



HAL
open science

Intérêts de l'exploration fonctionnelle respiratoire d'effort dans la sclérodermie systémique: une étude rétrospective de 27 cas

Nihal Martis

► **To cite this version:**

Nihal Martis. Intérêts de l'exploration fonctionnelle respiratoire d'effort dans la sclérodermie systémique: une étude rétrospective de 27 cas. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01484317

HAL Id: dumas-01484317

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01484317>

Submitted on 7 Mar 2017

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.

Intérêts de l'exploration fonctionnelle respiratoire d'effort dans la sclérodermie systémique : une étude rétrospective de 27 cas

Thèse présentée et soutenue publiquement

le 24 mai 2016

par **Nihal MARTIS**

pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Président du jury : Pr. Jean-Gabriel FUZIBET

Membres du jury : Pr. David LAUNAY

Pr. Charles-Hugo MARQUETTE

Dr. Jean DELLAMONICA

Directeurs de thèse : Dr. Sylvie LEROY

Dr. Viviane QUEYREL-MORANNE

Liste du Personnel Enseignant de la Faculté de Médecine de Nice

au 1er septembre 2015

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme. BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme. DE LEMOS Annelise
Directrice administrative des services	Mme. CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
Professeurs Honoraires	
M. BALAS Daniel	M. LALANNE Claude-Michel
M. BATT Michel	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BLAIVE Bruno	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOQUET Patrice	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LE BAS Pierre
M. BOUTTÉ Patrick	M. LE FICHOUX Yves
M. BRUNETON Jean-Noël	Mme. LEBRETON Elisabeth
Mme. BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
M. DARCOURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme. MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. OLLIER Amédée
M. DEMARD François	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DOLISI Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. FRANCO Alain	M. SCHNEIDER Maurice
M. FREYCHET Pierre	M. SERRES Jean-Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GILLET Jean-Yves	M. TRAN Dinh Khiem
M. GRELLIER Patrick	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. HARTER Michel	M. ZIEGLER Gérard
M. INGLESAKIS Jean-André	
M.C.A. Honoraire	Mlle. ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle. CHICHMANIAN Rose-Marie
 Mme. DONZEAU Michèle
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme. MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme. ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme.	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme.	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE (suite)

Mme. CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M. FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme. ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme. PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme. RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M. ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme. BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme. BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle. BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M. CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme. CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M. DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M. FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle. GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M. JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M. JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE (suite)

M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme.	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----	-------------------	-------------------

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme.	LANDI Rebecca	Anglais
Mme.	ROSE Patricia	Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme.	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme.	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme.	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme.	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme.	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme.	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme.	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme.	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme.	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme.	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme.	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme.	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme.	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M.	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme.	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme.	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

A mon maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Jean-Gabriel Fuzibet

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Vous m'avez apporté votre soutien tout au long de mon internat et m'aviez fait confiance pour mes projets. J'ai ce privilège d'être votre interne et vous remercie pour votre enseignement.

A mes maîtres et juges

Monsieur le Professeur David Launay

Je suis sincèrement honoré que vous ayez accepté de juger mon travail de thèse. Vous avez toujours montré votre intérêt pour ce projet – y compris quand il était dans sa forme embryonnaire. Vous avez tout fait pour me faciliter sa réalisation. Je vous remercie pour vos encouragements et la richesse de votre enseignement au cours de mon séjour lillois.

Monsieur le Professeur Charles-Hugo Marquette

Je suis privilégié de vous avoir comme membre du jury. Je vous suis extrêmement reconnaissant pour votre aide au cours de mon internat et de m'avoir permis de découvrir le monde de la recherche fondamentale, en m'ouvrant les portes à un Master 2. Votre passion pour les maladies fibrosantes pulmonaires est communicative et je n'ai pas pu en échapper... Merci.

Monsieur le Docteur Jean Dellamonica

Je suis touché par votre présence à ce jury. Votre grande culture médicale n'est éclipsée que par votre humanité et gentillesse. Vous n'avez jamais cessé de m'encourager à repousser mes limites. Je vous en remercie.

A mes directeurs de thèse

Vous êtes tout simplement géniales !

Madame le Docteur Sylvie Leroy

J'ai eu cette chance de passer dans votre unité... Vous donnez envie aux internistes de devenir pneumologues et aux pneumologues d'être internistes. Votre culture médicale, votre disponibilité et votre sens de l'organisation ne cesseront d'impressionner vos internes et vos équipes : ça force le respect ! Je vous remercie de m'avoir fait découvrir tant de curiosités médicales et... l'EFX.

Madame le Docteur Viviane Queyrel-Moranne

Je vous remercie de m'avoir confié ce projet que je sais vous est cher. J'espère avoir fait honneur à ce sujet. C'est une chance unique de vous avoir comme directrice de thèse et de bénéficier de votre pédagogie. Vous pratiquez une belle médecine, humaine et intelligente, qu'on aimerait tous pouvoir imiter. Merci.

Je tiens à remercier le Professeur Remi Nevière de m'avoir permis d'utiliser les données EFR/EFX du Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires du C.H.R.U. de Lille.

Je remercie pour leur enseignement mes maîtres d'internat

Dr. Denis Quinsat. Mon semestre au sein de votre unité a changé ma façon de vivre la Médecine Interne. Vous mettiez un point d'honneur à partager vos connaissances, et à promouvoir les jeunes médecins. On a tous un peu envie d'être le médecin que vous êtes. J'espère, un jour, acquérir une culture médicale comme la vôtre... et pouvoir pratiquer l'art de la médecine avec autant de plaisir que vous. Merci de m'avoir fait confiance.

Pr. Nicolas Mounier. Vous m'avez donné goût à « l'écriture médicale ». Vous m'avez appris à écrire mes tout premiers papiers et vous continuez de m'encourager dans mes projets. Je vous remercie pour votre enseignement et votre infaillible soutien.

Dr. Christian Grisot. Vous avez marqué des générations d'internes. Je suis devenu meilleur clinicien et surtout meilleur médecin grâce vous. Vous nous manquez vraiment.

Pr. Gilles Bernardin. Je vous remercie pour votre soutien et de m'avoir permis de rejoindre le monde de la Réanimation Médicale.

Pr. Pierre-Yves Hatron. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service avec beaucoup de bienveillance et de m'avoir permis de bénéficier de votre enseignement.

Pr. Eric Hachulla. Je vous remercie de m'avoir encadré. Il était impossible de ne pas être impressionné par votre approche médicale des maladies complexes, mais aussi par votre générosité et la gentillesse que vous montrez à vos élèves et à vos patients.

Pr. Jean-Paul Mira. Je vous remercie de m'avoir permis de me former en inter-CHU dans votre service.

Pr. Jill-Patrice Cassuto, Pr. Pierre Dellamonica, Pr. Pierre-Marie Roger, Pr. Liana Euller-Ziegler, Pr. Véronique Breuil. Merci.

Mes chefs de cliniques : merci pour votre enseignement...

Dr. Karine Risso (ma première chef !), Dr. Stefan Ciuca (tsuika ?), Dr. Céline Sanfiorenzo, Dr. Charles Lehéron, Dr. Amélie Florent, Dr. Aurélie Lantéri (à bientôt ?)...

Dr. Vincent Sobanski : you are *sincèrement* wonderful!

Dr. Rémi Lazdunski (un génie) et Dr. Denis Doyen (« maitre » cardiologue) : véritables « grands frères » de la réa méd, votre enseignement portait sur bien plus que le médical...

Dr. Nathalie Tieulié, Dr. Pierre-Yves Jeandel et Pr. Eric Rosenthal.

J'ai beaucoup appris grâce à vous. Merci.

Dr. Laurent Marcq et Dr. Charlie Guillaumont. Vous m'avez appris à être simple et efficace. Merci.

Dr. Fernand Macone. Vous êtes le « filet de sécurité » des internes jeunes et vieux. Merci ! (Ma première voie centrale - c'était avec vous !)

Dr. Claude Clary. Vous n'hésitez pas à m'expliquer et à me réexpliquer et à me réexpliquer l'EFX. Merci pour votre patience.

Dr. Hervé Hyvernay, Dr. Francine De Salvador, Dr. Eric Cua, Pr. Céline Pulcini, Dr. Véronique Mondain, Dr. Evelyne Bernard, Dr. Emilie Acquacalda, Dr. Philippe Flory, Dr. Christian Roux, Dr. Henri Vinti, Dr. Laurence Legros, Dr. Lionel Mannone, Dr. Jean-Michel Karsenty, Dr. Frédéric Sanderson, Dr. Faezeh Legrand, Dr. Jean Castela, Dr. Daniel Re, Dr. Nicole Gratecos. Merci.

Dr. Sandrine Morell-Dubois, Dr. Juliette Woessner, Pr. Marc Lambert, Dr. Guillaume Lefèvre et Dr. Louis Terriou, ... Que je regrette de n'avoir pas assez travaillé avec vous.

Dr. Hélène Maillard. La médecine devient tellement simple avec toi, qu'on oublie que c'est difficile. Tu as un fan de plus !

Dr. Véronique Blanc. Vous m'avez rendu pseudomona-logue malgré moi. Merci !

Dr. Emmanuelle Aguinet et Dr. Isabelle Petit. Merci pour votre patience et votre gentillesse lorsqu'il s'agissait de m'apprendre l'IOT.

Dr. Philippe Viau et Dr. J-P. Chaborel. Merci pour votre investissement dans mon projet TEP.

Dr. Fanny Rocher et Dr. Bernadette Baldin. Merci pour votre confiance et soutien.

Mon tuteur de Master 2, le Dr. Bernard Mari. Merci pour ton accompagnement, ta disponibilité, ta patience...

Dr. Pascal Barbry et l'ensemble de l'équipe Physiologie Génomique des Eucaryotes de l'IPMC : merci pour votre accueil et bienveillance... et les très sympathiques moments que nous avons passés ensemble. Un GRAND merci à Agnès Paquet pour son aide avec mes soucis de statistiques.

Un merci à mes frères et sœurs d'armes

Les internistes :

Eléa Blanchouin (la « grande » sœur), Elisa Demonchy, Mathilde Versini, Johan Courjon (interniste un jour, interniste toujours), Sarah Lechtman (babyfoot ?), Astrid Malézieux, David Chirio, Margaux Garzaro, Diane Riehl...

Mes co-internes :

Eric Denis (on a fait une jolie équipe, non ?), Vanessa Rio (babacoolologue), Johanna Pradelli (heureusement que tu étais là), Rania Chahine (visite en talons aiguilles), Marion Fiandino (l'Antiboise), Thomas Julien (Liverpool FC), Delphine Ouvrier (ma référente gastroentérologue), Danielle Meredith, Audrey Romanet, Agnès Danré (TopChef de la rhumatologie), Manue Volondat (ex-bizut !), Linda Bouhleh (co-master), Jérémy Chalmin (George Harrison), Héloïse Pottier (2 semestres), Maxime Pontac, Gwendoline Bernard (Dame Gwen), Laura Cabane (the Boss)...

Elodie Mortaud : une boule d'émotion et de talent... merci pour ta précieuse aide et tes conseils avisés... et pour ta relecture de mon manuscrit !

Alexandre Robert : vieux compagnon de route... c'est chaque fois l'aventure avec toi et j'espère que ce n'est que le début !

Guillaume Giraud : t'es brillant et tu le sais ! ton « pti pain d'épice » a pris énormément de plaisir à bosser avec toi !

Julien Boyer : cher ami... au grand cœur et plein plein plein de connaissances...

Les amis de mon internat :

Solo R. (l'artiste), Elodie Cervantes, Elodie Ray, Matthieu Buscot, Cédric Etienne, Cécile « Kcee » Caisso, Sophie Simoneau, Johann Tétart, Audrey Claren, Sylvia Korzeniewski, Clémence Roux, Valentine Richez, Marine Lochouarn, Marine Cavalié, Fériel Boukari...

Les « vieux » :

Emeline Castela, Thomas Cluzeau, Ophélie Cassuto, Verena Fassbender

Mes amis du DESC :

Xavier Chiosi (désolé pour les ronflements), Sonia Boyer (te laisse pas faire !), Rémi Plattier (pimpon), Nicolas Clément (le nouveau Papa Stroumpf du groupe).

A mes amis lillois :

Mon équipe de l'HPDD - je vous adore : Kévin Didier (burger king), Clémentine Rousselin (buerger queen), Manu Ledoult (inventeur des chi-fou-mibromyalgiques auxquels j'ai trop souvent perdu), Diana Floca (amatrice de jolis pulls)... Simon Soudet (« il faut couper »), Ryadh (« l'autre Indien »), Anne (Miss infectiologue), Myriem-Maud (belle gosse), Marion Duval (néphro power). Sébastien Sanges : merci pour ton hospitalité.

A mon trio de « sous-colles »,

Alain Sader, Marc-Olivier Gauci, et Luc Diez : la boucle se boucle !

Un merci à toutes ces équipes soignantes que j'ai eu le privilège de côtoyer :**A l'équipe d'Onco-Hématologie du CHU l'Archet**

Ma première équipe. Mes premières prescriptions, mes premières bêtises... Mention spéciale pour Laetitia, Eva, François... les filles de l'UP : Delphine, Marilyn, Joanna, Alex, Marine, Geneviève... Sans oublier le père Jean. Suzanne, la force tranquille...

Sophie (« albumine ») : ma diète préférée !

A l'équipe de Maladies Infectieuses du CHU l'Archet

Et quelle équipe ! En voulant tous vous citer, c'est sûr que je vais oublier quelqu'un – vous savez que j'ai une petite pensée pour chacun d'entre vous. Aux collègues de l'équipe de nuit... qui m'ont aidé à gérer des « petits problèmes ». Petit clin d'œil à Danielle et Marinette (je me permets !) et à l'équipe des super-secrétaires (il a de la chance PMR).

A l'équipe de Médecine Interne du CHU l'Archet

Votre polyvalence, gentillesse, efficacité... ont simplifié des journées bien compliquées. La superbe équipe de l'HDJ : Stéphanie, Tina, Florence, Miriam, Céline, Sylvie, Karine, Delphine, Cendrine... Sylvie Mourgues. Et les non-moins superbes équipes des UF 7221 et 7222 : Céline (Mme. Boyer ;-), Mélanie, Jessica, Aurore, Anita (namaste !), Ana, Caroline, Audrey (tu gères grave !), Laure-Elise, Charlotte, Laure (la diète)... et Françoise ! Une pensée pour Elodie P. qui a été une de mes premières super-IDE de médecine interne avec Caroline... Aux « cadres » : Mme. Beauchamps et Mme. Pietri... Aux super-secrétaires : Lyvia, Xenia, Domi, Audrey, Sandrine, ... sans oublier Isabelle (que ferait-on sans toi ?!). Et les « dévouées » de l'UMIPUOG !

A l'équipe de Médecine Interne du CH d'Antibes-Juan-les-Pins

Une belle équipe : Emilie, Pascaline, Odile, Maelle, Sarah, Claire, Melissa, Nora, Anita, Frédérique, Florence, Michelle, Laurence, Sandra, Laura, Lucie... Marie-Renée et Laurence R. et à celles que j'oublie... Vous êtes au top !

A l'équipe de Rhumatologie du CHU l'Archet

Merci à Brigitte, Isabelle, Christelle, Virginie et toute l'équipe de l'HDS. A l'autre Isabelle et Bénédicte et leurs blagues nocturnes !

A l'équipe de Pneumologie du CHU Pasteur

Une équipe d'HDJ impressionnante : Isabelle, Marie-Pierre, Laure, Virginie... Merci pour votre accueil qui est toujours chaleureux. Jessica : merci pour ton efficacité et ta disponibilité... et les dossiers pour ce travail de thèse ! Aux équipes de l'hospice conventionnelle et des soins : merci !

A l'équipe de Réanimation Médicale du CHU l'Archet

Une fine équipe. Michèle (à citer en premier... sinon...), Séverine, Caroline, Fati, Marianne, Najet, Stéphanie, Sylvie, Mélanie, Sophie, Bianca, Julie, Yann, Eric, Denis, Richard, Olivier... Sophie la kiné, et Anne-Marie ! *I will be back!*

A l'équipe de Médecine Interne du CHRU de Lille

Et, en particulier, aux filles du bureau du Centre de Compétence... ;-) Merci pour votre accueil.

Aux équipes de nuit, qui rendent ces gardes tellement plus simples. Merci.

A tous ceux que j'ai malencontreusement oubliés...

A ma famille

Sans qui je ne serai rien.

Sommaire

SIGLES ET ABREVIATIONS	14
RESUME	15
INTRODUCTION	16
MATERIELS ET METHODES	17
RESULTATS	21
DISCUSSION	24
TABLEAUX	32
FIGURES	36
BIBLIOGRAPHIE	43
ANNEXES	46
SERMENT D'HIPPOCRATE	54

Sigles et abréviations

aCC	Anomalies cardiocirculatoires	NT-proBNP	N-terminal-proBNP
ACCP	American College of Chest Physicians	NYHA	New York Heart Association
ACR	American College of Rheumatology	OMS	Organisation mondiale de la santé
aEM	Anomalies de l'espace mort	P(Ai-a)O₂	Gradient alvéolo-artériel en oxygène
aEP	Anomalies de l'échangeur pulmonaire	PAO₂	Pression alvéolaire en O ₂
AMP	Atteinte musculaire périphérique	p_aCO₂	Pression partielle artérielle en CO ₂
aTE	Anomalies du transport-extraction en oxygène	p_aO₂	Pression partielle artérielle en O ₂
ATS	American Thoracic Society	PAPs/m	Pression artérielle pulmonaire systolique/moyenne
BNP	Brain natriuretic peptide	P_{atm}	Pression atmosphérique
CHU	Centre hospitalier universitaire	PetCO₂	Pression de fin d'expiration (end tidal) en CO ₂
CVF	Capacité vitale forcée	PetO₂	Pression de fin d'expiration (end tidal) en O ₂
D[a-v]O₂	Différence artérioveineuse en oxygène	PID	Pneumopathie interstitielle (interstitielle) diffuse
DLCO	(Etude de la) capacité de diffusion du monoxyde de carbone	RER	Respiratory exchange ratio
DVG	Dysfonction ventriculaire gauche	ScS	Sclérodémie systémique
EFR	Epreuves fonctionnelles respiratoires	ScS-dc	Sclérodémie systémique cutanée diffuse
EFX	Exploration fonctionnelle (cardio)respiratoire d'exercice	ScS-lc	Sclérodémie systémique cutanée limitée
ERS	European Respiratory Society	SpO₂	Saturation pulsée en oxygène
ETT	Echocardiographie transthoracique	SV1	(Premier) seuil ventilatoire
EULAR	European League Against Rheumatism	TDM	Tomodensitométrie à rayons X (scanner)
FC	Fréquence cardiaque	TEP-scanner	Tomodensitométrie par émission de positons
FiO₂	Fraction d'oxygène inspiré	VCO₂	Débit de CO ₂ produit
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique	Vd	Espace mort physiologique
GDS	Gaz du sang (artériel)	VE	Ventilation minute
Hb	Hémoglobine	VEMS	Volume expiratoire maximum en une seconde
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire	VES	Volume d'éjection systolique
<i>i.e.</i>	<i>id est</i> (c'est-à-dire)	VMM	Ventilation maximale minute
IQR	Interquartile range (écart interquartile)	VO₂	Débit d'oxygène consommé
IRM	Imagerie par résonance magnétique	VP	Vasculopathie pulmonaire
KCO	Coefficient de diffusion du monoxyde de carbone	Vt	Volume courant
KtD	Cathétérisme cardiaque droit		

Résumé

Contexte : Nous avons posé l'hypothèse que l'Exploration Fonctionnelle cardio-respiratoire d'exercice (EFX) était faisable et qu'elle pouvait identifier et analyser les mécanismes de la dyspnée chez les patients suivis pour une sclérodémie systémique (ScS).

Objectif : Etudier la faisabilité et la validité des résultats de l'EFX pour évoquer une atteinte interstitielle pulmonaire (PID), une vasculopathie pulmonaire (VP), une dysfonction ventriculaire gauche (DVG) et/ou une atteinte musculaire périphérique (AMP).

Méthodes : Cette étude bicentrique sur les Centres Hospitaliers Universitaires de Lille et Nice a inclus, de manière rétrospective, 27 patients sclérodermiques ayant bénéficié d'une EFX pour 1) une dyspnée inexplicée par les explorations fonctionnelles respiratoires de repos (EFR), le scanner (TDM) thoracique, ou l'échocardiographie transthoracique ou 2) l'analyse d'une dyspnée multifactorielle.

Résultats : Les anomalies de l'échangeur pulmonaire (aEP), de l'espace-mort (aEM), de la réponse cardiocirculatoire (aCC) et du transport-extraction en oxygène (aTE) orientaient respectivement vers une PID (n=16), une VP (n=15), une DVG (n=5) et une AMP (n=19). Il existait une corrélation inverse statistiquement significative entre la capacité de diffusion du monoxyde de carbone au repos et le gradient alvéolo-artériel en oxygène au pic de l'effort ($p < 0,05$). La concordance diagnostique observée entre l'EFX et le cathétérisme cardiaque droit était au moins de 80% pour le diagnostic d'une VP. Elle était de 78% entre le diagnostic EFX et le TDM thoracique pour l'identification d'une PID ; et de 100% dans les cas de fibrose extensive. L'EFX a une valeur prédictive négative de 100% (IC95%, 85-100%) pour l'identification de DVG dans un contexte d'aCC.

Conclusion : L'EFX est un outil fiable pour le dépistage de VP et d'aEP – et montre sa supériorité par rapport aux EFR chez les patients sclérodermiques. Elle a permis de décrire le caractère multifactoriel de la dyspnée et la part importante d'aTE dans l'AMP de la ScS.

Mots-clefs :

Sclérodémie systémique ; exploration fonctionnelle cardiopulmonaire d'exercice ; échanges gazeux ; fibrose pulmonaire ; vasculopathie pulmonaire ; atteinte musculaire périphérique.

Introduction

La sclérodémie systémique (ScS) est une connectivite rare d'origine inconnue, caractérisée par une fibrose de la peau et d'autres organes, une microvasculopathie et des signes d'auto-immunité [1]. Alors que les symptômes respiratoires sont rarement présents dans les formes nouvellement diagnostiquées de la maladie, plus de 70% des patients développent, au cours du temps, une atteinte pulmonaire [2]. La dyspnée est un symptôme fréquemment retrouvé chez les patients sclérodermiques. Elle n'est ni sensible ni spécifique pour identifier les complications liées à la ScS telles que les pneumopathies interstitielles diffuses (PID), la vasculopathie pulmonaire (VP), la dysfonction ventriculaire gauche (DVG), l'atteinte musculaire périphérique (AMP), l'anémie mais aussi les facteurs neuro-psychiques. De plus, cette dyspnée est souvent d'origine multifactorielle. Chez ces patients avec plusieurs complications liées à la ScS, l'identification du facteur dominant est donc complexe. Pour autant, les stratégies thérapeutiques diffèrent selon le mécanisme physiopathologique prépondérant suspecté. Le diagnostic étiologique est par ailleurs retardé par l'adaptation du patient à la progression de ses symptômes. Ainsi, les premiers signes sont souvent seulement démasqués à l'effort.

La PID et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sont les deux principales causes de mortalité chez les patients avec ScS [3]. Leur détection et leur prise en charge précoce améliorent la survie des patients sclérodermiques. De la même manière, la DVG et l'AMP nécessitent des prises en charges spécifiques.

Les recommandations de l'ATS/ACCP définissent l'Exploration Fonctionnelle (cardio-)respiratoire d'exercice (EFX) comme une « évaluation globale de la réponse intégrative à l'exercice des systèmes pulmonaire, cardiovasculaire, hématopoïétique, neuropsychologique et musculaire » [4]. L'EFX a ainsi sa place dans l'étude de maladies complexes telle que la ScS lorsque l'origine d'une dyspnée d'effort est incertaine ou lorsque les limitations cardiopulmonaires sont intriquées.

Nous avons posé l'hypothèse que l'EFX était faisable chez ces patients sclérodermiques et qu'elle pouvait non seulement identifier mais aussi permettre l'analyse des étiologies de leur dyspnée. L'objectif était donc d'étudier la validité des hypothèses diagnostiques proposées par l'EFX dans cette population en les confrontant aux données des examens de référence. Nous avons, en objectif

secondaire, hiérarchisé les hypothèses physiopathologiques lorsque plusieurs mécanismes étaient retenus (PID, VP, DVG et/ou AMP).

Matériels et Méthodes

Patients et définitions

Il s'agit d'un travail collaboratif entre les Services de Médecine Interne et d'Épreuves Fonctionnelles Respiratoires des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de Lille et de Nice (France). Entre octobre 2009 et 2015, nous avons inclus tous les patients sclérodermiques ayant bénéficié d'une EFX pour l'exploration d'une dyspnée inexpliquée. Cette dernière était définie par des explorations de repos non contributives ou ne permettant pas d'isoler l'origine principale de cet essoufflement. Les examens de repos étaient principalement radiologiques avec des explorations fonctionnelles respiratoires statiques (EFR) et/ou des marqueurs biologiques (*i.e.* BNP, NT-proBNP, taux d'hémoglobine). Par ailleurs, les états infectieux avaient été au préalable éliminés. Les échelles NYHA ou OMS étaient utilisées, de manière interchangeable, pour évaluer la gêne fonctionnelle respiratoire (**annexe 1**).

Les critères de classification ACR/EULAR de 2013 pour la ScS étaient vérifiés chez tous les patients qui étaient secondairement classés en fonction de l'atteinte cutanée limitée ou diffuse selon LeRoy et Medsger [5,6] (**annexe 2**). La forme cutanée limitée (ScS-lc) est définie soit par un épaissement cutané restreint aux doigts, mains et/ou avant-bras et/ou le visage, soit par une absence d'épaissement cutané. À l'inverse, la forme cutanée diffuse (ScS-dc) implique une atteinte des segments de membre les plus proximaux des coudes et des genoux et/ou le tronc. L'étendue de l'atteinte cutanée était quantifiée par le score de Rodnan modifié [7]. Les critères de recrutement des patients sont présentés sous forme de diagramme de flux (**figure 1**). Les patients dont le taux d'hémoglobine était inférieur à 10,5 g/dL n'étaient pas inclus dans l'étude.

EFR de repos

Une spirométrie avec pléthysmographie et l'étude de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) étaient réalisées préalablement à l'EFX. Les mesures de la capacité vitale forcée (CVF), du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) et du volume alvéolaire respectaient les normes ATS/ERS [8]. Les valeurs de la DLCO étaient systématiquement ajustées en fonction du taux

d'hémoglobine. Les valeurs de référence étaient celles rapportées par les groupes d'études de l'ATS/ERS [9,10]. Le coefficient de diffusion du monoxyde de carbone (KCO) est le rapport entre DLCO et le volume alvéolaire (VA).

EFX

La réalisation des EFX répondait aux recommandations de 2001 de l'ATS/ACCP et les sujets ne présentaient pas de contre-indication à cet examen [4]. Les épreuves étaient réalisées sur bicyclette ergométrique avec un protocole de charge incrémentale par palier selon la méthode de « cycle par cycle » {Tube de pitot, cycloergomètre Ergoline 800®, SensorMedics, Logiciel Exp'Air®, Medisoft, Belgique ; Electrocardiogramme de surface : Quinton Q710sx®, Quinton Inc, Etats-Unis d'Amérique}. L'étalonnage du système était réalisé avant chaque examen, en accord avec les recommandations de bonnes pratiques [11]. La puissance maximale était basée sur une valeur maximale théorique et ajustée pour chaque patient en fonction de son niveau de handicap. L'objectif était d'obtenir une durée d'effort de 10 minutes. Les patients bénéficiaient d'une phase d'échauffement de 2 à 3 minutes à une puissance de 10% de la charge maximale théorique. Ils étaient tous encouragés à effectuer un effort maximal pour atteindre leur limite physiologique (pic). La maximalité de l'exercice était jugée sur les critères classiques résumés dans le **tableau 1**. Les critères d'arrêt prématuré de l'effort étaient ceux recommandés habituellement (syndrome coronarien, trouble du rythme significatif, hypertension artérielle...).

La sonde de l'oxymétrie était placée au lobe de l'oreille pour une mesure plus précise de la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) chez les patients avec un phénomène de Raynaud actif. La fréquence respiratoire, la SpO₂, la fréquence cardiaque (FC), la tension artérielle et un monitoring électrocardiographique étaient surveillés et enregistrés durant toute l'épreuve : de la phase d'échauffement jusqu'au terme de la phase de récupération.

Les pressions de fin d'expiration de l'oxygène (PetO₂) and de CO₂ (PetCO₂), le débit d'oxygène consommé (VO₂) et le débit de CO₂ produit (VCO₂) étaient enregistrés en temps réel. Les ratios de VO₂ sur VCO₂ (ou RER), l'espace mort physiologique (Vd) rapporté au volume courant (Vt), la ventilation minute (VE) rapportée à la ventilation maximale minute théorique (VMM), le ratio $(FC_{pic}-FC_{repos})/(VO_{2pic}-VO_{2repos})$ (ou $\Delta FC/\Delta VO_2$) et le pouls en oxygène étaient aussi étudiés. Le pouls en

oxygène est le rapport de VO_2 sur FC issu de l'équation de Fick : $VO_2/FC = VES \times D[a-v]O_2$; où $D[a-v]O_2$ est la différence artérioveineuse en oxygène, et VES le volume d'éjection systolique du ventricule gauche. Le seuil ventilatoire (SV1) était identifié visuellement sur les graphiques avec la méthode du « V-slope » simplifiée ou celle des équivalents ventilatoires (croisement de la courbe V_E/VO_2 et la courbe V_E/VCO_2) [12,13]. Le gradient alvéolo-artériel de PO_2 ou $P(Ai-a)O_2$ était calculé en utilisant les pressions partielles artérielles ou capillaires en O_2 (p_aO_2) et CO_2 (p_aCO_2) des gaz du sang (GDS) au pic de l'effort. La pression alvéolaire en oxygène (PA_{O_2}) était estimée par l'équation simplifiée : $PA_{O_2} = Fi_{O_2} \times (P_{atm} - 47) - (p_aCO_2/RER)$, où Fi_{O_2} est la fraction d'oxygène inspiré et P_{atm} la pression atmosphérique. Le prélèvement des GDS en artériel n'était effectué qu'après un test d'Allen non pathologique. Le centre lillois privilégiait le prélèvement de sang par ponction capillaire au lobe de l'oreille. Les valeurs normales pour l'interprétation de l'EFX sont présentées en **annexe 3**.

Classification des patients

L'interprétation de l'EFX repose sur l'analyse des réponses fonctionnelles et la formulation d'hypothèses mécanistiques. Ces hypothèses étaient au nombre de quatre et correspondaient à des anomalies de l'échangeur pulmonaire (aEP), de l'espace-mort (aEM), de la réponse cardiocirculatoire (aCC), et du transport-extraction en oxygène (aTE). La **figure 2** montre les paramètres – $P(Ai-a)O_2$, Vd/Vt , VO_2/FC , et $\Delta FC/\Delta VO_2$ – associés préférentiellement à chacun de ces mécanismes physiopathologiques ainsi que leurs interrelations. La formulation d'hypothèses physiopathologiques reposait sur une combinaison d'algorithmes établis par Wasserman *et al.* [14]. Les valeurs normales suggérées par les recommandations de l'ATS/ACCP ont été retenues comme valeur-seuil et présentées en pourcentage de leur valeur théorique calculée (en %th.) (**annexe 3**) [4]. Par ailleurs, des corrélations entre les paramètres de l'EFR et de l'EFX ont été testées afin d'établir l'apport des explorations d'effort pour le dépistage d'une atteinte spécifiquement respiratoire de la ScS.

Nous avons posé l'hypothèse qu'un paramètre était anormal lorsqu'il y avait une variation de plus de 10% de sa valeur théorique. Plusieurs hypothèses mécanistiques pouvaient être suspectées pour un même sujet. Leur hiérarchisation était réalisée par le praticien réalisateur de l'EFX. Lorsqu'elle n'était pas tracée, les données étaient relues et la hiérarchisation était alors proposée par un même praticien expérimenté en EFX.

Examens morphologiques et cathétérisme cardiaque droit

La tomодensitométrie à rayons X (TDM) était réalisée chez tous les patients et était l'examen de référence pour le diagnostic de PID. La classification selon Goh *et al.* était adoptée pour déterminer le caractère limité ou extensif de la fibrose en fonction d'un seuil lésionnel de 20% [15]. L'injection de produit de contraste n'était pas systématique. L'IRM cardiaque n'a pas été réalisée dans tous les cas.

L'indication d'un cathétérisme cardiaque droit (KtD) était retenue en fonction de l'algorithme diagnostique modifié d'Hachulla *et al.* [16]. L'échocardiographie transthoracique (ETT) était indiquée pour le dépistage d'une HTAP associée. Une HTAP était suspectée lorsqu'il existait une fuite tricuspидienne de vitesse supérieure à 3,4 m/s accompagnée ou non d'une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) estimée à plus de 50 mmHg. Pour les PAPs entre 36 mmHg et 50 mmHg, l'indication à la réalisation d'un KtD reposait sur les éléments cliniques et les EFR.

Ethique

Le consentement éclairé de chaque patient était recueilli préalablement à la réalisation de l'EFX en accord avec les pratiques cliniques de chaque centre. Les données étaient rendues anonymes par le médecin référent du centre. Le caractère rétrospectif et le schéma de l'étude dispensaient d'un avis de comité de protection des personnes.

Analyse statistique

Les valeurs médianes et leurs interquartiles (IQR) sont donnés pour les variables continues. Les valeurs extrêmes sont précisées le cas échéant. Le test de chi² a été utilisé pour vérifier le lien statistique entre deux variables qualitatives. Les différences entre plusieurs groupes étaient analysées en utilisant un test des rangs de Kruskal-Wallis corrigé par le test de Dunn. La concordance observée entre le diagnostic posé par l'EFX et l'examen de référence (*gold standard*) est présentée sous forme de pourcentage. A titre indicatif, les coefficients kappa de Cohen pour l'analyse de concordance ont aussi été calculés. Le test de McNemar avec correction continue de Yates a été utilisé pour comparer les sensibilités et les spécificités (validité intrinsèque). La recherche de corrélation entre variables quantitatives utilisait la méthode de Spearman. Dans toutes les analyses, une *valeur-p* inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

L'étude statistique a été menée à l'aide des logiciels MS Excel 2010 et Prism 6.2. pour l'analyse descriptive et le logiciel R pour le *clustering* et *heatmap* [17]. Les représentations graphiques étaient réalisées en partie avec le logiciel Orange 3.2 [18].

Résultats

Caractéristiques de la population étudiée

Vingt-sept patients adultes (24 femmes et 3 hommes) ont été inclus dans cette étude bicentrique et rétrospective. Le sujet le plus jeune avait 38 ans et le plus âgé 81 ans ; l'âge médian était de 59 ans. Les formes de ScS-lc étaient prédominantes (n=22) et il y avait 5 cas de connectivites de chevauchement. Plus de la moitié des sujets (16/27) avait une maladie sclérodermique évoluant depuis plus de 5 ans. Treize patients (13/27) avait une dyspnée de classe II NYHA et presque un tiers (8/27) avait une dyspnée classe III (**tableau 2**).

Onze patients bénéficiaient d'une corticothérapie au long cours dans le cadre de leur atteinte interstitielle pulmonaire ; un immunosuppresseur (azathioprine ou mycophénolate mofétil) était associé dans 4 cas. Cinq patients recevaient des cures mensuelles de cyclophosphamide intraveineux. Quinze patients étaient traités par un inhibiteur calcique. Cinq sujets avaient des antagonistes aux récepteurs de l'endothéline et 2 autres patients avaient un inhibiteur de la 5-phosphodiesterase.

L'ensemble des caractéristiques cliniques et biologiques de cette population est présenté dans le **tableau 2**.

Données des examens de référence

Le TDM thoracique faisait le diagnostic de PID dans 18 cas, dont 8 étaient des formes « extensives ». Il n'y avait aucun cas évoquant une maladie veino-occlusive pulmonaire à l'imagerie. L'ETT suspectait une HTAP dans 7 cas et documentait une DVG dans 3 cas. Il n'y avait pas d'anomalie du péricarde. Le KtD était réalisé dans 10 cas et a été refusé par deux patients chez qui des arguments indirects à l'ETT orientaient pourtant vers une hypertension pulmonaire. Au total, 8 cas d'HTAP étaient évoqués : 6 étaient validés par KtD et 2 suspectés par ETT. L'IRM cardiaque n'était pratiquée que dans 6 cas et ne montrait d'anomalie myocardique spécifique de la ScS que dans un cas (*i.e.* fibrose myocardique).

EFR de repos

Les EFR de repos étaient disponibles pour tous les patients. Elles identifiaient 7 cas (sur 27) de trouble ventilatoire obstructif, et 8 cas de trouble ventilatoire restrictif. Il n'y avait pas de trouble ventilatoire « mixte ». La sévérité de l'atteinte respiratoire ne permettait pas toujours la réalisation de la pléthysmographie. La DLCO corrigée était altérée dans 21 cas et son taux médian était de 47% de la valeur théorique. Les autres mesures de l'EFR sont figurées dans le **tableau 3**.

EFX : interprétation globale

Les mesures physiologiques issues de l'EFX sont présentées dans le **tableau 3**.

Les épreuves n'étaient maximales que dans 21 cas. Cependant, les profils des échanges gazeux de l'EFX étaient tous interprétables. Il n'y a pas eu de complication pendant ou au décours immédiat de l'épreuve. La ponction des GDS artériels au pic de l'effort n'a pas été réalisée dans 4 cas (2 refus et 2 échecs) ; tous les prélèvements capillaires ont été obtenus.

Nous avons identifié une réduction marquée de l'aptitude aérobie avec une puissance au pic développée de 57% de la théorique et se traduisant par un effort au pic équivalent à une « marche » à une vitesse moyenne de 3,7 km/h. Cela s'illustre aussi par un SV1 bas et 4 cas où le SV1 n'a même pas pu être déterminé.

Aucun sujet n'avait de profil EFX normal. On trouvait, dans la plupart des cas, une combinaison de facteurs limitant possibles ; une hypothèse unique n'étant proposée que dans 8 cas (sur 27). Des signes de déconditionnement musculaire périphérique étaient identifiés dans une majorité des cas (n=19) sur des aTE. On évoquait 16 diagnostics d'aEP, 15 d'aEM et 5 d'aCC (**figure 3**).

Etude de la validité des données de l'EFX

Corrélations entre les données des EFR de repos et celles de l'EFX

Les relations entre la DLCO et les paramètres de l'EFX ($P(Ai-a)O_2$ et V_d/V_t) sont présentées dans les **figures 4a et 4b**. Il existait une corrélation inverse statistiquement significative pour ces paramètres ($p < 0,05$). On constatait une tendance inverse entre KCO et $P(Ai-a)O_2$ ($r = -0,43$; IC95% -0,72 à 0,0085 ; $p = 0,0483$). Il n'y avait pas de corrélation significative entre les autres paramètres de l'EFR et ceux de l'EFX (données non figurées). La DLCO était prise en défaut pour 4 patients, chez qui l'EFX

démaquait à l'effort des aEP et/ou aEM (**figures 4a et 4b**).

Concordance diagnostique entre l'EFX et l'examen de référence

La concordance diagnostique observée entre l'EFX et l'examen de référence (KtD) était au moins de 80% pour le diagnostic d'une HTAP (**tableau 4**). Cette concordance était meilleure que celle calculée pour le *diagnostic* échocardiographique – et est sous-estimée par la non-réalisation des KtD dans les deux cas d'HTAP suspectés par l'ETT. De la même manière, on retrouvait une concordance observée de 78% entre le diagnostic EFX et le scanner thoracique pour l'identification d'une PID. La concordance était de 100% pour les formes de fibrose pulmonaire extensive. L'EFX avait cependant identifié deux cas de PID avec une imagerie thoracique normale. Dans ces deux cas, les épreuves étaient maximales et il n'y avait pas d'argument pour une HTAP. L'EFX était prise en défaut pour le diagnostic de PID dans 3 cas où les épreuves n'étaient pas maximales, et dans un cas d'HTAP. *A contrario*, l'EFX a une excellente valeur prédictive négative pour l'identification de DVG dans un contexte d'aCC. Elle a montré l'apparition d'un sous-décalage du segment ST dans un cas, sans anomalie de l'ETT de repos.

La validité intrinsèque de l'EFX est comparable à celle de l'examen de référence pour les diagnostics d'HTAP, DVG et de PID, sous réserve des effectifs considérés. Les *valeurs-p* du test de McNemar sont supérieures à 0,05. Les valeurs prédictives positives de l'EFX sont supérieures à 80% (**tableau 5**). Les tableaux de contingence sont présentés en **annexe 4**.

Hiérarchisation des hypothèses physiopathologiques à l'origine de la dyspnée

La complexité des manifestations cardiorespiratoires de la ScS est retrouvée dans l'intrication des hypothèses mécanistiques chez la plupart de nos patients comme l'atteste le diagramme de Venn (**figure 3**). Seuls 6 et 2 patients avaient un profil évocateur respectivement d'aTE et d'aEP isolées.

L'aTE était évoquée en tout chez 19 patients et était l'anomalie prédominante. Nous avons donc pris le parti de classer nos sujets en fonction de l'atteinte isolée ou combinée du transport-extraction de l'oxygène, en soulignant qu'une aTE peut aussi être le reflet d'une atteinte circulatoire périphérique associée. Plus accessoirement, il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la prise de glucocorticoïdes au long cours et l'AMP (χ^2 , $p = 1,00$).

Le **tableau 4** compare les principaux paramètres de l'EFX et la DLCO en fonction de trois sous-

groupes : aTE isolée (n=6), aTE associée ou non à un autre mécanisme (n=19), et l'absence d'aTE (n=8). Les patients ne pouvaient pas être classés en fonction du caractère isolé ou non de l'aTE par l'analyse de la dépense métabolique et des caractéristiques ventilatoires et cardiovasculaires. Le rapport de VE/VCO₂ au SV1 comme le différentiel de PetCO₂, pris isolément, ne permettait pas de différencier les patients avec aEM (**annexe 5**). Seuls le P(Ai-a)O₂ et la mesure de la DLCO permettaient de discriminer entre les sujets avec aTE isolée et ceux qui n'avaient pas d'aTE (p < 0,05). La **figure 5** donne des représentations graphiques de notre population d'étude en fonction de ces deux paramètres et le ratio VE/VCO₂ au SV1. Ce dernier a été retenu puisqu'il exprimait l'efficacité ventilatoire. Les trois paramètres étudiés permettaient ainsi de distinguer les sujets avec aEP de ceux avec aTE et, à une moindre mesure, ceux présentant une aCC (**figure 5**). VE/VCO₂ au SV1 a donc été retenu pour classer l'ensemble des sujets (**figure 6**).

La **figure 6** permet de visualiser les paramètres physiologiques prédominants pour chaque patient. Il s'agissait de hiérarchiser l'ampleur des désordres fonctionnels en tenant compte des interrelations entre les principaux paramètres d'orientation (**figure 2**). Un P(Ai-a)O₂ supérieur à 160%th. a été retenu pour identifier les sujets présentant une aEP évocatrice de PID. Cette valeur-seuil a été définie par l'analyse de la courbe ROC étudiant les valeurs de P(Ai-a)O₂ en fonction de la présence de lésions de PID au scanner thoracique (**figure 7**). De la même manière, une valeur de Vd/Vt ou VO₂/FC s'écartant de 100%th. orientait respectivement vers une VP ou une DVG.

Un *clustering* hiérarchique de ces quatre paramètres de l'EFX, présenté sous forme de *heatmap*, en **annexe 7**, permet de visualiser l'importance de P(Ai-a)O₂ dans l'identification des aEP.

Discussion

Notre travail montre la faisabilité et la validité de l'EFX dans le cadre de l'exploration d'une dyspnée inexplicée chez le sujet sclérodermique. Il illustre la supériorité de cet examen par rapport aux EFR de repos pour le dépistage de VP et d'une limitation de l'échangeur pulmonaire – y compris dans des situations où les examens d'imagerie ne révélaient pas d'anomalie. L'EFX a aussi permis de mettre en évidence la part importante de l'aTE dans cette population et nous a amené à nous intéresser à une potentielle atteinte musculaire latente.

Faisabilité et validité de l'EFX

Notre étude souligne la faisabilité de l'EFX dans une population de patients sclérodermiques suivis dans le cadre de soins courants. Il n'a pas été constaté de complications relatives à la technique – y compris chez des patients avec des formes graves et évolutives de leur maladie. Parmi ces patients, certains avaient une vasculopathie pulmonaire avec *a posteriori* la découverte d'une HTAP sévère. Les épreuves étaient interprétables même dans le cadre d'effort sous-maximal. Ni l'âge, ni l'IMC, ni la présence d'atteintes musculo-articulaires n'étaient des facteurs limitant la réalisation des EFX.

Nos résultats montrent aussi le pouvoir discriminant des paramètres comme le $P(Ai-a)O_2$ et le Vd/Vt qui reposent sur la réalisation d'un GDS au pic de l'effort. Toutefois, ce geste n'est pas sans risque chez le patient ScS puisqu'une lésion vasculaire peut causer des dommages ischémiques irréversibles aux extrémités de membre. A défaut de pouvoir réaliser un prélèvement capillaire, une manœuvre d'Allen non pathologique avant une ponction artérielle permettait de réduire ce risque. Il n'y a pas eu de complication liée au caractère « invasif » de la méthodologie dans notre série. Les deux échecs de prélèvement de GDS artériels au pic chez des patients niçois étaient en lien avec les limites du plateau technique qui ne permet pas la gestion des prélèvements de sang capillaire.

Nous avons montré une association entre la désaturation artérielle à l'effort et la DLCO au repos qui est reflétée dans la corrélation inverse entre $P(Ai-a)O_2$ au pic et la DLCO. Cette corrélation est classiquement retrouvée dans les troubles ventilatoires restrictifs, et plus spécifiquement dans le contexte de fibrose pulmonaire interstitielle, mais aussi dans le cadre de la ScS [19–21]. Elle permet de conforter nos constatations aux données de la littérature et valider la qualité de nos données.

De plus, nous avons retrouvé une excellente concordance entre les diagnostics mécanistiques de l'EFX et les examens de référence. Cela illustre bien la validité de l'EFX pour le diagnostic des anomalies de l'échangeur pulmonaire, cardio-circulatoires et de l'espace mort. Si l'examen est très sensible pour dépister des atteintes du muscle cardiaque, c'est son excellente valeur prédictive négative qui doit être retenue. L'EFX est un bon examen pour éliminer une cardiopathie « gauche » comme origine de la dyspnée.

La vasculopathie pulmonaire de la ScS

Un syndrome de dysfonction ventriculaire droit traduit plutôt une hypertension pulmonaire [22].

Dans notre série, la VP pouvait être identifiée pour des PAPm supérieures ou égales à 21 mmHg (au repos). Curieusement, l'impact clinique d'une PAPm entre 21 et 24 mmHg est mal connu [23]. Jusqu'à présent, une surveillance rapprochée a été préconisée dans les cas où une connectivite ou des antécédents familiaux d'hypertension artérielle seraient associés [23,24]. L'EFX permettra de mieux comprendre l'évolution de la VP (et donc de la PAP) sur les modifications de profil d'échanges gazeux d'épreuves successives.

Des profils d'échanges gazeux évocateurs de VP étaient retrouvés chez des patients asymptomatiques qui n'avaient pas de critères échocardiographiques pour une HTAP [25]. Malheureusement, ces diagnostics EFX n'étaient ni confirmés par l'histoire naturelle de la maladie ni étayés par la réalisation d'un KtD. Notre analyse plaide en faveur de l'EFX en tant qu'outil de dépistage d'une hypertension pulmonaire débutante. Nous avons pu montrer que la VP était évoquée par l'EFX pour des pressions artérielles pulmonaires moyennes supérieures à 21 mmHg. La valeur prédictive positive de l'EFX était meilleure que celle de l'ETT. Par ailleurs, il a déjà été montré que la combinaison de l'EFX et d'un KtD à l'effort pouvait identifier une DVG, une VP ou une PID comme l'étiologie d'une intolérance à l'effort chez les patients sclérodermiques [26]. Les auteurs de cette même étude préconisaient un monitoring hémodynamique invasif pour augmenter la sensibilité et la spécificité de l'examen. L'utilité clinique d'associer systématiquement l'EFX au KtD est cependant discutable. L'EFX seule, comme démontré dans notre cohorte, peut fournir des arguments suffisants pour poser, dans un deuxième temps, l'indication d'un KtD qui est un geste invasif à risque de complication.

Diagnostic précoce d'anomalie de l'échangeur pulmonaire

Une diminution de la DLCO est un excellent facteur prédictif du développement ultérieur d'une hypertension pulmonaire notamment dans la ScS-lc,[27]. Elle reflète aussi l'atteinte interstitielle pulmonaire associée à la maladie [28,29]. Cependant, on a associé un taux trop important de faux négatifs des EFR statiques pour le diagnostic précoce de PID associée à la ScS [30].

L'élévation du $P(Ai-a)O_2$ au pic de l'effort permet de dépister une aEP mais aussi une vasculopathie débutante. Pris isolément, il s'agit du paramètre diagnostique le plus discriminant dans le cadre de notre étude et reflète les constatations de Walkey *et al.* [26]. L'analyse du $P(Ai-a)O_2$ a permis de dépister 4 cas d'aTE ou VP (sur un total de 23 patients) chez des sujets ayant des volumes pulmonaires

et des DLCO normaux. Nos résultats confirment aussi ce que Schwaiblmair *et al.* avaient montré : la supériorité diagnostique de l'EFX pour la détection précoce d'atteintes pulmonaires occultes (VP ou ILD) par rapport aux EFR de repos [21]. Ces données sont aussi compatibles avec ce qui a été décrit dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) [31].

L'EFX peut être pris en défaut lorsque l'épreuve est sous-maximale – ou lorsqu'un autre facteur limitant et prédominant amène à l'interruption précoce de l'épreuve sans démasquer une anomalie du $P(Ai-a)O_2$. Ainsi, dans ces circonstances, l'atteinte interstitielle pulmonaire peut être sous-diagnostiquée par cet examen. Ceci explique la concordance imparfaite que nous avons décrite entre le diagnostic EFX et les données de TDM. Cependant, on note une discordance entre l'identification d'une aEP et la normalité du scanner thoracique dans deux cas où la réalisation de l'épreuve était considérée comme optimale. S'il peut s'agir d'erreur de technique du prélèvement (*i.e.* contamination par du sang veineux), l'hypothèse d'une atteinte interstitielle infra-scanographique doit aussi être évoquée à la lumière des résultats de TEP-scanner au [18F]-FDG dans la FPI [32]. En effet, cet examen d'imagerie fonctionnelle permettrait d'identifier précocement des lésions de PID infraradiologiques. Dans notre cas, seule l'apparition d'une PID au cours du temps pouvait confirmer cette hypothèse : une PID a été découverte au TDM thoracique une année après la réalisation de l'EFX pour l'un des deux sujets. En faisant le parallèle avec la FPI, la valeur de VO_{2pic} pourrait aussi avoir un caractère pronostic pour la PID associée à la ScS [33].

Anomalies du transport-extraction de l'oxygène

Nos résultats ont montré une atteinte prédominante du transport-extraction de l'oxygène évoquant une atteinte circulatoire particulièrement marquée dans cette population de ScS. Les aTE étaient trop fréquemment observées pour refléter uniquement les conséquences d'un déconditionnement à l'effort. La réduction de la charge maximale, de la VO_{2pic} et l'abaissement du SV1 (voire son inexistence chez certains patients) reflètent l'importance de l'intolérance à l'effort. Cette dernière peut révéler une hypoxie musculaire – un processus peu décrit au cours de la ScS. A notre connaissance, la caractérisation des aTE de la ScS par l'EFX n'a été évoquée que dans une publication de Sudduth *et al.* et, plus récemment, dans une communication affichée [34,35]. Malgré leur faible effectif (15 et 11 patients respectivement), ces études ont le mérite de souligner l'importance d'un processus

souvent sous-estimé dans la ScS. En effet, l'atteinte circulatoire est le reflet d'un défaut du processus de transport en oxygène dont l'origine est souvent difficile à préciser. Nous rappelons que la consommation d'oxygène est déterminée par les variables de l'équation de Fick ($VO_2 = FC \times VES \times D[a-v]O_2$). La normalité de l'ETT (et donc du VES) chez ces patients permet notamment de faire l'hypothèse de l'origine extracardiaque et plus particulièrement musculaire (voire vasculo-musculaire) de la dyspnée. Or, l'approche diagnostique ne tient pas compte de la $D[a-v]O_2$ et il paraît raisonnable d'imaginer qu'elle puisse être perturbée à cause d'une potentielle vasculopathie systémique de la ScS.

L'atteinte musculaire a été peu étudiée en dehors des cas de myosites associées à la ScS [36]. Quand elle est réalisée chez des patients symptomatiques, l'étude histologique du muscle documente, le plus souvent, une myosite non-spécifique et une myosite nécrosante – avec une association de fibres atrophiques angulaires dont l'origine est discutée [37]. L'AMP peut ainsi être la conséquence d'un déconditionnement à l'effort ou d'une myopathie, comme elle peut être le reflet d'un processus profibrotique et infraclinique associé à la ScS. Dans notre série, s'il y avait bien une absence de signe biologique de myolyse et une absence de manifestation clinique de myosite, on ne pouvait pas éliminer une atteinte musculaire (myopathie cortisonique, scléromyosite peu active...) dans les cas d'une AMP. Par ailleurs, aucun patient n'avait de marqueur immunologique pour une forme myositique de ScS (*i.e.* immuno-Dot *myosite* non réalisé, anti-PM-Scl négatifs...).

L'atteinte musculaire dans la ScS est un facteur de mauvais pronostic qui impacte la survie et est associée à la survenue de complications cardiopulmonaires [38,39]. L'EFX apparaît comme une méthode relativement accessible et peu invasive, à défaut d'être la seule, pour la dépister et en suivre l'évolution. En effet, il n'existe pas d'examen de référence permettant de porter le diagnostic d'AMP. L'attitude thérapeutique est impactée, puisque le diagnostic précoce permettrait d'initier une rééducation à l'effort ou d'adapter un traitement médicamenteux spécifique. Seule une amélioration des profils d'aTE au décours d'une réhabilitation cardiorespiratoire aurait permis de valider l'hypothèse d'AMP.

Hiérarchisation des hypothèses mécanistiques

Il existe, le plus souvent, une atteinte multimodale à l'origine de la dyspnée chez le sujet

sclérodermique. De manière surprenante, il n'y a que très peu d'études sur l'apport diagnostique de l'EFX dans la ScS et aucune ne tient compte de l'intrication des atteintes cardiopulmonaires et circulatoires. L'originalité de notre étude repose sur une approche qui intègre, chez un même patient, plusieurs hypothèses mécanistiques. Ainsi, il était important de classer nos hypothèses et les confronter aux données des examens de référence pour ne pas faire de diagnostic par excès. Nous avons proposé une approche graphique (**figure 6**) permettant de visualiser le mécanisme prédominant et dépister les anomalies circulatoires associées.

Nous avons trouvé que VE/VCO_2 au SV1 et le différentiel de $PetCO_2$, seuls, ne permettaient pas de classer nos patients. Il s'agissait de paramètres de l'EFX classiquement étudiés, y compris dans la ScS, mais dont le pouvoir discriminant était médiocre dans le cadre d'une dyspnée d'étiologie multifactorielle [25,40,41]. En effet, VE/VCO_2 s'élève dans tous les scénarios où l'espace-mort s'aggrave, y compris dans les cas de VP, PID et DVG [14,25,42]. Nous pensons qu'il ne permet pas de discriminer entre une atteinte de VP et une DVG dans la ScS, contrairement à ce qui a été suggéré dans l'étude de Dumitrescu *et al.* [25]. Son analyse peut, toutefois, être intéressante pour évoquer une limite cardiocirculatoire. La $PetCO_2$ est, quant à elle, une variable dont la significativité est discutée, notamment lorsqu'il existe une hyperventilation excessive [14]. En effet, sa mesure va être systématiquement sous-estimée et ne sera plus le reflet de la pression alvéolaire en CO_2 .

Limites de l'étude

La limite principale de notre étude est son caractère rétrospectif avec une absence de standardisation stricte pour la réalisation de l'EFX et le recueil des données. Toutefois, la relecture de l'ensemble des données de l'EFX – et en aveugle des examens de repos – par un investigateur expérimenté a permis de vérifier les constatations initiales. Le caractère incomplet des paramètres clinico-biologiques a été plus problématique. Par exemple, nous n'avons pas pu évaluer l'apport diagnostique du test de marche de 6 minutes puisqu'il existait, bien souvent, un intervalle de temps trop grand entre sa réalisation et l'EFX. Nous ne disposons pas non plus, pour tous les patients, de profil sérologique complet, spécifique de la ScS (notamment anti-ARN-polymérase III ou anti-PM-Scl), qui nous aurait permis de rechercher des profils d'EFX associés à un marqueur biologique de la maladie.

Une autre limite est la validation du classement hiérarchique des hypothèses mécanistiques. En effet,

l'évolution clinique et la réponse au traitement auraient permis de confirmer l'exactitude de la hiérarchisation. Une relecture des données de l'EFX avec un classement en aveugle par un deuxième praticien expérimenté pourrait éventuellement valider notre démarche.

Par ailleurs, pour des soucis de lisibilité et de compréhension, nous avons opté pour une présentation relativement schématique des mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une dyspnée du sujet sclérodermique. En effet, une même étiologie de la dyspnée peut impacter plusieurs paramètres de l'EFX, et inversement. Par exemple, une HTAP peut donner un profil d'échanges gazeux évocateur d'aEM mais aussi, lorsqu'elle est marquée, un profil d'aEP. L'interprétation de ces types de profils est déterminée par le contexte clinique et revient donc au clinicien.

Les patients inclus dans notre étude avaient aussi des traitements variés dont les modifications n'étaient pas toujours détaillées au cours de leur suivi. Ainsi, l'impact de l'EFX sur les décisions thérapeutiques n'a pas pu être étudié.

Le nombre de sujets est modeste mais reflète les difficultés de recrutement dans le contexte d'une maladie rare comme l'attestent les faibles effectifs des autres études sur la même thématique. On constate qu'assez peu de cliniciens, sur les deux centres, ont recours à l'EFX dans leur démarche de prise en charge des patients sclérodermiques. Notre recrutement a certainement été limité par un manque d'accessibilité de l'EFX, une absence d'examens de repos synchrones à sa réalisation et, possiblement, le besoin de convaincre les cliniciens de l'intérêt de cet examen dans la dyspnée de la ScS. La validité externe de l'étude demeure cependant acceptable au vu de la distribution quasi-normale des paramètres évalués. Sur le même principe, le biais de sélection auquel nous nous attendions est minimisé même s'il y avait une surreprésentation de patients ScS-lc (en lien avec la prévalence de cette forme) qui ne nous permet pas de juger des différences de profils EFX entre ScS-lc et ScS-dc.

Perspectives

Nous avons montré que l'EFX avait une place dans la stratégie diagnostique chez le sujet sclérodermique dyspnéique. Cette technique est réalisable en routine et est peu invasive. Les conclusions de notre étude devront être confirmées par une méthodologie prospective permettant de mieux confronter les données de l'EFX aux examens de référence. Nous proposons ainsi d'étudier le

rôle de l'EFX dans le dépistage d'anomalies infracliniques chez des patients asymptomatiques et d'établir, éventuellement, un profil d'échanges gazeux spécifique au patient ScS. Un suivi au long cours permettra d'identifier des critères pronostics ou prédictifs de dégradation de la fonction pulmonaire. Par ailleurs, il existe un intérêt à explorer l'AMP du sujet sclérodermique et évaluer l'impact d'une réhabilitation à l'effort dans ce cadre précis. A notre connaissance, seulement cinq études se sont intéressées à la réhabilitation cardiorespiratoire dans la ScS, parmi lesquelles, une seule étude pilote a inclus des patients avec une atteinte pulmonaire associée [43]. L'étude des résistances vasculaires périphérique et systémique, combinée aux marqueurs de myosite, contribuera à mieux préciser l'atteinte musculaire dans cette pathologie. A l'instar de la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive, un SV1 plus tardif associé à une baisse de HRR seront des paramètres intéressants à évaluer dans le cadre d'une rééducation à l'effort [44,45].

Dans le cadre d'une dyspnée inexplicée ou multifactorielle chez le patient sclérodermique, l'EFX avec GDS artériels au pic peut suffire à réajuster les hypothèses diagnostiques et orienter les explorations complémentaires. La *normalité* d'un profil EFX pourrait même rassurer le clinicien et le patient – et éviter certains examens complémentaires voire une escalade thérapeutique. Notre étude propose une approche innovante utilisant les données de l'EFX pour l'exploration d'une dyspnée dans le cadre de la ScS. L'EFX est un outil sous-exploité dans cette maladie. Elle intègre des données clinico-biologiques et physiologiques et les confrontent aux résultats des autres explorations morphologiques et électrophysiologiques. Son analyse apporte des données qui ne sont pas disponibles par le biais d'évaluations conventionnelles. L'accessibilité de l'EFX est parfois contraignante et l'interprétation des données reste difficile. Cependant, notre étude démontre que cet outil a d'autant plus de pertinence qu'il est maîtrisé par les cliniciens-thérapeutes et intégré à leur démarche de soins.

Tableaux

Tableau 1. Critères en faveur de la maximalité de l'EFX (selon l'ATS).

Plateau de VO_2 pendant 2 minutes ou 2 incréments de la puissance

Fréquence cardiaque maximale théorique (FMT) atteinte (estimée par l'équation $210 - 0,65 \times \text{âge}$)

Limitation ventilatoire (VE proche ou supérieure à sa valeur théorique au pic de l'effort)

Acidose importante ($\text{pH} \leq 7,3$)

Epuisement : symptôme limitant (dyspnée ou fatigue estimée à ≥ 7 sur l'échelle de Borg)

Hyperventilation très importante ($\text{RER} > 1,2$)

Tableau 2. Caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques.

Caractéristiques	n=27
Centre (Nice/Lille)	18/9
Sexe (femmes/hommes)	24/3
Age, ans (médiane et extrêmes)	59 (38-81)
IMC, kg/m ² (médiane et IQR)	25 (22-28)
Score fonctionnel NYHA	
Classe I	3
Classe II	13
Classe III	8
Classe IV	3
ScS-1c/ScS-dc	22/5
Formes de chevauchement	5
Anti-corps :	
Anti-centromère	9
Anti-topoisomérase I	11
Anti-ARN-polymérase III	1
Autres	9
Maladie ≥5 ans	16
Score de Rodnan modifié (médiane et IQR)	4,5 (2,0-12)
Phénomène de Raynaud	26
Cicatrices pulpaire ou ulcères digitaux	14
Télangiectasies	16
Manifestations articulaires	6
Manifestations tendino-musculaires	3
Reflux gastro-oesophagien	17
Hypertension artérielle	7
Antécédent de crise rénale	0
Signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	3
Bloc de conduction à l'ECG	8
Toux sèche	8
Antécédent de tabagisme	9
Taux d'hémoglobine, g/dL	12,40 (IQR 12,08-13,73)
Créatininémie, µmol/L	71 (IQR 61-82)
BNP <50 ng/L ou NT-proBNP <300 ng/L	15
BNP 50-300 ng/L ou NT-proBNP 300-1400 ng/L	8
BNP >300 ng/L ou NT-proBNP >1400 ng/L	0

Tableau 3. Caractéristiques EFR et EFX.

Caractéristiques	n	Valeur médiane (IQR)
EFR		
VEMS, L	27	1,82 (1,55-2,30)
VEMS, % théorique	27	81 (67-101)
Rapport de Tiffeneau, %	27	77 (69-101)
CVF, L	27	2,62 (2,06-2,98)
CVF, % théorique	27	92 (72-107)
CPT, % théorique	17	83 (62-94)
DLCO, ml/mn/mmHg	26	11,25 (7,87-16,01)
DLCO, % théorique	27	47 (37-68)
KCO, % théorique	27	60 (47-84)
EFX		
Charge au pic, % théorique	27	57,00 (50,00-79,80)
SV1, % charge au pic	23	38 (25-55)
VO ₂ au pic, mL/kg/mn	27	13 (11-15)
VO ₂ au pic, % théorique	27	62 (53-78)
MET au pic	27	3,7 (3,0-4,4)
FMT, % théorique	27	80 (74-90)
$\Delta FC/\Delta VO_2$, %	27	79,30 (61,20-101,90)
VO ₂ /FC au pic, % théorique	27	80 (59-101)
P(Ai-a)O ₂ au pic, %	23	40,80 (24,60-50,70)
P(Ai-a)O ₂ au pic, % théorique	23	200 (111-274)
Vd/Vt, au pic, % théorique	27	133 (96-182)
VE/VCO ₂ au SV1, %	23	40,20 (34,00-46,00)

Tableau 4. Degré de concordance et validité des explorations.

Paramètre étudié	PAPM ≥25 mmHg	PAPM ≥25 mmHg	PAPM ≥21 mmHg	PID	DVG
Examen de référence	KtD	KtD	KtD	TDM thoracique	ETT
Nombre de sujets	10	10	10	27	27
Diagnostic posé par	EFX	ETT	EFX	EFX	EFX
Concordance observée	80%	70%	90%	78%	96%
Coefficient kappa*	0,30	0,40	0,37	0,53	0,84
Sensitivité (IC95%)	0,86 (0,42-1,0)	0,67 (0,22-0,96)	0,89 (0,52-1,0)	0,78 (0,52-0,94)	1,00 (0,29-1,0)
Spécificité (IC95%)	0,67 (0,094-0,99)	0,75 (0,19-0,99)	1,0 (0,025-1,0)	0,78 (0,40-0,97)	0,96 (0,79-1,0)
VPP (IC95%)	0,86 (0,42-1,0)	0,8 (0,28-0,99)	1,0 (0,63-1,0)	0,88 (0,62-0,98)	0,75 (0,19-0,99)
VPN (IC95%)	0,67 (0,094-0,99)	0,6 (0,15-0,95)	0,5 (0,013-0,99)	0,64 (0,31-0,89)	1,0 (0,85-1,0)
McNemar valeur-p	0,48	1,00	1,00	0,68	1,00

* coefficients kappa de Cohen figurés à titre indicatif.

Figures

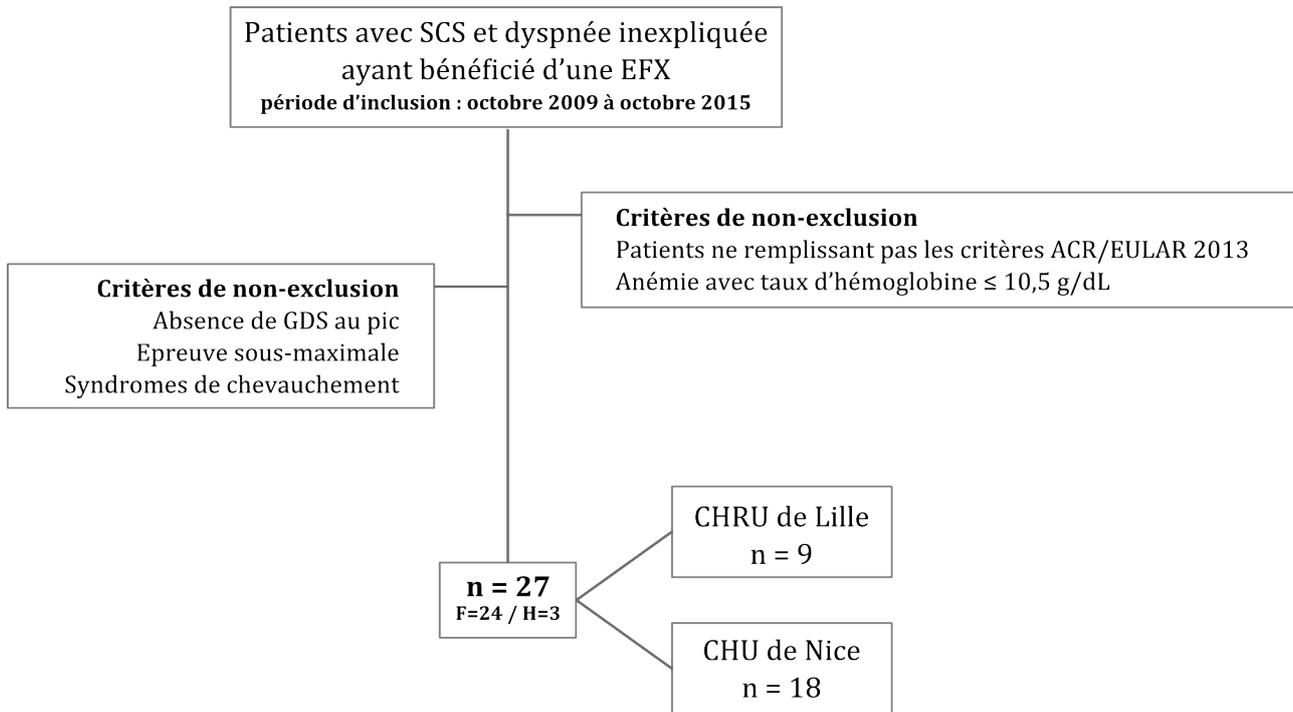


Figure 1. Diagramme de flux illustrant les modalités de recrutement des sujets. Les critères d'inclusion et de non-exclusion sont tous figurés ainsi que la répartition des sujets selon le centre.

EFX : l'exploration fonctionnelle (cardio-)respiratoire d'exercice – *ScS* : sclérodémie systémique – *GDS* : gaz du sang. *F* : femme – *H* : homme.

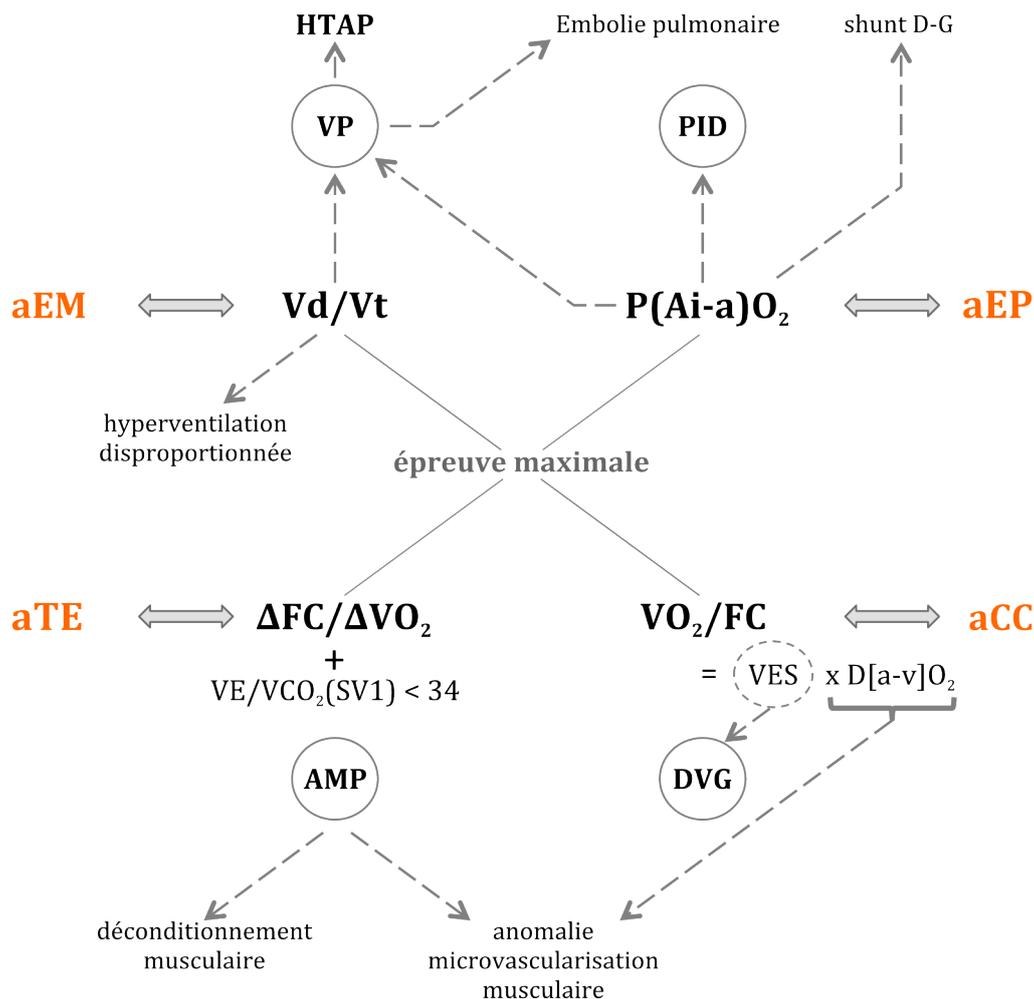


Figure 2. Variables physiologiques associées aux hypothèses physiopathologiques expliquant une dyspnée. Les quatre paramètres considérés sont : l'espace-mort (V_d/V_t), le pouls en oxygène (VO_2/FC), le gradient alvéolo-artériel en oxygène ($P(Ai-a)O_2$) et la fréquence cardiaque de réserve ($\Delta FC/\Delta VO_2$). Chaque paramètre reflète préférentiellement une atteinte spécifique. Schématiquement, on peut associer les anomalies de V_d/V_t , VO_2/FC , $P(Ai-a)O_2$ et $\Delta FC/\Delta VO_2$ avec, respectivement, des anomalies de l'espace-mort (aEM), cardio-circulatoires (aCC), de l'échangeur pulmonaire (aEP) et du transfert-extraction périphérique de l'oxygène (aTE). Les flèches en pointillé correspondent aux diagnostics étiologiques principaux associés à ces paramètres.

VP : vasculopathie pulmonaire – *PID* : pneumopathie infiltrative diffuse – *DVG* : dysfonction ventriculaire gauche – *AMP* : anomalie musculaire périphérique – *HTAP* : hypertension artérielle pulmonaire – *shunt D-G* : shunt intercavitaire cardiaque droite-gauche – *VES* : volume d'éjection systolique – $D[a-v]O_2$: différence artérioveineuse en O_2 .

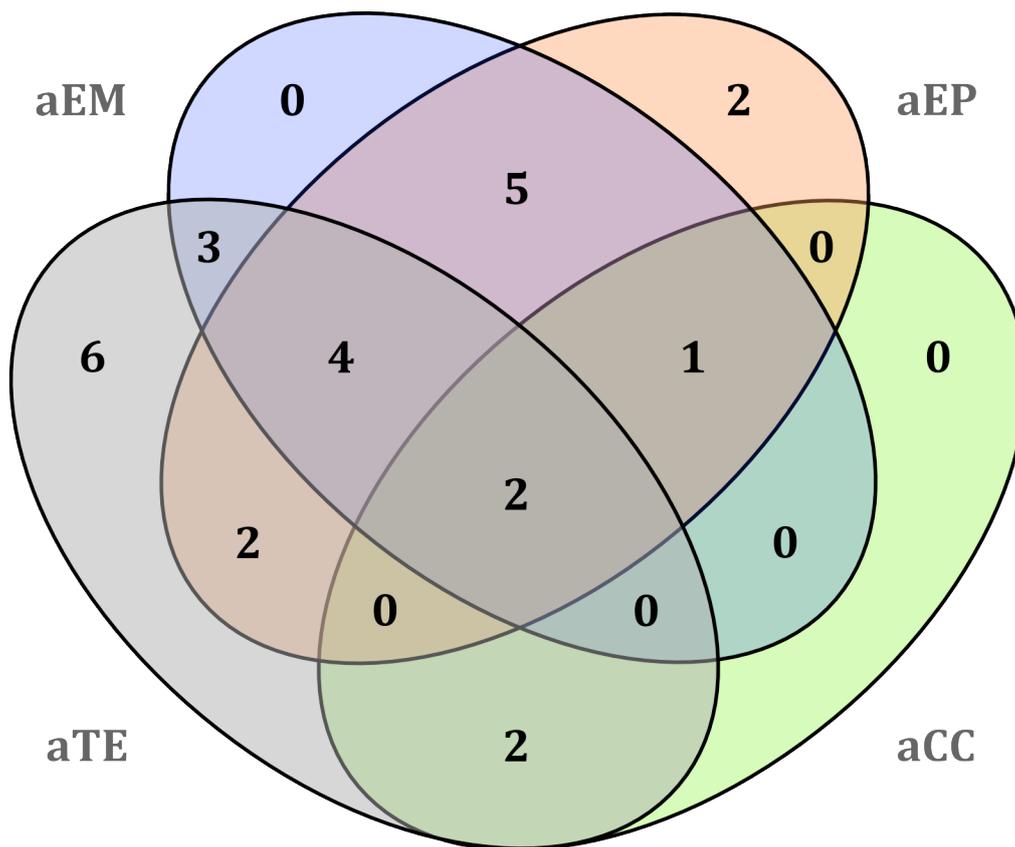
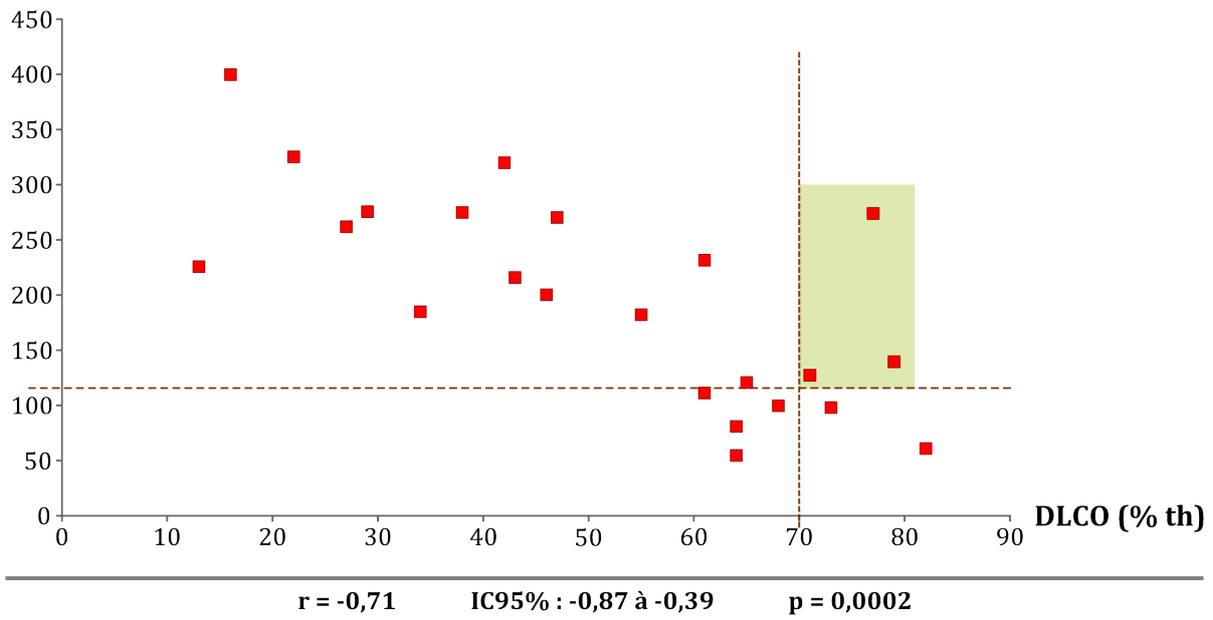


Figure 3. Diagramme de Venn. Chaque couleur correspond à une catégorie diagnostique définie par l'EFX. Le nombre de sujets pour chaque catégorie est présenté à l'intérieur des ellipses.

aEM : anomalies de l'espace-mort – *aCC* : anomalies cardio-circulatoires – *aEP* : anomalies de l'échangeur pulmonaire – *aTE* : anomalies du transfert-extraction périphérique de l'oxygène.

a)

P(Ai-a)O₂ (% th.)

b)

Vd/Vt (% th.)

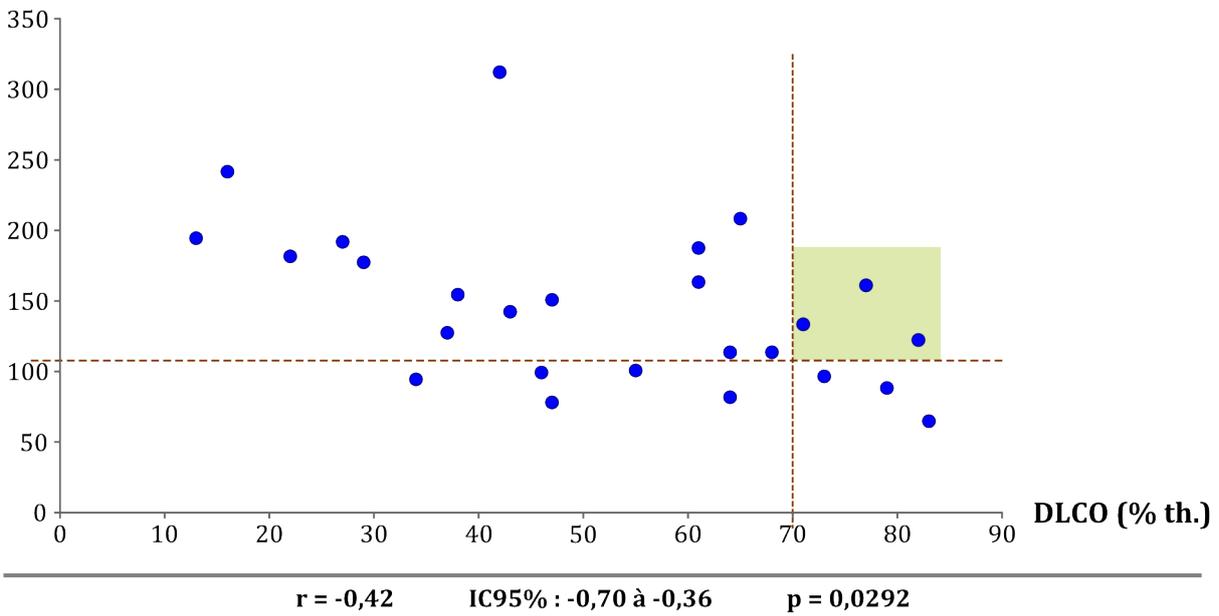


Figure 4. Corrélations entre la DLCO (en pourcentage de la théorique) et :

a) P(Ai-a)O₂ au pic (en pourcentage de la théorique)

b) Vd/Vt au pic (en pourcentage de la théorique)

Les lignes (en pointillé) verticales et horizontales indiquent les seuils supérieurs pour les valeurs normales. Le rectangle coloré identifie les instances où la DLCO au repos est prise en défaut. Le coefficient de corrélation r de Spearman est donné pour chaque graphique avec son intervalle de confiance et sa *valeur-p*.

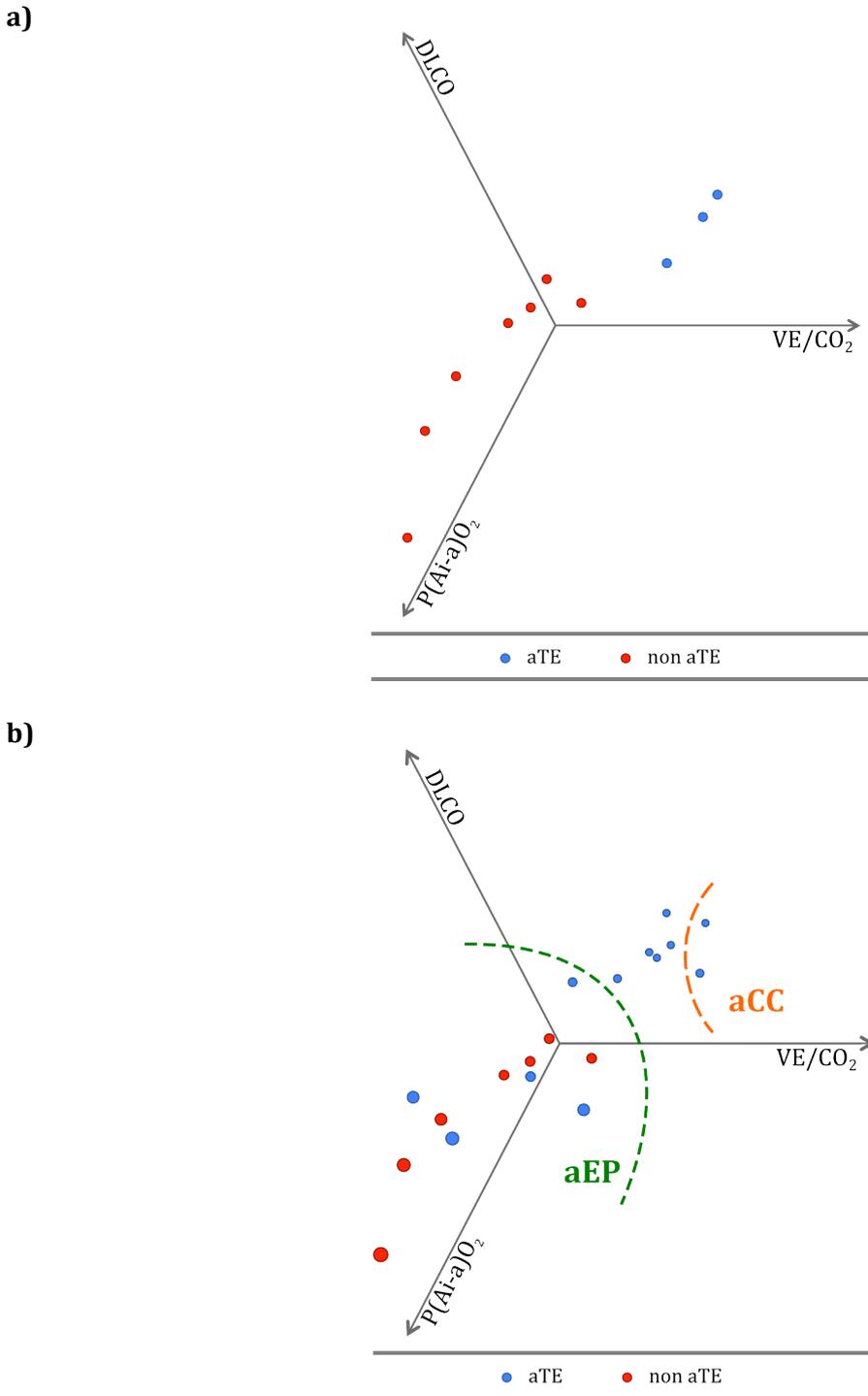


Figure 5. Projections linéaires des valeurs de VE/VCO_2 , $DLCO$ (% théorique) et $P(Ai-a)O_2$ (% théorique). **a)** Représentation graphique de la sous-population sans aTE (en rouge, $n=7$) et de la sous-population avec une aTE isolée (en bleu, $n=3$). **b)** Représentation graphique de tous les sujets pour lesquels on disposait de ces 3 paramètres ($n=19$). On distingue deux groupes distincts : 12 sujets classés aEP et 2 sujets classés aCC. Les sujets avec aEM ne sont pas individualisés. Le diamètre de chaque cercle est proportionnel à la valeur de $P(Ai-a)O_2$.

aEM : anomalies de l'espace-mort – *aCC* : anomalies cardio-circulatoires – *aEP* : anomalies de l'échangeur pulmonaire – *aTE* : anomalies du transfert-extraction périphérique de l'oxygène.

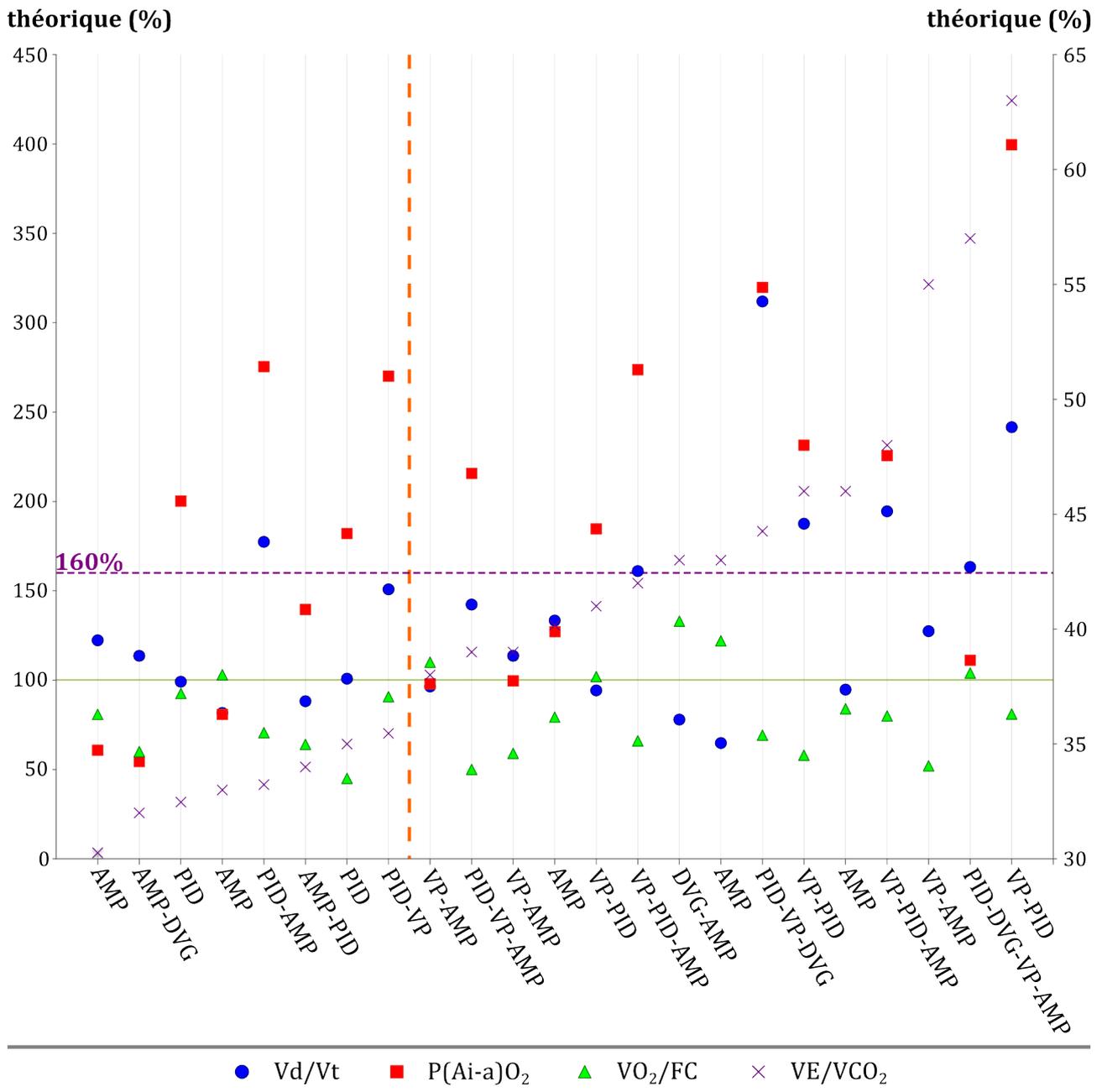
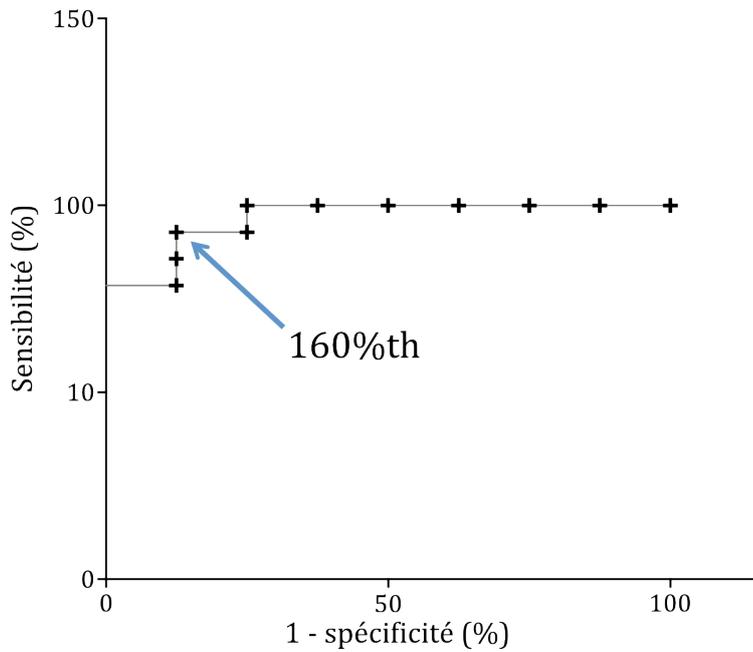


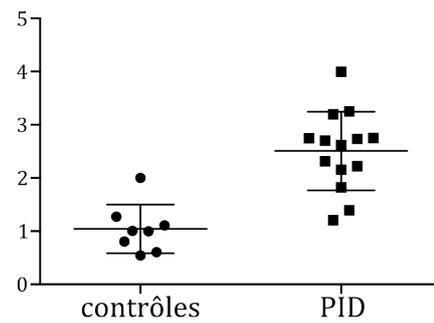
Figure 6. Représentation des 4 paramètres - Vd/Vt, VO₂/FC, P(Ai-a)O₂ et VE/VCO₂(SV1) - pour 23 patients avec un SV1 identifiable. Les sujets sont classés en fonction de leur valeur VE/VCO₂ au SV1. Le trait pointillé vertical (orange) délimite les sujets avec un VE/VCO₂ ≤ 35 (à gauche du trait). Nous posons l'hypothèse que plus la valeur du paramètre s'éloigne de la norme (100% de théorique), plus il pèse dans le diagnostic mécanistique de la dyspnée.

Les diagnostics posés par le praticien sont figurés sur l'axe des abscisses. Pour chaque patient, les diagnostics évoqués sont ordonnés en fonction de leur probabilité.

VP : vasculopathie pulmonaire - PID : pneumopathie infiltrative diffuse - DVG : dysfonction ventriculaire gauche - AMP : anomalie musculaire périphérique

PID et valeur de $P(Ai-a)O_2$ 

Données de la courbe ROC



ASC à 0,96
valeur -p à 0,0004

Sensibilité	85,71	IC95% (57,19% à 98,22%)
Spécificité	85,71	IC95% (47,35% à 99,68%)
LR	6,857	

Figure 7. Courbe ROC analysant les valeurs de $P(Ai-a)O_2$ (% de la théorique) chez les patients ScS avec PID et les patients ScS sans PID (contrôles). Une valeur-seuil (*cut-off*) de 160% de la théorique est identifiée comme étant la plus pertinente.

ASC : aire sous la courbe – IC95% : intervalle de confiance à 95% – LR : likelihood ratio

Bibliographie

- [1] EULAR Textbook on Systemic Sclerosis. Eric Hachulla, László Czirják. BMJ Publishing Group Limited; 2013.
- [2] Owens GR, Follansbee WP. Cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Chest* 1987;91:118–27. doi:10.1378/chest.91.1.118.
- [3] Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809–15. doi:10.1136/ard.2009.114264.
- [4] American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211–77. doi:10.1164/rccm.167.2.211.
- [5] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747–55. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424.
- [6] LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573–6.
- [7] Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993;20:1892–6.
- [8] Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511–22. doi:10.1183/09031936.05.00035005.
- [9] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38. doi:10.1183/09031936.05.00034805.
- [10] MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, Grinten CPM van der, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720–35. doi:10.1183/09031936.05.00034905.
- [11] Huszczuk A, Whipp BJ, Wasserman K. A respiratory gas exchange simulator for routine calibration in metabolic studies. *Eur Respir J* 1990;3:465–8.
- [12] Sullivan MJ, Cobb FR. The anaerobic threshold in chronic heart failure. Relation to blood lactate, ventilatory basis, reproducibility, and response to exercise training. *Circulation* 1990;81:II47-58.
- [13] Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1986;60:2020–7.
- [14] Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Sietsema KE, Sun X-G, et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams; 2011.
- [15] Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248–54. doi:10.1164/rccm.200706-8770C.
- [16] Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009;60:1831–9. doi:10.1002/art.24525.

- [17] R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria: 2008.
- [18] Demšar J, Curk T, Erjavec A, Gorup Č, Hočevar T, Milutinovič M, et al. Orange: Data Mining Toolbox in Python. *J Mach Learn Res* 2013;14:2349–2353.
- [19] Nordenfelt I, Svensson G. The transfer factor (diffusing capacity) as a predictor of hypoxaemia during exercise in restrictive and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol Oxf Engl* 1987;7:423–30.
- [20] Agusti AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Xaubet A, Agusti-Vidal A. Different patterns of gas exchange response to exercise in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1988;1:510–6.
- [21] Schwaiblmair M, Behr J, Fruhmann G. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in patients with systemic sclerosis. *Chest* 1996;110:1520–5.
- [22] Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation* 2009;120:992–1007. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674028.
- [23] Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D42-50. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.032.
- [24] Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- [25] Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzas G, Hovanesyan A, Jayasinghe A, Hansen JE, et al. Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. *PloS One* 2010;5:e14293. doi:10.1371/journal.pone.0014293.
- [26] Walkey AJ, Jeong M, Alikhan M, Farber HW. Cardiopulmonary exercise testing with right-heart catheterization in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2010;37:1871–7. doi:10.3899/jrheum.091424.
- [27] Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:97–9. doi:10.1136/ard.62.2.97.
- [28] Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993;188:499–506. doi:10.1148/radiology.188.2.8327704.
- [29] Diot E, Boissinot E, Asquier E, Guilmot J-L, Lemarié E, Valat C, et al. Relationship Between Abnormalities on High-Resolution CT and Pulmonary Function in Systemic Sclerosis. *Chest* 1998;114:1623–9. doi:10.1378/chest.114.6.1623.
- [30] Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TDL, Maurer B, Jordan S, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015;67:3256–61. doi:10.1002/art.39405.
- [31] Agustí C, Xaubet A, Agustí AG, Roca J, Ramirez J, Rodriguez-Roisin R. Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up. *Eur Respir J* 1994;7:643–50.
- [32] Win T, Thomas BA, Lambrou T, Hutton BF, Screatton NJ, Porter JC, et al. Areas of normal pulmonary parenchyma on HRCT exhibit increased FDG PET signal in IPF patients. *Eur J Nucl*

- Med Mol Imaging 2014;41:337–42. doi:10.1007/s00259-013-2514-8.
- [33] Fell CD, Liu LX, Motika C, Kazerooni EA, Gross BH, Travis WD, et al. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:402–7. doi:10.1164/rccm.200802-2410C.
- [34] Sudduth CD, Strange C, Cook WR, Miller KS, Baumann M, Collop NA, et al. Failure of the circulatory system limits exercise performance in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 1993;95:413–8. doi:10.1016/0002-9343(93)90311-C.
- [35] Schoenfeld S, Alba G, Rodriguez-Lopez J, Channick R, Castelino F, Bolster M. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Systemic Sclerosis: Unexplored Mechanisms of Dyspnea [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015;67.
- [36] Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Clinical and laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy. *Clin Rheumatol* 2005;24:99–102. doi:10.1007/s10067-004-0975-7.
- [37] Paik JJ, Wigley FM, Lloyd TE, Corse AM, Casciola-Rosen L, Shah AA, et al. Spectrum of Muscle Histopathologic Findings in Forty-Two Scleroderma Patients With Weakness. *Arthritis Care Res* 2015;67:1416–25. doi:10.1002/acr.22620.
- [38] Jung M, Bonner A, Hudson M, Baron M, Pope JE, Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) cohort. *Scand J Rheumatol* 2014;43:217–20. doi:10.3109/03009742.2013.868512.
- [39] Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J* 1993;125:194–203.
- [40] Sun X-G, Hansen JE, Garatachea N, Storer TW, Wasserman K. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1443–8. doi:10.1164/rccm.2202033.
- [41] Rosato E, Romaniello A, Magrì D, Bonini M, Sardo L, Gigante A, et al. Exercise tolerance in systemic sclerosis patients without pulmonary impairment: correlation with clinical variables. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:S-103-108.
- [42] Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1585–90.
- [43] Alexanderson H, Bergegård J, Björnådal L, Nordin A. Intensive aerobic and muscle endurance exercise in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *BMC Res Notes* 2014;7:86. doi:10.1186/1756-0500-7-86.
- [44] Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:19–38. doi:10.1164/rccm.200408-1109SO.
- [45] McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD003793. doi:10.1002/14651858.CD003793.pub3.

Annexes

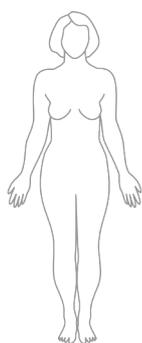
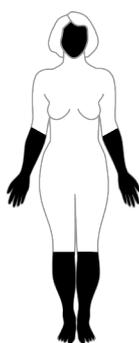
Annexe 1.

Classes fonctionnelles respiratoires selon le NYHA ou l'OMS (version modifiée de la classification NYHA, Evian 1998).

Echelle NYHA		Echelle OMS Patients atteints d'HTP
Classe I	<p>Aucune limitation d'activité. Capacité d'effort normale pour l'âge. Les patients ne souffrent d'aucun symptôme au cours des activités ordinaires. Des efforts physiques inhabituels peuvent cependant être responsables d'un essoufflement.</p>	<p>Pas de limitation de l'activité physique. Les activités physiques habituelles n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive, ni de douleurs thoraciques ou de sensations lipothymiques.</p>
Classe II	<p>Limitation d'activité légère à modérée. Pas de limitation au repos mais apparaissant pour des activités normales pour l'âge.</p>	<p>Légère limitation dans l'activité physique. Les patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques habituelles induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.</p>
Classe III	<p>Limitation d'activité marquée. Pas de limitation au repos mais apparaissant pour des activités inférieures à la normale pour l'âge.</p>	<p>Limitation importante de l'activité physique. Les patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques même légères induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.</p>
Classe IV	<p>Limitation au moindre effort et/ou au repos.</p>	<p>Incapacité à mener une quelque activité physique que ce soit sans ressentir de symptômes. Les patients ont des signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une fatigue peut être présente même au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique.</p>

Annexe 2.**Critères de classification ACR/EULAR de 2013 pour la ScS [5] :**

Item	Sous-item	Score
Épaississement cutané digital des deux mains, avec extension proximale aux articulations métacarpophalangiennes (MCP)	(critère diagnostique suffisant)	9
Épaississement cutané digital <i>(ne compter que le plus élevé des deux scores)</i>	Doigts boudinés	2
	Sclérodactylie (distale aux MCP)	4
Lésions des extrémités digitales <i>(ne compter que le plus élevé des deux scores)</i>	Ulcères digitaux	2
	Cicatrices pulpaire	3
Télangiectasies	-	2
Capillaroscopie unguéale anormale	-	2
Manifestations pulmonaires <i>(score maximum de 2 points)</i>	Hypertension pulmonaire	2
	Pneumopathie infiltrative diffuse	2
Phénomène de Raynaud	-	3
Auto-anticorps liés à la ScS <i>(score de 3 points maximum si positivité)</i>	Anti-centromère	3
	Anti-topoisomérase I	3
	Anti-ARN polymérase III	3
Si score ≥ 9 : Sclérodermie Systémique (« définitive »)	Total	

Sous-type de la maladie selon LeRoy et Medsger :*sine scleroderma*

ScS limitée



ScS diffuse

Annexe 3.**Valeurs normales pour l'interprétation de l'EFX suggérées par l'ATS/ACCP.**

Variables au pic	Critères de normalité
VO _{2pic}	≥ 85% théorique
Fréquence cardiaque (FC)	≥ 90% de la FMT
FC de réserve (HRR)	< 15 battements/mn
Tension artérielle	Systolique < 220 mmHg ; diastolique < 90 mmHg
Pouls en oxygène (VO ₂ /FC)	≥ 80%
Réserve ventilatoire (RV)	MVV-VE _{pic} ≥ 11 L ou VE _{pic} /MVV x 100 ≤ 85%
Fréquence respiratoire (FR)	< 60 respirations/mn
VD/VT	≤ 0,4 x âge (ans)
PaO ₂	≥ 80 mmHg
P(Ai-a)O ₂	≤ 1/3 x âge (ans) + 5,5 x VO ₂ (L/mn) - 2 ; exprimée en mmHg

Variables au seuil ventilatoire	Critères de normalité
Seuil ventilatoire (SV1)	> 40% VO _{2pic} théorique ; normalité entre 40-80%
VE/VCO ₂ au SV1	≤ 35

FMT : fréquence maximale théorique estimée par l'équation : $210 - 0,65 \times \text{âge}$

MVV : ventilation maximale volontaire à l'effort (estimée par VEMS x 37)

Annexe 4.**Tableaux de contingence****HTAP : PAPM \geq 25 mmHg**

		KtD	
		oui	non
EFX	oui	6	1
	non	1	2

PAPM \geq 21 mmHg

		KtD	
		oui	non
EFX	oui	8	0
	non	1	1

Diagnostic d'HTAP

		ETT	
		oui	non
EFX	oui	4	1
	non	2	3

Diagnostic de PID

		TDM thorax	
		oui	non
EFX	oui	14	2 [§]
	non	4	7

[§] 1 cas de PID infra-scanographique

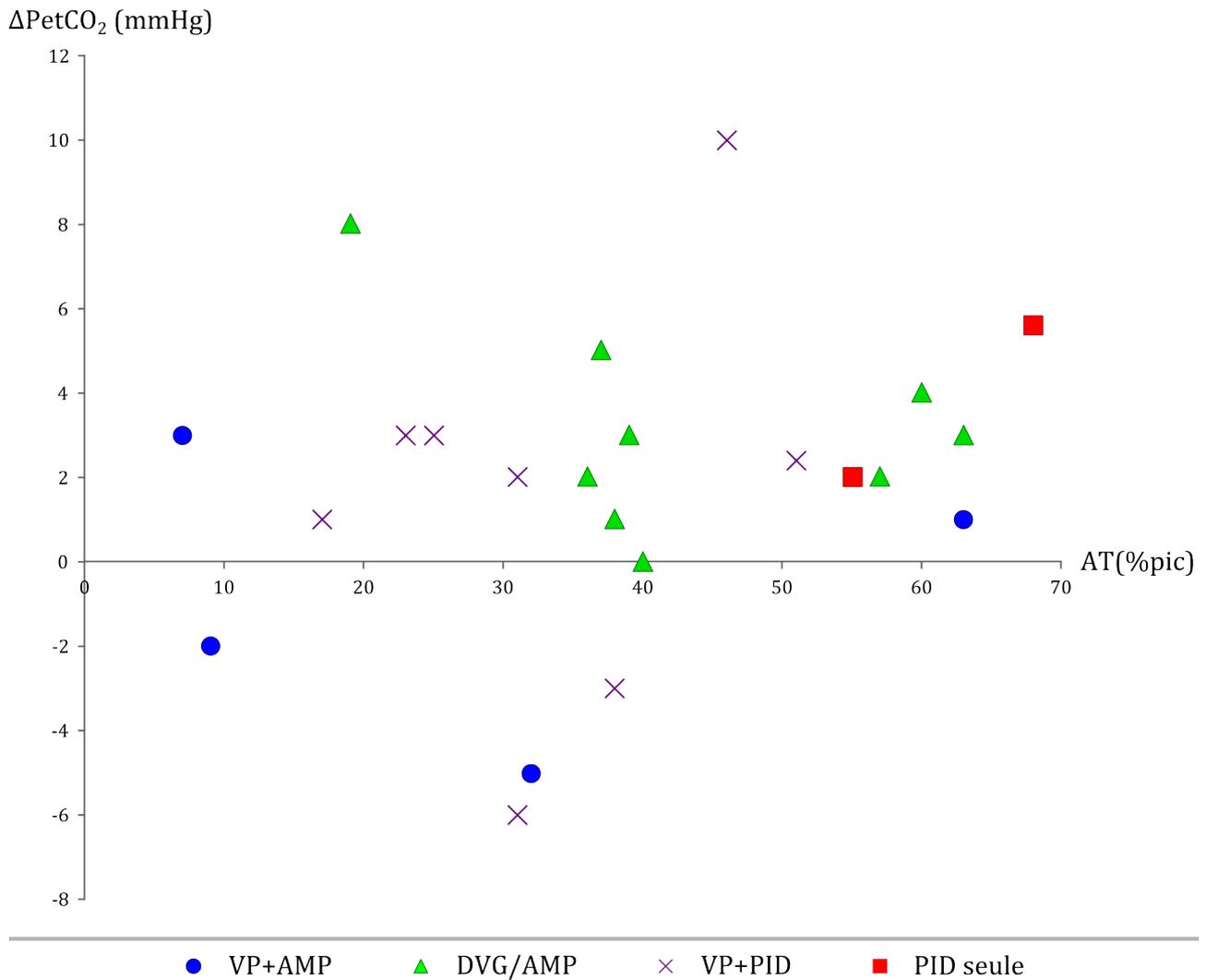
Diagnostic de DVG

		ETT	
		oui	non
EFX	oui	3	1*
	non	0	23

* sous-décalage du segment ST à l'effort (monitoring ECG)

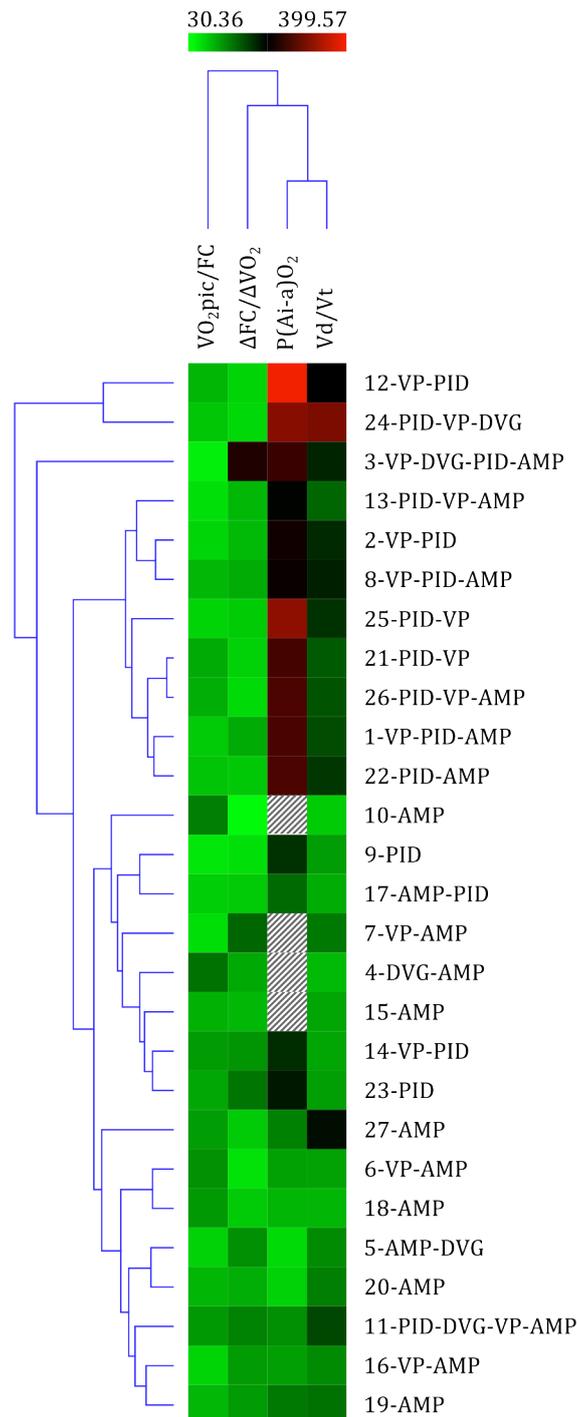
Annexe 5.

Classement des hypothèses diagnostiques : différentiel de PetCO_2 (ΔPetCO_2) en fonction du VE/VCO_2 au SV1.



$Q(\text{SV1})$: exprimé en pourcentage de la puissance au pic

$\Delta\text{PetCO}_2 = \text{PetCO}_2(\text{SV1}) - \text{PetCO}_2(\text{repos})$

Annexe 6.**Heatmap avec clustering hiérarchique.**

Les numéros correspondent à l'identification de chaque patient. VP, PID, DVG et AMP correspondent aux diagnostics retenus par le clinicien. Graphiquement, on identifie $P(Ai-a)O_2$ et secondairement Vd/Vt comme les attributs permettant de classer notre population. L'association est la plus forte pour la PID et la VP. Les cases hachurées représentent les données manquantes (dont l'analyse tient compte).

Annexe 7.

Aide à l'interprétation de l'EFX à partir des principaux paramètres.

Adapté d'après [4].

Paramètre	Insuffisance cardiaque	BPCO	PID	Vasculopathie pulmonaire	Déconditionnement
VO ₂ pic	↓	↓	↓	↓	↓
SV1	↓	N ou ↓	N ou ↓	↓	N ou ↓
FC pic	Variable	↓ N (si léger)	↓	N Discrètement ↓	N Discrètement ↓
Pouls O ₂	↓	N ou ↓	N ou ↓	↓	↓
Ve/MVV	N ou ↓	↑	N ou ↑	N	N
Ve/VCO ₂ à SV1	↑	↑	↑	↑	N
Vd/Vt	↑	↑	↑	↑	N
PaO ₂	N	Variable	↓	↓	N
P(Ai-a)O ₂ au pic	N	Variable Souvent ↑	↑	↑	N

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

PID : pneumopathie interstitielle diffuse

N : normal

↓ : abaissé

↑ : augmenté

Annexe 8.**Evaluation du risque d'hypertension artérielle pulmonaire (avis d'experts, recommandations 2015 de l'ESC/ERS pour le diagnostic et le traitement de l'hypertension pulmonaire)**

Facteur pronostique mortalité estimée à 1 an	Risque intermédiaire < 5%	Risque intermédiaire 5-10%	Risque élevé > 10%
Signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	Absents	Absents	Présents
Progression des symptômes	Non	Lente	Rapide
Classe fonctionnelle OMS	I ou II	III	IV
Syncope	Non	Occasionnel	Répétitif
TM6	> 440 m	165-440 m	< 165 m
EFX	VO _{2pic} > 15 mL/mn/kg (> 65% th.) VE/VCO ₂ < 36	VO _{2pic} 11-15 mL/mn/kg (35-65% th.) VE/VCO ₂ 36-44,9	VO _{2pic} < 11 mL/mn/kg (35-65% th.) VE/VCO ₂ ≥ 45
Examens morphologiques (ETT, IRM)	Surface OD < 18 cm ² Pas d'épanchement péricardique	Surface OD 18-26 cm ² Epanchement péricardique absent ou minime	Surface OD > 26 cm ² Epanchement péricardique
Hémodynamique	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 L/mn/m ² SvO ₂ > 65%	POD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 L/mn/m ² SvO ₂ 60-65%	POD > 14 mmHg IC < 2,0 L/mn/m ² SvO ₂ < 60%

TM6 : test de marche de 6 minutes

OD : oreillette droite

POD : pression oreillette droite

IC : indice cardiaque

SvO₂ : saturation veineuse en oxygène

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.