par Dal Corso *et al.* (2007) est réalisé à l'aide d'une plate-forme surélevée à 20 cm de hauteur du sol (step) (Dal Corso *et al.* 2007). Les principes généraux du Step-6 sont inspirés des recommandations de l'ATS pour la réalisation du TM6 (ATS 2002). Il est demandé au patient de monter et descendre du step le plus rapidement possible pendant une période de 6 minutes (Dal Corso *et al.* 2007). Les patients ont la possibilité de ralentir ou de faire des pauses si nécessaires. Le paramètre principal est le nombre de montées et descentes réalisées en 6 minutes. Ce test est reproductible chez les patients PID et BPCO (Dal Corso *et al.* 2007; Da Costa *et al.* 2014).

2) Test incrémental sur step

Il existe trois tests incrémentaux sur step utilisés chez les BPCO : le test incrémental sur step (Step-Inc), le Step-Inc modifié et le chester step test (Dal Corso *et al.* 2013; De Andrade *et al.* 2012). Pour les trois tests, il est demandé au patient de monter et descendre du step en suivant

le rythme imposé par une bande sonore préenregistrée. Le Step-Inc débute à un rythme de 10 montées/descentes par minute et l'incrément est d'une montée/descente toutes les 30 secondes (Dal Corso et al. 2013). Le Step-Inc modifié varie seulement par le rythme de départ de 15 montées/descentes par minute avec le même incrément que le Step-Inc (De Andrade et al. 2012). Le chester step test débute à 15 montées/descentes par minute avec un incrément de 5 montées/descentes toutes les deux minutes (De Andrade et al. 2012). Pour l'ensemble des tests, l'arrêt est déterminé lorsque le sujet éprouve des symptômes de dyspnée ou de fatigue dans les membres inférieurs ne lui permettant plus de continuer le test ou lorsque le patient ne parvient pas à maintenir le rythme imposé par la bande sonore pendant une période de 15 secondes. Comme pour le Step-6, le nombre total de montée-descente est comptabilisé. Ces trois tests ont été validés chez les BPCO, mais à notre connaissance, il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant l'utilisation des tests de steps incrémentaux chez les patients PID.

3) Test de stepper de 6 minutes

Le test de stepper de 6 minute (TS6) a été défini pour la première fois chez les BPCO par Borel *et al.* (2010) (Borel et al. 2010). Les auteurs le présentent comme une alternative intéressante au TM6 et comme un test plus sécuritaire car générant moins de déséquilibre et de risque de chute que le Step-6 du fait que les sujets gardent les pieds sur la plateforme durant l'ensemble du test (Borel et al. 2010). Le TS6 utilise un stepper, composé de deux marches articulées par un vérin et reliées par un système central synchronisant le mouvement. L'exercice consiste à exercer une pression vers le sol sur la marche élevée afin que celle-ci s'abaisse et que l'autre se lève, on effectue ensuite cette pression sur l'autre marche avec le pied opposé et ainsi de suite. Au cours du TS6, le pratiquant répète ces mouvements de manière continue durant 6 minutes. Chaque pression doit être réalisée de manière complète, c'est-à-dire que le vérin hydraulique placé sous la marche doit être complètement compressé à la fin du mouvement et celui placé sous la marche opposée complètement ouvert. Totalement relevée, la marche

supérieure est fixée à 20 cm (Borel et al. 2010). Certaines études considèrent un coup comme la réalisation complète du mouvement, c'est-à-dire l'abaissement des deux marches (Borel et al. 2010; Coquart et al. 2015; Pichon et al. 2016). Tandis que d'autres études parlent de coup pour l'abaissement d'une marche (Delourme et al. 2012; Grosbois et al. 2015; Grosbois et al. 2016a). Pour faciliter la lecture, dans l'ensemble de ce manuscrit de thèse, un coup correspond à l'abaissement d'une marche. Ainsi, l'abaissement successif des deux marches correspond à deux coups. Avant la réalisation du TS6, le patient est informé comme suit : *« Le but de ce test est de réaliser le plus grand nombre de coups que vous pouvez réaliser en 6 minutes. Six minutes, c'est long, à vous de gérer votre temps. Vous serez peut-être à bout de souffle ou fatigué, vous pouvez donc ralentir ou faire une pause mais il est préférable de ne pas s'arrêter. Si vous êtes à bout de souffle ou trop fatigué et qu'il vous est difficile de continuer, nous interrompons le test. Nous allons vous demander de garder les bras le long du corps, cependant si vous êtes déséquilibré au cours du test, vous pouvez poser une main sur le mur. Le mouvement à réaliser est le suivant : vous devez appuyer sur la marche jusqu'à ce que celle-ci touche la base du stepper, puis faire le même mouvement avec l'autre jambe. Je vous indiquerai le temps restant toutes les minutes »* (Borel et al. 2010).

Borel et al. (2010) ont montré que le TS6 était fiable, sensible et reproductible pour évaluer la tolérance à l'effort chez des patients atteints de BPCO (Borel et al. 2010). Lorsque deux TS6 sont réalisés à 10 ou 20 min d'intervalle, la performance au second test est améliorée chez les patients BPCO de 52 à 104 coups selon les études (Borel et al. 2010; Coquart et al. 2015). Cette variabilité entre deux TS6 réalisés consécutivement est aussi visible après la réalisation d'un programme de RR (Coquart et al. 2015). L'amélioration des performances au second TS6 peut s'expliquer par l'échauffement des vérins hydraulique lors du premier TS6 devenant plus souples pour le second TS6, et par un effet apprentissage (Borel et al. 2010; Coquart et al. 2015). Le nombre de coups réalisés au TS6 est corrélé à la TDM6 chez les patients

BPCO (Grosbois et al. 2016a), chez les patients atteints de PID, ainsi que dans les différents sous-groupes de PID (FPI, PINS et sarcoïdoses) (Delourme et al. 2012). De plus, le nombre de coups chez les BPCO est significativement corrélé à la P_{\max} et à la $\dot{V}O_{2pic}$ mesurées à l'EFX (Grosbois et al. 2016a). Plusieurs études ont utilisé le TS6 pour mesurer l'impact d'un programme de RR sur la tolérance à l'effort des patients BPCO (Grosbois et al. 2015, 2016b; Pichon et al. 2016). Grosbois *et al.* (2016) ont récemment observé une corrélation positive entre l'amélioration de la TDM6 et le nombre de coups réalisés au TS6 à la suite d'un programme de RR à domicile chez des patients BPCO (TM6 : +42m, $p < 0,0001$; TS6 : +88coups, $p < 0,0001$; $r = 0,34$, $p = 0,03$) (Grosbois et al. 2016a).

iv. Autres tests

1) Timed Up & Go

Le *Timed Up & Go* (TUG) est un test relativement simple évaluant l'équilibre, la vitesse de marche et la mobilité fonctionnelle des patients (Podsiadlo et Richardson 1991). Le TUG mesure le temps nécessaire à un sujet pour se lever d'une chaise « *standard* » sans accoudoir (environ 46 cm de hauteur), parcourir une distance de 3 mètres, faire un demi-tour, revenir à la chaise et s'asseoir (Podsiadlo et Richardson 1991). Le temps pour réaliser le TUG est augmenté chez les sujets PID (PID : $9,6 \pm 4s$, contrôle : $6,6 \pm 1s$, $p = 0,02$, (Mendes et al. 2015)) et les sujets BPCO (PID : $11,5 \pm 4s$, contrôle : $8,3 \pm 1s$, $p < 0,001$, (Albarrati et al. 2016)). Chez les patients BPCO, ce temps est inversement corrélé à la TDM6 ($r \approx -0,70$, $p < 0,001$) (Mesquita et al. 2016; Albarrati et al. 2016), et positivement corrélé au score de qualité de vie du St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (Albarrati et al. 2016). Le temps au TUG est aussi négativement corrélé au pic de force du quadriceps en concentrique, excentrique et en isométrique chez des patients BPCO reflétant une forte association entre la force musculaire et la performance au TUG (Butcher et al. 2012).

2) Tests de levers de chaise

Il existe différents tests de levers de chaise (LC). Pour chaque, il est demandé aux sujets de se lever d'une chaise puis de se rasseoir de manière répétée le plus rapidement possible pendant un temps ou un nombre de répétition déterminé à l'avance. Les sujets ne s'aident pas de leurs membres supérieurs pour se lever et s'asseoir, les chaises ne doivent pas être équipées d'accoudoirs et les bras placés le long du corps. Le « Sit-to-stand test » correspond à un test de LC d'une minute (LC-1min) (Meriem et al. 2015; Ozalevli et al. 2007). La performance au LC-1min est corrélée à la TDM6 (Ozalevli et al. 2007; Meriem et al. 2015; Zanini et al. 2015) et à la force maximale du quadriceps chez les patients BPCO (Zanini et al. 2015). De plus, elle est fortement et indépendamment associée à la mortalité à 24 mois des patients BPCO (Puhan et al. 2013). La performance est aussi corrélée à la TDM6 et à la force maximale du quadriceps lorsque le test de LC est réalisé sur une durée de 30 secondes chez les patients BPCO (LC-30sec) (Zanini et al. 2015). La performance au LC-30sec est aussi corrélée au pic de force du quadriceps en concentrique, excentrique et en isométrique chez les BPCO (Butcher et al. 2012). Pour le test de LC sur 5 répétitions (LC-5) ou 10 répétitions (LC-10), les sujets doivent réaliser le nombre de LC indiqué le plus rapidement possible (Jones et al. 2013; Netz et al. 2004; Grosbois et al. 2015; Rammaert et al. 2011). Chez les BPCO, le temps réalisé au LC-5 est négativement corrélé à la distance parcourue à l'ISWT, à la force de contraction maximale isométrique du quadriceps et positivement corrélé au score de qualité de vie au SGRQ (Jones et al. 2013).

III. Modalités d'exercice : réponses différentes ?

i. Marche vs. ergocycle

1) Le TM6, un test sous-maximal ?

En 2002, l'ATS définit le TM6 comme un test d'intensité sous maximale (ATS 2002). Holland *et al.* (2014) ont comparé les adaptations cardioventilatoires lors d'une EFX et d'un

TM6 chez des patients atteints de différentes PID (Holland et al. 2014b). Dans cette étude, la $\dot{V}O_2$ mesurée à la fin du TM6 représentait 94% de la $\dot{V}O_{2pic}$ mesurée lors d'une EFX (Holland et al. 2014b) (Tableau 4). La $\dot{V}O_2$ au TM6 atteint des pourcentages de $\dot{V}O_{2pic}$ à l'EFX significativement plus élevés à mesure que la DLCO (en %_{prédit}) et la SpO_{2nadir} diminuent (Holland et al. 2014b). Dans le sous-groupe de patients FPI, la $\dot{V}O_2$ à la fin du TM6 et la $\dot{V}O_{2pic}$ à l'EFX n'étaient pas significativement différentes (Tableau 4) (Holland et al. 2014b). Des résultats similaires ont été rapportés chez les patients BPCO (Troosters et al. 2002; Luxton et al. 2008; Hill et al. 2012a) (Tableau 4). Ainsi, le TM6, bien que sous maximal chez la majorité des patients, induit une $\dot{V}O_{2pic}$ élevée, qui tend à s'approcher de la $\dot{V}O_{2pic}$ mesurée à l'EFX lorsque la sévérité de la PID augmente (Holland et al. 2014b).

2) Réponse ventilatoire

Hyperventilation sur ergocycle ?

La \dot{V}_E au TM6 est inférieure à la \dot{V}_{Epic} mesurée à l'EFX chez les patients PID et FPI (Tableau 4). Chez les patients BPCO, des résultats similaires ont été notés avec une \dot{V}_{Epic} à l'EFX supérieure à la \dot{V}_E mesurée à la fin d'un test de marche à vitesse constante (TM6 et ESWT) ou d'un test incrémental (ISWT) (Tableau 4) (Troosters et al. 2002; Luxton et al. 2008; Hill et al. 2012a). Seuls Palange *et al.* (2000) n'observent pas de différences significatives de \dot{V}_{Epic} entre l'EFX et l'ISWT, probablement du fait du faible nombre de BPCO dans leur étude (n=9) (Tableau 4). Plusieurs études ont comparé ces deux modalités d'exercice (marche et ergocycle) lors de tests incrémentaux chez des patients BPCO (Hsia et al. 2009; Mahler et al. 2011; Murray et al. 2009). Pour des FC_{pic} similaires, la $\dot{V}O_{2pic}$ sur tapis roulant était supérieure à la $\dot{V}O_{2pic}$ sur ergocycle (Tableau 5), tandis que la réponse ventilatoire, reflétée par la \dot{V}_{Epic} , ou les équivalents respiratoires en O_2 et en CO_2 ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ et $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$) semble augmentée sur ergocycle (Tableau 5) (Hsia et al. 2009; Mahler et al. 2011; Murray et al. 2009).

Métabolisme énergétique différents ?

En comparant deux tests de 6-min à charge constante dans ces modalités chez des BPCO, Cockcroft *et al.* (1985) rapportent des $\dot{V}O_{2pic}$ et \dot{V}_{Epic} plus importantes sur ergocycle comparativement à la marche (Tableau 5) (Cockcroft *et al.* 1985). La réponse ventilatoire supérieure sur ergocycle était associée une implication plus grande et plus rapide du métabolisme anaérobie lactique ($La \uparrow$, $Ph \downarrow$, Tableau 5) conduisant à une acidose métabolique plus précoce et importante comparé au test de marche (Cockcroft *et al.* 1985). Cette acidose métabolique (Figure 11) serait responsable de l'hyperventilation lors des tests sur ergocycle *vs.* test de marche (Cockcroft *et al.* 1985).

Autres stimuli ?

Lors de deux tests incrémentaux réalisés chez des BPCO à FC_{pic} similaires, Mahler *et al.* (2012) ont mesuré une $\dot{V}O_{2pic}$ supérieure sur tapis roulant ($p < 0,01$), tandis que la \dot{V}_{Epic} , la P_{AO_2} et le $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ étaient supérieurs sur ergocycle ($p = 0,08$, $p < 0,05$ et $p < 0,01$, respectivement, Tableau 5) (Mahler *et al.* 2011). Cependant, l'augmentation de la P_{AO_2} sur ergocycle précédait le seuil anaérobie, supposant que l'acidose métabolique n'est pas le premier stimulus de l'hyperventilation sur ergocycle comparé au test sur tapis roulant (Mahler *et al.* 2011). Les auteurs supposent que l'activation d'afférences musculaires à l'EFX pourrait être à l'origine des différences de réponses ventilatoires en début d'exercice (Mahler *et al.* 2011).

Tableau 4 – Comparaison des paramètres cardiorespiratoires de fin d'exercice au cours de l'EFX sur ergocycle et des différents tests de marche.

	EFX	TM6	ISWT	ESWT
Patients PID				
Holland <i>et al.</i> (2014), n=47				
FC _{pic} (bpm)	127 ± 20	118 ± 15 **		
$\dot{V}O_{2\text{pic}}$ (L.min ⁻¹)	1,25 ± 0,37	1,16 ± 0,27 *		
$\dot{V}_{E\text{pic}}$ (L.min ⁻¹)	56 ± 17	43 ± 14 **		
SpO _{2 nadir} (%)	89 ± 5	87 ± 6 **		
Patients FPI				
Holland <i>et al.</i> (2014), n=27				
FC _{pic} (bpm)	126 ± 19	118 ± 16 *		
$\dot{V}O_{2\text{pic}}$ (L.min ⁻¹)	1,19 ± 0,25	1,15 ± 0,23		
$\dot{V}_{E\text{pic}}$ (L.min ⁻¹)	57 ± 15	47 ± 17 **		
SpO _{2 pic} (%)	89 ± 5	85 ± 6 **		
Patients BPCO				
Palange <i>et al.</i> (2000), n=9				
FC _{pic} (bpm)	126 ± 2		117 ± 5	
$\dot{V}O_{2\text{pic}}$ (L.min ⁻¹)	1,15 ± 0,04		1,03 ± 0,07	
$\dot{V}_{E\text{pic}}$ (L.min ⁻¹)	40 ± 2		37 ± 3	
PaO _{2 pic} (mmHg)	65 ± 2		58 ± 1 *	
Troosters <i>et al.</i> (2002), n=20				
FC _{pic} (bpm)	130 ± 13	126 ± 13		
$\dot{V}O_{2\text{pic}}$ (L.min ⁻¹)	1,41 ± 0,18	1,40 ± 0,29		
$\dot{V}_{E\text{pic}}$ (L.min ⁻¹)	47 ± 8	42 ± 8 *		
PaO _{2 pic} (mmHg)	73 ± 13	77 ± 15		
Luxton <i>et al.</i> (2008), n=22				
FC _{pic} (bpm)	128 ± 22	121 ± 19	124 ± 20	
$\dot{V}O_{2\text{pic}}$ (L.min ⁻¹)	1,38 ± 0,44	1,39 ± 0,40	1,38 ± 0,39	
$\dot{V}_{E\text{pic}}$ (L.min ⁻¹)	48 ± 15	44 ± 13 *	43 ± 12 *	
$\Delta\text{SpO}_{2\text{pic}}$ (%)	4 ± 3	7 ± 5 **	7 ± 5 **	
Hill <i>et al.</i> (2012), n=24				
FC _{pic} (bpm)	128 ± 19	128 ± 17	127 ± 14	130 ± 15
$\dot{V}O_{2\text{pic}}$ (L.min ⁻¹)	1,19 ± 0,31	1,17 ± 0,34	1,23 ± 0,31	1,23 ± 0,37
$\dot{V}_{E\text{pic}}$ (L.min ⁻¹)	48 ± 17	41 ± 17 *	43 ± 15 *	44 ± 16 *
SpO _{2 pic} (%)	95 ± 4	88 ± 5 *	88 ± 5 *	88 ± 5 *

*p<0,05 et **p≤0,001 comparé à l'EFX sur ergocycle. BPCO, broncho-pneumopathie chronique obstructive ; EFX, épreuve fonctionnelle d'exercice ; ESWT, endurance shuttle walk test ; FC, fréquence cardiaque ; FPI ; fibrose pulmonaire idiopathique ; ISWT, incremental shuttle walk test ; PaO₂, pression artérielle en O₂ ; PID, pneumopathie interstitielle diffuse ; $\Delta\text{SpO}_2 = \text{SpO}_{2\text{repos}} - \text{SpO}_{2\text{nadir}}$; SpO₂, saturation pulsée en O₂ ; SpO_{2 nadir}, saturation pulsée en O₂ minimale mesurée ; SpO_{2 pic}, saturation pulsée en O₂ mesurée à la fin du test ; TM6, test de marche de 6 minutes ; \dot{V}_E , ventilation minute ; $\dot{V}O_2$, consommation d'O₂.

Tableau 5 – Comparaison des paramètres cardiorespiratoires et d'échange gazeux de fin d'exercice aux tests sur ergocycle et sur tapis roulant chez des patients BPCO.

	Tests ergocycle (V)	Tests marche (M)	p	
Cockcroft <i>et al.</i> (1985), n=9	TV6	TM6		
$\dot{V}O_{2\text{ pic}}$ (L.min ⁻¹)	1,09 ± 0,21	1,00 ± 0,18	V>M	p<0,05
$\dot{V}_E\text{ pic}$ (L.min ⁻¹)	37 ± 6	30 ± 4	V>M	p<0,01
PaO _{2 pic} (mmHg)	61 ± 10	54 ± 9	V>M	p<0,01
La _{pic} (mmol.L ⁻¹)	3,5 ± 0,9	1,6 ± 0,6	V>M	p<0,001
pH _{pic}	7,34 ± 0,03	7,38 ± 0,03	M>V	p<0,01
Hsia <i>et al.</i> (2009), n=16	EFX	Test incrémental		
FC _{pic} (bpm)	122 ± 12	130 ± 16		NS
$\dot{V}O_{2\text{ pic}}$ (L.min ⁻¹)	1,10 ± 0,40	1,28 ± 0,55	M>V	p<0,001
$\dot{V}_E\text{ pic}$ (L.min ⁻¹)	39 ± 17	39 ± 16		NS
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_{2\text{ pic}}$	34 ± 3	31 ± 4	V>M	p<0,001
$\Delta SpO_{2\text{ pic}}$ (%)	4 ± 3	9 ± 5	M>V	p<0,001
Murray <i>et al.</i> (2009), n=20	EFX	Test incrémental		
FC _{pic} (bpm)	129 ± 19	130 ± 16		NS
$\dot{V}O_{2\text{ pic}}$ (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	15,1 ± 4,4	16,3 ± 5,1	M>V	p<0,05
$\dot{V}_E\text{ pic}$ (L.min ⁻¹)	42 ± 14	39 ± 12	V>M	p<0,05
$\Delta SpO_{2\text{ pic}}$ (%)	94 ± 3	90 ± 5	V>M	p<0,05
Mahler <i>et al.</i> (2012), n=12	EFX	Test incrémental		
FC _{pic} (bpm)	122 ± 17	126 ± 15		NS
$\dot{V}O_{2\text{ pic}}$ (L.min ⁻¹)	0,94 ± 0,31	1,04 ± 0,32	M>V	p<0,01
$\dot{V}_E\text{ pic}$ (L.min ⁻¹)	41 ± 11	39 ± 11		p=0,08
$\dot{V}_E/\dot{V}O_{2\text{ pic}}$	45 ± 10	38 ± 8	V>M	p<0,01
PAO _{2 pic} (mmHg)	110 ± 7	106 ± 8	V>M	p<0,05
PaO _{2 pic} (mmHg)	60 ± 11	51 ± 7	V>M	p<0,01
La _{pic} (mmol.L ⁻¹)	3,99 ± 1,09	3,09 ± 0,78	V>M	p<0,05
pH _{pic}	7,39 ± 0,03	7,39 ± 0,03		NS

Les valeurs p<0,05 représentent des différences significatives entre le test sur ergocycle et le test de marche. BPCO, broncho-pneumopathie chronique obstructive ; EFX, épreuve fonctionnelle d'exercice ; FC, fréquence cardiaque ; La, lactatémie ; M, test de marche ; PAO₂, pression alvéolaire en O₂ ; PaO₂, pression artérielle en O₂ ; $\Delta SpO_2 = SpO_{2\text{ repos}} - SpO_{2\text{ pic}}$; SpO₂, saturation pulsée en O₂ ; SpO_{2\text{ nadir}}}, saturation pulsée en O₂ minimale mesurée ; TM6, test de marche de 6 minutes ; TV6, test de 6 minutes sur ergocycle à charge constante ; V, test sur ergocycle ; \dot{V}_E , ventilation minute ; $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$, équivalent respiratoire en CO₂ ; $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, équivalent respiratoire en O₂ ; $\dot{V}O_2$, consommation d'O₂.

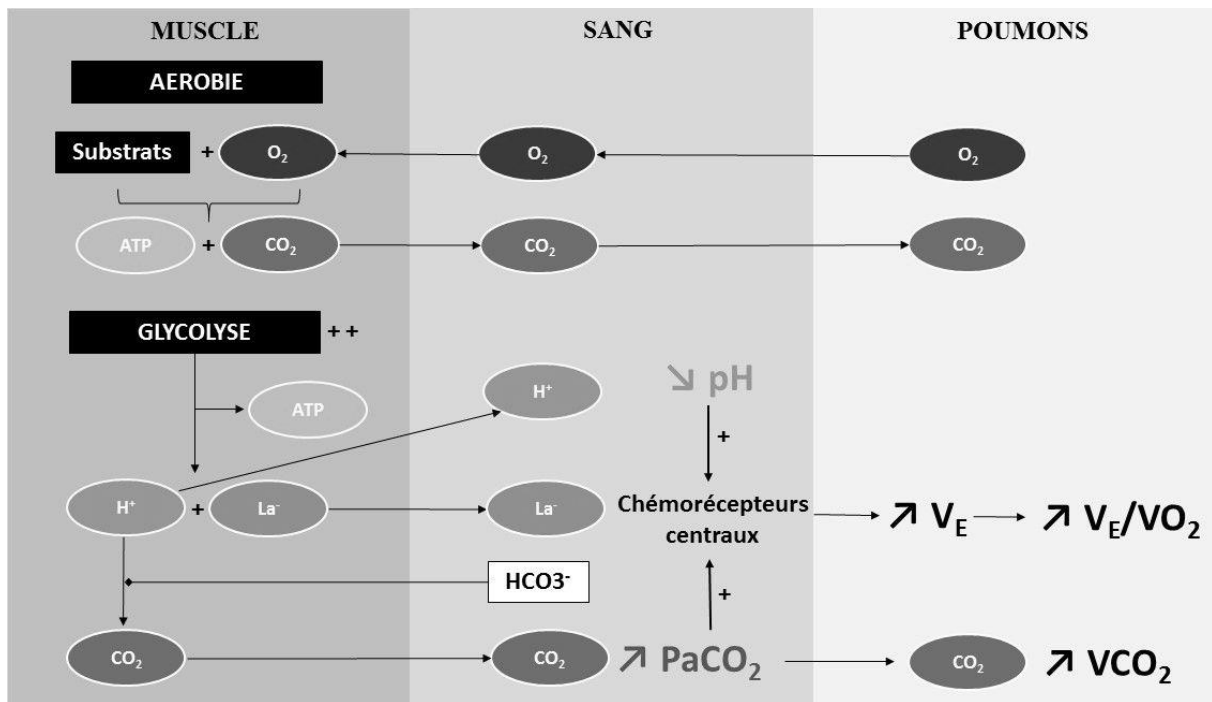


Figure 11 – Mécanisme de l’hyperventilation d’exercice d’origine anaérobie (Wasserman 1978).

3) Hypoxémie d’exercice

Hypoxémie diminuée sur ergocycle

De nombreuses études montrent que l’hypoxémie d’exercice est plus sévère lors d’exercices de marche que lors d’exercices sur ergocycle que ce soit à FC_{pic} similaire (Palange et al. 2000; Luxton et al. 2008; Hsia et al. 2009; Hill et al. 2012a; Mahler et al. 2011; Murray et al. 2009), ou à $\dot{V}O_{2pic}$ similaire (Holland et al. 2014b; Palange et al. 2000; Luxton et al. 2008; Hill et al. 2012a). Malgré une $\dot{V}O_{2pic}$ inférieure à la marche comparativement à l’ergocycle, Cockcroft *et al.* (1985) ont établi le même constat (Cockcroft et al. 1985). En comparant la désaturation en O₂ au TM6 et lors d’une EFX sur ergocycle chez des patients BPCO, Poulain *et al.* ont montré qu’environ 25% des patients BPCO désaturent ($\Delta SpO_2 \geq 4\%$) uniquement au TM6 (Poulain et al. 2003). Ces différences d’hypoxémie d’exercice entre test de marche et test sur ergocycle sont retrouvées chez des patients atteints de diverses PID (Holland et al. 2014b), de FPI (Holland et al. 2014b), de BPCO (Palange et al. 2000; Poulain et al. 2003; Luxton et al. 2008; Hill et al. 2012a; Cockcroft et al. 1985; Hsia et al. 2009; Murray et al. 2009; Mahler et

al. 2011) (Tableau 4 et 5), ainsi que chez des athlètes très entraînés en endurance présentant une HIE (course vs. ergocycle) (Rice et al. 2000; Galy et al. 2005).

Rôle de la ventilation

La différence d'hypoxémie entre ces deux modalités d'exercice est principalement attribuée aux différences de réponses ventilatoires précédemment évoquées et potentiellement à des différences de pattern ventilatoire. Chez des athlètes réalisant deux tests constants à 75% de leur $\dot{V}O_{2max}$, Galy *et al.* (2005) ont observé une \dot{V}_{Epic} augmentée et une diminution plus importante de la PaO_2 lors de la course à pied comparé à la condition sur ergocycle (Galy et al. 2005). Bien que la réponse ventilatoire soit plus importante lors de la course, le V_T est significativement diminué (ergocycle : $2636 \pm 362mL$, course : $2282 \pm 398mL$, $p < 0,05$) au profit de la FR en course (ergocycle : $36 \pm 6resp.min^{-1}$, course : $51 \pm 6resp.min^{-1}$, $p < 0,05$) (Galy et al. 2005). Les auteurs expliquent les différences d'hypoxémie par cette différence de pattern ventilatoire provoquant une hypoventilation lors de la course à pied comparé à un exercice maximal sur ergocycle (Galy et al. 2005). Comme précédemment évoqué dans la partie « *causes de l'hypoxémie* », un support de VAP améliore l'efficacité respiratoire et réduit l'hypoxémie d'exercice chez les patients FPI (Moderno et al. 2010) et BPCO (Bianchi et al. 1998) par une augmentation du V_T . Ainsi, plusieurs études expliquent les différences d'hypoxémie entre l'ergocycle et la marche chez les patients BPCO et PID par des différences de réponses ventilatoires. Mahler *et al.* (2012) émet l'hypothèse selon laquelle une réponse ventilatoire supérieure sur ergocycle induit une augmentation de la PAO_2 (Tableau 5), réduisant ainsi la diminution de SpO_2 en optimisant le rapport ventilation-perfusion comparé à la marche (Mahler et al. 2011).

Rôle de la masse musculaire impliquée

Comme évoqué dans l'étude de Poulain *et al.* (2003), il est possible que la masse musculaire impliquée dans l'effort joue un rôle sur les différences d'hypoxémie d'exercice entre

marche et ergocycle (Poulain et al. 2003). Celli *et al.* (1986) ont comparé des exercices sans charge sur ergocycle et sur ergomètre à bras chez des patients BPCO, l'exercice de pédalage manuel impliquant une masse musculaire moindre (Celli et al. 1986). La SpO_{2nadir} mesurée sur ergocycle était significativement inférieure à celle mesurée lors de l'exercice sur l'ergomètre à bras ($90 \pm 2\%$ et $92 \pm 2\%$, $p < 0,05$, respectivement) (Celli et al. 1986). Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ces différences d'hypoxémie, tels que la $\dot{V}O_{2pic}$ plus importante mesurée au test sur ergocycle, une respiration désynchronisée (mouvements thoraciques et abdominaux irréguliers) lors du pédalage des membres supérieurs et la fatigue plus précoce observée sur ergomètre à bras (Celli et al. 1986). Dans leur étude, Poulain *et al.* (2003) supposent que la masse musculaire mobilisée lors d'un exercice de marche, probablement plus importante comparé à un exercice sur vélo, permet une meilleure extraction musculaire de l' O_2 expliquant en partie la diminution plus importante de la PaO_2 (Poulain et al. 2003). Cependant, à ce jour aucune étude n'appuie cette hypothèse.

Rôle de la position du corps

La position du corps peut aussi influencer le rapport \dot{V}_A/Q et ainsi l'hypoxémie d'exercice. Henderson *et al.* (2013) ont montré que la gravité a un effet plus important sur les inadéquation du \dot{V}_A/Q en position debout qu'en position couchée au repos chez des sujets sains (Henderson et al. 2013). En position couchée, la ventilation alvéolaire et la perfusion sont plus homogènes dans les différentes parties des poumons qu'en position debout pouvant suggérer un meilleur ratio \dot{V}_A/Q (Henderson et al. 2013). Galy et al. (2005) supposent ainsi que la position du buste penché vers l'avant avec les mains agrippées sur le guidon de l'ergocycle pourrait améliorer l'homogénéité du rapport \dot{V}_A/Q et expliquer en partie la moindre hypoxémie des triathlètes sur ergocycle comparativement à la course (Galy et al. 2005). Chez les patients BPCO, il est peu probable que la position du corps soit un mécanisme impliqué dans les différences d'hypoxémie observées entre la marche et un exercice sur ergocycle car les

ergocycles utilisés dans le domaine médical sont différents de ceux des triathlètes, permettant aux patients de garder le buste droit.

ii. Marche vs. Stepper

Delourme *et al.* (2012) ont rapporté une diminution plus importante de la SpO₂ au TM6 comparé au TS6 de la deuxième à la sixième minute chez des patients atteints de diverses PID (Figure 12) (Delourme et al. 2012). Dans cette étude, 19% des patients PID désaturent ($\Delta\text{SpO}_2 > 4\%$) au TM6 mais pas au TS6 (Delourme et al. 2012). Les auteurs supposent que ces différences d'hypoxémie d'exercice s'expliquent par des différences de réponses ventilatoires aux deux tests, comme observées lors de la comparaison d'un test de marche et d'un test sur ergocycle (Delourme et al. 2012). Borel *et al.* (2010) ont comparé les adaptations cardioventilatoires lors d'un TM6 et d'un TS6 chez des patients BPCO (Borel et al. 2010). La $\dot{V}\text{O}_{2\text{pic}}$ était significativement inférieure au TS6 comparé au TM6 (TS6 : $14 \pm 4 \text{ mL.kg.min}^{-1}$, TM6 : $17 \pm 3 \text{ mL.kg.min}^{-1}$, $p < 0,01$), tandis que les moyennes de FC et de \dot{V}_E lors des 3 dernières minutes des tests n'étaient pas significativement différentes (Borel et al. 2010).

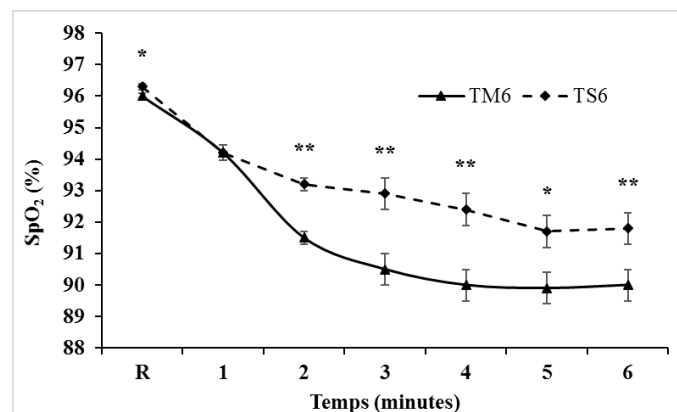


Figure 12 – Evolution de la saturation pulsée en O₂ (SpO₂) pendant un test de marche de 6 minutes (TM6) et d'un test de stepper de 6 minutes (TS6) chez des patients PID. Figure reproduite à partir de l'article de Delourme et al. (2012) (Delourme et al. 2012). * $p < 0,01$ et ** $p < 0,001$ entre TM6 et TS6.

Partie 3 : Réhabilitation respiratoire et PID

I. La réhabilitation respiratoire

i. Définition et généralités

1) Définition

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la réhabilitation respiratoire (RR) est un point essentiel et critique du parcours de soin des patients atteints de BPCO (Selleron et Billet 2013). Elle est définie comme étant « *un programme multidisciplinaire, qui vise l'amélioration des performances physiques et de la qualité de vie du patient. Elle nécessite un partage des informations et une coordination des professionnels. Les deux composantes essentielles sont le réentraînement à l'exercice et l'éducation thérapeutique* » (Selleron et Billet 2013). Les grandes instances internationale (ATS/ERS) définissent la RR comme : « *une intervention globale et individualisée, reposant sur une évaluation approfondie du patient, incluant, sans y être limitée, le réentraînement à l'effort, l'éducation, les changements de comportement visant à améliorer la santé globale, physique et psychologique des personnes atteintes de maladie respiratoire chronique et à promouvoir leur adhésion à long terme à des comportements adaptés à leur état de santé* » (Spruit et al. 2013). Celle-ci a été traduite en français par la Société de Pneumologie en Langue Française (SPLF) (Surpas et Stelianides 2015).

2) Prescription de la RR

La SPLF et les instances internationales (ATS/ERS/JRS/ALAT) recommandent la réalisation d'un programme de RR dans la majorité des cas de patients PII-f présentant une limitation à l'effort avec un handicap significatif (Raghu et al. 2011; Spruit et al. 2013; Cottin et al. 2013). Les programmes de RR induisent des améliorations significatives de la qualité de vie et/ou de la tolérance à l'effort que ce soit chez des patients PII-f peu sévères ne nécessitant pas une oxygénothérapie à l'effort (Ozalevli et al. 2007) ou chez des patients PII-f sévères en

attente d'une transplantation pulmonaire (Jastrzebski et al. 2013; Florian et al. 2013; Kenn et al. 2015). Ainsi, la RR peut être prescrite à l'ensemble des patients atteints de PII-f, mais également atteints de diverses pathologies respiratoires, quel que soit le niveau de sévérité.

Malgré les recommandations, seuls 5 à 10% des patients BPCO modérés à sévères participent à ces programmes (Alison et al. 2017). En France, sur une cohorte de 542 patients avec un diagnostic de BPCO recrutée entre 2001 et 2007, 10% seulement ont bénéficié d'un programme de RR (Jebrak 2010). Au Canada, le rapport entre les capacités d'accueil et la prévalence de la BPCO indique que seulement 1,2% des patients ont accès à un programme de RR et 60% des centres ont une liste d'attente en moyenne de 11 ± 9 semaines (Brooks et al. 2007). Le rapport capacités d'accueil / prévalence n'a pas été calculé en France, mais nous pouvons supposer que ce rapport est proche de ceux mesurés dans d'autres pays tels que la Nouvelle-Zélande, la Suède ou le Canada (0,7%, 0,2%, 1,2%, respectivement) (Desveaux et al. 2015). Il n'existe actuellement pas de données pour les PID. Sur 35 médecins traitants interrogés en France, 20% citent la RR dans les grands principes de traitements de la BPCO, et bien que 67% considèrent que sa prescription fasse partie de leurs compétences, seuls 20% des patients inscrits en RR ont été orientés par leur médecin traitant (Galera et al. 2017). Le principal frein à la prescription d'une RR pour les médecins traitant est le manque de connaissances des structures régionales proposant ces programmes (Galera et al. 2017). Ainsi, en France, comme dans la majorité des autres pays, la proportion de patients orientée vers des programmes de RR reste faible en rapport à la prévalence des maladies chroniques respiratoires.

3) Equipe pluridisciplinaire

La RR est supervisée par une équipe pluridisciplinaire, incluant des enseignants en activités physiques adaptées (APA), des kinésithérapeutes, des infirmiers, des psychologues, des diététiciens et des assistants de service social (Spruit et al. 2013). En Europe, les équipes sont constituées en moyenne de 6 membres contre 4 dans les structures nord-américaines

($p < 0,001$) (Spruit et al. 2014) (Tableau 6). La représentation de chaque profession est résumée dans le Tableau 6 (Spruit et al. 2014).

Tableau 6 – Représentation des professions dans les programmes de RR en Europe et en Amérique du nord.

Profession	Europe (n=188)	Amérique du nord (n=187)	P
Assistant de service social	43%	24%	<0,001
Diététicien	76%	94%	<0,001
Enseignant en APA	26%	63%	<0,001
Infirmier	68%	64%	NS
Kinésithérapeute	95%	17%	<0,001
Pneumologue	88%	62%	<0,001
Psychologue	54%	9%	<0,001

APA, activités physiques adaptées ; NS, non significatif. Les données sont tirées de l'étude de Spruit et al. (2014).

4) Structures de RR

La RR peut être réalisée en centre (hospitalisation complète ou hospitalisation de jour) ou au domicile du patient. Parmi 375 structures de RR interrogées dans 40 pays différents, 95% proposent des programmes de RR en centre (61% en hospitalisation complète, 10% en hospitalisation de jour et 24% proposent les deux modalités) contre 5% au domicile des patients (Spruit et al. 2014). Pour les patients, l'un des principaux freins à la réalisation d'un programme de RR concerne le lieu et le transport jusqu'au centre de RR (Keating et al. 2011). La moitié des patients BPCO rapporte ne pas pouvoir se déplacer de manière autonome jusqu'à la structure de RR pour diverses raisons (place de parking, pas de transports en commun, ne se sentent pas capable) (Taylor et al. 2007).

Dans une méta-analyse, Liu *et al.* (2014) rapportent qu'un programme de RR à domicile améliore la tolérance à l'effort, la qualité de vie et diminue la dyspnée des patients BPCO (Liu et al. 2014). A notre connaissance, aucune étude n'a comparé les effets d'une RR réalisée en centre et à domicile chez les patients PID. Aucune différence significative d'amélioration à

court terme de la tolérance à l'effort, de qualité de vie et de la dyspnée n'a été constatée entre ces deux modalités de prise en charge chez les patients BPCO (Vieira et al. 2010). La RR au domicile des patients semble ainsi être une alternative intéressante à la RR en centre (Vieira et al. 2010; Spruit et al. 2013; Alison et al. 2017), permettant de lutter contre les freins liés au transport et ainsi d'augmenter l'accès des patients à une prise en charge (Alison et al. 2017).

D'autres modalités de RR se développent avec les nouvelles technologies, et notamment la télé-réhabilitation (télé-RR). La télé-RR est l'utilisation des technologies de l'information et de la communication pour fournir des services de RR aux personnes à distance dans leur habitation ou dans d'autres environnements (Brennan et al. 2010). Comme pour la RR à domicile, la télé-RR permet d'augmenter l'accès des patients aux soins, notamment pour les patients vivants dans des zones rurales, loin des centres proposant des programmes de RR (Russell 2007; Zanaboni et al. 2017).

5) Durée et nombre de séances

En général, il est recommandé que les programmes de RR durent entre 6 et 12 semaines, incluant au minimum 12 séances supervisées, c'est-à-dire 2 à 3 séances supervisées par semaines (Nici et al. 2006; Bolton et al. 2013). Au-delà de 12 semaines de RR, les bénéfices tendent à se stabiliser (Spruit et al. 2013; Alison et al. 2017). Sur les 375 structures interrogées, la durée moyenne des programmes est de 9 semaines, comprenant 2,5 séances d'une durée moyenne de 90 minutes (Spruit et al. 2014). Parmi ces structures, 74% reçoivent des patients atteints de pathologies respiratoires restrictives incluant principalement des patients PID (Spruit et al. 2014). Chez des patients PID, la TDM6, la P_{max} développée à l'EFX et la dyspnée sont significativement améliorées après 12 semaines et 24 semaines de RR, mais aucune différence n'est reportée entre l'évaluation à 12 et 24 semaines (Salhi et al. 2010).

A notre connaissance, il existe 31 articles scientifiques mesurant l'impact d'un programme de réentraînement ou réhabilitation respiratoire chez des patients atteints de PID (incluant des patients PII-f). Parmi ces études, quatre (13%) proposent un programme de réentraînement seul (Jastrzebski et al. 2006, 2013; Holland et al. 2008; Ozalevli et al. 2007), et vingt-sept (87%) proposent un programme incluant une partie éducative en sus du réentraînement à l'effort (Naji et al. 2006; Nishiyama et al. 2008; Ferreira et al. 2009; Salhi et al. 2010; Rammaert et al. 2011; Swigris et al. 2011; Kozu et al. 2011a, 2011b; Holland et al. 2012; Huppmann et al. 2013; Kaymaz et al. 2013; Johnson-Warrington et al. 2013; Florian et al. 2013; Arizono et al. 2014; Jackson et al. 2014; Gaunard et al. 2014; Ryerson et al. 2014; Vainshelboim et al. 2014, 2016a, 2016b, 2017; Kenn et al. 2015; Keyser et al. 2015a, 2015b; Spielmanns et al. 2016; Sharp et al. 2017; Dowman et al. 2017). Les modalités (lieu, durée et nombre de séances) des différents programmes sont résumées dans le Tableau 7.

Tableau 7 – Synthèse des programmes de RR chez les patients atteints de PID.

Lieu	
Centre, n (%)	23 (74,5)
<i>HC</i> , n (%)	2 (9)
<i>HDJ</i> , n (%)	21 (91)
Domicile, n (%)	2 (6,5)
Combiné, n (%)	6 (19)
Durée des programmes	
<6 semaines, n (%)	3 (10)
6 à 9 semaines, n (%)	15 (48)
10 à 12 semaines, n (%)	12 (39)
>12 semaines, n (%)	1 (3)
Nombre de séances hebdomadaires	
NC, n (%)	1 (3)
2-3, n (%)	19 (61)
4-5, n (%)	6 (16)
>5, n (%)	5 (16)

Les données sont exprimées en nombre (pourcentage) d'étude parmi les 31 protocoles de réentraînement et réhabilitation respiratoires publiés chez les patients atteints de PID. *HC*, hospitalisation complète ; *HDJ*, hospitalisation de jour ; *NC*, données non communiquées, *PID*, pneumopathie interstitielle diffuses. Cette synthèse a été réalisée à partir des 31 études mentionnées dans le texte.

ii. Réentraînement à l'effort

Le réentraînement à l'effort est considéré comme la pierre angulaire de la RR (Nici et al. 2006; Spruit et al. 2013). C'est le meilleur moyen d'améliorer la fonction musculaire et la tolérance à l'effort des patients atteints de maladies respiratoires chroniques (Nici et al. 2006). Pour que celui-ci soit efficace, la charge d'entraînement doit être adaptée aux capacités, aux limitations de la personne et doit être supérieure aux charges rencontrées dans la vie quotidienne afin d'améliorer la capacité aérobie et la force musculaire (Spruit et al. 2013). De plus, elle doit augmenter à mesure que le patient progresse (Spruit et al. 2013). Le réentraînement à l'effort comprend essentiellement l'entraînement en endurance, le renforcement musculaire (ou travail musculaire en résistance), l'électrostimulation neuro-musculaire et l'entraînement des muscles respiratoires (Spruit et al. 2014).

1) Exercice d'endurance

Le travail d'endurance (ou « exercice aérobie ») est principalement réalisé sur ergocycle ou lors d'exercice de marche (Spruit et al. 2013). Il est recommandé de réaliser au minimum 20 à 30 minutes d'exercices d'endurance par séance (Spruit et al. 2013; Nici et al. 2006; Bolton et al. 2013; Holland et al. 2015), trois à cinq fois par semaine (Spruit et al. 2013).

Sur ergocycle, il est recommandé d'utiliser un niveau élevé d'intensité d'effort lors d'exercice continu, c'est-à-dire une charge supérieure à 60% de P_{max} (Nici et al. 2006; Bolton et al. 2013; Spruit et al. 2013). Cependant, pour certains patients, atteindre cette intensité ou cette durée d'exercice n'est pas réalisable. Dans cette situation, il est possible de diminuer l'intensité d'exercice, ou de fractionner l'exercice en plusieurs parties, entrecoupées soit de périodes de repos, soit de périodes d'exercice à très faible intensité (*intervalle-training*) (Nici et al. 2006; Bolton et al. 2013; Spruit et al. 2013). L'utilisation d'exercices continus ou d'exercices en intervalle-training au cours du réentraînement à l'effort chez les patients BPCO semblent induire des améliorations similaires (Zainuldin et al. 2011; Spruit et al. 2013). Il existe

peu de littérature comparant des modalités de réentraînement ou d'intensité chez les patients PID. Seules deux études indiquent qu'un entraînement à haute intensité, utilisant ou non de l'intervalle training est réalisable chez les patients PID, même sévères (Gloeckl et al. 2012; Nikoletou et al. 2016), sans pour autant montrer de différences de bénéfices avec un entraînement à intensité inférieure (Nikoletou et al. 2016).

A la marche, il n'existe pas de recommandations clairement établies concernant l'intensité d'effort. Chez les patients PID, plusieurs études proposent une vitesse de marche entre 60 et 80% de celle mesurée au TM6 (Tableau 8). En clinique, l'intensité de l'effort est souvent ajustée aux symptômes des patients. Une intensité d'effort comprise entre 4 et 6 sur l'échelle de dyspnée ou de fatigue (Borg 0-10) ou entre 12 et 14 sur l'échelle de perception de l'effort (Borg 6-20) est prodiguée (Spruit et al. 2013). Les différentes intensités d'effort utilisées pour le réentraînement à l'effort chez les patients PID sont résumées dans le Tableau 8.

Tableau 8 – Intensités du réentraînement à l’effort lors des exercices d’endurance chez les patients PID.

Ergocycle	<p>Pourcentage de la puissance maximale (P_{max}) mesurée à l’EFX :</p> <p>50% de P_{max} (Kozu et al. 2011a, 2011b; Kaymaz et al. 2013)</p> <p>60% de P_{max} (Jastrzebski et al. 2006; Salhi et al. 2010; Kenn et al. 2015)</p> <p>70% de P_{max} (Dowman et al. 2017)</p> <p>50-70% de P_{max} (Vainshelboim et al. 2014)</p> <p>80% de P_{max} (Nishiyama et al. 2008; Arizono et al. 2014)</p> <p>Utilisation de la fréquence cardiaque (FC) à l’EFX :</p> <p>75% de la FC_{max} mesurée à l’EFX (Jastrzebski et al. 2013)</p> <p>FC au seuil ventilatoire mesurée à l’EFX (Rammaert et al. 2011)</p>
Marche	<p>Pourcentage de la vitesse au TM6 :</p> <p>60% (Florian et al. 2013)</p> <p>75% (Salhi et al. 2010)</p> <p>80% (Holland et al. 2008, 2012; Nishiyama et al. 2008; Dowman et al. 2017)</p> <p>70-90% (Vainshelboim et al. 2014)</p> <p>Fréquence cardiaque :</p> <p>70-80% de la $FC_{réserve}$ (formule de Karvonen) (Keyser et al. 2015a, 2015b)</p>
Marche et ergocycle	<p>Utilisation de la fréquence cardiaque (FC) :</p> <p>60% de la FC_{max} théorique (Swigris et al. 2011)</p> <p>60 à 80% de la FC_{max} théorique (Jackson et al. 2014; Gaunaud et al. 2014)</p> <p>Ajustement via l’échelle de dyspnée et fatigue (Borg 0-10) :</p> <p><4 (Florian et al. 2013)</p> <p>entre 3 et 4 (Dowman et al. 2017)</p> <p>entre 3 et 6 (Vainshelboim et al. 2014; Ryerson et al. 2014)</p> <p>entre 4 et 6 (Salhi et al. 2010)</p> <p>Ajustement via l’échelle de perception de l’effort (Borg 6-20) :</p> <p>entre 12 et 14 (Dowman et al. 2017)</p>

EFX, évaluation fonctionnelle d’exercice ; PID, pneumopathie interstitielle diffuse ; TM6, test de marche de 6 minutes.

2) Renforcement musculaire

Il est recommandé de réaliser, en plus des exercices d'endurance, des exercices de renforcements musculaires des membres supérieurs et inférieurs pendant les programmes de RR (Nici et al. 2006; Bolton et al. 2013; Spruit et al. 2013). Les modalités de renforcement musculaire ne sont pas clairement établies chez les PID (Spruit et al. 2013). Certaines études se basent sur les recommandations de l'ACSM (*American College of Sport Medicine*), c'est-à-dire la réalisation d'une à trois série(s) de 8 à 12 répétitions à une charge comprise entre 60 et 70% de la 1RM (charge maximale pouvant être développée une seule fois) deux à trois fois par semaine (Barnard et al. 1999; American College of Sports Medicine 2009; Spruit et al. 2013). En clinique, différents outils peuvent être utilisés, tels que le poids du corps, des poids légers, des machines de musculation, des *elastiband* ou encore des exercices utilisant des objets de la vie quotidienne (exemple : chaise, bouteille d'eau).

L'électrostimulation musculaire peut aussi être utilisée pour améliorer les capacités musculaires des patients atteints d'une maladie respiratoire chronique sévère (Vivodtzev et al. 2006; Coquart et al. 2016).

Différents protocoles proposent un entraînement des muscles respiratoires dans le cadre des programmes de RR, notamment pour les patients atteints de BPCO montrant des capacités musculaires respiratoires maximales ($P_{I_{max}}$ et $P_{E_{max}}$) et d'endurance diminuées (Barreiro et Gea 2015). Combiné à un programme de réentraînement à l'effort, l'entraînement spécifique des muscles respiratoires améliorent la force maximale des muscles respiratoires chez les patients BPCO et tend à optimiser l'amélioration des capacités physiques des patients BPCO (Gosselink et al. 2011; Neves et al. 2014). A notre connaissance, chez les patients PII-f, seuls Arizono *et al.* (2014) ont intégré un entraînement spécifique des muscles inspiratoires dans leur programme de RR, comprenant deux séances hebdomadaires de renforcement des muscles inspiratoires (Arizono et al. 2014). Durant chaque séance, les patients respiration dans des

dispositifs d'entraînement (Treshold IMT®) durant 15min à 30% de leur $P_{I_{max}}$ (Arizono et al. 2014).

Le protocole de réentraînement à l'effort optimal n'est pas encore connu chez les patients PID car aucune étude n'a comparé différentes modalités de réentraînement dans cette population (Holland et al. 2015).

iii. L'éducation thérapeutique

Les symptômes, les limitations fonctionnelles et la diminution de la qualité de vie chez les patients atteints de maladies respiratoires chroniques ne sont pas seulement les conséquences des trouble physiologiques liés à la maladie mais dépendent également des capacités d'adaptation du patient à la maladie, à ses comorbidités et à ses traitements (Effing et al. 2012; Spruit et al. 2013). L'éducation thérapeutique (ETP) est définie comme « *une intervention structurée, souvent multi-dimensionnelle, avec des objectifs de motivation, d'engagement et de soutien des patients afin qu'ils adaptent leurs comportements de santé et développent des compétences dans l'auto-gestion de la maladie* » (Effing et al. 2016). Les objectifs de l'ETP sont de préserver et d'optimiser la santé physique, de réduire les symptômes et les altérations fonctionnelles, d'augmenter le bien-être social, émotionnel et la qualité de vie des patients en créant une alliance thérapeutique avec le patient et son entourage (Effing et al. 2016). Chaque programme d'ETP doit suivre un processus structuré, adaptatif et centré sur le patient (Figure 13).

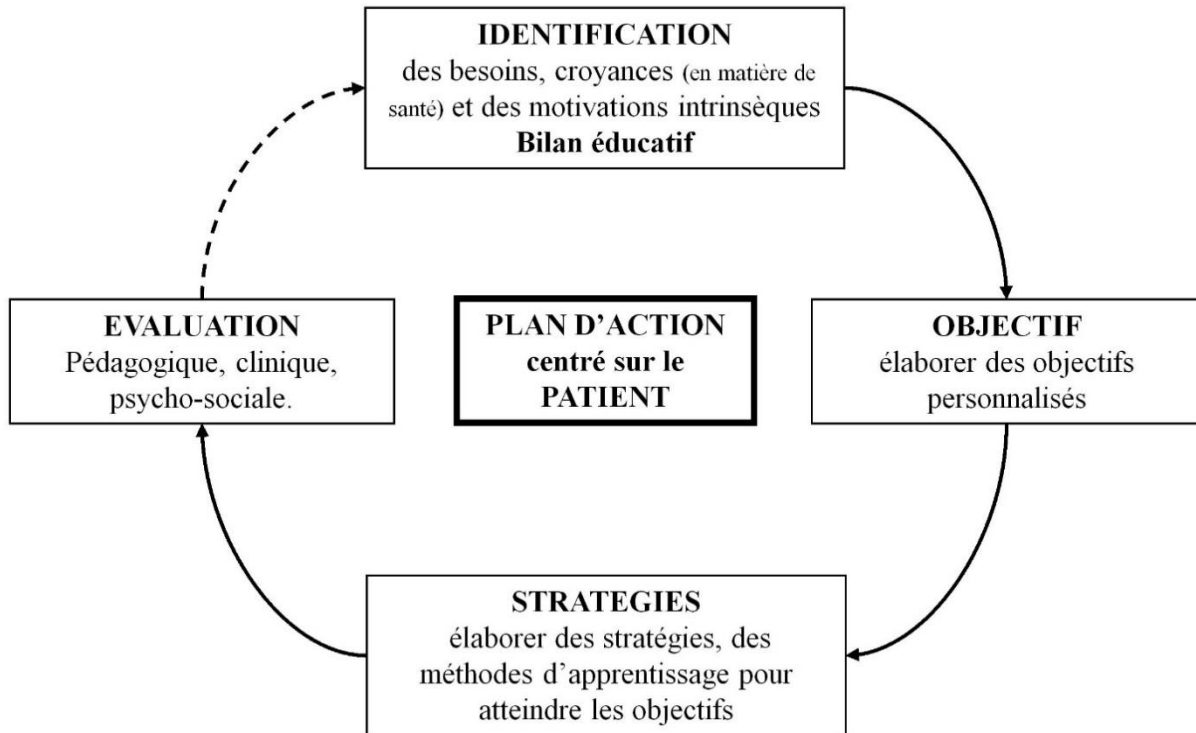


Figure 13 – Etapes de l'éducation thérapeutique du patient. Figure inspirée de la définition de l'ETP par Effing *et al.* (2016) et des supports réalisés par le Dr. Grosbois, Formation santé (2015).

Les « bons » comportements de santé comprennent, la pratique régulière des activités physiques, la compliance aux traitements (traitements médicamenteux, oxygénothérapie), l'arrêt des comportements addictifs (drogues, tabac, alcool) et une alimentation adaptée. Dans les cas de patients atteints de maladies respiratoires chroniques, les programmes d'ETP ont aussi pour objectif d'éduquer les patients à reconnaître, prévenir et gérer les périodes d'exacerbations, discriminer et s'adapter devant les différentes causes de l'essoufflement (déconditionnement, exacerbations) (Effing *et al.* 2012). Effing *et al.* (2012) proposent différents conseils pratiques pour favoriser les changements de comportement de santé chez les patients (Effing *et al.* 2012) (Tableau 9). Les besoins spécifiques des patients atteints de PII-f concernent notamment la gestion des principaux symptômes physiques (toux, insomnies, essoufflement), mais aussi psychologiques (dépression, anxiété) (Bajwah *et al.* 2013a). De plus, pour les patients atteints de PII-f, il est important de développer une communication efficace

sur la fin de vie, afin de répondre aux besoins d'information des patients et des aidants (famille, proches) (Bajwah et al. 2013b).

Tableau 9 - Conseils et exemples pratiques pour favoriser les changements de comportement de santé chez les patients.

Formuler les objectifs de traitement en objectifs concrets et pertinents par rapport à la situation personnelle du patient.	<i>Exemple : faire des activités physiques régulière pour pouvoir être capable d'amener ses petits-enfants à l'école à pied.</i>
Encourager les patients à expérimenter ces comportements adaptatifs dans la vie quotidienne pour améliorer la motivation et augmenter la probabilité que les nouveaux comportements adaptatifs soient adoptés et maintenus.	<i>Exemple : en plus des activités physiques réalisées en centre ou au domicile, encourager le patient à aller chercher le pain à pied plutôt que prendre la voiture.</i>
Stimuler le patient à prendre ses responsabilités pour sa santé en posant des questions au lieu de donner des conseils ou de résoudre le problème pour le patient.	<i>Exemple : utiliser la maïeutique et des questions ouvertes afin que ce soit le patient qui exprime l'idée du changement de comportement ou la résolution de problème.</i>
Mettre l'accent sur les effets positifs des comportements adaptatifs est plus efficace que de se concentrer sur les effets négatifs des comportements inadaptés.	<i>Exemple : « si j'ai bien compris, vous me dites que depuis que vous avez repris les activités physiques, vous vous sentez en meilleure forme lorsque vous faites du jardinage, comment l'expliquez-vous ? »</i>
L'auto-efficacité est un facteur puissant pour induire de nouveaux comportements. Les effets bénéfiques des comportements adaptatifs augmenteront à leur tour l'auto-efficacité.	<i>Exemple : « il y a quelques semaines, vous pensiez ne pas pouvoir monter un étage, et aujourd'hui vous pouvez monter deux étages. Que pouvons-nous faire pour maintenir ces acquis ? »</i>
Changer les connaissances est un moyen puissant de changer les émotions négatives et les comportements inadéquats. Faire avancer les connaissances et la motivation simultanément en s'appuyant sur les bénéfices des nouveaux comportements de santé.	<i>Exemple : expliquer ce qu'est l'activité physique, la spirale de déconditionnement, les symptômes... Il n'est pas nécessaire de tout expliquer au même moment, mais au contraire de s'adapter selon les besoins du patient.</i>

Ces conseils sont tirés de l'article de Effing *et al.* (2012)

iv. Place de l'oxygénothérapie

Dans un contexte d'hypoxémie fréquente chez les patients atteints de PID, la réhabilitation devrait être réalisée essentiellement dans des environnements où une assistance en O₂ est à disposition si nécessaire (Holland et al. 2015). L'utilisation d'une oxygénothérapie d'effort a pour objectif d'atteindre un niveau de SpO₂ dit *acceptable*, dont la valeur est variable

selon les études : c'est-à-dire une $SpO_2 \geq 85\%$ (Holland et al. 2008, 2012; Kozu et al. 2011a, 2011b; Johnson-Warrington et al. 2013; Keyser et al. 2015a), une $SpO_2 \geq 88\%$ (Ferreira et al. 2009; Jackson et al. 2014; Gaunaud et al. 2014; Vainshelboim et al. 2014, 2015, 2016, 2017; Dowman et al. 2017), une $SpO_2 \geq 90\%$ (Naji et al. 2006; Nishiyama et al. 2008; Rammaert et al. 2011; Swigris et al. 2011; Huppmann et al. 2013; Kenn et al. 2015; Keyser et al. 2015b; Spielmanns et al. 2016) ou une $SpO_2 \geq 92\%$ (Florian et al. 2013). Concernant les patients PID avec une désaturation sévère, les auteurs suggèrent d'utiliser une oxygénothérapie dans le but d'atteindre de plus hauts niveaux d'intensité d'effort pendant la RR, soit en diminuant les symptômes, soit en reculant l'arrêt de l'exercice (en raison d'un niveau de SpO_2 jugé trop faible par l'équipe de soin) (Holland et al. 2015).

La proportion de patients PID sous oxygénothérapie d'effort au cours des programmes de RR chez les patients PII est résumée dans le Tableau 10. Une méta-analyse rapporte une amélioration de la tolérance à l'effort (niveau de preuve faible) en faveur des BPCO sous O_2 uniquement pour les tests d'endurance sous-maximaux (Nonoyama et al. 2007). Chez les patients atteints de pathologies restrictives (dont 76% de PID et 61% de FPI), les améliorations de la tolérance à l'effort et de l'endurance semblent supérieures chez les patients recevant une oxygénothérapie, ce qui n'est pas le cas pour les améliorations de la dyspnée et de la qualité de vie similaires chez ceux recevant ou non de l' O_2 durant la RR (Naji et al. 2006). Ces résultats ont été controversés par Johnson-Warrington *et al.* (2013) qui observent davantage d'améliorations de l'endurance, de la dyspnée et de la qualité de vie chez les patients PID sans O_2 (Johnson-Warrington et al. 2013). Toutefois, dans leur étude, les patients sous oxygénothérapie étaient moins nombreux et avaient une DLCO significativement plus faible que les patients PID sans O_2 , influençant très probablement les résultats (Johnson-Warrington et al. 2013). Pour conclure, l'utilisation de l'oxygénothérapie d'effort pendant la RR est recommandée pour les patients hypoxémiques, et bien que d'autres études randomisées soient

nécessaires, il semblerait que l'oxygénothérapie ait un impact positif sur l'amélioration des capacités physiques post-RR aux tests d'effort sous-maximaux.

Tableau 10 – Proportion de patients sous oxygénothérapie de déambulation dans les différents protocoles de réhabilitation respiratoires publiés chez les patients atteints de PID.

% de patients sous oxygénothérapie de déambulation	Nombre d'études (%)
0 à 25%, n (%)	2 (9)
26 à 50%, n (%)	11 (50)
51 à 75%, n (%)	4 (18)
76 à 100%, n (%)	5 (23)

Parmi les 31 protocoles de réentraînement et réhabilitation respiratoire publiés chez les patients atteints de PID, 8 ne communiquent pas la proportion de patients sous oxygénothérapie et dans une étude l'oxygénothérapie est un critère d'exclusion. PID, pneumopathie interstitielle diffuse.

II. Effets de la réhabilitation respiratoire

Pour mesurer les effets à court terme de la RR sur la tolérance à l'effort, la qualité de vie, la dyspnée, l'anxiété-dépression et l'activité physique quotidienne des patients PII-f, différents outils sont utilisés (Tableau 11).

Tableau 11 – Utilisation des tests et questionnaires d'évaluation sur les 31 protocoles de réhabilitation respiratoires publiés chez les patients atteints de PID.

Paramètres mesurés pré et post-RR	Nombre d'études (%)
Capacités physiques	29 (94)
Test de marche de 6 minutes	25 (81)
Evaluation fonctionnelle d'exercice	9 (29)
Incremental shuttle walk test	5 (16)
Force quadriceps	4 (13)
Endurance shuttle walk test	3 (10)
Test d'endurance	3 (10)
Pressions inspiratoire et expiratoire (muscles respiratoires)	3 (10)
Test de step de 6 minutes	1 (3)
Timed up and go	1 (3)
Test de lever de chaise	2 (6)
Qualité de vie	24 (77)
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	12 (39)
Short Form 36 items (SF-36)	12 (39)
Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ)	3 (10)
Dyspnée	24 (77)
Medical Research Council	12 (39)
Echelle de Borg	11 (35)
CRDQ (composante dyspnée)	6 (19)
BDI ou BDI/TDI	5 (16)
UCSD SOBQ	3 (10)
Autres dimensions évaluées	
Anxiété/dépression	9 (29)
Activité physique quotidienne	5 (16)
Fatigue	2 (6)
Qualité du sommeil	1 (3)

BDI/TDI, Baseline Dyspnea Index/Transition Dyspnea Index ; CRDQ, Chronic Respiratory Disease Questionnaire ; PID, pneumopathies interstitielles diffuses ; RR, réhabilitation respiratoire ; UCSD SOBQ, University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire.

i. Sur les capacités ventilatoires

La grande majorité des études ne montrent pas d'évolution des capacités pulmonaires de repos (CPT, CVF et VEMS) ni de la DLCO à la suite d'un programme de RR chez des patients PID (Salhi et al. 2010) et FPI (Ozalevli et al. 2010; Rammaert et al. 2011; Kozu et al. 2011). Chez les patients PID, Huppmann *et al.* (2013) rapportent une faible augmentation de la CVF et du VEMS post-RR (CVF : $+1 \pm 0\%$ _{prédit} et VEMS : $+1 \pm 0\%$ _{prédit}) et Jastrzebski *et al.* (2013) rapportent une amélioration de la CVF de 9% post-RR (pré-RR : 44% _{prédit}, post-RR : 53% _{prédit}, $p < 0,05$) (Huppmann et al. 2013; Jastrzebski et al. 2013). Ces améliorations peuvent être expliquées par la diversité d'étiologie des PID dans ces études. Chez les patients FPI, une étude rapporte une différence d'évolution de la CVF ($\%$ _{prédit}) entre le groupe RR et le groupe contrôle (groupe RR : $3 \pm 8\%$ _{prédit}, groupe contrôle : $-3 \pm 8\%$ _{prédit}) sans que les traitements soient modifiés pendant la durée de l'étude (Vainshelboim et al. 2014). Ces résultats sont intéressants mais uniques, d'autant que les autres études contrôlées n'ont pas mesurés de différences post-RR entre groupe RR et groupe contrôle chez des patients FPI (Nishiyama et al. 2008; Arizono et al. 2014) et PID (Holland et al. 2008). De plus, les études montrant des différences de VEMS et/ou CVF post-RR rapportent de faibles variations en $\%$ _{prédit}, qui ne dépassent pas les 200mL ou de 15% _{prédit} considérées comme significatifs dans la littérature (variation des mesures spirométriques inter-essais) (Hankinson et Bang 1991; Pellegrino et al. 2005).

ii. Sur la tolérance à l'effort

1) Test incrémentaux

ISWT

Une étude contrôlée indique une évolution différente de l'ISWD entre un groupe RR et contrôle chez des patients FPI en faveur du groupe RR (groupe RR : +28m, groupe contrôle : -30m, Δ groupe : 58m, $p < 0,05$) (Arizono et al. 2014). A la suite du programme de RR, l'ISWD est amélioré de 30 à 51 m post-RR chez les patients PID (Naji et al. 2006; Kaymaz et al. 2013;

Johnson-Warrington et al. 2013; Sharp et al. 2017) et de 28m chez les patients FPI (Arizono et al. 2014). Seule une étude rapporte une tendance ($p=0,06$) pouvant être expliquée par le nombre moins important de patients (Kaymaz et al. 2013).

EFX incrémentale

Puissance maximale

Deux études randomisées indiquent une différence de ΔP_{\max} de 3,5 à 22 watts en faveur du groupe RR (Holland et al. 2008; Vainshelboim et al. 2014), cependant seule une tendance est mesurée dans l'étude de Holland *et al.* (2008) ($p=0,06$). L'ensemble des autres études constate une augmentation significative de la P_{\max} post-RR dans le groupe RR d'environ 40 watts chez les patients PID (Keyser et al. 2015a, 2015b) et variant de 6 à 15 watts chez les patients FPI (Arizono et al. 2014; Vainshelboim et al. 2014).

Consommation maximale d'O₂

Une méta-analyse se basant sur deux études contrôlées (Holland et al. 2008; Vainshelboim et al. 2014), ainsi qu'une autre étude contrôlée publiée ultérieurement (Arizono et al. 2014) rapportent une amélioration significative de la $\dot{V}O_{2\text{pic}}$ en faveur du groupe RR chez les patients PID et FPI (PID : $1,24\text{mL.kg.min}^{-1}$, $p=0,002$; FPI : $1,46\text{mL.kg.min}^{-1}$, $p=0,002$) (Dowman et al. 2014). Ces améliorations de la $\dot{V}O_{2\text{pic}}$ post-RR sont moins évidentes lorsque le groupe RR est étudié indépendamment, deux études rapportent une augmentation significative de la $\dot{V}O_{2\text{pic}}$ (Vainshelboim et al. 2014; Keyser et al. 2015b) et deux études n'observent pas de différences post-RR chez des patients PID (Arizono et al. 2014; Keyser et al. 2015a).

Réponse ventilatoires maximale

Deux études randomisées indiquent une différence de $\Delta \dot{V}_{\text{Epic}}$ de 5 à 12L en faveur du groupe RR vs. contrôle (Holland et al. 2008; Vainshelboim et al. 2014), bien que non significative dans une étude ($p=0,06$) (Holland et al. 2008). De plus, Vainshelboim *et al.* (2014) rapportent des différences de ΔV_{Tpic} (groupe RR : $+160\text{mL.min}^{-1}$; groupe contrôle : -

94mL.min⁻¹, Δgroupe : +255mL.min⁻¹, p<0,001) entre le groupe RR et contrôle sans modification de la fréquence respiratoire (p=0,63) (Vainshelboim et al. 2014). A l'inverse, Keyser *et al.* (2015) ne rapportent pas de différences significatives de \dot{V}_{Epic} , ni de pattern ventilatoire post-RR chez des patient FPI (Keyser et al. 2015a, 2015b).

Fréquence cardiaque

Dans l'ensemble des études, la FC_{pic} n'était pas significativement différente post-RR chez les patients PID (Keyser et al. 2015a, 2015b; Holland et al. 2008) et FPI (Vainshelboim et al. 2014).

2) Tests sous-maximaux

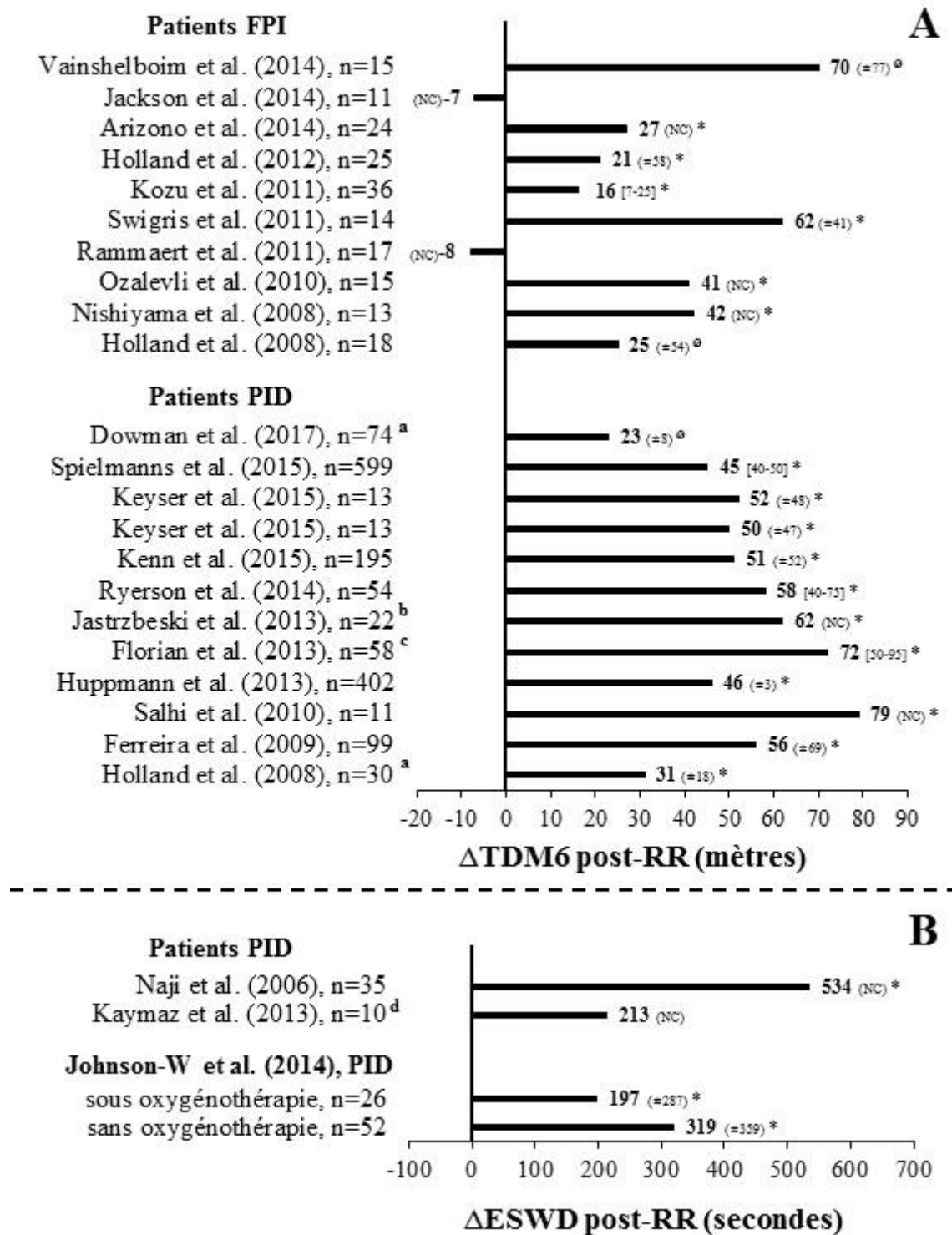
Test de marche de 6 minutes

Le TM6 est le test le plus couramment utilisé pour mesurer l'évolution de la tolérance à l'effort des patient PII post-RR (Tableau 11). Dans une méta-analyse, les auteurs mesurent un effet positif de la RR sur la TDM6 en faveur du groupe RR chez les patients PID (+44m [26-63], p<0,00001) et FPI (+36m [16-55], p<0,001) (Dowman et al. 2014) avec la majorité des études contrôlées (Tableau 12) ou non qui montrent une amélioration significative de la TDM6 post-RR chez les patients PID (Figure 14-A).

Tableau 12 – Evolution de la TDM6 dans les protocoles de RR contrôlés.

	RR/contrôle (n)	ΔTDM6 (m) Contrôles	ΔTDM6 (m) Groupe RR	Différence ΔTDM6 (m)
Patients FPI				
Nishiyama et al. (2008)	15/13	-4 (NC)	42 (NC) *	46 [8-84] #
Arizono et al. (2014)	26/27	-21 (NC)	27 (NC) *	48 (NC) #
Jackson et al. (2014)	14/11	-15 (NC)	-7 (NC)	8 (NC)
Vainshelboim et al. (2014)	16/18	-11 (±35) ^Ø	70 (±77) ^Ø	81 [39-124] #
Dowman et al (2017) ^a	32/29	2 (NC) ^Ø	33 (NC) ^Ø	31 [-5-66] #
Patients PID				
Holland et al. (2008) ^a	30/27	-4 (±12)	31 (±18) *	35 [6-64] #
Dowman et al (2017) ^a	74/68	2 (NC) ^Ø	27 (NC) ^Ø	25 [2-47] #

Valeurs données en moyenne (±écart-type) ou [intervalle de confiance 95%]. FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; NC, non communiqué ; PID, pneumopathie interstitielles diffuses ; TDM6, distance de marche au TM6. *p<0,05 entre pré-RR et post-RR, #p<0,05 entre groupe RR et contrôle, ^Øvaleur de significativité (p-value) non communiquée, ^avaleurs de ΔTDM6 pour le groupe contrôle et RR estimées à partir d'un graphique.



Plusieurs études ont mesuré la différence clinique minimale (MCID) au TM6 pour les patients PID (Holland et al. 2009) et FPI (Holland et al. 2009; Swigris et al. 2010; Du Bois et al. 2011; Nathan et al. 2015). La MCID correspond à la variation minimale entre deux évaluations qui peut être perçue comme importante, qu'elle soit positive ou négative, et qui conduirait un clinicien à envisager une modification de la thérapie du patient. Spielmanns *et al.* (2016) utilisent les termes de répondeurs et non-répondeurs pour définir les patients atteignant ou non le MCID au TM6 à la suite d'une RR (Spielmanns et al. 2016). Le pourcentage de patient répondeurs au TM6 post-RR varie entre 60 et 68% chez les patients PID et est proche de 40% chez les FPI (Tableau 13). Vainshelboim *et al.* (2014) rapportent une progression de la TDM6 ≥ 25 m chez 85% des FPI (Vainshelboim et al. 2014). Cette proportion plus importante comparée aux autres études chez les PID et FPI pourrait s'expliquer par le MCID choisi et le faible nombre de patient inclus (Tableau 13).

Tableau 13 – Proportion de patients PID et FPI atteignant la MCID au TDM6 post-RR.

Auteur (année), n	PID (%)	FPI (%)	MCID TDM6
Holland et al. (2012), n=25		40%	34m
Arizono et al. (2014), n=24		42%	34m
Vainshelboim et al. (2014), n=15		85%	25m
Ryerson et al. (2014), n=54	68%		28m
Kenn et al. (2015), n=195	66%		28m
Spielmanns et al. (2016), n=599	60%		30m

FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; MCID, différence clinique minimale ; PID, pneumopathie interstitielles diffuses ; TDM6, distance de marche au TM6.

Bien que les valeurs précédemment citées semblent indiquer des améliorations moindre de la TDM6 post-RR chez les patients FPI (Dowman et al. 2014), aucune différence significative de Δ TDM6 n'a été reportée avec les patients atteints d'autres PID (Holland et al. 2008; Holland et al. 2012; Ryerson et al. 2014). Seuls Dowman *et al.* (2017) ont récemment mesuré un Δ TDM6 post-RR plus importants chez les patients avec asbestoses, suivi par les FPI et les PID secondaires à une connectivite (Δ TDM6 : 68m, 31m, 3m, respectivement, $p < 0,006$)

(Dowman et al. 2017). Les différentes variables corrélées avec le Δ TDM6 sont résumée dans le Tableau 14. La présence d'une HTP (Huppmann et al. 2013) ou un score MRC important (Kozu et al. 2011b) sont aussi susceptibles d'impacter négativement l'évolution de la TDM6 chez les patients PID.

Tableau 14 – Paramètres corrélés aux évolutions de la TDM6 post-RR chez les patients PID.

Corrélations avec le Δ TDM6	r	P	Auteurs
Variable pré-RR			
TDM6 (m)	-0,28 à -0,49	<0,01	[1-4]
SpO ₂ nadir au TM6 (%)	0,43	<0,05	[5]
CVF (% _{prédit})	0,49	<0,05	[5]
Changement post-RR (Δ)			
Δ Score total SGRQ	-0,43 à -0,54	<0,05	[3,6-7]
Δ Force quadriceps	0,43	0,01	[8]
Δ CVF (% _{prédit})	0,72	0,002	[7]
$\Delta\dot{V}O_{2pic}$ à l'EFX (mL.kg.min ⁻¹)	0,53	0,04	[7]

CVF, capacité vitale forcée ; EFX, évaluation fonctionnelle d'exercice ; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire ; SpO_{2nadir}, saturation pulsée en O₂ minimale mesurée ; TDM6, distance de marche au TM6 ; $\dot{V}O_{2pic}$, consommation d'O₂ maximale mesurée. [1] Ferreira et al. 2009, [2] Huppmann et al. 2013, [3] Ryerson et al. 2014, [4] Dowman et al. 2017, [5] Holland et al. 2012, [6] Nishiyama et al. 2008, [7] Vainshelboim et al. 2014, [8] Kozu et al. 2011.

Les tests d'endurance

ESWT

L'ensemble des études rapportent une amélioration du temps d'endurance à l'ESWT à la suite d'un programme de RR chez des patients PID (Naji et al. 2006; Kaymaz et al. 2013; Johnson-Warrington et al. 2013) (Figure 14-B). Seule une étude rapporte une tendance malgré une amélioration moyenne de 213 secondes post-RR au test (Kaymaz et al. 2013) pouvant être expliquée par le nombre moins important de patients (Figure 14-B).

Temps d'endurance sur ergocycle

A la suite d'une programme de RR chez des patients FPI, trois études ont mesuré une amélioration du temps d'endurance à charge sous maximale, c'est à dire lors d'un test

d'endurance à 50 watts (pré-RR : $3,1 \pm 0,5$ min, post-RR : $5,0 \pm 1,0$ min, $p < 0,05$, Jackson et al. 2014), 75% (pré-RR : $7,4 \pm 9,1$ min, post-RR : $14,1 \pm 12,1$, $p < 0,01$, Rammaert et al. 2011) ou 80% de la P_{\max} (pré-RR : $5,7 \pm 3,1$ min, post-RR : $15,0 \pm 10,7$ min, $p < 0,01$, Arizono et al. 2014) mesurée à l'EFX.

Au test d'endurance à 50 watts, à la suite du programme de RR la $\dot{V}O_2$ n'est pas augmentée dans le groupe RR, tandis qu'elle diminue significativement dans le groupe contrôle (Jackson et al. 2014). Arizono *et al.* (2014) ont comparé l'évolution de la tolérance à l'effort de patients FPI post-RR à différents tests (TM6, ISWT, EFX, test d'endurance et force musculaire) (Arizono et al. 2014). Le temps d'endurance est la mesure montrant le plus d'améliorations à la suite d'un programme de RR chez les patients FPI (Figure 15) (Arizono et al. 2014). Des observations similaires ont été reportées chez les patients BPCO (Laviolette et al. 2008; Arizono et al. 2011).

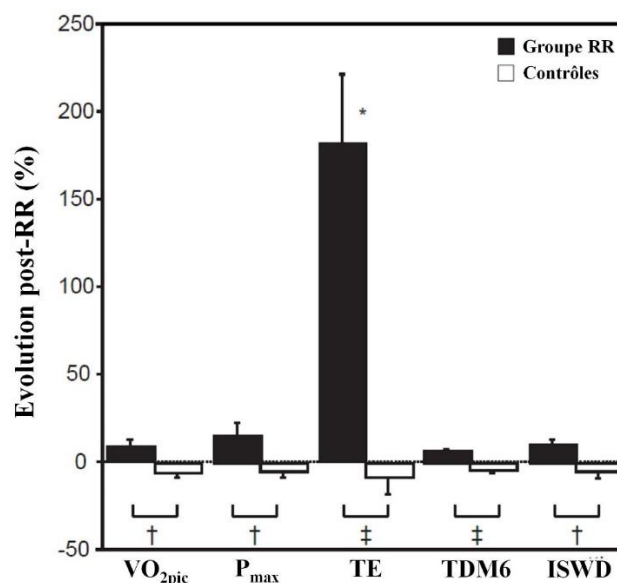


Figure 15 – Evolution des différentes mesures de tolérance à l'effort après une programme de RR chez des patients FPI d'après l'étude d'Arizono *et al.* (2014). FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; ISWD, incremental shuttle walk distance ; P_{\max} , puissance maximale mesurée lors d'un test incrémental sur vélo-ergocycle ; RR, réhabilitation respiratoire ; TDM6, distance de marche parcourue lors d'un test de 6 minutes ; TE, temps d'endurance à 80% de P_{\max} ; $\dot{V}O_{2pic}$, consommation maximale en O_2 mesurée lors d'un test incrémental sur vélo-ergocycle. * $p < 0,01$ avec toutes les autres mesures dans le groupe RR. † $p < 0,05$ et ‡ $p < 0,01$ entre groupe RR et contrôle.

Les améliorations du temps d'endurance sur ergocycle sont significativement corrélées aux variations du seuil anaérobie mesuré à l'EFX ($r=0,50$, $p<0,01$) (Arizono et al. 2014). Les auteurs supposent que le réentraînement à l'effort permet de diminuer l'implication de la filière anaérobie lactique et augmente les capacités oxydatives des muscles, contribuant ainsi à l'amélioration du temps d'endurance (Arizono et al. 2014). Les améliorations aux autres tests (TM6, ISWT, EFX, force quadriceps) ne sont pas corrélés avec l'amélioration du temps d'endurance (Arizono et al. 2014).

3) Force musculaire

Force des quadriceps

Quelques études ont constaté une augmentation de la force des quadriceps à la suite d'un programme de RR comprenant un programme de renforcement musculaire des membres inférieurs chez des patients FPI (Kozu et al. 2011a, 2011b; Arizono et al. 2014). Les patients FPI avec un score de dyspnée MRC (4 ou 5) ont une force des quadriceps pré-RR significativement plus faible et une amélioration moindre de la force des quadriceps post-RR comparé aux patients FPI avec un grade MRC de 2 ou 3 (Kozu et al. 2011b). Kozu *et al.* (2011a) rapportent également une corrélation entre l'évolution de la force des quadriceps et le Δ TDM6 chez les patients FPI et BPCO (Kozu et al. 2011a).

Une étude ne rapporte pas d'amélioration significative de la force des quadriceps chez 11 patients PID à la suite d'un programme de RR de 12 et 24 semaines (Salhi et al. 2010). Les différences de résultats entre l'étude de Salhi *et al.* (2010) et Arizono *et al.* (2014) pourraient s'expliquer par l'unité du moment de force utilisée (% $_{\text{prédit}}$ vs. $N \cdot m^{-1}$, respectivement), le nombre de sujet ($n=11$ vs. $n=24$, respectivement) et la position angulaire utilisée (60° vs. 90° , respectivement) (Salhi et al. 2010; Arizono et al. 2014). Une récente étude randomisée rapporte une tendance ($p=0,1$) envers une amélioration de la force des quadriceps post-RR en faveur du groupe RR chez des patients atteints de diverses PID (Dowman et al. 2017). Dans cette étude,

l'absence de significativité peut être expliquée par la proportion de patients atteints de connectivites (16%), plus susceptibles de souffrir de douleurs articulaires et musculaires limitant les améliorations post-RR (Dowman et al. 2017).

Force de préhension

La force de préhension semble augmentée à la suite d'un programme de RR comprenant du renforcement musculaire des membres supérieurs chez les patients FPI (Kozu et al. 2011a; Arizono et al. 2014). Le pic de force est augmenté de 3,3% post-RR dans l'étude de Kozu *et al.* (2011a) à 8,2% dans l'étude d'Arizono *et al.* (2014) (Kozu et al. 2011a; Arizono et al. 2014), qui observent parallèlement une diminution de 5% dans le groupe contrôle (Arizono et al. 2014).

Force des muscles respiratoires

Les études ayant mesuré l'impact de la RR sur la force des muscles respiratoires chez les patients FPI (Jackson et al. 2014; Arizono et al. 2014) et PID (Salhi et al. 2010) montrent des résultats contrastés. Une étude rapporte une amélioration significative de la $P_{I_{max}}$ et de la $P_{E_{max}}$ post-RR (Arizono et al. 2014), une étude montre une amélioration seulement de la $P_{I_{max}}$ (Jackson et al. 2014) et une dernière étude chez les patients PID ne mesure pas de différence significative de la $P_{I_{max}}$ ni de la $P_{E_{max}}$ post-RR (Salhi et al. 2010) (Tableau 15). Ces différences peuvent s'expliquer par des différences dans les programmes de RR. Seule l'étude mesurant une amélioration de la $P_{I_{max}}$ et de la $P_{E_{max}}$ post-RR (Arizono et al. 2014) intègre du renforcement des muscles respiratoires dans son programme de RR. Deux fois par semaine, les patients ont réalisé du renforcement des muscles inspiratoires en respirant dans des dispositifs d'entraînement (Treshold IMT®) durant 15min à 30% de leur $P_{I_{max}}$ (Arizono et al. 2014).

Tableau 15 – Evolution de la force des muscles respiratoires chez les PID et FPI à la suite d'un programme de RR.

	Pré-RR	Post-RR	Δ	p-value
Salhi et al. (2010), 11 PID				
P _I max, % prédit	43 (±18)	50 (±26)	7 (NC)	NS
P _E max, % prédit	33 (±16)	40 (±26)	7 (NC)	NS
Arizono et al. (2014), 24 FPI				
P _I max, cmH ₂ O	141 (±53)	156 (±55)	18 (NC)	<0,01
P _E max, cmH ₂ O	112 (±37)	129 (±46)	15 (NC)	<0,01
Jackson et al. (2014), 11 FPI				
P _I max, mmHg ^a	82 (±10)	99 (±8)	17 (NC)	<0,05
P _E max, mmHg	NC	NC	NC	NS

Valeurs données en moyenne (écart-type) ou [intervalle de confiance 95%]. FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; NC, données non communiquées dans l'article ; NS, non significatif ; PID, pneumopathie interstitielles diffuses ; RR, réhabilitation respiratoire. ^avaleurs estimées à partir d'un graphique.

iii. Sur la dyspnée

Le niveau de dyspnée des patients atteints de maladies respiratoires chroniques est quantifié à l'aide d'échelles, de questionnaires ou d'index. La dyspnée peut être évaluée dans différentes conditions, c'est à dire au repos, à l'effort pendant les activités de la vie quotidienne (marche, montée d'escalier, activité de loisirs...) ou encore à la fin d'un test d'effort. L'ensemble des outils utilisés chez les patients PID et FPI sont résumés dans le Tableau 11. Hormis l'échelle MRC et les échelles de perception, une version française a été validée uniquement pour le *Baseline Dyspnea Index / Transition Dyspnea Index* (BDI/TDI).

1) L'échelle MRC

L'échelle MRC est un outil simple à administrer permettant d'évaluer les effets de la dyspnée sur les activités de la vie quotidienne et notamment l'impact de la dyspnée sur la mobilité des patients (Bestall et al. 1999). Cette échelle comprend 5 grades scoré de 1 (essoufflé seulement pour des efforts intenses) à 5 (trop essoufflé pour sortir de la maison). Le score MRC est étroitement corrélé aux paramètres de sévérité des patients FPI (CVF, CPT, DLCO, PaO₂, score de fibrose au scanner) (Papiris et al. 2005; Manali et al. 2008).

Parmi les trois études randomisées et contrôlées ayant comparé l'évolution du score MRC à la suite d'un programme de RR, deux études notent une différence significative entre les groupes en faveur du groupe RR (Holland et al. 2008; Vainshelboim et al. 2014) et une étude mesure une tendance allant dans le même sens (Dowman et al. 2017) (Tableau 16). La majorité des études non contrôlées rapporte aussi une diminution du score MRC à la suite d'un programme de RR chez les patients FPI (Ozalevli et al. 2010; Kozu et al. 2011a) et PID (Jastrzebski et al. 2006; Kaymaz et al. 2013). Seule une étude n'observe pas de différence de score MRC post-RR (Rammaert et al. 2011) (Figure 16-A). Dans cette dernière étude de Rammaert *et al.* (2011), l'absence d'amélioration du score MRC pourrait s'expliquer par la population moins symptomatiques pré-RR que dans les autres études précédemment citées. L'évolution du score MRC post-RR ne semble pas différente entre les patients PID sous oxygénothérapie et les patients réentraînés en air ambiant (Johnson-Warrington et al. 2013).

Tableau 16 – Evolution de la dyspnée post-RR entre les groupes RR et contrôles.

	Δ Groupe Contrôles	Δ Groupe RR	Différence groupes
Score MRC			
Vainshelboim et al (2014) - FPI	0,4 ($\pm 0,7$) ^Ø	-0,7 ($\pm 0,8$) ^Ø	-1,1 [-1,5 à -0,5] [#]
Holland et al. (2008) ^a - PID	0,1 (NC) ^Ø	-0,6 (NC) ^Ø	-0,7 [-0,1 à -1,3] [#]
Dowman et al (2017) ^b - PID	NC ^Ø	NC ^Ø	-0,3 [-0,5 à 0]
CRDQ dyspnée			
Holland et al. (2008) ^a - PID	-0,1 (NC) ^Ø	3,0 (NC) ^Ø	3,1 [0,1 à 6,1] [#]
Dowman et al (2017) - PID	NC	NC	2,5 [0,6 à 4,3] [#]
UCSD SOBQ			
Dowman et al (2017) - PID	NC ^Ø	NC ^Ø	3,2 [-2,7 à 9,1]
BDI			
Nishiyama et al (2008) - FPI	-0,4 (NC)	0 (NC)	0,4 [-0,6 à 1,4]

Valeurs données en moyenne (écart-type) ou [intervalle de confiance 95%]. Une amélioration de la dyspnée est représentée par une augmentation du score CRDQ et une diminution pour le score MRC et UCSD SOBQ post-RR. CRDQ, Chronic Respiratory Disease Questionnaire ; FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; MRC, medical research council ; NC, non-communicué ; PID, pneumopathie interstitielle diffuse ; UCSD SOBQ, University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire. * $p < 0,05$ entre pré-RR et post-RR, [#] $p < 0,05$ entre groupe RR et contrôle, ^Øvaleur de significativité (p-value) non communiquée. ^avaleurs estimées à partir d'un graphique, ^bp-groupe=0,06.

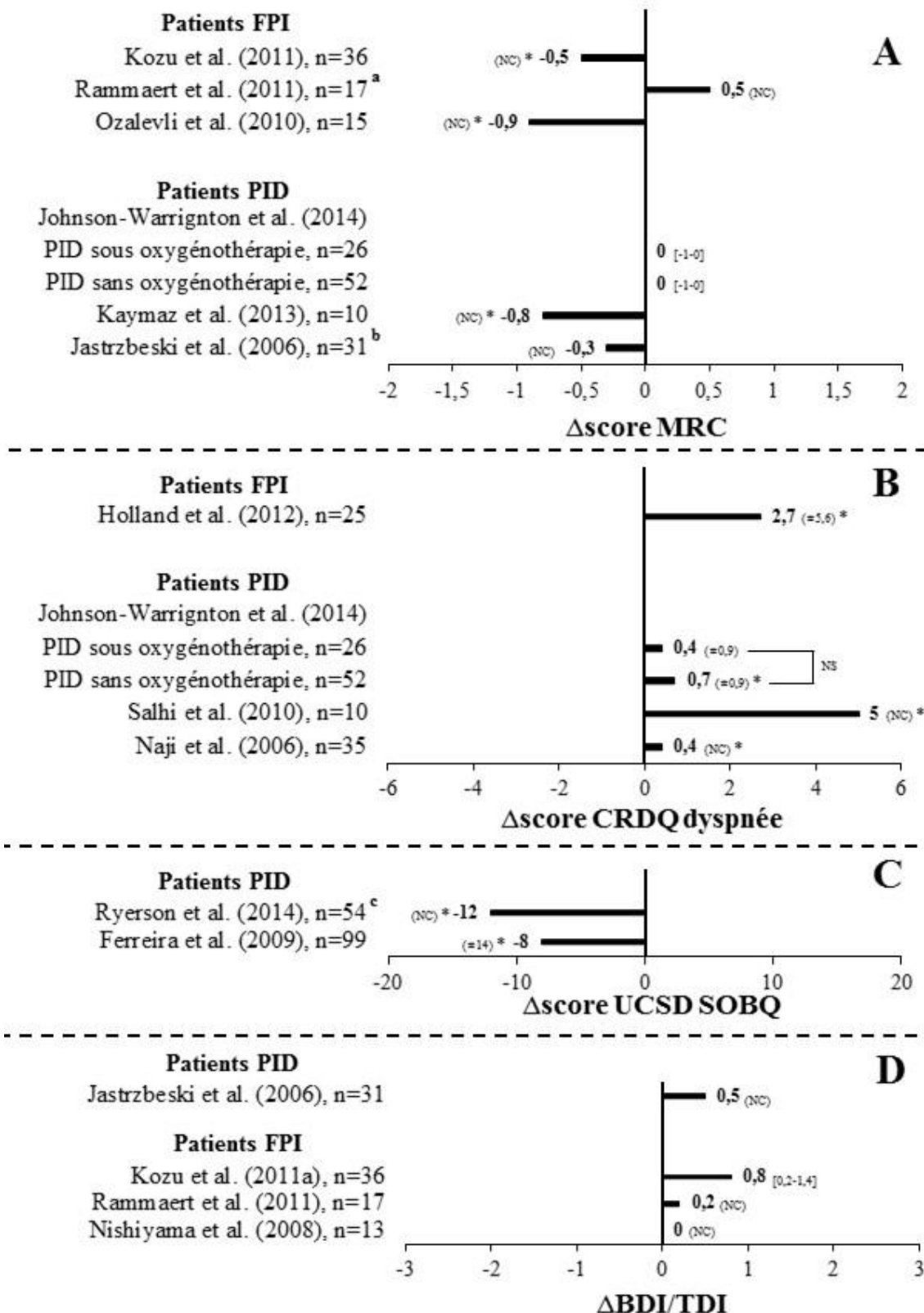


Figure 16 – Evolution du score de dyspnée au (A) MRC, (B) CRDQ, (C) UCSD SOBQ et (D) BDI/TDI post-RR chez des patients PID et FPI. Valeurs données en moyenne (ET) ou [IC 95%]. Une amélioration est représentée par une augmentation des scores CRDQ et BDI/TDI, et par une diminution des scores MRC et UCSD SOBQ. BDI/TDI, Baseline/Transition Dyspnea Index ; CRDQ, Chronic Respiratory Disease Questionnaire ; MRC, medical research council ; NC, non-communicué ; UCSD SOBQ, University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire. *p<0,05 entre pré et post-RR. ^acomparaison des médianes post et pré-RR, ^bp=0,06, ^cvaleur estimée à partir d'un graphique.

2) Les questionnaires de dyspnée

Chez les PID, pour mesurer l'évolution de la dyspnée post-RR, les auteurs ont principalement utilisé la dimension dyspnée du questionnaire *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRDQ) ou le questionnaire *University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire* (UCSD SOBQ). Ce sont tous deux des questionnaires auto-administrés.

Le CRDQ comprend 20 items dans quatre dimensions dont la dyspnée (CRDQ-Dys) comprenant 5 items. Pour chaque item, les patients évaluent leur expérience sur une échelle allant de 1 (déficience maximale) à 7 (sans altération) (Schünemann et al. 2005). Le MCID au CRDQ est estimé à 0,5 par item, c'est-à-dire 2,5pts pour le score CRDQ-Dys (Jaeschke et al. 1989; Schünemann et al. 2005). Le questionnaire UCSD SOBQ indique l'intensité de la dyspnée ressentie sur une échelle allant de 0 à 5 pour 21 activités de la vie quotidienne associées à différents niveaux d'effort (Eakin et al. 1998). De plus, 3 autres échelles mesurent les limitations et les appréhensions liées à la dyspnée. Le score total peut varier de 0 (pas de dyspnée) à 120 (dyspnée très importante) (Eakin et al. 1998). Le MCID pour le score total au UCSD SOBQ est défini à 5pts (Andrew L. Ries 2005).

Les études contrôlées montrent une amélioration post-RR de la dyspnée au score CRDQ-Dys en faveur du groupe RR (Holland et al. 2008; Dowman et al. 2017) (Tableau 16). A l'inverse, Dowman *et al.* (2017) ne rapportent pas de différences significatives d'évolution du score UCSD SOBQ (Dowman et al. 2017) (Tableau 16). Ces résultats sont surprenants, d'autant que dans cette même étude, les patients PID montrent une amélioration de la dyspnée au score CRDQ-Dys (Dowman et al. 2017) (Tableau 16). Dans les études non contrôlées, les scores au CRDQ-Dys (Naji et al. 2006; Salhi et al. 2010; Holland et al. 2012) et UCSD SOBQ (Ferreira et al. 2009; Ryerson et al. 2014) sont améliorés post-RR (Ferreira et al. 2009; Ryerson et al. 2014) (Figure 16-B et 16-C). Au CRDQ-Dys, le MCID est atteint chez 59 à 73% des patients PID selon la durée de la RR (Salhi et al. 2010; Holland et al. 2012) et chez 59% des

patients FPI (Holland et al. 2012). Les améliorations de la dyspnée ne sont pas différentes entre les patients FPI et les patients atteints d'autres PID (Holland et al. 2012). Le score CRDQ-Dys pré-RR est négativement corrélé au Δ CRDQ-Dys chez les patients PID ($r=-0,35$, $p<0,05$) (Dowman et al. 2017). Au questionnaire UCSD SOBQ, 59 à 65% des patients PID atteignent le MCID (Ferreira et al. 2009; Ryerson et al. 2014).

3) BDI / TDI

Le BDI/TDI est une échelle composée de deux questionnaires permettant d'évaluer la dyspnée en lien avec les activités de la vie quotidienne (Mahler et Witek 2005; Laurendeau et al. 2009). Le BDI est le questionnaire de référence et le TDI le questionnaire permettant d'évaluer l'évolution de la dyspnée dans le temps, c'est le questionnaire de suivi. Le BDI/TDI étudie trois composantes de la dyspnée : le niveau du handicap fonctionnel engendré par l'essoufflement, l'importance des tâches accomplies et l'amplitude de l'effort déclenchant la dyspnée (Laurendeau et al. 2009). Au BDI, pour chacune de ces composantes, un score de 0 (gêne maximale) à 4 (aucune gêne) est donné, pour un score total variant de 0 à 12. Au TDI, pour chacune des composantes précédemment citées, l'évolution de la dyspnée est évaluée entre -3 (détérioration importante) et +3 (amélioration importante), les scores additionnés donnent un score total variant de -9 à +9 (Laurendeau et al. 2009). Contrairement aux questionnaires CRDQ et UCSD SOBQ, une version française du BDI/TDI a été validée chez les patients BPCO (Laurendeau et al. 2009) avec un MCID recommandé de 1pt pour le TDI (Mahler et Witek 2005).

Les différentes études (contrôlées ou non) ayant utilisé le BDI/TDI pour évaluer l'impact d'un programme de RR chez des patients PID et FPI n'ont pas reporté d'amélioration significative post-RR (Jastrzebski et al. 2006; Nishiyama et al. 2008; Rammaert et al. 2011; Kozu et al. 2011a) (Figure 16-D). Dans les études n'ayant pas mesuré d'amélioration de la dyspnée en utilisant le BDI/TDI, les auteurs rapportent une diminution post-RR de la dyspnée

de repos (Jastrzebski et al. 2006), ou de fin d'un test d'effort (Rammaert et al. 2011) en utilisant une échelle de Borg modifiée (0-10) ou au score MRC (Jastrzebski et al. 2006; Kozu et al. 2011a) (Figure 16).

L'évolution du score au TDI est significativement moins importante chez les patients FPI que chez les patients BPCO post-RR (FPI : +0,8 [IC 95%, 0,2-1,4], BPCO : +1,8 [1,4-2,2], $p=0,04$) (Kozu et al. 2011a). De plus, les patients FPI avec un grade MRC de 4 ou 5 montrent une détérioration de la dyspnée post-RR avec une évolution du score TDI significativement différente des patients FPI avec un grade MRC de 2 (Kozu et al. 2011b) (Figure 16-D). Il est ainsi possible que les patients avec une dyspnée initiale importante n'améliorent pas le score au BDI/TDI à la suite d'un programme de RR, du fait des limitations à l'effort importantes les empêchant d'augmenter leurs activités, la durée et l'intensité des efforts.

4) Les échelles de Borg et EVA

Les échelles de Borg modifiée et visuelles analogiques (EVA) sont notées de 0 à 10 (Borg 1982; Aitken 1969). Celle de Borg est graduée de 0 à 10 tandis que l'EVA ne montre au patient qu'une ligne horizontale, en général de 10 cm, dont les extrémités sont 0 et 10. La différence entre ces deux échelles est que le patient entoure un score qui reflète sa dyspnée, avec le Borg, tandis qu'avec l'EVA, il place une croix sur la ligne horizontale. Cette dernière permet de s'affranchir du possible souvenir du score précédent.

La perception de la dyspnée à la fin des tests d'effort est rarement diminuée post-RR chez les patients PID (Keyser et al. 2015a; Huppmann et al. 2013; Jastrzebski et al. 2013) et FPI (Rammaert et al. 2011; Jackson et al. 2014), seules deux études rapportent une diminution de score de dyspnée (Borg 0-10) à la fin du TM6 (Ozalevli et al. 2010; Florian et al. 2013). Dans la majorité des études, la performance post RR aux différents tests d'effort était améliorée ; ainsi l'augmentation de l'intensité de l'effort post-RR pourrait expliquer la variabilité des résultats.

iv. Sur la qualité de vie

La qualité de vie est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme « *la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de sa culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large, influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement* ».

A la suite des programmes de RR, la majorité des études rapporte une amélioration de la qualité de vie chez les patients PID et FPI dans au moins une composante des différents questionnaires utilisés. Cependant, il semblerait que ces bénéfices soient moins importants chez les patients FPI.

1) Short Form 36 items

Le *Short Form 36 items* (SF-36) comprend une dimension physique et une dimension mentale divisées en 4 composantes chacune (Ware and Sherbourne 1992; Leplège et al. 1998). Chaque composante peut être évaluée séparément en calculant la moyenne de chaque item. Chaque dimension, composante et item possède un score variant de 0 (faible qualité de vie) à 100 (excellente qualité de vie) (Ware and Sherbourne 1992; Leplège et al. 1998).

Dans la seule étude contrôlée ayant utilisé cet outil, seule l'évolution de la composante vitalité évolue différemment entre les groupe de patients PID, en faveur du groupe RR (Holland et al. 2008). A la suite d'un programme de RR, les patients PID montrent une amélioration de la qualité de vie dans au moins une composante de la dimension physique et une composante de la dimension mentale (Jastrzebski et al. 2006; Huppmann et al. 2013; Florian et al. 2013; Jastrzebski et al. 2013; Kenn et al. 2015; Spielmanns et al. 2016). Toutefois, la dimension physique globale n'est pas forcément améliorée post-RR (Kenn et al. 2015). Pour les patients

FPI, seules 50% des études rapporte une amélioration significative dans au moins une composante de la dimension physique (Ozalevli et al. 2010; Rammaert et al. 2011) et 25% dans une composante de la dimension mentale (Ozalevli et al. 2010). Notons que les études reportant une amélioration de la qualité de vie au SF-36 post-RR chez ces patients sont celles où les programmes sont réalisés au domicile des patients (Ozalevli et al. 2010; Rammaert et al. 2011). Spielmanns *et al.* (2016) rapportent qu'un score important au SF-36 pré-RR est associé à une amélioration importante post-RR chez les patients PID et BPCO (Spielmanns et al. 2016).

2) St. George's Respiratory Questionnaire

Le *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) est un questionnaire de qualité de vie mesurant les atteintes liées à la santé chez les patients atteints de maladies respiratoires (Jones et al. 1991), avec une version spécifique pour les patients FPI : le SGRQ-I (Yorke et al. 2010). Il comprend 3 composantes ; la composante *symptôme* évalue les effets des symptômes respiratoires, leur fréquence et leur sévérité, la composante *activité* s'intéresse aux activités qui provoquent et/ou sont limitées par l'essoufflement et la composante *impact* évalue les perturbations liées au fonctionnement social et psychologique induite par la maladie (Jones et al. 1991). Le score total varie de 100 (faible qualité de vie) à 0 (excellente qualité de vie) (Jones et al. 1991).

Dans des populations de PID variées, des améliorations de la qualité de vie post-RR sont visibles au moins une des composante du SGRQ (Jastrzebski et al. 2006; Naji et al. 2006; Kaymaz et al. 2013; Ryerson et al. 2014), avec 51% des patients qui atteignent le MCID de 5 points (Ryerson et al. 2014). Dowman *et al.* (2017) montrent que l'amélioration de la qualité de vie dans la composante symptôme est significativement plus faible post-RR chez les patients FPI en comparaison aux autres groupes de PID (connectivites et asbestoses) (Dowman et al. 2017). Il est probable que l'évolution souvent plus rapide de la maladie et des symptômes chez les patients atteints de FPI explique en partie ces résultats. Dans des groupes FPI, il est ainsi

fréquent de ne pas observer de modifications du score de SGRQ post-RR (Rammaert et al. 2011; Gaunaud et al. 2014), tandis qu'une diminution est observée dans les groupes contrôles (composante symptôme) (Nishiyama et al. 2008; Gaunaud et al. 2014; Vainshelboim et al. 2014) (Tableau 17).

Tableau 17– Evolution des scores de qualité de vie au St. George's Respiratory Questionnaire entre les groupes de patients PID et FPI ayant suivi un programme de RR et les groupes contrôles.

	Δ Groupe Contrôles	Δ Groupe RR	Différence groupes
<u>Patients FPI :</u>			
Nishiyama et al. (2008)			
Symptômes	+3pts (NC) ^Ø	-3pts (NC) ^Ø	-6pts [-19 à -7]
Activités	+4pts (NC) ^Ø	-2pts (NC) ^Ø	-6pts [-15 à -3]
Impact	+3pts (NC) ^Ø	-3pts (NC) ^Ø	-6pts [-13 à 0]
Score total	+3pts (NC) ^Ø	-3pts (NC) ^Ø	-6pts [-12 à -1] [#]
Gaunaud et al. (2014)			
Symptômes	+16pts [7 à 24] [*]	-9pts [-24 à 6]	-25pts (NC) [*]
Activités	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)
Impact	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)
Score total	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)
Vainshelboim et al. (2014)			
Symptômes	+9pts (\pm 15) ^Ø	-15pts (\pm 23) ^Ø	-24pts [-37 à -10] [#]
Activités	0pt (\pm 1) ^Ø	-1pt (\pm 3) ^Ø	-1pt [-3 à 0]
Impact	+3pts (\pm 4) ^Ø	-8pt (\pm 5) ^Ø	-10pts [-14 à -7] [#]
Score total	+3pts (\pm 4) ^Ø	-7pts (\pm 7) ^Ø	-10pts [-13 à -6] [#]
<u>Patients PID :</u>			
Dowman et al (2017)			
Symptômes	NC (NC) ^Ø	NC (NC) ^Ø	-9pts [-15 à -3] [#]
Activités	NC (NC) ^Ø	NC (NC) ^Ø	-6pts [-11 à 0] [#]
Impact	NC (NC) ^Ø	NC (NC) ^Ø	-6pts [-11 à -1]
Score total	NC (NC) ^Ø	NC (NC) ^Ø	-6pts [-10 à -2] [#]

Valeurs données en moyenne (écart-type) ou [intervalle de confiance 95%]. Une amélioration de la qualité de vie est représentée par une diminution du score post-RR. FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; NC, non-communicué ; PID, pneumopathie interstitielle diffuse. * $p < 0,05$ entre pré-RR et post-RR, # $p < 0,05$ entre groupe RR et contrôle, ^Øvaleur de significativité (p-value) non communiquée. ^avaleurs estimées à partir d'un graphique.

3) Chronic Respiratory Disease Questionnaire

Le *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRDQ) comprend quatre composantes : la fatigue, la fonction émotionnelle, la maîtrise et la dyspnée déjà précédemment évoquée (Schünemann et al. 2005).

Dowman *et al.* (2017) ont observé une évolution significativement différente des 4 composantes du CRDQ entre le groupe RR et le groupe contrôle chez des patients PID en faveur du groupe RR, sans mesurer de différences d'évolution entre les sous-groupe de PID (FPI, connectivites et asbestoses) (Dowman et al. 2017). Sharp *et al.* (2017) rapportent que 49% des patients PID atteignent le MCID de 10 points post-RR (Sharp et al. 2017). Johnson-Warrington *et al.* (2013) mesurent une amélioration de la qualité de vie post-RR dans les quatre composantes du CRDQ chez les patients PID ne nécessitant pas d'oxygénothérapie, tandis que chez les patients sous oxygénothérapie aucune différence significative n'a été mesurée (Johnson-Warrington et al. 2013).

v. Sur l'anxiété-dépression

Le questionnaire *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD) est le plus utilisé pour mesurer l'anxiété et la dépression chez les patients PID. Celui-ci est composé de 14 items, sept pour la dimension anxiété (HAD-a) et sept pour la dimension dépression (HAD-d) (Zigmond et Snaith 1983). Chaque dimension est évaluée séparément. Un score inférieur à 8 indique une absence de symptôme, un score de 8 à 10 la présence possible d'un symptôme d'anxiété ou de dépression et un score supérieur ou égal à 11 indique la présence d'un symptôme d'anxiété ou de dépression (Zigmond et Snaith 1983). La proportion de patients FPI avec un score supérieur ou égal à 11 est de 14% pour l'HAD-a et de 11% pour l'HAD-d (Glaspole et al. 2017).

Dowman *et al.* (2017) ne mesurent pas de différences d'évolution des scores HAD-a et HAD-d entre le groupe RR et contrôle chez des patients PID, bien qu'une tendance en faveur

du groupe RR soit mesurée concernant l'évolution du score HAD-a (Dowman et al. 2017). Une seule étude rapporte une amélioration des scores HAD-a et HAD-d post-RR chez des patients PID (Kaymaz et al. 2013), tandis que toutes les autres n'observent pas de changements que ce soit chez des patients PID (Sharp et al. 2017), FPI (Rammaert et al. 2011), et avec ou sans oxygénothérapie d'effort (Johnson-Warrington et al. 2013). Plusieurs auteurs expliquent l'absence d'amélioration des scores HAD-a et HAD-d par les faibles score pré-RR (Sharp et al. 2017) et par la faible proportion de patients avec un score HAD-a ou HAD-d supérieur ou égal à 11 (16% et 8%, respectivement) (Dowman et al. 2017). Ainsi, les scores pré-RR sont plus élevés dans l'étude montrant des améliorations post-RR (Kaymaz et al. 2013) que dans les autres études (Rammaert et al. 2011; Johnson-Warrington et al. 2013; Sharp et al. 2017).

Certaines études ont utilisé d'autres questionnaires. Swigris et al. (2011) n'observent pas non plus d'évolution du score d'anxiété au *General Anxiety Disorder 7* post-RR chez des patients FPI (Swigris et al. 2011). En revanche, deux études utilisant les *Geriatric Depression Scale* ou *Center for Epidemiologic Studies-Depression* montrent une amélioration significative du score de dépression post-RR chez des patients PID (Ferreira et al. 2009; Ryerson et al. 2014).

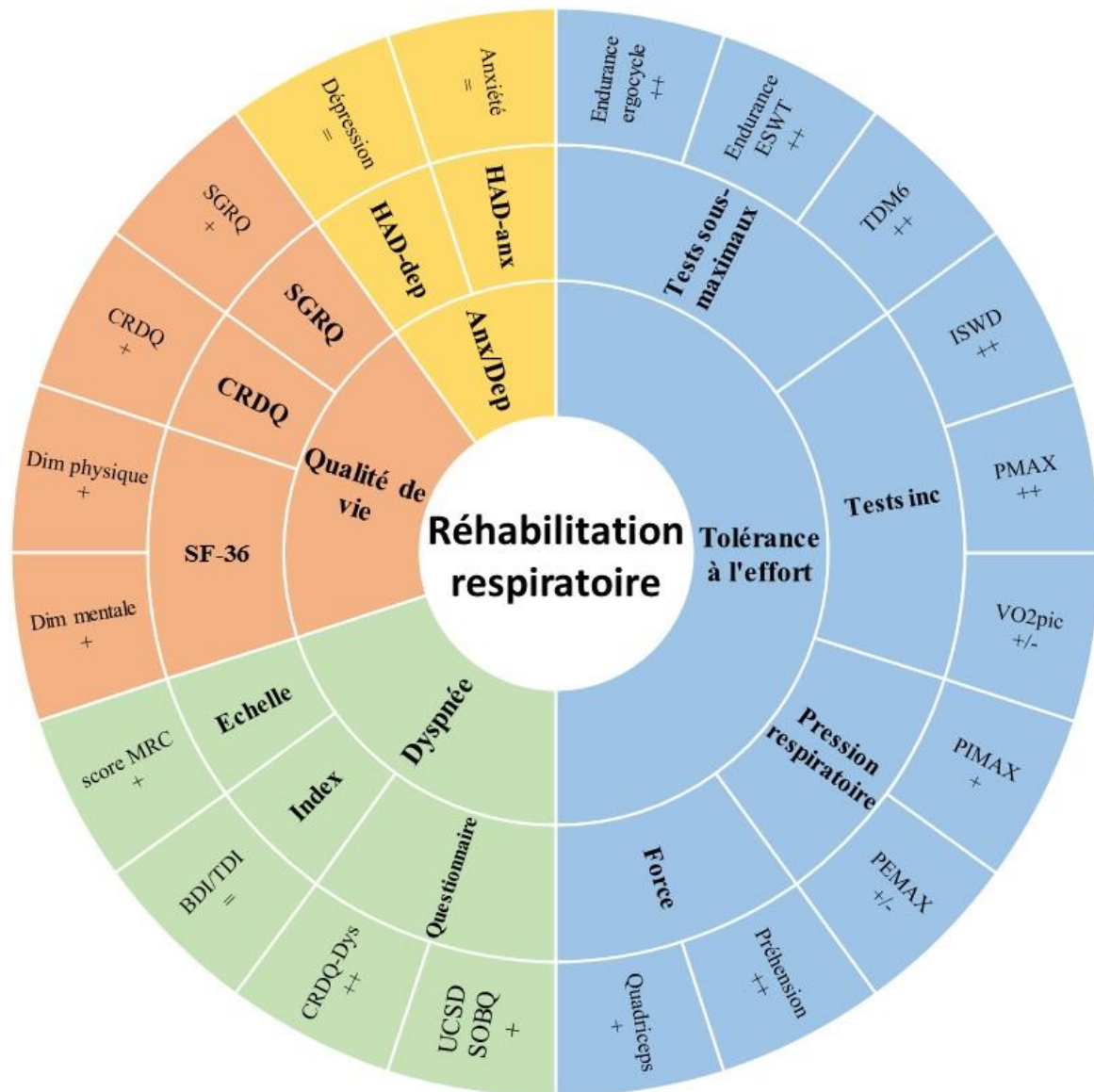


Figure 17 – Synthèse des effets de la RR sur les patients PID. BDI/TDI, Baseline Dyspnea Index/Transition Dyspnea Index ; CRDQ, Chronic Respiratory Disease Questionnaire ; ESWT, endurance shuttle walk test ; ISWT, incremental shuttle walk test ; MRC, medical research council ; PID, pneumopathies interstitielles diffuses ; P_{EMAX}, pression expiratoire maximale ; P_{IMAX}, pression inspiratoire maximale ; P_{MAX}, puissance maximale ; RR, réhabilitation respiratoire ; SF-36, Short Form 36 items ; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire ; TDM6, distance de marche parcourue au TM6 ; UCSD SOBQ, University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire ; $\dot{V}O_{2pic}$, consommation maximale d'O₂ mesurée. (=) moins de 40%, (+/-) 40 à 59%, (+) 60 à 79% et (++) plus de 80% des études contrôlées ou non rapportaient une différence entre pré et post-RR chez des patients PID.

III. Les effets à moyen et long terme

A la suite des programmes de RR, les patients sont laissés en autonomie, avec pour recommandation de pratiquer régulièrement des activités physiques. Plusieurs études ont évalué l'évolution des capacités physiques, de la qualité de vie et des symptômes plusieurs mois après la fin du programme de RR chez les patients PID et FPI (Tableau 18).

Tableau 18 – Etudes mesurant les évolutions plusieurs mois post-RR chez les patients PID.

Etudes	Mois post-RR	Contrôlée / Non	PID / FPI, n
Gaunard et al. (2014)	3	Contrôlée	FPI, 11/10 ^a
Holland et al. (2008)	4	Contrôlée	PID, 25/21 ^a
Kozu et al. (2011a)	6	Non contrôlée	FPI, 30
Holland et al. (2012)	6	Non contrôlée	PID, 41
Ryerson et al. (2014)	6	Non contrôlée	PID, 39
Sharp et al. (2017)	6	Non contrôlée	PID, 52
Dowman et al. (2017)	6	Contrôlée	PID, 66/60 ^a
Vainshelboim et al. (2015)	8	Contrôlée	FPI, 14/14 ^a

FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; PID, pneumopathie interstitielle diffuse ; RR, réhabilitation respiratoire. ^agroupe RR/contrôles.

i. Sur la fonction respiratoire

Les différents auteurs rapportent une évolution similaire des fonctions respiratoires entre les groupe RR et contrôle de 4 à 8 mois post-RR chez des patients PID et FPI (Holland et al. 2008; Vainshelboim et al. 2015; Dowman et al. 2017). Ainsi, la RR n'impacte pas l'évolution des capacités respiratoires à long terme chez les patients PID et FPI. Dans une population de patients PID, la CVF et la DLCO tend à diminuer à six mois post-RR (Holland et al. 2012). Dans une population de patients FPI, Kozu *et al.* (2011a) rapportent une diminution significative de la CVF (-100mL, $p<0,001$), CPT (-100mL, $p<0,001$), VEMS (-100mL, $p<0,001$) et DLCO (-1mL.min.mmHg⁻¹, $p<0,001$) à six mois post-RR (Kozu et al. 2011a). Bien qu'aucune différence significative ne soit retrouvée entre les différents sous-groupes de PID, une diminution moyenne de la CVF et de la DLCO est mesurée uniquement chez les patients FPI comparé aux patients avec asbestoses et connectivites (CVF : -2%, +5%, 0% ; DLCO : -1%, +1%, +1%, respectivement) (Dowman et al. 2017).

ii. Sur la tolérance à l'effort

Parmi les études contrôlées, seule l'étude de Dowman *et al.* (2017) montre une différence significative d'évolution de la TDM6 de pré-RR à 6 mois post-RR en faveur du groupe RR chez l'ensemble des patients PID, bien que la TDM6 diminue significativement au cours des 6 mois qui suivent la RR dans les deux groupes (Tableau 19) (Dowman *et al.* 2017). A l'inverse, les autres études contrôlées chez les PID (Holland *et al.* 2008) et FPI (Vainshelboim *et al.* 2015) n'observent pas de différences d'évolution à long terme entre les groupes (Tableau 19). Ryerson *et al.* (2014) rapportent un maintien des bénéfices de la TDM6 plusieurs mois post-RR chez les patients PID avec une amélioration de 50m entre pré-RR et 6 mois post-RR (IC 95% [15-85]) (Ryerson *et al.* 2014). Les autres études chez les patients PID (Holland *et al.* 2012) et FPI (Kozu *et al.* 2011a) ne rapportent pas de maintien des bénéfices 6 mois post-RR.

Bien qu'aucune différence significative d'évolution de la TDM6 à long terme soit reportée entre les patients FPI et les autres sous-groupes de PID (Holland *et al.* 2008, 2012; Ryerson *et al.* 2014; Dowman *et al.* 2017), il est possible que les patients FPI aient moins de maintien des bénéfices plusieurs mois après la RR que les autres PID. D'une part, la proportion de patients FPI maintenant le MCID au TDM6 (34m) six mois post-RR est de 35% contre 41% dans les autres PID (NS) et cette analyse ne comprend pas le décès d'un patient FPI durant les six mois de suivi (Holland *et al.* 2012). D'autre part, 6 mois post-RR, les patients FPI rapportent une TDM6 moyenne inférieure à la TDM6 pré-RR, ce qui n'est pas le cas chez les autres PID (Holland *et al.* 2012; Vainshelboim *et al.* 2015; Dowman *et al.* 2017) (Tableau 19).

Les paramètres pré-RR significativement associés à l'évolution de la TDM6 à six mois post-RR chez les PID sont résumés dans le Tableau 20. Ainsi, contrairement aux prédicteurs à court terme associés principalement aux capacités physiques des patients (Tableau 14), les améliorations de la TDM6 à long terme semblent davantage liées à la sévérité de base de la PID. Chez les patients PID, pour chaque diminution de 10mmHg de la PAP et chaque

augmentation de 100mL de la CVF, la TDM6 à six mois post-RR augmente de 15 ou 2m, respectivement (Dowman et al. 2017).

Tableau 19 – Différence de TDM6 entre les groupes de patients PID et FPI ayant suivi un programme de RR et les groupes contrôles.

	Mois post-RR	Δ TDM6 Contrôles	Δ TDM6 Groupe RR	Différence Δ TDM6
Patients FPI				
Vainshelboim et al. (2015)	8	-49 (\pm 86)	-1 (\pm 86)	48 [-18 à 115]
Dowman et al (2017) ^a	6	-6 (NC)	-5 (NC)	1 [-36 à 38] ^Ø
Patients PID				
Holland et al. (2008) ^a	4	-12 (NC)	-5 (NC)	7 (NC)
Dowman et al (2017) ^a	6	-24 (NC)	-3 (NC)	21 [-18 à 115] [#]

Valeurs données en moyenne (écart-type) ou [intervalle de confiance 95%]. FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; NC, non communiqué ; PID, pneumopathie interstitielles diffuses ; TDM6, distance de marche au TM6. [#]p<0,05 entre groupe RR et contrôle, ^Øvaleur de significativité (p-value) non communiquée, ^avaleurs de Δ TDM6 pour le groupe contrôle et RR estimées à partir d'un graphique.

Concernant les autres tests d'évaluation des capacités physiques, les différentes études ne rapportent pas de différences significatives de l'ISWD (Sharp et al. 2017), de la force musculaire (Kozu et al. 2011a) et des indicateurs de performances à l'EFX ($\dot{V}O_{2pic}$ et P_{max}) (Holland et al. 2008; Vainshelboim et al. 2015) entre l'évaluation pré-RR et plusieurs mois après la fin de la RR chez les patients PID et FPI.

iii. Dyspnée

Concernant la dyspnée, le score MRC, le BDI/TDI, l'UCSD SOBQ et le CRDQ-Dys ne sont pas significativement différents entre pré-RR et plusieurs mois post-RR (Kozu et al. 2011; Holland et al. 2012; Ryerson et al. 2014). Les études contrôlées ne rapportent pas non plus de différences d'évolution de la dyspnée à long terme entre le groupe RR et le groupe contrôle chez les patients PID (Holland et al. 2008; Dowman et al. 2017) et FPI (Vainshelboim et al. 2015). Dowman *et al.* (2017) observent un maintien des bénéfices du score CRDQ-Dys à long terme chez les patients PID, sans différence d'évolution dans les sous-groupe de PID (Dowman et al. 2017). Des résultats ultérieurs rapportent eux une proportion significativement plus faible

de patients FPI atteignant le MCID de 2,5pts comparé aux autres PID (24% vs. 56%, p=0,04, respectivement) (Holland et al. 2012). Les paramètres pré-RR significativement associés à l'évolution du CRDQ-Dys à six mois post-RR chez les PID sont résumés dans le Tableau 20.

Tableau 20 – Paramètres pré-RR corrélés aux Δ TDM6 et Δ CRDQ-Dys plusieurs mois post-RR.

	r	p	Auteurs
Réponse long terme TDM6			
Variable pré-RR			
SpO ₂ nadir au TM6 (%)	0,29 à 0,55 ^a	<0,05	[1-2]
CVF (%prédit)	0,36	<0,05	[1]
CPT (%prédit)	0,34	<0,05	[1]
PAP _{repos} (mmHg)	-0,28	<0,01	[1]
Changement post-RR (Δ)			
Δ SGRQ _{total} (pts)	-0,82	<0,001	[3]
Réponse long terme CRDQ-Dys			
Variable pré-RR			
Age (année)	-0,31	<0,05	[1]
DLCO (%prédit)	0,30	<0,05	[1]
SpO ₂ nadir au TM6 (%)	0,28	<0,01	[1]
CRDQ-dys (pts)	-0,30 à -0,52 ^a	<0,05	[1-2]

CPT, capacité pulmonaire totale ; CRDQ-Dys, score de dyspnée au questionnaire CRDQ ; CVF, capacité vitale forcée ; DLCO, capacité de diffusion du CO ; FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; PAP, pression artérielle pulmonaire ; PID, pneumopathie interstitielles diffuses ; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire ; SpO₂, saturation pulsée en O₂ minimale mesurée ; TDM6, distance de marche au TM6. ^acorrélations mesurées chez les patients FPI. [1] Dowman et al. 2017, [2] Holland et al. 2012, [3] Vainshelboim et al. 2015.

iv. Qualité de vie

Dans l'ensemble, les études ne rapportent pas de bénéfices à long terme de la RR sur les scores de qualité de vie au SF-36, seule l'évolution de quelques composantes de la qualité de vie au CRDQ chez les PID et au SGRQ chez les FPI semble différente entre les groupes RR et contrôle plusieurs mois post-RR.

SF-36

Les études contrôlées (Holland et al. 2008) ou non (Kozu et al. 2011a) ne rapportent pas de bénéfices à long terme sur la qualité de vie des patients PID et FPI concernant le score au SF-36. Chez les patients FPI, une étude rapporte même une diminution significative de la

qualité de vie six mois post-RR dans différentes composantes du SF-36 (douleurs physiques, santé générale et fonctionnement social) (Kozu et al. 2011a).

CRDQ

Deux études contrôlées ont évalué la qualité de vie au CRDQ dans des populations de PID variées (Holland et al. 2008; Dowman et al. 2017). Seule l'étude de Dowman *et al.* (2017) rapporte une différence d'évolution six mois post-RR dans trois composantes du CRDQ en faveur du groupe RR (dyspnée, fatigue et fonction émotionnelle) (Dowman et al. 2017).

SGRQ

Chez les PID, les études randomisées rapportent un maintien des bénéfices à six mois post-RR dans deux composantes du SGRQ (symptôme et activité) en faveur du groupe RR (Dowman et al. 2017). Tandis que les patients FPI montraient une amélioration de la composante activité (Dowman et al. 2017) et impact (Vainshelboim et al. 2015) 6 à 8 mois post-RR, sans amélioration de la composante symptôme (Vainshelboim et al. 2015; Dowman et al. 2017). Cette dernière composante était significativement altérée dans les groupes contrôles de FPI, 3 mois post-suivi (Gaunard et al. 2014).

v. Anxiété/dépression

L'ensemble des études ne rapporte pas d'amélioration du score HAD à long terme, ni de différence d'évolution de ce score entre les groupes RR et contrôle chez les patients PID et FPI (Dowman et al. 2017; Sharp et al. 2017). Ryerson et al. (2014) rapportent un score de dépression au *Geriatric Depression Scale* qui tend à être amélioré à long terme chez les patients PID ($p=0,05$) (Ryerson et al. 2014).

vi. Sur la mortalité et les hospitalisations

La mortalité des patients PID et FPI dans les différents protocoles de RR est résumé dans le Tableau 21. Les études ne rapportent pas de différence de mortalité à long terme entre

les patients ayant réalisé un programme de RR et les patients des groupes contrôles chez les PID (Holland et al. 2008) et FPI (Vainshelboim et al. 2015). Cependant, la quasi-totalité des décès dans les groupes contrôle ou RR concernent des patients FPI (Holland et al. 2008, 2012; Dowman et al. 2017) (Tableau 21). Seuls Johnson-Warrington *et al.* (2014) mesurent une mortalité à deux ans significativement plus importante chez les patients PID ayant réalisé la RR sous-oxygénothérapie en comparaison aux patients en air ambiant (sous-O₂ : 53% de décès ; air ambiant : 28% de décès) (Johnson-Warrington et al. 2013). Cependant, dans leur étude, la sévérité de base était plus importante dans le groupe sous oxygénothérapie (Johnson-Warrington et al. 2013). Vainshelboim *et al.* (2015) ne rapportent pas de différences du nombre d'hospitalisation au cours des 28 mois suivant la RR entre le groupe contrôle et le groupe RR chez des patients FPI (8 vs. 7 patients hospitalisés, respectivement) (Vainshelboim et al. 2015).

Tableau 21 – Mortalité des patients PID et FPI au cours des différents protocoles de RR.

	Durée suivi (mois)	Décès, n (% de patients)	FPI (% des décès)
Patients FPI			
Gaunaud et al. (2013) ^a	6	1 (4%)	
Holland et al. (2008) ^a	6	4 (12%)	
Kozu et al. (2011a)	8	4 (9%)	
Holland et al. (2012)	8	1 (4%)	
Vainshelboim et al. (2015) ^{a,b}	11	2 (6%)	
Vainshelboim et al. (2015) ^{a,b}	28	5 (16%) ^c	
Patients PID			
Holland et al. (2008) ^{a,b}	6	4 (7%)	100%
Ryerson et al. (2014)	7-8	4 (7%)	NC
Sharp et al. (2017)	7-8	4 (5%)	NC
Dowman et al (2017) ^a	8	9 (6%) ^c	66% ^c
Holland et al. (2012)	8	1 (2%)	100%
Sharp et al. (2017)	13-14	11 (14%)	NC

NC, non communiqué ; RR, réhabilitation respiratoire. ^adonnées sur l'ensemble des patients (groupe RR et contrôle), ^bpas de différences de mortalité entre le groupe RR et contrôle, ^cdont 1 patient greffé.

IV. Maintien des activités physiques après la RR

i. Maintien d'une activité physique

Les programmes de RR ont pour objectif d'améliorer les capacités physiques des patients mais aussi leur niveau d'activité physique actuel et ultérieur (Singh 2014; Garcia-Aymerich et Pitta 2014). L'activité physique comprend l'ensemble des mouvements du corps produits par les muscles squelettiques produisant une dépense énergétique, tandis que l'exercice est un sous-ensemble de l'activité physique qui est planifié, structuré et répétitif et a pour objectif l'amélioration ou le maintien des capacités physiques (Caspersenet al. 1985). L'activité physique dans la vie quotidienne comprend les activités professionnelles, sportives, familiales (ménage) ou dans d'autres activités (Caspersen et al. 1985).

L'*International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) permet d'estimer la dépense énergétique hebdomadaire (en MET-min.semaine⁻¹) à partir du temps passé dans différentes activités physiques correspondant à différentes intensités (Craig et al. 2003). A la suite d'un programme de RR, le score IPAQ était significativement augmenté dans le groupe FPI RR tandis qu'il tendait à diminuer dans le groupe FPI contrôle (différence de médiane entre les groupes : 2164MET-min.sem⁻¹, p<0,001) (Figure 18).

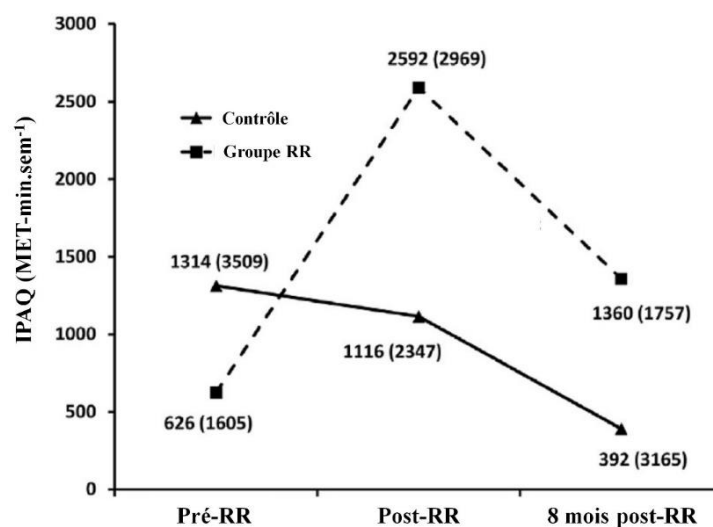


Figure 18 – Différences d'évolution du score IPAQ entre le groupe RR et le groupe contrôle chez des patients FPI. Figure tirée de l'étude de (Vainshelboim et al. 2016a). Les auteurs ont utilisé une ANOVA à deux voies à mesure répétée (temps*groupe), le p-ANOVA=0,003.

Cependant, 8 mois après la fin de la RR, ce score était diminué dans les deux groupes de manière similaire (Vainshelboim et al. 2016a), indiquant notamment un retour à un faible niveau d'activité physique dans le groupe RR. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de Gaunaud *et al.* (2014) qui ne retrouvent pas de différences des scores IPAQ entre le groupe RR et contrôle à trois mois post-RR chez des patients FPI (Gaunaud et al. 2014).

La totalité des patients FPI du groupe RR ont augmenté leur niveau d'activité physique d'au moins 200 MET-min.sem⁻¹ à la suite du programme de RR, mais seulement 36% ont amélioré ou maintenu ce bénéfice durant les 8 mois qui ont suivi la RR (Figure 19) (Vainshelboim et al. 2016a). Ainsi, la proportion de patients FPI ayant augmenté (>200MET-min.sem⁻¹), maintenu, ou diminué (<200MET-min.sem⁻¹) leur niveau d'activité physique 8 mois post-RR n'est pas significativement différente entre le groupe RR et contrôle (Figure 19) (Vainshelboim et al. 2016a).

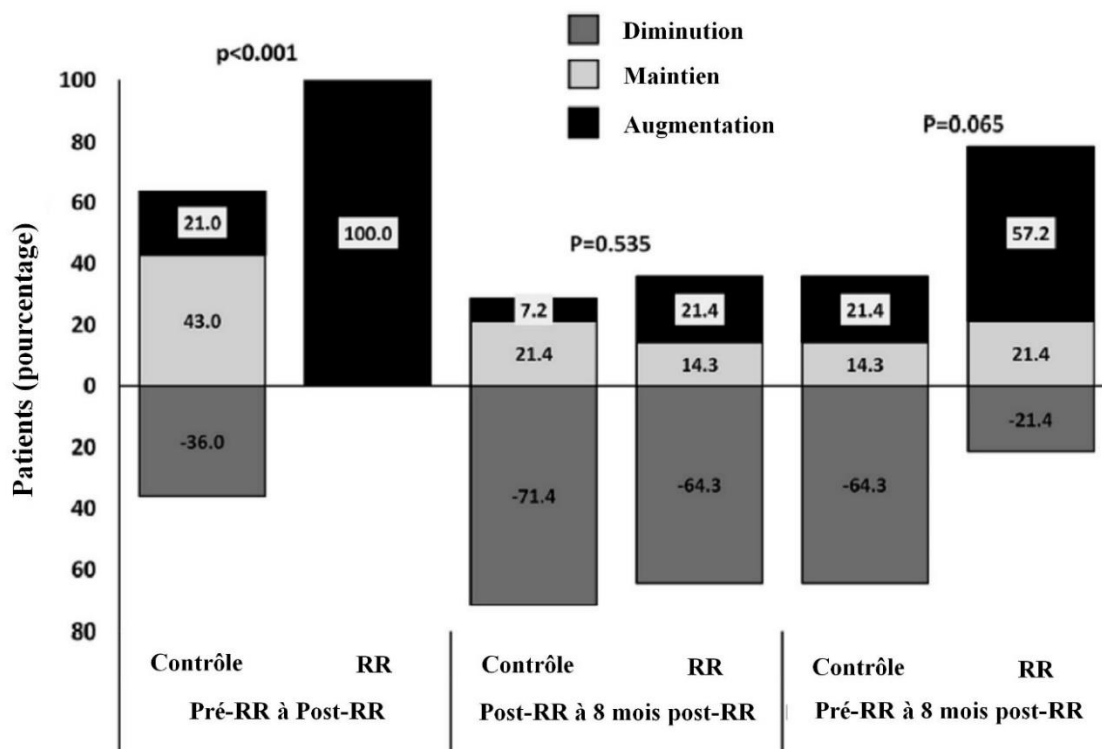


Figure 19 – Proportion de patients FPI ayant augmenté (>200MET-min.sem⁻¹), diminué (>200MET-min.sem⁻¹) ou maintenu leur niveau d'activité physique dans le groupe RR et contrôle. Figure tirée de l'étude de (Vainshelboim et al. 2016a). RR, réhabilitation respiratoire.

Chez les patients BPCO, Cho *et al.* (2017) mesurent une corrélation positive entre le niveau d'activité physique mesuré par questionnaire et les niveaux de régulations introjectées, identifiées et intrinsèques des patients mesurés à partir du questionnaire *Behavioural Regulation and Exercise Questionnaire 2* (BREQ-2). Hospes *et al.* (2009) ont montré que les patients BPCO ayant augmenté leur nombre de pas quotidien à la suite d'un programme ont aussi augmenté leur niveau de motivation intrinsèque (Hospes *et al.* 2009). Ces résultats soulignent l'importance de la motivation autodéterminée et notamment la motivation intrinsèque sur le niveau d'activité physique des patients BPCO (Cho *et al.* 2017; Hospes *et al.* 2009). Bien que les mécanismes régulant la motivation des patients vis-à-vis de l'activité physique sont complexes et peu connus. Il est possible que l'évolution de la motivation des patients influe sur l'évolution des bénéfices post-RR.

iii. Stratégies de suivi post-RR

1) Répéter les programmes de RR

Pour lutter contre le déclin des bénéfices durant les mois qui suivent la réalisation d'un programme de RR, des auteurs proposent la réalisation de plusieurs programmes de RR séparés de périodes de 6 mois à 4 ans chez les patients BPCO (Foglio *et al.* 2001, 2007; Romagnoli *et al.* 2006; Sandoz *et al.* 2017). Il n'existe pas de données, à notre connaissance, sur les PID.

A la suite d'un second programme de RR, les patients BPCO améliorent significativement leur capacités physiques (TDM6 et P_{max}), dyspnée (BDI/TDI, score MRC), et qualité de vie (Score total SGRQ) (Foglio *et al.* 2001, 2007; Romagnoli *et al.* 2006; Sandoz *et al.* 2017), bien que les améliorations soient moins importantes d'une RR à l'autre (Foglio *et al.* 2007; Sandoz *et al.* 2017) (Figure 21). Cependant, lors des périodes séparant les programmes de RR, les bénéfices de capacités physiques et de dyspnée ne sont pas maintenus (Foglio *et al.* 2001, 2007; Romagnoli *et al.* 2006; Sandoz *et al.* 2017). Sandoz *et al.* (2017) rapportent ainsi une diminution de la TDM6 pré-RR à la deuxième et troisième RR comparées aux valeurs de

bases (Sandoz et al. 2017). Seuls, les bénéfices de qualité de vie semblent maintenus d'une RR à l'autre (Foglio et al. 2001; Romagnoli et al. 2006). Finalement, à un an, les capacités physiques, la dyspnée, la qualité de vie (score total SGRQ), ainsi que le nombre d'exacerbations et d'hospitalisations ne sont pas significativement différents entre les patients BPCO ayant réalisé un ou plusieurs programme de RR (Foglio et al. 2001; Romagnoli et al. 2006). Seules les composantes *symptôme* et *impact* sont significativement augmentées, uniquement dans le groupe ayant réalisé deux RR (Romagnoli et al. 2006). Ces différentes études suggèrent que la réalisation de plusieurs programmes de RR ne prévient pas la diminution des capacités physiques durant les périodes post-RR chez les patients BPCO.

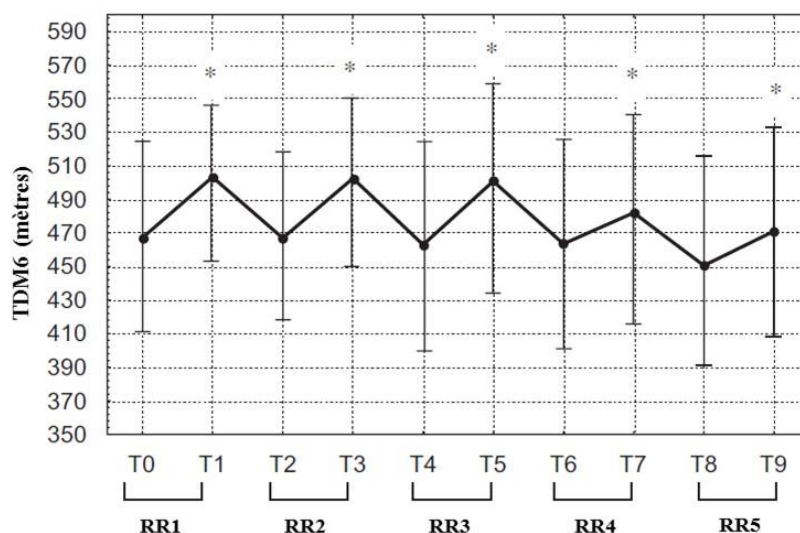


Figure 21 – Evolution de la distance de marche parcourue au TM6 chez 48 patients BPCO ayant réalisés 5 programmes de RR en 7 ans. BPCO, broncho-pneumopathie chronique obstructive ; RR, réhabilitation respiratoire. * $p < 0,001$ entre pré-RR et post-RR. Figure tirée de l'étude de (Foglio et al. 2007).

2) Utilisation de feedback

Plusieurs études proposent d'utiliser des retours (ou feedbacks) basés sur les activités physiques réalisées par le patient BPCO, et mesurées par podomètres ou autre pendant le programme de RR. Ces feedbacks sont donnés sous la forme d'entretiens personnalisés durant lesquels le patient reçoit des conseils adaptés pour augmenter son niveau d'activité physique (De Blok et al. 2006; Kawagoshi et al. 2015; Altenburg et al. 2015; Cruz et al. 2016). Une méta-

analyse basée sur quatre études (De Blok et al. 2006; Altenburg et al. 2015; Burtin et al. 2015; Cruz et al. 2016) rapporte que les patients bénéficiant de feedbacks (groupe RR-fb) améliorent davantage leur niveau d'activité physique (nombre de pas par jour) post-RR que ceux ne bénéficiant que de la RR (Lahham et al. 2016). Aucune des études analysées ne rapporte de différences de capacités physiques et de qualité de vie à court et long termes entre les patients BPCO du groupe RR et RR-fb (De Blok et al. 2006; Burtin et al. 2015; Altenburg et al. 2015; Kawagoshi et al. 2015; Cruz et al. 2016).

3) Les programmes de « maintenance » de l'activité physique

Pour lutter contre la diminution de la pratique des activités physiques à la suite des programmes de RR, certaines structures proposent aux patients BPCO d'intégrer des programmes de « maintenance » en centre ou dans des structures locales proposant la réalisation de séances d'activités physiques adaptées (APA). Ninot et Partyka (2007) définissent les APA comme « l'ensemble des activités physiques et sportives réalisées à des fins de prévention secondaire ou tertiaire, de réhabilitation, de post-réhabilitation, de rééducation, d'éducation ou d'insertion sociale auprès de personnes en situation de handicap et/ou vieillissantes » (Ninot and Partyka 2007). Ainsi, chez les patients atteints de maladies respiratoires chroniques, les APA ne concernent pas uniquement le réentraînement à l'effort visibles lors des programmes de RR dans les centres hospitaliers, mais aussi l'ensemble des APA mises en place durant la période de suivi post-RR, que ce soit dans les centres de RR, dans des structures extérieures proposant des activités physiques ou au domicile du patient.

En centre

Certains programmes de « maintenance » sont équivalents aux programmes de RR et offrent la possibilité aux patients BPCO de venir réaliser des séances à l'hôpital trois fois par semaine (Foy et al. 2001; Berry et al. 2003; Güell et al. 2017). En comparaison aux groupes contrôles ayant aussi bénéficié du programme de RR, les patients participant au programme de

« maintenance » (groupe RR-mt) conservent davantage les bénéfices sur la TDM6 entre 6 mois et 24 mois post-RR (Foy et al. 2001; Berry et al. 2003; Güell et al. 2017). A 12 et 24 mois post-RR, Güell *et al.* (2017) notent une diminution de la TDM6 dans les deux groupes de BPCO, et à 3 ans post-RR leurs TDM6 sont similaires (Güell et al. 2017). Les résultats concernant l'évolution de la qualité de vie à long terme sont contrastés. Berry *et al.* (2003) observent une amélioration significativement plus importante des quatre composantes du CRDQ dans le groupe RR-mt 15 mois post-RR (Berry et al. 2003), tandis que Güell *et al.* (2017) observent une diminution progressive de la qualité de vie durant les 3 ans post-RR dans les deux groupes dans ces mêmes composantes, ainsi que dans la composante mentale du SF-36 (Güell et al. 2017). Dans cette dernière étude, seul le score de la composante physique du SF-36 (post-RR) est maintenu à 3 ans dans les deux groupes (Güell et al. 2017).

D'autres protocoles proposent des séances de « maintenance » mensuelles à des patients BPCO dans des centres de RR (Brooks et al. 2002; Ries et al. 2003). Ces programmes de « maintenance » permettent également de ralentir la perte des bénéfices. Si à partir de 12 mois de suivi, deux études montrent que la TDM6 de patients BPCO du groupe RR-mt devient inférieure aux valeurs post-RR, chez les patients du groupe contrôle, cette diminution apparaît dès 6 mois post-RR (Brooks et al. 2002; Ries et al. 2003). Dans les deux groupes, la qualité de vie semble se détériorer à un an post-RR (UCSD SOBQ, CRDQ et SF-36) (Andrew L. Ries et al. 2003).

Ringbaek *et al.* (2010) proposent un programme de « maintenance » dégressif, c'est-à-dire que durant les 6 premiers mois qui suivent la RR, les patients BPCO participent à une séance hebdomadaire, puis bi-mensuelle dans les 6 mois suivants, avant l'arrêt total des séances de « maintenance » (Ringbaek et al. 2010). Cette modalité a permis, dans leur étude, un maintien des bénéfices du temps d'endurance à l'ESWT durant les 12 premiers mois post-RR, suivi par une diminution lors des 6 derniers mois effectués en complète autonomie (Ringbaek

et al. 2010). En comparaison au groupe contrôle, le temps d'endurance est significativement plus important durant les six premiers mois de suivi durant lesquels le groupe RR-mt réalisait une séance hebdomadaire (Ringbaek et al. 2010). L'évolution de la qualité de vie (SGRQ) n'était pas différente entre les groupes avec un maintien des bénéfices visible uniquement durant les trois premiers mois de suivi dans les deux groupes. Ringbaek *et al.* (2010) ne rapportent pas de différence d'hospitalisations durant l'année suivant la RR entre les groupes, mais ils rapportent que les patients du groupe RR-mt ayant réalisé au minimum 70% des séances de maintenance sont moins hospitalisés durant cette même période que les autres patients moins compliants au programme de « maintenance » (1,4 vs. 7,4 jours, $p < 0,001$, respectivement) (Ringbaek et al. 2010).

La télé-réhabilitation

Zanaboni *et al.* (2017) ont réalisés une étude pilote sur 10 patients BPCO afin d'évaluer les effets d'un programme de télé-RR d'une durée de deux ans post-RR (Zanaboni et al. 2017). Durant cette période, un tapis-roulant et une tablette étaient fournis aux patients, permettant la réalisation d'une séance hebdomadaire supervisée en visioconférence. De plus, les patients devaient réaliser deux autres séances dans la semaine en suivant un programme personnalisé (Zanaboni et al. 2017). La première année de suivi, la TDM₆ a augmenté en moyenne de 40m chez les BPCO. Ensuite, elle est revenue au niveau initial post-RR au cours de la deuxième année (post-RR : 493 ± 106 m, 1 an post-RR : 533 ± 124 m, 2 ans post-RR : 473 ± 108 m), même si les statistiques ne rapportent pas de différences significatives dans le temps, possiblement du fait du nombre insuffisant de patients pour atteindre une puissance statistique suffisante (Zanaboni et al. 2017). La qualité de vie et les symptômes étaient également améliorés à un an et ont diminué lors de la seconde année (Zanaboni et al. 2017). Cette étude montre que la télé-RR comme programme de « maintenance » post-RR est réalisable et permet une bonne

adhérence des patients dans le maintien de la pratique des exercices physique sur deux ans (Zanaboni et al. 2017), même si la baisse au cours de la deuxième année reste à élucider.

Structures extérieures aux centres de RR

Il est clairement établi que les programmes de « maintenance » en centre sont bénéfiques pour maintenir les capacités physiques des BPCO durant les deux années qui suivent la RR. Cependant, en pratique, proposer ces programmes de maintenance en centre (1 à 3 séances hebdomadaires) n'est pas réalisable, compte tenu du coût financier important, mais aussi des capacités d'accueil en RR limitées dans la grande majorité des pays (Brooks et al. 2007; Desveaux et al. 2015). Pour cela, à la suite des programmes de RR, certains centres orientent les patients vers des structures locales proposant des APA (Elliott et al. 2004; Moullec et al. 2008; Beauchamp et al. 2013). Hoaas *et al.* (2016) indique que le maintien de la motivation est un défi pertinent dans le maintien des activités physique à long terme (Hoaas et al. 2016). De plus, Kostelli *et al.* (2017) indiquent que le plaisir de l'activité physique et les relations humaines pendant la pratique sont des leviers de motivation autonome favorisant la pratique des activités physiques (Kosteli et al. 2017). Il est possible que les structures locales, proposant des APA plaisantes et socialisantes soit un levier de motivation pour les patients et pourrait favoriser le maintien des bénéfices à long terme.

Moullec *et al.* (2008) ont comparé l'évolution des capacités physiques et de la qualité de vie post-RR chez un groupe de patients BPCO suivant un programme de « maintenance » dans une association de patient proposant des séances d'APA (72 séances par an) et chez un groupe de patients recevant simplement une lettre de recommandation de pratique d'activité physique au domicile à la fin de la RR (Moullec et al. 2008). La répartition des patients n'a pas été randomisée, le choix du groupe était fait selon des critères géographiques, si les patients habitaient près d'une des 3 associations connues, alors ils intégraient le groupe RR-mt (Moullec et al. 2008). Après les douze mois de suivi post-RR, la TDM6 et la qualité de vie ont été

améliorées dans le groupe RR-mt, tandis que la TDM6 et deux des trois composantes de la qualité de vie au SGRQ ont diminué dans le groupe contrôle (Moullec et al. 2008). De plus, la P_{\max} à l'EFX a été maintenue 12 mois post-RR dans le groupe RR-mt uniquement (Moullec et al. 2008). Le nombre de jours d'hospitalisation durant l'année qui a suivi la RR était moins important dans le groupe RR-mt comparé au groupe contrôle (0 vs. 6 ± 15 , respectivement) (Moullec et al. 2008).

Beauchamp *et al.* (2013) ont aussi évalué l'impact d'un programme de « maintenance » encadré par un professionnel dans une structure gouvernementale à but non lucratif extérieure au centre de RR, chez de patients BPCO (Beauchamp et al. 2013). Après un an de suivi dans cette structure, les patients BPCO montrent une amélioration de la TDM6, ainsi qu'une augmentation du score total et de dyspnée au CRDQ comparé à post-RR ($p < 0,05$) (Beauchamp et al. 2013). De plus, les auteurs rapportent une augmentation du score d'activité physique au cours de cette même période (*Physical Activity Scale for the Elderly*) (Beauchamp et al. 2013).

Les programmes de maintenance dans des structures extérieures aux centres de RR semblent être de bonnes alternatives aux programmes de maintenance en centre, car le coût par patient de ces programmes est faible (Beauchamp et al. 2013). Les structures locales, associatives ou autres, offrent une solution durable pour le maintien des bénéfices des capacités physiques mais aussi de la qualité de vie à long terme pour les patients (Moullec et al. 2008; Beauchamp et al. 2013).

Hypothèses et objectifs

- ETUDE 1 -

Problématique 1 : Différents tests permettent d'évaluer la tolérance à l'effort des patients PII-f, parmi lesquels le TM6 est le test de terrain de référence. Le TS6 est une alternative intéressante au TM6 pour évaluer la tolérance à l'effort des patients atteints de maladies respiratoires chroniques, et notamment dans le cadre de la RR à domicile, puisqu'il ne nécessite que peu de place. Cependant, la diminution de la SpO₂, qui est un critère important de sévérité et de prescription d'oxygénothérapie chez les patients PII-f, semble significativement moins importante au cours du TS6 comparé au TM6 chez les patients PID, et les mécanismes de cette différence n'ont encore jamais été investigués chez ces patients. Des résultats similaires ont déjà été observés entre le TM6 et des tests sur ergocycle chez des patients BPCO, et les auteurs ont expliqué la moindre désaturation sur ergocycle par des réponses ventilatoires supérieures.

Hypothèse 1 : Nous pensons que la réponse ventilatoire au TS6 sera supérieure à celle du TM6 chez les patients PID, pouvant expliquer ultérieurement la désaturation moins importante à ce test.

Objectif 1 : L'objectif à court terme de cette étude était de comparer les adaptations cardioventilatoires lors d'un TM6 et d'un TS6 chez des patients atteints de PID.

- ETUDE 2 -

Problématique 2 : Les programmes de RR permettent d'améliorer la tolérance à l'effort, la qualité de vie et les symptômes chez les patients atteints de PII-f, qu'ils soient réalisés en centre ou au domicile des patients. Bien qu'il soit largement admis que la RR permet une amélioration de la TDM6 chez les patients PID et PII-f, environ 40% des patients n'améliorent pas leur TDM6 post-RR et n'atteignent pas le MCID (28 à 34m) : ce sont des *non répondeurs* au TM6. Peu de données existent sur les réponses cardioventilatoires lors d'effort constants, et notamment le TM6, avant et après une RR chez ces patients, qui pourrait nous aider à identifier les causes des limitations à l'exercice. Post-RR, la $\dot{V}O_{2pic}$ mesurée lors d'une EFX est généralement augmentée chez les patients BPCO. Chez les patients PID, les résultats sont contrastés et certaines études ne rapportent pas d'amélioration de la $\dot{V}O_{2pic}$ malgré une amélioration de la TDM6 post-RR (Holland et al. 2008; Arizono et al. 2014). Le manque d'amélioration de ces paramètres pourrait être lié au fait que répondeurs et non-répondeurs ne sont pas dissociés.

Hypothèse 2 : Nous pensons que l'amélioration de la TDM6 chez les patients PII-f répondeurs s'accompagne bien des améliorations classiques de la $\dot{V}O_2$ post-RR.

Objectif 2 : Etudier l'évolution post-RR des réponses cardiorespiratoires au TM6 chez des patients PII-f, et identifier les caractéristiques des patients « répondeurs » et « non répondeurs » au TM6.

- ETUDE 3 -

Problématique 3 : Les programmes de « maintenance » apportent des résultats satisfaisants sur le maintien à long terme des capacités physiques et de la qualité de vie des patients BPCO. Chez les patients PID, si aucune étude n'a encore évalué l'impact d'un tel programme sur le maintien des bénéfices post-RR, il est probable que la poursuite d'une activité physique régulière apporte des bénéfices chez eux également. Meis *et al.* (2014) recommandent aux professionnels de santé d'orienter les patients vers des structures relais équipées d'installations et/ou des professionnels proposant des activités physiques adaptées. L'objectif de cette démarche est d'encourager les patients à identifier et réaliser les activités physiques (de loisirs et/ou domestiques) qu'ils apprécient, afin de pérenniser leurs pratiques (Meis *et al.* 2014).

Hypothèse 3 : L'accompagnement des patients vers une structure proposant des APA proche de chez eux suite à une RR à domicile, permet une bonne adhésion des patients aux programmes de « maintenance » et ainsi d'optimiser le maintien des bénéfices post-RR.

Objectif 3 : Evaluer l'impact d'un programme de « maintenance » post-RR, dans des structures locales proposant des APA sur le maintien des bénéfices à long terme de la RR chez des patients PII-f.

Méthode et matériel

I. Ethique

Les différentes études sont conformes aux principes fondamentaux de la déclaration d'Helsinki. L'approbation pour l'utilisation des données a été fournie par le comité de révision institutionnel de la Société de Pneumologie en langue française (Etude 1 : CEPRO 2011-039 ; Etude 2 et 3 : CEPRO 2011-039), et un consentement éclairé par écrit a été obtenu pour chaque patient.

II. Population d'étude

Les patients ont été recrutés lors de visites de suivi au sein du service de pneumologie et d'immuno-allergologie de l'hôpital Albert Calmette, au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU Lille). Les critères d'inclusion et d'exclusion sont indiqués dans le Tableau 22. Ces critères sont identiques pour les études 2 et 3. Dans l'étude 1, toutes les étiologies de PID ont été incluses. Avoir participé à un programme de RR dans les 12 mois précédent le début de l'étude n'était pas non plus un critère d'exclusion pour l'étude 1.

Tableau 22 – Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion

- *Diagnostic d'une PID fibrosante idiopathique de type FPI ou PINS fibrosante selon les critères établis (ATS/ERS 2002; Travis et al. 2013).
- Accord du patient.

Critères d'exclusions

- DLCO < 25% de la valeur prédite
- CVF < 50% de la valeur prédite
- Refus de participer à l'étude
- SpO₂ de repos < 88% nécessitant une oxygénothérapie de repos
- Toute contre-indication médicale à la pratique d'une activité physique adaptée
- Présence de comorbidités musculaires, articulaires et/ou neurologiques affectant les capacités motrices et la performance aux tests.
- **Avoir participé à un programme de RR dans les 12 mois précédent l'étude.

CVF, capacité vitale forcée ; DLCO, capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone ; FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; PID, pneumopathies interstitielles diffuses ; PINS fibrosante, pneumopathie interstitielle non spécifique fibrosante ; RR, réhabilitation respiratoire ; SpO₂, saturation pulsée en O₂. *Pour l'étude 1 : diagnostic d'une PID selon les critères établis. **Critère d'exclusion exclusivement pour l'étude 2 et 3.

Après obtention du consentement écrit du patient, la première visite a permis la vérification des critères d'inclusion/exclusion. Si un patient présentait un critère d'exclusion (exemple : DLCO < 25% de la valeur prédite), celui-ci était exclu de l'étude mais bénéficiait de la même prise en charge que les patients inclus dans l'étude, c'est-à-dire du programme de RR à domicile ainsi que la possibilité de réaliser un suivi d'APA post-RR.

III. Protocoles d'étude

i. Etude 1

Dans ce protocole, une seule visite est prévue. Le matin de la journée d'étude, chaque patient a réalisé un examen pléthysmographique et une spirométrie. Dans le cadre du protocole, les patients ont ensuite effectué un TM6 et un TS6. L'ordre des tests a été déterminé au préalable par une liste de randomisation construite manuellement par le coordinateur de l'étude (BC). Les tests étaient séparés par une période de repos d'au moins 30 minutes pour assurer une récupération complète des valeurs d'échanges gazeux et de FC.

Au cours des TM6 et TS6, les paramètres cardioventilatoires (FC, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, \dot{V}_E , V_T et FR) et la SpO₂ ont été mesurés en continu durant les trois minutes de repos, les six minutes de test et les trois premières minutes de récupération. De plus, la dyspnée et la fatigue dans les jambes était cotées sur une échelle de perception de Borg (0-10) au repos et à la fin de chaque test.

ii. Etude 2

Après une première évaluation (E1), les patients ont intégré un programme de RR à domicile d'une durée de 8 semaines. A la fin du programme, une deuxième évaluation (E2) est réalisée. Comme pour l'étude 1, à chaque visite, les patients PII-f ont eu un examen pléthysmographique et une spirométrie, un TM6 et un TS6 avec les mêmes mesures que l'étude 1. Les méthodologies des deux évaluations sont identiques et l'ordre des tests a été conservé à

chaque évaluation. Les patients ayant une augmentation de la TDM6 post-RR supérieure ou égale à la MCID de 30 mètres ont été considérés comme *répondeurs*, et les autres comme *non-répondeurs* au TM6.

iii. Etude 3

Dans cette étude les patients sont séparés en deux groupes, un groupe réalisant un programme de « maintenance » au sein d'une structure adaptée, choisie proche de chez eux en concertation avec l'investigateur (BC) et un groupe de patients ne souhaitant pas réaliser de programme de « maintenance », même dans une structure locale. Pour enlever le biais financier, les frais d'inscription pour 6 mois de suivi ont été pris en charge par notre équipe de recherche (l'URePSSS) ou, gracieusement offert par la structure APA. Au cours de l'étude d'une durée approximative d'un an, quatre visites d'évaluation ont été réalisées au service de pneumologie et d'immuno-allergologie de Lille : les deux visites de l'étude 2 (E1 et E2) et deux visites de suivi post-RR à six (E3) et neuf mois post-RR (E4). A chaque visite, les patients PII-f ont eu un examen pléthysmographique et une spirométrie, un TM6 et un TS6. La motivation, la dyspnée et la qualité de vie ont été évaluées à l'aide d'échelles et de questionnaires. De plus, durant les 7 jours suivant chaque visite, les patients ont été équipés d'un accéléromètre afin de mesurer leur niveau d'activité physique. Un TUG a été réalisé au domicile du patient lors de la première et la dernière semaine de RR, et lors de la visite de suivi 6 mois post-RR. Le protocole général comprenant les 3 études est résumé dans la Figure 22.

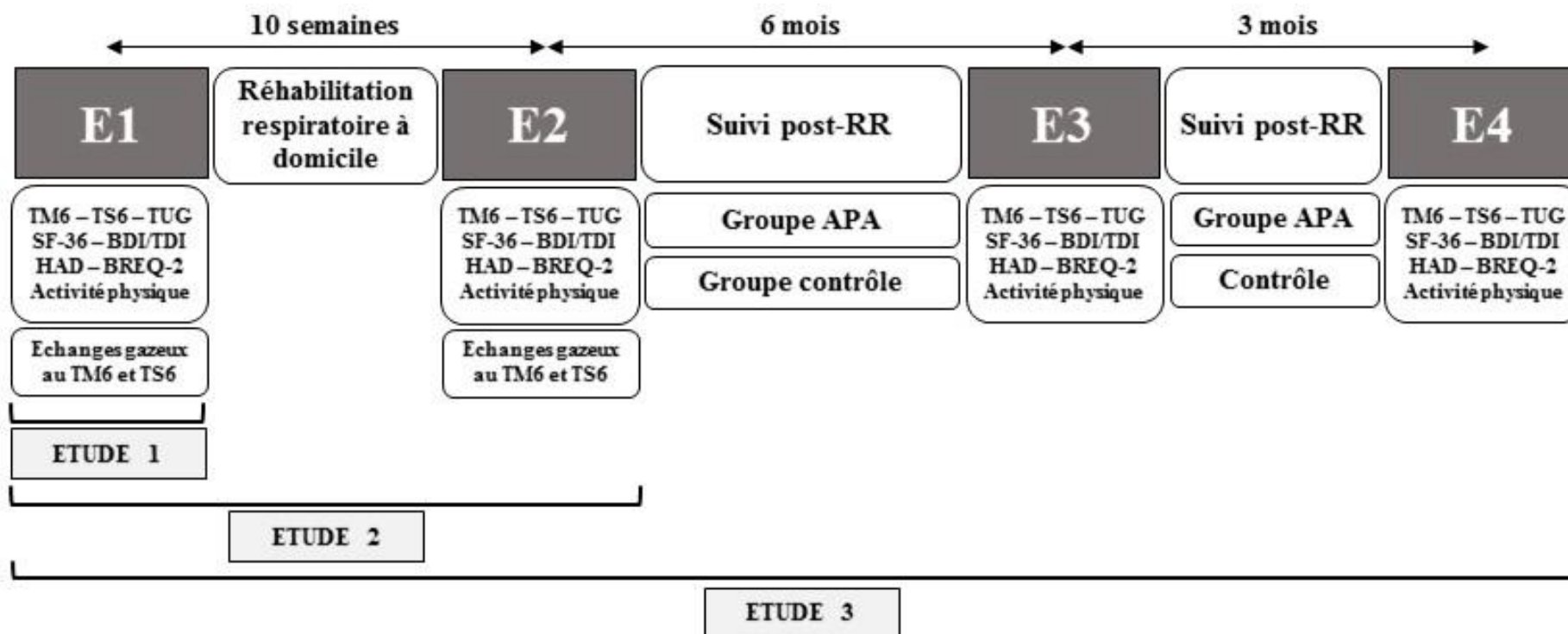


Figure 22 – Protocole. APA, activité physique adaptée ; BDI/TDI, baseline/transition dyspnoea index ; BREQ-2, Behavioural Regulation and Exercise Questionnaire ; E1, évaluation pré-RR ; E2, évaluation post-RR ; E3, évaluation 6 mois post-RR ; E4, évaluation 9 mois post-RR ; RR, réhabilitation respiratoire ; SF-36, Short Form 36 items ; TM6, test de marche de 6 minutes ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; TUG, timed up and go.

IV. Protocole de réhabilitation respiratoire

Le programme de RR était réalisé au domicile du patient et dispensé par l'entreprise Formacion Santé, spécialisée dans la réhabilitation et l'éducation des patients atteints de pathologies chroniques, dirigée par le Dr Jean-Marie Grosbois. Les patients ont suivi un programme de RR de 8 semaines précédé par un diagnostic éducatif. Une fois par semaine, un professionnel de santé s'est rendu au domicile du patient pour superviser une séance individuelle de 90 minutes. Les séances supervisées comprenaient du réentraînement à l'effort, de l'éducation thérapeutique et un support psycho-social basé sur une évaluation des besoins éducatifs du patient. Les autres jours de la semaine, les patients étaient encouragés à réaliser les mêmes exercices physiques en autonomie, dans le but d'atteindre cinq séances hebdomadaires.

i. Réentraînement à l'effort

Lors de chaque séance supervisée, le réentraînement à l'effort était constitué de 30 minutes d'entraînement en endurance sur ergocycle (Domyos VM 200, Decathlon®, Villeneuve-D'Ascq, France) et/ou stepper (Stepper réglable athlitech, Groupe Go Sport, Sassenage, France) et 15 minutes de renforcement musculaire. Au début du programme de RR, l'intensité d'exercice a été définie par la FC moyenne mesurée lors des trois dernières minutes du TM6 (± 5 batt.min⁻¹) (Fabre et al. 2017). La charge de travail sur ergocycle et la vitesse de mouvement sur le stepper ont été progressivement et individuellement ajustées pour que le score de dyspnée du patient soit compris entre 3 et 4 (sur l'échelle de Borg 0-10) ou la perception de l'effort entre 11 et 13 (sur l'échelle de Borg 6-20). Si le patient n'était pas capable de maintenir 30 minutes en continu, l'exercice était réalisé en fractionné aux mêmes intensités. L'objectif pour ces patients était d'augmenter progressivement le temps d'exercice au cours des 8 semaines de RR. Le renforcement musculaire des membres supérieurs et inférieurs était constitué d'exercices utilisant le poids du corps, des haltères et des élastibands. Chaque séance

comprenait une série de huit répétitions par exercice, séparées d'une minute de récupération. L'oxygénothérapie d'effort était utilisée si nécessaire dans le but de maintenir une $SpO_2 > 88\%$. En plus des exercices à réaliser les autres jours de la semaine en autonomie, les patients ont été encouragés à augmenter la durée des activités physiques (sortie, marche, montée d'escalier...) de la vie quotidienne. Durant les séances d'APA réalisées en autonomie, il était demandé au patient d'utiliser le même débit d'oxygénothérapie que durant la séance précédente réalisée avec le professionnel de santé et d'ajuster l'effort en fonction du ressenti (échelle de Borg).

ii. Education thérapeutique

Le programme d'ETP dispensé aux patients a été réalisé selon le processus recommandé (Effing et al. 2016) (Figure 13). Le diagnostic éducatif a été réalisé lors d'une séance spécifique avant le début du programme de RR. Ce diagnostic éducatif a permis d'évaluer les besoins de la personne en termes d'ETP, ses niveaux de motivation, ses difficultés pouvant freiner les changements des comportements de santé et ses projets à court, moyen et long terme. A la suite de cette séance, la personne prise en charge a signé un « contrat » d'éducation et de RR, dans lequel sont notés les objectifs personnalisés, élaborés par elle-même et basés sur ses besoins. Tout au long du programme, différents thèmes ont été abordés avec la personne selon ses besoins en utilisant notamment un classeur de fiches éducatives (Tableau 23). Lorsque la personne a suivi l'éducation sur un thème spécifique, la fiche éducative de support lui était transmise. L'ensemble de l'équipe encadrant le programme de RR à domicile était formé à l'ETP, et a utilisé une approche comportementale et motivationnelle, ainsi que des techniques de communication adaptées. A la fin du programme de RR, une évaluation a été réalisée afin de faire un point sur l'évolution des besoins, de la motivation, les projets et de rédiger de nouveaux objectifs avec la personne.

Tableau 23 – Fiches éducatives utilisées par Formation Santé

Fiches ETP maladie chronique : Ma maladie chronique : une maladie générale - Réhabilitation/Réadaptation : un cercle vertueux - Forme Activité Santé : roues dentées - Votre essoufflement après la réhabilitation/réadaptation - Essoufflement : habituel ? inhabituel ? - Arrêter de fumer, c'est difficile ? - Une bonne nuit plus d'énergie - SAOS : une maladie générale - SAOS : apnées/hypopnées - SAOS : les traitements - La balance décisionnelle - Les directives anticipées - Cercle vicieux : ma maladie chronique.

Fiches ETP activité physique santé : Exercices d'échauffements en respiration calme - Exercices d'étirements en respiration contrôlée - Renforcement musculaire membres supérieurs - Renforcement musculaire membres inférieurs - Exercices d'équilibre - Les escaliers : une montée vers l'autonomie - Des activités physiques adaptées : relevez le défi - Comment récupérer mon souffle ? - Capitalisez votre énergie - AVQ et Activités physiques de loisirs - Activités physiques adaptées : Automne Hiver - Activités physiques adaptées : Printemps Été.

Fiches ETP Nutrition : Changer mes habitudes alimentaires, c'est difficile ? - Dénutrition : manger mieux - Alimentation et AVK - Mes habitudes alimentaires

Fiches ETP psycho-social : Le stress et ses conséquences - Le stress : comment le gérer - Le stress : analyse et gestion

Fiches ETP maladie respiratoire et traitement : L'appareil respiratoire : arbre de vie - L'appareil respiratoire : fonctions physiologiques - Oxygène du producteur au consommateur - Arrêter de fumer, c'est difficile ? - Infections respiratoires : une cascade dangereuse - Infections respiratoires : quels sont mes signes ? - Infections respiratoires : responsables et coupables - BPCO et traitements - Oxygène et sorties : j'aimerais bien mais... - Sexualité : Les positions adaptées pour elle - Sexualité : Les positions adaptées pour lui - BPCO (BC et Emphysème) – Pneumothorax - La fibrose pulmonaire - SAOS : une maladie générale - SAOS : apnées/hypopnées - SAOS : les traitements - Evaluation des sprays inhalés - Remplissage du portable - Mesure du souffle : les EFR - Mesure du souffle : l'âge pulmonaire.

Fiches ETP diabète Mon diabète est une maladie générale - Diabète et traitements - Insuline, glucides et activités physiques

AVK, anti-vitamine K ; AVQ, activité de la vie quotidienne ; BC, bronchite chronique ; BPCO, broncho-pneumopathie chronique obstructive ; EFR, évaluation fonctionnelle respiratoire ; SAOS, syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

iii. Suivi post-RR

A la suite du programme de RR à domicile, plusieurs visites de suivi ont été prévues au domicile du patient à 1, 2, 4, 6, 8 et 12 mois post RR. Ces séances durent 1h30, elles permettent de faire un point avec le patient sur la pratique des activités physiques et d'encourager les patients à maintenir les changements de style de vie développés au cours du programme de RR, via des entretiens motivationnels. Ces visites servent aussi à analyser les difficultés pouvant être rencontrées et renforcer la motivation, aussi bien des patients que des aidants et/ou conjoints fréquemment impliqués dans le parcours de soin du patient.

Groupe APA vs. groupe contrôle

Lorsque le programme de 8 semaines RR était terminé, il a été proposé au patient d'intégrer une structure extérieure au domicile proposant des APA, adaptées au profil du patient. La structure pouvait être directement trouvée par le patient, et dans ce cas l'enseignant en APA (BC) vérifiait que l'activité proposée était bien sécuritaire et adaptée aux capacités du patient. Sinon, c'est l'enseignant en APA qui se chargeait de trouver la structure répondant aux différents critères exposés dans le Tableau 24. Une fois la structure trouvée, celle-ci est proposée au patient qui peut réaliser une séance d'essai. Si la structure ou l'activité ne plaisait pas au patient ou n'était pas adaptée, alors une nouvelle structure a été proposée. Une fois la structure validée par le patient et l'enseignant en APA (BC), le patient a pu intégrer le **groupe APA**. Dans le cas où le patient ne souhaitait pas intégrer de structure d'APA, celui-ci a été inclus dans le **groupe contrôle**. Pour éviter un éventuel biais méthodologique financier, les 6 mois d'APA ont été pris en charge par notre équipe de recherche (URéPSSS, EA 7369), ou gracieusement offerts par l'association concernée. Lors des séances d'APA, les patients ayant une prescription d'oxygénothérapie de déambulation étaient équipés d'un appareillage portatif remis par leur prestataire en O₂.

Tableau 24 – Critères de recherche pour une structure d'Activités Physiques Adaptées

Proche et accessible

- La structure doit être proche du domicile du patient (< 30 minutes de transport)
- Le patient doit pouvoir s'y rendre facilement par ses propres moyens
Exemple : si le patient ne possède pas de voiture, la structure doit être accessible en transport en commun

Sécuritaire

- La structure propose une activité physique d'intensité légère à modérée et/ou l'encadrant est capable d'adapter les exercices aux capacités du patient.
- Si nécessaire, le patient peut utiliser son oxygénothérapie de déambulation au sein de la structure.

Pratique

- La structure propose au minimum une séance hebdomadaire
- Les horaires doivent correspondre au planning du patient et ne pas priver le patient d'une autre de ses activités. Dégager du temps pour les APA ne doit pas être une contrainte.
Exemple : si le patient a une activité professionnelle ou associative, alors nous tentons de trouver une structure proposant plusieurs créneaux hebdomadaires.

Plaisante

- La ou les activités proposées par la structure doivent correspondre aux envies de pratique du patient.
Exemple : si le patient souhaite faire de la pétanque, nous l'orientons vers la structure proposant cette activité la plus proche de son domicile.
- Si le patient n'a pas d'idée précise sur le profil de structure d'APA, alors nous l'orientons de préférence vers une structure proposant des séances encadrées par des enseignants en APA ou des professionnels de santé.

APA, activités physiques adaptées.

V. Evaluations

i. Fonctions respiratoires

La CVF, CPT, VEMS et DLCO ont été mesurés par un examen pléthysmographique et une spirométrie (BodyBox 5500, Medisoft Sorinnes, Belgium). Les valeurs prédites ont été calculées à partir des équations standard recommandées par l'ERS (Quanjer et al. 1993).

ii. Capacités physiques

1) TM6

Le TM6 est réalisé selon les critères de l'ATS dans un couloir de 30 mètres de long (ATS 2002) (Figure 23). Les patients sont invités à marcher à leur propre rythme pendant 6 minutes tout en essayant de parcourir la plus grande distance possible (Holland et al. 2014c). Le temps

restant est indiqué au patient toutes les minutes. Le test est réalisé sans encouragement de la part du coordinateur (BC) et aucune familiarisation au test n'est réalisée pendant la journée d'étude. La TDM6 est notée.



Figure 23 - Patient lors de la réalisation d'un TM6 avec mesures des échanges gazeux.

2) TS6

Un TS6 est réalisé comme décrit par Borel *et al.* (2010) en utilisant un stepper (Stepper réglable athlitech, Groupe Go Sport, Sassenage, France) dont la plateforme supérieure est à 21 cm du sol (Borel et al. 2010) (Figure 24). La position de départ du stepper est la suivante : la plateforme gauche ou droite est en position haute, selon la préférence du patient, l'autre en position basse. Le patient a les bras le long du corps. Le stepper est positionné près d'un mur pour que le patient dispose d'un appui en cas d'épuisement ou de déséquilibre. Un coup (ou step) est défini comme l'élévation ou abaissement complet d'une plateforme. L'objectif de ce

test est de réaliser le plus grand nombre de coups possibles pendant 6 minutes. Le temps restant est indiqué au patient toutes les minutes. Le test est réalisé sans encouragement et une période de familiarisation de 15 secondes, 15 minutes avant le début du test est autorisée lors de la première évaluation. Le nombre de coups total est noté.



Figure 24 – Test de stepper réalisé sans mesure des échanges gazeux.

3) TUG

Le TUG est réalisé au domicile des patients lors de la première et de la dernière séance de RR. Il est demandé au sujet de se lever d'une chaise « *standard* » sans accoudoir (environ 46 cm de hauteur), parcourir une distance de 3 mètres, faire un demi-tour, revenir à la chaise et s'asseoir (Podsiadlo et Richardson 1991). Le temps nécessaire pour la réalisation du test est noté.

iii. Mesures spécifiques durant le TM6 et TS6

1) Saturation pulsée en O₂ (toutes les études)

La SpO₂ est enregistrée toutes les minutes en utilisant un oxymètre de pouls (Novamatrix 513 Pulse Oximeter, Wellingford, Etats-unis). L'oxymètre de pouls, placé sur le bout de l'index du patient calcule la saturation du flux pulsatile par un système de lumière infrarouge. La SpO₂ est notée sur un boîtier tenu par le patient durant le TM6 et par l'examineur durant le TS6. La SpO₂ de repos (SpO_{2 rep}), la saturation minimale mesurée (SpO_{2 nadir}) et le Δ SpO₂ (SpO_{2 rep} - SpO_{2 nadir}) sont calculés.

2) Paramètres cardioventilatoires (Etude 1 et 2)

Les échanges gazeux ont été mesurés en continu à l'aide d'un analyseur d'échanges gazeux portable (MetaMax 3B, Cortex, Allemagne). Le patient porte un masque relié à un permapura et à un capteur de volume permettant la mesure des échanges gazeux et des volumes respiratoires, eux-mêmes relié à l'appareil attaché à une ceinture installé autour du cou du patient (Figure 23). Pour chaque évaluation, une procédure de calibration de la pression, de la capacité (volume) et des gaz a été réalisée. Les paramètres mesurés sont la $\dot{V}O_2$, la $\dot{V}CO_2$, la \dot{V}_E , le V_T et la FR. De plus les équivalents respiratoires en O₂ et CO₂ ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$) et le quotient respiratoire (QR) sont calculés automatiquement par le logiciel d'analyse des données (Metasoft, Cortex, Allemagne). Les données sont moyennées toutes les 5 secondes puis

moyenner toutes les minutes pour l'analyse statistique. La mesure comprend 3 minutes de repos, les 6 minutes de test et 3 minutes de récupérations. Durant les périodes de repos et de récupération, le patient était assis sur une chaise. La FC est mesurée simultanément en utilisant une ceinture pour cardiofréquencemètre compatible à l'analyseur d'échange gazeux (Polar FS3C, Oy, Finlande).

Choix des groupes (Etude 1) : $\dot{V}O_2$ similaire vs. $\dot{V}O_2$ différente

Pour comparer l'impact du TM6 et du TS6 sur la FC, la réponse ventilatoire et la $\dot{V}CO_2$ à même $\dot{V}O_2$, nous avons analysé les données en séparant les patients en deux groupes. Dans le groupe $\dot{V}O_2$ « *similaires* », la différence entre les moyenne de $\dot{V}O_2$ mesurées lors de la dernière minute du TM6 et du TS6 devaient être inférieure à 10%. Dans le second groupe avec $\dot{V}O_2$ « *différentes* », cette différence devait être supérieure à 10%. Les 10% de variation choisis comme critère de différenciation entre les groupes correspondaient au coefficient de variation intra-individuel de la mesure de la $\dot{V}O_2$ lorsqu'on utilise un système de mesure portable (Macfarlane 2001).

3) Lactate (Etude 1)

Dans l'étude 1 uniquement, la lactatémie a été mesurée avant et après chacun des tests par prélèvement capillaire après une légère piqûre au doigt à l'aide d'une lancette (Roche Accu-check, Safe-T-Pro Plus, Roche Diagnostics Corp, Etats-Unis). L'échantillon sanguin est ensuite analysé par photométrie (Dr. Lange Miniphotometer Plus LP 20, Etats-Unis), et la lactatémie sanguine est obtenue (La) en mmol.L⁻¹.

iv. Qualité de vie

La qualité de vie a été estimée à partir de deux questionnaires : le SF-36 et le *Visual Simplified Respiratory Questionnaire* (VSRQ). Comme précédemment décrit, le SF-36 est un questionnaire auto-administré qui comprend une composante physique et mentale (Ware et Sherbourne 1992; Leplège et al. 1998). Le VSRQ, validé chez les patients BPCO, comprend 8

items, couvrant différents thèmes ; la dyspnée, l'état d'anxiété, l'humeur dépressive, la qualité du sommeil, la vitalité, les activités de tous les jours, les activités sociales et la vie sexuelle (Perez et al. 2009). Le patient répond à chaque question posée par le professionnel de santé en indiquant un score entre 0 et 10 sur une échelle visuelle analogique, un score élevé représentant un faible impact sur la qualité de vie (Perez et al. 2009).

v. La dyspnée

Pour l'évaluation de la dyspnée, l'enseignant en APA (BC) a utilisé le BDI lors de la première évaluation et le TDI pour les évaluations de suivi (Mahler et Witek 2005; Laurendeau et al. 2009). Avant et à la fin de chaque test d'effort (TM6, TS6 et TUG), la dyspnée a été évaluée en utilisant une échelle de Borg modifiée notée de 0 à 10 (Borg 1982).

vi. L'anxiété / dépression

Le niveau d'anxiété et de dépression ont été évalués par le questionnaire HAD. Comme précédemment décrit, celui-ci est composé de 14 items, sept pour la dimension anxiété (HAD-a) et sept pour la dimension dépression (HAD-d) (Zigmond et Snaith 1983).

vii. La motivation

La motivation des patients vis-à-vis des activités physiques a été évaluée par le *Behavioural Regulation and Exercise Questionnaire 2* (BREQ-2) (Markland et Tobin 2004). Ce questionnaire auto-administré met l'accent sur les raisons qui font que les sujets décident ou non de s'engager dans activité physique en se basant sur les principes de la théorie de l'autodétermination (Markland et Tobin 2004; Mesquita et al. 2017).

Le BREQ-2 est composé de 19 items divisés en cinq niveaux de régulation de la motivation ; l'amotivation, la régulation externe, la régulation introjectée, la régulation identifiée et la régulation intrinsèque (Markland et Tobin 2004). Pour chaque item, le sujet répond à chaque affirmation en répondant sur une échelle de 5 points allant de 0 (totalement faux) à 4 (totalement vrai) (Markland et Tobin 2004). Un score est défini pour chacune des 5

régulations, et une augmentation du score indique une augmentation de la régulation évaluée (Markland et Tobin 2004).

viii. Activité physique quotidienne

Durant les 7 jours suivants chaque évaluation, les patients ont été équipés d'un accéléromètre biaxial (Actigraph GT1M, Actigraphcorp, Pensacola, Etats-Unis) permettant la mesure du nombre de pas quotidien, de la dépense énergétique active, ainsi que le temps passé dans chaque niveau d'activité : sédentaire, légère, modérée, vigoureuse, très vigoureuse (Tableau 25). La durée de 7 jours est basée sur les recommandations pour les patients BPCO dans le but d'obtenir au minimum 5 jours de données valides (Byrom et Rowe 2016). Il est demandé au patient de placer l'accéléromètre au niveau de sa hanche le matin au réveil et de l'enlever le soir au coucher. Une fiche explicative est donnée au patient à chaque évaluation, sur laquelle il lui est demandé de noter quotidiennement les périodes où il a pratiqué du vélo ou de la natation, car ce sont deux activités ne pouvant être mesurées par l'accéléromètre en raison de son placement et de la perméabilité du dispositif. Les données ont été analysées à partir du logiciel *Actilife version 6*. Pour éliminer les périodes pendant lesquelles le sujet n'a pas porté l'accéléromètre (non-wear time), nous avons utilisé l'algorithme *Actilife Troiano (2007)* correspondant aux recommandations pour les patients BPCO : un seuil de 0 coup durant les périodes de non-utilisation sur une période de 60 min, avec un seuil de 2 minutes à 100 coups par minute pour stopper la période de non-utilisation (Byrom et Rowe 2016). Pour que les données d'accélérométrie soit intégrées dans l'analyse statistique, le temps de port de l'accéléromètre doit être au minimum de 5 jours, à raison de 10 heures par jour (Byrom et Rowe 2016). Pour définir les intensités d'activités, nous avons utilisé le modèle de Freedson *et al.* (2008) indiquant une intensité selon le nombre de coups mesuré chaque minute (Tableau 25) (Freedson et al. 1998). De plus, pour prédire les dépenses énergétiques actives, nous avons

utilisé un modèle basé sur le nombre de coups par minute et la masse corporelle des sujets (Freedson et al. 1998).

Tableau 25 – Intensité des activités basée sur le nombre de coups par minute selon Freedson et al. (1998).

Intensité d'activité	Coups par minutes
Sédentaire	0 à 99
Légère	100 à 1951
Modérée	1952 à 5724
Vigoureuse	5725 à 9498
Très vigoureuse	9499 à ∞

VI. Analyse statistique

L'ensemble des données est exprimé en moyenne (\pm écart-type) et a été analysé avec le logiciel SigmaStat (Software version 3,5). La normalité des données a été vérifiée par un test *Kolmogorov–Smirnov* et l'homogénéité des variances par un test de *Brown-Forsythe*. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

i. Etude 1

Les principales mesures concernent la comparaison des réponses cardioventilatoires (FC , $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, \dot{V}_E , V_T , FR , $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$) lors des TM6 et TS6 à E1. Le calcul de la taille de l'échantillon dans cette étude a été réalisé à partir des données de $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, qui est considéré comme un indicateur de l'hyperventilation chez les patients. Pour cela nous avons utilisé les données des 10 premiers sujets avec un risque alpha de 5% et une puissance de 80%. Au moins 11 sujets étaient requis pour détecter une différence significative en utilisant une ANOVA. Nous avons recruté 25 patients dans le but d'avoir 11 patients minimum par groupe ($\dot{V}O_2$ *similaire* et *différentes*). Le reste des inclusions correspond aux données d'une partie des patients recrutés pour l'étude 2 (Evaluation 1). Un Student apparié ou un test de *Wilcoxon* a été utilisé pour comparer les valeurs de repos avant les deux tests de lactatémie, de fatigue dans les jambes, de dyspnée et de SpO_2 . Une ANOVA sur les rangs à mesures répétées (temps et test) a été utilisée pour comparer l'évolution des paramètres cardioventilatoires au repos et à chaque

minute des deux tests. Quand l'ANOVA indique un niveau de significativité $<0,05$, alors un test post-hoc *Tukey* a été utilisé pour la comparaison deux à deux à chaque minute.

ii. Etude 2

Le calcul de la taille de l'échantillon prévue dans cette étude a été réalisée à partir de données de TDM6, Dowman *et al.* (2013) indiquent que 36 patients PII-f sont nécessaires pour mesurer une différence d'évolution de la TDM6 post-RR en se basant sur un MCID de 29m (Dowman *et al.* 2013). Nous avons réalisé un recrutement sur 24 mois (octobre 2014 à septembre 2016) avec comme objectif de s'approcher au maximum de ce chiffre. Les principales mesures sont les réponses cardioventilatoires (FC, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, \dot{V}_E , V_T , FR, $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$) comparées avant (pré-RR) et après (post-RR) la réalisation du programme de RR lors du TM6 et du TS6, séparément. Une analyse secondaire a été effectuée permettant la comparaison de ces paramètres entre les patients PII-f répondeurs et non-répondeurs. Un Student apparié ou un test de *Wilcoxon* a été utilisé pour comparer les valeurs de repos et à la fin des tests pour la fatigue dans les jambes, la dyspnée et la SpO_2 . Un test de Fischer a été utilisé pour comparer la distribution des PII-f entre les répondeurs et non répondeurs. Une ANOVA sur les rangs à mesures répétées (temps et pré/post-RR) a été utilisée pour comparer l'évolution des paramètres cardioventilatoires au repos et à chaque minute de chaque test pré-RR et post-RR. Lorsque l'ANOVA indique un niveau de significativité $<0,05$, alors un post-hoc *Tukey* a été utilisé pour les comparaisons deux à deux à chaque minute. Un Student apparié ou un test de *Wilcoxon* a été utilisé pour comparer les valeurs pré et post-RR (tolérance à l'effort, fonctions pulmonaires et questionnaires). Un Student non-apparié ou un test de *Wilcoxon* a été utilisé pour comparer les deltas entre pré et post-RR entre répondeurs et non-répondeurs (tolérance à l'effort, fonctions pulmonaires et questionnaires). Dans le cas où la valeur p est $\leq 0,15$, nous avons calculé la taille de l'effet et l'intervalle de confiance à 90% (IC 90%) (Cohen 1988). Cohen a classifié les effets de la manière suivante : $<0,20$ = absence

d'effet ; 0,20 à 0,50 = effet léger ; 0,50 à 0,80 = effet modéré ; et >0,80 = effet important. Un modèle régression multiple ascendante progressive a été utilisé pour déterminer les prédicteurs d'évolution du Δ TDM6. Dans ce modèle, nous avons inclus les variables pré-RR significativement corrélées ($p < 0,05$) au Δ TDM6, de la variable avec le R^2 le plus élevé au moins élevé. Comme pour l'étude 1, une ANOVA sur les rangs à mesures répétées (temps et test) a été utilisée pour comparer l'évolution des paramètres cardioventilatoires au repos et à chaque minute entre le TM6 et le TS6 pour chaque évaluation. Quand l'ANOVA indique un niveau de significativité $< 0,05$, alors un test post-hoc *Tukey* a été utilisé pour la comparaison deux à deux à chaque minute.

iii. Etude 3

Les principales mesures sont l'évolution de la TDM6, de la qualité de vie (SF-36) et de la dyspnée (TDI) entre pré-RR et après 6 mois de suivi chez les patients du groupe APA et contrôle. Une analyse secondaire pour comparer l'évolution des paramètres durant les 6 mois de suivi entre les patients du groupe APA et contrôle. Une ANOVA sur les rangs à mesures répétées a été utilisée pour comparer les différents paramètres (tolérance à l'effort, qualité de vie, dyspnée, fonctions pulmonaires, anxiété/dépression, scores de motivation) à chaque évaluation (E1, E2 et E3). Cette ANOVA a été réalisée pour l'ensemble des patients, pour le groupe APA et pour le groupe contrôle. Un Student apparié ou un test de *Wilcoxon* a été utilisé pour comparer les valeurs pré-RR entre le groupe APA et contrôle. Un test de Fischer a été utilisé pour comparer la distribution des PII-f entre le groupe APA et contrôle. Un Student non-apparié a été utilisé pour comparer l'évolution des paramètres durant la période de 6 mois de suivi entre les patients des groupes APA et contrôle. Nous avons calculé la taille de l'effet pour chaque paramètre entre E1 et E2, entre E1 et E3, et entre E2 et E3, chez l'ensemble des patients et dans chacun des groupes (APA et contrôle), ainsi que pour la comparaison des groupes durant la période de 6 mois de suivi.

ETUDE 1

Titre de l'étude :

Comparaison des réponses cardiorespiratoires lors des tests de 6-min de marche et de stepper chez des patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses.

I. Résultats

i. Population

Trente-sept patients atteints de PID ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 31 patients ont complété l'ensemble des tests : 14 patients FPI, 10 patients avec une sarcoïdose chronique, 6 patients avec une PINS idiopathique et un patient avec une PID fibrosante inclassifiable. Les raisons pour lesquelles six patients n'ont pas été inclus dans l'analyse statistique sont exposées dans la Figure 25. Neuf utilisaient une oxygénothérapie d'effort durant les activités de la vie quotidienne. Les caractéristiques des 31 patients PID inclus dans l'analyse sont présentées dans le Tableau 26.

Tableau 26 – Caractéristiques des 31 patients PID.

Hommes/femmes (n)	22 / 9
Age (années)	61 ± 10
Indice de masse corporelle (kg.m ²)	28 ± 4
TS6 (coups)	587 ± 183
TM6 (mètres)	466 ± 83
CVF, (L)	3,0 ± 1,1
CVF, (%prédit)	81 ± 21
CPT (L)	5,0 ± 1,5
CPT (%prédit)	79 ± 19
VEMS (L)	2,3 ± 0,8
VEMS (%prédit)	77 ± 21
DLCO (mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	14,0 ± 5,5
DLCO (%prédit)	52 ± 16

CPT, capacité pulmonaire totale ; CVF, capacité vitale forcée ; DLCO, capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone ; TM6, test de marche de 6 minutes ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; VEMS, volume expiré maximal mesuré lors de la première seconde d'une expiration forcée. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type, excepté pour la répartition homme/femme exprimée en nombre de patients.

ii. Impact de l'ordre de réalisation des deux tests

Seize patients ont réalisé un TM6 puis un TS6 et quinze patients ont réalisé les tests dans l'ordre inverse (Figure 25). Les performances aux TM6 et TS6 ne sont pas significativement différents selon l'ordre des tests (TDM6 : TM6→TS6 : $462 \pm 86m$, TS6→TM6 : $470 \pm 83m$, $p=0,79$, et nombres de coups au TS6 : TM6→TS6 : 544 ± 178 coups, TS6→TM6 : 628 ± 194 coups, $p=0,21$).

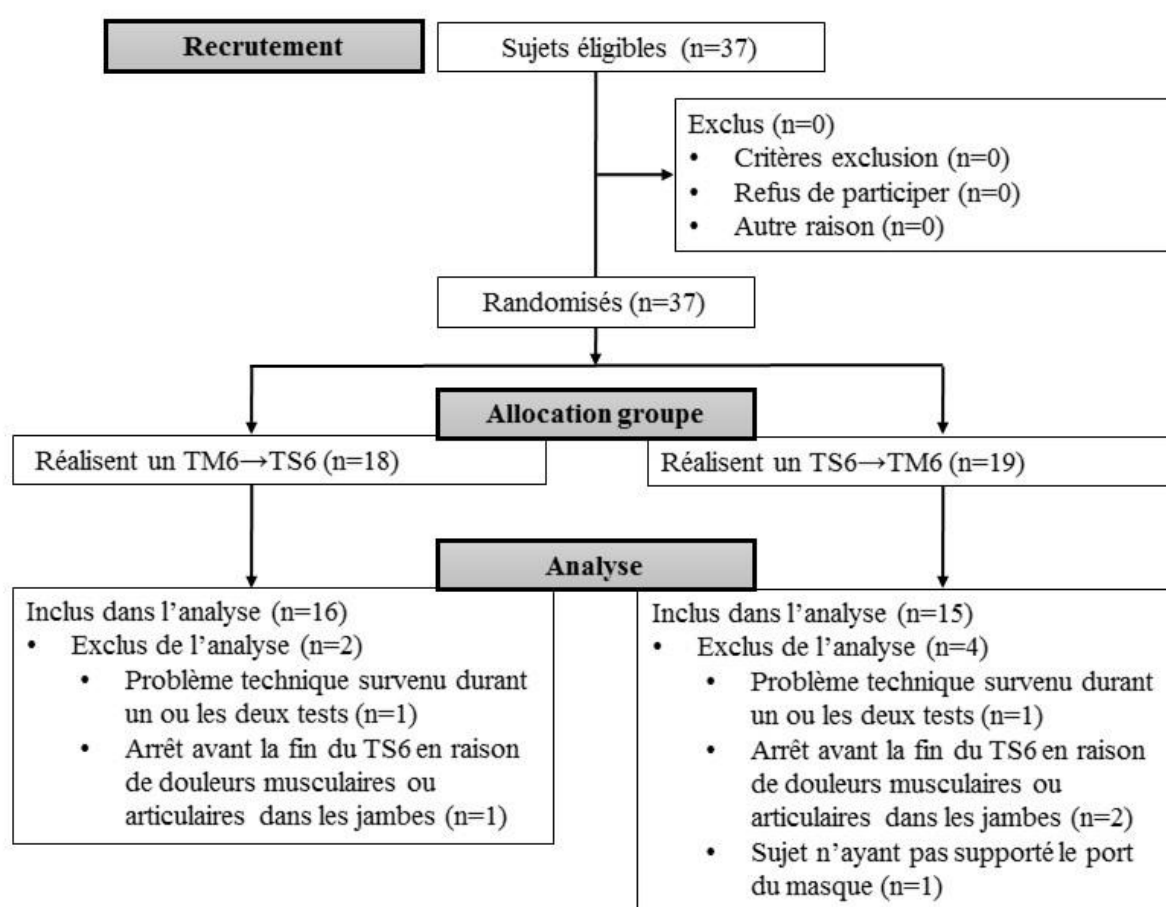


Figure 25 – Déroulement de l'étude 1. TM6, test de marche de 6 minutes ; TS6, test de stepper de 6 minutes.

iii. Comparaison du TM6 et du TS6

Les paramètres cardioventilatoires ($\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, FC, \dot{V}_E , V_T , FR) de repos ne sont pas significativement différents avant le TM6 et le TS6. Au cours de l'exercice, la $\dot{V}O_2$ est significativement plus faible et le QR et le ration $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ significativement plus élevés de la seconde à la sixième minute d'effort au TS6 comparé au TM6 ($\dot{V}O_2$: $p=0,002$; QR : $p<0,001$; $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$: $p<0,001$, Figure 26). La FC est significativement plus élevée à la fin du TS6 comparé au TM6 ($p<0,05$, Figure 26). Le ratio $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ diminue significativement entre le repos et la fin d'exercice ($p<0,001$) sans différence significative entre les deux tests. Les ANOVA montrent une différence significative d'évolution de la \dot{V}_E et du V_T entre le TM6 et le TS6 ($p<0,001$, Figure 26), sans qu'il n'y ait de différence significative au test *post-hoc* de Tukey.

Durant les trois dernières minutes d'effort, l'augmentation des $\dot{V}O_2$ et \dot{V}_E sont significativement plus importantes au TS6 qu'au TM6 ($\Delta\dot{V}O_2$: 99 ± 123 vs. 44 ± 85 mL.min⁻¹, $p=0,02$; $\Delta\dot{V}_E$: $6,2 \pm 6,6$ vs. $2,7 \pm 3,5$ L.min⁻¹, $p=0,005$, respectivement). A l'inverse, la pente de $\dot{V}CO_2$ n'est pas significativement différente entre les tests durant cette même période.

Les scores de repos et de fin d'exercice de dyspnée et fatigue dans les jambes, la lactatémie et la SpO₂ sont notés dans le Tableau 27. Les valeurs de repos n'étaient pas significativement différentes entre les tests (Tableau 27). A la fin du TS6, la lactatémie et la fatigue dans les jambes sont significativement plus élevées qu'à la fin du TM6, tandis que la dyspnée n'est pas significativement différente (Tableau 27).

Les SpO₂ sont similaires au repos, mais montrent une diminution significativement plus importante pendant le TM6 comparé au TS6 (Figure 26). La SpO_{2 nadir} est significativement plus élevée et le ΔSpO_2 significativement moins important au TS6 qu'au TM6 (Tableau 27).

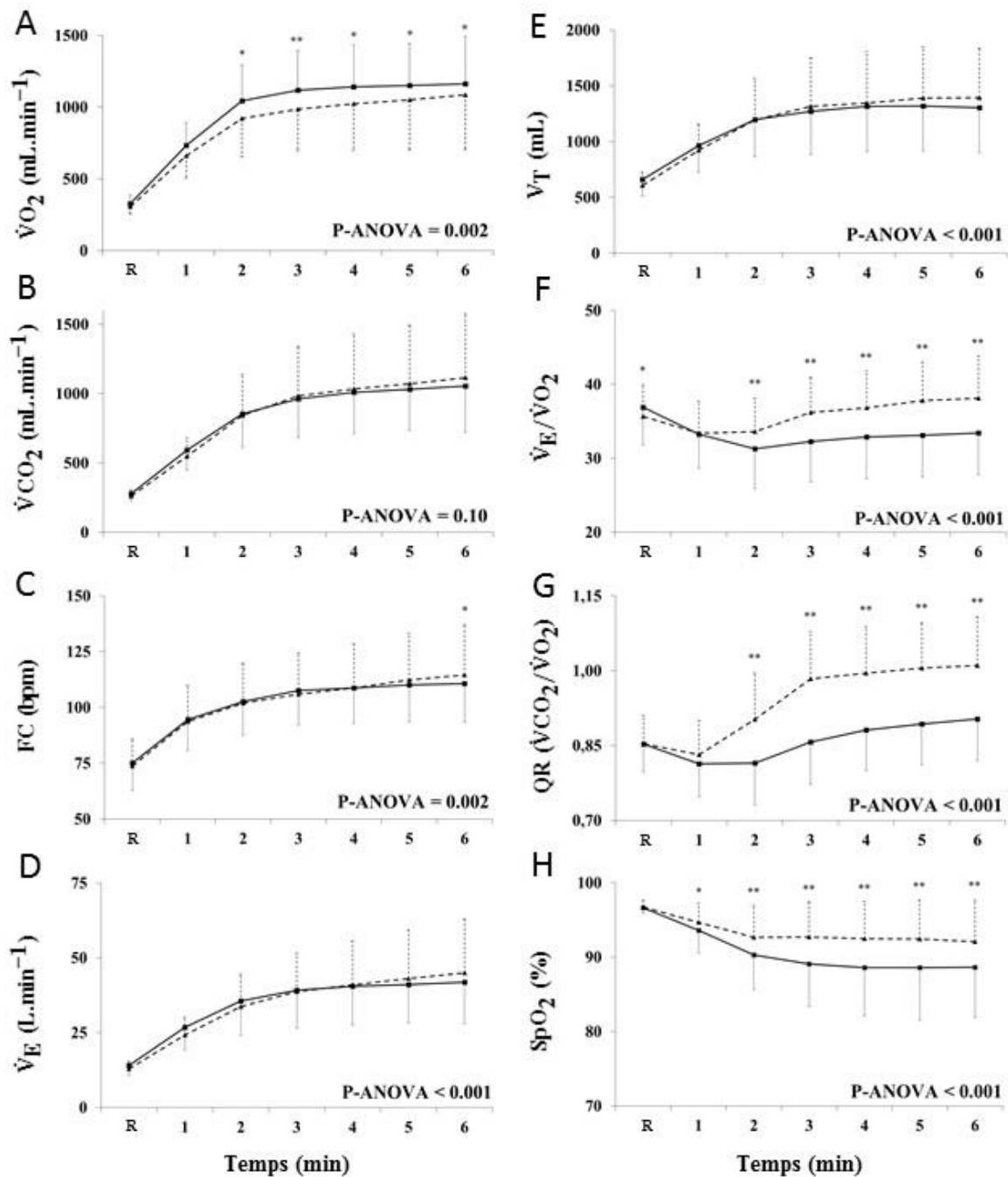


Figure 26 – Comparaison de l'évolution de ; (A) la $\dot{V}O_2$, (B) la $\dot{V}CO_2$, (C) la FC, (D) la \dot{V}_E , (E) le V_T , (F) le ratio $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, (G) le QR et (H) la SpO₂ pendant le TM6 (trait continu noir) et le TS6 (trait pointillé) chez 31 patients PID. FC, fréquence cardiaque ; QR, quotient respiratoire ; SpO₂, saturation pulsée en O₂ ; TM6, test de marche de 6 minutes ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; $\dot{V}CO_2$, rejet de dioxyde de carbone ; \dot{V}_E , ventilation minute ; $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, équivalent respiratoire en O₂ ; $\dot{V}O_2$, consommation d'O₂ ; V_T , volume courant. *p<0,05 et **p<0,001 à un même temps entre les deux tests (test *post-hoc*).

Tableau 27 – Symptômes, lactatémie et SpO₂ pendant les TM6 et TS6 chez 31 patients PID.

	TM6	TS6	valeur p
Dyspnée (Borg, 0–10)			
Repos	1 ± 1	1 ± 1	0.84
Fin d'exercice	5 ± 3	5 ± 2	0.12
FMI (Borg, 0–10)			
Repos	0 ± 1	0 ± 1	0.22
Fin d'exercice	3 ± 2	5 ± 3	<0.001
Lactate (mmol·L⁻¹)			
Repos	2,31 ± 0,91	2,30 ± 0,88	0.98
Fin d'exercice	2,84 ± 1,17	4,16 ± 1,95	0.01
SpO₂ (%)			
SpO ₂ repos	97 ± 1	97 ± 1	0.52
SpO ₂ nadir	88 ± 7	91 ± 5	<0.001
ΔSpO ₂	9 ± 6	5 ± 5	<0.001

FMI, fatigue dans les membres inférieurs ; PID, pneumopathie interstitielle diffuse ; SpO₂, saturation pulsée en O₂ ; SpO₂ nadir, valeur de SpO₂ minimale mesurée pendant le test ; ΔSpO₂ = SpO₂ repos – SpO₂ nadir ; TM6, test de marche de 6 minutes ; TS6, test de stepper de 6 minutes. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type.

iv. Comparaison à $\dot{V}O_2$ similaire

Treize patients ont été inclus dans le groupe $\dot{V}O_2$ « similaires » (différence de $\dot{V}O_2$ lors de la dernière minute des TM6 et TS6 <10%) et 18 dans le groupe $\dot{V}O_2$ « différentes » (différence de $\dot{V}O_2$ lors de la dernière minute des TM6 et TS6 >10%).

Les paramètres de base des fonctions pulmonaires (CVF, CPT, VEMS et DLCO) ne sont pas significativement différents entre ces deux groupes. Dans le groupe $\dot{V}O_2$ « similaires », la \dot{V}_E , le V_T , la FC et la $\dot{V}CO_2$ sont significativement supérieurs lors du TS6 comparé au TM6 (p<0,001, Figure 27). Dans le groupe à $\dot{V}O_2$ « différentes », il n'y a pas de différences entre ces paramètres aux deux tests, mais le ratio $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ et le QR sont significativement plus importants durant le TS6 comparé au TM6 de la seconde à la sixième minute d'exercice (Figure 27). Dans les deux groupes, comme dans l'ensemble de la population, la SpO₂ diminue de manière significativement plus importante au TM6 comparé au TS6 (Figures 26, 27 et 28).

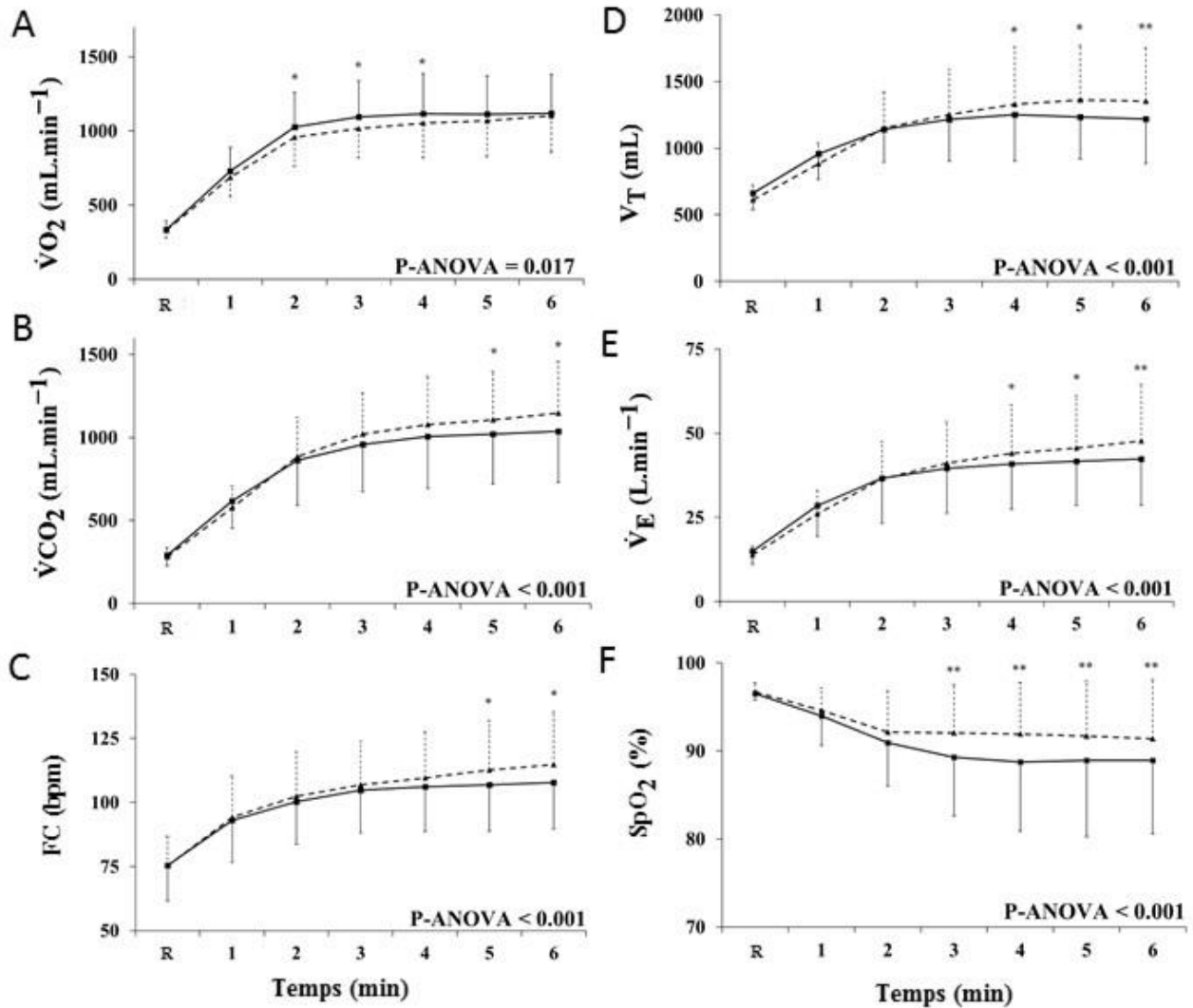


Figure 27 – Comparaison de l'évolution de ; (A) la $\dot{V}O_2$, (B) la $\dot{V}CO_2$, (C) la FC, (D) la \dot{V}_E , (E) le V_T , (F) le $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, (G) le QR et (H) la SpO₂ pendant le TM6 (trait continu noir) et le TS6 (trait pointillé) chez les 13 patients PID avec des $\dot{V}O_2$ « similaires » à la fin des deux tests. FC, fréquence cardiaque ; SpO₂, saturation pulsée en O₂ ; TM6, test de marche de 6 minutes ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; $\dot{V}CO_2$, rejet de dioxyde de carbone ; \dot{V}_E , ventilation minute ; $\dot{V}O_2$, consommation d'O₂ ; V_T , volume courant. *p<0,05 et **p<0,001 à un même temps entre les deux tests (test *post-hoc*).

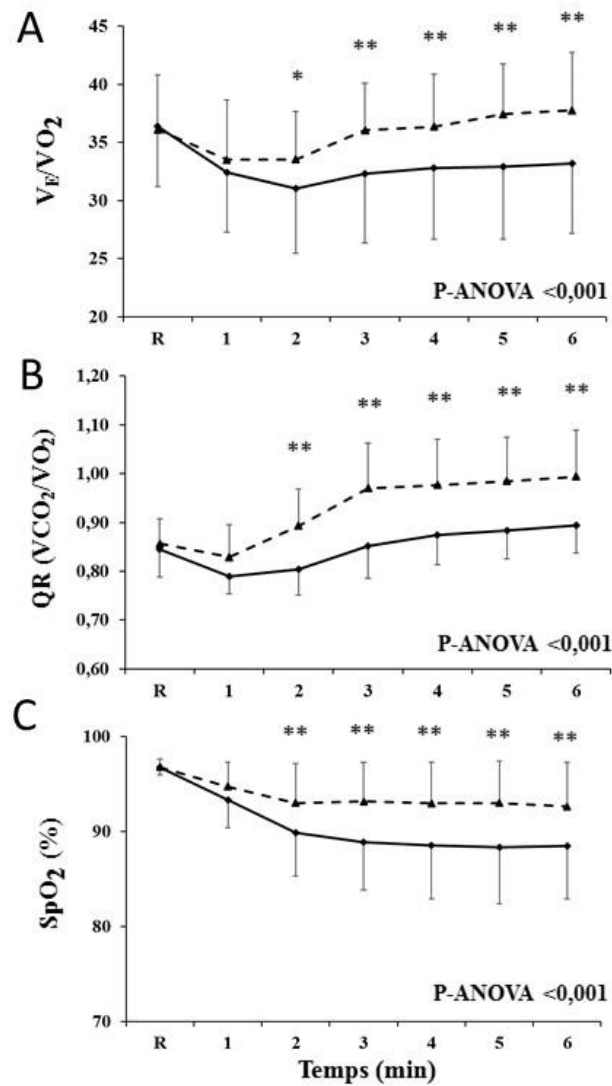


Figure 28 – Comparaison de l'évolution de ; (A) l'équivalent respiratoire en O₂ ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$), (B) du quotient respiratoire (QR) et (C) de la SpO₂ pendant le TM6 (trait continu noir) et le TS6 (trait pointillé) chez les 18 patients PID avec des $\dot{V}O_2$ « différentes » à la fin des deux tests. Lignes entière, TM6 ; lignes pointillées, TS6. QR, quotient respiratoire ; SpO₂, saturation pulsée en O₂ ; TM6, test de marche de 6 minutes ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; \dot{V}_E , ventilation minute ; $\dot{V}O_2$, consommation d'O₂. *p<0,05 et **p<0,001 à un même temps entre les deux tests (test *post-hoc*).

II. Discussion

Nos résultats montrent que les réponses physiologiques au TS6 et au TM6 sont différentes, soulevant des questions intéressantes sur les effets de différents types d'exercices sur l'hypoxémie chez les patients PID, et sur les mécanismes possiblement sous-jacents. Les principales observations de cette étude sont que le TS6 induit : (1) une plus grande réponse ventilatoire, reflétée par le $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ plus élevé, (2) une diminution moins importante de la SpO_2 , et (3) une lactatémie et une fatigue dans les jambes supérieures comparé au TM6.

Comme évoqué chez les patients BPCO (Borel et al. 2010), en dépit de différences physiopathologiques évidentes, l'augmentation de la $\dot{V}O_2$ est plus importante au TM6 qu'au TS6 chez les patients PID. Après une augmentation lors des premières minutes des tests, la $\dot{V}O_2$ continue d'augmenter de la troisième à la sixième au TS6, tandis qu'un plateau est observé durant la même période au TM6, comme précédemment observé chez des patients PID (Holland et al. 2014b). Cette composante lente de $\dot{V}O_2$, parfois observée lors d'exercices à charge constante d'intensité importante, est en général attribuée au recrutement de fibres musculaires additionnelles et au type de contraction (Xu et Rhodes 1999; Jones et McConnell 1999; Jones et al. 2011). Cette dernière s'accompagne d'une augmentation de la \dot{V}_E et du travail des muscles respiratoires (Cross et al. 2014; Jones et al. 2011). Ainsi, nous pensons que le TS6 nécessite un effort musculaire plus localisé, comme le reflète la fatigue musculaire de fin d'effort plus importante dans les jambes comparé au TM6 chez nos patients, et mobilise une proportion plus importante de fibres musculaires (principalement recrutées dans le vaste latéral) comparé au TM6. L'effet relativement moins important du TS6 sur la $\dot{V}O_2$ et la SpO_2 pourrait aussi refléter cet effort plus périphérique.

Comme précédemment observé par Delourme *et al.* (2012), nos résultats montrent que le TS6 provoque une désaturation en O_2 moins sévère chez les patients PID que le TM6

(Delourme et al. 2012). Plusieurs autres études ont également reporté cette observation lors d'un effort sur ergocycle comparé à la marche, que ce soit chez des athlètes entraînés en endurance avec HIE (Galy et al. 2005; Rice et al. 2000) ou chez des patients atteints de maladies respiratoires chroniques (Cockcroft et al. 1985; Hill et al. 2012a; Holland et al. 2014b; Hsia et al. 2009; Mahler et al. 2011; Murray et al. 2009; Poulain et al. 2003). Les auteurs attribuent cette différence de désaturation aux différences de réponses ventilatoires, et particulièrement aux différences de patterns ventilatoires dépendants de la modalité d'exercice (Cockcroft et al. 1985; Hill et al. 2012a; Hsia et al. 2009; Mahler et al. 2011; Poulain et al. 2003). Selon Galy *et al.* (2005), l'hypoventilation caractérisée par un V_T diminué, pourrait expliquer la désaturation en O_2 plus importante pendant un exercice de course à pied comparé à un exercice sur ergocycle (Galy et al. 2005). Dans le cas des patients FPI, il est aussi possible que ce soit l'augmentation du V_T et non de la FR, qui minimise la diminution de la SpO_2 au TS6. En effet, dans notre étude, les 13 patients du groupe avec $\dot{V}O_2$ « *similaire* » ont une \dot{V}_E et un V_T plus élevés au TS6 qu'au TM6, sans différences de FR entre les deux tests. Mahler *et al.* (2011), avait ainsi déjà émis l'hypothèse qu'une ventilation plus ample sur ergocycle augmentait la PAO_2 , réduisant ainsi la diminution de SpO_2 en optimisant le rapport ventilation-perfusion comparé à la marche chez des patients BPCO (Mahler et al. 2011).

Cockcroft *et al.* (1985), ont également observé un plus grande \dot{V}_E lors d'un test de 6-min sur ergocycle comparé à un TM6, chez les patients BPCO. Ces derniers attribuent cette différence de ventilation à une acidose métabolique plus importante sur ergocycle, comme le montre le pH diminué, la $PaCO_2$ augmentée et la lactatémie sanguine supérieure à la fin d'un test sur ergocycle comparé au TM6 (Cockcroft et al. 1985). Même si l'hypothèse est séduisante, l'acidose métabolique n'est pas forcément la cause majeure, ou du moins, pas la seule cause de la stimulation ventilatoire dans notre étude. Mahler *et al.* (2011) rapportent que les patients BPCO ventilent davantage lors d'un exercice incrémental effectué sur ergocycle comparé à un

même exercice sur tapis roulant, et ce, avant même l'apparition du SV1, suggérant l'existence d'autres stimuli de la ventilation sur ergocycle, que l'acidose métabolique (Mahler et al. 2011). Des études menées chez des sujets sains, comparant l'implication de différentes masses musculaires, à même charge métabolique ou non, suggèrent que le type de contraction musculaire, qui est différent selon les exercices, pourrait influencer la composante lente de $\dot{V}O_2$ (Jones et McConnell 1999; Carter et al. 2000), la réponse ventilatoire (Amann et al. 2010), et la fatigue perçue dans les jambes (Rossman et al. 2014). Selon ces auteurs, l'un des stimuli serait le recrutement des unités motrices de type II lors d'exercices plus localisés faisant appel à une plus grande masse musculaire d'un même muscle (Carter et al. 2000; Jones et McConnell 1999; Rossman et al. 2014). Ainsi, lors du TS6, nous pensons que le recrutement de fibres musculaires avec un profil glycolytique, plus coûteux en O_2 que les fibres musculaires oxydatives, est plus important dans les membres inférieurs des patients lors du TS6 (Crow et Kushmerick 1982; Kushmerick et al. 1992), expliquant en partie la \dot{V}_E plus importante comparé au TM6. Chez les patients BPCO, les capacités oxydatives des quadriceps sont diminuées en raison de la proportion diminuée de fibres musculaires oxydatives de type I comparativement aux sujets contrôles (Maltais et al. 2000; Gosker et al. 2002). Ainsi, une simple augmentation de l'activation et du recrutement des fibres de type II pourrait expliquer les changements observés chez les patients PID. La plus grande \dot{V}_E observée au TS6 pourrait être induite par l'augmentation plus importante du débit sanguin au niveau des muscles des membres inférieurs, et les changements conséquents de résistances vasculaires, stimulant les fibres afférentes musculaires des groupes III-IV (Dempsey et Smith 2014). Chez les patients BPCO, au cours d'un exercice sur ergocycle à charge constante, Gagnon *et al.* (2012), ont observé une diminution de la FR, \dot{V}_E et $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ après blocage des afférences des groupes III-IV provenant des membres inférieurs (condition Fentanyl), sans changement de la $PaCO_2$ comparé à la condition placebo (Gagnon et al. 2012). La fatigue dans les jambes et la lactatémie étaient aussi

diminuées dans la condition Fentanyl (Gagnon et al. 2012). Ces résultats suggèrent que l'acidose métabolique n'est pas le stimulus majeur de l'hyperventilation chez certains patients atteints de maladies respiratoires chroniques et soulignent l'importance des facteurs musculaires et neuronaux (Gagnon et al. 2012; Mahler et al. 2011). Notre protocole ne permet pas de mettre en évidence les mécanismes responsables des différences de ventilation entre le TM6 et le TS6, et ceux-ci restent à être élucidés.

Bien entendu, nous n'excluons pas le rôle de la pathologie dans l'hypoxie alvéolaire et l'hypoxémie induite par l'exercice. La diminution de la compliance pulmonaire, l'hyperinflation dynamique, et/ou la destruction du lit alvéolocapillaire, observés chez les patients PID, peuvent empêcher le renouvellement de l'O₂ dans les alvéoles, entraînant une hypoventilation alvéolaire ou une hypoperfusion (Gagnon et al. 2014; Kent et al. 2011). Cependant, il est peu probable que la seule pathologie explique les différences de désaturation en O₂ entre le TM6 et le TS6.

La principale limitation de cette étude est l'absence de mesures des gaz du sang et de l'activité musculaire. Cependant, notre étude offre des informations préliminaires sur les réponses cardiorespiratoires au cours du TM6 et TS6 chez les patients PID. Une limitation mineure est l'absence d'individualisation du niveau de résistance au cours du TS6. La masse musculaire peut également avoir un impact sur le travail musculaire des membres inférieurs, en dépit du fait que les patients pouvaient adapter leur vitesse d'exécution selon leur perception de l'effort. Finalement, les personnes atteintes de PID très sévères nécessitant une oxygénothérapie au repos ont été exclus, car il aurait été incompatible et techniquement difficile de mesurer les réponses respiratoires à l'exercice chez ces patients. Ce critère d'exclusion pourrait expliquer en partie la TDM6 élevée comparé à la littérature (Holland et al. 2014c).

En conclusion, les patients PID montrent des adaptations cardiorespiratoires différentes lors d'un TM6 et d'un TS6, principalement caractérisées par une moindre désaturation en O₂ et une réponse ventilatoire plus importante durant le TS6. La masse musculaire plus localisée au TS6 joue probablement un rôle majeur dans ces réponses, et de futures études devront être menées sur les relations entre l'activité musculaire des membres inférieurs, le pattern ventilatoire et la désaturation en O₂ chez les patients PID.

ETUDE 2

Titre de l'étude :

Adaptations cardiorespiratoires aux tests de marche et de stepper de 6 minutes après une réhabilitation respiratoire chez des patients atteints de pneumopathies interstitielles idiopathiques fibrosantes

I. Résultats

i. Population

Le programme de RR a été proposé à 34 patients PID : 10 ont refusé d'y participer et 3 n'ont pas été inclus dans l'étude en raison de critères d'exclusion : deux patients avaient des comorbidités neuromusculaires et un patient avait une DLCO inférieure à 25%_{prédit}. Parmi les vingt-et-un patients recrutés, dix-neuf ont complété le programme de RR. Les raisons pour lesquelles les patients n'ont pas fini le programme sont exposées dans la Figure 29. Sur les dix-neuf patients, huit ont réalisé à la fois l'étude 1 et 2. Les caractéristiques des et comorbidités des sujets sont résumées dans le Tableau 28.

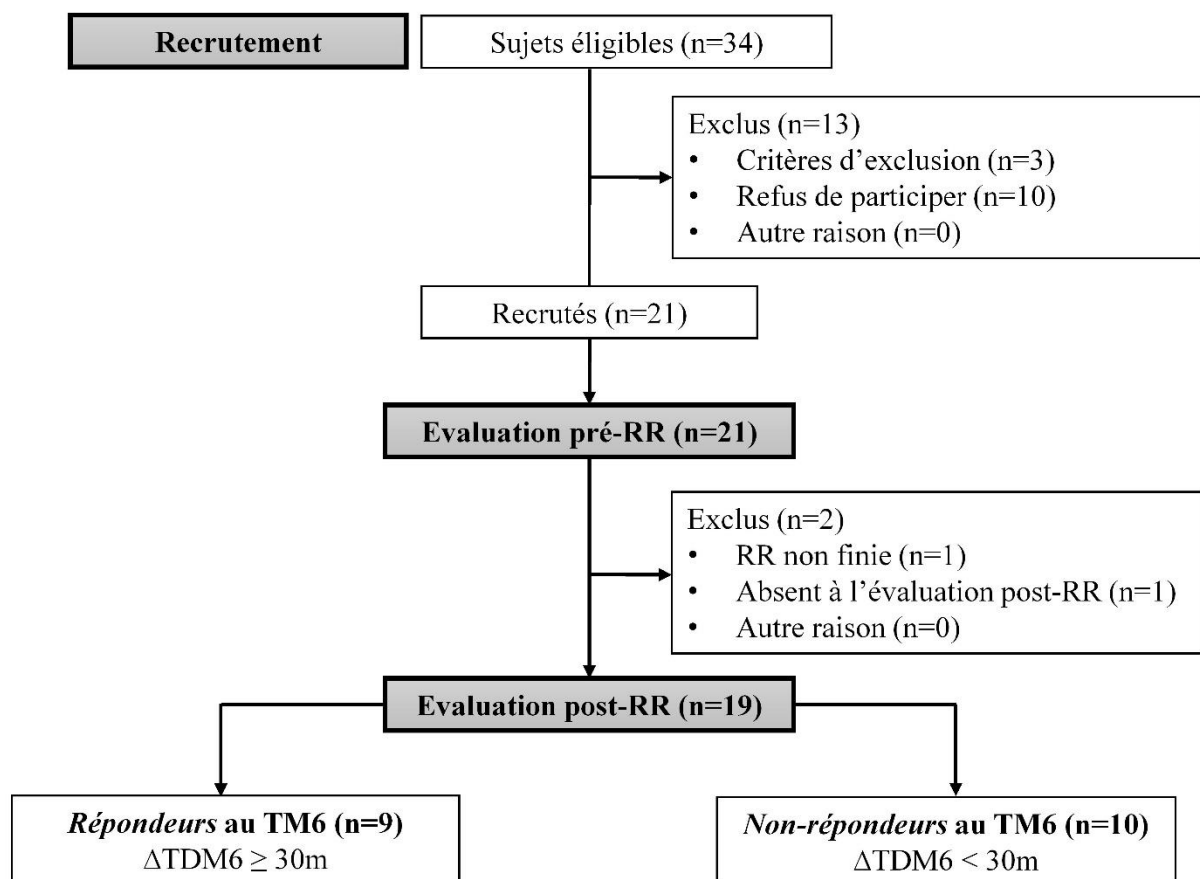


Figure 29 – Déroulement de l'étude 2. RR, réhabilitation respiratoire ; TDM6, distance parcourue au TM6 ; TM6, test de marche de 6 minutes ; TS6, test de stepper de 6 minutes.

Tableau 28 – Caractéristiques de base des 19 patients PII-f.

Variable, unité	Tous	FPI	PINS-f	P
Homme/femme, n	15/4	10/2	5/2	0.60
Age, années	65 ± 9	66 ± 7	62 ± 12	0.53
IMC, kg.m ²	30 ± 6	30 ± 3	30±9	0.90
CVF, % prédit	75 ± 13	79 ± 12	70±13	0.13
CPT, % prédit	78 ± 19	83 ± 20	69 ± 14	0.11
VEMS, % prédit	73 ± 12	75 ± 10	71 ± 15	0.44
DLCO, % prédit	40 ± 8	39 ± 8	42 ± 10	0.43
Oxygénothérapie à l'effort, n (%)	15 (79)	9 (75)	6 (86)	1.00
BDI, score	7 ± 2	7 ± 2	6 ± 2	0,18
<i>TM6</i>				
TM6, mètres	425 ± 57	438 ± 59	401 ± 49	0.18
SpO ₂ nadir, % #	85 ± 5	84 ± 6	88 ± 4	0.12
<i>Test de stepper de 6 minutes</i>				
Coups, n	494 ± 135	506 ± 118	472 ± 168	0.61
SpO ₂ nadir, % #	89 ± 5	88 ± 5	92 ± 3	0.04
<i>Comorbidités, n (%)</i>				
Hypertension artérielle, %	11 (58)	8 (67)	3 (43)	0.37
Diabète type 2, %	8 (42)	7 (58)	1 (14)	0.17
Maladie cardio-vasculaire, %	7 (37)	6 (50)	1 (14)	0.15
Apnées du sommeil, %	6 (32)	3 (25)	3 (43)	0.62
Reflux gastroœsophagien, %	2 (11)	1 (8)	1 (14)	1.00

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type, exceptées pour le nombre d'homme/femme et pour les comorbidités exprimées en nombre (pourcentage). #Les tailles de l'effet [IC 90%] pour la SpO₂ nadir entre les patients FPI et PINS-f montrent un effet modéré au TM6 et important au TS6, de 0,75 [76-94] et 0,96 [81-97], respectivement. CPT, capacité pulmonaire totale ; CVF, capacité vitale forcée ; DLCO, capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone ; IMC, indice de masse corporelle ; SpO₂ nadir, saturation pulsée en O₂ minimale mesurée ; TM6, test de marche de 6 minutes ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; VEMS, volume expiré maximal mesuré lors de la première seconde d'une expiration forcée.

ii. Principaux résultats

Les paramètres de fonction pulmonaires (CVF, CPT, VEMS et DLCO) n'étaient pas significativement différents entre pré et post-RR.

1) Tests d'effort

Le pourcentage de FC_{max} théorique indique que le TM6 et le TS6 ont été réalisés à la même intensité pré-RR et post-RR (TM6 : 74 ± 9% vs. 73 ± 10%, et TS6 : 74 ± 12% vs. 73 ±

13%, $p=0.89$, respectivement). A la suite de la RR, la TDM6 est significativement augmentée de 24 ± 38 mètres ($p=0,01$), le nombre de coups au TS6 augmenté de 109 ± 141 coups ($p=0,004$) et le temps au TUG significativement diminué de 1 ± 1 seconde ($p=0,002$) (Tableau 29). Pour l'ensemble des tests, la dyspnée et la fatigue dans les jambes en fin d'exercice n'étaient pas significativement différentes entre pré et post-RR. Seule, la fatigue dans les jambes était significativement diminuée à la fin du TM6 et du TS6 (TM6 : -1 ± 2 , $p=0,06$; TS6 : -1 ± 2 , $p=0,08$), cependant ces résultats ne sont pas significatifs. Les deltas entre pré et post-RR au TM6, TS6 et TUG n'étaient pas corrélés chez les 19 sujets. Post-RR, la SpO_{2nadir} au TM6 était significativement diminuée (pré-RR : 85 ± 5 , post-RR : 84 ± 6 , $p=0,04$), tandis qu'elle n'évoluait pas au TS6 (pré-RR : 89 ± 5 , post-RR : 89 ± 6 , $p=0,59$).

Tableau 29 – Evolution des différents paramètres au TM6 et TS6 post-RR chez les 19 patients PII-f.

	Pré-RR	Post-RR	p-value	ES
TM6				
TDM6, mètres	425 ± 57	448 ± 68	0,01	0,37
SpO_{2nadir} , %	85 ± 5	84 ± 6	0,04	0,24
Dyspnée, 0-10 Borg	5 ± 2	5 ± 2	0,09	0,36
Fatigue dans les jambes, 0-10 Borg	2 ± 2	1 ± 1	0,06	0,51
TS6				
TS6, coups	494 ± 135	602 ± 160	0,004	0,70
SpO_{2nadir} , %	89 ± 5	89 ± 6	0,59	
Dyspnée, 0-10 Borg	5 ± 2	5 ± 2	0,67	
Fatigue dans les jambes, 0-10 Borg	5 ± 2	4 ± 2	0,08	0,37
TUG				
TUG, secondes	7 ± 2	6 ± 1	0,002	0,60

ES, effect size ; RR, réhabilitation respiratoire ; SpO_{2nadir} , SpO_2 minimale mesurée ; TM6, test de marche de 6 minutes ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; TUG, timed up and go.

2) Répondeurs vs. non-répondeurs

Parmi les 19 patients PII-f, 9 (47%) ont atteint le MCID de 30 mètres au TM6 post-RR et sont donc considérés comme répondeurs et les 10 autres sont non-répondeurs. Il y a davantage de répondeurs au TM6 chez les patients PINS-f que chez les patients FPI (86 vs. 25%, $p=0,02$). Les caractéristiques des répondeurs et non-répondeurs sont présentées dans le Tableau 30.

Tableau 30 – Paramètres pré-RR chez les patients PII-f répondeurs et non-répondeurs au TM6.

Valeurs Pré-RR	R (n=9)	Non-R (n=10)	p	ES
Fonctions pulmonaires				
CVF, %	73 ± 13	77 ± 12	0,48	
CPT, %	70 ± 12	82 ± 20	0,16	
VEMS, %	73 ± 14	74 ± 10	0,77	
DLCO, %	44 ± 9	38 ± 7	0,15	0,73
TM6				
TDM6, m	422 ± 66	428 ± 51	0,83	
SpO ₂ nadir, %	87 ± 4	83 ± 6	0,14	0,69
Borg fin TM6	6 ± 3	5 ± 2	0,21	
TS6				
TS6, coups	501 ± 158	487 ± 118	0,82	
SpO ₂ nadir, %	92 ± 3	87 ± 5	0,02	1,00
Borg fin TS6	6 ± 3	5 ± 2	0,27	
TUG				
Temps, sec	7 ± 2	8 ± 1	0,06	-0,86

CPT, capacité pulmonaire totale ; CVF, capacité vitale forcée ; DLCO, capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone ; ES, effect size ; RR, réhabilitation respiratoire ; TM6, test de marche de 6 minutes ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; TUG, timed up and go ; VEMS, volume expiré maximal mesuré lors de la première seconde d'une expiration forcée.

Entre pré-RR et post-RR, l'amélioration du nombre de coup au TS6 chez les répondeurs tend à être plus importante comparé aux non-répondeurs (répondeurs : +171 ± 136, non-répondeurs : +52 ± 127, p=0,07) avec un effet important (ES : 0,84). A l'inverse, les non-répondeurs tendent à s'améliorer davantage au TUG (répondeurs : 0 ± 1, non-répondeurs : -1 ± 1, p=0,09) que les répondeurs avec un effet important (0,82). Post RR, la SpO₂nadir est diminuée chez les répondeurs (pré RR : 87 ± 4%, post-RR : 85 ± 6, p=0,05, ES : 0,40) au TM6, ce qui n'est pas le cas chez les non-répondeurs (pré RR : 83 ± 6%, post-RR : 83 ± 7, p=0,36, ES : 0,14). Les SpO₂nadir au TS6 ne sont pas différentes entre pré et post-RR, que ce soit chez les répondeurs ou les non-répondeurs. L'évolution du VEMS et de la CPT sont différentes entre les répondeurs et non répondeurs (p=0,04 et p=0,08, respectivement), avec un effet important (ES : 0,94 et ES : 0,82, respectivement) (Tableau 31). Post-RR, les SpO₂nadir entre le groupe répondeur et non-répondeur ne sont pas significativement différentes, que ce soit au TM6 (répondeurs : 85 ± 6%, non-répondeurs : 83 ± 7, p=0,38), ou au TS6 (répondeurs : 91 ± 3%, non-répondeurs : 87 ± 8, p=0,37).

Tableau 31 – Evolution des fonctions pulmonaires chez les répondeurs et non-répondeurs au TM6.

Δ Post-RR	Répondeurs (n=9)	Non répondeurs (n=10)	p	ES
Fonctions pulmonaires				
CVF, mL	2 ± 119	-55 ± 119	0,31	
CPT, mL	131 ± 305	-347 ± 711	0,08	0,82
VEMS, mL	26 ± 66	-85 ± 131	0,04	0,94
DLCO, mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹	0,10 ± 0,94	-0,09 ± 0,13	0,47	

BDI/TDI, baseline/transition dyspnoea index ; CPT, capacité pulmonaire totale ; CVF, capacité vitale forcée ; DLCO, capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone ; ES, effect size ; RR, réhabilitation respiratoire ; VEMS, volume expiré maximal mesuré lors de la première seconde d'une expiration forcée.

3) Adaptations cardiorespiratoires

TM6

Parmi les 19 patients PII-f, 6 ont été exclus de l'analyse : deux patients ont effectué une pause pendant la réalisation d'un des deux TM6, deux patients n'ont pas supporté le port du masque, un patient souffrait de douleurs lombaires, et des problèmes techniques sont survenus durant la réalisation d'un des tests chez un patient. Chez les 13 patients PII-f inclus, les paramètres cardiorespiratoires ($\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, \dot{V}_E , V_T , FR et FC) ne sont pas significativement différents pré-RR et post-RR.

Parmi les 13 patients ayant eu une mesure des échanges gazeux au TM6, six sont répondeurs et sept non-répondeurs au TM6. A la suite de la RR chez les répondeurs, la $\dot{V}O_2$ et la $\dot{V}CO_2$ sont significativement plus importantes durant les trois dernières minutes et la \dot{V}_E significativement supérieure de la première à la dernière minute du TM6 comparé à pré-RR ($\dot{V}O_2$, p=0,03, $\dot{V}CO_2$, p=0,01 et \dot{V}_E , p<0,001 ; Figure 30.A). La fréquence cardiaque et le pattern ventilatoire ne sont pas significativement différents entre pré et post-RR. Dans le groupe non-répondeurs, il n'y a pas de différences d'évolution des paramètres cardiorespiratoires entre pré et post-RR (Figure 30. B). Chez les 13 patients le Δ TDM6 est significativement corrélé au $\Delta\dot{V}O_2$ (r=0,59, p=0,03), au $\Delta\dot{V}_E$ (r=0,69, p=0,01) et au Δ FR (r=0,55, p=0,05) (Figure 31).

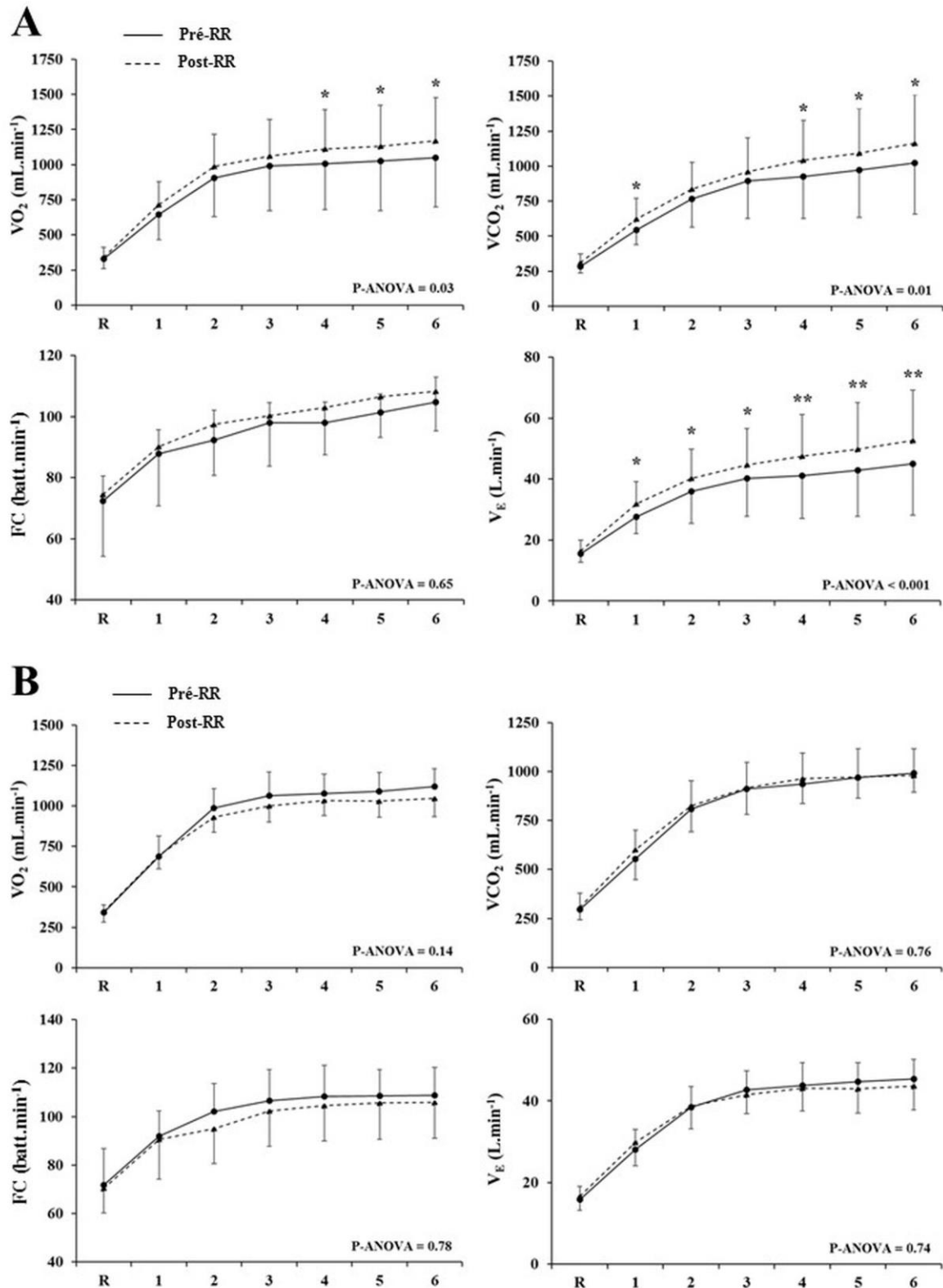


Figure 30 – Evolution des paramètres cardio-respiratoires avant (pré-RR, trait continu noir) et après (post-RR, trait pointillé) un programme de RR chez les patients (A) *répondeurs* et (B) *non-répondeurs* au TM6. FC, fréquence cardiaque ; TM6, test de marche de 6 minutes ; $\dot{V}CO_2$, rejet de dioxyde de carbone ; \dot{V}_E , ventilation minute ; $\dot{V}O_2$, consommation d'O₂. *p<0,05 et **p<0,001 à un même temps entre les deux tests (test *post-hoc*).

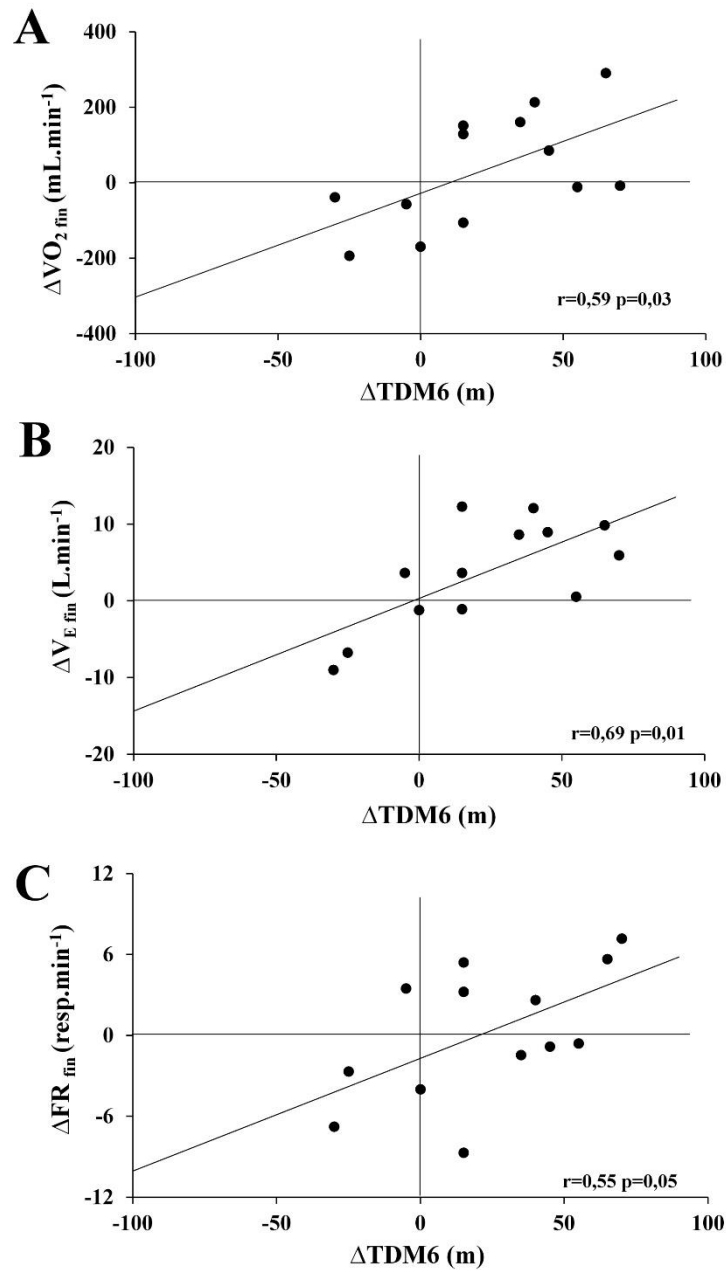


Figure 31 – Corrélations entre le $\Delta TDM6$ et (A) le $\Delta \dot{V}O_2$, (B) le $\Delta \dot{V}_E$ et (C) le ΔFR au TM6 entre pré et post-RR chez les 13 patients PII-f. FR, fréquence respiratoire ; PII-f, pneumopathie interstitielle idiopathique fibrosante ; RR, réhabilitation respiratoire ; TDM6, distance de marche parcourue au TM6 ; TM6, test de marche de 6 minutes ; \dot{V}_E , ventilation minute ; $\dot{V}O_2$, consommation en O_2 .

TS6

Parmi les 19 patients PII-f, 7 ont été exclus de l'analyse des échanges gazeux au TS6 : quatre patients ont effectué une pause pendant la réalisation d'un des deux TS6, deux patients n'ont pas supporté le port du masque et un patient souffrait de douleurs lombaires. Chez les 12 patients PII-f inclus dans l'analyse, les paramètres cardiorespiratoires ($\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, \dot{V}_E , V_T , FR et FC) ne sont pas significativement différents pré-RR et post-RR. Chez les 12 patients le Δ coups au TS6 est significativement corrélé au $\Delta\dot{V}O_2$ ($r=0,86$, $p<0,001$), $\Delta\dot{V}CO_2$ ($r=0,82$, $p=0,001$), au $\Delta\dot{V}_E$ ($r=0,78$, $p=0,002$) et au ΔV_T ($r=0,75$, $p=0,005$) (Figure 32).

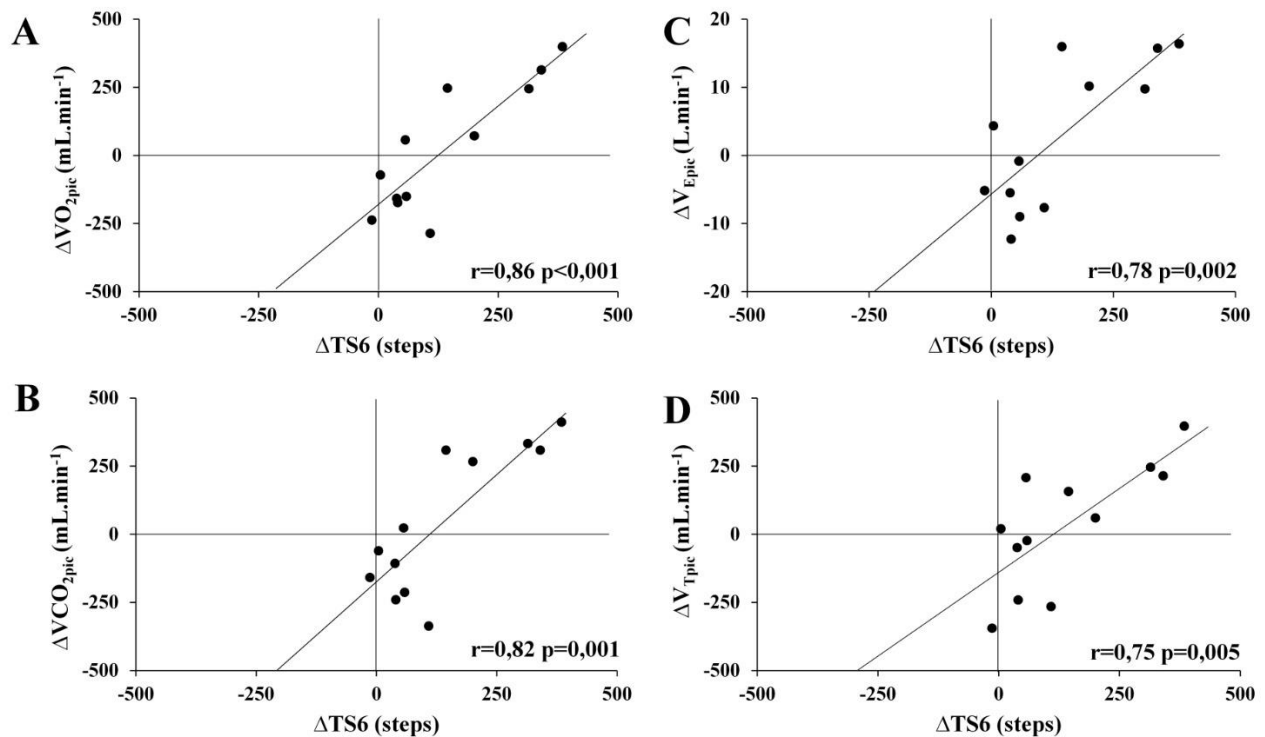


Figure 32 – Corrélations entre le Δ coups et (A) le $\Delta\dot{V}O_2$, (B) le $\Delta\dot{V}O_2$, (C) le $\Delta\dot{V}_E$ et (D) le ΔV_T au TS6 entre pré et post-RR chez les 12 patients PII-f. PII-f, pneumopathie interstitielle idiopathique fibrosante ; RR, réhabilitation respiratoire ; $\dot{V}CO_2$, rejet de dioxyde de carbone ; \dot{V}_E , ventilation minute ; $\dot{V}O_2$, consommation en O_2 , V_T , volume courant.

iii. Résultats secondaires

1) Qualité de vie, dyspnée et anxiété/dépression

Les scores de qualités de vie des dimensions physiques et mentales ne sont pas significativement différents post-RFR chez les 19 patients PII-f. Seul, le score de fonctionnement physique est significativement amélioré de 8 ± 10 pts (pré-RR : 55 ± 23 , post-RR : 63 ± 24 , $p=0,004$) post-RR avec un petit effet (ES : 0,33). La dyspnée post-RR est améliorée avec un score TDI post-RR de $0,9 \pm 1,3$ pts ($p=0,01$) et une petite taille d'effet (ES : 0,39). Les score d'anxiété (pré-RR : 8 ± 5 , post-RR : 7 ± 4 , $p=0,53$) et de dépression (pré-RR : 5 ± 4 , post-RR : 5 ± 3 , $p=0,87$) n'étaient pas différents post-RR. Les évolutions de la qualité de vie, de la dyspnée et des scores d'anxiété/dépression n'était pas significativement différents entre les patients répondeurs et non-répondeurs.

2) Prédicteurs d'amélioration de la TDM6

Sur les 19 patients PII-f, le temps au TUG ($r=-0,64$, $p=0,003$), le $\%_{\text{prédit}}$ de DLCO ($r=0,53$, $p=0,03$) et la $\text{SpO}_2_{\text{nadir}}$ au TS6 ($r=0,53$, $p=0,02$) pré-RR sont significativement corrélés au ΔTDM6 . Dans un modèle de régression linéaire multiple par étape, les trois paramètres pré-RR significativement corrélés au ΔTDM6 ont été inclus dans l'analyse. Parmi eux, le temps au TUG est le seul prédicteur indépendant d'évolution du ΔTDM6 post-RR (Tableau 32). Pour chaque diminution de 1 seconde au TUG, le ΔTDM6 augmente de 21m. Ce modèle explique 59% des variations de la TDM6 post-RR (Tableau 32).

Tableau 32 – Régression linéaire multiple par étape pour l'évolution de la TDM6 post-RR.

	Coefficient non-Std	ES of B	Coefficient Std	p	R ²
Constant	169,58	29,70			
TUG (sec)	-20,68	4,10	-0,784	<0,001	61%

ES, erreur standard ; Std, standardisé ; TDM6, distance de marche parcourue au test de marche de 6 minutes ; TUG, timed up and go.

3) TM6 vs. TS6

Parmi les 19 patients PII-f, 9 ont été exclus de l'analyse des échanges gazeux pour les comparaisons entre TM6 et TS6 pré et post-RR : cinq patients ont effectué une pause pendant la réalisation d'un des quatre tests, deux patients n'ont pas supporté le port du masque, un patient souffrait de douleurs lombaires et des problèmes techniques sont survenus durant la réalisation d'un des tests chez un patient. Pour les 10 patients PII-f inclus dans l'analyse, les comparaisons d'évolutions des paramètres cardiorespiratoires ($\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, FC, QR, \dot{V}_E , V_T et $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$) et de la SpO_2 pré et post-RR sont représentées dans la Figure 33 (partie 1 et 2). Parmi les 10 patients, 3 sont inclus à la fois dans l'analyse de l'étude 1 et 2.

De la seconde à la sixième minute, la SpO_2 est inférieure et la $\dot{V}O_2$ significativement supérieure au TM6 que ce soit avant ou après le programme de RR comparé au TS6 (Figure 33-A et 33-E). La FC et le $\dot{V}CO_2$ ne sont pas différents entre le TM6 et le TS6 aux deux évaluations. Lors de l'évaluation pré-RR, la \dot{V}_E est significativement supérieure au TM6 de la seconde à la sixième minute (Figure 33-F), sans différence de $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, ni de pattern ventilatoire entre les deux tests (Figure 33-G et 33-H). Post-RR, les \dot{V}_E , FR et V_T ne sont pas significativement différents entre le TM6 et le TS6. L'analyse ANOVA rapporte que le ratio $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ tend à être supérieur au TS6 comparé au TM6, cependant ce résultat n'est pas significatif. Aux deux évaluations, le QR est supérieur durant les trois dernières minutes du TS6 comparé au TM6, bien que post-RR, seule l'ANOVA est significative sans différence à chaque minute (Figure 33-D). La fatigue dans les jambes est significativement supérieure au TS6 qu'au TM6, pré et post-RR (pré-RR : TM6, 2 ± 2 et TS6, 4 ± 2 , $p=0,01$; post-RR : TM6, 1 ± 1 et TS6, 3 ± 1 , $p=0,02$), sans différences de dyspnée.

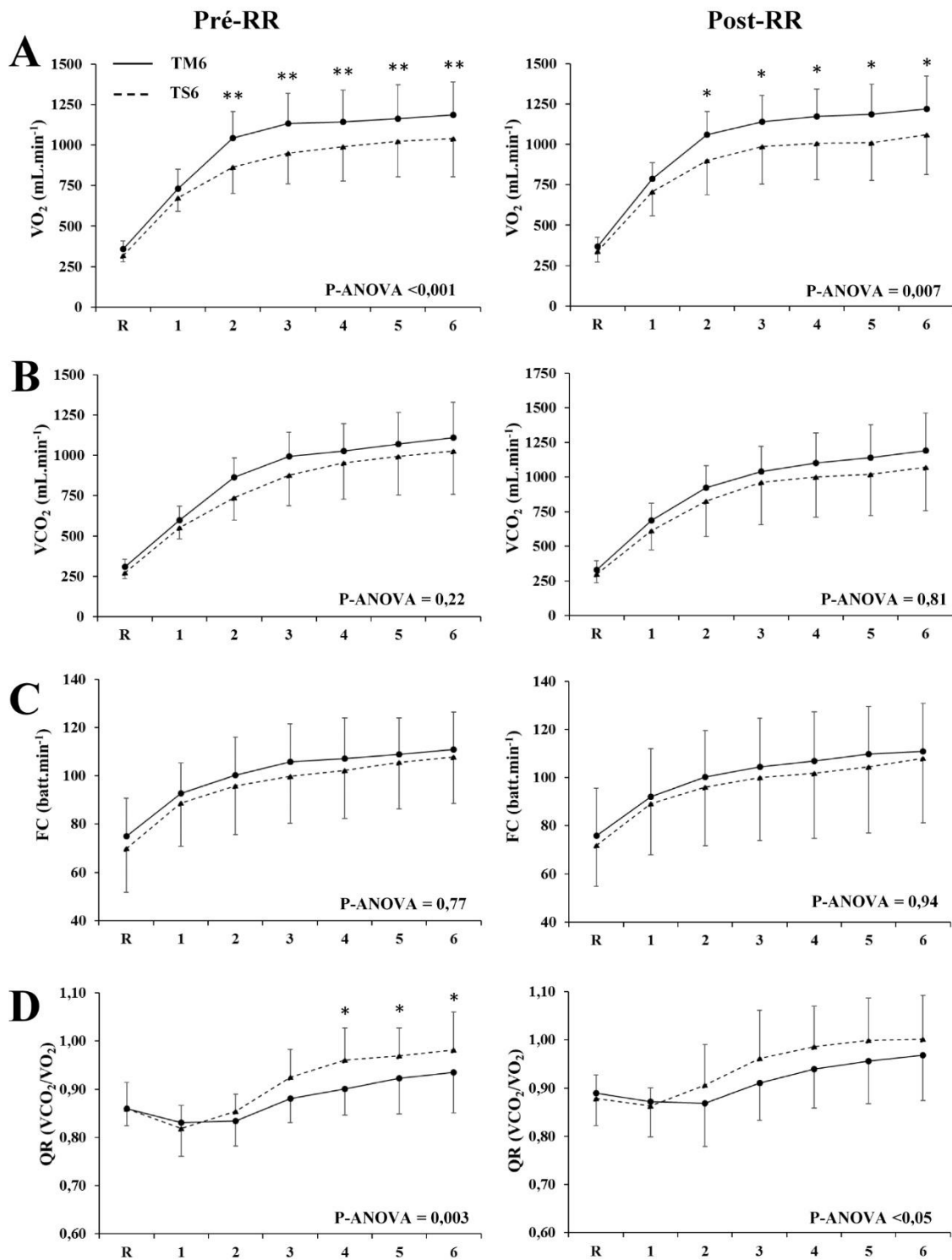


Figure 33 – partie 1 – Comparaison de l'évolution de ; (A) la $\dot{V}O_2$, (B) la $\dot{V}CO_2$, (C) la FC, (D) le QR, (E) la SpO_2 , (F) la \dot{V}_E (G) le V_T et (H) le ratio $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ pendant le TM6 (trait continu noir) et le TS6 (trait pointillé) pré et post-RR chez les 10 patients PII-f. FC, fréquence cardiaque ; QR, quotient respiratoire ; SpO_2 , saturation pulsée en O_2 ; TM6, test de marche de 6 minutes ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; $\dot{V}CO_2$, rejet de dioxyde de carbone ; \dot{V}_E , ventilation minute ; $\dot{V}O_2$, consommation d' O_2 ; V_T , volume courant. * $p < 0,05$ et ** $p \leq 0,001$ à un même temps entre les deux tests (test *post-hoc*).

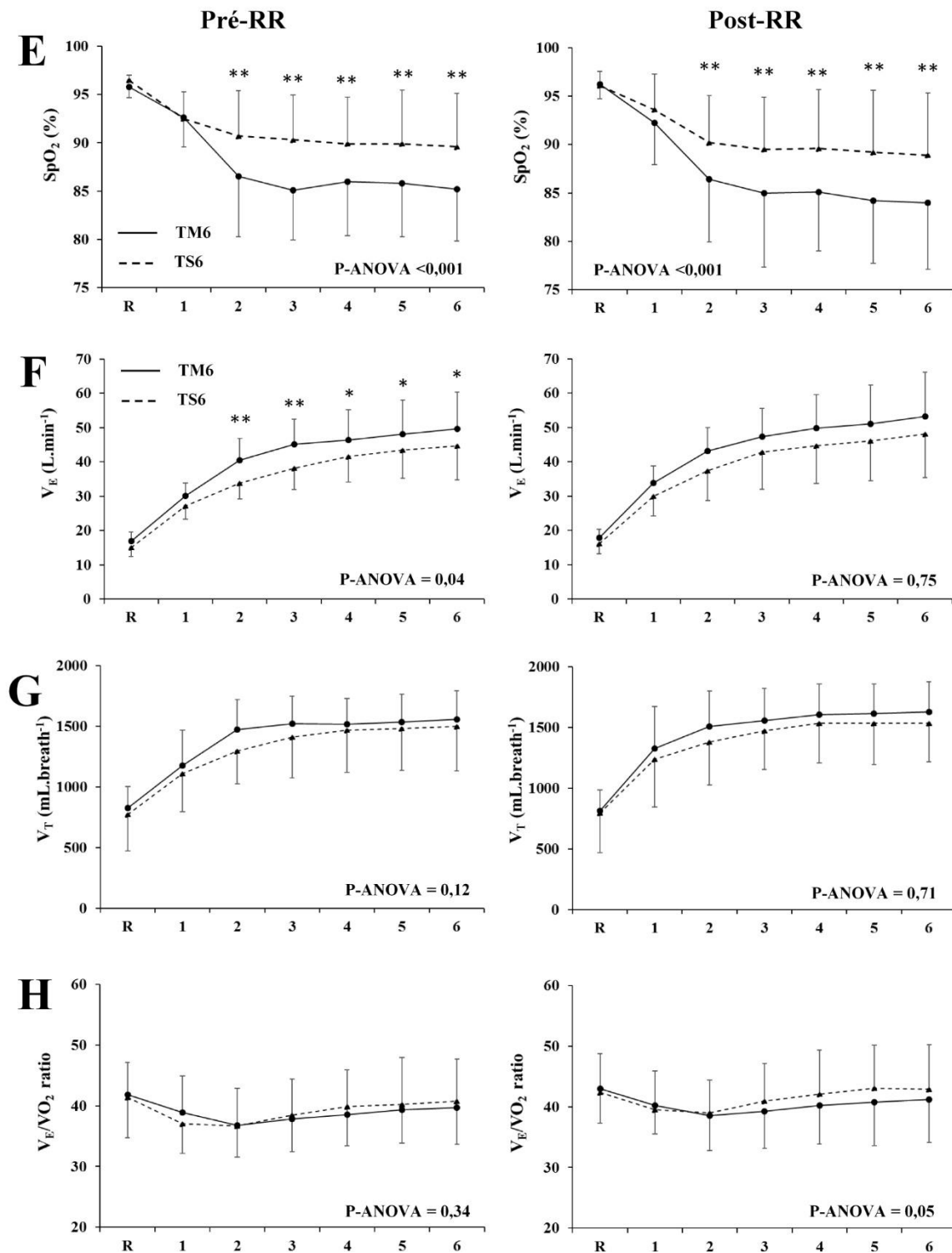


Figure 33 – partie 2 – Comparaison de l'évolution de ; (A) la $\dot{V}O_2$, (B) la $\dot{V}CO_2$, (C) la FC, (D) le QR, (E) la SpO₂, (F) la \dot{V}_E (G) le V_T et (H) le ratio $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ pendant le TM6 (trait continu noir) et le TS6 (trait pointillé) pré et post-RR chez les 10 patients PII-f. FC, fréquence cardiaque ; QR, quotient respiratoire ; SpO₂, saturation pulsée en O₂ ; TM6, test de marche de 6 minutes ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; $\dot{V}CO_2$, rejet de dioxyde de carbone ; \dot{V}_E , ventilation minute ; $\dot{V}O_2$, consommation d'O₂ ; V_T, volume courant. *p<0,05 et **p≤0,001 à un même temps entre les deux tests (test *post-hoc*).

II. Discussion

A notre connaissance, cette étude est la première à décrire les adaptations cardio-respiratoires au cours d'un TM6 à la suite d'un programme de RR chez des patients atteints de pathologies respiratoires chroniques. Après un programme de RR à domicile de 8 semaines chez 19 patients PII-f, nous observons une amélioration de la tolérance à l'effort avec une TDM6 et un nombre de coups au TS6 augmentés, sans différences d'évolution des paramètres cardiorespiratoires à ces tests. Il est important de souligner que 58% des patients PII-f n'ont pas atteints le MCID de 30 mètres au TM6. Lorsque nous avons comparé les répondeurs et les non-répondeurs au TM6, après la RR, nous avons observé (1) une évolution similaire de la dyspnée, de la qualité de vie et de l'anxiété/dépression dans les deux groupes, (2) au cours du TM6, que les répondeurs avaient une augmentation de la $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ and \dot{V}_E post-RR pour une FC similaire tandis qu'aucune différence n'était observée chez les non-répondeurs, et (3) le groupe de non-répondeurs était principalement composé de patients atteints de FPI et de patients montrant une diminution de la SpO_2 à l'effort plus importante que celle des répondeurs.

Comme montré dans les précédentes études (Ozalevli et al. 2010; Holland et al. 2008; Nishiyama et al. 2008; Vainshelboim et al. 2014; Arizono et al. 2014; Kozu et al. 2011a), nous avons observé une amélioration de la TDM6 post-RR chez les patients PII-f, avec 58% d'entre eux qui étaient non-répondeurs au TM6. Ces résultats sont conformes aux observations d'études précédentes rapportant 58 à 60% de non-répondeurs chez les FPI (Arizono et al. 2014; Holland et al. 2012). Seuls Vainshelboim *et al.* (2014) ont reporté une proportion plus importante de répondeurs dans leur étude avec 13 des 15 patients FPI qui augmentaient leur TDM6 d'au moins 25 mètres post-RR (Vainshelboim et al. 2014). Cette différence pourrait s'expliquer en partie par le plus petit MCID choisit dans cette dernière étude.

Adaptations cardiorespiratoires post-RR

Comme précédemment observé par Jackson *et al.* (2014) chez des patients FPI, nous n'avons pas observé de différences de $\dot{V}O_2$, FC et \dot{V}_E au cours d'un exercice constant à la suite du programme de RR (Jackson *et al.* 2014), malgré une amélioration significative de la performance. Lorsque nous avons séparé les répondeurs au TM6 des non-répondeurs, nous avons observé que les répondeurs avaient des $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ et \dot{V}_E augmentés pour une FC similaire au TM6 post-RR, tandis qu'aucune différence n'était observée chez les non-répondeurs. Il est probable que ces différences s'expliquent par l'augmentation de la vitesse de marche chez les patients répondeurs au TM6. Finalement, nos résultats supposent que la présence d'adaptations cardiorespiratoires à la suite d'un programme d'entraînement, dépend probablement de la proportion de répondeurs et de non-répondeurs chez les patients PII-f. Plusieurs études ont mesuré la $\dot{V}O_{2pic}$ lors d'une EFX avant et après un programme de RR chez des patients PID (Holland *et al.* 2008; Arizono *et al.* 2014; Vainshelboim *et al.* 2014), et seulement une rapporte une augmentation significative post-RR (Vainshelboim *et al.* 2014). La faible proportion de non-répondeurs au TM6 (13%) dans cette dernière étude (Vainshelboim *et al.* 2014) comparé aux autres (58 à 60%) (Arizono *et al.* 2014; Holland *et al.* 2012) pourrait expliquer ces différences de résultats. A l'avenir, il est indispensable de dissocier les répondeurs des non-répondeurs pour évaluer les effets de la RR sur les adaptations cardiorespiratoires et ainsi comprendre les mécanismes pouvant expliquer l'absence d'amélioration de la tolérance à l'effort chez beaucoup de patients PII-f.

Répondeurs et non-répondeurs

La sévérité de la maladie (CVF, SpO_{2nadir}) (Holland *et al.* 2012), le grade de dyspnée (Kozu *et al.* 2011a) ou la TDM6 pré-RR (Ferreira *et al.* 2009; Dowman *et al.* 2017) sont des paramètres pouvant influencer l'évolution de la TDM6 post-RR chez les patients PID. Pré-RR, nous n'avons pas observé de différences significatives de tolérance à l'effort, de dyspnée ou de

fonctions pulmonaires entre les répondeurs et non-répondeurs. Les seules différences entre les groupes sont la $SpO_{2\text{nadir}}$ au TS6 significativement plus faible et la proportion plus importante de FPI chez les non-répondeurs comparativement aux répondeurs. La $SpO_{2\text{nadir}}$ au TM6 et la DLCO ne sont pas significativement différents entre les groupes ($p=0,14$ et $p=0,15$, respectivement). Ceci est probablement dû au faible nombre de sujets dans chaque groupe, car nous mesurons tout de même un effet modéré ($ES=0,69$ et $ES=0,73$, respectivement) indiquant que ces deux paramètres semblent diminués chez les non-répondeurs. Ces résultats sont conformes avec les observations de Holland *et al.* (2012) qui suggèrent que la désaturation en O_2 au TM6 est le seul prédicteur indépendant de l'évolution de la TDM6 à six mois post-RR chez les patients PID (Holland *et al.* 2012). Selon ces auteurs, la désaturation à l'exercice pourrait limiter l'intensité du réentraînement à l'effort chez ces patients, et donc réduire les bénéfices au TM6. Cependant, dans la majorité des études, dont la nôtre, si nécessaire, les patients ont eu une prescription d'oxygénothérapie à l'effort pour maintenir une $SpO_2 \geq 88\%$ pendant le programme de RR. De plus, dans une récente étude, aucune différence de $SpO_{2\text{nadir}}$ au TM6 pré-RR n'a été reportée entre les patients ayant augmenté ou non leur intensité d'effort pendant le programme de RR (Dowman *et al.* 2017). La désaturation en O_2 plus importante observée chez les patients FPI, principalement constitués de non-répondeurs, pourrait être due à des lésions fibrotiques plus importante limitant les adaptations cardiorespiratoires comparativement aux patients PINS-f, davantage répondeurs à la RR. L'évolution des lésions vasculaires en lien avec la progression de la FPI, pourrait limiter la préservation du ratio \dot{V}_A/Q à l'effort, entraînant, une aggravation des échanges gazeux limitant les améliorations post-RR et une hypoxémie d'exercice comme précédemment évoqué (Agustí *et al.* 1991). Malgré des valeurs de repos similaires et une PII-f dite légère à modérée, l'absence d'adaptations cardiorespiratoires post-RR chez les non-répondeurs pourrait ainsi refléter une perturbation de l'hémodynamisme pulmonaire avec une perfusion hétérogène du flux sanguin à l'exercice, en

empêchant une vasodilatation importante et/ou la perfusion de certaines zones pulmonaires à l'effort.

Qualité de vie, dyspnée et anxiété/dépression

L'amélioration du score de fonctionnement physique au SF-36 concorde avec les résultats des autres programmes de RR à domicile réalisés chez des patients FPI observant une amélioration de la qualité de vie dans une composante de la dimension physique (Rammaert et al. 2011; Ozalevli et al. 2010). Kozu *et al.* (2011a) ne rapportent pas d'amélioration de la dyspnée post-RR chez les patients FPI en utilisant le TDI (Kozu et al. 2011a). Le niveau de dyspnée pré-RR peut influencer l'évolution du TDI et les patients FPI avec une dyspnée sévère montrent moins d'améliorations au TDI post-RR (Kozu et al. 2011b). L'amélioration dans notre étude pourrait s'expliquer par la population de PII-f de sévérité légère à modérée et la dyspnée moins importante pré-RR (score BDI : 7 ± 2 vs. 5 ± 3 , respectivement) comparativement aux précédents résultats (Kozu et al. 2011a). Ainsi, il est possible que les patients avec une dyspnée sévère n'améliorent pas le score au BDI/TDI à la suite d'un programme de RR, du fait des limitations à l'effort importantes les empêchant d'augmenter leurs activités, la durée et l'intensité des efforts. Comme dans les études précédemment menées (Rammaert et al. 2011; Johnson-Warrington et al. 2013; Dowman et al. 2017), l'absence d'amélioration des scores d'anxiété et de dépression pourrait s'expliquer par la faible proportion de patients PII-f avec un score d'anxiété ou dépression ≥ 11 (32% et 11%, respectivement), indiquant la présence d'un symptôme (Zigmond et Snaith 1983).

TM6 vs. TS6

Comme précédemment observé (Delourme et al. 2012), la diminution de la SpO₂ est plus sévère au TM6 et la fatigue dans les jambes supérieure comparé au TS6 et ces observations sont maintenues post-RR. Contrairement aux résultats de l'étude 1, la réponse ventilatoire est supérieure au TM6 comparé au TS6, sans différences de pattern ventilatoire, ni de $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ lors

de l'évaluation pré-RR. Post-RR, les réponses ventilatoires ne sont plus différentes entre les tests et le $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ tend à être supérieur au TS6 comparé au TM6. Nous pensons que l'absence de différences de $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ pré et post-RR pourrait s'expliquer par les fortes différences de $\dot{V}O_2$ et au nombre moins important de patients comparé à l'étude 1. Le peu de patients ayant réalisé les deux tests pré et post-RR ne nous permet pas vraiment de conclure sur la comparaison des deux tests.

Limitations

Une limitation de cette étude est l'exclusion des patients présentant une PII-F sévère et nécessitant une oxygénothérapie de repos. Cependant, comme pour l'étude 1, il aurait été incompatible et techniquement difficile de mesurer les réponses cardiorespiratoires à l'exercice chez des patients oxygénodépendants. De plus, les PII-f étant des maladies évolutives, étudier des patients atteints de PII-f de sévérité légère à modérée est une excellente occasion de mieux comprendre les mécanismes de la tolérance à l'effort et ainsi d'agir au plus tôt dans la maladie. Les patients non-répondeurs au TM6 pourraient avoir un pronostic moins favorable que les répondeurs. Une autre limitation est le faible nombre de sujets par groupe. Le refus de participation chez 10 patients et la non-complétion du programme de RR chez un patient indique qu'en plus des non-répondeurs, une partie des patients atteints de PII-f sont non-compliants à la RR. De plus, en dehors d'un questionnement du patient, nous ne disposons pas de données permettant d'évaluer la compliance des patients durant le programme de RR, c'est-à-dire le nombre et la qualité des séances réalisées en autonomie au domicile. Il est possible que les patients non-répondeurs aient réalisé un nombre total de séances moins important que les patients répondeurs. Les PII-f sont des pathologies rares mais, malgré le nombre faible de sujet dans notre étude, nous avons observé des différences significatives d'adaptations respiratoires entre les répondeurs et non-répondeurs. Une autre limitation est l'absence de résultats concernant le niveau d'activité physique quotidienne en raison de plusieurs problème

techniques empêchant la mesure chez 5 patients et un patient n'ayant pas porté l'accéléromètre assez longtemps.

Conclusion

Pour conclure, nos résultats soulignent le nombre important de patients PII-f qui n'améliorent pas leur TDM6 post-RR. Cela souligne la nécessité d'étudier séparément les répondeurs des non-répondeurs post-PR, afin de mieux comprendre les mécanismes potentiellement responsables de ces divergences. Une perspective pour de prochaines études pourrait être, de comparer l'évolution du ratio \dot{V}_A/Q avant et après un programme de RR, chez les patients répondeurs et non-répondeurs, afin de mieux comprendre les limitations à l'effort de ces derniers. La question de savoir si ces patients ont également une pathologie musculaire, comme c'est le cas dans d'autres maladies respiratoires, doit également être étudiée.

ETUDE 3

Titre de l'étude :

Effet d'un programme de maintenance dans des structures locales proposant des activités physiques adaptées sur le maintien des bénéfices à long terme des patients PII-f.

I. Résultats

i. Population

A la suite de la RR, parmi les 19 patients ayant complété le programme, 11 ont intégré une structure proposant une prise en charge en activités physiques adaptées (groupe APA) et 8 ont refusé cette prise en charge (groupe contrôle) (Figure 34). Les caractéristiques des 19 patients PII-f sont résumées dans le Tableau 24. Parmi les 11 patients du groupe APA : quatre ont réalisés des APA dans une structures spécialisée dans la prise en charge de patients ayant des maladies chroniques, un dans une piscine municipale, deux dans une salle de fitness, un dans une association de quartier, un chez un kinésithérapeute, un dans une association de sophrologie et un dans une association proposant de la *Gym Pilate*. Toutes les structures respectent les critères exposés dans le Tableau 24. Les caractéristiques des patients du groupe APA et contrôle lors de l'évaluation pré-RR sont présentées dans le Tableau 33.

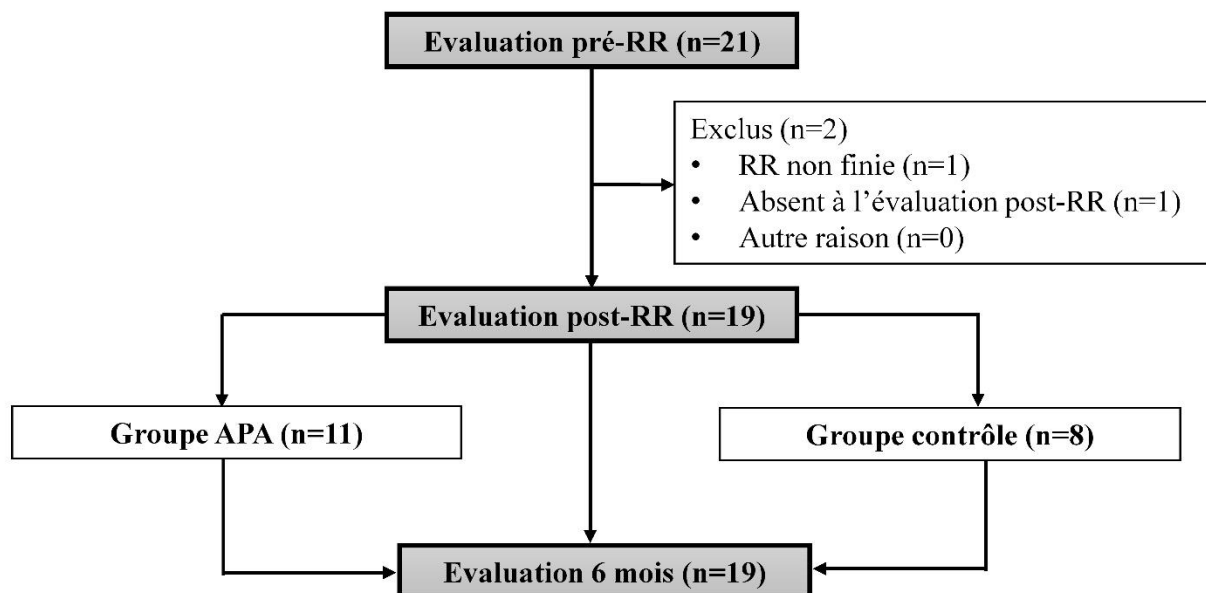


Figure 34 – Déroulement de l'étude 3. Groupe APA, groupe ayant réalisé des APA dans une structure locale ; Groupe contrôle, groupe ayant refusé d'intégrer une structure proposant des APA ; RR, réhabilitation respiratoire.

Tableau 33 – Caractéristiques de base (pré-RR) des 19 patients PII-f.

	Tous	APA	sans-APA	P	ES
Population, n	19	11	8		
PII-f, FPI/PINS-f	12/7	5/6	7/1	0,16	
Sexe, femmes/hommes	4/14	3/8	1/7	0,60	
Age, années	65 ± 9	61 ± 10	70 ± 6	0,03	I
Oxygénothérapie à l'effort, n %	15 (79)	9 (82)	6 (75)	1,00	
Fonctions pulmonaires					
CVF, % prédit	75 ± 13	74 ± 12	78 ± 14	0,51	M
CPT, % prédit	78 ± 19	73 ± 11	84 ± 27	0,24	I
VEMS, % prédit	73 ± 12	73 ± 12	74 ± 13	0,83	M
DLCO, % prédit	40 ± 8	42 ± 8	37 ± 8	0,21	
Capacités physiques					
TM6, mètres	425 ± 57	431 ± 58	416 ± 58	0,57	
SpO ₂ nadir, %	85 ± 5	85 ± 6	86 ± 4	0,79	
TS6, coups	494 ± 135	502 ± 153	482 ± 114	0,76	
SpO ₂ nadir, %	89 ± 5	89 ± 6	89 ± 3	0,92	
TUG, secondes	7 ± 2	7 ± 2	8 ± 1	0,55	
Dyspnée					
Baseline dyspnoea index	7 ± 2	7 ± 2	7 ± 2	0,96	
Anxiété/dépression (HAD)					
Anxiété, score	8 ± 5	10 ± 4	5 ± 4	0,03	I
Dépression, score	5 ± 3	6 ± 3	4 ± 4	0,42	
Qualité de vie (SF-36)					
Dimension physique, score	54 ± 19	51 ± 19	59 ± 19	0,38	
FP, score	55 ± 23	55 ± 20	56 ± 27	0,92	
LP, score	55 ± 41	52 ± 47	59 ± 35	0,83	
DP, score	61 ± 19	52 ± 12	74 ± 20	0,01	I
SG, score	45 ± 15	44 ± 15	46 ± 15	0,83	
Dimension mentale, score	60 ± 21	53 ± 20	70 ± 18	0,07	I
VT, score	52 ± 16	50 ± 11	54 ± 22	0,58	
FS, score	68 ± 23	64 ± 25	75 ± 20	0,31	
LE, score	58 ± 46	42 ± 47	79 ± 35	0,08	I
SM, score	63 ± 20	55 ± 19	73 ± 19	0,06	I
Motivation (BREQ-2)					
Amotivation, score	0,7 ± 0,9	0,4 ± 0,7	1,1 ± 1,1	0,42	M
Régulation externe, score	1,0 ± 1,1	0,8 ± 1,2	1,2 ± 1,0	0,35	
Régulation introjectée, score	0,7 ± 0,7	0,7 ± 0,6	0,7 ± 0,7	0,45	
Régulation identifiée, score	2,6 ± 0,8	2,9 ± 0,7	2,3 ± 0,8	0,04	I
Régulation intrinsèque, score	2,3 ± 1,0	2,7 ± 0,9	1,8 ± 1,0	0,05	I

Les données sont exprimées en moyenne ± écart-type, excepté le sexe et la distribution des PII-f, ainsi que la proportion de patient sous oxygénothérapie exprimés en nombre (pourcentage). BDI/TDI, baseline/transition dyspnoea index ; BREQ-2, Behavioural Regulation and Exercise Questionnaire 2 ; DP, douleur physique ; FP, fonctionnement physique ; FS, fonctionnement social ; HAD, hospital anxiety depression scale ; LE, limitation émotionnelle ; LP, limitation physique ; SF-36, Short Form 36 items ; SG, santé générale ; SM, santé mentale ; TDM6, distance de marche parcourue au TM6 ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; TUG, timed up and go ; VT, vitalité. Seules les tailles d'effet (ES) modérée (M) (0,50 à 0,80) et importante (I) (>0,80) sont rapportées.

ii. Principaux résultats

1) Les effets à court et long terme de la RR

Les effets de la RR à court terme et après 6 mois de suivi chez les 19 patients PII-f sont résumés dans le Tableau 34. Les fonctions pulmonaires (CVF, CPT, VEMS et DLCO) post-RR et à 6 mois ne sont pas différentes de pré-RR, que ce soit dans le groupe entier de 19 patients PII-f ou les groupes APA et contrôle. Après les 6 mois de suivi, la dyspnée au TDI est significativement améliorée dans le groupe entier comparé aux valeurs pré-RR (et $p < 0,05$, $ES = 0,37$, Tableau 34.A). Le nombre de coups au TS6 et la régulation introjectée sont également significativement augmentés à 6 mois post-RR comparé à pré-RR ($p = 0,004$, $ES = 0,61$ et $p = 0,02$, $ES = 0,63$, respectivement Tableau 34.A).

Groupe APA

Six mois après la fin de la RR, les capacités physiques aux TM6 et TS6 sont améliorés comparativement à pré-RR dans le groupe APA uniquement (TDM6 : $p < 0,001$, $ES = 0,70$; TS6 : $p = 0,005$, $ES = 0,83$, Tableau 34.B). Au SF-36, les scores de fonctionnement physique et de vitalité sont améliorés à 6 mois comparé à pré-RR ($p = 0,004$, $ES = 0,44$ et $p = 0,003$, $ES = 0,75$, respectivement, Tableau 34.B). Les scores d'anxiété à l'HAD et de dyspnée au TDI sont significativement améliorés à 6 mois comparativement à pré-RR (TDI : $p < 0,001$, $ES = 0,92$; anxiété : $p = 0,004$, $ES = 0,75$, Tableau 34.B). A six mois, les scores de dépression et les différents aspects de la motivation ne sont pas significativement différents de pré-RR, bien qu'on note un effet en faveur d'une augmentation de la motivation introjectée et intrinsèque comparé à pré-RR ($ES = 0,81$ et $0,65$, respectivement, Tableau 34.B). Entre post-RR et l'évaluation à 6 mois, le score de dyspnée au TDI, et le score d'anxiété à l'HAD sont significativement améliorés (TDI : $p = 0,004$, $ES = 0,46$; Anxiété : $p < 0,05$, $ES = 0,51$, Tableau 34.B).

Groupe contrôle

Aucune autre différence n'est observée entre pré-RR et l'évaluation à 6 mois, excepté la SpO_{2 nadir} au TM6 significativement diminuée à 6 mois (p=0,02, ES=0,48) (Tableau 34.C). Le score de régulation intrinsèque du groupe contrôle s'améliore significativement entre pré-RR et post-RR (p=0,004, ES=0,91, Tableau 34.C), puis diminue significativement après 6 mois de suivi (p=0,02, ES=-0,68, Tableau 34.C).

Tableau 34.A – Effet à court terme et long terme de la RR chez les 19 patients PII-f

	Evaluations			ANOVA P	ES	
	Pré-RR	Post-RR	6 mois		E1 vs. E2	E1 vs. E3
Capacités physiques						
TDM6, m	425 ± 57	448 ± 68	440 ± 87	0,14		
SpO _{2 nadir} , %	85 ± 5	84 ± 6	83 ± 8	0,03		
TS6, coups	494 ± 135	602 ± 160*	584 ± 174*	0,003	M	M
TUG, secondes	7 ± 2	6 ± 1*	7 ± 2	0,04	M	
Dyspnée						
BDI/TDI, score	7 ± 2	0,9 ± 1,3	1,1 ± 2,9*	0,009		
Qualité de vie (SF-36)						
Dimension physique, score	54 ± 19	60 ± 18	58 ± 23	0,43		
FP, score	55 ± 23	63 ± 24*	60 ± 25	0,01		
LP, score	55 ± 41	67 ± 33	68 ± 39	0,58		
DP, score	61 ± 19	69 ± 22	62 ± 28	0,17		
SG, score	45 ± 15	42 ± 15	44 ± 14	0,18		
Dimension mentale, score	60 ± 21	66 ± 21	65 ± 21	0,50		
VT, score	52 ± 16	54 ± 18	57 ± 14	0,09		
FS, score	68 ± 23	75 ± 24	70 ± 29	0,70		
LE, score	58 ± 46	70 ± 35	68 ± 45	0,58		
SM, score	63 ± 20	64 ± 20	65 ± 14	0,86		
Anxiété/dépression (HAD)						
Anxiété, score	8 ± 5	7 ± 4	6 ± 3	0,05		
Dépression, score	5 ± 3	5 ± 3	4 ± 3	0,28		
Motivation (BREQ-2)						
Amotivation, score	0,7 ± 0,9	0,5 ± 0,7	0,4 ± 0,6	0,06		
Régulation externe, score	1,0 ± 1,1	0,7 ± 0,9	0,8 ± 0,9	0,71		
Régulation introjectée, score	0,7 ± 0,7	1,4 ± 0,9*	1,4 ± 1,2*	0,03	M	M
Régulation identifiée, score	2,6 ± 0,8	2,7 ± 0,6	2,9 ± 0,8	0,41		
Régulation intrinsèque, score	2,3 ± 1,0	2,8 ± 0,8	2,7 ± 1,1	0,09	M	

BDI/TDI, baseline/transition dyspnoea index ; BREQ-2, Behavioural Regulation and Exercise Questionnaire 2 ; DP, douleur physique ; FP, fonctionnement physique ; FS, fonctionnement social ; HAD, hospital anxiety depression scale ; LE, limitation émotionnelle ; LP, limitation physique ; PII-F, pneumopathie interstitielle idiopathique fibrosante ; SF-36, Short Form 36 items ; SG, santé générale ; SM, santé mentale ; TDM6, distance de marche parcourue au TM6 ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; TUG, timed up and go ; VT, vitalité. *p<0,05 et **p<0,001 vs. pré-RR. §p<0,05 vs. post-RR. Seules les tailles d'effet (ES) modérée (M) (0,50 à 0,80) et importante (I) (>0,80) sont rapportées.

Tableau 34.B – Effet à court terme et long terme de la RR dans le groupe APA (n=11)

	Evaluations			ANOVA P	ES	
	Pré-RR	Post-RR	6 mois		E1 vs. E2	E1 vs. E3
Capacités physiques						
TDM6, m	431 ± 58	468 ± 65*	479 ± 70**	0,001	M	M
SpO ₂ nadir, %	85 ± 6	83 ± 7	84 ± 9	0,44		
TS6, coups	502 ± 153	655 ± 136*	644 ± 165*	0,005	I	I
TUG, secondes	7 ± 2	6 ± 2	6 ± 2	<0,05		M
Dyspnée						
BDI/TDI, score	7 ± 2	1,3 ± 1,3*	2,6 ± 1,7** [§]	<0,001	M	I
Qualité de vie (SF-36)						
Dimension physique, score	51 ± 19	59 ± 16	59 ± 22	0,11		
FP, score	55 ± 20	66 ± 20**	65 ± 25*	0,002	M	
LP, score	52 ± 47	64 ± 32	70 ± 38	0,32		
DP, score	52 ± 12	63 ± 21	54 ± 24	0,06	M	
SG, score	44 ± 15	42 ± 15	45 ± 14	0,76		
Dimension mentale, score	53 ± 20	63 ± 20	69 ± 17*	0,02	M	I
VT, score	50 ± 11	55 ± 14	59 ± 11*	0,01		M
FS, score	64 ± 25	73 ± 26	70 ± 29	0,41		
LE, score	42 ± 47	64 ± 38	79 ± 40	0,06		M
SM, score	55 ± 19	62 ± 15	67 ± 14	0,08		M
Anxiété/dépression (HAD)						
Anxiété, score	10 ± 4	9 ± 4	7 ± 3** [§]	0,01		M
Dépression, score	6 ± 3	6 ± 3	4 ± 4	0,07		
Motivation (BREQ-2)						
Amotivation, score	0,4 ± 0,7	0,1 ± 0,3	0,3 ± 0,7	0,17	M	
Régulation externe, score	0,8 ± 1,2	0,4 ± 0,6	0,7 ± 0,9	0,90		
Régulation introjectée, score	0,7 ± 0,6	1,3 ± 1,0	1,5 ± 1,0	0,10	M	I
Régulation identifiée, score	2,9 ± 0,7	2,9 ± 0,6	3,2 ± 0,5	0,19		
Régulation intrinsèque, score	2,7 ± 0,9	2,8 ± 0,5	3,3 ± 0,7	0,07		M

BDI/TDI, baseline/transition dyspnoea index ; BREQ-2, Behavioural Regulation and Exercise Questionnaire 2 ; DP, douleur physique ; FP, fonctionnement physique ; FS, fonctionnement social ; HAD, hospital anxiety depression scale ; LE, limitation émotionnelle ; LP, limitation physique ; PII-F, pneumopathie interstitielle idiopathique fibrosante ; SF-36, Short Form 36 items ; SG, santé générale ; SM, santé mentale ; TDM6, distance de marche parcourue au TM6 ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; TUG, timed up and go ; VT, vitalité. *p<0,05 et **p<0,001 vs. pré-RR. [§]p<0,05 vs. post-RR. Seules les tailles d'effet (ES) modérée (M) (0,50 à 0,80) et importante (I) (>0,80) sont rapportées.

Tableau 34.C – Effet à court terme et long terme de la RR dans le groupe contrôle (n=8)

	Evaluations			ANOVA P	ES	
	Pré-RR	Post-RR	6 mois		E1 vs. E2	E1 vs. E3
Capacités physiques						
TDM6, m	416 ± 58	421 ± 67	386 ± 81	0,15		
SpO ₂ nadir, %	86 ± 4	84 ± 6	83 ± 6*	<0,05		
TS6, coups	482 ± 114	530 ± 170	491 ± 154	0,47		
TUG, secondes	8 ± 1	6 ± 1	8 ± 2	0,09	I	
Dyspnée						
BDI/TDI, score	7 ± 2	0,5 ± 1,1	-1,1 ± 2,9	0,23		
Qualité de vie (SF-36)						
Dimension physique, score	59 ± 19	63 ± 20	58 ± 25	1,00		
FP, score	56 ± 27	58 ± 30	53 ± 24	0,79		
LP, score	59 ± 35	72 ± 36	66 ± 42	0,97		
DP, score	74 ± 20	78 ± 22	73 ± 30	0,79		
SG, score	46 ± 15	42 ± 16	41 ± 15	0,24		
Dimension mentale, score	70 ± 18	69 ± 22	60 ± 25	0,45		
VT, score	54 ± 22	53 ± 24	54 ± 18	0,97		
FS, score	75 ± 20	78 ± 23	69 ± 31	0,65		
LE, score	79 ± 35	79 ± 31	54 ± 50	0,38		M
SM, score	73 ± 19	67 ± 27	62 ± 14	0,34		M
Anxiété/dépression (HAD)						
Anxiété, score	5 ± 4	4 ± 2	5 ± 2	0,53		
Dépression, score	4 ± 4	5 ± 3	5 ± 3	0,94		
Motivation (BREQ-2)						
Amotivation, score	1,1 ± 1,1	0,9 ± 0,8	0,5 ± 0,5	0,15		M
Régulation externe, score	1,2 ± 1,0	1,1 ± 1,3	0,9 ± 0,9	0,65		
Régulation introjectée, score	0,7 ± 0,7	1,4 ± 1,0	1,2 ± 1,5	0,22	I	
Régulation identifiée, score	2,3 ± 0,8	2,6 ± 0,6	2,4 ± 0,9	0,18	M	
Régulation intrinsèque, score	1,8 ± 1,0	2,7 ± 1,1*	2,0 ± 1,1 [§]	0,01	I	

BDI/TDI, baseline/transition dyspnoea index ; BREQ-2, Behaviourial Regulation and Exercise Questionnaire 2 ; DP, douleur physique ; FP, fonctionnement physique ; FS, fonctionnement social ; HAD, hospital anxiety depression scale ; LE, limitation émotionnelle ; LP, limitation physique ; PII-F, pneumopathie interstitielle idiopathique fibrosante ; SF-36, Short Form 36 items ; SG, santé générale ; SM, santé mentale ; TDM6, distance de marche parcourue au TM6 ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; TUG, timed up and go ; VT, vitalité. *p<0,05 et **p<0,001 vs. pré-RR. [§]p<0,05 vs. post-RR. Seules les tailles d'effet (ES) modérée (M) (0,50 à 0,80) et importante (I) (>0,80) sont rapportées.

2) Comparaison des deux groupes : Groupe APA vs. Contrôle

Valeurs pré-RR

Pré-RR, les patients du groupe APA étaient plus jeunes ($p=0,03$, $ES=-0,87$), avaient des scores d'anxiété plus élevés ($p=0,03$, $ES=1,00$), et rapportaient davantage de douleurs physiques au SF-36 ($p=0,01$, $ES=-1,19$) comparé au groupe contrôle (Tableau 33). Les motivations identifiées et intrinsèques au BREQ-2 étaient supérieures dans le groupe APA comparée au groupe contrôle ($p=0,04$, $ES=0,93$ et $p=0,05$, $ES=0,90$, respectivement, Tableau 33). Les autres paramètres pré-RR ne sont pas différents entre les deux groupes et sont présentés dans le Tableau 33).

Suivi post-RR

Parmi les paramètres de fonction pulmonaire, la CPT évolue différemment entre les groupes durant les 6 mois de suivi ($p=0,03$, $ES=1,05$, Tableau 35). Entre pré-RR et 6 mois de suivi, la proportion de patients ayant atteint le MCID au TM6 et au TDI est plus importante dans le groupe APA (TM6 : 73 vs. 13%, $p=0,02$; TDI : 91 vs. 25%, $p=0,006$) comparé au groupe contrôle. Durant la période de suivi de 6 mois après la fin de la RR, l'évolution de la TDM6 tend à être différentes entre les groupes avec un effet en faveur du groupe APA ($p=0,05$, $ES=1,05$, Tableau 35). Un effet important de la modalité de suivi est rapporté entre les groupes sur l'évolution des scores de dyspnée TDI, d'anxiété à l'HAD et de limitation émotionnelle au SF-36 en faveur du groupe APA ($p=0,01$, $ES=1,12$; $p=0,06$, $ES=-0,99$ et $p=0,07$, $ES=0,82$, respectivement, Tableau 35). Les scores de motivation évoluent différemment entre les groupes, avec une variation différente de la régulation identifiée et intrinsèque en faveur du groupe APA ($p=0,06$, $ES=0,86$ et $p=0,002$, $ES=1,33$, respectivement) et la variation de l'amotivation qui tend à être différente en faveur du groupe contrôle avec un effet modéré ($p=0,08$, $ES=0,78$) (Tableau 35).

Tableau 35 – Comparaison des variations durant la période de 6 mois de suivi entre le groupe APA (n=11) et contrôle (n=8).

	APA	Contrôle	Δ [IC-90%]	P	ES
Fonctions pulmonaires					
CVF, L	0,1 \pm 0,3	-0,2 \pm 0,4	0,2 [-0,5 – 0,5]	0,16	M
CPT, L	0,1 \pm 0,5	-0,7 \pm 0,8	0,8 [-1,4 – 1,0]	0,03	I
VEMS, L	0,0 \pm 0,2	-0,1 \pm 0,1	0,1 [-0,3 – 0,3]	0,38	
DLCO, mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹	0,8 \pm 2,0	-0,8 \pm 2,5	1,5 [-3,6 – 3,9]	0,18	M
Capacités physiques					
TDM6, m	10 \pm 32	-35 \pm 62	45 [-92 – 75]	0,05	I
SpO ₂ nadir, %	0 \pm 4	-1 \pm 3	1 [-6 – 6]	0,42	
TS6, coups	-12 \pm 103	-5 \pm 135	-7 [-194 – 176]	0,91	
TUG, secondes	-0,4 \pm 1,3	0,4 \pm 2,7	-0,7 [-3 – 3]	0,24	
Dyspnée					
BDI/TDI, score	1 \pm 1	-2 \pm 3	3 [-4 – 4]	0,01	I
Qualité de vie (SF-36)					
Dimension physique, score					
Dimension physique, score	0 \pm 14	-4 \pm 25	4 [-33 – 29]	0,71	
FP, score	-2 \pm 11	-4 \pm 28	3 [-34 – 28]	0,78	
LP, score	7 \pm 34	-6 \pm 46	13 [-62 – 65]	0,48	
DP, score	-9 \pm 20	-6 \pm 20	-3 [-39 – 24]	0,50	
SG, score	3 \pm 14	-1 \pm 16	4 [-23 – 26]	0,62	
Dimension mentale, score					
Dimension mentale, score	5 \pm 15	-9 \pm 29	15 [-38 – 36]	0,17	M
VT, score	4 \pm 9	1 \pm 19	2 [-20 – 25]	0,72	
FS, score	-2 \pm 24	-9 \pm 36	7 [-52 – 42]	0,61	
LE, score	15 \pm 35	-25 \pm 58	40 [-82 – 79]	0,07	I
SM, score	5 \pm 16	-5 \pm 23	9 [-30 – 32]	0,31	
Anxiété/dépression (HAD)					
Anxiété, score					
Anxiété, score	-2 \pm 3	1 \pm 1	-2 [-5 – 3]	0,06	I
Dépression, score					
Dépression, score	-2 \pm 2	0 \pm 1	-1 [-4 – 3]	0,16	M
Motivation (BREQ-2)					
Amotivation, score					
Amotivation, score	0,2 \pm 0,8	-0,4 \pm 0,5	0,6 [-1,3 – 1,2]	0,08	M
Régulation externe, score					
Régulation externe, score	0,3 \pm 1,0	-0,1 \pm 0,6	0,3 [-1,3 – 1,6]	0,42	
Régulation introjectée, score					
Régulation introjectée, score	0,2 \pm 1,4	-0,3 \pm 1,0	0,6 [-2,0 – 2,0]	0,33	
Régulation identifiée, score					
Régulation identifiée, score	0,3 \pm 0,6	-0,3 \pm 0,7	0,6 [-1,0 – 1,2]	0,06	I
Régulation intrinsèque, score					
Régulation intrinsèque, score	0,5 \pm 0,6	-0,8 \pm 0,9	1,3 [-1,6 – 1,5]	0,002	I

BDI/TDI, baseline/transition dyspnoea index ; BREQ-2, Behaviourial Regulation and Exercise Questionnaire 2 ; CPT, capacité pulmonaire totale ; CVF, capacité vitale forcée ; DLCO, capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone ; DP, douleur physique ; FP, fonctionnement physique ; FS, fonctionnement social ; HAD, hospital anxiety depression scale ; LE, limitation émotionnelle ; LP, limitation physique ; PII-F, pneumopathie interstitielle idiopathique fibrosante ; SF-36, Short Form 36 items ; SG, santé générale ; SM, santé mentale ; TDM6, distance de marche parcourue au TM6 ; TS6, test de stepper de 6 minutes ; TUG, timed up and go ; VEMS, volume expiratoire maximal mesuré lors de la première seconde d'une expiration forcée ; VT, vitalité. Seules les tailles d'effet (ES) modérée (M) (0,50 à 0,80) et importante (I) (>0,80) sont rapportées.

iii. Résultats secondaires

1) Résultats neuf mois post-RR

Parmi les 19 patients PII-f, deux patients du groupe contrôle et un patient du groupe APA ne sont pas venus à l'évaluation à neuf mois post RR pour diverses raisons : deux patients étaient dans une période d'exacerbation et un patient n'a pas pu se rendre disponible. Dans le groupe contrôle, un patient a souhaité intégrer une structure d'APA à partir de 6 mois post-RR, et a donc suivi des séances régulières d'APA entre 6 et 9 mois. Chez ce patient atteint de FPI, à la suite des 3 mois d'APA (E4), la TDM6 et le nombre de coups ont été augmentés (TM6 : E1, 410m – E2, 450m – E3, 360m – E4, 425m et TS6 : E1, 500 coups – E2, 556 coups – E3, 444 coups – E4, 580 coups). Ainsi dans le groupe contrôle, les données à neuf mois post-RR étaient disponibles chez 5 des 8 patients (pas de statistiques réalisées). Dans le groupe APA, sur les 10 patients revenus à neuf mois post-RR, tous rapportent avoir continué la pratique dans des structures d'APA entre 6 et 9 mois. Les évolutions des paramètres entre pré-RR et 9 mois chez ces 10 patients sont résumées dans le Tableau 36.

Tableau 36 – Evolution des paramètres à 9 mois post-RR dans le groupe APA (n=10)

	Pré-RR	Post-RR	6 mois	9 mois	P-ANOVA
Capacités physiques					
TDM6, m	430 ± 61	470 ± 68*	480 ± 74**	484 ± 78**	<0,001
TS6, coups	501 ± 161	649 ± 141*	644 ± 174*	741 ± 168**	<0,001
Dyspnée					
BDI/TDI, score	7 ± 2	1,3 ± 1,4*	2,8 ± 1,7**\$	3,5 ± 2,1**\$	<0,001
Qualité de vie (SF-36)					
Dimension physique, score	54 ± 19	62 ± 15	64 ± 18	64 ± 18	0,07
FP, score	58 ± 19	70 ± 19**	70 ± 22**	75 ± 17**	<0,001
Dimension mentale, score	57 ± 18	68 ± 18	71 ± 17	70 ± 19	0,09

BDI/TDI, baseline/transition dyspnoea index ; FP, fonctionnement physique ; SF-36, Short Form 36 items ; TDM6, distance de marche parcourue au TM6 ; TS6, test de stepper de 6 minutes. *p<0,05 **p<0,001 vs. pré-RR, \$p<0,001 vs. post-RR.

2) Adhérence aux exercices physiques

Dans le groupe APA, tous les patients ont déclaré être allés régulièrement aux séances d'APA dans les structures locales. Parmi eux, cinq patients (45%) ont déclaré continuer en plus à réaliser les exercices à domicile. Sur les 8 patients du groupe contrôle, 6 ont rapporté ne pas avoir réalisé régulièrement les exercices physiques recommandés durant les 6 mois qui ont suivi le programme de RR. Chez ces 6 patients, la TDM6 entre pré-RR et le suivi à 6 mois a diminué de 53 ± 43 m. Deux (25%) patients du groupe contrôle ont continué à pratiquer régulièrement les exercices physiques au domicile durant les 6 mois post-RR, améliorant leur TDM6 à 6 mois comparé à pré-RR (+60m et +25m).

3) Activité physique quotidienne

Chez 6 patients, les données d'accélérométrie entre pré et post-RR n'ont pas pu être analysées, car le matériel n'était pas disponible pour les quatre premiers patients inclus dans l'étude, un problème d'enregistrement des données est survenu pré-RR chez un patient et un patient n'a pas porté l'accéléromètre assez longtemps. Lors de l'évaluation à six mois, un patient a égaré l'accéléromètre et un patient n'a pas porté le dispositif assez longtemps. Les données d'accélérométrie sont résumées dans le Tableau 37. Les données d'accélérométrie ne sont pas différentes à post-RR et à 6 mois de suivi comparé à pré-RR.

Tableau 37 – Evolution des paramètres d'accélérométrie.

	Pré-RR (n=13)	Post-RR (n=13)	6 mois (n=11)
Pas par jour, pas/jour	6320 ± 5395	4865 ± 2259	4817 ± 2713
Dépense énergétique active, kcal/jour	187 ± 165	179 ± 202	132 ± 127
Temps de sédentarité, minutes/jour	631 ± 48	627 ± 68	631 ± 82
Temps actif, minutes/jour	168 ± 70	160 ± 57	165 ± 69

Pas de différences significatives entre pré-RR et post-RR ou entre pré-RR et 6 mois. RR, réhabilitation respiratoire.

4) Mortalité et hospitalisation

Parmi les 19 patients PII-f, aucun n'est décédé durant la période de l'étude et trois patients ont été hospitalisés durant la période de suivi post-RR : deux en raison d'exacerbations de la FPI (groupe APA et contrôle) et un en raison d'un problème cardiaque (groupe contrôle).

5) Corrélations

Pendant les six mois de suivi, le Δ TDM6 chez les 19 patients PII-f était significativement corrélée au Δ TDI ($r=0,76$, $p<0,001$), au Δ SF-36 composante mentale ($r=0,71$, $p<0,001$), au Δ DLCO ($r=0,66$, $p<0,01$), au Δ régulation introjectée ($r=0,54$, $p=0,02$), au Δ régulation intrinsèque ($r=0,50$, $p=0,03$) et au Δ CVF ($r=0,49$, $p=0,03$). Les autres corrélations sont résumées dans le Tableau 38.

Tableau 38 – Corrélation des évolutions entre post-RR et 6 mois post-RR chez les 19 patients PII-f.

	Δ TDM6 (mètres)	Δ TS6 (coups)	TDI (score)	Δ SF-36 DP (score)	Δ SF-36 DM (score)
Δ TS6 (coups)	NS				
TDI (score)	$r=0,76$ $p<0,001$	$r=0,51$ $p=0,03$			
Δ SF-36 DP (score)	NS	NS	$r=0,60$ $p<0,01$		
Δ SF-36 DM (score)	$r=0,71$ $p<0,001$	NS	$r=0,70$ $p<0,001$	$r=0,51$ $p=0,03$	
Δ CVF (ml)	$r=0,49$ $p=0,03$	NS	$r=0,53$ $p=0,02$	NS	NS
Δ DLCO ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$)	$r=0,66$ $p<0,01$	NS	$r=0,52$ $p=0,03$	NS	$r=0,51$ $p=0,04$
Δ Rég. introjectée (score)	$r=0,54$ $p=0,02$	NS		NS	NS
Δ Rég. intrinsèque (score)	$r=0,50$ $p=0,03$	NS	$r=0,52$ $p=0,02$	NS	$r=0,58$ $p<0,01$

CVF, capacité vitale forcée ; DLCO, capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone ; DM, dimension mentale ; DP, dimension physique ; Rég., Régulation ; SF-36, Short Form 36 items ; TDM6, distance parcourue au test de marche de 6 minutes ; TDI, transition dyspnoea index ; TS6, test de stepper de 6 minutes.

II. Discussion

Nos résultats montrent que la réalisation d'un programme de maintenance dans une structure proposant des APA proches du domicile des patients PII-f, permet de maintenir les bénéfices post-RR. Les principales observations de cette étude sont que : (1) six mois après la fin de la RR à domicile, les bénéfices sur la tolérance à l'effort (TM6 et TS6), la qualité de vie, la dyspnée et l'anxiété sont maintenues dans le groupe APA, tandis que les patients du groupe contrôle ne montrent aucune amélioration comparativement à pré-RR, (2) durant les six mois de suivi post-RR, nous observons des différences d'évolution de la TDM6, de la dyspnée et de la motivation intrinsèque en faveur du groupe APA, et (3) les patients choisissant d'intégrer le groupe APA sont plus jeunes, plus anxieux et ont une motivation plus autodéterminée vis-à-vis de l'activité physique que les patients du groupe contrôle.

Programme de maintenance

Chez les patients BPCO, plusieurs études ont proposé des programmes de maintenance dans des structures locales à la suite de programmes de RR (Moullec et al. 2008; Beauchamp et al. 2013). Nos observations concordent avec les résultats de ces études qui montrent un maintien des bénéfices de la TDM6 (Moullec et al. 2008; Beauchamp et al. 2013), de la qualité de vie (Moullec et al. 2008; Beauchamp et al. 2013) et de la dyspnée (Beauchamp et al. 2013) chez les patients du groupe APA à 6 mois de suivi. Le score d'anxiété diminué à 6 mois post-RR uniquement dans le groupe APA pourrait s'expliquer par les différences de symptômes pré-RR, les patients avec un score élevé étant plus susceptibles de montrer une amélioration post-RR (Harrison et al. 2012). Nos résultats sont encourageants et supposent que la pratique régulière d'exercices physiques post-RR au sein du structures d'APA est efficace pour maintenir les bénéfices de la RR. A l'inverse, le groupe contrôle rapporte davantage une dégradation des capacités physiques, de la dyspnée et de la qualité de vie durant la période de suivi sans APA.

Sharp *et al.* (2017) ont récemment réaffirmé que la réalisation ou non d'exercices physiques durant la période de suivi joue un rôle important dans le maintien des bénéfices chez les patients PID (Sharp *et al.* 2017). Dans notre étude, l'absence d'améliorations à six mois post-RR dans le groupe contrôle pourrait s'expliquer par la proportion importante de patients indiquant ne pas réaliser régulièrement les exercices physiques recommandés (75%). Grosbois *et al.* (1999) rapportent qu'à la suite d'un programme de RR, les patients BPCO choisissant de continuer à réaliser des exercices physiques au domicile ou réalisant un programme de maintenance une fois par semaine dans le centre de RR, ont une amélioration de la P_{max} à l'EFX 18 mois après la fin de la RR comparé à pré-RR, contrairement aux patients décidant d'arrêter la pratique d'exercices physiques (Grosbois *et al.* 1999). La pratique régulière d'exercices physiques durant les périodes de suivi est donc primordiale pour permettre un maintien des bénéfices de la tolérance à l'effort à long terme (Grosbois *et al.* 1999; Sharp *et al.* 2017). Dans notre étude, un tiers des patients a maintenu une pratique régulière en réalisant des exercices recommandés au domicile combinés ou non à un programme de maintenance (37% des patients), un tiers en réalisant exclusivement un programme de maintenance dans diverses structures (31% des patients de notre étude), tandis que le tiers restant des patients ne continue pas la pratique d'exercices physiques à la suite des programmes de RR. Nos résultats suggèrent que les programmes de maintenance permettent d'augmenter la proportion de patients continuant la pratique d'exercices physiques à la suite des programmes de RR, bien que certains patients restent non observants.

Faisabilité des programmes de maintenance

Si la réalisation de programmes de maintenance en centre de RR est efficace dans le maintien des bénéfices à long terme (Foy *et al.* 2001; Berry *et al.* 2003; Güell *et al.* 2017), les capacités d'accueil sont souvent limitées (Brooks *et al.* 2007; Desveaux *et al.* 2015) et ne permettent pas des changements de comportements à long terme. De plus, cette solution ne peut

pas convenir à tous les patients, et notamment pour ceux habitants loin des structures ou bénéficiant de RR à leur domicile. Beauchamp *et al.* (2013) s'appuient sur une seule structure et Moullec *et al.* (2008) sur trois structures pour la réalisation du programme de maintenance (Moullec *et al.* 2008; Beauchamp *et al.* 2013). Dans ces deux études, les patients vivant trop loin des lieux de pratique étaient soit exclus de l'étude (Beauchamp *et al.* 2013), soit inclus dans le groupe contrôle (Moullec *et al.* 2008). Dans notre étude, les structures étaient choisies selon les préférences de pratique et la localisation des patients, et pour chaque patient souhaitant intégrer le groupe APA, nous avons trouvé une structure adaptée proche de son domicile. Ainsi nous avons orienté les patients vers 10 structures différentes réparties sur l'ensemble du territoire de la région Hauts de France. Notre étude montre qu'il est réalisable de proposer des programmes de maintenance en s'appuyant sur des structures locales déjà existantes. De plus, les différences d'évolution de la régulation intrinsèque durant les 6 mois de suivi en faveur du groupe APA suggèrent que les structures locales conviennent aux patients, ce qui renforce leur niveau d'autodétermination. Sans accompagnement post-RR, nous pensons qu'une part importante de patients ne s'oriente pas spontanément vers une structure proposant des APA à la suite des programmes de RR. Ainsi, il est maintenant nécessaire de développer des réseaux régionaux répertoriant les structures disponibles, mettant en relation les structures médicales et les professionnels en APAS, afin de proposer systématiquement des structures de relai proche du domicile des patients.

Choix de faire de l'APA ou non

Dans notre étude, les patients avaient le choix d'intégrer ou non le programme de maintenance. Pré-RR, les scores de régulation identifiée et intrinsèque étaient supérieurs dans le groupe APA comparés au groupe contrôle témoignant d'une motivation autodéterminée plus importante dans le groupe APA (Deci et Ryan 2002). Bien que les facteurs jouant un rôle dans l'engagement dans les activités physiques soient multiples (Thorpe *et al.* 2014; Kosteli *et al.*

2017), nos résultats peuvent supposer que les patients avec une motivation intrinsèque pré-RR importante sont plus susceptibles de s'engager vers une pratique d'activités physiques dans une structure locale à la suite du programme. Il est aussi possible que l'âge plus avancé des patients du groupe contrôle ait été un frein à la pratique d'activités physiques, comme il a été montré chez les patients BPCO (Kosteli et al. 2017), et dans le choix de ne pas intégrer une structure d'APA post-RR. Identifier les barrières, essentiellement psychologiques, à la pratique d'une APA est ainsi un sujet d'étude d'avenir.

Limites

La limite principale de cette étude est l'absence de randomisation car les patients du groupe contrôle sont ceux ayant refusé la prise en charge en APA. Cependant, cette étude permet de mesurer la quantité de patients préférant un suivi en autonomie ou en APA, et ainsi déterminer des profils de patients. De plus, Grosbois *et al.* (1999) rapportent que les patients BPCO continuant la réalisation d'exercices physiques en autonomie au domicile ou dans un programme de maintenance en centre montrent des bénéfices à long terme similaires lorsque les patients avaient le choix de la prise en charge (Grosbois et al. 1999). Tandis que dans l'étude de Beauchamps *et al.* (2013), l'évolution des bénéfices post-RR chez les patients refusant le programme de maintenance dans une structure locale n'a pas été évaluée (Beauchamp et al. 2013). A notre connaissance, notre étude est la première à proposer un programme de maintenance dans une structure locale à l'ensemble des patients post-RR, sans critère d'exclusion lié au transport, permettant ainsi de mesurer la proportion de patients susceptibles de vouloir intégrer un programme de maintenance tout en évaluant le comportement des autres patients. Une autre limitation est le manque d'information sur le niveau d'activité physique des patients. En raison du nombre limité de données d'accélérométrie disponibles, nous ne sommes pas en mesure de comparer l'évolution du niveau d'activité physique entre le groupe contrôle et APA.

Conclusion

Notre étude montre que la mise en place de programmes de maintenance en s'appuyant sur des structures déjà existantes proposant des APA proches du domicile des patients est une démarche réalisable et bénéfique pour les patients PII-f. Ces programmes favorisent le maintien des bénéfices à six mois sur les capacités physiques, la dyspnée et la qualité de vie, rarement retrouvé dans les précédentes études chez les patients PII-f. De plus, un suivi en APA renforce la motivation autodéterminée chez ces patients. Dans de prochaines études, il serait aussi intéressant d'identifier les raisons du manque de volonté à continuer l'activité physique après la RR et de trouver des solutions adaptées à ces patients.

Discussion Générale

L'objectif général de la thèse était de mesurer les adaptations cardioventilatoires à l'exercice chez les patients atteints de PII-f à différentes étapes de leur prise en charge en RR (pré et post-RR), et évaluer la faisabilité et l'efficacité d'un programme de maintenance dans des structures d'APA sur le maintien des bénéfices à long terme. Nos études montrent que (1) le TM6 et le TS6 induisent des adaptations cardioventilatoires différentes chez les patients atteints de PID, notamment une réponse ventilatoire supérieure au TS6 susceptible de jouer un rôle important sur la moindre désaturation en O₂ comparé au TM6, (2) à la suite d'un programme de RR à domicile, 58% des patients PII-f n'améliorent pas leur TDM6 au-delà du MCID de 30m, ainsi environ la moitié des patients sont répondeurs et montrent une amélioration de la $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ and \dot{V}_E post-RR pour une FC similaire, et l'autre moitié sont non-répondeurs au TM6, (3) la mise en place d'un programme de maintenance dans différentes structures locales proposant des APA proches du domicile des patients PII-f est réalisable et permet d'optimiser le maintien des bénéfices post-RR.

Nos études montrent une amélioration des capacités physiques en fin de RR chez les patients PII-f. D manière individuelle, cependant, tous ne s'améliorent pas à la suite du programme, et tous ne continuent pas de pratiquer régulièrement les exercices physiques recommandés durant les mois qui suivent le programme de RR. Environ la moitié des patients PII-f ne présentent pas d'améliorations significatives de la TDM6 ni de modifications des paramètres cardioventilatoires au TM6 post-RR. Toutefois, des améliorations de leur tolérance à l'effort au TUG et/ou au TS6 sont visibles chez ces derniers, soulignant l'importance du choix du test, leurs différentes sensibilités aux améliorations, et questionnant sur leurs utilisations selon l'objectif défini. En ce sens, nous avons observé que les TM6 et TS6 n'induisent pas la

même désaturation artérielle en O₂, tout comme cela avait été précédemment observé entre un TM6 et un TS6 ou un test de 6-min sur ergocycle (Cockcroft et al. 1985; Delourme et al. 2012). Cette désaturation plus sévère au TM6 pourrait limiter les adaptations cardioventilatoires post-RR à ce test chez les patients non-répondeurs, d'autant plus que ces derniers avaient une hypoxémie d'exercice pré-RR plus marquée que les répondeurs. L'absence d'oxygénothérapie à l'effort lors des tests d'évaluation pourrait aussi avoir limité les améliorations de la TDM6 post-RR chez eux. Bien que le TM6 et le TS6 soient valides pour la mesure de la tolérance à l'effort chez les patients PII-f et son évolution post-RR, au vu des différentes adaptations cardioventilatoires et de saturation, ceux-ci ne sont pas interchangeables et ne donnent pas complètement les mêmes informations. Si l'objectif de l'évaluation concerne l'évaluation de la tolérance à l'effort, les deux tests peuvent être utilisés, bien que l'effort semble plus localisé dans les membres inférieurs au TS6 comparé au TM6. Le TS6 est possiblement plus sensible aux effets de la RR, peut-être car il n'induit pas d'hypoxémie à l'effort importante chez les patients PID. Dans le cadre d'une évaluation de l'hypoxémie d'effort, le TM6 devrait ainsi être préférentiellement choisi.

De manière intéressante, ce ne sont pas les non-répondeurs qui refusent le suivi en APA à la suite des programmes de RR, supposant que la motivation intrinsèque vis-à-vis des activités physiques n'est pas un prédicteur des améliorations de la TDM6 post-RR. De plus, l'absence d'améliorations de la TDM6 post-RR n'est pas non plus un prédicteur d'évolution de celle-ci à long terme. Il est clair que la poursuite d'activités physiques à la suite des programmes de RR est primordiale pour maintenir, voire améliorer ses capacités physiques à long terme comparé à pré-RR. Notre étude rapporte que la réalisation d'un programme de maintenance en APA favorise, en plus des bénéfices sur les capacités physiques, une amélioration de la dyspnée, de la qualité vie et de l'anxiété à six mois de suivi comparé à pré-RR. Chez les patients arrêtant la pratique d'activités physiques régulières, qui ont une motivation autodéterminée moindre vis-

à-vis de l'activité physique, aucun bénéfice n'est rapporté à six mois post-RR comparé à pré-RR, avec parfois une détérioration des capacités physiques, de la dyspnée et de la qualité de vie chez ces patients. L'observance des patients dans la poursuite d'activités physiques régulières à la suite des programmes de RR est indispensable pour obtenir des bénéfices à long terme sur les capacités physiques, les symptômes, la qualité de vie et le retentissement sur la vie quotidienne des patients PII-f. Nos travaux montrent notamment que la réalisation de programmes de maintenance aux patients PII-f à la suite de la RR en s'appuyant sur des structures locales existantes permet d'augmenter la proportion de patients continuant à réaliser des exercices physiques régulièrement et ainsi favoriser le maintien des bénéfices à long terme chez ceux-ci. Ces programmes sont réalisables et moins coûteux comparés aux programmes de maintenance réalisés en centre de RR et proposent une solution durable pour le patient.

La typologie de la PII-f et la sévérité de l'hypoxémie d'effort semblent jouer un rôle non négligeable sur l'évolution des capacités physiques post-RR et à long terme. Bien que la proportion de non-répondeurs au TM6 post-RR ne soit pas différente entre le groupe APA et contrôle (36% vs. 75%, respectivement), les patients non répondeurs au TM6 (étude 2) et les patients du groupe contrôle (étude 3) sont principalement composés de patients FPI hypoxémiques et/ou montrant une diminution significative de la SpO_{2nadir} après 6 mois de suivi. La compréhension des mécanismes de la différence de désaturation selon les tests utilisés est particulièrement intéressante dans le cadre des maladies respiratoires chroniques. Il manque également actuellement de données sur l'impact des programmes d'APA sur l'évolution de la pathologie PII-f (PINS-f et FPI) et de l'hypoxémie. Il est admis chez les patients BPCO que l'hypoxémie chronique diminuerait la synthèse et/ou augmenterait la dégradation protéique musculaire, accentuant ainsi l'atrophie musculaire par un dysfonctionnement de la balance synthèse/dégradation (Favier et al. 2010; Langen et al. 2013; Costes et al. 2015). A notre connaissance, peu de données existent sur les dysfonctions musculaires chez les patients PII-f.

Il est possible qu'une hypoxémie sévère et/ou une diminution de la SpO_{2nadir} dans le temps joue un rôle sur les adaptations musculaires post-RR et sur le maintien des bénéfices à long terme chez ces patients. Il semble ainsi opportun en perspective d'étudier les dysfonctions musculaires au repos, et avant et après un programme de RR chez ces patients, notamment en comparant les adaptations entre les patients répondeurs et non-répondeurs au TM6, et entre les patients plus ou moins hypoxémiques. Etudier plus précisément ces deux profils de patients PII-f (répondeurs et non-répondeurs) pourrait être intéressant afin de comprendre les mécanismes potentiellement responsables de l'absence d'amélioration des capacités physiques post-RR chez les patients non-répondeurs, qu'elle soit liée à la pathologie, la médication ou une éventuelle pathologie musculaire associée. La poursuite des APA à la suite des programmes est primordiale pour le maintien de bénéfices à long terme. Ainsi, l'évaluation des freins à l'activité physique chez un tiers des patients PII-f qui reste non-observant et arrête la pratique d'exercices physiques post-RR, est ainsi d'actualité. Connaître ces freins nous permettra nous l'espérons de leur proposer des stratégies nouvelles pour les accompagner vers les « bons » comportements de santé.

Conclusion Générale

La pratique régulière d'activités physiques adaptées pendant les programmes de RR et durant les périodes de suivi post-RR est bénéfique pour de nombreux patients atteints de PII-f, autant sur le plan physique aux différents tests, que sur l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie. Nos travaux ont montré l'importance du choix du test d'effort, de la typologie de la PII-f et de la sévérité de l'hypoxémie sur les adaptations cardioventilatoires à l'effort, les adaptations physiologiques et l'évolution de la tolérance à l'effort post-RR. De plus, nous avons constaté que la réalisation de programmes de maintenance en APA, en s'appuyant sur des structures locales est réalisable et favorise un maintien des bénéfices à long terme chez les patients PII-f. Nous espérons que ces informations favoriseront le développement de réseaux entre les structures médicalisées proposant les programmes de RR et les différentes structures de relai pouvant prétendre au suivi des APA à la suite des programmes de RR. Les bénéfices des programmes de RR n'étant plus à prouver chez les patients atteints de diverses maladies respiratoires chroniques, le développement des stratégies de maintenance des bons comportements de santé post-RR est sans nul doute une thématique d'avenir.

Bibliographie

A

- Agabiti N, Porretta MA, Bauleo L et al. (2014) Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Incidence and Prevalence in Italy. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases: Official Journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 31 (3): 191–97.
- Aguilaniu B, Plaindoux A, Brosson C et al. (2009) Mécanismes Intégrés de La Dyspnée et Du Handicap Au Cours de La Bronchopneumopathie Chronique Obstructive. *La Presse Médicale*. 38 (3): 413–20. doi:10.1016/j.lpm.2008.12.002.
- Aguilaniu B and Wallaert B (2015) EFX: de l'interprétation à la décision médicale. *Éditions Margaux orange*.
- Agustí AG and Barberà JA (1994) Contribution of Multiple Inert Gas Elimination Technique to Pulmonary Medicine : Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Thorax*. 49 (9): 924–32.
- Agustí AG, Roca J, Gea J et al. (1991) Mechanisms of Gas-Exchange Impairment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The American Review of Respiratory Disease*. 143 (2): 219–25. doi:10.1164/ajrccm/143.2.219.
- Aitken RC. 1969. "Measurement of Feelings Using Visual Analogue Scales. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 62 (10): 989–93.
- Albarrati AM, Gale NS, Enright S et al. (2016) A Simple and Rapid Test of Physical Performance Inchronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 11: 1785–91. doi:10.2147/COPD.S106151.
- Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K et al. (2017). Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology*. 22 (4): 800–819. doi:10.1111/resp.13025.
- Almadana Pacheco V, Pavón Masa M, Gómez-Bastero Fernández AP et al. (2017) Patient Profile of Drop-Outs From a Pulmonary Rehabilitation Program. *Archivos De Bronconeumologia*. 53 (5): 257–62. doi:10.1016/j.arbres.2016.06.010.
- Altenburg WA, Ten Hacken N, Bossenbroek L et al. (2015) Short- and Long-Term Effects of a Physical Activity Counselling Programme in COPD: A Randomized Controlled Trial. *Respiratory Medicine*. 109 (1): 112–21. doi:10.1016/j.rmed.2014.10.020.
- Amann M, Blain GM, Proctor LT et al. (2010). Group III and IV Muscle Afferents Contribute to Ventilatory and Cardiovascular Response to Rhythmic Exercise in Humans. *Journal of Applied Physiology*. 109 (4): 966–76. doi:10.1152/jappphysiol.00462.2010.
- American College of Sports Medicine (2009) American College of Sports Medicine Position Stand. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 41 (3): 687–708. doi:10.1249/MSS.0b013e3181915670.
- American Thoracic Society (1999) Dyspnea. Mechanisms, Assessment, and Management: A Consensus Statement. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 159 (1): 321–40. doi:10.1164/ajrccm.159.1.ats898.
- American Thoracic Society and American College of Chest Physicians (2003) ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 167 (2): 211–77. doi:10.1164/rccm.167.2.211.

- American Thoracic Society and European Respiratory Society (2000) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161 (2 Pt 1): 646–64. doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00.
- American Thoracic Society and European Respiratory Society (2002) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 165 (2): 277–304. doi:10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
- Andersen CU, Mellekjær S, Hilberg O et al. (2012) Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease: Prevalence, Prognosis and 6 Min Walk Test. *Respiratory Medicine*. 106 (6): 875–82. doi:10.1016/j.rmed.2012.02.015.
- Appell HJ (1990) Muscular Atrophy Following Immobilisation. A Review. *Sports Medicine*. 10 (1):42–58.
- Arizono S, Taniguchi H, Nishiyama O et al. (2011). Improvements in Quadriceps Force and Work Efficiency Are Related to Improvements in Endurance Capacity Following Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 50 (21): 2533–39.
- Arizono S, Taniguchi H, Sakamoto K et al. (2014). Endurance Time Is the Most Responsive Exercise Measurement in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Care*. 59 (7): 1108–15. doi:10.4187/respcare.02674.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002) ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 166 (1): 111–17. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

B

- Bajwah S, Higginson IJ, Ross JR et al. (2012) Specialist Palliative Care Is More Than Drugs: A Retrospective Study of ILD Patients. *Lung*. 190 (2): 215–20. doi:10.1007/s00408-011-9355-7.
- Bajwah S, Higginson IJ, Ross JR et al. (2013a) The Palliative Care Needs for Fibrotic Interstitial Lung Disease: A Qualitative Study of Patients, Informal Caregivers and Health Professionals. *Palliative Medicine*. 27 (9): 869–76. doi:10.1177/0269216313497226.
- Bajwah S, Higginson IJ, Ross JR et al. (2013b) I Wish I Knew More ...’ the End-of-Life Planning and Information Needs for End-Stage Fibrotic Interstitial Lung Disease: Views of Patients, Carers and Health Professionals. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 3 (1): 84–90. doi:10.1136/bmjspcare-2012-000263.
- Bajwah S, Higginson IJ, Ross JR et al. (2013c) Interventions to Improve Symptoms and Quality of Life of Patients with Fibrotic Interstitial Lung Disease: A Systematic Review of the Literature. *Thorax*. 68 (9): 867–79. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202040.
- Bansal V, Hill K, Dolmage TE et al. (2008) Modifying Track Layout from Straight to Circular Has a Modest Effect on the 6-Min Walk Distance. *Chest*. 133 (5): 1155–60. doi:10.1378/chest.07-2823.

- Barnard KL, Adams KJ, Swank AM et al. (1999) Injuries and Muscle Soreness during the One Repetition Maximum Assessment in a Cardiac Rehabilitation Population. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 19 (1): 52–58.
- Barreiro E, Schols A, Polkey M et al. (2008) Cytokine Profile in Quadriceps Muscles of Patients with Severe COPD. *Thorax*. 63 (2):100–107. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.078030>.
- Barreiro E, Ferrer D, Sanchez F et al. (2011) Inflammatory Cells and Apoptosis in Respiratory and Limb Muscles of Patients with COPD. *Journal of Applied Physiology*. 111 (3):808–17. doi:10.1152/jappphysiol.01017.2010.
- Barreiro E et Gea J (2015) Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD. *COPD*. 12 (4):413–26. doi:10.3109/15412555.2014.974737.
- Beauchamp MK, Francella S, Romano JM (2013) A Novel Approach to Long-Term Respiratory Care: Results of a Community-Based Post-Rehabilitation Maintenance Program in COPD. *Respiratory Medicine*. 107 (8): 1210–16. doi:10.1016/j.rmed.2013.04.014.
- Beauchamp MK, Sibley KM, Lakhani B et al. (2012) Impairments in Systems Underlying Control of Balance in COPD. *Chest* 141 (6):1496–1503. doi:10.1378/chest.11-1708.
- Beekman E, Mesters I, Hendriks E et al. (2013) Course Length of 30 Metres versus 10 Metres Has a Significant Influence on Six-Minute Walk Distance in Patients with COPD: An Experimental Crossover Study. *Journal of Physiotherapy*. 59 (3): 169–76. doi:10.1016/S1836-9553(13)70181-4.
- Berend N (2014) Respiratory Disease and Respiratory Physiology: Putting Lung Function into Perspective Interstitial Lung Disease: Lung Function in Pulmonary Fibrosis.” *Respirology*. 19 (7): 952–59. doi:10.1111/resp.12348.
- Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE et al. (2003) A Randomized, Controlled Trial Comparing Long-Term and Short-Term Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 23 (1): 60–68.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R et al. (1999) Usefulness of the Medical Research Council (MRC) Dyspnoea Scale as a Measure of Disability in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*. 54 (7): 581–86.
- Bianchi L, Foglio K, Pagani M et al. (1998) Effects of Proportional Assist Ventilation on Exercise Tolerance in COPD Patients with Chronic Hypercapnia. *The European Respiratory Journal*. 11 (2): 422–27.
- Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK et al. (1998) Prognostic Significance of Histopathologic Subsets in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 157 (1): 199–203. doi:10.1164/ajrccm.157.1.9704130.
- Bolton CE, Bevan-Smith E, Blakey J et al. (2013) British Thoracic Society Guideline on Pulmonary Rehabilitation in Adults. *Thorax*. 68 Suppl 2 (September): ii1-30. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203808.
- Booth FW et Gollnick PD (1983) Effects of Disuse on the Structure and Function of Skeletal Muscle. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 15 (5):415–20.
- Borel B, Fabre C, Saison S et al. (2010) An Original Field Evaluation Test for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Population: The Six-Minute Stepper Test. *Clinical Rehabilitation*. 24 (1): 82–93. doi:10.1177/0269215509343848.
- Borg GA (1982) Psychophysical Bases of Perceived Exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 14 (5): 377–81.
- Bousquet J et le Groupe d'étude clinique maladies chroniques Languedoc-Roussillon (2011) Les Maladies Chroniques Non Transmissibles, Problème de Santé Publique Mondial Reconnu Par Les Nations Unies. *La Presse Médicale, Arthropathies microcristallines*. 40 (9, Part 1):787–89. doi:10.1016/j.lpm.2011.06.003.

- Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I et al. (2011) Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Effect of Pulmonary Hypertension. *Respirology*. 16 (3): 451–58. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01909.x.
- Brennan D, Tindall L, Theodoros D et al. (2010) A Blueprint for Telerehabilitation Guidelines. *International Journal of Telerehabilitation*. 2 (2): 31–34. doi:10.5195/ijt.2010.6063.
- Brooks D, Krip B, Mangovski-Alzamora S and Goldstein RS (2002) The Effect of Postrehabilitation Programmes among Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The European Respiratory Journal*. 20 (1): 20–29.
- Brooks D, Sottana R, Bell B et al. (2007) Characterization of Pulmonary Rehabilitation Programs in Canada in 2005. *Canadian Respiratory Journal*. 14 (2): 87–92.
- Brown AW, Kaya H and Nathan SD (2015) Lung Transplantation in IIP: A Review. *Respirology*. December. doi:10.1111/resp.12691.
- Bryson T, Sundaram B, Khanna D and Kazerooni EA (2014) Connective Tissue Disease–Associated Interstitial Pneumonia and Idiopathic Interstitial Pneumonia: Similarity and Difference. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 35 (1): 29–38. doi:10.1053/j.sult.2013.10.010.
- Buch MH, Denton CP, Furst DE et al. (2007) Submaximal Exercise Testing in the Assessment of Interstitial Lung Disease Secondary to Systemic Sclerosis: Reproducibility and Correlations of the 6-min Walk Test. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 66 (2): 169–73. doi:10.1136/ard.2006.054866.
- Burdon JG, Killian KJ and Jones NL (1983) Pattern of Breathing during Exercise in Patients with Interstitial Lung Disease. *Thorax*. 38 (10): 778–84.
- Burtin C, Langer D, Van Remoortel H et al. (2015) Physical Activity Counselling during Pulmonary Rehabilitation in Patients with COPD: A Randomised Controlled Trial. *PLoS ONE*. 10 (12). doi:10.1371/journal.pone.0144989.
- Bush A et Busst CM (1988) Cardiovascular Function at Rest and on Exercise in Patients with Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *Thorax*. 43 (4): 276–83.
- Butcher SJ, Pikaluk BJ, Chura RL et al. (2012) Associations between Isokinetic Muscle Strength, High-Level Functional Performance, and Physiological Parameters in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 7: 537–42. doi:10.2147/COPD.S34170.
- Buzan M and Pop CM (2015) State of the Art in the Diagnosis and Management of Interstitial Lung Disease. *Clujul Medical*. 88 (2): 116. doi:10.15386/cjmed-457.
- Bye PT, Anderson SD, Woolcock AJ et al. (1982) Bicycle Endurance Performance of Patients with Interstitial Lung Disease Breathing Air and Oxygen. *The American Review of Respiratory Disease*. 126 (6): 1005–12. doi:10.1164/arrd.1982.126.6.1005.
- Byrom B and Rowe DA (2016) Measuring Free-Living Physical Activity in COPD Patients: Deriving Methodology Standards for Clinical Trials through a Review of Research Studies. *Contemporary Clinical Trials*. 47 (March): 172–84. doi:10.1016/j.cct.2016.01.006.

C

- Caminati A, Cassandro R and Harari S (2013) Pulmonary Hypertension in Chronic Interstitial Lung Diseases. *European Respiratory Review*. 22 (129): 292–301. doi:10.1183/09059180.00002713.
- Caminati A, Bianchi A, Cassandro R et al. (2009) Walking Distance on 6-MWT Is a Prognostic Factor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Medicine*. 103 (1): 117–23. doi:10.1016/j.rmed.2008.07.022.
- Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G et al. (2016) Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*. 149 (3): 756–66. doi:10.1016/j.chest.2015.11.013.
- Carter H, Jones AM, Barstow TJ et al. (2000) Oxygen Uptake Kinetics in Treadmill Running and Cycle Ergometry: A Comparison. *Journal of Applied Physiology*. 89 (3): 899–907.
- Caspersen CJ, Powell KE and Christenson GM (1985) Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. *Public Health Reports* 100 (2): 126–31.
- Celli BR, Rassulo J et al. (1986) Dyssynchronous Breathing during Arm but Not Leg Exercise in Patients with Chronic Airflow Obstruction. *The New England Journal of Medicine* 314 (23):1485–90. doi:10.1056/NEJM198606053142305.
- Cho HL, Tung HH, Lin MS et al. (2017) Self-Determined Motivation and Exercise Behaviour in COPD Patients. *International Journal of Nursing Practice*. 23 (3). doi:10.1111/ijn.12530.
- Cockcroft A, Beaumont A, Adams L and Guz A (1985) Arterial Oxygen Desaturation during Treadmill and Bicycle Exercise in Patients with Chronic Obstructive Airways Disease. *Clinical Science*. 68 (3): 327–32.
- Cohen J (1988) *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences*, 2nd Edition. New York: Lawrence Erlbaum Associates.
- Collard HR, Calfee CS, Wolters PJ et al. (2010) Plasma Biomarker Profiles in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology* 299 (1):L3-7. doi:10.1152/ajplung.90637.2008.
- Coquart JB, Grosbois JM, Olivier C et al. (2016) Home-Based Neuromuscular Electrical Stimulation Improves Exercise Tolerance and Health-Related Quality of Life in Patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 11: 1189–97. doi:10.2147/COPD.S105049.
- Coquart JB, Lemaître F, Castres I et al. (2015) Reproducibility and Sensitivity of the 6-Minute Stepper Test in Patients with COPD. *COPD*. 12 (5): 533–38. doi:10.3109/15412555.2014.974733.
- Cordier JF (2010) Fibrose pulmonaire idiopathique. *La Presse Médicale*. 39 (1): 85–92. doi:10.1016/j.lpm.2009.10.009.
- Corhay JL, Dang DN, Van Cauwenberge H and Louis R (2014) Pulmonary Rehabilitation and COPD: Providing Patients a Good Environment for Optimizing Therapy. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 9: 27–39. doi:10.2147/COPD.S52012.
- Costes F, Gosker H, Feasson L et al. (2015) Impaired Exercise Training-Induced Muscle Fiber Hypertrophy and Akt/mTOR Pathway Activation in Hypoxemic Patients with COPD. *Journal of Applied Physiology*. 118 (8): 1040–49. doi:10.1152/jappphysiol.00557.2014.

- Cottin V (2006) Idiopathic interstitial pneumonia: treatment. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 23 (4 Pt 2): 10S97-10S102.
- Cottin V (2013) The Impact of Emphysema in Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Review* 22. (128): 153–57. doi:10.1183/09059180.00000813.
- Cottin V (2014). Hypertension pulmonaire au cours des maladies respiratoires chroniques. *La Presse Médicale*. 43 (9): 945–56. doi:10.1016/j.lpm.2014.07.006.
- Cottin V, Capron F, Grenier P and Cordier JF (2004) Diffuse idiopathic interstitial pneumonias. International multidisciplinary consensus classification by the American Thoracic Society and the European Respiratory Society, principal clinico-pathological entities, and diagnosis. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 21 (2 Pt 1): 299–318.
- Cottin V and Cordier JF (2008) Fibrose pulmonaire idiopathique. *La Presse Médicale*. 37 (11): 1581–90. doi:10.1016/j.lpm.2008.01.024.
- Cottin V, Crestani B, Valeyre D et al. (2013) [French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. From the National Reference and the Competence centers for rare diseases and the Société de Pneumologie de Langue Française]. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 30 (10): 879–902. doi:10.1016/j.rmr.2013.09.007.
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY et al. (2005) Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: A Distinct Underrecognised Entity. *The European Respiratory Journal*. 26 (4): 586–93. doi:10.1183/09031936.05.00021005.
- Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC and Sobonya RE (1994) The Epidemiology of Interstitial Lung Diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 150 (4): 967–72. doi:10.1164/ajrccm.150.4.7921471.
- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M et al. (2003) International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 35 (8): 1381–95. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
- Crestani B (2015) Deux traitements efficaces pour la fibrose pulmonaire idiopathique : une nouvelle ère commence ! *La Revue de Médecine Interne*. 36 (11): 719–21. doi:10.1016/j.revmed.2015.05.011.
- Cross TJ, Winters C, Sheel AW and Sabapathy S (2014) Respiratory Muscle Power and the Slow Component of O₂ Uptake. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 46 (9): 1797–1807. doi:10.1249/MSS.0000000000000306.
- Crow M and Kushmerick MJ (1982) Chemical Energetics of Slow- and Fast-Twitch Muscles of the Mouse. *The Journal of General Physiology*. 79 (1): 147–66.
- Crul T, Testelmans D, Spruit MA et al. (2010) Gene Expression Profiling in Vastus Lateralis Muscle during an Acute Exacerbation of COPD. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology* 25 (4–5):491–500. doi:10.1159/000303054.
- Cruz J, Brooks D and Marques A (2016) Walk2Bactive: A Randomised Controlled Trial of a Physical Activity-Focused Behavioural Intervention beyond Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Respiratory Disease*. 13 (1): 57–66. doi:10.1177/1479972315619574.

D

- Dacosta-Noble P et Montani D (2016) Hypertension Pulmonaire Au Cours Des Pneumopathies Interstitielles Diffuses. *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités*, Mission CPLF 2016: Congrès de Pneumologie de Langue Française, 8 (2):129–32. doi:10.1016/S1877-1203(16)30072-6.
- Da Costa J, Arcuri JF, Gonçalves IL et al. (2014) Reproducibility of Cadence-Free 6-Minute Step Test in Subjects with COPD. *Respiratory Care*. 59 (4): 538–42. doi:10.4187/respcare.02743.
- Dal Corso S, Duarte SR, Neder JA et al. (2007) A Step Test to Assess Exercise-Related Oxygen Desaturation in Interstitial Lung Disease. *The European Respiratory Journal*. 29 (2): 330–36. doi:10.1183/09031936.00094006.
- Dal Corso S, De Camargo AA, Izbicki M et al. (2013) A Symptom-Limited Incremental Step Test Determines Maximum Physiological Responses in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Medicine*. 107 (12): 1993–99. doi:10.1016/j.rmed.2013.06.013.
- Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG et al. (1999) A Histologic Pattern of Nonspecific Interstitial Pneumonia Is Associated with a Better Prognosis than Usual Interstitial Pneumonia in Patients with Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 160 (3): 899–905. doi:10.1164/ajrccm.160.3.9903021.
- Daniil ZD, Papageorgiou E, Koutsokera A et al. (2008) Serum Levels of Oxidative Stress as a Marker of Disease Severity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 21 (1):26–31. doi:10.1016/j.pupt.2006.10.005.
- Davenport PW and Vovk A (2009) Cortical and Subcortical Central Neural Pathways in Respiratory Sensations. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 167 (1): 72–86. doi:10.1016/j.resp.2008.10.001.
- De Almeida FG, Victor EG, and Rizzo JA (2009) Hallway versus Treadmill 6-Minute-Walk Tests in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Care*. 54 (12): 1712–16.
- De Andrade CH, De Camargo AA, De Castro BP et al. (2012) Comparison of Cardiopulmonary Responses during 2 Incremental Step Tests in Subjects with COPD. *Respiratory Care*. 57 (11): 1920–26. doi:10.4187/respcare.01742.
- De Blok B, De Greef M, Ten Hacken N et al. (2006) The Effects of a Lifestyle Physical Activity Counseling Program with Feedback of a Pedometer during Pulmonary Rehabilitation in Patients with COPD: A Pilot Study. *Patient Education and Counseling*. 61 (1): 48–55. doi:10.1016/j.pec.2005.02.005.
- De Boer S, Kolbe J and Wilsher ML (2014) Comparison of the Modified Shuttle Walk Test and Cardiopulmonary Exercise Test in Sarcoidosis. *Respirology*. 19 (4): 604–7. doi:10.1111/resp.12276.
- De Kleijn W, Drent M, Vermunt JK et al. (2011) Types of Fatigue in Sarcoidosis Patients. *Journal of Psychosomatic Research*. 71 (6): 416–22. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.09.006.
- Deci EL and Ryan RM (2002) Handbook of Self-Determination Research. *University Rochester Press*.

- Degani-Costa LH, Levarge B, Digumarthy SR et al. (2015) Pulmonary Vascular Response Patterns during Exercise in Interstitial Lung Disease. *The European Respiratory Journal*. 46 (3): 738–49. doi:10.1183/09031936.00191014.
- Delaunois L (2001) Physiopathologie de l'insuffisance respiratoire: Mécanismes, causes, conséquences. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. <http://www.em-premium.com/article/10863/>.
- Delourme J, Stervinou-Wemeau L, Salleron J et al. (2012) Six-Minute Stepper Test to Assess Effort Intolerance in Interstitial Lung Diseases. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases: Official Journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 29 (2): 107–12.
- Dempsey JA and Wagner PD (1999) Exercise-Induced Arterial Hypoxemia. *Journal of Applied Physiology*. 87 (6): 1997–2006.
- Dempsey JA and Smith CA (2014) Pathophysiology of Human Ventilatory Control. *The European Respiratory Journal*. 44 (2): 495–512. doi:10.1183/09031936.00048514.
- Desveaux L, Janaudis-Ferreira T, Goldstein R and Brooks D (2015) An International Comparison of Pulmonary Rehabilitation: A Systematic Review. *COPD* 12 (2): 144–53. doi:10.3109/15412555.2014.922066.
- DiMarco AF, Kelsen SG, Cherniack NS and Gothe B (1983) Occlusion Pressure and Breathing Pattern in Patients with Interstitial Lung Disease. *The American Review of Respiratory Disease*. 127 (4): 425–30. doi:10.1164/arrd.1983.127.4.425.
- Dowman L, Hill CJ and Holland AE (2014) Pulmonary Rehabilitation for Interstitial Lung Disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 10: CD006322. doi:10.1002/14651858.CD006322.pub3.
- Dowman L, McDonald CF, Hill CJ et al. (2017) The Evidence of Benefits of Exercise Training in Interstitial Lung Disease: A Randomised Controlled Trial. *Thorax*, February. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208638.
- Dowman L, McDonald CF, Hill CJ et al. (2013) The Benefits of Exercise Training in Interstitial Lung Disease: Protocol for a Multicentre Randomised Controlled Trial. *BMC Pulmonary Medicine*. 13 (February): 8. doi:10.1186/1471-2466-13-8.
- Drent M, Strookappe B, Hoitsma E and De Vries J (2015) Consequences of Sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*. 36 (4): 727–37. doi:10.1016/j.ccm.2015.08.013.
- Du Bois R and King TE (2007) Challenges in Pulmonary Fibrosis X 5: The NSIP/UIP Debate. *Thorax*. 62 (11): 1008–12. doi:10.1136/thx.2004.031039.
- Du Bois R, Weycker D, Albera C et al. (2011) Six-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Test Validation and Minimal Clinically Important Difference. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 183 (9): 1231–37. doi:10.1164/rccm.201007-1179OC.
- Duperron F, Velea V, Ioos V et al. (2008) Physiopathologie des pneumopathies interstitielles diffuses. *Revue de pneumologie clinique*. 61 (3): 159-163.

E-F

- Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM et al. (1998) Validation of a New Dyspnea Measure: The UCSD Shortness of Breath Questionnaire. University of California, San Diego. *Chest*. 113 (3): 619–24.

- Effing TW, Bourbeau J, Vercoulen J et al. (2012) Self-Management Programmes for COPD: Moving Forward. *Chronic Respiratory Disease*. 9 (1): 27–35. doi:10.1177/1479972311433574.
- Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J et al. (2016) Definition of a COPD Self-Management Intervention: International Expert Group Consensus. *The European Respiratory Journal*. 48 (1): 46–54. doi:10.1183/13993003.00025-2016.
- Elliott M, Watson C, Wilkinson E et al. (2004) Short- and Long-Term Hospital and Community Exercise Programmes for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respirology*. 9 (3): 345–51. doi:10.1111/j.1440-1843.2004.00595.x.
- ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen KH et al. (2007) Recommendations on the Use of Exercise Testing in Clinical Practice. *The European Respiratory Journal* 29 (1): 185–209. doi:10.1183/09031936.00046906.
- Fabre C, Chéhère B, Bart F et al. (2017) Relationships between Heart Rate Target Determined in Different Exercise Testing in COPD Patients to Prescribed with Individualized Exercise Training. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. May 16;12:1483-1489. doi:10.2147/COPD.S129889.
- Favier FB, Costes F, Defour A et al. (2010) Downregulation of Akt/Mammalian Target of Rapamycin Pathway in Skeletal Muscle Is Associated with Increased REDD1 Expression in Response to Chronic Hypoxia. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 298 (6): R1659-1666. doi:10.1152/ajpregu.00550.2009.
- Fernández Pérez ER, Daniels CE, St. Sauver J et al. (2010) Incidence, Prevalence, and Clinical Course of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 137 (1): 129–37. doi:10.1378/chest.09-1002.
- Ferreira A, Garvey C, Connors GL et al. (2009) Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Disease: Benefits and Predictors of Response. *Chest*. 135 (2): 442–47. doi:10.1378/chest.08-1458.
- Finsterer J and Mahjoub SZ (2014) Fatigue in Healthy and Diseased Individuals. *The American Journal of Hospice & Palliative Care*. 31 (5): 562–75. doi:10.1177/1049909113494748.
- Flaherty KR, Andrei AC, Murray S et al. (2006) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prognostic Value of Changes in Physiology and Six-Minute-Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 174 (7): 803–9. doi:10.1164/rccm.200604-488OC.
- Flaherty KR, King TE, Raghu G et al. (2004) Idiopathic Interstitial Pneumonia: What Is the Effect of a Multidisciplinary Approach to Diagnosis? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 170 (8): 904–10. doi:10.1164/rccm.200402-147OC.
- Flaherty KR, Mumford JA, Murray S et al. (2003) Prognostic Implications of Physiologic and Radiographic Changes in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 168 (5): 543–48. doi:10.1164/rccm.200209-1112OC.
- Florian J, Rubin A, Mattiello R et al. (2013) Impact of Pulmonary Rehabilitation on Quality of Life and Functional Capacity in Patients on Waiting Lists for Lung Transplantation. *Jornal Brasileiro de Pneumologia : Publicação Oficial Da Sociedade Brasileira de Pneumologia E Tisiologia* 39 (3): 349–56. doi:10.1590/S1806-37132013000300012.
- Foglio K, Bianchi L and Ambrosino N (2001) Is It Really Useful to Repeat Outpatient Pulmonary Rehabilitation Programs in Patients with Chronic Airway Obstruction? A 2-Year Controlled Study. *Chest*. 119 (6): 1696–1704.

- Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M et Ambrosino N (1999) Long-Term Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Chronic Airway Obstruction. *The European Respiratory Journal* 13 (1):125–32.
- Foglio K, Bianchi L, Bruletti G et al. (2007) Seven-Year Time Course of Lung Function, Symptoms, Health-Related Quality of Life, and Exercise Tolerance in COPD Patients Undergoing Pulmonary Rehabilitation Programs. *Respiratory Medicine*. 101 (9): 1961–70. doi:10.1016/j.rmed.2007.04.007.
- Fowler RM, Gain KR et Gabbay E (2012) Exercise Intolerance in Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Medicine*. doi.org/10.1155/2012/359204.
- Foy CG, Rejeski WJ, Berry MJ et al. (2001) Gender Moderates the Effects of Exercise Therapy on Health-Related Quality of Life among COPD Patients. *Chest*. 119 (1): 70–76.
- Frank RC, Hicks S, Duck AM et al. (2012) Ambulatory Oxygen in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Of What Benefit? *The European Respiratory Journal*. 40 (1): 269–70. doi:10.1183/09031936.00007712.
- Freedson PS, Melanson E and Sirard J. (1998) Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. Accelerometer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 30 (5): 777–81.
- Fulton B and Ryerson CJ (2015) Managing Comorbidities in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *International Journal of General Medicine*. September, 309. doi:10.2147/IJGM.S74880.

G

- Gagnon P, Bussi eres JS, Ribeiro F et al. (2012) Influences of Spinal Anesthesia on Exercise Tolerance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 186 (7): 606–15. doi:10.1164/rccm.201203-0404OC.
- Gagnon P, Guenette JA, Langer D et al. (2014) Pathogenesis of Hyperinflation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 9 (February): 187–201. doi:10.2147/COPD.S38934.
- Gagnon P, Maltais F, Bouyer L et al. (2013) Distal Leg Muscle Function in Patients with COPD. *COPD*. 10 (2):235–42. doi:10.3109/15412555.2012.719047.
- Galera O, Grimal G, Bajon D and Darolles Y (2017) Identification Des Freins   La Prescription de La Réhabilitation Respiratoire Pour Les Patients Atteints de BPCO En Médecine Générale. *Revue de Pneumologie Clinique*. 73 (3): 115–19. doi:10.1016/j.pneumo.2017.03.002.
- Galy O, Le Gallais D, Hue O et al. (2005) Is Exercise-Induced Arterial Hypoxemia in Triathletes Dependent on Exercise Modality? *International Journal of Sports Medicine*. 26 (9): 719–26. doi:10.1055/s-2005-837446.
- Garcia-Aymerich J and Pitta F (2014) Promoting Regular Physical Activity in Pulmonary Rehabilitation. *Clinics in Chest Medicine*. 35 (2): 363–68. doi:10.1016/j.ccm.2014.02.011.
- García-Río F, Pino JM, Ruiz A et al. (2003) Accuracy of Noninvasive Estimates of Respiratory Muscle Effort during Spontaneous Breathing in Restrictive Diseases. *Journal of Applied Physiology*. 95 (4): 1542–49. doi:10.1152/jappphysiol.01010.2002.

- Garibaldi BT and Danoff SK (2015) Symptom-Based Management of the Idiopathic Interstitial Pneumonia: Symptoms of Fibrotic Lung Disease. *Respirology*. November. doi:10.1111/resp.12649.
- Gaunard IA, Gómez-Marín OW, Ramos CF et al. (2014) Physical Activity and Quality of Life Improvements of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Completing a Pulmonary Rehabilitation Program. *Respiratory Care*. 59 (12): 1872–79. doi:10.4187/respcare.03180.
- Gläser S, Noga O, Koch B et al. (2009) Impact of Pulmonary Hypertension on Gas Exchange and Exercise Capacity in Patients with Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Medicine*. 103 (2): 317–24. doi:10.1016/j.rmed.2008.08.005.
- Gläser S, Obst A, Koch B et al. (2013) Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis – The Predictive Value of Exercise Capacity and Gas Exchange Efficiency. *Plos One*. 8 (6): e65643. doi:10.1371/journal.pone.0065643.
- Glaspole IN, Chapman SA, Cooper WA et al. (2017) Health-Related Quality of Life in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Data from the Australian IPF Registry. *Respirology*. February. doi:10.1111/resp.12989.
- Gloeckl R, Halle M and Kenn K (2012) Differences In Feasibility Of Interval Training Between Patients With End-Stage COPD And Interstitial Lung Disease Before Lung Transplantation - A Pilot Study. In A107. assessment, exercise training and outcomes, A2390–A2390. *American Thoracic Society International Conference Abstracts. American Thoracic Society*. doi:10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_MeetingAbstracts.A2390.
- Gosker HR, Van Mameren H, Van Dijk PJ et al. (2002) Skeletal Muscle Fibre-Type Shifting and Metabolic Profile in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The European Respiratory Journal*. 19 (4): 617–25.
- Gosker HR, Zeegers MP, Wouters E and Schols A (2007) Muscle Fibre Type Shifting in the Vastus Lateralis of Patients with COPD Is Associated with Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thorax*. 62 (11): 944–49. doi:10.1136/thx.2007.078980.
- Gosselink R, De Vos J, Van Den Heuvel SP, Segers J, Decramer M et Kwakkel G (2011) Impact of Inspiratory Muscle Training in Patients with COPD: What Is the Evidence? *The European Respiratory Journal* 37 (2):416–25. doi:10.1183/09031936.00031810.
- Grosbois JM, Gicquello A, Langlois C et al. (2015) Long-Term Evaluation of Home-Based Pulmonary Rehabilitation in Patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 10: 2037–44. doi:10.2147/COPD.S90534.
- Grosbois JM, Lamblin C, Lemaire B et al. (1999) Long-Term Benefits of Exercise Maintenance after Outpatient Rehabilitation Program in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 19 (4): 216–25.
- Grosbois JM, Riquier C, Chéhère B et al. (2016) Six-Minute Stepper Test: A Valid Clinical Exercise Tolerance Test for COPD Patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 11: 657–63. doi:10.2147/COPD.S98635.
- Güell MR, Cejudo P, Ortega F et al. (2017) Benefits of Long-Term Pulmonary Rehabilitation Maintenance Program in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Three-Year Follow-Up. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 195 (5): 622–29. doi:10.1164/rccm.201603-0602OC.
- Gulati M (2011) Diagnostic Assessment of Patients with Interstitial Lung Disease. *Primary Care Respiratory Journal*. 20 (2): 120–27. doi:10.4104/pcrj.2010.00079.
- Gut-Gobert C and L’Her E (2006) Indications and practical issues concerning oxygen therapy. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 23 (1 Suppl): 3S13-23.

Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ et al. (1984) Effect of Encouragement on Walking Test Performance. *Thorax*. 39 (11): 818–22.
Guyton AC and Hall JE (2006) Textbook of Medical Physiology. *Elsevier España*.

H

- Hagmeyer L, Treml M, Priegnitz C and Randerath WJ (2016) Successful Concomitant Therapy with Pirfenidone and Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Case Report. *Respiration*. 91 (4): 327–32. doi:10.1159/000444690.
- Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C et Chapelle JP (2007) [Oxidative stress]. *Revue Medicale De Liege* 62 (10):628–38.
- Hamer J (1964) Cause of Low Arterial Oxygen Saturation in Pulmonary Fibrosis. *Thorax*. 19 (6): 507–14.
- Hankinson JL and Bang KM (1991) Acceptability and Reproducibility Criteria of the American Thoracic Society as Observed in a Sample of the General Population. *The American Review of Respiratory Disease*. 143 (3): 516–21. doi:10.1164/ajrccm/143.3.516.
- Hansen JE and Wasserman K (1996) Pathophysiology of Activity Limitation in Patients with Interstitial Lung Disease. *Chest*. 109 (6): 1566–76.
- Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE et al. (1994) Oxygen Improves Maximal Exercise Performance in Interstitial Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 150 (6 Pt 1): 1616–22. doi:10.1164/ajrccm.150.6.7952624.
- Harrison SL, Greening NJ, Williams J et al. (2012) Have We Underestimated the Efficacy of Pulmonary Rehabilitation in Improving Mood? *Respiratory Medicine*. 106 (6): 838–44. doi:10.1016/j.rmed.2011.12.003.
- Hartert M, Senbaklavacin O, Gohrbandt B et al. (2014) Lung Transplantation: A Treatment Option in End-Stage Lung Disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 111 (7): 107–16. doi:10.3238/arztebl.2014.0107.
- Haute Autorité de Santé (2012a) Dispositifs Médicaux et Prestations Associées Pour Traitement de L'insuffisance Respiratoire et de L'apnée Du Sommeil - Oxygénothérapie À Domicile. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/rapport_oxygenotherapie.pdf.
- Haute Autorité de Santé (2012b) Oxygénothérapie À Long Terme : Choisir La Source La Mieux Adaptée. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/oxygenotherapie_-_fiche_butts.pdf.
- Henderson AC, Sá RC, Theilmann RJ et al. (2013) The Gravitational Distribution of Ventilation-Perfusion Ratio Is More Uniform in Prone than Supine Posture in the Normal Human Lung. *Journal of Applied Physiology*. 115 (3): 313–24. doi:10.1152/jappphysiol.01531.2012.
- Hill K, Dolmage TE, Woon L et al. (2012a) Comparing Peak and Submaximal Cardiorespiratory Responses during Field Walking Tests with Incremental Cycle Ergometry in COPD. *Respirology*. 17 (2): 278–84. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02089.x.
- Hill K, Dolmage TE, Woon L et al. (2012b) A Simple Method to Derive Speed for the Endurance Shuttle Walk Test.” *Respiratory Medicine*. 106 (12): 1665–70. doi:10.1016/j.rmed.2012.08.011.

- Hoas H, Andreassen HK, Lien LA et al. (2016) Adherence and Factors Affecting Satisfaction in Long-Term Telerehabilitation for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Mixed Methods Study. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 16: 26. doi:10.1186/s12911-016-0264-9.
- Holland AE (2010) Exercise Limitation in Interstitial Lung Disease - Mechanisms, Significance and Therapeutic Options. *Chronic Respiratory Disease*. 7 (2): 101–11. doi:10.1177/1479972309354689.
- Holland AE, Dowman L, Fiore J et al. (2014a) Cardiorespiratory Responses to 6-Minute Walk Test in Interstitial Lung Disease: Not Always a Submaximal Test. *BMC Pulmonary Medicine*. 14: 136. doi:10.1186/1471-2466-14-136.
- Holland AE, Dowman L and Hill CJ (2015) Principles of Rehabilitation and Reactivation: Interstitial Lung Disease, Sarcoidosis and Rheumatoid Disease with Respiratory Involvement. *Respiration*. 89 (2): 89–99. doi:10.1159/000370126.
- Holland AE, Fiore J, Bell EC et al. (2014a) Dyspnoea and Comorbidity Contribute to Anxiety and Depression in Interstitial Lung Disease: Anxiety and Depression in ILD. *Respirology*. 19 (8): 1215–21. doi:10.1111/resp.12360.
- Holland AE, Hill CJ, Conron M et al. (2008) Short Term Improvement in Exercise Capacity and Symptoms Following Exercise Training in Interstitial Lung Disease. *Thorax*. 63 (6): 549–54. doi:10.1136/thx.2007.088070.
- Holland AE, Hill CJ, Conron M et al. (2009) Small Changes in Six-Minute Walk Distance Are Important in Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Respiratory Medicine*. 103 (10): 1430–35. doi:10.1016/j.rmed.2009.04.024.
- Holland AE, Hill CJ, Glaspole I (2012) Predictors of Benefit Following Pulmonary Rehabilitation for Interstitial Lung Disease. *Respiratory Medicine*. 106 (3): 429–35. doi:10.1016/j.rmed.2011.11.014.
- Holland AE, Spruit MA and Singh SJ (2015) How to Carry out a Field Walking Test in Chronic Respiratory Disease. *Breathe*. 11 (2): 128–39. doi:10.1183/20734735.021314.
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T et al. (2014c) An Official European Respiratory Society/American Thoracic Society Technical Standard: Field Walking Tests in Chronic Respiratory Disease. *The European Respiratory Journal*. 44 (6): 1428–46. doi:10.1183/09031936.00150314.
- Hospes G, Bossenbroek L, Ten Hacken N et al. (2009) Enhancement of Daily Physical Activity Increases Physical Fitness of Outclinic COPD Patients: Results of an Exercise Counseling Program. *Patient Education and Counseling*. 75 (2): 274–78. doi:10.1016/j.pec.2008.10.005.
- Hsia D, Casaburi R, Pradhan A et al. (2009) Physiological Responses to Linear Treadmill and Cycle Ergometer Exercise in COPD. *The European Respiratory Journal*. 34 (3): 605–15. doi:10.1183/09031936.00069408.
- Hubbard R, Venn A, Lewis S and Britton J (2000) Lung Cancer and Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. A Population-Based Cohort Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 161 (1): 5–8. doi:10.1164/ajrccm.161.1.9906062.
- Hughes J, Lockwood D, Jones H and Clark R (1991) DICO/Q and Diffusion Limitation at Rest and on Exercise in Patients with Interstitial Fibrosis. *Respiration Physiology*. 83 (2): 155–66. doi:10.1016/0034-5687(91)90025-E.
- Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M et al. (2013) Effects of Inpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Interstitial Lung Disease. *The European Respiratory Journal*. 42 (2): 444–53. doi:10.1183/09031936.00081512.

J-K

- Jackson RM, Gómez-Marín OW, Ramos CF et al. (2014) Exercise Limitation in IPF Patients: A Randomized Trial of Pulmonary Rehabilitation. *Lung*. 192 (3): 367–76. doi:10.1007/s00408-014-9566-9.
- Jaeschke R, Singer J and Guyatt GH (1989) Measurement of Health Status. Ascertaining the Minimal Clinically Important Difference. *Controlled Clinical Trials*. 10 (4): 407–15.
- Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R and Kozielski J (2006) Dyspnea and Quality of Life in Patients with Pulmonary Fibrosis after Six Weeks of Respiratory Rehabilitation. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*. 57 Suppl 4 (September): 139–48.
- Jastrzebski D, Ochman M, Ziora D et al. (2013) Pulmonary Rehabilitation in Patients Referred for Lung Transplantation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 755: 19–25. doi:10.1007/978-94-007-4546-9_3.
- Jebrak G (2010) Recommandations et prise en charge de la BPCO en France: les recommandations sur la prise en charge de la BPCO ne sont pas suivies dans la vraie vie ! *Revue des Maladies Respiratoires*. 27 (1): 11–18. doi:10.1016/j.rmr.2009.08.002.
- Jegal Y, Kim DS, Shim TS et al. (2005) Physiology Is a Stronger Predictor of Survival than Pathology in Fibrotic Interstitial Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 171 (6): 639–44. doi:10.1164/rccm.200403-331OC.
- Jenkins S and Cecins NM (2010) Six-Minute Walk Test in Pulmonary Rehabilitation: Do All Patients Need a Practice Test? *Respirology*. 15 (8): 1192–96. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01841.x.
- Johnson-Warrington V, Sewell L, Morgan M and Singh S (2015) Do We Need a Practice Incremental Shuttle Walk Test for Patients with Interstitial Lung Disease Referred for Pulmonary Rehabilitation? *Respirology*. 20 (3): 434–38. doi:10.1111/resp.12469.
- Johnson-Warrington V, Williams J, Bankart J et al. (2013) Pulmonary Rehabilitation and Interstitial Lung Disease: Aiding the Referral Decision. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 33 (3): 189–95. doi:10.1097/HCR.0b013e31828db112.
- Jones AM and McConnell AM (1999) Effect of Exercise Modality on Oxygen Uptake Kinetics during Heavy Exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 80 (3): 213–19. doi:10.1007/s004210050584.
- Jones AM, Grassi B, Christensen PM et al. (2011) Slow Component of $\dot{V}O_2$ Kinetics: Mechanistic Bases and Practical Applications. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 43 (11): 2046–62. doi:10.1249/MSS.0b013e31821fcfc1.
- Jones PW, Quirk FH and Baveystock CM (1991) The St George's Respiratory Questionnaire. *Respiratory Medicine*. 85 Suppl B (September): 25-31; discussion 33-37.
- Jones SE, Kon S, Canavan JL et al. (2013) The Five-Repetition Sit-to-Stand Test as a Functional Outcome Measure in COPD. *Thorax*. 68 (11): 1015–20. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203576.
- Judge EP, Fabre A, Adamali HI and Egan JJ (2012) Acute Exacerbations and Pulmonary Hypertension in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Journal*. 40 (1): 93–100. doi:10.1183/09031936.00115511.
- Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A et al. (2009) Epidemiology of Interstitial Lung Diseases in Greece. *Respiratory Medicine*. 103 (8): 1122–29. doi:10.1016/j.rmed.2009.03.001.
- Kawagoshi A, Kiyokawa N, Sugawara K et al. (2015) Effects of Low-Intensity Exercise and Home-Based Pulmonary Rehabilitation with Pedometer Feedback on Physical Activity

- in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Medicine*. 109 (3): 364–71. doi:10.1016/j.rmed.2015.01.008.
- Kaymaz D, Ergün P, Candemir I et al. (2013) Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Diseases. *Tuberkuloz Ve Toraks*. 61 (4): 295–302.
- Keating A, Lee A and Holland AE (2011) What Prevents People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease from Attending Pulmonary Rehabilitation? A Systematic Review. *Chronic Respiratory Disease*. 8 (2): 89–99. doi:10.1177/1479972310393756.
- Kenn K, Gloeckl R, Soennichsen A et al. (2015) Predictors of Success for Pulmonary Rehabilitation in Patients Awaiting Lung Transplantation. *Transplantation*. 99 (5): 1072–77. doi:10.1097/TP.0000000000000472.
- Kent BD, Mitchell PD and McNicholas WT (2011) Hypoxemia in Patients with COPD: Cause, Effects, and Disease Progression. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 6: 199–208. doi:10.2147/COPD.S10611.
- Keyser RE, Christensen EJ, Chin L et al. (2015) Changes in Fatigability Following Intense Aerobic Exercise Training in Patients with Interstitial Lung Disease. *Respiratory Medicine*. 109 (4): 517–25. doi:10.1016/j.rmed.2015.01.021.
- Keyser RE, Woolstenhulme JG, Chin L et al. (2015) Cardiorespiratory Function before and after Aerobic Exercise Training in Patients with Interstitial Lung Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 35 (1): 47–55. doi:10.1097/HCR.0000000000000083.
- Kim JH, Lee JH, Ryu YJ and Chang JH (2012) Clinical Predictors of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 73 (3): 162. doi:10.4046/trd.2012.73.3.162.
- King TE (2005) Clinical Advances in the Diagnosis and Therapy of the Interstitial Lung Diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 172 (3): 268–79. doi:10.1164/rccm.200503-483OE.
- King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. (2014) A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine* 370 (22): 2083–92. doi:10.1056/NEJMoa1402582.
- Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P and Esser D (2014) Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review of the Literature. *BMC Pulmonary Medicine*. 14: 139. doi:10.1186/1471-2466-14-139.
- Kliment CR et Oury TD (2010) Oxidative Stress, Extracellular Matrix Targets, and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Free Radical Biology & Medicine*. 49 (5):707–17. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.036>.
- Koechlin C, Couillard A, Simar D et al. (2004) Does Oxidative Stress Alter Quadriceps Endurance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 169 (9):1022–27. doi:10.1164/rccm.200310-1465OC.
- Kosteli MC, Heneghan NR, Roskell C et al. (2017) Barriers and Enablers of Physical Activity Engagement for Patients with COPD in Primary Care. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 12: 1019–31. doi:10.2147/COPD.S119806.
- Kowalska M, Niewiadomska E and Zejda JE (2014) Epidemiology of Sarcoidosis Recorded in 2006-2010 in the Silesian Voivodeship on the Basis of Routine Medical Reporting. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM*. 21 (1): 55–58.
- Kozu R, Jenkins S and Senjyu H (2011b) Effect of Disability Level on Response to Pulmonary Rehabilitation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respirology*. 16 (8): 1196–1202. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02029.x.
- Kozu R, Jenkins S, Senjyu H et al. (2010) Peak Power Estimated from 6-Minute Walk Distance in Asian Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Chronic Obstructive

- Pulmonary Disease. *Respirology*. (Carlton, Vic.) 15 (4): 706–13. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01744.x.
- Kozu R, Senjyu H, Jenkins S et al. (2011a) Differences in Response to Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 81 (3): 196–205. doi:10.1159/000315475.
- Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K et al. (2016) Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Edited by Min Wu. *Plos One*. 11 (3): e0151425. doi:10.1371/journal.pone.0151425.
- Krishnan V, McCormack MC, Mathai SC et al. (2008) Sleep Quality and Health-Related Quality of Life in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 134 (4): 693–98. doi:10.1378/chest.08-0173.
- Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N et al. (2010) The Effect of Emphysema on Lung Function and Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *Respirology*. 15 (5): 843–48. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01778.x.
- Kushmerick MJ, Meyer RA and Brown TR (1992) Regulation of Oxygen Consumption in Fast- and Slow-Twitch Muscle. *The American Journal of Physiology*. 263 (3 Pt 1): C598-606.

L

- Lahham A, McDonald CF and Holland AE (2016) Exercise Training Alone or with the Addition of Activity Counseling Improves Physical Activity Levels in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 11 (December): 3121–36. doi:10.2147/COPD.S121263.
- Lama VN, Flaherty KR, Toews GB et al. (2003) Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 168 (9): 1084–90. doi:10.1164/rccm.200302-219OC.
- Langen R, Gosker HR, Remels A and Schols A (2013) Triggers and Mechanisms of Skeletal Muscle Wasting in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 45 (10): 2245–56. doi:10.1016/j.biocel.2013.06.015.
- Laurendeau C, Pribil C, Perez T et al. (2009) Validation study of the BDI/TDI scores in chronic obstructive pulmonary disease. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 26 (7): 735–43.
- Laviolette L, Bourbeau J, Bernard S et al. (2008) Assessing the Impact of Pulmonary Rehabilitation on Functional Status in COPD. *Thorax*. 63 (2): 115–21. doi:10.1136/thx.2006.076844.
- Laviolette L, Laveneziana P and on behalf of the ERS Research Seminar Faculty (2014) Dyspnoea: A Multidimensional and Multidisciplinary Approach. *European Respiratory Journal*. 43 (6): 1750–62. doi:10.1183/09031936.00092613.
- Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS et al. (2006) Six-Minute-Walk Distance Predicts Waiting List Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 174 (6): 659–64. doi:10.1164/rccm.200604-520OC.
- Lehtonen ST, Veijola A, Karvonen H et al. (2016) Pirfenidone and Nintedanib Modulate Properties of Fibroblasts and Myofibroblasts in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Research*. 17 (1). doi:10.1186/s12931-016-0328-5.

- Leplège A, Ecosse E, Verdier A and Perneger TV (1998) The French SF-36 Health Survey: Translation, Cultural Adaptation and Preliminary Psychometric Evaluation. *Journal of Clinical Epidemiology*. 51 (11): 1013–23.
- Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD et al. (2006b) Prevalence and Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 129 (3): 746–52. doi:10.1378/chest.129.3.746.
- Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF et al. (2006a) The Distance-Saturation Product Predicts Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Medicine*. 100 (10): 1734–41. doi:10.1016/j.rmed.2006.02.004.
- Ley B, Collard HR and King TE (2011) Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 183 (4): 431–40. doi:10.1164/rccm.201006-0894CI.
- Ley B, Swigris J, Day BM et al. (2017) Pirfenidone Reduces Respiratory-Related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. May. doi:10.1164/rccm.201701-0091OC.
- Liu XL, Tan JY, Wang T et al. (2014) Effectiveness of Home-Based Pulmonary Rehabilitation for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Rehabilitation Nursing: The Official Journal of the Association of Rehabilitation Nurses*. 39 (1): 36–59. doi:10.1002/rnj.112.
- Lourenco RV, Turino GM, Davidson LA and Fishman AP (1965) The Regulation of Ventilation in Diffuse Pulmonary Fibrosis. *The American Journal of Medicine*. 38 (February): 199–216.
- Luxton N, Alison JA, Wu J and Mackey MG (2008) Relationship between Field Walking Tests and Incremental Cycle Ergometry in COPD. *Respirology*. 13 (6): 856–62. doi:10.1111/j.1440-1843.2008.01355.x.

M

- Macfarlane DJ (2001) Automated Metabolic Gas Analysis Systems: A Review. *Sports Medicine*. 31 (12): 841–61.
- Mador MJ and Bozkanat E (2001) Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Research*. 2 (4): 216–24.
- Mahler DA, Gifford AH, Waterman LA et al. (2011) Mechanism of Greater Oxygen Desaturation during Walking Compared with Cycling in Patients with COPD. *Chest*. 140 (2): 351–58. doi:10.1378/chest.10-2415.
- Mahler DA and Witek TJ (2005) The MCID of the Transition Dyspnea Index Is a Total Score of One Unit. *COPD*. 2 (1): 99–103.
- Maltais F, LeBlanc P, Whittom F et al. (2000) Oxidative Enzyme Activities of the Vastus Lateralis Muscle and the Functional Status in Patients with COPD. *Thorax*. 55 (10): 848–53.
- Maltais F, Sullivan MJ, LeBlanc P et al. (1999) Altered Expression of Myosin Heavy Chain in the Vastus Lateralis Muscle in Patients with COPD. *The European Respiratory Journal*. 13 (4): 850–54.
- Maltais F, Decramer M, Casaburi R et al. (2014) An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction

- in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 189 (9): e15–62. doi:10.1164/rccm.201402-0373ST.
- Manali ED, Stathopoulos GT, Kollintza A et al. (2008) The Medical Research Council Chronic Dyspnea Score Predicts the Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Medicine*. 102 (4): 586–92. doi:10.1016/j.rmed.2007.11.008.
- Manders E, Rain S, Bogaard HJ et al. (2015) The Striated Muscles in Pulmonary Arterial Hypertension: Adaptations beyond the Right Ventricle. *The European Respiratory Journal*. 46 (3):832–42. <https://doi.org/10.1183/13993003.02052-2014>.
- Marien H and Marchand E (2011) Adherence to ambulatory oxygen therapy. Assessment and determinants in patients receiving long-term oxygen therapy. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 28 (7): 873–80. doi:10.1016/j.rmr.2011.05.002.
- Markland D and Tobin V (2004) A Modification to the Behavioural Regulation in Exercise Questionnaire to Include an Assessment of Amotivation. *Journal of Sport and Exercise Psychology*. 26 (2): 191–96. doi:10.1123/jsep.26.2.191.
- Markovitz GH and Cooper CB (1998) Exercise and Interstitial Lung Disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 4 (5): 272–80.
- Martinez FJ and Flaherty K (2006) Pulmonary Function Testing in Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 3 (4): 315–21. doi:10.1513/pats.200602-022TK.
- Matsuzawa Y, Kawashima T, Kuwabara R et al. (2015) Change in Serum Marker of Oxidative Stress in the Progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 32 (June):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.03.005>.
- McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E et Lacasse Y (2015) Pulmonary Rehabilitation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2:CD003793. doi:10.1002/14651858.CD003793.pub3.
- Meis J, Bosma CB, Spruit MA et al. (2014) A Qualitative Assessment of COPD Patients' Experiences of Pulmonary Rehabilitation and Guidance by Healthcare Professionals. *Respiratory Medicine*. 108 (3): 500–510. doi:10.1016/j.rmed.2013.11.001.
- Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J et al. (2009) Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *Chest*. 136 (1): 10–15. doi:10.1378/chest.08-2306.
- Mendes P, Wickerson L, Helm D et al. (2015) Skeletal Muscle Atrophy in Advanced Interstitial Lung Disease. *Respirology*. 20 (6): 953–59. doi:10.1111/resp.12571.
- Mendoza L, Gogali A, Shrikrishna D et al. (2014) Quadriceps Strength and Endurance in Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Respirology*. 19 (1): 138–43. doi:10.1111/resp.12181.
- Meriem M, Cherif J, Toujani S et al. (2015) Sit-to-Stand Test and 6-Min Walking Test Correlation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of Thoracic Medicine*. 10 (4): 269–73. doi:10.4103/1817-1737.165289.
- Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou KM et al. (2013) CPAP Therapy in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Obstructive Sleep Apnea: Does It Offer a Better Quality of Life and Sleep? *Sleep and Breathing*. 17 (4): 1137–43. doi:10.1007/s11325-013-0813-8.
- Mesquita R, Nakken N, Janssen D et al. (2017) Activity Levels and Exercise Motivation in Patients With COPD and Their Resident Loved Ones. *Chest*. 151 (5): 1028–38. doi:10.1016/j.chest.2016.12.021.
- Mesquita R, Wilke S, Smid DE et al. (2016) Measurement Properties of the Timed Up & Go Test in Patients with COPD. *Chronic Respiratory Disease*. 13 (4): 344–52. doi:10.1177/1479972316647178.

- Meyer KC and Raghu G (2011) Bronchoalveolar Lavage for the Evaluation of Interstitial Lung Disease: Is It Clinically Useful? *European Respiratory Journal*. 38 (4): 761–69. doi:10.1183/09031936.00069509.
- Meyer KC (2014) Diagnosis and Management of Interstitial Lung Disease. *Translational Respiratory Medicine*. 2 (1): 4. doi:10.1186/2213-0802-2-4.
- Milioli G, Bosi M, Poletti V et al. (2016) Sleep and Respiratory Sleep Disorders in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sleep Medicine Reviews*. 26 (April): 57–63. doi:10.1016/j.smrv.2015.03.005.
- Minai OA, Santacruz JF, Alster JM et al. (2012) Impact of Pulmonary Hemodynamics on 6-Min Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Medicine*. 106 (11): 1613–21. doi:10.1016/j.rmed.2012.07.013.
- Moderno EV, Yamaguti W, Schettino G et al. (2010) Effects of Proportional Assisted Ventilation on Exercise Performance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Respiratory Medicine*. 104 (1): 134–41. doi:10.1016/j.rmed.2009.08.001.
- Montani D and Tcherakian C (2009) Pneumologie. *Elsevier Masson*.
- Moullec G, Ninot G, Varray A et al. (2008) An Innovative Maintenance Follow-up Program after a First Inpatient Pulmonary Rehabilitation. *Respiratory Medicine*. 102 (4): 556–66. doi:10.1016/j.rmed.2007.11.012.
- Moylan JS et Reid MB (2007) Oxidative Stress, Chronic Disease, and Muscle Wasting. *Muscle & Nerve*. 35 (4):411–29. doi:10.1002/mus.20743.
- Murray JA, Waterman LA, Ward J et al. (2009) Perceptual and Physiologic Responses during Treadmill and Cycle Exercise in Patients with COPD. *Chest*. 135 (2): 384–90. doi:10.1378/chest.08-1258.

N

- Naji NA, Connor MC, Donnelly SC and McDonnell TJ (2006) Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Restrictive Lung Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 26 (4): 237–43.
- Nakayama M, Bando M, Araki K et al. (2015) Physical Activity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respirology*. 20 (4): 640–46. doi:10.1111/resp.12500.
- Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P and Esser D (2012) Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Review of the Literature. *European Respiratory Review*. 21 (126): 355–61. doi:10.1183/09059180.00002512.
- Nathan SD, Albera C, Bradford WZ et al. (2017) Effect of Pirfenidone on Mortality: Pooled Analyses and Meta-Analyses of Clinical Trials in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 5 (1): 33–41. doi:10.1016/S2213-2600(16)30326-5.
- Nathan SD, Du Bois RM, Albera C et al. (2015) Validation of Test Performance Characteristics and Minimal Clinically Important Difference of the 6-Minute Walk Test in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Medicine*. 109 (7): 914–22. doi:10.1016/j.rmed.2015.04.008.
- Nathan SD, Noble PW and Tuder RM (2007) Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension: Connecting the Dots. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 175 (9): 875–80. doi:10.1164/rccm.200608-1153CC.

- Nathan SD, Shlobin OA, Weir N et al. (2011) Long-Term Course and Prognosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the New Millennium. *Chest*. 140 (1): 221–29. doi:10.1378/chest.10-2572.
- Netz Y, Ayalon M, Dunsky A and Alexander N (2004) ‘The Multiple-Sit-to-Stand’ Field Test for Older Adults: What Does It Measure? *Gerontology*. 50 (3): 121–26. doi:10.1159/000076769.
- Neves LF, Reis MH, Plentz R, Matte D, Coronel C et Sbruzzi G (2014) Expiratory and Expiratory plus Inspiratory Muscle Training Improves Respiratory Muscle Strength in Subjects with COPD: Systematic Review. *Respiratory Care*. 59 (9):1381–88. <https://doi.org/10.4187/respcare.02793>.
- Nguyen W and Meyer KC (2013) Surgical Lung Biopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Disease: A Review of the Literature and Recommendations for Optimizing Safety and Efficacy. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases: Official Journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 30 (1): 3–16.
- Nici L, Donner C, Wouters E et al. (2006) American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 173 (12): 1390–1413. doi:10.1164/rccm.200508-1211ST.
- Nielsen HB (2003) Arterial Desaturation during Exercise in Man: Implication for O₂ Uptake and Work Capacity. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 13 (6): 339–58.
- Nikoletou D, Lech L, McNaughton I et al. (2016) High Intensity Interval Versus Moderate Intensity Continuous Training in a Pulmonary Rehabilitation Programme for Patients with Interstitial Lung Disease. In B109. highlights and advances in pulmonary rehabilitation, A4520–A4520. *American Thoracic Society International Conference Abstracts*. American Thoracic Society. doi:10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A4520.
- Ninot G (2011) L’anxiété et la dépression associées à la BPCO : une revue de question. *Revue des Maladies Respiratoires*. 28 (6): 739–48. doi:10.1016/j.rmr.2010.11.005.
- Ninot G et Partyka M (2007) 50 Bonnes Pratiques Pour Enseigner Les APA. *Dossiers EPS 73*. <https://www.decitre.fr/livres/50-bonnes-pratiques-pour-enseigner-les-apa-9782867133428.html>.
- Nishino M, Lee KS, Itoh H and Hatabu H (2010) The Spectrum of Pulmonary Sarcoidosis: Variations of High-Resolution CT Findings and Clues for Specific Diagnosis. *European Journal of Radiology*. 73 (1): 66–73. doi:10.1016/j.ejrad.2008.09.038.
- Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T et al. (2008) Effects of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respirology*. 13 (3): 394–99. doi:10.1111/j.1440-1843.2007.01205.x.
- Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y et al. (2005) Quadriceps Weakness Is Related to Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 127 (6): 2028–33. doi:10.1378/chest.127.6.2028.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. (2016) Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Analysis of Pooled Data from Three Multinational Phase 3 Trials. *The European Respiratory Journal*. 47 (1): 243–53. doi:10.1183/13993003.00026-2015.
- Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y et al. (2007) Oxygen Therapy during Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. no. 2 (April): CD005372. doi:10.1002/14651858.CD005372.pub2.
- Nunes H and Uzunhan Y (2014) Pneumopathies interstitielles diffuses. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 6 (4): 80–92. doi:10.1016/S1877-1203(14)70011-4.

O-P

- Oda K, Ishimoto H, Yatera K et al. (2014) High-Resolution CT Scoring System-Based Grading Scale Predicts the Clinical Outcomes in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Research*. 15 (1): 10. doi:10.1186/1465-9921-15-10.
- O'Donnell DE (2001) Ventilatory Limitations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 33 (7 Suppl): S647-655.
- O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK and Webb KA (1997) Qualitative Aspects of Exertional Breathlessness in Chronic Airflow Limitation: Pathophysiologic Mechanisms. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 155 (1): 109–15. doi:10.1164/ajrccm.155.1.9001298.
- O'Donnell DE, Chau LK and Webb KA (1998a) Qualitative Aspects of Exertional Dyspnea in Patients with Interstitial Lung Disease. *Journal of Applied Physiology*. 84 (6): 2000–2009.
- O'Donnell DE, Lam M and Webb KA (1998b) Measurement of Symptoms, Lung Hyperinflation, and Endurance during Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 158 (5 Pt 1): 1557–65. doi:10.1164/ajrccm.158.5.9804004.
- Oga T, Nishimura K, Tsukino M et al. (2000) The Effects of Oxitropium Bromide on Exercise Performance in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Comparison of Three Different Exercise Tests. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 161 (6): 1897–1901. doi:10.1164/ajrccm.161.6.9905045.
- Olukogbon KL, Thomas P, Colasanti R et al. (2016) Breathing Pattern and Breathlessness in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Observational Study. *Respirology*. 21 (2): 344–49. doi:10.1111/resp.12686.
- Ozalevli S, Ozden A, Itil O and Akkoçlu A (2007) Comparison of the Sit-to-Stand Test with 6 Min Walk Test in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Medicine*. 101 (2): 286–93. doi:10.1016/j.rmed.2006.05.007.
- Ozalevli S, Karaali HK, Ilgin D and Ucan ES (2010) Effect of Home-Based Pulmonary Rehabilitation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 5 (1): 31–37. doi:10.1186/2049-6958-5-1-31.
- Palange P, Forte S, Onorati P et al. (2000) Ventilatory and Metabolic Adaptations to Walking and Cycling in Patients with COPD. *Journal of Applied Physiology*. 88 (5): 1715–20.
- Papakosta D, Pitsiou G, Daniil Z et al. (2011) Prevalence of Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Correlation with Physiological Parameters. *Lung*. 189 (5): 391–99. doi:10.1007/s00408-011-9304-5.
- Papiris SA, Daniil Z, Malagari K et al. (2005) The Medical Research Council Dyspnea Scale in the Estimation of Disease Severity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Medicine*. 99 (6): 755–61. doi:10.1016/j.rmed.2004.10.018.
- Pardo A and Selman M (2002) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: New Insights in Its Pathogenesis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 34 (12): 1534–38.
- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L et al. (2012) An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 185 (4): 435–52. doi:10.1164/rccm.201111-2042ST.
- Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC and Kawut SM (2007) Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 132 (3): 998–1006. doi:10.1378/chest.06-3087.

- Patout M, Zysman M, Semjen R, Perez T, Cuvelier A et Roche N (2014) Épidémiologie et Dépistage de La BPCO En France. Workshop de La Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). *Revue Des Maladies Respiratoires*. 31 (8):693–99. doi:10.1016/j.rmr.2014.05.003.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. (2005) Interpretative Strategies for Lung Function Tests. *The European Respiratory Journal*. 26 (5): 948–68. doi:10.1183/09031936.05.00035205.
- Pépin JL, Barjhoux CE, Deschaux C and Brambilla C (1996) Long-Term Oxygen Therapy at Home. Compliance with Medical Prescription and Effective Use of Therapy. ANTADIR Working Group on Oxygen Therapy. Association Nationale de Traitement À Domicile Des Insuffisants Respiratoires. *Chest*. 109 (5): 1144–50.
- Perez T, Arnould B, Grosbois JM et al. (2009) Validity, Reliability, and Responsiveness of a New Short Visual Simplified Respiratory Questionnaire (VSRQ) for Health-Related Quality of Life Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 4: 9–18.
- Perez T, Garcia G, Roche N et al. (2014) Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation Pour La Pratique Clinique. Prise En Charge de La BPCO. Mise À Jour 2012. Thème Mis À Jour : Exploration Fonctionnelle Respiratoire (Texte Court). *Revue Des Maladies Respiratoires*. 31 (1):85–90. doi:10.1016/j.rmr.2013.10.642.
- Picard C, Roux A and Groupe de transplantation pulmonaire Foch (2014) Contraindications to lung transplantation: evolving limits?. *Revue De Pneumologie Clinique*. 70 (3): 156–63. doi:10.1016/j.pneumo.2013.11.010.
- Pichon R, Couturaud F, Mialon P et al. (2016) Responsiveness and Minimally Important Difference of the 6-Minute Stepper Test in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 91 (5): 367–73. doi:10.1159/000446517.
- Pitsiou G, Papakosta D and Bouros D (2011) Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review. *Respiration*. 82 (3): 294–304. doi:10.1159/000327918.
- Podsiadlo D and Richardson S (1991) The timed ‘Up & Go’: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 39 (2): 142–48.
- Poulain M, Durand F, Palomba B et al. (2003) 6-Minute Walk Testing Is More Sensitive than Maximal Incremental Cycle Testing for Detecting Oxygen Desaturation in Patients with COPD. *Chest*. 123 (5): 1401–7.
- Prefaut C, Durand F, Mucci P and Caillaud C (2000) Exercise-Induced Arterial Hypoxaemia in Athletes: A Review. *Sports Medicine*. 30 (1): 47–61.
- Puhan MA, Siebeling L, Zoller M et al. (2013) Simple Functional Performance Tests and Mortality in COPD. *The European Respiratory Journal*. 42 (4): 956–63. doi:10.1183/09031936.00131612.

Q-R

- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. (1993) Lung Volumes and Forced Ventilatory Flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *The European Respiratory Journal. Supplement* 16 (March): 5–40.

- Raghu G, Amatto VC, Behr J and Stowasser S (2015a) Comorbidities in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients: A Systematic Literature Review. *European Respiratory Journal*. 46 (4): 1113–30. doi:10.1183/13993003.02316-2014.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. (2011) An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-Based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 183 (6): 788–824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL.
- Raghu G, Nathan SD, Behr J et al. (2015b) Pulmonary Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Mild-to-Moderate Restriction. *The European Respiratory Journal*. 46 (5): 1370–77. doi:10.1183/13993003.01537-2014.
- Raghu G, Weycker D, Edelsberg J et al. (2006) Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 174 (7): 810–16. doi:10.1164/rccm.200602-163OC.
- Rammaert B, Leroy S, Cavestri B et al. (2011) Home-Based Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 28 (7): e52-57. doi:10.1016/j.rmr.2011.06.006.
- Renzi G, Milic-Emili J and Grassino AE (1986) Breathing Pattern in Sarcoidosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 465: 482–90.
- Revill SM, Morgan MD, Singh SJ et al. (1999) The Endurance Shuttle Walk: A New Field Test for the Assessment of Endurance Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*. 54 (3): 213–22.
- Rice AJ, Scroop GC, Thornton AT et al. (2000) Arterial Hypoxaemia in Endurance Athletes Is Greater during Running than Cycling. *Respiration Physiology*. 123 (3): 235–46.
- Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G et al. (2014) Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 370 (22): 2071–82. doi:10.1056/NEJMoa1402584.
- Richeldi L, Cottin V, Du Bois RM et al. (2016) Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Combined Evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) Trials. *Respiratory Medicine*. 113 (April): 74–79. doi:10.1016/j.rmed.2016.02.001.
- Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR et al. (2014) Design of the INPULSIS™ Trials: Two Phase 3 Trials of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Medicine*. 108 (7): 1023–30. doi:10.1016/j.rmed.2014.04.011.
- Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM et Prewitt LM (1995) Effects of Pulmonary Rehabilitation on Physiologic and Psychosocial Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of Internal Medicine*. 122 (11):823–32.
- Ries AL (2005) Minimally Clinically Important Difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *COPD*. 2 (1): 105–10.
- Ries AL, Kaplan RM, Myers R and Prewitt LM (2003) Maintenance after Pulmonary Rehabilitation in Chronic Lung Disease: A Randomized Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 167 (6): 880–88. doi:10.1164/rccm.200204-318OC.
- Ringbaek T, Brondum E, Martinez G et al. (2010) Long-Term Effects of 1-Year Maintenance Training on Physical Functioning and Health Status in Patients with COPD: A Randomized Controlled Study. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 30 (1): 47–52. doi:10.1097/HCR.0b013e3181c9c985.
- Romagnoli M, Dell’Orso D, Lorenzi C et al. (2006) Repeated Pulmonary Rehabilitation in Severe and Disabled COPD Patients. *Respiration*. 73 (6): 769–76. doi:10.1159/000092953.
- Rossmann MJ, Garten RS, Venturelli M et al. (2014) The Role of Active Muscle Mass in Determining the Magnitude of Peripheral Fatigue during Dynamic Exercise. *American*

- Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 306 (12): R934-940. doi:10.1152/ajpregu.00043.2014.
- Russell TG (2007) Physical Rehabilitation Using Telemedicine. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 13 (5): 217–20. doi:10.1258/135763307781458886.
- Ryerson CJ, Arean PA, Berkeley J et al. (2012) Depression Is a Common and Chronic Comorbidity in Patients with Interstitial Lung Disease: Depression in Interstitial Lung Disease. *Respirology*. 17 (3): 525–32. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02122.x.
- Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL et al. (2011) Depression and Functional Status Are Strongly Associated With Dyspnea in Interstitial Lung Disease. *Chest*. 139 (3): 609–16. doi:10.1378/chest.10-0608.
- Ryerson CJ, Cayou C, Topp F et al. (2014) Pulmonary Rehabilitation Improves Long-Term Outcomes in Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *Respiratory Medicine*. 108 (1): 203–10. doi:10.1016/j.rmed.2013.11.016.
- Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK and Collard HR (2015) Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Shifting the Paradigm. *The European Respiratory Journal*. 46 (2): 512–20. doi:10.1183/13993003.00419-2015.

S

- Salhi B, Troosters T, Behaegel M et al. (2010) Effects of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Restrictive Lung Diseases. *Chest*. 137 (2): 273–79. doi:10.1378/chest.09-0241.
- Salisbury ML, Xia M, Zhou Y et al. (2016) Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 149 (2): 491–98. doi:10.1378/chest.15-0530.
- Sandoz JS, Roberts MM, Cho JG and Wheatley JR (2017) Magnitude of Exercise Capacity and Quality of Life Improvement Following Repeat Pulmonary Rehabilitation in Patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 12: 1085–91. doi:10.2147/COPD.S131778.
- Satta A, Migliori GB, Spanevello A et al. (1997) Fibre Types in Skeletal Muscles of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Related to Respiratory Function and Exercise Tolerance. *The European Respiratory Journal*. 10 (12): 2853–60.
- Schiza S, Mermigkis C, Margaritopoulos GA et al. (2015) Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Sleep Disorders: No Longer Strangers in the Night. *European Respiratory Review*. 24 (136): 327–39. doi:10.1183/16000617.00009114.
- Schmidt SL, Tayob N, Han MK et al. (2014) Predicting Pulmonary Fibrosis Disease Course From Past Trends in Pulmonary Function. *Chest*. 145 (3): 579–85. doi:10.1378/chest.13-0844.
- Schünemann HJ, Puhan M, Goldstein R et al. (2005) Measurement Properties and Interpretability of the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ). *COPD*. 2 (1): 81–89.
- Schwarz MI and King TE (2010) Interstitial Lung Disease. *PMPH-USA*.
- Sciurba F, Criner GJ, Lee SM et al. (2003) Six-Minute Walk Distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Reproducibility and Effect of Walking Course Layout and Length. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 167 (11): 1522–27. doi:10.1164/rccm.200203-166OC.
- Selleron B and Billet D (2013) Parcours de Soins BPCO : Les Guides et Outils de La HAS. *Kinésithérapie, La Revue*. 13 (135): 16–21. doi:10.1016/j.kine.2012.09.014.

- Sharp C, McCabe M, Hussain MJ et al. (2017) Duration of Benefit Following Completion of Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Disease-an Observational Study. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*. 110 (1): 17–22. doi:10.1093/qjmed/hcw105.
- Singh I, Ma KC and Berlin DA (2016) Pathophysiology of Pulmonary Hypertension in Chronic Parenchymal Lung Disease. *The American Journal of Medicine*. 129 (4): 366–71. doi:10.1016/j.amjmed.2015.11.026.
- Singh SJ, Morgan MD, Scott S et al. (1992) Development of a Shuttle Walking Test of Disability in Patients with Chronic Airways Obstruction. *Thorax*. 47 (12): 1019–24.
- Singh SJ (2014) Physical Activity and Pulmonary Rehabilitation - A Competing Agenda? *Chronic Respiratory Disease*. 11 (4): 187–89. doi:10.1177/1479972314552999.
- Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V et al. (2014) An Official Systematic Review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: Measurement Properties of Field Walking Tests in Chronic Respiratory Disease. *The European Respiratory Journal*. 44 (6): 1447–78. doi:10.1183/09031936.00150414.
- Spencer LM, Alison JA and McKeough ZJ (2008) Six-Minute Walk Test as an Outcome Measure: Are Two Six-Minute Walk Tests Necessary Immediately after Pulmonary Rehabilitation and at Three-Month Follow-Up? *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 87 (3): 224–28. doi:10.1097/PHM.0b013e3181583e66.
- Spielmanns M, Gloeckl R, Schmoor C et al. (2016) Effects on Pulmonary Rehabilitation in Patients with COPD or ILD: A Retrospective Analysis of Clinical and Functional Predictors with Particular Emphasis on Gender. *Respiratory Medicine*. 113 (April): 8–14. doi:10.1016/j.rmed.2016.02.006.
- Spiro SG, Dowdeswell IR and Clark TJ (1981) An Analysis of Submaximal Exercise Responses in Patients with Sarcoidosis and Fibrosing Alveolitis. *British Journal of Diseases of the Chest*. 75 (2): 169–80.
- Spruit MA, Pitta F, Garvey C et al. (2014) Differences in Content and Organisational Aspects of Pulmonary Rehabilitation Programmes. *The European Respiratory Journal*. 43 (5): 1326–37. doi:10.1183/09031936.00145613.
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al. (2013) An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 188 (8): e13-64. doi:10.1164/rccm.201309-1634ST.
- Stevens D, Elpern E, Sharma K et al. (1999) Comparison of Hallway and Treadmill Six-Minute Walk Tests. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 160 (5 Pt 1): 1540–43. doi:10.1164/ajrccm.160.5.9808139.
- Strickland NH, Hughes JM, Hart DA et al. (1993) Cause of Regional Ventilation-Perfusion Mismatching in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Combined CT and Scintigraphic Study. *American Journal of Roentgenology*. 161 (4): 719–25. doi:10.2214/ajr.161.4.8372745.
- Surpas P and Stelianides S (2015) Qu'est-ce que la réhabilitation respiratoire en 2015 ? *Revue des Maladies Respiratoires*. 32 (9): 893–94. doi:10.1016/j.rmr.2015.11.001.
- Swigris JJ, Brown KK, Make BJ and Wamboldt FS (2008) Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Call for Continued Investigation. *Respiratory Medicine*. 102 (12): 1675–80. doi:10.1016/j.rmed.2008.08.014.
- Swigris JJ, Fairclough DL, Morrison M et al. (2011) Benefits of Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Care*. 56 (6): 783–89. doi:10.4187/respcare.00939.

Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J et al. (2010) The Six-Minute Walk in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Longitudinal Changes and Minimum Important Difference. *Thorax*. 65 (2): 173–77. doi:10.1136/thx.2009.113498.

T

- Taylor R, Dawson S, Roberts N et al. (2007) Why Do Patients Decline to Take Part in a Research Project Involving Pulmonary Rehabilitation? *Respiratory Medicine*. 101 (9): 1942–46. doi:10.1016/j.rmed.2007.04.012.
- Ten Klooster L, Nossent GD, Kwakkel-van Erp D et al. (2015) Ten-Year Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis After Lung Transplantation. *Lung*. 193 (6): 919–26. doi:10.1007/s00408-015-9794-7.
- Thabut G, Christie JD, Ravaud P et al. (2009) Survival after Bilateral versus Single-Lung Transplantation for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of Internal Medicine*. 151 (11): 767–74. doi:10.7326/0003-4819-151-11-200912010-00004.
- Thorpe O, Kumar S and Johnston K (2014) Barriers to and Enablers of Physical Activity in Patients with COPD Following a Hospital Admission: A Qualitative Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 9 (January): 115–28. doi:10.2147/COPD.S54457.
- Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH et al. (2015) The Impact of Lung Cancer on Survival of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 147 (1): 157–64. doi:10.1378/chest.14-0359.
- Tran DL, Lau EM, Celermajer DS, Davis GM et Cordina R (2017) Pathophysiology of Exercise Intolerance in Pulmonary Arterial Hypertension. *Respirology*. Aug 27. doi: 10.1111/resp.13141. [Epub ahead of print].
- Travis WD, Matsui K, Moss J and Ferrans VJ (2000) Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Prognostic Significance of Cellular and Fibrosing Patterns: Survival Comparison with Usual Interstitial Pneumonia and Desquamative Interstitial Pneumonia. *The American Journal of Surgical Pathology*. 24 (1): 19–33.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. (2013) An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 188 (6): 733–48. doi:10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Travis WD, Hunninghake G, King TE et al. (2008) Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 177 (12): 1338–47. doi:10.1164/rccm.200611-1685OC.
- Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R et al. (2002) Physiological Responses to the 6-Min Walk Test in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The European Respiratory Journal*. 20 (3): 564–69.
- Troy LK and Corte TJ (2014) Sleep Disordered Breathing in Interstitial Lung Disease: A Review. *World Journal of Clinical Cases*. 2 (12): 828–34. doi:10.12998/wjcc.v2.i12.828.
- Troy LK, Young IH, Lau E and Corte TJ (2016) Exercise Pathophysiology and the Role of Oxygen Therapy in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Respirology*. 21 (6): 1005–14. doi:10.1111/resp.12650.

Turner-Warwick M, Burrows B and Johnson A (1980) Cryptogenic Fibrosing Alveolitis: Clinical Features and Their Influence on Survival. *Thorax*. 35 (3): 171–80.

V-W

- Vainshelboim B, Fox BD, Kramer MR et al. (2016b) Short-Term Improvement in Physical Activity and Body Composition After Supervised Exercise Training Program in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 97 (5): 788–97. doi:10.1016/j.apmr.2016.01.018.
- Vainshelboim B, Kramer MR, Fox BD et al. (2017) Supervised Exercise Training Improves Exercise Cardiovascular Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 53 (2): 209–18. doi:10.23736/S1973-9087.16.04319-7.
- Vainshelboim B, Kramer MR, Izhakian S et al. (2016a) Physical Activity and Exertional Desaturation Are Associated with Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Clinical Medicine*. 5 (8). doi:10.3390/jcm5080073.
- Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD et al. (2015) Long-Term Effects of a 12-Week Exercise Training Program on Clinical Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*. 193 (3): 345–54. doi:10.1007/s00408-015-9703-0.
- Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L et al. (2014) Exercise Training-Based Pulmonary Rehabilitation Program Is Clinically Beneficial for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 88 (5): 378–88. doi:10.1159/000367899.
- Valeyre D, Freynet O, Dion G et al. (2010) Epidemiology of interstitial lung diseases. *Presse Médicale*. 39 (1): 53–59. doi:10.1016/j.lpm.2009.09.015.
- Vieira D, Maltais F and Bourbeau J (2010) Home-Based Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 16 (2): 134–43. doi:10.1097/MCP.0b013e32833642f2.
- Visca D, Montgomery A, De Lauretis A et al. (2011) Ambulatory Oxygen in Interstitial Lung Disease. *The European Respiratory Journal*. 38 (4): 987–90. doi:10.1183/09031936.00190710.
- Vivodtzev I, Pépin JL, Vottero G et al. (2006) Improvement in Quadriceps Strength and Dyspnea in Daily Tasks after 1 Month of Electrical Stimulation in Severely Deconditioned and Malnourished COPD. *Chest*. 129 (6): 1540–48. doi:10.1378/chest.129.6.1540.
- Wallaert B, Monge E, Le Rouzic O et al. (2013) Physical Activity in Daily Life of Patients with Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Chest*. 144 (5): 1652–58. doi:10.1378/chest.13-0806.
- Walterspacher S, Schlager D, Walker DJ et al. (2013) Respiratory Muscle Function in Interstitial Lung Disease. *The European Respiratory Journal*. 42 (1): 211–19. doi:10.1183/09031936.00109512.
- Ware JE and Sherbourne CD (1992) The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care*. 30 (6): 473–83.
- Wasserman K (1978) Breathing during Exercise. *The New England Journal of Medicine*. 298 (14): 780–85. doi:10.1056/NEJM197804062981408.

- Watanabe F, Taniguchi H, Sakamoto K et al. (2013) Quadriceps Weakness Contributes to Exercise Capacity in Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Respiratory Medicine*. 107 (4): 622–28. doi:10.1016/j.rmed.2012.12.013.
- Weir NA, Brown W, Shlobin OA et al. (2013) The Influence of Alternative Instruction on 6-Min Walk Test Distance. *Chest*. 144 (6): 1900–1905. doi:10.1378/chest.13-0287.
- West JB (1991) *Respiratory Physiology: The Essentials* 4th Edition. *Williams & Wilkins*.
- Whittom F, Jobin J, Simard PM et al. (1998) Histochemical and Morphological Characteristics of the Vastus Lateralis Muscle in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 30 (10): 1467–74.
- Wilkins H, Weingard B, Mauro AL et al. (2010) Breathing Pattern and Chest Wall Volumes during Exercise in Patients with Cystic Fibrosis, Pulmonary Fibrosis and COPD before and after Lung Transplantation. *Thorax*. 65 (9): 808–14. doi:10.1136/thx.2009.131409.
- Wolferen SA, Grünberg K and Vonk Noordegraaf A (2007) Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension over the Past 100 Years. *Respiratory Medicine*. 101 (3): 389–98. doi:10.1016/j.rmed.2006.11.022.
- World Health Organization (2013) Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/>.
- World Health Organization (2014) Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>.
- World Health Organization (2013) Noncommunicable Diseases Progress Monitor 2017. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-progress-monitor-2017/en/>.

X-Y-Z

- Xaubet A, Ancochea J, Morell F et al. (2004) Report on the Incidence of Interstitial Lung Diseases in Spain. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases: Official Journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 21 (1): 64–70.
- Xu F and Rhodes EC (1999) Oxygen Uptake Kinetics during Exercise. *Sports Medicine*. 27 (5): 313–27.
- Yorke J, Jones PW and Swigris JJ (2010) Development and Validity Testing of an IPF-Specific Version of the St George’s Respiratory Questionnaire. *Thorax*. 65 (10): 921–26. doi:10.1136/thx.2010.139121.
- Younes M (1992) Proportional Assist Ventilation, a New Approach to Ventilatory Support. Theory. *The American Review of Respiratory Disease*. 145 (1): 114–20. doi:10.1164/ajrccm/145.1.114.
- Young A (1983) Rehabilitation of Patients with Pulmonary Disease. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 12 (3): 410–16.
- Zainuldin R, Mackey MG and Alison JA (2011) Optimal Intensity and Type of Leg Exercise Training for People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. no. 11: CD008008. doi:10.1002/14651858.CD008008.pub2.
- Zanaboni P, Hoas H, Lien LA et al. (2017) Long-Term Exercise Maintenance in COPD via Telerehabilitation: A Two-Year Pilot Study. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 23 (1): 74–82. doi:10.1177/1357633X15625545.

- Zanini A, Aiello M, Cherubino F et al. (2015) The One Repetition Maximum Test and the Sit-to-Stand Test in the Assessment of a Specific Pulmonary Rehabilitation Program on Peripheral Muscle Strength in COPD Patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 10 (November): 2423–30. doi:10.2147/COPD.S91176.
- Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG et al. (2010) Marginal Decline in Forced Vital Capacity Is Associated with a Poor Outcome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The European Respiratory Journal*. 35 (4): 830–36. doi:10.1183/09031936.00155108.
- Zibrak JD and Price D (2014) Interstitial Lung Disease: Raising the Index of Suspicion in Primary Care. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 24: 14054. doi:10.1038/npjpcrm.2014.54.
- Zigmond AS and Snaith RP (1983) The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67 (6): 361–70.
- Zompatori M, Bnà C, Poletti V et al. (2004) Diagnostic Imaging of Diffuse Infiltrative Disease of the Lung. *Respiration*. 71 (1): 4–19. doi:10.1159/000075642.
- Zwarts MJ, Bleijenberg G and Van Engelen B (2008) Clinical Neurophysiology of Fatigue. *Clinical Neurophysiology*. 119 (1): 2–10. doi:10.1016/j.clinph.2007.09.126.