

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 132

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de radiodiagnostic et imagerie médicale

par

monsieur Pierre-Yves LE FLOCH
né le 28 Juillet 1986 à Courbevoie

Présentée et soutenue publiquement le 5 octobre 2016

<p>EVALUATION DU TRANSFERT ALVÉOLO-CAPILLAIRE CO/NO DANS LA SARCOÏDOSE : ANALYSE STRUCTURE-FONCTION PAR RAPPORT AUX DONNÉES DU SCANNER THORACIQUE ET DE L'ÉCHOGRAPHIE CARDIAQUE</p>
--

Président : Monsieur le Professeur Éric FRAMPAS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Arnaud CHAMBELLAN

Membres du jury : Monsieur le Professeur Christian AGARD,
monsieur le Docteur Pierre-Paul ARRIGONI, monsieur le
Professeur François-Xavier BLANC

ABREVIATIONS

Ao	Aorte
AP	Artère pulmonaire
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CD	Cluster of Differentiation
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CO	Monoxyde de carbone
CPT	Capacité pulmonaire totale
CVL	Capacité vitale lente
CVmax	Capacité vitale maximale
DLCO (ou TLCO)	Facteur de transfert du CO
DLCO _c	DLCO corrigée du taux d'hémoglobine
DLCO _{SD}	DLCO en diffusion simple
DLCO _{DD}	DLCO en double diffusion
DLNO (ou TLNO)	Facteur de transfert du NO
Dm	Conductance membranaire
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ETT	Echographie trans-thoracique
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
GR	Globule rouge
Hb	Hémoglobine
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
Ig	Immunoglobuline
IMC	Indice de masse corporelle
KCO	Coefficient de transfert du CO
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
NO	Monoxyde d'azote
Nt-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptid
OD	Oreillette droite
PACS	Picture Archiving et Communication System
PAP	Pression artérielle pulmonaire
PO ₂	Pression partielle en oxygène
TDM	Tomodensitométrie
TNF α	Tumor Necrosis Factor α
VA	Volume alvéolaire
V _c	Volume capillaire pulmonaire
VD	Ventricule droit
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VIT	Vitesse du flux d'insuffisance tricuspide
VR	Volume résiduel

SOMMAIRE

<u>I. Introduction</u>	4
<u>II. Rappels</u>	5
<u>II.1. Epidémiologie</u>	5
<u>II.2. Pathogénie</u>	5
II.2.a. Etiologie.....	5
II.2.b. Réponse inflammatoire et formation du granulome.....	6
II.2.c. Génétique.....	6
<u>II.3. Diagnostic</u>	7
II.3.a. Atteinte pulmonaire.....	7
II.3.b. Autres atteintes.....	7
<u>II.4 Grands principes de traitement</u>	8
<u>III. Atteintes thoraciques au cours de la sarcoïdose</u>	9
<u>III.1. Atteinte parenchymateuse</u>	9
III.1.a. Présentation clinique.....	9
III.1.b. Radiographie thoracique.....	9
III.1.c. Tomodensitométrie thoracique.....	10
III.1.d. Explorations fonctionnelles respiratoires.....	12
III.1.e. Autres examens complémentaires.....	13
<u>III.2. Atteinte vasculaire</u>	13
III.2.a. Physiopathologie.....	13
III.2.b. Présentation clinique.....	14
III.2.c. Tomodensitométrie thoracique.....	14
III.2.d. Echographie cardiaque trans-thoracique.....	14
III.2.e. Autres examens complémentaires.....	15
III.2.f. Pronostic et traitement.....	15
<u>IV. Evaluation du volume capillaire et de l'atteinte membranaire pulmonaire</u>	16
<u>IV.1. Approche théorique et modélisation</u>	16
<u>IV.2. Technique de diffusion simple en FiO₂ variable</u>	18
<u>IV.3. Technique de double diffusion CO/NO</u>	18
<u>V. Etude de la double diffusion CO/NO au sein d'une cohorte de patients atteints de sarcoïdose</u> ...	21
<u>V.1. Objectifs de l'étude</u>	21
<u>V.2. Matériels et méthodes</u>	21
V.2.a. Patients et données cliniques.....	21
V.2.b. Tomodensitométrie thoracique.....	22
V.2.c. Epreuves fonctionnelles respiratoires.....	23
V.2.d. Echographie cardiaque trans-thoracique.....	24
V.2.e. Recueil des données et aspect réglementaire.....	24
V.2.f. Analyse statistique.....	24
<u>V.3. Résultats</u>	25
V.3.a. Patients.....	25
V.3.b. Analyse structure-fonction : le compartiment interstitiel.....	26
V.3.c. Analyse structure-fonction : le compartiment vasculaire.....	28
V.3.d. Autres relations d'intérêt.....	30
<u>V.4. Discussion</u>	31
<u>VI. Conclusion</u>	36

I. Introduction

La sarcoïdose (maladie de Besnier-Boeck-Schaumann) est une maladie granulomateuse systémique de cause inconnue à l'heure actuelle, affectant de façon préférentielle les poumons et le système lymphatique (chez plus de 90 % des patients). L'expression phénotypique clinique, l'évolution et le pronostic de la maladie sont très variables. Le diagnostic de sarcoïdose est basé sur une combinaison d'arguments cliniques et radiologiques, la mise en évidence en anatomopathologie de granulome sans nécrose caséuse, ainsi que sur l'exclusion des autres pathologies granulomateuses.

L'atteinte multi viscérale est caractéristique de la sarcoïdose, mais le pronostic des patients est intimement lié à l'existence (ou non) d'une atteinte pulmonaire, et ses complications à type de fibrose pulmonaire et d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Il est donc primordial de pouvoir dépister précocement ces patients, ainsi que d'évaluer leur fonction pulmonaire au cours du temps, pour pouvoir organiser une prise en charge thérapeutique adaptée, et éviter l'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique et l'HTAP, qui sont des complications responsables de la morbi-mortalité de ces patients.

Le dépistage des complications pulmonaires est assuré par les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) avec notamment la mesure de la diffusion du CO. L'objectif de cette étude est de préciser l'intérêt de la double diffusion pour évaluer l'atteinte interstitielle et vasculaire pulmonaire chez les patients atteints de sarcoïdose, en confrontation aux données du scanner et de l'échographie cardiaque.

II. Rappels

II.1. Epidémiologie

La sarcoïdose est une pathologie mondiale, avec une prévalence variant de 4,7 à 64 cas pour 100 000 habitants, et une incidence variant de 1 à 35,5 pour 100 000 habitants et par an (données de l'année 2013). La prévalence et l'incidence varient selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique et/ou géographique, avec des pics de fréquence en Europe du Nord et dans la population afro-américaine. Le sex-ratio homme/femme est de 1,75/1,20, et la majorité des personnes atteintes ont un âge compris entre 25 et 45 ans (la sarcoïdose étant une pathologie rare avant 15 ans et au-delà de 70 ans) [1] [2].

II.2. Pathogénie

II.2.a. Etiologie

La sarcoïdose est toujours à l'heure actuelle une pathologie de cause inconnue. A l'instar d'autres maladies granulomateuses (la béryllose par exemple), la plupart des études suggèrent qu'une susceptibilité génétique, associée à des facteurs environnementaux déclencheurs, contribue au développement de la maladie.

Sur le plan immunologique, la sarcoïdose se caractérise par une réponse immunitaire disproportionnée à certains antigènes, qui restent non identifiés à ce jour. Le caractère hétérogène des manifestations cliniques de la sarcoïdose suggère un rôle joué par des antigènes microbiens dans le déclenchement ou l'amplification de la réponse inflammatoire [3].

De nombreux progrès ont été réalisés dans la connaissance étiologique de la sarcoïdose grâce à l'étude ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis), avec la mise en évidence de facteurs de risque (emplois agricoles, utilisation de pesticides) et de facteurs protecteurs (tabagisme, allergies respiratoires) [4].

La persistance d'antigènes bactériens entraîne la formation progressive du granulome, en lien avec la réponse immunitaire excessive liée aux stimulations répétées existant entre cellules macrophagiques et cellules T [5].

II.2.b. Réponse inflammatoire et formation du granulome

La réponse inflammatoire excessive à l'agression bactérienne semble avoir un rôle prépondérant dans la genèse de la maladie. Au niveau pulmonaire, elle se traduit par une alvéolite lymphocytaire et macrophagique, avec accumulation de lymphocytes T4 et de macrophages activés.

Il est maintenant admis que la formation des granulomes sans nécrose caséuse entraîne la rétention de fragments antigéniques, qui ne sont ainsi jamais totalement dégradés. La persistance de ces fragments antigéniques entraîne la persistance d'une réaction inflammatoire chronique, expliquant la persistance voire l'aggravation de la maladie chez certains patients [6] [7]

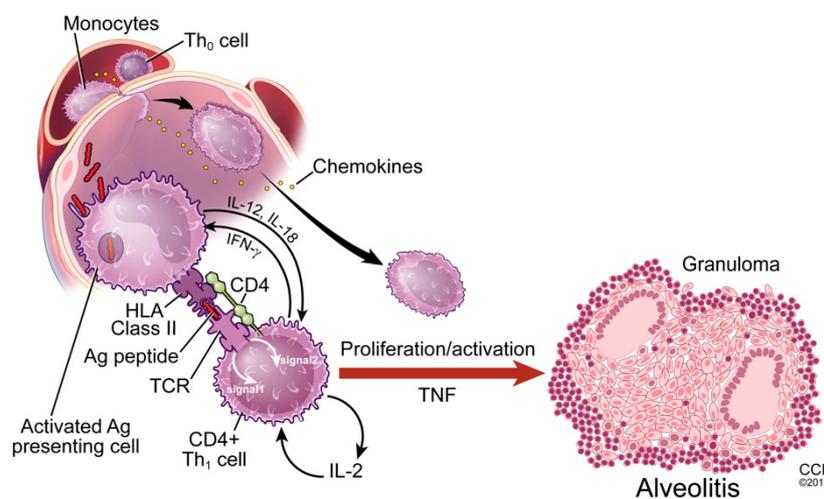


Figure 1 : Réponse inflammatoire au cours de la sarcoïdose (d'après Baughman et al., AJRCCM, Vol 183, 2011)

II.2.c. Génétique

La survenue des événements immunologiques présentés en amont dépend d'un terrain génétique prédisposant. L'héritabilité de la sarcoïdose est estimée à 66 %, la maladie s'observant plus fréquemment chez les jumeaux homozygotes que dizygotes [8].

II.3. Diagnostic

La sarcoïdose est une pathologie granulomateuse systémique atteignant préférentiellement les poumons et le système lymphatique, mais pouvant atteindre la quasi-totalité des organes du corps humain.

Bien qu'il soit souvent proclamé que les critères diagnostiques de sarcoïdose sont bien établis, la réalité est que celui-ci n'est pas toujours aisé à obtenir de façon certaine. Le diagnostic de sarcoïdose est fondé sur un faisceau d'arguments avec notamment la combinaison de 3 critères qui sont :

- **La présentation clinique et radiologique caractéristique**
- **La mise en évidence en histologie de granulome sans nécrose caséuse (lésion non spécifique)**
- **L'exclusion des diagnostics différentiels, notamment granulomateux**

Le poids relatif de ces 3 critères est variable selon la présentation de la maladie, avec dans certains cas une présentation clinique pathognomonique comme dans le cadre du syndrome de Lofgren ou du syndrome d'Heerfordt, ou devant une présentation radiologique très évocatrice, notamment en cas de présence d'adénomégalias hilaires bilatérales chez un patient asymptomatique [9].

Dans d'autres cas plus équivoques, une preuve histologique sera nécessaire pour établir un diagnostic de certitude, tout en sachant que la présence isolée de granulomes n'est pas suffisante : le diagnostic sera posé en cas de mise en évidence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse, tout en excluant les autres granulomatoses (notamment tuberculose, syndrome de Blau, granulomatoses idiopathiques). Une atteinte systémique de la maladie est un argument en faveur de la sarcoïdose [10].

II.3.a. Atteinte pulmonaire

Les aspects cliniques, diagnostiques ainsi que les modalités de traitement et de suivi seront exposés et détaillés dans la section correspondante (« Atteintes thoraciques au cours de la sarcoïdose »).

II.3.b. Autres atteintes

De par son caractère systémique, la sarcoïdose peut atteindre potentiellement l'ensemble des organes, notamment la sphère cutanée, lymphatique périphérique (adénopathies), oculaire, hépatosplénique, et dans des formes plus graves on retrouve des atteintes rénales (insuffisance rénale,

néphrocalcinose), neurologiques (méningite, hypopituitarisme) ou cardiaques (BAV, bloc de branche, myopéricardite)

II.4 Grands principes de traitement

Il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement curateur de la sarcoïdose, mais le traitement va influencer sur le processus granulomateux et ses conséquences cliniques. Le mécanisme d'action des thérapeutiques employées est mal connu, la plupart ciblant l'action du TNF α [11].

Il n'existe pas de consensus international concernant la population à traiter, ou les modalités et durée de traitement. On considère qu'entre 20 et 70 % des patients vont nécessiter un traitement systémique. La décision de traiter sera prise en fonction du risque vital pour le patient, et du risque de dysfonction majeure d'organes : par exemple, une atteinte cardiaque, rénale ou neurologique, une atteinte oculaire résistante à un traitement local, ou une hypercalcémie symptomatique.

Le traitement de base repose sur la corticothérapie systémique. Il n'existe pas de consensus concernant la dose et la durée du traitement. Une durée totale de traitement de 12 mois est communément admise [12].

Du fait des effets à long terme de la corticothérapie systémique, d'autres molécules ont été utilisées dans le traitement de la sarcoïdose (dans une logique d'épargne cortisonique ou en cas de maladie cortico-résistante), comme les antipaludéens (hydroxychloroquine), les tétracyclines, les médicaments cytotoxiques (méthotrexate, azathioprine, leflunomide, cyclophosphamide, mycophénolate mofetil) ou immunomodulateurs (thalidomide, anti-TNF α).

III. Atteintes thoraciques au cours de la sarcoïdose

III.1. Atteinte parenchymateuse

III.1.a. Présentation clinique

Le symptôme le plus fréquent de l'atteinte pulmonaire de la sarcoïdose est une toux persistante non fébrile. La dyspnée est rare à la phase précoce de la maladie, plus fréquente chez les patients présentant une atteinte chronique. L'auscultation pulmonaire est le plus souvent normale à la phase initiale alors qu'elle peut retrouver des crépitations « velcro » à la phase chronique, témoignant de la fibrose pulmonaire. L'hémoptysie est rare.

III.1.b. Radiographie thoracique

Anormale à la phase initiale dans 90 % des cas, elle met le plus souvent en évidence un élargissement hilair en lien avec adénomégalies bilatérales, classiquement symétriques et non compressives. La radiographie peut également mettre en évidence des opacités (communément dénommées « infiltrats ») des deux champs pulmonaires, de type réticulo-nodulaire, atteignant préférentiellement les zones moyennes et supérieures des champs pulmonaires [13].

En cas d'atteinte chronique, la radiographie met en évidence des stigmates de fibrose pulmonaire à type de distorsion architecturale, perte de volume des lobes supérieurs, opacités linéaires, bronchectasies par traction, rayon de miel, ou de masses rétractiles [14].

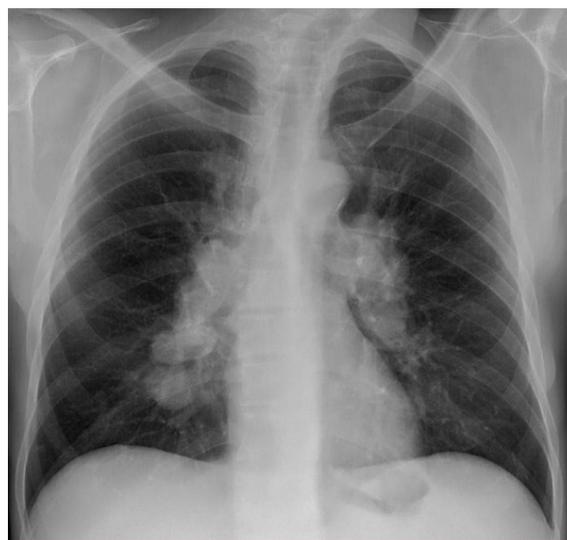


Figure 2 : Adénomégalies hilaires bilatérales



Figure 3 : Réticulations et bronchectasies par traction

III.1.c. Tomodensitométrie thoracique

Selon les recommandations conjointes de l’American Thoracic Society / European Respiratory Society / World Association of Sarcoidosis and Other granulomatous disorders [1], le scanner thoracique est recommandé en cas de présentation clinique et/ou radiologique atypique, en cas de suspicion clinique de sarcoïdose avec radiographie thoracique normale, et pour la recherche de complications pulmonaires. De plus le scanner peut améliorer un ciblage avant fibroscopie bronchique +/- biopsies, ou avant médiastinoscopie. Enfin, le scanner est utile à la différenciation entre lésions inflammatoires actives et lésions de fibrose séquellaire, avec un impact sur la décision thérapeutique.

Les adénomégalies hilaires et médiastinales bilatérales sont bien retrouvées en TDM, avec classiquement une atteinte symétrique, non compressive, non ou peu nécrotique (macroscopiquement). Des calcifications ganglionnaires sont retrouvées dans 20 % des cas à la phase initiale, et jusqu’à 44 % des cas à 4 ans de suivi [15].

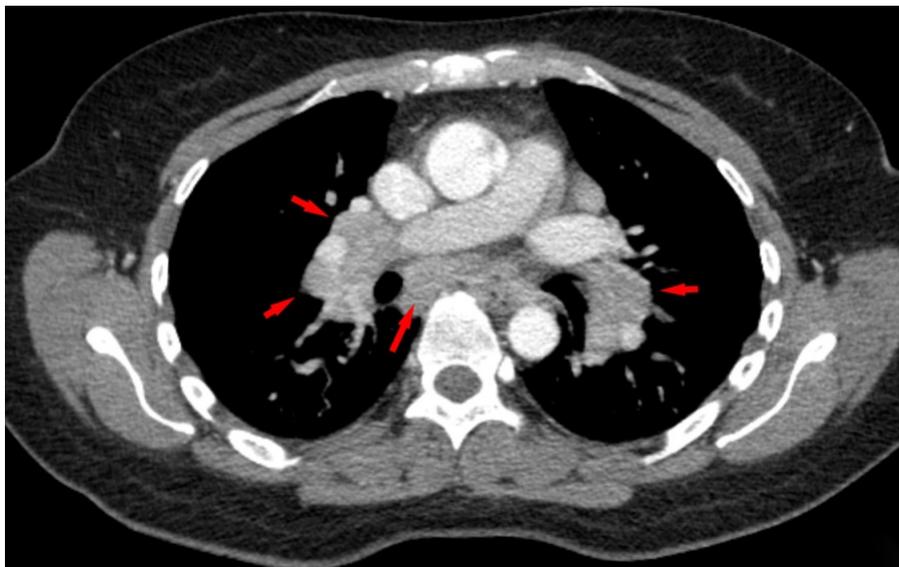


Figure 4 : TDM thoracique injectée en fenêtre médiastinale : adénomégalies médiastino-hilaires bilatérales

Les micronodules pulmonaires correspondent à des agrégats de granulomes. Présents chez 80 à 100 % des patients, ils sont de petite taille (< 10 mm), et présentent une distribution péri-lymphatique à l'échelle du lobule pulmonaire. Ils sont plus abondants dans les secteurs postérieurs des lobes moyen et supérieurs, et leur distribution péri-lymphatique et sous-pleurale peut aboutir à un aspect de scissure « perlée ».

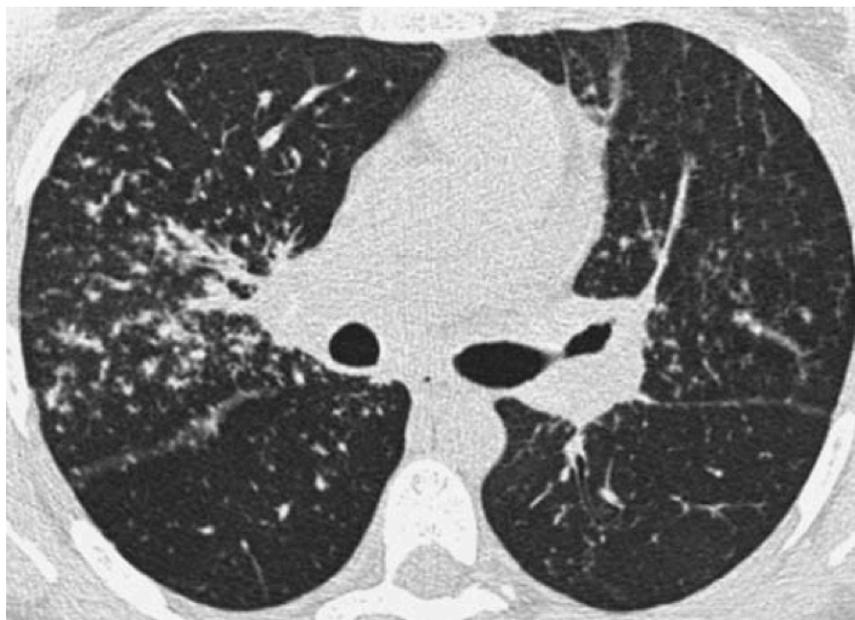


Figure 5 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse : micronodules périlymphatiques des deux lobes supérieurs et aspect de scissure « perlée »

On peut également observer des nodules voire des masses pulmonaires par coalescence de micronodules, avec l'introduction récente des concepts de « galaxie » (confluence de micronodules formant une masse entourée de micronodules satellites) et de « cluster » (regroupement de micronodules sans confluence). Malgré tout, la présence de multiples nodules ou masse, ou la présence de masses excavées, est atypique dans la sarcoïdose, et doit faire discuter un diagnostic différentiel.

Les lésions précédemment décrites correspondent à des lésions « actives ». A un stade avancé de l'atteinte pulmonaire, la fibrose pulmonaire peut se manifester par une distorsion architecturale avec attraction hilare et scissurale, des bronchectasies par traction, une perte de volume des lobes supérieurs, des masses de fibrose péri-hilaires. Avec la progression de la fibrose peuvent apparaître des lésions en « rayon de miel ».[16].

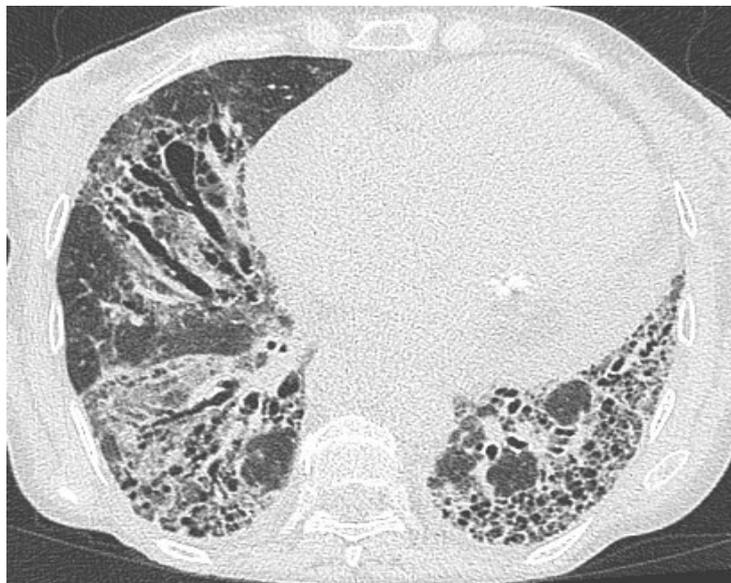


Figure 6 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse : fibrose pulmonaire avec bronchectasies par traction et « rayon de miel » des bases pulmonaires

L'atteinte des voies aériennes peut se manifester par un épaississement ou des sténoses bronchiques (en lien avec la présence de granulomes au sein de la muqueuse bronchique), des bronchectasies par traction avec distorsion bronchique, voire un trappage expiratoire. L'atteinte pleurale est rare dans la sarcoïdose [17].

III.1.d. Explorations fonctionnelles respiratoires

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) mettent en évidence en cas d'atteinte parenchymateuse pulmonaire un syndrome restrictif avec diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT), associée à une diminution des autres indices de débit et de volume (CVmax, VEMS...) en proportion. Chez certains patients, ce syndrome restrictif n'est pas « pur », mais associé à une part obstructive (VEMS/CVF < 70 %). Dans ce cas le VEMS est proportionnellement plus diminué que la CPT [27]. L'hypoxémie d'effort puis de repos se traduit par une altération de la diffusion du monoxyde de carbone (CO) avec diminution du DLCO [18].

III.1.e. Autres examens complémentaires

La fibroscopie bronchique permet la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA), qui révèle une hypercellularité à prédominance lymphocytaire CD4, avec majoration du ratio CD4/CD8. Cet examen permet également la réalisation de biopsies bronchiques ou transbronchiques pour obtenir une preuve histologique du granulome [19], voire la réalisation de biopsies ganglionnaires médiastinales guidées par échographie endobronchique. En cas de négativité, la biopsie ganglionnaire chirurgicale par médiastinoscopie peut être utile.

III.2. Atteinte vasculaire

III.2.a. Physiopathologie

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) touche environ 5 % des patients atteints de sarcoïdose, mais ce chiffre est extrêmement variable selon les stades de la maladie [21]. Elle se définit par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg au repos, ou supérieure à 30 mmHg à l'effort.

Cette atteinte est traditionnellement attribuée à une destruction du lit capillaire distal par les phénomènes fibrosants et/ou résultant de l'hypoxémie chronique. D'autres mécanismes peuvent entrer en ligne de compte, comme la compression des artères pulmonaires par des adénomégalies ou une fibrose médiastinale, un engainement granulomateux ou fibrosant des structures vasculaires pouvant simuler une maladie veino-occlusive pulmonaire, ainsi que la vasoconstriction en lien avec des substances vasoactives [20]. L'inflammation et le stress oxydatif participent également à cette atteinte vasculaire, par le biais d'une dysfonction endothéliale artérielle pulmonaire [6].

III.2.b. Présentation clinique

L'HTAP se manifeste par une dyspnée progressive, à l'effort puis plus tardivement au repos. Une asthénie, non spécifique, est également associée. Les signes cliniques de gravité, en lien avec une atteinte chronique peuvent se présenter sous forme de signes d'insuffisance cardiaque droite, de douleurs thoraciques (en lien avec une atteinte ischémique du ventricule droit), de lipothymies et syncopes, d'hémoptysie, voire de dysphonie en lien avec une compression récurrentielle gauche par l'artère pulmonaire dilatée (syndrome d'Ortner).

III.2.c. Tomodensitométrie thoracique

La tomodensitométrie thoracique avec ou sans injection de produit de contraste peut mettre en évidence des signes indirects en faveur d'une HTAP : diamètre du tronc de l'artère pulmonaire > 30 mm, ou $>$ au diamètre de l'aorte ascendante, mais ce signe est peu reproductif.

La tomodensitométrie thoracique ne permet pas, en général, la distinction entre un mécanisme causal pré- ou post-capillaire à l'HTAP. Malgré tout, le scanner peut mettre en évidence un mécanisme sous-jacent à type de compression vasculaire, ou en faveur d'une maladie veino-occlusive, se manifestant par des épaissements septaux extensifs et des opacités en verre dépoli [22].

Enfin, la tomodensitométrie thoracique peut permettre d'écartier une origine thrombo-embolique à l'HTAP, mécanisme également associé à la sarcoïdose.

III.2.d. Echographie cardiaque trans-thoracique

L'examen de référence pour le dépistage de l'HTAP reste l'échographie cardiaque trans-thoracique (ETT). L'algorithme de calcul tient compte de la vitesse maximale de la fuite tricuspidiennne (VIT) pour calculer le gradient entre oreillette droite (OD) et ventricule droit (VD), selon la formule de Bernouilli. La pression artérielle pulmonaire systolique peut alors être estimée en tenant compte de la pression atriale droite [23]. Une VIT supérieure à 3 m/s (soit une PAPS estimée > 40 mmHg) est suspecte d'HTAP, et un cathétérisme cardiaque de confirmation doit alors être réalisé.

Le cathétérisme cardiaque droit permet de confirmer une HTAP en mesurant la PAPm (> 25 mmHg au repos en cas d'HTAP), et retrouve une pression capillaire pulmonaire bloquée < 15 mmHg (traduisant l'HTAP pré-capillaire). Cet examen permet également une analyse pronostique, par l'étude de l'index cardiaque, de la pression auriculaire droite, des résistances vasculaires pulmonaires ainsi que de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé [24]. Le cathétérisme cardiaque droit

permet également d'éliminer les cas d'HTAP d'origine post-capillaire, notamment en lien avec une dysfonction ventriculaire gauche.

II.2.e. Autres examens complémentaires

Le test de marche de 6 minutes avec mesure de la saturation en oxygène et estimation de la dyspnée par l'indice de Borg permet d'évaluer la capacité fonctionnelle cardio-pulmonaire lors d'un effort sous-maximal.

Le dosage sérique du NT-proBNP semble être un marqueur d'intérêt dans le dépistage de l'HTAP, notamment en tant que facteur pronostique, un taux élevé étant associé à un taux de survie moindre.

Les EFR peuvent également servir d'outil de dépistage de l'HTAP : un TLCO abaissé (< 60 %) en l'absence de réduction significative des volumes pulmonaires (CVF > 75 %) est suspect d'HTAP, tout comme une élévation du rapport CVF/TLCO > 1,8 [25].

II.2.f. Pronostic et traitement

Le pronostic de l'HTAP, toutes causes confondues, est redoutable, avec une médiane de survie à 3 ans en l'absence de traitement. Depuis plusieurs années sont apparus des traitements vasodilatateurs pulmonaires spécifiques qui, s'ils ne sont pas curatifs de l'HTAP, permettent parfois de bloquer son évolution, sans toutefois modifier de façon spectaculaire le pronostic de l'HTAP en tant que telle [26].

L'oxygénothérapie sera nécessaire chez les patients présentant une hypoxie au repos (inférieure à 60 mmHg) ou à l'effort. La prise de diurétiques peut être bénéfique chez les patients présentant des symptômes en lien avec l'insuffisance cardiaque.

L'utilisation d'inhibiteurs calciques peut être proposée chez les patients présentant une HTAP répondant au test au NO.

Il existe enfin des traitements spécifiques de l'HTAP mis plus récemment sur le marché : prostacyclines, analogues de la prostacycline, antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5...

IV. Evaluation du volume capillaire et de l'atteinte membranaire pulmonaire

IV.1. Approche théorique et modélisation

Le poumon étant l'organe de la respiration externe, il assure l'échange d'O₂ et de CO₂ entre l'air environnant et le milieu sanguin. Le transfert des gaz inhalés comprend plusieurs étapes successives :

- **Transfert du gaz dans les voies aériennes par ventilation**
- **Diffusion du gaz dans les canaux alvéolaires, sacs alvéolaires et alvéoles pulmonaires.**
- **Transfert du gaz par diffusion de l'alvéole pulmonaire jusqu'au plasma capillaire puis au sein des globules rouges**
- **Liaison à l'hémoglobine par réaction chimique.**

L'atteinte pulmonaire de la sarcoïdose peut entraîner une altération dans la diffusion des gaz inhalés.

Le transfert d'un gaz (CO, NO ou O₂) de l'alvéole pulmonaire au globule rouge circulant se fait au travers de plusieurs éléments histologiques successifs :

- **La membrane alvéolo-capillaire, comprenant l'épithélium respiratoire, la membrane basale et l'endothélium vasculaire**
- **Le plasma**
- **La membrane du globule rouge**

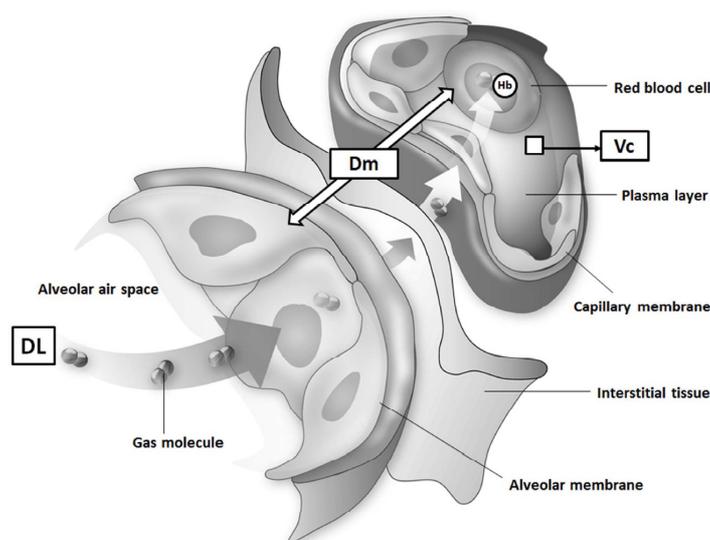


Figure 7 : Structure de la membrane alvéolo-capillaire. (DL : débit de gaz passant la membrane pour une différence de pression unitaire entre l'alvéole et le capillaire. Dm : conductance membranaire. Vc : volume capillaire). D'après Martinot et al.

Ces 3 éléments correspondent à des résistances en série (R_m), dont l'ensemble est dénommé facteur membranaire, exprimé sous forme de conductance membranaire (D_m), c'est-à-dire d'un débit de gaz (ici le CO) traversant la membrane pour une différence de pression unitaire. L'ordre de grandeur de D_{mCO} est de 30 à 50 mL/mn pour 1 mmHg de différence de pression [28].

Après la traversée de la membrane du globule rouge, le CO rencontre une molécule d'hémoglobine avec laquelle il réagit à une vitesse connue. Cette réactivité est exprimée sous forme de conductance pour ce gaz (θ_{CO}), celle-ci ayant été mesurée en fonction de la PO_2 par différents auteurs dans des conditions variées. La valeur classiquement acceptée, quoique discutable car obtenue dans des conditions extra-physiologiques, est celle de F.J. Roughton et R.E. Forster [29].

La mesure du TLCO (facteur de transfert pulmonaire du CO) est un examen de routine en EFR, dans le cadre du dépistage et/ou du suivi des pathologies pulmonaires. Il s'agit d'un test global de la fonction d'échangeur respiratoire du poumon qui tient compte de multiples variables : facteur membranaire pulmonaire (D_m), volume capillaire pulmonaire (V_c), distension alvéolaire (qui ralentit la diffusion du CO en phase gazeuse), hétérogénéité des distributions de la perfusion et de la ventilation, cette liste n'étant pas limitative.

Il s'agit d'un test non spécifique de la fonction du poumon profond, qui permet d'évaluer les propriétés d'échanges gazeux du poumon. En raison de la facilité de dissociation de l' O_2 , le monoxyde de carbone (CO), ayant une plus grande affinité pour l'hémoglobine, lui est préféré dans la mesure du facteur de transfert, d'où la dénomination TLCO (ou DLCO pour les anglo-saxons).

La vitesse de diffusion du CO dans les poumons est le produit de la pression partielle alvéolaire en CO excédant la contre-pression existante dans le sang et d'une constante de diffusion. Ainsi la captation pulmonaire du CO (coefficient de transfert du monoxyde de carbone : KCO) est mesurée, par une méthode en apnée, comme étant la baisse de la concentration alvéolaire de CO par unité de temps et de pression motrice de CO (différence P alvéolaire – sang : PA, CO) : $KCO = \Delta[CO]/\Delta t/PA, CO$ [30]

Lorsque KCO est multiplié par le volume de gaz accessible au CO (volume alvéolaire VA), on obtient la capacité de diffusion pulmonaire totale du CO par unité de temps et par unité de pression motrice dénommée « facteur de transfert pulmonaire du CO » (TLCO) en Europe et « capacité de diffusion pulmonaire du CO » (DLCO) en Amérique du Nord. Le premier terme est plus précis mais a été abandonné au profit du second, plus simple. On note donc que DLCO n'est pas mesuré, mais calculé à partir de deux grandeurs mesurées, KCO et VA.

Le débit de CO transféré dans les globules rouges dépend de la quantité d'hémoglobine dans ces derniers, donc de la concentration en hémoglobine et du volume capillaire pulmonaire (V_c). Pour

une concentration normale en hémoglobine, la conductance totale pour l'hémoglobine est $\theta_{CO} \times V_c$. La résistance de la membrane au passage du CO et la résistance à sa fixation sur l'hémoglobine (RHb) sont en série et donc s'ajoutent [31]. La résistance globale R_t est donc $R_m + RH_b$.

La conductance (correspondant à la DLCO) étant l'inverse de la résistance, R_t correspond à $(1/D_mCO) + (1/\theta_{CO} \times V_c)$.

Pour tenir compte de la concentration en hémoglobine du patient, l'équation devient :

$$R_t = 1/DLCO = (1/D_mCO) + [(1/\theta_{CO} \times V_c \times (Hb_{mes}/Hb_{ref}))]$$

où Hb_{mes} est la valeur mesurée chez le patient, et Hb_{ref} la valeur de référence pour laquelle les normes de valeur de θ_{CO} ont été établies (égale à 14,6 g/dL chez l'homme et 13.5 g/dL chez la femme).

IV.2. Technique de diffusion simple en FiO_2 variable

La méthode classique pour résoudre l'équation de F.J. Roughton et R.E. Forster, qui contient 2 inconnues, D_m et V_c , est d'obtenir deux valeurs de transfert du CO en modifiant la valeur de θ_{CO} . Plusieurs mesures sont faites : l'une à concentration d'oxygène ambiante, les autres à des pressions partielles d'oxygène variables [32]. L'estimation de la PO_2 capillaire avec cette méthode est impérative. L'inconvénient de cette technique est la nécessité de plusieurs mesures séparées qui modifient θ_{CO} , et peut être à l'origine de biais dans les calculs. La mesure en double diffusion CO/NO permet de s'affranchir de ces inconvénients.

IV.3. Technique de double diffusion CO/NO

On rappelle que le processus de diffusion d'un gaz est défini par le débit de celui-ci d'une région de haute concentration vers une région de basse concentration. La conductance membranaire (D_m) correspond à la quantité de gaz (en mL) pénétrant dans le sang en une minute pour une différence de pression partielle alvéolo-capillaire de 1 mmHg.

Le NO présente une réactivité très élevée avec l'hémoglobine, rendant la valeur de $1/\theta_{NO}$ négligeable. En somme, dès que le NO a franchi la membrane du globule rouge, il est capté instantanément par une molécule d'hémoglobine, quelle que soit la concentration d'hémoglobine. Il faut atteindre des concentrations en hémoglobine très basses pour que le transfert du NO dépende de la concentration en hémoglobine. La concentration de NO inspiré étant faible (40 ppm), il suffit en effet de peu de molécules d'hémoglobine pour que le transfert au globule rouge soit total. Le transfert du

NO est donc en pratique indépendant du volume capillaire, de la concentration en hémoglobine et du débit cardiaque. Il ne dépend que des propriétés de la membrane, d'où $DLNO = DmNO$ [33].

Le facteur déterminant pour le transfert du NO (DLNO) est donc la qualité de la membrane alvéolaire et non le capillaire pulmonaire. A l'inverse, le transfert du CO dépend à la fois de la composante capillaire pulmonaire et de la composante membranaire. La mesure simultanée du transfert de ces deux gaz permet, en théorie, de distinguer les composantes alvéolaires et capillaires pulmonaires.

La relation entre $DmNO$ et $DmCO$ est basée sur une loi physique simple, la loi de Graham : la diffusibilité d'un gaz est proportionnelle à sa solubilité, et inversement proportionnelle à la racine carrée de son poids moléculaire. Dans ces conditions, le NO apparaît approximativement deux fois plus diffusible que le CO, avec $DmCO = DmNO/1,97$.

Les valeurs de Dm et Vc sont alors calculées selon l'équation de Roughton et Forster :

$$1/DLCO = (1/DmCO) + 1/[\theta_{CO} \times Vc] \quad (\text{équation 1})$$

$$1/DLNO = (1/DmNO) + 1/[\theta_{NO} \times Vc] \quad (\text{équation 2})$$

En appliquant la loi de Graham :

$$1/DLNO = 1/[1,97.DmCO] + 1/[\theta_{NO} \times Vc] \quad (\text{équation 3})$$

Avec $k = \theta_{NO}/\theta_{CO}$, l'équation 3 devient :

$$1/DLNO = 1/[1,97.DmCO] + 1/[k.\theta_{CO}.Vc]$$

Avec $\theta_{CO} = 1,3 + 0,0041.P_{capO_2}$, P_{cap} étant fixé à 100 mmHg, d'où $\theta_{CO} = 1,37 \text{ mL}/\text{min}/\text{mmHg}$

Des équations précédentes (DLCO et DLNO étant les paramètres connus), on obtient les relations suivantes [34]:

$$Vc = [(1/\theta_{CO}).(1-1,97/k)]/[1/DLCO - 1,97/DLNO]$$

$$Dm = 0,51/[1/(k.\theta_{CO}.Vc) - 1/DLNO]$$

La mesure doit être faite dans le calme, sur une personne normalement hydratée. Vc change en effet notablement en fonction du débit cardiaque et de l'hydratation.

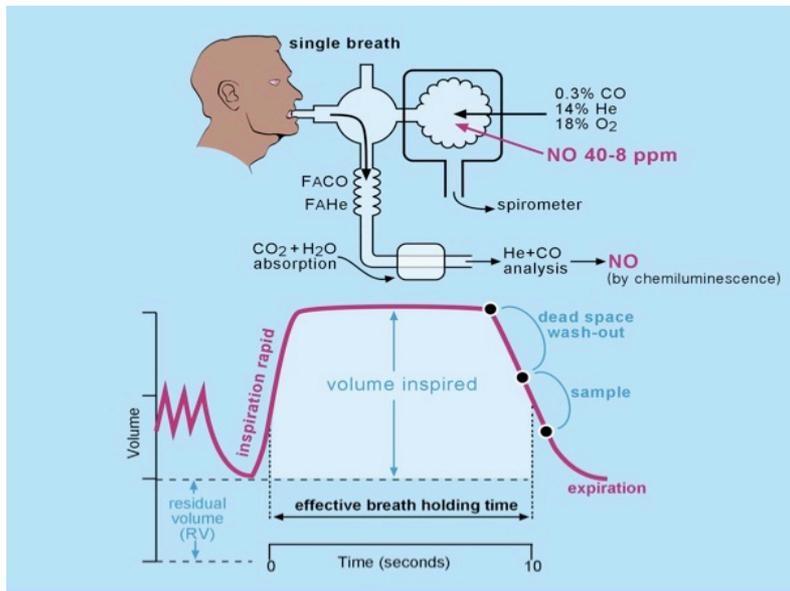


Figure 8 : Méthode de mesure de DLCO et DLNO (d'après Hughes et al., 2013)

Les paramètres tels que l'âge, la taille et le sexe sont pris en compte pour définir les valeurs prédites, afin de pouvoir effectuer des comparaisons inter-individuelles [35].

Ainsi l'obtention des valeurs Dm et Vc permet en théorie d'analyser de façon séparée l'atteinte membranaire (interstitielle) et vasculaire (en lien avec l'HTAP) dans les pathologies pulmonaires infiltratives.

V. Etude de la double diffusion CO/NO au sein d'une cohorte de patients atteints de sarcoïdose

V.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est de préciser l'intérêt de la double diffusion CO/NO par rapport à la simple diffusion pour évaluer l'atteinte interstitielle et vasculaire pulmonaire des patients atteints de sarcoïdose, en confrontation aux données du scanner et de l'échocardiographie. L'objectif secondaire est de préciser les paramètres EFR les mieux corrélés aux données du scanner thoracique dans la sarcoïdose.

V.2. Matériels et méthodes

V.2.a. Patients et données cliniques

Cette étude rétrospective monocentrique a été réalisée entre Avril 2009 et Novembre 2014 au sein du CHU de Nantes. Tous les patients atteints de sarcoïdose et pris en charge au CHU de Nantes bénéficient d'au moins une exploration fonctionnelle respiratoire : à partir de cette base de données ont été sélectionnés les patients ayant bénéficié d'EFR, d'une ETT et d'un scanner thoracique, en tenant compte d'un délai de 3 mois maximum entre la réalisation de ces examens, pour assurer une comparaison fiable.

Le diagnostic de sarcoïdose était porté sur un faisceau d'arguments associant un profil clinique compatible, un argument anatomopathologique évocateur bien que non spécifique avec la mise en évidence de granulome sans nécrose caséuse, un tableau radiologique et notamment tomodensitométrique évocateur, et l'exclusion des diagnostics différentiels (tuberculose, granulomatoses autres) ; ce diagnostic était posé par le service de Médecine Interne du CHU de Nantes. Ces différents patients étaient également suivis par les services de Pneumologie, Dermatologie et Ophtalmologie au sein du CHU de Nantes.

Les critères d'inclusion ont été : patient atteint de sarcoïdose, ayant bénéficié d'examens EFR, échocardiographique et tomodensitométrique thoracique, avec un délai maximum de 3 mois entre ces examens (pour le même patient).

Les critères d'exclusion ont été : âge inférieur à 18 ans, incapacité du patient à réaliser l'examen ou examen de mauvaise qualité, délai supérieur à 3 mois entre les examens EFR, TDM et échocardiographique, pathologie ou antécédent thoracique confondant (notamment néoplasique, cardiovasculaire, antécédent de radiothérapie, infection).

Les données cliniques (âge, IMC, sexe) et anamnestiques (tabagisme, traitement éventuel) ont été relevées pour chaque patient, ainsi que le taux d'hémoglobine, et la présence ou non d'une preuve anatomopathologique ou d'une exposition professionnelle.

V.2.b. Tomodensitométrie thoracique

Chaque patient inclus avait bénéficié d'une tomodensitométrie thoracique haute résolution (HR-CT), réalisée au CHU de Nantes sur scanner General Electric LightSpeed VCT® (GE, Fairfield, Connecticut, USA). Les images ont été acquises en coupes millimétriques, avec une modulation des constantes (kilovoltage et milliampérage) en fonction du poids du patient. Les images obtenues ont été relues par deux radiologues, un radiologue senior expérimenté en pathologie thoracique, et un radiologue junior, sans connaître les résultats de l'interprétation de l'autre lecteur. En cas de discordance, l'examen était relu par les deux radiologues pour trouver un consensus. Les scanners ont été interprétés sur console Carestream PACS (Carestream Health, version 11.0)

Les différentes lésions élémentaires retrouvées en TDM ont été décrites et évaluées suivant une grille de lecture inspirée par celle utilisée par le service de radiologie de l'hôpital Avicenne (Bobigny, Pr Brillet) pour l'étude des fibroses pulmonaires idiopathiques (FPI), et que nous avons adapté, en tenant compte des avancées récentes dans le domaine, pour l'étude des patients atteints de sarcoïdose.

La présence, l'étendue des différentes lésions ainsi que la présence (ou non) de lésions réversibles et irréversibles ont été relevées. Les lésions les plus pertinentes étaient gradées en 0 (absence), 1 (atteinte < 50 %) ou 2 (atteinte > 50 %) pour chaque lobe pulmonaire, permettant ainsi l'obtention d'un score total entre 0 et 12 pour chaque lésion élémentaire chez chaque patient. La lingula était considérée comme un lobe à part entière. La prédominance topographique des lésions, le type radiologique de fibrose ainsi que les rapports des diamètres artère pulmonaire/aorte et ventricule droit/ventricule gauche étaient relevés.

Les lésions parenchymateuses considérées comme réversibles étaient : micronodules, nodules, épaississements péri-broncho-vasculaires, condensations alvéolaires. Les lésions parenchymateuses considérées comme irréversibles étaient les distorsions bronchiques, les masses de fibrose, le rayon de miel ainsi que les lignes hilo-périphériques quand celles-ci étaient associées à d'autres lésions de fibrose.

La grille de cotation détaillée des scanners thoraciques est présentée en annexe à la fin de ce document.

Après lecture des scanners, les patients ont été séparés en 3 groupes (groupes « gravité ») selon l'absence d'atteinte parenchymateuse pulmonaire en TDM (groupe A), la présence de lésions parenchymateuses réversibles (groupe B), la présence de lésions parenchymateuses irréversibles en

rapport avec la fibrose pulmonaire (groupe C, celles-ci pouvant être associées à la présence de lésions réversibles chez le même patient).

Les comparaisons ont également été effectuées selon 3 autres groupes (groupes « abondance »), selon l'abondance globale des lésions parenchymateuses pulmonaires avec constitution de groupes 1 (abondance des lésions = 0), 2 (faible abondance des lésions, cotation entre 1 et 6 inclus) et 3 (grande abondance des lésions, cotation entre 7 et 12 inclus).

Les comparaisons entre groupes ont donc été réalisées par rapport à un groupe contrôle de patients présentant un scanner thoracique « normal », ce groupe étant dénommé groupe A dans l'analyse « gravité », et groupe 1 dans l'analyse « abondance », les groupes A et 1 étant strictement identiques.

V.2.c. Epreuves fonctionnelles respiratoires

Une exploration pléthysmographique standard était réalisée en premier lieu, sur pléthysmographe JAEGER MasterScreen™ Body (CareFusion) permettant d'obtenir les valeurs de CPT, CVmax, VEMS, VR, VA. Ensuite on réalisait une mesure en simple et double diffusion.

En vue de calculer les valeurs de Dm et Vc, la DLCO et le DLNO ont été mesurés simultanément sur un appareil automatisé (Médisoft, Dinant, Belgique) durant une manœuvre en apnée (technique « single breath »).

La mesure était réalisée au calme, chez un patient au repos en position assise, normohydraté, ceci pour éviter des variations de Vc en lien avec le débit cardiaque ou l'état d'hydratation du patient. Le mélange standard utilisé pour le transfert CO/NO était composé d'un gaz traceur (Helium He) à une concentration de 14 %, de CO (concentration 0,28 %), et de 21 % d'O₂ associé à un mélange NO/N₂ (diazote). La concentration finale de NO dans le ballon inspiratoire était de 40 ppm, celle de l'O₂ de 19,1%. Le gaz traceur Helium permettait de déterminer le volume alvéolaire (VA).

En amont de la mesure, le patient maintenait une respiration calme, puis effectuait une expiration maximale, puis une inspiration maximale et rapide du contenu du ballon inspiratoire, et maintenait ensuite une apnée de 4 secondes suivie d'une expiration, au terme de laquelle l'échantillon alvéolaire était recueilli automatiquement dans le ballon expiratoire.

Le contenu du ballon est ensuite analysé de façon automatique pour déterminer la fraction alvéolaire de chaque gaz. La mesure du DLCO était validée selon les critères établis. La mesure de la capacité vitale lente (CVL) était également réalisée comme critère de qualité de la mesure de double diffusion CO/NO : le volume inspiré devait être égal à au moins 90 % de la CVL.

La valeur de DLCO obtenue était ensuite systématiquement corrigée du taux d'hémoglobine du patient pour obtenir DLCOc, en simple (DLCO_{SD}) et double diffusion (DLCO_{DD}). On procédait ensuite à un calcul des valeurs Dm et Vc, puis des ratio DLNO/DLCO, DLCO/VA, Dm/VA, Vc/VA, Dm/Vc.

V.2.d. Echographie cardiaque trans-thoracique

Une échocardiographie doppler trans-thoracique bi-dimensionnelle avec vues et procédures standards a été effectuée chez tous les patients. Les mesures ont été faites au repos et la méthode de Simpson biplan utilisée pour mesurer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Les caractéristiques du ventricule droit ont été évaluées, permettant l'estimation de la pression artérielle pulmonaire (PAPs).

V.2.e. Recueil des données et aspect réglementaire

Les données cliniques, échocardiographiques et EFR ont été saisies à partir des dossiers des patients ainsi qu'à partir du logiciel de gestion administrative hospitalière CLINICOM (Clinicom, Intersystems, France), dans un fichier Excell anonymisé. Ce fichier ne contenait pas de données sensibles pouvant mener à l'identification des patients, ni de données ethniques ou génétiques. Ce fichier a été déclaré à la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Nantes, pour déclaration à la CNIL.

S'agissant d'un suivi de cohorte en soins courants, seul l'accord verbal du patient a été recueilli. L'étude a bénéficié de l'avis favorable du comité d'évaluation des protocoles de recherche observationnelle (CEPRO) de la société de pneumologie de langue française (SPLF).

V.2.f. Analyse statistique

Les résultats EFR ont été comparés entre les différents groupes au moyen de tests non paramétriques de Kruskal Wallis pour les variables quantitatives et avec des tests du Chi-2 ou de Fisher (selon les effectifs) pour les variables qualitatives. Si le test global (entre les 3 groupes) était significatif, des comparaisons 2 à 2 entre les groupes étaient réalisées. Les données ETT et TDM ont été comparées de la même manière. Les relations entre variables de double diffusion et les marqueurs d'intérêts vasculaires ont été étudiées par la représentation graphique des nuages de points et le calcul des coefficients de corrélation non paramétrique de Spearman. Les analyses ont été effectuées sous le logiciel SAS version 9.4. Les tests réalisés sont bilatéraux et une p-value inférieure à 0.05 était considérée statistiquement significative.

V.3. Résultats

V.3.a. Patients

Cinquante-quatre patients atteints de sarcoïdose (forme pulmonaire ou non) ont été inclus entre avril 2009 et novembre 2014, à partir d'une cohorte initiale de 79 patients. La figure 9 reprend les principales étapes de constitution de la cohorte finale, ainsi que la constitution des différents groupes en fonction de la gravité l'atteinte parenchymateuse pulmonaire en imagerie (groupes « gravité » A/B/C) et en fonction de l'abondance des lésions (groupes « abondance » 1/2/3).

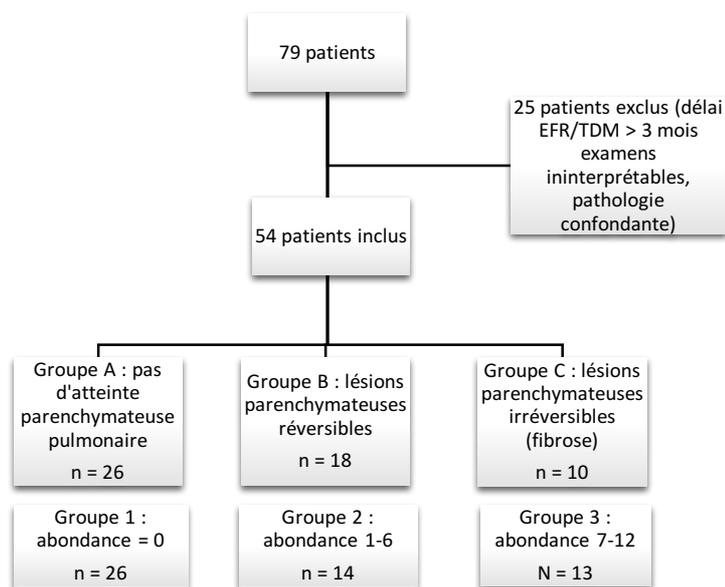


Figure 9 : Cohorte finale des patients atteints de sarcoïdose inclus dans l'étude et constitution des groupes d'études

La cohorte finale comportait 24 femmes pour 30 hommes, avec un âge moyen de 44,5 +/- 14,8 ans. Les sujets ne présentaient pas de différence significative en termes d'âge, de taille, d'IMC ou de taux d'hémoglobine. Seulement 4 patients présentaient un tabagisme actif. 27 patients étaient sous traitement spécifique au moment de l'étude. L'abondance des lésions parenchymateuses en TDM était en moyenne de 3,5 +/- 4,4 (sur un total possible de 12). Les caractéristiques détaillées des patients inclus sont disponibles dans le tableau en annexe.

La présence de granulome sans nécrose caséuse était retrouvée chez 40 patients, et chez la quasi-totalité des patients présentant des lésions parenchymateuses. Cette présence était retrouvée de

façon plus significative au sein des groupes B ($p = 0,002$) et C ($p = 0,027$), en comparaison au groupe A., ainsi que dans les groupes 2 ($p = 0,013$) et 3 ($p = 0,013$) comparativement au groupe 1.

V.3.b. Analyse structure-fonction : le compartiment interstitiel

V.3.b.1. Données spirométriques

De manière attendue, la capacité pulmonaire totale (CPT, en % de la valeur théorique) était significativement diminuée dans les groupes B ($p = 0,004$) et C ($p = 0,02$) comparativement au groupe A. La capacité vitale maximale (CVmax en % de la valeur théorique, $p = 0,02$) et le VEMS (en % de la valeur théorique, $p = 0,002$) étaient également significativement diminués dans le groupe C comparativement au groupe A.

Concernant l'analyse des groupes « abondance », on retrouve de la même façon une diminution significative de la CPT (en % de la valeur théorique) au sein du groupe 3 comparativement au sous-groupe 1 ($p = 0,002$). Cette diminution existe également de façon non significative dans le groupe 2 comparativement au groupe 1 ($p = 0,058$).

CVmax (en % de la valeur théorique) était significativement plus basse dans le groupe 3 comparativement au groupe 1 ($p = 0,01$). Le VEMS (en % de la valeur théorique) était significativement plus bas dans les groupes 2 ($p = 0,031$) et 3 ($p = 0,022$) en comparaison au groupe 1.

A noter que 10 patients présentaient un trouble ventilatoire restrictif (CPT < limite inférieure de norme).

L'ensemble des données de spirométrie pour les différents groupes est disponible en annexe.

Tableau 1 : Comparaison des données spirométriques. Valeurs exprimées en moyenne \pm l'erreur standard. Groupe contrôle = groupe A = groupe 1. Groupe C = fibrose. Groupe 3 = lésions diffuses. * $p < 0,05$ en comparaison au groupe contrôle.

	Groupe contrôle (n = 26)	Groupe C (n = 10)	Groupe 3 (n = 13)
CPT, %Théo	104,86 \pm 15,02	87,6 \pm 11,0 *	88,78 \pm 9,2 *
CVmax, %Théo	105,19 \pm 13,34	92,6 \pm 20,1 *	90,4 \pm 16,2 *
VEMS, %Théo	104,97 \pm 11,66	86,1 \pm 11,1 *	89,9 \pm 20,5 *
VR/CPT, %Théo	99,87 \pm 25,77	98,8 \pm 31,1	101,6 \pm 25,9

V.3.b.2 Données de la diffusion simple du CO

La DLCO corrigée de l'hémoglobine en simple diffusion ($DLCO_{SD}$) baisse de façon significative dans le groupe C comparativement au groupe A (DLCO en % de la valeur théorique, $p = 0,019$).

$DLCO_{SD}$ ne présentait par contre pas de baisse significative entre le groupe 3 et le groupe 1. Il n'est pas non plus mis en évidence de variation significative du ratio $DLCO_{SD}/VA$ entre les différents groupes.

L'ensemble des données de simple diffusion est disponible en annexe.

Tableau 2 : Comparaison des données de simple diffusion. Valeurs exprimées en moyenne \pm l'erreur standard.

Groupe contrôle = groupe A = groupe 1. Groupe C = fibrose. Groupe 3 = lésions diffuses. * $p < 0,05$ en comparaison au groupe contrôle

	Groupe contrôle (n = 26)	Groupe C (n = 10)	Groupe 3 (n = 13)
$DLCO_{SD}$, %Théo	78,94 \pm 12,37	66,5 \pm 14,6 *	69,5 \pm 12,2
$DLCO_{SD}/VA$, %Théo	89,88 \pm 10,52	91,8 \pm 16,6	94,7 \pm 14,6

V.3.b.3. Données de la double diffusion CO/NO

$DLCO_{DD}$ était significativement abaissée dans les groupes C ($p = 0,014$) et 3 ($p = 0,022$) comparativement respectivement aux groupes A et 1.

DLNO (en % de la valeur théorique) apparaît diminué dans le groupe C en comparaison au groupe A ($p = 0,014$), ainsi que dans le groupe 3 comparativement au groupe 1 ($p = 0,028$).

Dm apparaît significativement diminuée dans le groupe 3 comparativement au groupe 2 ($p = 0,029$).

On note une tendance à la diminution du volume capillaire V_c (en pourcentage de la valeur théorique) dans le groupe C comparativement au groupe A, mais qui reste non significative ($p = 0,054$).

L'ensemble des données de double diffusion est disponible en annexe.

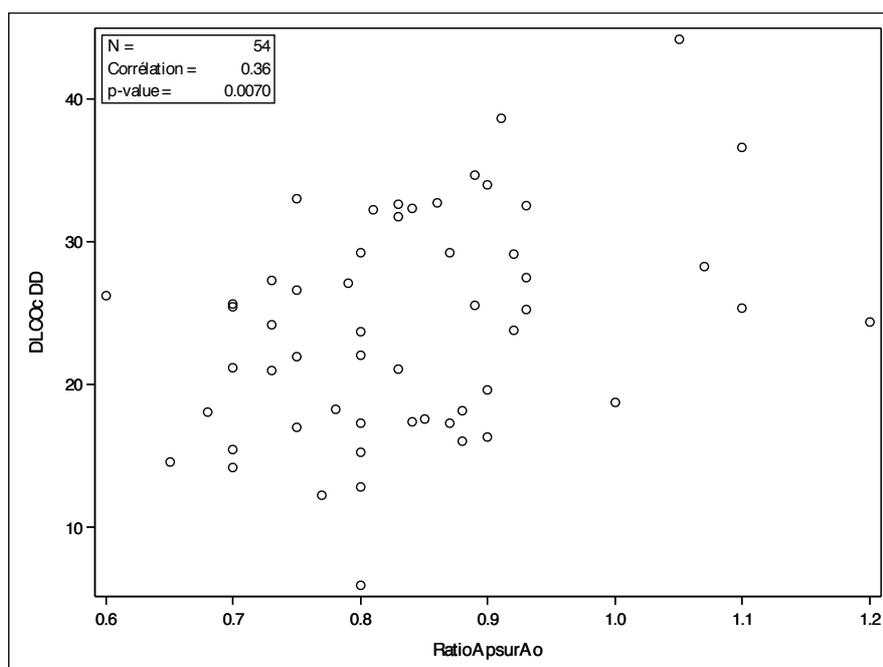
Tableau 3 : Comparaison des données de double diffusion. Valeurs exprimées en moyenne \pm l'erreur standard.

Groupe contrôle = groupe A = groupe 1. Groupe C = fibrose. Groupe 3 = lésions diffuses. * $p < 0,05$ en comparaison au groupe contrôle

	Groupe contrôle (n = 26)	Groupe C (n = 10)	Groupe 3 (n = 13)
DLCO _{DD} , %Théo	80,37 \pm 12,37	62,5 \pm 17,8 *	67,4 \pm 14,0 *
DLNO, %Théo	89,48 \pm 14,04	74,0 \pm 14,4 *	77,3 \pm 16,5 *
DLNO/DLCO _{DD}	5,22 \pm 0,32	5,77 \pm 1,41	5,40 \pm 0,71
DLNO/DLCO _{DD} , %Théo	107,73 \pm 6,69	119,0 \pm 29,1	111,4 \pm 14,5
Dm	166,89 \pm 56,78	153,9 \pm 103,4	105,5 \pm 152,7 *
Dm, %Théo	119,74 \pm 44,94	99,3 \pm 74,1	73,9 \pm 96,9
Dm/VA, %Théo	234,56 \pm 115,49	223,5 \pm 155,7	176,5 \pm 192,1
Vc, ml	51,02 \pm 16,94	40,6 \pm 23,4	43,5 \pm 21,5
Vc, %Théo	73,23 \pm 17,95	55,6 \pm 25,3	59,4 \pm 25,1
Vc/VA, %Théo	70,70 \pm 15,17	63,2 \pm 25,7	66,1 \pm 26,6
Dm/Vc	3,72 \pm 2,30	3,8 \pm 4,9	2,3 \pm 5,8

V.3.c. Analyse structure-fonction : le compartiment vasculaire

Dm et Vc sont corrélés de façon positive et significative avec le ratio AP/Ao. Le même résultat est retrouvé pour DLCO_{DD}. On ne retrouve pas de corrélation significative pour DLNO.



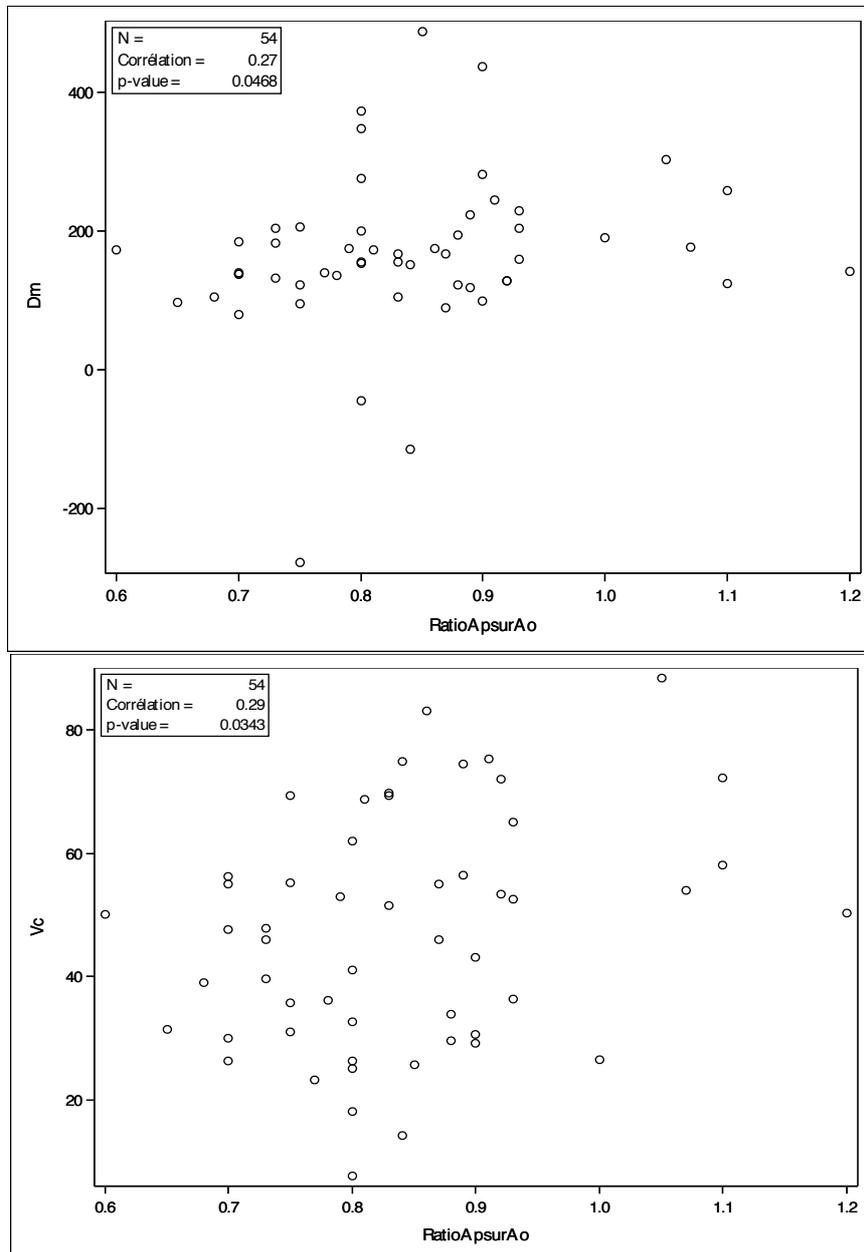


Figure 10 : corrélations entre $DLCO_{DD}$, Dm, Vc et le ratio AP/Ao

$DLCO_{DD}$, Dm et Dm/VA sont corrélés de façon positive et significative à la PAPS. Cette relation n'est pas retrouvée de manière significative pour Vc et DLNO (figures en annexe).

De façon surprenante, on met en évidence une corrélation significative et négative entre le ratio $DLNO/DLCO_{DD}$ et le ratio AP/Ao ainsi que la PAPS.

Les corrélations les plus significatives (et leur sens) sont résumées dans le tableau suivant :

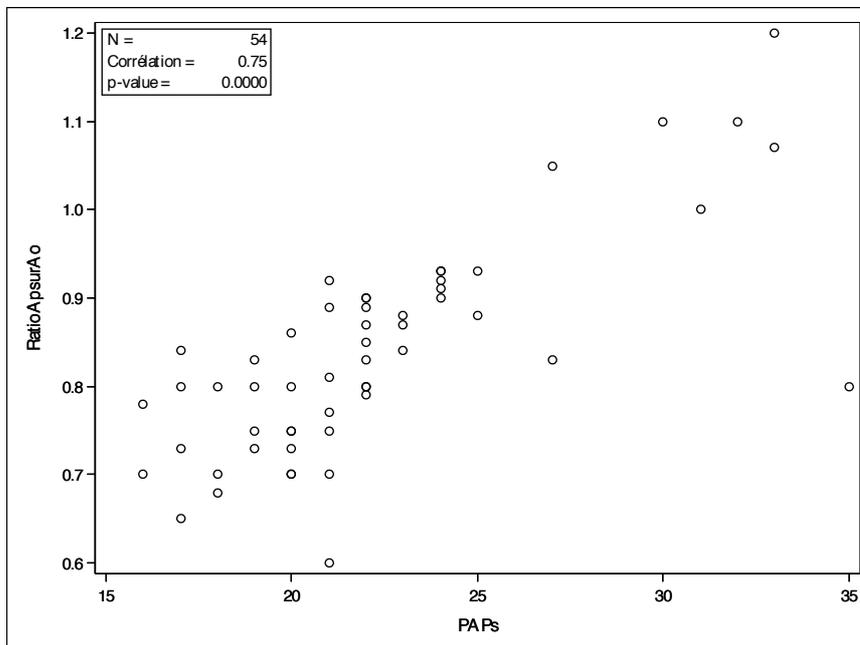
Tableau 4 : Corrélations entre paramètres de double diffusion et données hémodynamiques, avec leur sens

	DLCO_{DD}	DLNO	DLNO/DLCO_{DD}	Dm	Vc	Dm/VA
PAP_s	+		-	+		+
Ratio AP/Ao	+		-	+	+	
FEVG	+					

V.3.d. Autres relations d'intérêt

Les différents groupes ne présentaient pas de différence significative en terme de FEVG, PAPs, ratio AP/Ao ou ratio VD/VG.

Une très bonne corrélation est retrouvée entre les valeurs de PAPS d'un côté, et le ratio AP/Ao et le diamètre de l'artère pulmonaire au scanner de l'autre.



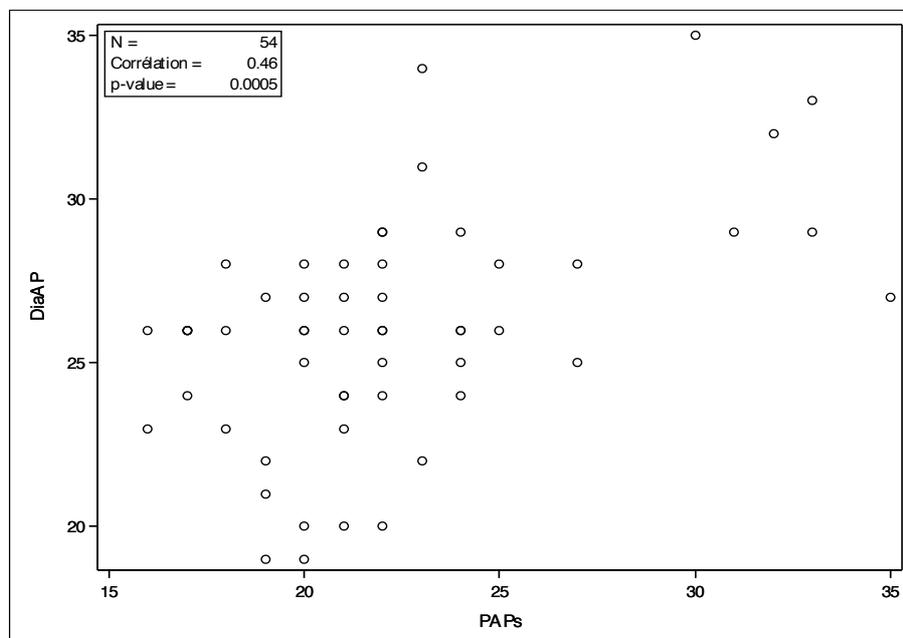


Figure 11 : Corrélation entre la PAPs, le ratio AP/Ao et le diamètre de l'artère pulmonaire

V.4. Discussion

L'atteinte fibrosante pulmonaire et l'HTAP liées à la sarcoïdose représentent les complications pulmonaires les plus graves, ces complications étant la source principale de morbi-mortalité. Le dépistage de ces atteintes parenchymateuse et vasculaire est donc primordial chez les patients atteints de sarcoïdose, pour adapter la prise en charge thérapeutique, et améliorer le pronostic de ces patients.

La survenue potentielle de ces complications justifie la réalisation d'un bilan diagnostique et pronostique au moment du diagnostic de sarcoïdose, comprenant notamment la réalisation d'une échographie cardiaque trans-thoracique, d'un scanner thoracique ainsi que d'explorations fonctionnelles respiratoires avec étude de la diffusion. Si le scanner thoracique a montré sa supériorité comparativement à la radiographie thoracique [36], ses modifications peuvent être retardées comparativement aux anomalies EFR, et il présente une sensibilité et spécificité modérée pour le diagnostic d'HTAP et de sa sévérité.

Les EFR avec étude de la diffusion simple permettent un dépistage et une évaluation de l'atteinte du poumon profond, mais sans pouvoir séparer l'atteinte interstitielle de l'atteinte vasculaire en lien avec l'HTAP.

Dans notre étude, les paramètres de spirométrie comme la CPT, la CVmax et le VEMS étaient significativement abaissés par rapport au groupe contrôle chez les patients présentant des lésions parenchymateuses abondantes et/ou de fibrose, ce résultat étant concordant avec les données de la littérature [37]. Il est à noter que ces résultats concernent l'expression en pourcentage de la valeur de

référence de ces paramètres, ce qui montre l'intérêt d'utiliser ces pourcentages dans l'analyse des résultats EFR, et non uniquement les valeurs absolues obtenues en spirométrie. De plus cette diminution, même si elle est significative statistiquement, est peu importante même dans les groupes 3 et C, ce qui tend à montrer que les patients inclus dans ces groupes présentaient des fibroses peu évoluées.

Concernant l'étude des paramètres de diffusion, les valeurs de DLCOc (en % de la valeur théorique) étaient significativement abaissées par rapport au groupe contrôle chez les patients présentant des lésions de fibrose évoluées (en simple et double diffusion) et/ou abondantes (uniquement en double diffusion), avec une baisse plus importante de la $DLCO_{DD}$ que de la $DLCO_{SD}$. Cette altération plus importante des paramètres de double diffusion montre son intérêt potentiel comparativement à la diffusion simple, pour un dépistage plus précoce ou une atteinte à minima du parenchyme pulmonaire, et pose la question de son utilisation systématique quand une étude de la diffusion du CO est envisagée. A l'instar des paramètres de spirométrie, ces relations sont surtout significatives pour les valeurs de DLCOc exprimées en pourcentage de la valeur de référence, ce qui montre leur intérêt par rapport à l'utilisation des données exprimées en valeur absolue.

On ne note par contre pas de diminution significative du ratio DLCOc/VA chez les patients présentant des lésions de fibrose et/ou abondantes : ce résultat témoigne plus d'un effet volume que d'une destruction de l'interstitium. En effet, dans les fibroses pulmonaires évoluées, la DLCO baisse plus que les volumes pulmonaires, ce qui entraîne une baisse de KCO. Ce résultat n'est pas surprenant, car la sarcoïdose entraîne des lésions de fibrose à prédominance topographique apicale, ces régions participant habituellement de façon peu importante à la diffusion.

La DLCOc en simple et double diffusion est corrélée à la FEVG dans notre étude, ce qui est en accord avec les travaux d'Agostini et al [38].

DLNO présente également une diminution significative chez les patients présentant des lésions de fibrose et/ou abondantes ce qui montre l'intérêt potentiel de ce paramètre en plus de la DLCOc.

Malgré sa bonne sensibilité, $DLCO_{SD}$ demeure peu spécifique pour distinguer les différentes atteintes respiratoires de la sarcoïdose. La technique d'EFR par la méthode de double diffusion CO/NO permet, grâce à la méthode proposée par Roughton et Forster, de calculer les paramètres Vc et Dm. Nous nous sommes intéressés dans ce travail à l'apport de ces nouveaux paramètres EFR dans l'analyse des atteintes respiratoires de la sarcoïdose, partant de l'hypothèse que Vc et Dm pourraient permettre de mieux distinguer les atteintes parenchymateuses (PID) des atteintes vasculaires pulmonaires (HTAP). En effet, les travaux de Degano et al. ont montré que la baisse de Dm pouvait être interprétée comme un épaissement de la membrane alvéolo-capillaire ou une diminution de la

surface d'échange pulmonaire, alors qu'une baisse de Vc pouvait refléter une diminution du volume sanguin au niveau des alvéoles ventilées [39].

La membrane peut fortement s'épaissir (syndrome interstitiel comme dans la sarcoïdose, insuffisance cardiaque chronique, diabète) ou être infiltrée (œdème interstitiel cardiogénique, maladies inflammatoires). Il ne faut pas oublier que l'épaisseur du plasma et de la membrane du GR est incluse dans Dm. Bien qu'aucune pathologie affectant ces deux caractéristiques ne soit reconnue actuellement comme responsable d'une modification de Dm, il n'est pas exclu que l'épaisseur du plasma puisse jouer un rôle (distension capillaire par surpression dans les cardiopathies, hémopathies).

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de diminution significative de Dm chez les patients présentant des lésions de fibrose, mais uniquement chez les patients présentant des lésions abondantes. Cette diminution était retrouvée dans la littérature par Lamberto et al. chez les patients atteints de sarcoïdose, et postulait que cette diminution était le principal déterminant de la baisse du DLCO [40].

Vc peut être augmenté ou diminué dans diverses pathologies. Vc est supérieur à la normale lorsque la pression capillaire moyenne est augmentée, donc dans tous les cas où la pression auriculaire gauche est augmentée ou, cas plus rare, lorsqu'une vasoconstriction veineuse pulmonaire fait obstacle. L'insuffisance cardiaque gauche ou globale est donc la cause essentielle d'augmentation de Vc. Une surcharge hydrique extracellulaire, quelle qu'en soit la cause, entraîne une augmentation du volume sanguin central et donc du volume capillaire.

Les causes de diminution sont nombreuses : une fois la déshydratation extracellulaire exclue, elles peuvent schématiquement résulter d'une destruction parenchymateuse, d'une obstruction ou d'une compression. Ces éléments peuvent s'additionner au cours de l'évolution de la maladie, comme dans la BPCO ou l'HTAP [41].

La destruction peut être un phénomène physiologique, le vieillissement entraînant une destruction progressive du lit capillaire pulmonaire plus marquée que dans n'importe quel autre organe. La diminution physiologique de Vc est en moyenne de 1 mL/an de 20 à 60 ans, et de 2 mL/an à partir de 60 ans, ce qui constitue un facteur limitant des échanges gazeux et donc de l'activité physique chez la personne âgée. Le vieillissement n'est pas homogène dans la population, ce qui peut être lié à l'existence de profils génétiques particuliers et à l'exposition à des facteurs environnementaux. La destruction des capillaires peut aussi être liée à un emphysème primitif, ou à toutes les maladies susceptibles de détruire la structure pulmonaire (syndrome interstitiel, infection, etc ...).

L'obstruction capillaire peut être secondaire à une obstruction artérielle par embolie pulmonaire ou thrombose artérielle (BPCO). Elle peut aussi être liée à la présence d'éléments figurés du sang obstruant les capillaires, que ce soit les globules blancs des hémopathies, les agrégats plaquettaires activés par les IgE dans l'asthme, ou par des facteurs inflammatoires dans la BPCO.

La compression des capillaires ou artérioles peut être liée à la présence localisée d'un élément compressif (tumeur, bulle d'emphysème). Elle peut aussi être liée à une prolifération cellulaire ou extracellulaire disséminée enserrant les capillaires (syndrome interstitiel, maladie inflammatoire, hémopathie, etc...).

La surface de la membrane alvéolaire et celle des capillaires sont considérées comme identiques ou très proches. En conséquence, une altération de la surface de membrane alvéolo-capillaire affecte D_m et V_c dans les mêmes proportions : le ratio $DLNO/DLCO$ reste inchangé. Une augmentation de ce rapport implique une diminution de l'épaisseur de la membrane alvéolaire (augmentation de D_m) et/ou une diminution de V_c . A contrario, une diminution de ce ratio implique une augmentation de l'épaisseur de la membrane alvéolaire (diminution de D_m) et/ou une augmentation de V_c .

Dans notre étude, nous mettons en évidence une tendance à la diminution de V_c chez les patients présentant des lésions de fibrose et/ou abondantes mais sans caractère significatif. De même, nous ne retrouvons pas de modification significative des paramètres D_m/VA et D_m/V_c , ce qui suggèrent que ces paramètres ne présentent pas de valeur ajoutée pertinente dans le diagnostic et la caractérisation de l'atteinte pulmonaire de la sarcoïdose.

Les données de la littérature sont contrastées concernant l'apport de D_m et V_c , notamment pour le dépistage de l'HTAP. Bonay et al. ont mis en évidence une diminution de D_m (au contraire de V_c) chez des patients présentant une PID avec HTAP [42]. Dans un autre travail, Godinas retrouve une diminution plus importante de V_c (comparativement à D_m) chez les patients présentant une maladie veino-occlusive, par rapport aux patients présentant une HTAP pré-capillaire ou post-embolique [43]. Notre travail montre que V_c (et dans une moindre mesure D_m) dépendent surtout de paramètres fonctionnels respiratoires.

En comparant les paramètres « hémodynamiques » obtenus en TDM (ratio AP/Ao et diamètre du tronc de l'artère pulmonaire) à ceux obtenus en ETT (PAPs), nous obtenons une excellente corrélation entre l'évaluation TDM et la valeur de PAPs. Cette corrélation est évidemment à pondérer du fait de l'absence de valeur de PAPs obtenue par cathétérisme cardiaque droit mais uniquement par ETT. Cette corrélation est largement utilisée en pratique courante dans la lecture d'exams tomodensitométriques thoraciques, mais il existe peu de publications robustes sur le sujet [44] : nos résultats sont en accord avec l'étude de Rajaram et al. qui comparait les mesures TDM au cathétérisme cardiaque droit [45].

Concernant la méthodologie de ce travail, ces limites sont bien évidemment son caractère rétrospectif, ainsi que l'effectif limité pouvant nuire à la puissance statistique de l'étude. Les valeurs de PAPs ont été évaluées par échographie cardiaque trans-thoracique, et non par cathétérisme

cardiaque qui représente le gold-standard mais n'est pas utilisé de façon systématique en pratique courante.

Les patients inclus dans notre étude n'ont pas été classés de façon qualitative pour les données EFR en limite inférieure de norme (comme dans une étude catégorielle), ce qui ne nous a pas permis de positionner une variable d'intérêt pour en calculer sa sensibilité et spécificité.

Durant notre recueil de données, nous n'avons pas tenu compte d'autres variables cardio-respiratoires potentiellement explicatives de Dm et Vc comme la VO₂ à l'effort, le test de marche de 6 mn, la gazométrie artérielle....

Les patients inclus étaient surtout diagnostiqués par le service de Médecine Interne (et non de Pneumologie) : ces patients ne présentaient habituellement pas une symptomatologie respiratoire au premier plan, ce qui explique le peu de fibroses évoluées dans notre cohorte ainsi que la faible atteinte fibrosante des lobes inférieurs, ce qui entraîne une moins grande altération des paramètres de diffusion.

Par ailleurs l'équation de Roughton et Forster établit que $1/DLCO$ est égal à la somme de deux résistances représentées par Dm et Vc. Or ces deux paramètres ne sont pas forcément indépendants l'un de l'autre : en effet la baisse du débit sanguin capillaire pulmonaire peut être la conséquence d'une diminution de la surface d'échange pulmonaire, elle-même entraînant une diminution de Dm. D'un autre côté, la destruction parenchymateuse en cas de PID peut conduire à des zones de perfusion pulmonaire hétérogènes, conséquence d'une diminution du nombre de capillaires pulmonaires, modifiant à la fois Dm et Vc.

De plus, avec la modélisation de double diffusion utilisée pour ce travail, se pose le problème de l'obtention de valeurs négatives de Dm (ratio DLNO/DLCO >7,4), qui représentent un « non-sens » physiologique, chez quelques patients (3 dans notre étude) : ces résultats pourraient expliquer une baisse de significativité sur certaines relations que nous avons étudié, et semblent également majorer la corrélation négative inattendue relevée dans notre étude entre le ratio DLNO/DLCO_{DD} et la PAPs. Il se pose donc la question de la prise en compte ou non de ces résultats négatifs « non physiologiques » dans les études ultérieures.

Enfin, la modélisation de double diffusion CO/NO utilisée dans notre travail et développée par Guénard et al. est actuellement sujette à débat, avec une réévaluation de ses équations en cours par un groupe d'experts des sociétés américaines et européennes (ATS/ERS) de pneumologie, dont les résultats doivent être publiés en 2016.

VI. Conclusion

Notre travail n'a pas permis de mettre en évidence un apport significatif et/ou pertinent pour le clinicien des paramètres de double diffusion D_m et V_c dans le dépistage et la caractérisation de l'atteinte pulmonaire chez les patients atteints de sarcoïdose, en comparaison aux données de spirométrie ou de diffusion simple. Malgré cela, nous mettons en évidence un intérêt potentiel de la mesure du DLCO en double diffusion, qui apparaît au minimum équivalente voire plus altérée que la DLCO obtenue en simple diffusion pour le dépistage de l'atteinte pulmonaire. En accord avec les données de la littérature, nous montrons une significativité plus importante de l'expression en pourcentage de la valeur de référence des données EFR en comparaison aux données « brutes » en valeur absolue.

Par ailleurs, notre travail retrouve une excellente corrélation entre la valeur de PAPs et l'évaluation « visuelle » de l'HTAP au scanner, ce qui confirme l'intérêt de cette dernière dans le dépistage de l'HTAP.

Compte tenu du caractère rétrospectif et des biais de notre travail, ces résultats demandent à être confirmés par un travail prospectif et longitudinal pour évaluer également la valeur pronostique de ces paramètres, notamment en incluant plus de fibroses évoluées.

BIBLIOGRAPHIE

[1] **Statement on sarcoidosis.** Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999.

[2] **Reich JM.** Epidemiology of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc.* 2016 Jun;91(6):822-3.

[3] **Celada LJ,** Hawkins C, Drake WP. The Etiologic Role of Infectious Antigens in Sarcoidosis Pathogenesis. *Clin Chest Med.* 2015 Dec;36(4):561-8.

[4] **Semenzato G.** ACCESS: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005 Jun;22(2):83-6.

[5] **Kiszalkiewicz J,** Piotrowski WJ, Brzezińska-Lasota E. Selected molecular events in the pathogenesis of sarcoidosis - recent advances. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015 ;83(6) :462-75.

[6] **Robert P.** Baughman, Daniel A. Culver, and Marc A. Judson. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. pp 573–581, 2011

[7] **Chen ES,** Moller DR. Etiologies of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Aug;49(1):6-18.

[8] **Fischer A.** et al. Identification of Immune-Relevant Factors Conferring Sarcoidosis Genetic Risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Sep 15;192(6):727-36.

[9] **Valeyre D,** Bernaudin JF, Jeny F, Duchemann B, Freynet O, Planès C, Kambouchner M, Nunes H. Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2015 Dec;36(4):631-41.

[10] **Hilario Nunes,** Yurdagul Uzunhan, Thomas Gille, Christine Lamberto, Dominique Valeyre and Pierre-Yves Brillet. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur Respir J* 2012; 40: 750–765

[11] **Crommelin HA,** Vorselaars AD, van Moorsel CH, Korenromp IH, Deneer VH, Grutters JC. Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. *Immunotherapy.* 2014;6(10):1127-43.

[12] **Baughman RP,** Lower EE. Treatment of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Aug;49(1):79-92.

[13] **Greco FG,** Spagnolo P, Muri M, Paladini I, Chizzolini F, Piciocchi S, Colombi D, Sverzellati N. The value of chest radiograph and computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014 Jul 10;31(2):108-16.

[14] **Scadding JG.** The late stages of pulmonary sarcoidosis. *Postgrad Med J.* 1970 Aug;46(538):530-6.

[15] **Silva M,** Nunes H, Valeyre D, Sverzellati N. Imaging of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Aug;49(1):45-53.

[16] **Spagnolo P,** Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM. Imaging aspects of the diagnosis of

sarcoidosis. *Eur Radiol.* 2014 Apr ;24(4):807-16.

[17] **Criado E**, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, de Caralt TM, Perea RJ, Xaubet A. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics.* 2010 Oct;30(6):1567-86.

[18]. **Kallianos** et al. Reduction of exercise capacity in sarcoidosis in relation to disease severity. *Patient Prefer Adherence.* 2015 Aug 18;9:1179-88.

[19] **Sun J**, Yang H, Teng J, Zhang J, Zhao H, Garfield DH, Han B. Determining factors in diagnosing pulmonary sarcoidosis by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Ann Thorac Surg.* 2015 Feb;99(2):441-5.

[20] **Zhang C**, Chan KM, Schmidt LA, Myers JL. Histopathology of Explanted Lungs From Patients With a Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. *Chest.* 2016 Feb;149(2):499-507.

[21] **Handa T**, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, Izumi T. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest.* 2006 May;129(5):1246-52.

[22] **Hennebicque AS**, Nunes H, Brillet PY, Moulahi H, Valeyre D, Brauner MW. CT findings in severe thoracic sarcoidosis. *Eur Radiol.* 2005 Jan;15(1):23-30

[23] **Bossone E**, Ferrara F, Grünig E. Echocardiography in pulmonary hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2015 Nov ;30(6):574-86.

[24] **D'Alto M**, Romeo E, Argiento P, D'Andrea A, Vanderpool R, Corrao A, Bossone E, Sarubbi B, Calabrò R, Russo MG, Naeije R. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):4058-62.

[25] **Low AT**, Medford AR, Millar AB, Tulloh RM. Lung function in pulmonary hypertension. *Respir Med.* 2015 Oct;109(10):1244-9.

[26] **2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension:** The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016 Jan 1 ;37(1):67-119.

[27] **Carmona EM**, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016 Jul;91(7):946-54.

[28] **H. Guenard**. NO and CO transfer: membrane factor and capillary lung volume IP *La Lettre du Pneumologue* - Vol. X – n° 3 - mai-juin 2007

[29] **ROUGHTON, F.J.W. and R.E.FORSTER**. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in lung capillaries. *J. Appl. Physiol.* 11(2): 290-302. 1957.

[30] **Jean Pastre**, Laurent Plantier, Carole Planes, Raphaël Borie, Hilario Nunes, Christophe Delclaux and Dominique Israël-Biet. Different KCO and VA combinations exist for the same DLCO value in patients with diffuse parenchymal lung diseases *BMC Pulmonary Medicine* (2015) 15:100

[31] **Guenard H**, Varene N, Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir Physiol.* 1987 Oct;70(1):113-20.

- [32] **Marcel Bonay**, Catherine Bancal, Dominique de Zuttere, Florence Arnoult, Georges Saumon, and Françoise Camus. Normal Pulmonary Capillary Blood Volume in Patients With Chronic Infiltrative Lung Disease and High Pulmonary Artery Pressure. *Chest* 2004
- [33] **Hughes JM**, Bates DV. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell (Theta.Vc) components.. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003 Nov 14;138(2-3):115-42.
- [34] **Martinot JB**, Guenard H. Nitrogen monoxide and carbon monoxide transfer interpretation : state of the art. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2015 Nov 17.
- [35] **P. Zanen**, I. van der Lee, T. van der Mark, J.M.M. van den Bosch. Reference values for alveolar membrane diffusion capacity and pulmonary capillary blood volume *Eur Respir J* 2001; 18: 764–769
- [36] **Greco FG**, Spagnolo P, Muri M, Paladini I, Chizzolini F, Piciocchi S, Colombi D, Sverzellati N. The value of chest radiograph and computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014 Jul 10;31(2):108-16.
- [37] **Valeyre D**, Bernaudin JF, Uzunhan Y, Kambouchner M, Brillet PY, Soussan M, Nunes H. Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014 Jun;35(3):336-51.
- [38] **Agostoni P**, Bussotti M, Cattadori G, Margutti E, Contini M, Muratori M, Marenzi G, Fiorentini C. Gas diffusion and alveolar-capillary unit in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2538-43.
- [39] **Degano B**, Mittaine M, Guénard H, Rami J, Garcia G, Kamar N, Bureau C, Péron JM, Rostaing L, Rivière D. Nitric oxide and carbon monoxide lung transfer in patients with advanced liver cirrhosis. *J Appl Physiol (1985).* 2009 Jul;107(1):139-43.
- [40] **Lamberto C**, Nunes H, Le Toumelin P, Duperron F, Valeyre D, Clerici C. Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis: relation to exercise gas exchange. *Chest.* 2004 Jun;125(6):2061-8.
- [41] **Borland C**, Cox Y, Higenbottam T Reduction of pulmonary capillary blood volume in patients with severe unexplained pulmonary hypertension. *Thorax.* 1996 Aug;51(8):855-6.
- [42] **Bonay M**, Bancal C, de Zuttere D, Arnoult F, Saumon G, Camus F. Normal pulmonary capillary blood volume in patients with chronic infiltrative lung disease and high pulmonary artery pressure. *Chest.* 2004 Nov;126(5):1460-6.
- [43] **Godinas L** et al. Lung capillary blood volume and membrane diffusion in precapillary pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2016 May;35(5):647-56
- [44] **Terpenning S**, Deng M, Hong-Zohlman SN, Lin CT, Kligerman SJ, Jeudy J, Ketai LH. CT measurement of central pulmonary arteries to diagnose pulmonary hypertension (PHTN): more reliable than valid? *Clin Imaging.* 2016 Jul-Aug;40(4):821-7.
- [45] **Rajaram S**, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, Davies C, Hurdman J, Sabroe I, Wild JM, Kiely DG. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax.* 2015 Apr;70(4):382-7.

ANNEXES

Tableau 5 : Grille de lecture utilisée pour l'évaluation des lésions thoraciques en tomодensitométrie

Lésion	Cotation	Abondance
Micronodules péri-lymphatiques	Présence/Absence	0-2 par lobe, soit 0-12 par patient
Micronodules sous-pleuraux	Présence/Absence	
Signe de la galaxie	Présence/Absence	
Nodules	Présence/Absence	0-2 par lobe, soit 0-12 par patient
Épaississements péri-broncho-vasculaires	Présence/Absence	
Condensations alvéolaires	Présence/Absence	0-2 par lobe, soit 0-12 par patient
Verre dépoli	Présence/Absence	0-2 par lobe, soit 0-12 par patient
Réticulations	Présence/Absence	0-2 par lobe, soit 0-12 par patient
Lignes hilo-périphériques	Présence/Absence	
Distorsion bronchique	Présence/Absence	0-2 par lobe, soit 0-12 par patient
Masse de fibrose	Présence/Absence	
Rayon de miel	Présence/Absence	0-2 par lobe, soit 0-12 par patient
Adénopathies hilaires	Présence/Absence	
Adénopathies médiastinales	Présence/Absence	
Abondance totale des lésions		Abondance totale des lésions, toutes lésions confondues (0-12)
Prédominance	Supérieure/moyenne/inférieure/diffuse	
Lésions réversibles	Présence/Absence	
Lésions irréversibles	Présence/Absence	
Ratio AP/Ao		
Ratio VD/VG		

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients ainsi que dans les groupes « gravité » (A/B/C) et « abondance » (1/2/3). *p<0,05 pour les comparaisons avec le sous-groupe A et 1. Valeurs exprimées en moyenne + l'erreur standard

Caractéristiques des patients	Globales (n = 54)	Groupe A (n = 26)	Groupe B (n = 18)	Groupe C (n = 10)	Groupe 1 (n = 26)	Groupe 2 (n = 14)	Groupe 3 (n = 13)
Age à l'inclusion, années	44,5 ± 14,8	44,5 ± 14,9	41,2 ± 14	50,1 ± 15,3	44,5 ± 14,9	39,3 ± 9,6	47,8 ± 17,1
Taille, cm	171 ± 9	169 ± 10	173 ± 6	171 ± 10	169 ± 10	173 ± 8	173 ± 5
IMC, kg/m ²	25,3 ± 4,9	25,3 ± 4,9	23,9 ± 4,2	27,8 ± 5,9	25,4 ± 4,8	25,5 ± 4,2	24,4 ± 5,9
Femme/Homme	24/30	14/12	6/12	4/6	14/12	5/9	4/9
Tabagisme	4	1	1	2	1	2	1
Hémoglobine, g/dL	13,7 ± 1,5	13,9 ± 1,3	13,4 ± 1,7	13,6 ± 1,4	13,9 ± 1,3	13,4 ± 1,4	13,5 ± 1,8
Preuve anatomopathologique	40	14	17 *	9 *	13	13*	12*
Traitement	27	12	8	7	18	7	7

Tableau 7 : Caractéristiques des principaux paramètres EFR en simple et double diffusion, selon la gravité de l'atteinte parenchymateuse en imagerie. Valeurs exprimées en moyenne ± l'erreur standard. *p<0,05 en comparaison aux sous-groupes A (pour B et C) et 1 (pour 2 et 3).

	Globales (n = 54)	Groupe A (n = 26)	Groupe B (n = 18)	Groupe C (n = 10)	Groupe 1 (n = 26)	Groupe 2 (n = 14)	Groupe 3 (n = 13)
SIMPLE DIFFUSION							
CPT, L	5,98 ± 1,20	6,14 ± 1,27	6,04 ± 0,90	5,48 ± 1,47	6,14 ± 1,27	6,05 ± 1,29	5,77 ± 0,83
CPT, %Théo	98,02 ± 14,82	104,86 ± 15,02	93,89 ± 11,64 *	87,65 ± 11,02 *	104,86 ± 15,02	94,89 ± 13,35	88,79 ± 9,19 *
CVmax, L	4,13 ± 1,07	4,19 ± 1,13	4,29 ± 0,92	3,71 ± 1,15	4,19 ± 1,13	4,30 ± 1,13	3,92 ± 0,92
CVmax, %Théo	99,97 ± 16,33	105,19 ± 13,34	96,53 ± 15,81	92,59 ± 20,99 *	105,19 ± 13,34	96,00 ± 13,91	90,44 ± 16,19 *
VEMS, L	3,30 ± 0,91	3,37 ± 0,95	3,46 ± 0,81	2,81 ± 0,94	3,37 ± 0,95	3,49 ± 0,87	3,07 ± 0,81
VEMS, %Théo	98,59 ± 15,60	104,97 ± 11,66	96,33 ± 18,27	86,08 ± 11,14 *	104,97 ± 11,66	95,20 ± 13,13 *	89,95 ± 20,49 *
VR/CPT	32,21 ± 9,94	32,86 ± 10,36	30,53 ± 8,07	33,54 ± 12,32	32,86 ± 10,36	31,07 ± 8,55	33,59 ± 9,99
VR/CPT, %Théo	99,43 ± 25,39	99,87 ± 25,77	99,13 ± 22,78	98,81 ± 31,14	99,87 ± 25,77	101,44 ± 19,10	101,61 ± 25,93
DLCO _{SD}	21,94 ± 5,79	22,38 ± 5,86	22,66 ± 4,13	19,53 ± 7,84	22,38 ± 5,86	23,49 ± 5,57	20,45 ± 4,67
DLCO _{SD} , %Théo	75,24 ± 12,99	78,94 ± 12,37	74,73 ± 11,05	66,53 ± 14,61 *	78,94 ± 12,37	75,94 ± 10,87	69,52 ± 12,20
DLCO _{SD} /VA	4,35 ± 0,64	4,29 ± 0,42	4,51 ± 0,71	4,22 ± 0,94	4,29 ± 0,42	4,63 ± 0,72	4,28 ± 0,77
DLCO _{SD} /VA, %Théo	92,08 ± 12,93	89,88 ± 10,52	95,42 ± 13,88	91,81 ± 16,64	89,88 ± 10,52	95,61 ± 13,78	94,72 ± 14,56
DOUBLE DIFFUSION							
DLCO _{DD}	24,05 ± 7,65	24,99 ± 7,16	24,64 ± 7,05	20,54 ± 9,54	24,99 ± 7,16	25,03 ± 7,76	22,51 ± 7,30
DLCO _{DD} , %Théo	74,17 ± 15,61	80,37 ± 12,37	71,68 ± 14,90	62,56 ± 17,79 *	80,37 ± 12,37	71,99 ± 15,81	67,40 ± 14,06 *
DLNO	126,90 ± 38,10	129,92 ± 36,77	131,13 ± 35,49	111,44 ± 45,66	129,92 ± 36,77	132,32 ± 37,97	120,46 ± 38,95
DLNO, %Théo	83,76 ± 15,64	89,48 ± 14,04	80,91 ± 15,75	74,01 ± 14,39 *	89,48 ± 14,04	80,30 ± 14,97	77,29 ± 16,55 *
DLNO/DLCO _{DD} , %Théo	110,87 ± 15,30	107,73 ± 6,69	110,87 ± 12,66	119,04 ± 29,15	107,73 ± 6,69	110,13 ± 10,07	111,44 ± 14,54
DLNO/DLCO _{DD}	5,38 ± 0,74	5,22 ± 0,32	5,38 ± 0,61	5,77 ± 1,41	5,22 ± 0,32	5,34 ± 0,49	5,40 ± 0,71
Dm	165,35 ± 115,05	166,89 ± 56,78	169,49 ± 175,38	153,89 ± 103,46	166,89 ± 56,78	233,15 ± 119,48	105,49 ± 152,69*
Dm, %Théo	111,91 ± 75,81	119,74 ± 44,94	107,61 ± 108,78	99,28 ± 74,10	119,74 ± 44,94	144,74 ± 77,07	73,91 ± 96,94
Dm/VA, %Théo	234,54 ± 169,61	234,56 ± 115,49	240,63 ± 239	223,52 ± 155,75	234,56 ± 115,49	313,73 ± 194,35	176,48 ± 192,13
Dm/VA	55,08 ± 37,45	54,25 ± 20,42	57,52 ± 55,82	52,86 ± 34,57	54,25 ± 20,42	76,59 ± 41,20 *	39,46 ± 46,86
Dm/Vc	3,81 ± 4,46	3,72 ± 2,30	3,94 ± 6,43	3,83 ± 4,91	3,72 ± 2,30	6,04 ± 4,97	2,35 ± 5,82
Vc, mL	47,17 ± 18,73	51,02 ± 16,94	45,28 ± 18,15	40,58 ± 23,41	51,02 ± 16,94	46,21 ± 17,01	43,56 ± 21,47
Vc, %Théo	65,71 ± 21,63	73,23 ± 17,95	60,45 ± 21,68	55,65 ± 25,34	73,23 ± 17,95	61,12 ± 18,66	59,40 ± 25,09
Vc/VA	7,69 ± 2,40	8,18 ± 1,86	7,35 ± 2,73	7,03 ± 2,97	8,18 ± 1,86	7,51 ± 2,04	7,36 ± 3,19
Vc/VA, %Théo	66,93 ± 19,62	70,70 ± 15,17	63,58 ± 21,67	63,17 ± 25,72	70,70 ± 15,17	64,17 ± 15,80	66,14 ± 26,64

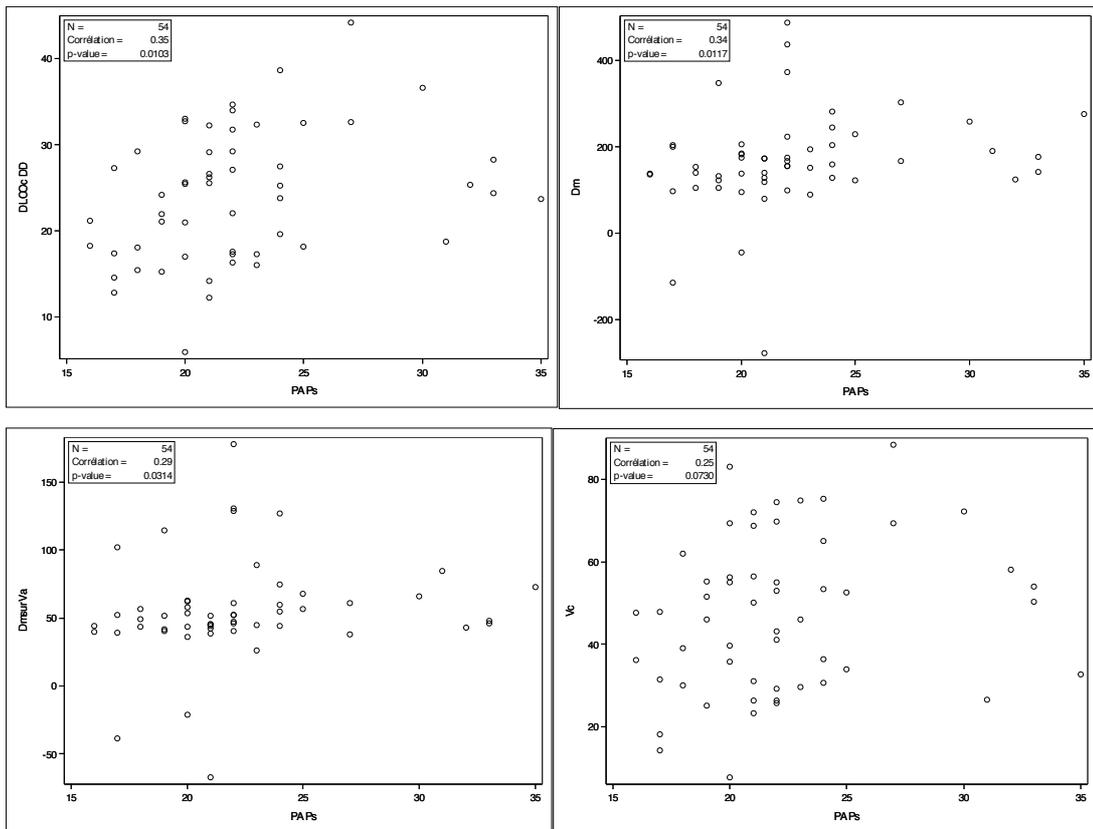


Figure 12 : Corrélation entre DLCOc en double diffusion, Dm, Dm/VA, Vc et la PAPs

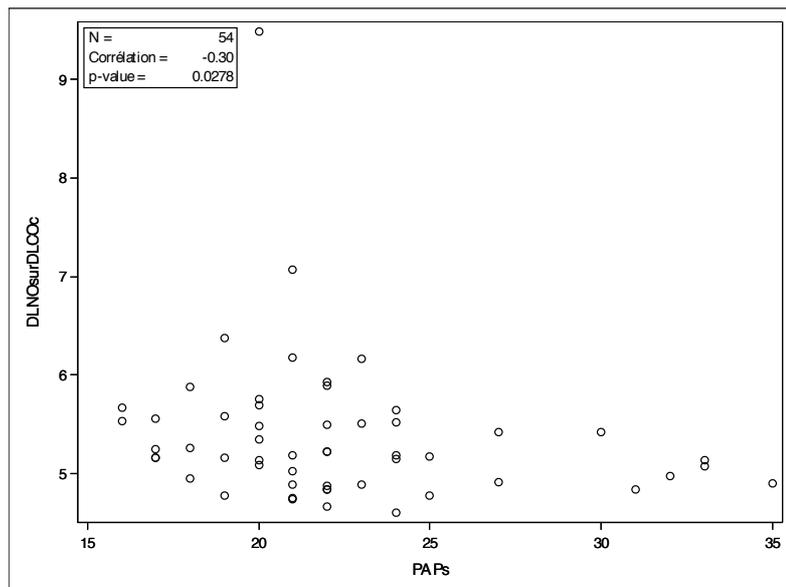


Figure 13 : Corrélation entre DLNO/DLCOc et la PAPs

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

NOM : LE FLOCH

PRENOM : Pierre-Yves

Titre : EVALUATION DU TRANSFERT ALVÉOLO-CAPILLAIRE CO/NO DANS LA SARCOÏDOSE : ANALYSE STRUCTURE-FONCTION PAR RAPPORT AUX DONNÉES DU SCANNER THORACIQUE ET DE L'ÉCHOGRAPHIE CARDIAQUE

RESUME

La sarcoïdose est une pathologie systémique atteignant préférentiellement le système lymphatique et pulmonaire. Les complications pulmonaires à type de fibrose et/ou d'HTAP représentent une part importante de la morbi-mortalité de cette pathologie.

Le dépistage et l'évaluation de ces complications reposent sur les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), le scanner thoracique et l'échographie cardiaque trans-thoracique (ETT). La technique d'EFR en double diffusion CO/NO permet théoriquement d'évaluer de façon séparée l'atteinte interstitielle pulmonaire et l'atteinte vasculaire pulmonaire.

L'objectif de cette étude rétrospective est l'évaluation de la technique de double diffusion CO/NO dans une cohorte de 54 patients atteints de sarcoïdose, en comparaison aux données de diffusion simple, tomodensitométriques et échocardiographiques. Chez les patients atteints de fibrose pulmonaire, les paramètres de spirométrie et de simple diffusion sont altérés, mais on ne retrouve pas de diminution significative de la conductance membranaire (Dm) ou du volume capillaire (Vc). Une excellente corrélation est retrouvée entre la PAPs mesurée en ETT entre la mesure du diamètre de l'artère pulmonaire en scanner.

Nos résultats ne suggèrent pas d'apport significatif de la mesure de la conductance membranaire (Dm) et du volume capillaire (Vc) en double diffusion CO/NO, par rapport à la diffusion simple, dans cette cohorte de patients atteints de sarcoïdose.

MOTS-CLES

Sarcoïdose ; fibrose pulmonaire ; hypertension artérielle pulmonaire ; double diffusion CO/NO ; conductance membranaire ; volume capillaire