

**« Réhabilitation respiratoire dans la sarcoïdose pulmonaire fibrosante
(stade IV) : essai thérapeutique randomisé »**

Titre abrégé : « **RR Sarcoïdose** »

N°de code attribué par le promoteur : 2011_23/1917

N°ID : 2012-A00347-36

Investigateur Coordonnateur : Pr Benoit WALLAERT, PU-PH
Clinique des maladies respiratoires
Hôpital Albert Calmette
Bd du Pr Leclercq, 59037 Lille cedex
Tel : 03 20 44 59 48 Fax : 03 20 44 57 68
Mail : benoit.wallaert@chru-lille.fr

Investigateurs Principaux : Dr. Eline MAGOIS
Service de Pneumologie
CHU Amiens Nord
14 Allée de Feuilles de Saints
80000 AMIENS
Tél : 03 22 45 59 03 Fax : 03 22 45 54 25
Mail : magois.eline@chu-amiens.fr

Pr VALEYRE, PU-PH
Hôpital Avicenne AP-HP
Service de Pneumologie
125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny
Tel : 01 48 95 51 21 Fax : 01 48 95 51 26
Mail : dominique.valeyre@avc.aphp.fr

Pr Dominique ISRAEL-BIET, PU-PH
Hôpital européen Georges Pompidou. AP-HP
Service de Pneumologie
20 rue Leblanc 75015 Paris
Tel : 01 56 09 34 89 Fax : 01 56 09 32 55
Mail : dominique.israel-biet@egp.aphp.fr

Pr Bruno CRESTANI, PU-PH
Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP
Service de Pneumologie A
46 rue Henri Huchard
75877 Paris Cedex 18
Tel : 01 40 25 68 00 Fax : 01 40 25 88 18
Mail : bruno.crestani@bch.aphp.fr

Dr. Jean AMOURETTE
Service de Pneumologie, CH Arras
Bd. Besnier BP 917
62000 ARRAS Cedex
Tel : 03 21 21 13 46 Fax : 03 21 21 13 40
Mail : jean.amourette@ch-arras.fr

Dr. Frédéric BART
Service de Pneumologie, CH Béthune
Rue Delbecque
62408 BETHUNE
Tél : 03.21.64.43.36 Fax : 03.21.64.63.50
Mail : fbart@ch-bethune.fr

Pr. Gérard ZALCMAN
Service de Pneumologie,
CHU de Caen, Hôpital Côte de Nacre
Tél : 02 31 06 46 77 Fax : 02 31 06 53 21
Mail : zalcmman-g@chu-caen.fr

Dr Benard AGUILANIU, MD, PhD
Hylab, 45 avenue Marie Reynoard
38 100 Grenoble
Tel : 06 29 44 54 69
Mail : b.aguilaniu@me.com

Pr Yves PACHECO, PU-PH
Centre Hospitalier Lyon Sud
69310 PIERRE BENITE
Tel : 04.78.86.15.18 Fax : 04.78.86.33.45
Mail : yves.pacheco@chu-lyon.fr

Pr Vincent COTTIN, PH
Service de Pneumologie
Hôpital Louis Pradel
28 Avenue du Doyen Lépine
69677 BRON CEDEX
Tel: 04 72 35 70 72 – 04 73 35 73 24 Fax: 04 72 35 76 53
Mail: vincent.cottin@chu-lyon.fr

Pr Martine REYNAUD-GAUBERT, PU-PH
Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales
Emergentes
CHU Nord, APMH Marseille
URMITE CNRS
UMR 6236 Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée
Tel : 04 91 96 61 45 Fax : 04 91 96 61 48 (ou 40)
Mail : martine.reynaud@ap-hm.fr

Dr. Arnaud BOURDIN
Hôpital Arnaud de Villeneuve
Service des maladies Respiratoires
371 Avenue du Doyen G. Giraud
34295 MONPELLIER Cedex 5
Tel : 04 67 33 61 43 Fax : 04 67 04 20 00
Mail: a-bourdin@chu-montpellier.fr

Dr. Sylvie LEROY
Centre Hospitalier Universitaire de Nice
Service de Pneumologie
Hôpital Pasteur – Pavillon H
30 avenue de la voie Romaine BP 1069.
06002 NICE cedex 1
Tel : 04 92 03 80 58 Fax : 04.92.03.88.20
Mail : leroy.s2@chu-nice.fr

Dr. Gaëtan DESLEE
CHU de Reims
Hôpital Maison Blanche

45 rue Cognacq-Jay, 51100 Reims
Tél : 03 26 78 37 71 Fax : 03 26 78 83 56
Mail : gdeslee@chu-reims.fr

Pr. Philippe DELAVAL
Université de Rennes 1 - Faculté de médecine & CHU
Service de pneumologie
Hôpital Pontchaillou
CHU 35033 Rennes cedex
Tél : 02 99 28 24 78 Fax : 02 99 28 24 80
Mail : philippe.delaval@chu-rennes.fr

Dr. François STEENHOUWER
Service de Pneumologie
Hôpital Victor Provo
Bd Lacordaire
59056 Roubaix cedex 1
Tél : 03.20.99.31.74 Fax : 03.20.99.30.18
Mail : francois.steenhouwer@ch-roubaix.fr

Pr Jean-Michel VERGNON, PU-PH
CHU de St Etienne Hôpital NORD
42055 St Etienne cedex 2
Tél : 04 77 82 83 14 Fax : 04 77 82 80 90
Mail : Jean.Michel.Vergnon@univ-st-etienne.fr

Dr. Alain DIDIER
Clinique des Voies Respiratoires
Hôpital Larrey
24 chemin de Pouvoirville, TSA 30030
31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél : 05 67 77 18 50 Fax : 04 93 88 83 55
Mail : didier.a@chu-toulouse.fr

Dr. Didier CAPARROS
Clinique Médico-chirurgicale Teissier
Service de Pneumologie
59304 Valenciennes
Tél : 03 27 14 33 99 Fax : 03 27 14 24 61
Mail : dcaparros@ahnac.com

Responsable(s) scientifique(s) : P. Devos
(si applicable) Délégation de la Recherche
2 Avenue Oscar Lambret 59037 **LILLE** CEDEX
tél : 03 20 44 56 80
mail : patrick.devos@chru-lille.fr

Promoteur de l'étude : CHRU de Lille
Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
2 avenue Oscar Lambret
59037 LILLE Cedex
tél : 03 20 44 59 69

Expertisé par la Fédération de Recherche Clinique du CHRU de Lille.

N°de version 5

Date : 02 août 2012

Date et signature

SOMMAIRE

I	SYNOPSIS	6
	Objectif principal	6
	Objectifs secondaires et les hypothèses générées	6
II	Rationnel	9
	Justification scientifique et description générale de la recherche	9
III	Objectif de la recherche	12
	3.1 Objectif principal.....	12
	3.2 Objectifs secondaires et les hypothèses générées	12
IV	Conception de la recherche	13
	4.1 Plan Expérimental	13
	4.1.1 Critères d'inclusion	13
	4.1.2 Critères de non-inclusion.....	13
	4.2 Critères d'évaluation.....	14
	4.3 Calcul du nombre de sujets.....	14
	4.4 Méthode et stratégie d'analyse.....	15
V	Logistique de l'étude	15
	5.1 Equipes participantes et expérience de l'équipe dans le domaine	15
	5.2 Déroulement pratique de la recherche	16
	5.3 Durée	22
	5.4 Critères d'arrêt de participation à l'étude.....	22
	5.5 Interdiction de participation simultanée – Période d'exclusion	22
	5.6 Bénéfices, risques et contraintes de l'étude	22
	5.7 Comité de surveillance indépendant	23
VI	Evénements indésirables	23
	8.1 Définitions	23
	8.2 Evénements indésirables et risques liés au protocole.....	23
	8.3 Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables.....	23
VII	Droit d'accès aux données et documents sources	24
VIII	Contrôle et assurance de la qualité	24
IX	Considérations éthiques et légales	25
X	Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche	26
XI	Financement et assurance	26
	13.1 Financement.....	26
	13.2 Assurance	27
XII	Publication- Valorisation	27
XIII	Liste des annexes	27
XIV	Durée de mise en place du Armband	37

I SYNOPSIS

PROMOTEUR	CHRU de Lille Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation 2 avenue Oscar Lambret 59037 LILLE Cedex tél : 03 20 44 59 69
TITRE	<i>Réhabilitation respiratoire dans la sarcoïdose pulmonaire fibrosante (stade IV) : essai thérapeutique randomisé</i>
COORDONNATEUR	Pr Benoit WALLAERT, PU-PH Clinique des Maladies Respiratoires Hôpital Albert Calmette Bd du Pr Leclercq, 59037 Lille cedex Tel : 03 20 44 59 48 ; Fax : 03 20 44 57 68 Mail : benoit.wallaert@chru-lille.fr
NOMBRE DE CENTRES	20
TYPE D'ETUDE	Recherche biomédicale : essai ouvert, contrôlé, randomisé en groupes parallèles, multicentrique, visant à évaluer le traitement par réhabilitation respiratoire (RR) des patients atteints de sarcoïdose de stade IV.
OBJECTIFS	<p><u>Objectif principal</u></p> <p>L'objectif principal de la recherche est d'évaluer l'amélioration des activités physiques quotidiennes de patients atteints de sarcoïdose pulmonaire fibrosante (stade IV) un an après le début d'une prise en charge par réhabilitation respiratoire.</p> <p><u>Objectifs secondaires et les hypothèses générées</u></p> <p>Les objectifs secondaires sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etudier l'évolution de l'amélioration de l'activité physique quotidienne du patient dans sa vie quotidienne à différents temps après prise en charge par RR (2 mois, 6 mois et 12 mois après début de la RR) • Etudier l'amélioration des capacités physiques mesurées par les tests utilisés en pratique médicale (épreuve d'effort, test de marche de 6 minutes, test d'endurance sur bicyclette, questionnaire SOBQ d'évaluation de la dyspnée, Stepper de 6 minutes) et sa persistance à 6 mois et 1 an • Etudier la corrélation entre l'activité physique quotidienne mesurée par l'Armband et les capacités physiques mesurées par les tests utilisés en pratique médicale au cours du temps (inclusion, bilan précoce, bilan à 6 mois, bilan à 1 an) • Etudier l'amélioration de la dyspnée • Etudier l'amélioration de la qualité de vie et de l'état psychologique par différents questionnaires • Comparer les trois modes de prise en charge en réhabilitation (à domicile, en centre ou en externe).
PLAN EXPERIMENTAL	<p>L'inclusion des sujets et le recueil des données seront réalisés de façon prospective. La randomisation sera faite au moyen d'une liste aléatoire attribuant l'appartenance du patient au groupe réhabilitation (groupe RR) ou au groupe contrôle en fonction du numéro d'inclusion des patients.</p> <p>Le groupe contrôle bénéficie simplement lors de la consultation de conseils et encouragements à la reprise d'activités physiques. Il s'agit de la prise en charge habituellement réalisée à ce jour. Ce groupe va</p>

	<p>réaliser dans le cadre de cette recherche un bilan initial et 2 visites de contrôle à 6 mois et 12 mois (± 1 mois).</p> <p>Après la visite d'inclusion le groupe « RR » va bénéficier, dans le mois suivant, d'un programme de Réhabilitation respiratoire de 8 semaines, réalisée à domicile, en centre ou en externe selon les possibilités locales (les données de la littérature concernant la RR au cours de la BPCO n'a pas montré de différence entre les modes de prise en charge en hospitalisation, en externe ou a domicile). La prise en charge sera la même quelque soit le lieu de la réhabilitation. Le bilan post réhabilitation sera réalisé dans le centre de pneumologie, aux 3 temps suivants : fin de RR (2 mois), puis 6 mois et 12 mois après le début de la RR.</p>
<p>CRITÈRES D'EVALUATION</p>	<p><u>Critère d'évaluation principal</u> Le critère principal choisi dans cette étude afin d'évaluer l'amélioration de l'activité physique après réhabilitation respiratoire est le temps journalier en minutes passé à une activité physique supérieure à 2,5 MET (Tps > 2,5 MET). Ce niveau d'activité correspond chez les patients insuffisants respiratoires chroniques à une activité physique modérée (29). Dans la vie quotidienne, cela correspond à une marche à 5 Km/h ou aux activités ménagères. Cette mesure sera réalisée 12 mois après le début de réhabilitation respiratoire, au moyen d'un accéléromètre de type Armband, en ambulatoire. La mesure sera réalisée sur une période de 4 jours et demi incluant le week-end.</p> <p><u>Critères d'évaluation secondaires :</u> Les objectifs secondaires seront évalués par diverses mesures :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour l'amélioration de l'activité physique à d'autres temps : temps journalier en minutes passé à une activité physique supérieure à 2,5 MET (Tps > 2,5 MET), mesuré par Armband, à 2 mois et 6 mois après début de la RR. Chaque mesure est réalisée sur une période de 4 jours et demi incluant le week-end. • Pour l'amélioration des capacités physiques : épreuve d'effort, test de marche de 6 minutes, test d'endurance sur bicyclette, questionnaire SOBQ d'évaluation de la dyspnée, Stepper de 6 minutes ; • Pour l'évaluation de la dyspnée : échelle de MRC • Pour l'étude de la qualité de vie et de l'état psychologique, différents questionnaires validés seront utilisés : VSRQ, MRF 28, HAD, FAS et DIRECT.
<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoïdose de stade IV • Absence d'hospitalisation pour détresse respiratoire dans les 3 mois précédents l'inclusion • Dyspnée à l'effort • Age supérieur à 18 ans
<p>CRITERES DE NON-INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Incapacité physique ne permettant pas la réalisation d'un programme de réhabilitation • Incapacité à donner son consentement écrit à l'étude • Refus de contraception chez les femmes en âge de procréer • Impossibilité de participer à la totalité de l'étude • Non couverture par le régime de sécurité sociale • Incapacité de remplir les auto-questionnaires de l'étude <p>L'essai ne prévoit pas d'inclure les populations particulières suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Femmes enceintes • Femmes allaitantes • Personnes en situation d'urgence • Personnes incapables de consentir • Personnes privées de liberté

NOMBRE DE PARTICIPANTS	150 au total (75 patients par groupe)
STRATEGIES D'ANALYSE STATISTIQUE	L'augmentation du temps journalier en minutes passé à une activité physique supérieure à 2,5 MET (Tps > 2,5 MET) entre l'inclusion et à 12 mois sera comparée entre le groupe « contrôle » et le groupe « réhabilitation » en ajustant sur la valeur à l'inclusion. Pour ce faire, nous réaliserons une analyse de la covariance. Dans chacun des groupes, cette augmentation sera décrite par la moyenne ajustée et son intervalle de confiance à 95%.
PROCEDURE D'INVESTIGATION SPECIFIQUE A L'ETUDE ET DIFFERENCES PAR RAPPORT A LA PRISE EN CHARGE HABITUELLE	<p>Le protocole de réhabilitation suivra les recommandations ATS/ERS 2006 utilisées dans le cadre des pneumopathies interstitielles diffuses. La RR comportera :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un diagnostic éducatif • Une éducation thérapeutique avec prise en charge psychologique et nutritionnelle : des séances d'éducation sur la pathologie et ces complications, l'activité physique quotidienne et la nutrition seront assurées par du personnel médical et paramédical. Cette éducation sera réalisée par l'équipe de réhabilitation au sein des centres de RR • Un réentraînement à l'effort en endurance, et un renforcement musculaire des membres inférieurs et supérieurs : un minimum de 20 séances au rythme de trois par semaine sera programmé avec au moins deux séances par semaine supervisées. Ce réentraînement comprend un entraînement en endurance réalisé sur cycle ou sur tapis roulant à intensité sous maximale (soit au seuil ventilatoire, soit à 60% de la puissance maximale au test d'effort) et un renforcement musculaire. Ce dernier visera les membres supérieurs et inférieurs. La séance devra comprendre 2 à 4 sessions de 6 à 12 répétitions de mouvements permettant le travail des groupes musculaires cibles. La durée des exercices d'endurance sera au minimum de 30 minutes, le temps d'exercice pouvant être fractionné en fonction de vos capacités. L'objectif de cette prise en charge globale est de favoriser la poursuite d'une activité physique régulière après la période de réhabilitation. <p>La RR sera réalisée par une équipe spécialisée comprenant des médecins, des infirmières, des préparateurs sportifs, des kinésithérapeutes. Les équipes impliquées dans la réhabilitation respiratoire des patients inclus dans cette étude ont toute une expérience antérieure.</p>
EVALUATION DES BENEFICES ET DES RISQUES LIES À LA RECHERCHE	<p>L'intérêt individuel pour les patients atteints de sarcoïdose pulmonaire fibrosante d'un traitement par réhabilitation est d'améliorer leur qualité de vie et de faciliter progressivement leur réinsertion dans la vie sociale. Cette amélioration a été démontrée dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de BPCO et de pathologies interstitielles fibrosantes. Les investigateurs espèrent ainsi pouvoir prouver son efficacité à long terme dans cette pathologie et en faire bénéficier les patients.</p> <p>Les risques liés à cette étude sont minimes et peuvent correspondre à la survenue d'un hématome lors de la prise de sang pour les gaz du sang. Lors de l'EFX il existe un risque de trouble du rythme cardiaque, mais l'électrocardiogramme est surveillé en continu et la moindre anomalie entraînera l'arrêt de l'examen.</p>
PERIODE	Les patients inclus dans cette étude ne pourront pas participer à une

D'EXCLUSION	autre recherche pendant la période de réhabilitation et la période de suivi de 1 an.
JUSTIFICATION DE LA CONSTITUTION OU NON D'UN COMITE DE SURVEILLANCE	Compte tenu de la nature non invasive de l'investigation proposée et de l'absence de risque significatif lié à ces investigations, il n'est pas prévu de comité de surveillance.
DUREE DE L'ETUDE	4 ans et 7 mois dont : 3 ans d'inclusions, 1an de suivi (\pm 1 mois), 6 mois d'analyse.

II Rationnel

Justification scientifique et description générale de la recherche

La Sarcoïdose, description :

La sarcoïdose est une maladie systémique granulomateuse d'étiologie inconnue. Par son atteinte pulmonaire, elle fait partie des nombreuses étiologies de pneumopathies interstitielles diffuses (PID). Elle est caractérisée par une atteinte thoracique fréquente (pulmonaire et ganglionnaire) ainsi que par d'autres atteintes d'organes (cutané, neurologique, cardiaque, articulaire) (1). C'est une pathologie rare (prévalence de 15 à 22 pour 100 000).

L'atteinte intra thoracique se retrouve chez 90% des patients. Les adénopathies médiastinales sont le plus souvent asymptomatiques. La dyspnée est le symptôme respiratoire le plus fréquent et le plus invalidant. Une toux et des sibilants sont également présents. 65% des patients atteints de sarcoïdose présentent des anomalies aux explorations fonctionnelles respiratoires (2). Le trouble ventilatoire restrictif est le plus fréquent et peut s'associer à un trouble respiratoire obstructif ainsi qu'à une hyperréactivité bronchique. La tomodensitométrie thoracique retrouve des lésions variées associant du verre dépoli, des distorsions bronchiques, des nodules et micro-nodules, des lignes septales ou encore des images en rayon de miel (3). L'évolution vers la fibrose pulmonaire survient chez 20 à 25% des patients ayant une atteinte pulmonaire. Une hypertension artérielle pulmonaire complique l'atteinte pulmonaire dans 6 à 23% des cas, elle est à l'origine d'une dyspnée d'effort (4).

L'évolution de cette pathologie est globalement favorable avec une guérison spontanée dans près de la moitié des cas. Il est admis consensuellement de traiter pharmacologiquement les sarcoïdoses récentes comportant des symptômes cliniques mettant en jeu le pronostic fonctionnel ou vital. Le traitement médicamenteux est basé sur des molécules immunomodulatrices et en particulier les corticoïdes. 70 à 80% des sarcoïdoses sont considérées comme guéries à 2 ans. Les autres évoluent sur un mode chronique avec une alternance de périodes de poussée et de rémission. Il existe souvent à ce stade une corticodépendance. L'atteinte pulmonaire fibrosante n'est présente que chez 5% des patients (2).

Sarcoïdose et qualité de vie :

Dans la sarcoïdose d'évolution chronique, la qualité de vie est très diminuée (5). Les différentes atteintes organiques y contribuent. La dyspnée est le principal symptôme invalidant mais les atteintes articulaires, osseuses et cutanées engendrent également un handicap considérable. Les effets secondaires des médicaments immunosuppresseurs sont fréquents. Les répercussions de la chronicité de la maladie sur le plan psychologique sont considérables et entraînent des troubles à type de dépression et d'anxiété (6). Les hospitalisations itératives restent un véritable handicap social.

Dyspnée dans la sarcoïdose :

La dyspnée est d'origine multifactorielle. C'est le mode d'entrée le plus fréquent dans la maladie, elle occasionne une dégradation importante de la qualité de vie. Elle s'explique en partie par des paramètres fonctionnels respiratoires comme la diminution de la pression inspiratoire maximale (7, 8) ou l'altération de la diffusion alvéolo-capillaire mais aussi par les atteintes extra-respiratoires (musculaires, cardiaques, ou médicamenteuses secondaires aux traitements). Les anomalies osseuses et articulaires vont être à l'origine d'une diminution de capacité physique et donc d'une perte musculaire. Les immobilisations dues aux

hospitalisations aggravent cette amyotrophie. La sarcoïdose peut être à l'origine d'une atteinte cardiaque primitive symptomatique chez 5% des patients (1) à type de cardiomyopathie et de troubles du rythme. Il existe aussi, comme dans toute pathologie chronique, un déconditionnement cardiaque à l'effort. Les troubles psychologiques, en particulier dépressifs, vont également majorer la dyspnée.

La sarcoïdose a donc des composantes sur lesquelles il semble difficile d'avoir une action thérapeutique efficace (atteinte cardiaque primitive, pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire, atteinte articulaire) et des composantes qui peuvent être améliorées (déconditionnement cardiorespiratoire, troubles psychologiques).

Similitude entre BPCO et sarcoïdose :

La prise en charge symptomatique des pathologies respiratoires chroniques par réhabilitation cardiorespiratoire est désormais bien connue. Les principales études ont été menées sur la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) du fait de la grande prévalence de cette pathologie. Elle partage de nombreuses similitudes avec la sarcoïdose. La physiopathologie initiale reste totalement différente mais l'atteinte pulmonaire destructrice, leurs caractères systémiques et leur passage à la chronicité les rapprochent. Les complications cardio-circulatoires à type d'insuffisance cardiaque droite, d'hypertension artérielle pulmonaire et de possibles shunts sont communes aux deux pathologies. Les atteintes musculaires, psychologiques, la dyspnée sont également partagées. Ils aboutissent comme dans toutes les pathologies chroniques à un déconditionnement à l'effort.

Réhabilitation et BPCO :

La réhabilitation respiratoire est aujourd'hui un traitement reconnu de la BPCO (9). De nombreuses études ont été publiées et des méta-analyses sont venues confirmer ces résultats. Il a été montré que la réhabilitation respiratoire apportait un bénéfice en termes d'amélioration de la qualité de vie, de diminution de la dyspnée et d'amélioration des tests d'exercice (test de marche de 6 minutes) par rapport aux patients sous traitement pharmacologique conventionnel (10). D'autre part, lorsque cette réhabilitation est réalisée précocement après une exacerbation, il y aurait un bénéfice en termes de diminution des ré-hospitalisations et de la mortalité (11). Concernant les paramètres fonctionnels respiratoires, la réhabilitation respiratoire n'a montré d'amélioration ni sur les débits expiratoires, ni sur les volumes ni même sur l'hypoxémie. Elle apparaît comme étant une thérapeutique sûre, sans complication rapportée.

La réhabilitation respiratoire est donc un traitement bénéfique pour le patient porteur d'une BPCO. Elle ne semble cependant pas modifier l'état pulmonaire. Son efficacité pourrait provenir de l'amélioration des manifestations systémiques et des conséquences de la chronicité de la BPCO. La lutte contre le déconditionnement à l'effort, l'amélioration de la dyspnée, de l'état psychologique et de l'éducation du patient en sont les principaux objectifs.

Réhabilitation cardiorespiratoire et sarcoïdose.

Peu d'études ont étudié l'effet de la réhabilitation respiratoire spécifiquement dans la sarcoïdose. L'étude de Holland (12), réalisée sur 57 patients, ne comprend que 4 patients atteints de sarcoïdose (34 fibrose pulmonaire idiopathique, 4 pneumopathies interstitielles idiopathiques, 14 pneumopathies interstitielles liées à des causes connues (pneumoconiose, drogue), 4 granulomatoses (sarcoïdose, Wegner et une histiocytose langheransienne). Dans cette étude, le test de marche de 6 minutes (T6M) est amélioré de 34,9 mètres, on retrouve une amélioration du score de dyspnée (modified MRC) ainsi que de l'évaluation de la qualité de vie (chronic respiratory disease questionnaire). Tous ces résultats sont significatifs. Les paramètres fonctionnels respiratoires et gazométriques ne sont pas améliorés. L'épreuve d'effort sur ergocycle retrouve une augmentation significative de la ventilation maximale par minute ainsi qu'une baisse de la fréquence cardiaque à une charge donnée. Les auteurs ont réévalué à 6 mois les patients, toutes les améliorations disparaissent à distance de la réhabilitation. La survie à 6 mois est inchangée.

Une autre étude contrôlée portant sur 65 patients atteints exclusivement de sarcoïdose (publiée sous forme de résumé) retrouve une amélioration de la dyspnée, de la qualité de vie et du T6M sans modification des paramètres fonctionnels respiratoires (13). Deux autres études contrôlées publiées également sous forme de résumé (14) (15) incluant des sarcoïdoses sont en faveur de la réhabilitation respiratoire.

Même si le bénéfice de la réhabilitation respiratoire dans la sarcoïdose semble prouvé, les études restent insuffisamment nombreuses en raison principalement de la difficulté d'inclusion des patients

sarcoïdoses porteurs de pathologies pulmonaires fibrosantes. Si l'on considère les pathologies interstitielles chroniques dans leur ensemble alors la réhabilitation respiratoire montre un bénéfice à court terme sur la distance au T6M, la ventilation maximale minute, la dyspnée et la qualité de vie. A long terme ces bénéfices disparaissent (16).

Réhabilitation respiratoire :

La réhabilitation respiratoire est une thérapeutique ayant peu d'effets indésirables, hormis d'éventuelles complications cardiologiques au cours de l'exercice. Que ce soit chez les patients BPCO ou chez les patients porteurs de PID, des comorbidités en particulier cardiaques sont fréquemment associées. Il n'a été rapporté aucune mauvaise tolérance du traitement (17) (12). Dans les PID, les protocoles de réhabilitation suivent les recommandations ATS/ERS 2006 (17). Celles-ci ont été formulées à partir d'études concernant la BPCO uniquement. Un minimum de 20 séances au rythme de trois par semaine est recommandé. Au moins deux séances par semaine doivent être supervisées. L'éducation thérapeutique du patient est systématiquement mise en œuvre. Le réentraînement à l'effort en endurance se fait sur cycle ou sur tapis roulant à intensité sous maximale (soit au seuil ventilatoire, soit à 50% de la puissance maximale au test d'effort), il est recommandé d'inclure aussi un renforcement musculaire des membres supérieurs et inférieurs. La réalisation de programme d'entretien au long court ne fait pas encore l'objet de recommandations mais des études y trouvent un bénéfice en terme de qualité de vie et de tolérance à l'effort analysée sur la distance au T6M (18). L'application de ces recommandations aux PID, dont la sarcoïdose, semble légitime puisque les atteintes systémiques et chroniques sont relativement proches et le mécanisme de déconditionnement à l'effort le même. De plus, la prévalence des PID est trop faible pour pouvoir réaliser des études comparant différents protocoles de réhabilitation.

Evaluation de l'amélioration des activités quotidiennes après la réhabilitation :

L'intérêt d'un traitement par réhabilitation est d'améliorer la qualité de vie des patients et de faciliter progressivement leur réinsertion dans la vie sociale.

La qualité de vie est un concept médical large qui peut fortement varier en fonction des patients. Elle englobe plusieurs champs dont les fonctions cognitives, les activités quotidiennes, l'invalidité ou encore l'état psychologique (trouble anxio-dépressif, acceptation de la maladie). Un même symptôme chez deux patients différents n'entraînera pas la même diminution de qualité de vie. Bien que ce paramètre soit difficile à évaluer il doit rester le but final de tout traitement à visé symptomatique. L'augmentation de l'activité physique quotidienne sous entend que le patient recommence à pratiquer des activités que son état pathologique lui interdisait (port de charges lourdes, jardinage, bricolage...).

On peut émettre l'hypothèse que la réhabilitation respiratoire améliore l'activité physique quotidienne des patients. Ainsi, les patients retrouveraient la capacité de réaliser des activités qu'ils n'étaient plus capables d'effectuer du fait de la dégradation progressive de leur état. Cette amélioration aurait également des répercussions sur les autres champs de la qualité de vie avec une amélioration des troubles anxio-dépressifs et de l'acceptation de la maladie mais également une possibilité de retrouver une vie sociale et relationnelle.

Cependant, l'amélioration des capacités à l'effort mesurées par le T6M, l'épreuve d'effort sur ergocycle ou encore le test d'endurance sur bicyclette n'implique pas forcément une modification des activités quotidiennes ni du mode de vie des patients. Ces épreuves d'efforts mesurant les capacités physiques maximales du patient dans plusieurs types d'exercice reflètent l'aptitude physique du patient. Une bonne aptitude physique ne présage pas du niveau d'activité physique même si les deux restent très liés. L'activité physique dépend également d'autres paramètres tels que la motivation du patient, son mode de vie, ses loisirs, son travail, son âge.

Dans les études de réhabilitation cardiorespiratoire réalisées jusqu'à aujourd'hui, l'aptitude physique (épreuves d'efforts par T6M, ergocycle, tests d'endurance) restait le premier paramètre évalué pour attester de l'efficacité de cette thérapie. Hors c'est bien l'activité physique qui représente au mieux la vie quotidienne des patients. Les recommandations internationales de l'Organisation mondiale de la santé proposent d'ailleurs des objectifs en terme d'activité et non pas d'aptitude physique pour améliorer l'état de santé des populations. Le problème réside dans les méthodes d'évaluation de cette activité physique. Jusqu'alors, il existait des questionnaires et des podomètres dont l'estimation était peu fiable. Le développement d'accéléromètre permettant un recueil précis du nombre de mouvements et de l'intensité de ceux-ci et incluant des algorithmes de calcul de la dépense énergétique (en Kilo-calorie, correspondant au coût de l'activité physique) permet la réalisation d'études avec, comme critère principal de jugement, des indices représentant au mieux l'activité physique.

L'armband :

L'Armband SenseWear est un de ces nouveaux accéléromètres fournissant deux types de paramètres : un podomètre classique se basant sur des capteurs d'accélération ainsi qu'une dépense énergétique. Il se porte au membre supérieur, mesure 85,3 x 53,4 x 19,5 mm et pèse 79 grammes (19). La validation de la fonction de podomètre a été menée par comparaison avec l'analyse vidéo qui est la méthode de référence pour le décompte du nombre de pas. Toutes les études menées sur l'Armband montrent que celui-ci sous estime le nombre de pas de manière significative (20) (21) (22) (23). La différence de nombre de pas entre le décompte vidéo et l'Armband varie de 5 à 76% en fonction des études. Il est bien établi que plus la vitesse de marche du patient est faible moins l'Armband est précis (21). La mesure de la dépense énergétique en Kilocalories est basée sur un algorithme incluant les données de l'accéléromètre (nombre de pas, intensité des mouvements) ainsi que des enregistrements de la température cutanée, de la température près du corps, de la réponse galvanique de la peau et de flux de chaleur (19). Les techniques de référence de mesure de la dépense énergétique sont l'eau doublement marquée et la calorimétrie indirecte. Les études de validation retrouvent une bonne corrélation pour la mesure de la dépense énergétique au repos (24) (25). La fiabilité de la mesure de la dépense énergétique lors des efforts dépend de la nature de ceux-ci. La marche permet une bonne estimation de la dépense énergétique alors que les activités physiques utilisant les membres supérieurs ont tendance à la surestimer. Dans les pathologies pulmonaires chroniques étudiées (BPCO et mucoviscidose), l'Armband donne de bons résultats. La dépense énergétique mesurée est comparable entre Armband et calorimétrie indirecte. Il existe cependant une sous estimation de l'énergie dépensée aux hauts niveaux d'activité physique (21) (22) (26).

Malgré ses limitations dans certaines pathologies et pour certains types d'activité, l'Armband reste un des meilleurs dispositifs non invasifs permettant la mesure ambulatoire de la dépense énergétique. Il n'a, à ce jour, pas encore été utilisé pour juger de l'efficacité de programme de réhabilitation.

L'activité physique quotidienne est le critère reflétant le mieux l'état de santé général des patients. L'Armband est à ce jour une des techniques d'estimation de celle-ci la plus fiable et utilisable en recherche clinique sur un grand nombre de patient. Cet appareillage sera donc utilisé dans cette étude. La dépense énergétique mesurée est donné en Kilocalories ou en équivalent métabolique (MET). Un MET correspond à l'énergie dépensée par le métabolisme de base. Une activité physique est considérée comme modérée si elle dépense plus de trois fois le métabolisme de base (supérieure à 3 MET), elle est vigoureuse à plus de 5 fois le métabolisme de base (5 MET). Il a été montré que dans les pathologies respiratoires chroniques l'activité physique est diminuée (27). Dans la BPCO, l'Armband retrouve une diminution significative du nombre de pas journalier par rapport au sujet contrôle (BPCO 5584 pas/j SD+/-3360, contrôle 9372 pas /j SD+/- 3574) ainsi que du nombre de minutes passées à une activité supérieure à 2,5 MET (BPCO 80 min SD+/- 69, contrôle 160 min SD+/-89) (28).

III Objectif de la recherche

3.1 Objectif principal

L'objectif principal de la recherche est d'évaluer l'amélioration des activités physiques quotidiennes de patients atteints de sarcoïdose pulmonaire fibrosante (stade IV) un an après le début d'une prise en charge par réhabilitation respiratoire.

3.2 Objectifs secondaires et les hypothèses générées

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Etudier l'évolution de l'amélioration de l'activité physique quotidienne du patient dans sa vie quotidienne à différents temps après prise en charge par RR (2 mois, 6 mois et 12 mois après début de la RR)
- Etudier l'amélioration des capacités physiques mesurées par les tests utilisés en pratique médicale (épreuve d'effort, test de marche de 6 minutes, test d'endurance sur bicyclette,

questionnaire SOBQ d'évaluation de la dyspnée, Stepper de 6 minutes) et sa persistance à 6 mois et 1 an

- Etudier la corrélation entre l'activité physique quotidienne mesurée par l'Armband et les capacités physiques mesurées par les tests utilisés en pratique médicale au cours du temps (inclusion, bilan précoce, bilan à 6 mois, bilan à 1 an)
- Etudier l'amélioration de la dyspnée
- Etudier l'amélioration de la qualité de vie et de l'état psychologique par différents questionnaires
- Comparer les trois méthodes de prise en charge en réhabilitation (à domicile, en centre ou en externe)

IV Conception de la recherche

4.1 Plan Expérimental

Il s'agit d'un essai ouvert contrôlé randomisé en groupes parallèles, multicentrique, visant à évaluer le traitement par réhabilitation respiratoire des patients atteints de sarcoïdose de stade IV.

L'inclusion des sujets et le recueil des données seront réalisés de façon prospective. La randomisation sera réalisée au moyen d'une liste aléatoire attribuant l'appartenance du patient au groupe réhabilitation ou au groupe contrôle en fonction du numéro d'inclusion des patients.

La randomisation des patients sera effectuée à l'aide d'une table de randomisation fournie par le Promoteur.

Pour chaque nouveau patient inclus, l'investigateur enverra un fax d'inclusion comportant le numéro de centre, le numéro de patient et ses initiales à l'ARC promoteur. Ce dernier regardera dans la table de randomisation le type de traitement à attribuer au patient et renverra le fax de randomisation en indiquant si le patient aura ou non la réhabilitation respiratoire.

Définition de la population étudiée

Cette étude concerne les patients atteints de sarcoïdose pulmonaire fibrosante (stade IV) issus des files actives des patients suivis par les centres participants.

4.1.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Sarcoïdose de stade IV
- Absence d'hospitalisation pour détresse respiratoire dans les 3 mois précédents l'inclusion
- Dyspnée à l'effort
- Age supérieur à 18 ans
- Etre assuré social

4.1.2 Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion sont :

- Incapacité physique ne permettant pas la réalisation d'un programme de réhabilitation
- Incapacité à donner son consentement écrit à l'étude
- Refus de contraception chez les femmes en âge de procréer
- Impossibilité de participer à la totalité de l'étude
- Non couverture par le régime de sécurité sociale
- Incapacité de remplir les auto-questionnaires de l'étude

L'essai ne prévoit pas d'inclure les populations particulières suivantes :

- Femmes enceintes
- Femmes allaitantes
- Personnes en situation d'urgence
- Personnes incapables de consentir
- Personnes privées de liberté

4.2 Critères d'évaluation

4.2.1 critère principal, permettant de répondre à l'objectif principal :

Le critère principal choisi dans cette étude afin d'évaluer l'amélioration de l'activité physique après réhabilitation respiratoire est le temps journalier en minutes passé à une activité physique supérieure à 2,5 MET (Tps > 2,5 MET). Ce niveau d'activité correspond chez les patients insuffisants respiratoires chroniques à une activité physique modérée (29). Dans la vie quotidienne, cela correspond à une marche à 5 Km/h ou aux activités ménagères.

Cette mesure sera réalisée 12 mois après le début de réhabilitation respiratoire, au moyen d'un accéléromètre de type Armband, en ambulatoire. La mesure sera réalisée sur une période de 4 jours et demi incluant le week-end.

4.2.2 critère(s) secondaire(s) permettant de répondre à (aux) objectif(s) secondaire(s):

Les objectifs secondaires seront évalués par diverses mesures :

- Pour l'amélioration de l'activité physique à d'autres temps : temps journalier en minutes passé à une activité physique supérieure à 2,5 MET (Tps > 2,5 MET), mesuré par Armband, à 2 mois et 6 mois après début de la RR. Chaque mesure est réalisée sur une période de 4 jours et demi incluant le week-end.
- Pour l'amélioration des capacités physiques : épreuve d'effort, test de marche de 6 minutes, test d'endurance sur bicyclette, questionnaire SOBQ d'évaluation de la dyspnée, Stepper de 6 minutes ;
- Pour l'évaluation de la dyspnée : échelle de MRC
- Pour l'étude de la qualité de vie et de l'état psychologique, différents questionnaires validés seront utilisés : VSRQ, MRF 28, HAD, FAS et DIRECT.

4.3 Calcul du nombre de sujets

Le critère principal de l'étude est l'augmentation du temps journalier en minutes passé à une activité physique supérieure à 2,5 MET (Tps > 2,5 MET) entre le groupe « contrôle » et le groupe « réhabilitation ». Cette augmentation sera comparée selon les deux groupes en ajustant sur la valeur à l'inclusion.

L'estimation du bénéfice escompté après RR est difficile à réaliser compte tenu de l'absence d'étude utilisant la dépense énergétique par Armband comme critère d'efficacité de la réhabilitation. Il est donc nécessaire d'extrapoler les données connues dans la BPCO afin d'estimer au mieux le nombre de sujets nécessaires dans notre étude. Chez les patients atteints de BPCO les accéléromètres ont été plus utilisés. L'augmentation (comparée entre avant et après RR) du nombre de coups varie de 30 à 40% (27) (28). On peut donc attendre une amélioration du temps passé à une activité supérieure à 2,5 MET (Tps > 2,5 MET) de l'ordre de 35%. La durée du Tps>2,5MET avant réhabilitation serait de 80 min (SD+/-69min). Après réhabilitation, on attend un Tps>2,5MET d'environ 108 min (SD inchangée +/-69min).

En considérant une différence de 30 min entre les 2 groupes sur le paramètre augmentation du Tps>2,5MET entre l'inclusion et le bilan à un an, un écart type de 69, un risque de première espèce à 5% et une puissance de 80%, il faut 85 patients par groupe sans ajustement sur la valeur à l'inclusion. Pour tenir compte de cet ajustement, nous considérons une corrélation entre la mesure à l'inclusion et à 1 an de 0.4

(hypothèse moyenne). Il faut alors recruter 71 patients par groupe (=85 patients* (1-0.4²)), arrondi à 75 patients par groupe.

4.4 Méthode et stratégie d'analyse

L'augmentation du temps journalier en minutes passé à une activité physique supérieure à 2,5 MET (Tps > 2,5 MET) entre l'inclusion et à 12 mois sera comparée entre le groupe « contrôle » et le groupe « réhabilitation » en ajustant sur la valeur à l'inclusion. Pour ce faire, nous réaliserons une analyse de la covariance. Dans chacun des groupes, cette augmentation sera décrite par la moyenne ajustée et son intervalle de confiance à 95%.

Pour les objectifs secondaires

Pour comparer l'évolution de l'activité physique quotidienne du patient dans sa vie quotidienne à différents temps (2 mois, 6 mois et 12 mois après début de la RR) entre les deux groupes, le modèle linéaire mixte sera utilisé. Ce modèle est une extension de l'analyse de la variance qui permet de prendre en compte la corrélation entre les mesures répétées. Les effets fixes seront le temps et le groupe et l'effet aléatoire sera le patient. Il en sera de même pour l'étude des capacités physiques, de la dyspnée et de la qualité de vie.

Le lien entre l'activité physique quotidienne mesurée par l'Armband et les capacités physiques mesurées par les tests utilisés en pratique médicale sera évalué par le coefficient de corrélation de Pearson.

Au sein de groupe « réhabilitation », les trois modes de prise en charge en réhabilitation (à domicile, en centre ou en externe) seront comparés en utilisant la procédure suivante : 1) transformation des données en rang car les effectifs attendus dans chacun des groupes sont inférieurs à 30 (méthode de Conover : Conover, W. J. & Iman, R. L. (1981). Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics. American Statistician, 35, 124-129.) 2) utilisation des analyses statistiques décrites dans les objectifs secondaires sur les variables transformées en rang.

V Logistique de l'étude

5.1 Equipes participantes et expérience de l'équipe dans le domaine

Expérience de l'équipe dans le domaine

Le service de Pneumologie et Immuno-allergologie du CHRU de Lille a depuis de nombreuses années une expérience reconnue dans le domaine des pathologies interstitielles et maladies pulmonaires rares. Il est reconnu comme centre de compétence des maladies pulmonaires rares. Cette expérience clinique s'est enrichie depuis quelques années par la prise en charge des patients en réhabilitation respiratoire en partenariat avec les centres de réhabilitation de la région Nord Pas de Calais et la structure de réhabilitation respiratoire à domicile (Dr Grosbois) en partenariat avec Santelys et Vitalaire.

Le Groupe sarcoïdose Francophone, groupe de travail de la Société de Pneumologie de Langue Française, groupe national de plus de 100 membres appartenant à des CHU ou des CHG, groupe formé depuis 4 ans et habitué aux études multicentriques.

Investigateurs et lieux de recherche

CHU :	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
	Service de pneumologie, Hôpital Avicenne, Bobigny (Pr Valeyre)
	Service de pneumologie Hôpital Pitié-Salpêtrière (Pr Israel-Biet)
	Service de Pneumologie Hôpital Bichat (Pr Crestani)
	Pneumologie Caen (Pr Zalcman)
	Pneumologie Lyon : CH Lyon Sud et Hôpital Louis Pradel (Pr Cottin, Pr Pacheco)
	Pneumologie Marseille (Pr Reynaud-Gaubert)
	Pneumologie Montpellier (Dr. Bourdin)
	Pneumologie Nice (Dr. Leroy)

Pneumologie Reims (Pr Deslee)
Pneumologie Rennes (Pr Delaval)
Pneumologie St Etienne (Pr Vergnon)
Pneumologie Toulouse (Pr Didier)

CHG :

Pneumologie Amiens (Dr. Eline Magois)
Service de pneumologie Arras (Dr Amourette)
Service de pneumologie Béthune (Dr Bart)
Service de pneumologie Roubaix (Dr Steenhouwer)
Service de pneumologie Valenciennes (Dr Caparros)

Clinique du Souffle du Cantal "Les Clarines" Grenoble (Dr Aguilaniu)

Rôle des investigateurs :

- Assurer l'information des patients sur le déroulement de l'étude et le recueil du consentement de ceux-ci.
- Inclure les patients en veillant au respect des critères d'inclusion et d'exclusion des patients
- Effectuer l'examen clinique des patients, superviser la réalisation des examens complémentaires lors des bilans à 2, 6 et 12 mois et recueillir les données dans le cahier d'observation.
- S'assurer de la bonne réalisation de la période de 8 semaines de réhabilitation respiratoire selon les recommandations ATS/ERS.
- Détecter des effets indésirables et les déclarer au promoteur.

Il reste le responsable du suivi médical des patients lors des différents bilans et lors du stage de RR.

Rôle de l'investigateur coordonnateur et du promoteur :

- Assurer le traitement statistique des données recueillies
- Définir pour chaque patient inclus la randomisation de celui-ci dans les différents bras de l'étude.
- S'assurer du respect des règles de bio-éthique s'imposant à ce protocole.
- Centraliser les données recueillies par les différents centres d'inclusion. Il est pour cela aidé par un attaché de recherche clinique qui assure l'informatisation des données.
- Contrôler la qualité des données recueillies par les différents centres d'inclusions.
- Assurer le traitement statistique des données.
- Assurer la rédaction du rapport final de l'étude, la présentation de ces résultats aux différents acteurs, ainsi que la réalisation des publications dans les revues scientifiques médicales.

5.2 Déroulement pratique de la recherche

Recrutement des sujets

Les patients inclus dans cette étude sont issus des files actives des patients suivis par les centres participants. Ils seront recrutés lors des consultations habituelles de suivi et chaque sujet recevra une information éclairée sur la recherche proposée par un investigateur. Le patient aura un délai de réflexion de plusieurs jours (1 à 2 semaines) et sera recontacté par téléphone. S'il souhaite participer à cette étude, une date de rendez-vous sera proposée pour réaliser la visite d'inclusion.

Visite d'inclusion

Cette visite sera réalisée par l'investigateur du centre de pneumologie prenant en charge le patient habituellement. Après vérification du respect des critères d'inclusion et de non-inclusion, et après avoir répondu aux questions éventuelles du sujet, le consentement éclairé sera signé par le sujet et l'investigateur.

Le bilan initial pré réhabilitation fait partie de la prise en charge habituelle des patients atteints de sarcoïdose chronique. Il sera réalisé dans le centre de pneumologie lors de cette visite. Si la situation clinique est stable, certains examens peuvent dater de 3 à 6 mois comme indiqué. Ce bilan comprend :

- Clinique (interrogatoire), reprenant les antécédents, le traitement habituel, le traitement déjà reçu

dans le cadre de la sarcoïdose, le tabagisme (estimé en paquet année) et un examen clinique complet.

- TDM thoracique datant de moins de 12 mois
- Echographie cardiaque de moins de 6 mois
- ECG
- Gaz du sang en air ambiant
- EFR complètes + DLCO + DLNO de moins de 3 mois
- EFX avec gaz du sang de moins de 3 mois
- Test de marche 6 minutes entre la visite initiale et la réhabilitation
- Test d'endurance sur bicyclette (75% VO₂pic) entre la visite initiale et la réhabilitation
- Actimètre (Armband) : la mesure sera réalisée sur 4 jours et demi dans les 3 semaines suivant le bilan initial.
- Stepper 6 minutes
- Questionnaire SOBQ d'évaluation de la dyspnée
- Evaluation de la dyspnée : MRC
- Questionnaire qualité de vie : VSRQ
- Questionnaire qualité de vie : MRF28
- Questionnaire évaluation psychologique : HAD
- Questionnaire d'évaluation de la fatigue FAS
- Questionnaire DIRECT d'évaluation de la gêne durant les activités physiques.

La Réhabilitation Respiratoire (RR)

La RR sera mise en œuvre dans le mois suivant le bilan initial d'évaluation. La RR sera réalisée à domicile, en centre ou en externe selon les possibilités locales (les données de la littérature concernant la RR au cours de la BPCO n'a pas montré de différence entre les modes de prise en charge en hospitalisation, en externe ou a domicile). (30) (31). La prise en charge sera la même quelque soit le lieu de la réhabilitation. En cas de besoin de matériel particulier (vélo ou matériel de sport), l'association prêtera ce matériel au patient pendant les 2 mois de la RR.

Le protocole de réhabilitation suivra les recommandations ATS/ERS 2006 utilisées dans le cadre des pneumopathies interstitielles diffuses (17) (celles-ci ont été formulées à partir d'études concernant la BPCO). La RR comprendra un minimum de 20 séances au rythme de trois par semaine, pendant 8 semaines. La RR comportera :

- Un diagnostic éducatif
- Une éducation thérapeutique avec prise en charge psychologique et nutritionnelle
- Un réentraînement à l'effort en endurance, et un renforcement musculaire des membres inférieurs et supérieurs

L'éducation thérapeutique du patient sera systématiquement mise en œuvre. Des séances d'éducation sur la pathologie et ces complications, l'activité physique quotidienne, la nutrition seront assurées par du personnel médical et paramédical. Cette éducation sera réalisée par l'équipe de réhabilitation au sein des centres de RR. Pour le réentraînement à l'effort, un minimum de 20 séances au rythme de trois par semaine est recommandé. Au moins deux séances par semaine doivent être supervisées. Ce réentraînement comprend un entraînement en endurance réalisé sur cycle ou sur tapis roulant à intensité sous maximale (soit au seuil ventilatoire, soit à 60% de la puissance maximale au test d'effort) et un renforcement musculaire. Ce dernier doit viser les membres supérieurs et inférieurs. La séance doit comprendre 2 à 4 sessions de 6 à 12 répétitions de mouvements permettant le travail des groupes musculaires cibles. La durée des exercices d'endurances doit être au minimum de 30 minutes, le temps d'exercice peut être fractionné en fonction des capacités du patient. L'objectif de cette prise en charge globale est de favoriser la poursuite d'une activité physique régulière après la période de réhabilitation.

La RR sera réalisée par une équipe spécialisée comprenant des médecins, des infirmières, des préparateurs sportifs, des kinésithérapeutes. Elle se déroulera dans un centre dédié à la réhabilitation prenant en charge habituellement des patients insuffisants respiratoire chroniques (patients BPCO ou porteur de pathologies interstitielles) ou à domicile. Les équipes impliquées dans la réhabilitation respiratoire des patients inclus dans cette étude ont toute une expérience antérieure.

L'ensemble des données de la réhabilitation respiratoire concernant le diagnostic thérapeutique, l'éducation thérapeutique et le réentraînement à l'effort seront présents dans le dossier source du patient. Les données concernant le réentraînement à l'effort consisteront en noter dans le cahier d'observation le type d'exercices effectués (vélo..) et les parties du corps soumises à la réhabilitation (membres inférieurs, membres supérieurs...)

Prise en charge du groupe témoin

Le groupe contrôle bénéficie simplement lors de la consultation de conseils et encouragements à la reprise d'activités physiques. Il s'agit de la prise en charge habituellement réalisée à ce jour. Ce groupe « témoin » bénéficie du bilan initial, d'une visite contrôle à 6 mois et d'un bilan final à 12 mois, soit 12+1 mois après le bilan initial.

Visites de suivi à 2 mois, 6 mois et 1 an

Le bilan post réhabilitation sera réalisé dans le centre de pneumologie, aux 3 temps suivants : fin de RR (2 mois), puis 6 mois et 12 mois après le début de la RR.

Le tableau suivant récapitule les bilans programmés en fonction des dates de suivi. Les modalités de réalisation seront identiques à celles utilisées lors du bilan initial.

Examens	Bilan initial	Bilan précoce à 2 mois après début de RR (que pour le groupe RR à la fin du programme de réhabilitation respiratoire) (+ 2 semaines)	Bilan à 6 mois après le début de la RR (± 2 semaines)	Bilan à 12 mois après le début de la RR (± 1 mois)
Clinique (interrogatoire)	X	X	X	X
TDM thoracique	X			
Echographie cardiaque	X			
ECG	X			
Pléthysmographie + DLCO	X	X		X
EFX avec gaz du sang	X			X
Test de marche 6 minutes	X	X	X	X
Test d'endurance sur bicyclette (75% VO2pic)	X	X	X(*)	X
Actimètre (Armband) sur 4 jours et demi.	X	X	X	X
Questionnaire SOBQ d'évaluation de la dyspnée	X	X	X	X
Stepper 6 minutes	X	X	X	X
Evaluation de la dyspnée : MRC	X	X	X	X
Questionnaire qualité de vie : VSRQ	X	X	X	X
Questionnaire qualité de vie : MRF28	X	X	X	X
Questionnaire évaluation psychologique : HAD	X	X	X	X
Questionnaire d'évaluation de la fatigue FAS	X	X	X	X
Questionnaire DIRECT	X	X	X	X

(*) seulement pour les patients du groupe RR

Les bilans à 2, 6 et 12 mois post réhabilitation du groupe « RR » pourront être réalisés entre 1 mois avant et 1 mois après la date idéale.

Le groupe « témoin » va réaliser les mêmes examens et évaluations lors des visites de bilan initial et final. La visite de suivi à 6 mois sera identique au groupe RR, à l'exception du test d'endurance sur bicyclette.

Modalité de réalisation des examens complémentaires

Modalité de réalisation de l'EFX (épreuve d'effort sur ergocycle)

L'EFX est réalisée conformément aux recommandations éditées par la société de pneumologie de langue française (SPLF) en 2007 (32). Elle consiste en une épreuve de pédalage sur ergocycle. Les 3 premières minutes sont dites d'échauffement, elles sont réalisées à charge nulle ou à charge constante de 20 Watts. Une augmentation progressive du travail est imposée au patient en fonction de son aptitude selon un protocole laissé au choix du médecin réalisant l'épreuve (augmentation de charge variant de 5 à 30 Watts par minute). La durée totale de l'exercice doit être inférieure à 15 minutes. Les mesures réalisées pendant cette épreuve sont la consommation en oxygène (VO₂) exprimé en litre par minute, la consommation maximale en oxygène (VO₂max) pendant l'effort est un des paramètres principaux pour l'interprétation de cette épreuve d'effort. Sont mesurés également le débit expiratoire en dioxyde de carbone (VC0₂) en litre par minute, la fréquence cardiaque, la ventilation par minute (VE) et les pressions artérielles systolique et diastolique. L'électrocardiogramme et la saturation sont enregistrés en continu afin de détecter d'éventuelles complications. Une gazométrie artérielle est réalisée au repos en début d'épreuve et au pic de l'effort. Ils permettent l'obtention des pressions partielles artérielles en oxygène et en dioxyde de carbone, le gradient alvéolo-artériel en dioxygène et le pH sanguin. La mesure des différents paramètres est poursuivie lors de la phase de récupération active qui dure 3 minutes. En fin d'épreuve, la dyspnée et la fatigue des membres inférieurs ressentis par le patient au pic de l'effort sont évaluées par l'échelle de Borg. L'épreuve est considérée comme interprétable si elle remplit les critères de maximalité définis dans les recommandations SPLF.

Modalité de réalisation du test de marche de 6 minutes :

Le test de marche de 6 minutes est réalisé conformément aux recommandations ATS (33). Les patients porteurs de sarcoïdose ont une distance de marche diminuée que leur atteinte soit pulmonaire ou extra-pulmonaire (34). Dans les pathologies interstitielles le test de marche est préconisé afin de pouvoir suivre l'évolution des patients. C'est un examen réalisé habituellement dans le suivi des patients atteints de sarcoïdose. La réhabilitation respiratoire a montré une augmentation de la distance parcourue au test de marche dans les pathologies interstitielles (16).

Il est réalisé dans un couloir de 30 mètres, sans obstacle. Il est demandé au patient de parcourir un maximum de distance en 6 minutes, il peut marcher à son rythme et est autorisé à marquer des arrêts. Une période de repos de 10 minutes avant le test est respectée. Les mesures sont relevées par un opérateur entraîné. Sont consignées, la saturation et la fréquence cardiaque au cours de l'exercice, la distance totale parcourue ainsi que la dyspnée mesurée sur l'échelle de Borg en début et fin d'exercice. Les données considérées pour cette étude sont la distance maximale parcourue (en mètre), le caractère désaturant du test (saturation inférieure à 90%) ainsi que la saturation minimale.

Modalité de réalisation du test d'endurance sur bicyclette :

Le test d'endurance sur bicyclette pourra être réalisé dans le centre de pneumologie lors de la réalisation du bilan ou dans l'unité de réhabilitation. Ce test consiste à mesurer le temps d'endurance du patient à une puissance donnée. Pour cela, il lui est demandé de pédaler sur un ergocycle. Il réalise un échauffement de 3 minutes à une puissance de 20 à 30 watts en fonction de sa VO₂ max. Il lui est demandé par la suite de pédaler le plus longtemps possible, jusqu'à épuisement, à une puissance correspondant à 75% de sa VO₂ max. Les constantes du patient (pouls, saturation, pression artérielle) sont surveillées en continu. Les données considérées sont le temps total en seconde, le caractère désaturant de l'épreuve (variable binaire) ainsi que le nadir de désaturation en pourcentage. Il n'a pas été publié de recommandation internationale sur la réalisation de ce test.

Le test d'endurance sera réalisé systématiquement en air ambiant.

Pour les patients sous oxygénothérapie, si le médecin investigateur apprécie que le patient ne pourra pas réaliser cet examen sans oxygène, il est nécessaire d'utiliser le même débit d'oxygène durant le test d'endurance lors de chacune des visites du protocole.

Modalité d'enregistrement des paramètres par l'actimètre (Armband) :

L'Armband SenseWear (BodyMedia Inc., Pittsburgh, PA, USA) est un type d'accéléromètre se portant au membre supérieur. Il mesure 85,3 x 53,4 x 19,5 mm et pèse 79 grammes. Il se fixe à l'aide d'une sangle élastique à la face postérieure du bras droit à égale distance de l'olécrane et de l'acromion. Il est porté sous les vêtements, les capteurs de chaleurs devant être au contact de la peau. Il est mis en place initialement par un personnel qualifié qui explique au patient comment mettre, retirer l'appareil et s'assurer de son bon fonctionnement. Il doit être porté pour une durée de 4 jours et demi 24 heures sur 24 dont un week-end entier, il est retiré pour la toilette uniquement. L'enregistrement de 4 jours et demi permet d'obtenir avec certitude 4 périodes de 24 heures. Il permet au patient de réaliser l'ensemble de ses activités quotidiennes

habituelles sans gêne. A l'issue de la période d'enregistrement les données sont transférées sur un ordinateur grâce à un logiciel spécifique. Les données recueillies sont les nombres de pas effectués (exprimé en pas par 24 heures) et la dépense calorique (Kilocalories par 24 heures) sur la période d'enregistrement. Le logiciel permet de calculer le temps passé à une intensité supérieure à 2,5 équivalents métabolique (en minutes). Les données considérées dans cette étude sont d'une part le temps journalier passé à une activité physique supérieure à 2,5 MET (Tps>2,5Met) exprimée en seconde d'autre part la dépense calorique sur 24H en Kilocalorie.

Modalité de réalisation du steppageur 6 minutes :

Le test de 6 minutes sur steppageur est une épreuve d'effort sous maximale. Il est réalisé de manière habituelle dans le suivi des pathologies respiratoires chroniques (47). Le patient marche sur un steppageur pendant 6 minutes, à son rythme, en s'appuyant légèrement sur un mur. Il peut ralentir et s'arrêter, dans ce cas le nombre des arrêts sont notés. Une période de repos de 10 minutes avant le test est respectée. Les mesures sont relevées par un opérateur entraîné. Sont consignées, la saturation et la fréquence cardiaque au cours de l'exercice, le nombre de pas effectués par minutes ainsi que la dyspnée mesurée sur l'échelle de Borg en début et fin d'exercice. Les données considérées pour cette étude sont le nombre de pas effectué sur le steppageur (en pas), le caractère désaturant du test (saturation inférieure à 90%) ainsi que la saturation minimale.

Le questionnaire SOBQ d'évaluation de la dyspnée :

Le SOBQ (University of California – San-Diego Shortness of Breath Questionnaire) est un auto-questionnaire qui évalue la dyspnée au cours de la semaine précédente. Le patient doit coter sa dyspnée au cours de 21 activités différentes, de 0 (pas du tout) à 5 (incapable de faire à cause de la dyspnée). 3 questions supplémentaires concernent la crainte d'essoufflement, la crainte d'épuisement et la limitation liée à la dyspnée. Le score total est de 0 à 120.

Questionnaire qualité de vie VSRQ :

Le questionnaire VSRQ (visual simplified respiratory questionnaire) est un auto-questionnaire de qualité de vie. Il a été mis en place sur une population de patient porteur de BPCO (39). Tout en étant simple d'utilisation, ce questionnaire est bien corrélé au SGRQ (Saint Georges Respiratory questionnaire) qui est le questionnaire de référence dans l'étude de la qualité de vie. Ses résultats varient de 0 à 80.

Questionnaire qualité de vie MRF-28 :

Le MRF-28 est un questionnaire auto-administré, rempli en 5 à 10 min. Il évalue la qualité de vie des patients en s'intéressant à trois rubriques : activité quotidienne, fonction cognitive et invalidité. Il a été initialement mis en place afin d'obtenir une quantification précise de la qualité de vie chez le patient porteur d'une insuffisance respiratoire chronique (36). Il a été validé pour son utilisation en version française (37). Le score donné varie de 0 à 28.

Questionnaire évaluation psychologique HAD :

C'est un auto-questionnaire largement utilisé en pratique clinique permettant l'évaluation et le suivi des troubles anxieux et dépressifs (38). Comme dans toutes pathologies chroniques, on retrouve une augmentation de la prévalence des troubles psychiatriques chez les patients atteints de sarcoïdose (6). Ce questionnaire donne un résultat séparé pour les troubles anxieux et dépressifs sur 21 points chacun.

Questionnaire évaluation de la fatigue FAS :

C'est un auto-questionnaire listant 10 items qualifiant les différentes dimensions de la fatigue et pour lesquels les patients donnent leur avis sur leur propre état.

Questionnaire DIRECT

Le questionnaire DIRECT est un outil validé qui permet de détecter et d'évaluer le handicap induit par la maladie, le plus tôt possible. Ce questionnaire est composé de 10 questions scorées portant sur l'importance de la gêne respiratoire rencontrée dans les activités quotidiennes. Le score permettra de déterminer plus facilement le handicap ainsi que son intensité. Les 2 dernières questions ne sont pas incluses dans le score final mais elles peuvent être utiles pour la discussion entre le médecin et le patient.

MRC:

L'échelle du medical research council (MRC) a été développée pour apprécier la dyspnée chez des patients porteurs de pathologies respiratoires chroniques. Elle est de type qualitatif avec un score allant de 0 à 4.

EFR complètes + DLCO :

Les explorations fonctionnelles respiratoires sont réalisées de manière courante dans tous les centres de cette étude. Elles sont réalisées par du personnel entraîné selon les recommandations internationales ATS/ERS 2005 (40) (41). Elles comprennent une spirométrie, une pléthysmographie et une mesure du DLCO (diffusion du monoxyde de carbone). La spirométrie permet par la réalisation d'une courbe débit-volume la détermination du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et de la capacité vitale (CV). La pléthysmographie permet la détermination de la capacité pulmonaire totale (CPT) et des résistances bronchiques. Toutes ces variables seront données en valeur absolue et en pourcentage de la valeur théorique.

TDM thoracique :

Elle a pour but de caractériser les lésions de stade IV de sarcoïdose. Elles sont constituées par des images de distorsion trachéo-bronchique et/ou de rétraction et/ou d'emphysème (42). L'acquisition des images se fera en coupe millimétrique volumique spiralee.

Échographie cardiaque :

Elle est principalement réalisée afin de dépister les hypertensions artérielles pulmonaires selon les critères de l'ERS (43). C'est un examen réalisé habituellement dans le suivi des patients porteurs de sarcoïdose, elle est également utile afin d'apprécier la fonction ventriculaire gauche. La fraction d'éjection ventriculaire gauche sera la variable retenue, elle s'exprime en pourcentage.

Gaz du sang en air ambiant:

Ils seront prélevés dans l'artère radiale ou en capillaire au niveau du lobe d'oreille. Une gazométrie en air ambiant sera réalisée en début d'étude, des gazométries seront réalisées en début et en fin de chaque épreuve d'effort sur ergocycle. Ils seront analysés par les techniques utilisées en pratique clinique quotidienne de chaque centre.

5.3 Durée

Durée prévue pour le recrutement de 3 ans

- Durée de l'étude, de la première inclusion à la dernière visite du dernier patient, de 4 ans.
- Délai maximal pour l'analyse statistique : 6 mois
- Durée de la participation prévue pour un sujet donné : de la signature du consentement au dernier suivi du patient : 1 an +/- 30 jours.
- Date de début prévue : 01/05/2012
- L'essai se terminera lorsque 150 patients auront été inclus, mais ne devra pas dépasser 4 ans et 7 mois au total.

Le promoteur se réserve le droit d'interrompre l'essai en raison d'un défaut d'inclusion. L'étude pourra être arrêtée par décision conjointe de l'autorité compétente, du promoteur ou de l'investigateur coordonnateur.

5.4 Critères d'arrêt de participation à l'étude

Chaque sujet pourra sortir de l'étude par décision de l'autorité administrative compétente, du promoteur et de l'investigateur coordonnateur mais aussi par décision d'un co-investigateur ou par décision de l'intéressé lui-même conformément à la réglementation et comme il est mentionné dans le consentement. L'investigateur devra effectuer une consultation médicale de sortie d'étude avec accord du patient et s'assurera du suivi médical après sortie de l'étude.

5.5 Interdiction de participation simultanée – Période d'exclusion

Les patients inclus dans cette étude ne pourront pas participer à une autre recherche pendant la période de réhabilitation et la période de suivi de 1 an.

5.6 Bénéfices, risques et contraintes de l'étude

- Bénéfices attendus pour le groupe réhabilitation :

L'intérêt individuel pour les patients atteints de sarcoïdose pulmonaire fibrosante d'un traitement par réhabilitation est d'améliorer leur qualité de vie et de faciliter progressivement leur réinsertion dans la vie sociale. Cette amélioration a été démontrée dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de

BPCO et de pathologies interstitielles fibrosantes. Les investigateurs espèrent ainsi pouvoir prouver son efficacité à long terme dans la cette pathologie et en faire bénéficier les patients

- Risques liés à la recherche :

Les risques liés à cette étude sont minimes et peuvent correspondre à la survenue d'un hématome lors de la prise de sang pour les gaz du sang. Lors de l'EFX il existe un risque de trouble du rythme cardiaque, mais l'électrocardiogramme est surveillé en continu et la moindre anomalie entraînera l'arrêt de l'examen.

5.7 Comité de surveillance indépendant

Compte tenu de la nature non invasive de l'investigation proposée et de l'absence de risque significatif lié à ces investigations, il n'est pas prévu de comité de surveillance.

VI Événements indésirables

8.1 Définitions

* **Événement indésirable** : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

* **Effet indésirable** : tout événement indésirable dû à la recherche.

* **Événement ou effet indésirable grave** : tout événement ou effet indésirable qui :

- entraîne la mort,
- met en jeu le pronostic vital de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.
- est jugé comme grave sur le plan médical par l'investigateur.

* **Effet indésirable inattendu** : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche.

8.2 Événements indésirables et risques liés au protocole

Les Événements Indésirables

La réhabilitation respiratoire apparaît comme étant une thérapeutique sûre, sans complication rapportée dans les études portant sur des patients atteint de BPCO (Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. A Cochrane systematic review. 2007) et dans les études portant sur les pathologies interstitielles diffuses (16).

Il n'y a pas d'événement indésirable attendu qui soit lié à la réhabilitation respiratoire si les contre indications habituelles (cardiologiques et rhumatologiques) sont respectées.

Les événements indésirables attendus sont ceux liés à la sarcoïdose elle-même sur le plan pulmonaire (exacerbation de fibrose, surinfection bronchique, embolie pulmonaire), sur le plan cardiaque (décompensation cardiaque aiguë, trouble du rythme) ou sur le plan neurologique. Ils peuvent être également le fait d'un des examens d'évaluation principalement des épreuves d'efforts maximales (EFX et épreuve d'endurance). Ces deux examens peuvent être à l'origine de troubles cardiaques graves tels que les troubles du rythme cardiaque ou les syndromes coronariens aigus (32). Conformément aux recommandations, le matériel nécessaire à une réanimation (défibrillateur) est présent dans les salles d'examens.

Néanmoins, tout effet indésirable observé pendant l'étude sera noté sur le cahier d'observation ; tout effet indésirable grave sera également notifié au promoteur dans un délai de 24 heures.

8.3 Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables

Responsabilités de l'investigateur :

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves survenant pendant la période de l'essai.

Tous les événements indésirables graves devront faire l'objet d'un rapport sur un formulaire " Evénement Indésirable Grave " figurant dans le cahier d'observation. Ce formulaire devra être transmis au promoteur (Cellule Vigilance de la Fédération de Recherche Clinique) par fax au 03 20 44 57 11.

Pour chaque événement indésirable, l'investigateur évalue la gravité et le lien de causalité entre l'événement indésirable et le protocole.

Le suivi des événements indésirables sera assuré par l'investigateur.

Responsabilités du promoteur :

Déclaration des événements et effets indésirables graves

Pour chaque événement ou effet indésirable grave, le promoteur évalue la gravité et lien de causalité entre l'événement ou l'effet indésirable et :

- le(s) produit(s) à l'étude,
- ou le protocole,

ainsi que le caractère inattendu.

Le promoteur a la responsabilité de déclarer à l'AFSSAPS et au CPP les événements indésirables graves et inattendus imputables au(x) produit(s) de l'étude et/ou aux procédures utilisés dans un délai de 7 jours.

Déclaration aux investigateurs

Le promoteur informera tous les investigateurs de l'étude concernant des événements ou effets indésirables graves qui pourraient avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Rapport annuel de sécurité

Une fois par an pendant toute la durée de l'essai, ou sur demande, le promoteur transmet à l'AFSSAPS et au CPP un rapport de sécurité. Ce rapport de sécurité comprendra notamment une analyse globale du profil de sécurité du protocole de l'étude prenant en compte toutes les nouvelles données pertinentes de sécurité. Les informations de sécurité apparaîtront sous forme de tableaux de synthèse résumant les événements ou effets indésirables graves survenus dans la recherche biomédicale.

VII Droit d'accès aux données et documents sources

L'investigateur s'engage à accepter les contrôles du promoteur (moniteur et/ou auditeur), ou de l'inspecteur de l'autorité administrative compétente. Il garantit l'accès aux données sources (dossiers médicaux, fichiers informatiques, documents de l'étude...).

VIII Contrôle et assurance de la qualité

La démarche Assurance Qualité qui sera mise en œuvre permet de prendre en charge les sujets se prêtant aux recherches dans les meilleures conditions de sécurité et de respect des règles médico-réglementaires.

- Déroulement de l'essai

Les observations médicales seront conservées dans le dossier du patient, les données concernant l'étude seront reportées sur les cahiers d'observation prévus pour l'étude, selon les bonnes pratiques cliniques, reprenant les différentes étapes de la prise en charge du patient dans le protocole. Tout écart au protocole sera notifié ainsi que sa raison. Le recueil des données devra être exhaustif et sera régulièrement vérifié par un Assistant de Recherche Clinique selon les procédures du protocole (si applicable).

- Monitoring de l'étude

Le monitoring de l'essai sera effectué selon le planning de monitoring validé avant le début de la recherche ou sur déclenchement spécifique par un ARC du promoteur. Il sera fonction des inclusions réalisées dans l'étude.

Une réunion de mise en place avec l'investigateur principal aura lieu avant le début de l'essai (rappel des BPC, organisation de la recherche, monitoring prévu).

L'investigateur informe le promoteur en temps réel des inclusions réalisées.

Lors des visites de monitoring sur site, les ARC devront pouvoir consulter :

- les cahiers de recueil de données des patients inclus
- les dossiers médicaux et infirmiers des patients
- le classeur investigateur

Le monitoring vérifiera au minimum les 5 points suivants :

- l'existence des patients, l'information et la présence des consentements éclairés signés
- le respect des critères d'inclusion
- le critère principal de jugement
- la surveillance et la déclaration des EIG
- la survenue de faits nouveaux nécessitant le dépôt d'un amendement

- Clôture de l'étude

A la fin de l'essai, des procédures de clôture seront appliquées, avec classement de tous les documents et des données sources. Une fois l'analyse finale effectuée et validée, l'ensemble du dossier et des données sont scellés et archivés selon des procédures spécifiques dans des locaux sécurisés.

IX Considérations éthiques et légales

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur est responsable du déroulement de l'essai.

L'investigateur s'engage :

- à garder des données sources ainsi que les documents administratifs relatifs au protocole,
- à ne pas inclure de volontaire avant la réception des autorisations officielles du CPP et de l'autorité compétente
- à respecter le protocole
- à conduire l'étude suivant les principes moraux, réglementaires, éthiques et scientifiques qui régissent la recherche clinique,
- à recueillir le consentement éclairé et écrit de chaque volontaire,
- à rapporter tout événement indésirable grave.

Les sujets auront une information complète orale et écrite précisant le déroulement de l'essai. Une lettre d'information devra être remise au sujet par l'investigateur ou le médecin qui le représente avant son inclusion dans l'étude.

Un consentement éclairé (en annexe du protocole) signé sera recueilli pour chaque sujet avant leur entrée dans l'étude. Aucun acte spécifique au protocole ne devra commencer sans l'accord signé du patient. Le consentement sera signé par l'investigateur ou le médecin qui le représente et le sujet.

La lettre d'information et le formulaire de consentement seront établis en 3 dont un exemplaire sera remis au sujet ; un exemplaire sera conservé par l'investigateur qui transmettra le dernier exemplaire au promoteur, dans une enveloppe sous pli scellée. (Cette enveloppe sera conçue de telle sorte qu'elle ne puisse être refermée et scellée à nouveau après ouverture.)

Autorisation de l'autorité compétente et avis du CPP

Le promoteur soumet une demande d'autorisation auprès de l'AFSSAPS et recueille l'avis favorable du CPP avant le début de la recherche, conformément à l'article L1121-4 du Code de la Santé Publique.

Modifications au protocole

Le promoteur est seul autorisé à modifier le protocole, en concertation avec l'investigateur coordonnateur.

On entend par modifications substantielles, les modifications qui ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de la recherche le cas échéant sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci.

Une demande de modification substantielle est adressée par le promoteur soit à l'AFSSAPS, soit au CPP, soit à ces deux organismes, selon le cas, pour autorisation et/ou avis. Dès réception de l'autorisation et/ou de l'avis favorable, la version amendée du protocole est alors transmise à tous les investigateurs par le promoteur.

Une modification non substantielle du protocole est une modification mineure ou une clarification sans retentissement sur la conduite de l'essai. Ces modifications ne seront pas soumises aux autorités compétentes mais feront l'objet d'un accord entre le promoteur et l'investigateur et seront clairement documentées (dans le dossier de suivi de l'étude).

Il n'y aura pas d'altération ou de changement à ce protocole sans l'accord de l'ensemble des investigateurs et du promoteur. Pour toute modification significative du protocole (critère d'évaluation, adjonction d'un nouveau centre...), prévoir un amendement qui devra être soumis au CPP de Lille ; pour toute modification mineure, le signaler au CPP.

X Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche

Le traitement des données sera réalisé dans les conditions de confidentialité définies par la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (CNIL). Le traitement des données sera effectué conformément aux exigences de la méthodologie de référence MR 06001 de la CNIL (cf.annexe CNIL).

Les données concernant cette étude seront archivées pendant une durée minimum de quinze ans à compter de la fin de la recherche ou de son arrêt anticipé sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Les données seront recueillies à l'aide d'un cahier d'observation, qui synthétisera les résultats des différents bilans réalisés. Pour le respect de leur anonymat, les patients participant à l'étude seront identifiés dans l'étude au moyen de leurs initiales (1^{ère} lettre du prénom et 1^{ère} lettre du nom) et d'un numéro d'inclusion.

Les données seront saisies par l'attachée de recherche clinique et exploitées par le CERIM.

XI Financement et assurance

13.1 Financement

L'étude a bénéficié d'un financement du PHRC national 2011 à la hauteur de 316 000 €.

13.2 Assurance

Le promoteur souscrit un contrat d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant à l'étude, conformément à l'article L1121-10 du Code de la Santé Publique.

XII Publication- Valorisation

Figureront dans les auteurs des publications les investigateurs ayant inclus au moins 3 patients. Ce rapport final sera rédigé par l'investigateur coordonnateur.

Si d'éventuels brevets, directement issus de cette étude, étaient déposés, cela se ferait après concertation avec le promoteur de l'étude, et les retombées scientifiques et financières seraient réparties après entente préalable entre les différents partenaires (CHRU de Lille, INSERM, Université de Lille 2 et Institut Pasteur de Lille) au prorata de leur travail effectif et de leur participation financière aux dépôts des brevets.

Conformément à l'article R 5121-13 du Code de la Santé Publique, les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'investigateur et du promoteur. Toute publication doit mentionner que le CHRU de Lille est promoteur (No d'identification " 2011_23/1917 "). En tout état de cause, le CHRU de Lille, promoteur de l'étude, a la maîtrise de la première publication. L'investigateur adresse une copie de ses publications au promoteur.

Concernant les modalités de publications, l'ensemble des investigateurs qui auront inclus au moins 4 patients dans leur centre apparaîtront dans la liste des auteurs de cette publication. L'investigateur principal ainsi qu'un co-investigateur de son centre seront les premiers auteurs le classement des auteurs suivant s'effectuera en fonction du nombre de patients ayant participé à cette recherche dans leur centre. Les centres qui ont inclus moins de 4 patients seront ajoutés dans les remerciements.

Le promoteur est le propriétaire exclusif des résultats de l'étude. Ces résultats, ainsi que toutes les données relatives à la recherche, ne doivent en aucun cas être transmises à un tiers, sans contrepartie négociée préalablement par la Délégation à la Recherche. Toute sollicitation de ce type doit être transmise le plus tôt possible aux affaires juridiques de la Délégation à la Recherche.

XIII Liste des annexes

Lettre d'information
Formulaire de recueil de consentement
Références bibliographiques

Formulaire d'information du patient

**Réhabilitation respiratoire dans la sarcoïdose pulmonaire fibrosante (stade IV)
essai thérapeutique randomisé**

Promoteur : CHRU de Lille

2, avenue Oscar LAMBRET, 59037 Lille Cedex, Tél : 03 20 44 41 45

Investigateur coordonnateur : Pr. Benoît WALLAERT

Clinique des Maladies Respiratoires / Centre de Compétence Maladies Pulmonaires Rares de Lille, Hôpital Albert Calmette, Bd du Pr. Jules Leclercq, CHRU de Lille, Tél : 03.20.44.59.48

Madame, Monsieur,

L'essoufflement que vous présentez (dyspnée) dans votre vie quotidienne, en relation avec la maladie respiratoire chronique, sarcoïdose, peut être amélioré par la reprise d'activités physiques et une meilleure compréhension de la maladie et de ce que vous ressentez.

Il a été proposé, dans la prise en charge de la dyspnée, la mise en place de programme de réhabilitation respiratoire (RR) associant l'entraînement physique et l'éducation thérapeutique du patient.

La RR n'est pas un traitement de l'atteinte pulmonaire. Il s'agit d'une prise en charge globale du patient dans toutes ses dimensions, physiques, psychologiques, éducatifs et nutritionnels. La RR est donc une intervention multi modalités dont l'objectif principal est de réduire le handicap en améliorant la tolérance à l'exercice physique et en atténuant les symptômes qui inhibent la participation aux activités physiques domestiques ou récréatives. En permettant d'améliorer l'aptitude physique, la RR réduit les effets périphériques délétères de la sédentarité notamment au niveau musculaire et circulatoire. Enfin, de façon plus récente on discute la possibilité que l'augmentation de l'activité physique favorise la réduction de l'inflammation concomitante de la plupart des maladies chroniques.

Objectif de la recherche

L'objectif principal de cette recherche est de comparer l'amélioration des activités physiques quotidiennes des patients atteints de sarcoïdose pulmonaire fibrosante suite à une prise en charge par réhabilitation respiratoire à celle obtenue suite à la prise en charge habituelle de cette maladie, consistant en une recommandation de reprise de l'activité physique.

L'évaluation des activités physiques quotidiennes sera réalisée un an après le début de la prise en charge (quelle qu'elle soit), à l'aide d'un accéléromètre tri dimensionnel (méthode non invasive).

Modalités de réalisation de la recherche

Cette étude nécessite qu'un tirage au sort soit réalisé, afin que le hasard désigne de quelle méthode chaque patient va bénéficier. La prise en charge des 2 groupes de patients sera la suivante :

Prise en charge du groupe « Réhabilitation respiratoire »

Si le tirage au sort vous indique « Réhabilitation respiratoire », voici la prise en charge dont vous bénéficierez :

La RR sera mise en œuvre dans le mois suivant le bilan initial habituellement réalisé au cours de cette affection. La RR sera réalisée à domicile, en centre ou en externe selon les possibilités locales.

Le protocole de réhabilitation respiratoire suit les recommandations ATS/ERS 2006 utilisées dans le cadre des pneumopathies interstitielles diffuses. La RR comprendra un minimum de 20 séances au rythme de trois par semaine, pendant 8 semaines. La RR comportera :

- Un diagnostic éducatif dont l'objectif est de préciser avec vous, ce que vous savez de votre maladie, ce que souhaitez dans votre vie quotidienne pour établir avec vous les objectifs à court et moyen terme et déterminer les aspects à prendre en compte en éducation thérapeutique
- Une éducation thérapeutique basée sur les conclusions du diagnostic éducatif et incluant une prise en charge psychologique et nutritionnelle. L'éducation thérapeutique du patient est systématiquement mise en œuvre : des séances d'éducation sur la pathologie et ces complications, l'activité physique quotidienne et la nutrition seront assurées par du personnel médical et paramédical. Cette éducation sera réalisée par l'équipe de réhabilitation à domicile ou au sein des centres de RR.
- Un réentraînement à l'effort en endurance, et un renforcement musculaire des membres inférieurs et supérieurs. Ce réentraînement à l'effort est personnalisé en fonction de vos souhaits et des conclusions du diagnostic éducatif. Pour le réentraînement à l'effort, un minimum de 20 séances au rythme de trois par semaine sera programmé. Au moins deux séances par semaine seront supervisées. Ce réentraînement comprend un entraînement en endurance réalisé sur cycle ou sur tapis roulant à intensité sous maximale (soit au seuil ventilatoire, soit à 60% de la puissance maximale au test d'effort) et un renforcement musculaire. Ce dernier visera les membres supérieurs et inférieurs. La séance devra comprendre 2 à 4 sessions de 6 à 12 répétitions de mouvements permettant le travail des groupes musculaires cibles. La durée des exercices d'endurances sera au minimum de 30 minutes, le temps d'exercice pouvant être fractionné en fonction de vos capacités. L'objectif de cette prise en charge globale est de favoriser la poursuite d'une activité physique régulière après la période de réhabilitation.

La RR sera réalisée par une équipe spécialisée comprenant des médecins, des infirmières, des préparateurs sportifs, des kinésithérapeutes. Les équipes impliquées dans la réhabilitation respiratoire des patients inclus dans cette étude ont toute une expérience antérieure.

Un bilan initial et une visite de contrôle à 12 mois seront effectués, ainsi que 2 bilans intermédiaires à 2 et 6 mois.

Prise en charge du groupe « témoin »

Si le tirage au sort vous indique « groupe témoin », voici la prise en charge dont vous bénéficierez :

Les patients de ce groupe bénéficient lors de la consultation de conseils et encouragements à la reprise d'activités physiques. Il s'agit de la prise en charge habituellement réalisée à ce jour. Ce groupe bénéficie, tout comme l'autre groupe, du bilan initial et de 2 visites de contrôle à 6 mois et 12 mois (soit 12+1 mois après le bilan initial).

Visites de l'étude :

Le bilan initial pour tous les patients:

Il comprendra un examen clinique, un scanner thoracique, une échographie cardiaque, un ECG, des gaz du sang en air ambiant, un EFR complet avec DLCO, un EFX avec gaz du sang, un test de marche de 6 min, un test d'endurance sur bicyclette, un actimètre sur 4 jour et demi, le score MRC et un questionnaire SOBQ d'évaluation de la dyspnée, un Steppeur 6 min, des tests de qualité de vie (VSRQ et MRF28), un questionnaire d'évaluation psychologique HAD, un questionnaire d'évaluation de la fatigue FAS et le questionnaire DIRECT, d'évaluation de ma gêne occasionnée durant les activités physiques.

Visite à 2 mois et 6 mois pour les patients ayant eu une RR :

Les visites de suivi à 2 et 6 mois après le début de la RR comprendront les analyses suivantes : un examen clinique, un EFR complet avec DLCO (uniquement pour la visite à 2 mois après le début de la RR), un test de marche de 6 min, un test d'endurance sur bicyclette, un actimètre sur 4 jour et demi, le score MRC et un questionnaire SOBQ d'évaluation de la dyspnée, un Steppeur 6 min, des tests de qualité de vie (VSRQ et MRF28), les questionnaires HAD, FAS et DIRECT.

Visite à 6 mois pour les patients du groupe « témoin » : comprendra les mêmes examens et questionnaires d'évaluation que pour le suivi des patients du groupe « RR » à l'exception du test d'endurance sur bicyclette.

La visite à 1 an pour tous les patients :

Tous les patients sont ensuite revus à 1 an après le début de la RR et à 1 an + 1 mois pour groupe témoin. Les examens réalisés lors de cette visite sont les suivant : un examen clinique, des gaz du sang en air

ambiant, un EFR complet avec DLCO, un EFX avec gaz du sang, un test de marche de 6 min, un test d'endurance sur bicyclette, un actimètre sur 4 jour et demi, le score MRC et un questionnaire SOBQ sur l'essoufflement, un Steppeur 6 min, une évaluation de la dyspnée (MCR), des tests de qualité de vie (VSRQ et MRF28) et les questionnaires HAD, FAS et DIRECT.

Les explorations fonctionnelles respiratoires sont réalisées de manière courante dans tous les centres de cette étude. Elles sont réalisées par du personnel entraîné selon les recommandations internationales. Elles comprennent une spirométrie, une pléthysmographie et une mesure du DLCO (diffusion du monoxyde de carbone). La spirométrie permet par la réalisation d'une courbe débit-volume la détermination du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et de la capacité vitale (CV). L'échographie cardiaque est un examen réalisé habituellement dans le suivi des patients porteurs de sarcoïdose pour rechercher une augmentation des pressions pulmonaires. Elle est également utile afin d'apprécier la fonction ventriculaire gauche. La fraction d'éjection ventriculaire gauche sera la variable retenue, elle s'exprime en pourcentage.

L'épreuve d'effort sur ergocycle (EFX) est réalisée conformément aux recommandations éditées par la société de pneumologie de langue française (SPLF) en 2007. Elle consiste en une épreuve de pédalage sur vélo. Les mesures réalisées pendant cette épreuve sont la consommation en oxygène (VO₂) exprimé en litre par minute, la consommation maximale en oxygène (VO₂max) pendant l'effort est un des paramètres principaux pour l'interprétation de cette épreuve d'effort. Sont mesurés également le débit expiratoire en dioxyde de carbone (VC0₂) en litre par minute, la fréquence cardiaque, la ventilation par minute (VE) et les pressions artérielles systolique et diastolique. L'électrocardiogramme et la saturation sont enregistrés en continu afin de détecter d'éventuelles complications. Une gazométrie artérielle est réalisée au repos en début d'épreuve et au pic de l'effort. Ils permettent l'obtention des pressions partielles artérielles en oxygène et en dioxyde de carbone, le gradient alvéolo-artériel en dioxygène et le pH sanguin. La mesure des différents paramètres est poursuivie lors de la phase de récupération active qui dure 3 minutes. En fin d'épreuve, la dyspnée et la fatigue des membres inférieurs ressentis par le patient au pic de l'effort sont évaluées par l'échelle de Borg. Le test de marche de 6 minutes est réalisé conformément aux recommandations. Le test d'endurance sur bicyclette pourra être réalisé dans le centre de pneumologie lors de la réalisation du bilan ou dans l'unité de réhabilitation. Ce test consiste à mesurer le temps d'endurance du patient à une puissance donnée. Le test de 6 minutes sur stepper est une épreuve d'effort sous maximale. Il est réalisé de manière habituelle dans le suivi des pathologies respiratoires chroniques. Le patient marche sur un stepper pendant 6 minutes, à son rythme, en s'appuyant légèrement sur un mur. Il peut ralentir et s'arrêter, dans ce cas le nombre des arrêts est noté.

Intérêt de cette recherche

L'intérêt de cette recherche clinique est de déterminer le bénéfice apporté par la RR sur la qualité de vie et le niveau des activités physiques quotidiennes par rapport à la prise en charge habituelle. Votre participation à cette étude ne peut être que volontaire, vous pouvez donc librement accepter ou refuser de participer à cette recherche et vous pourrez à tout moment retirer votre consentement de participation à cette étude. Ceci n'affectera en rien votre suivi avec l'équipe médicale.

Méthode utilisée, contraintes et risques.

La RR ne présente pas de contre indication hormis celles liées à la contre indication de l'activité physique (problème locomoteur, atteinte cardiaque). Ces contre-indications éventuelles seront recherchées lors du bilan initial de participation.

Lors de l'épreuve d'effort et l'épreuve d'endurance il peut survenir des troubles du rythme cardiaque chez les patients ayant des antécédents cardiaques. L'électrocardiogramme est surveillé pendant toute la durée de ses examens qui sont réalisés en présence d'un médecin et la moindre anomalie entrainera l'arrêt de l'examen. Lors de la prise de sang pour les gaz du sang il existe un risque minime d'hématome.

L'accéléromètre tri dimensionnel utilisé pour évaluation les activités physiques quotidiennes est dénommé « Armband SenseWear ». Il s'agit d'un nouvel accéléromètre fournissant deux types de paramètres : un podomètre classique se basant sur des capteurs d'accélération ainsi qu'une dépense énergétique. Il se porte au membre supérieur, mesure 85,3 x 53,4 x 19,5 mm et pèse 79 grammes. Il ne présente aucun risque pour la santé et la mesure s'effectue sur 4 jours consécutifs.

Le Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV a examiné le contenu de ce protocole et lui a donné un avis favorable initial en date du 15 mai 2012.

Le CHU de Lille est promoteur de cette recherche clinique. A ce titre,
- il a contracté une assurance pour l'essai dont l'attestation est consultable sur simple demande de votre part.

Si vous le souhaitez, vous obtiendrez communication des résultats globaux de l'étude à la fin de celle-ci sur demande auprès de l'investigateur principal. La transmission des résultats se fera par courrier.

Vous n'aurez à supporter aucune charge financière supplémentaire du fait de votre participation à cette étude.

Confidentialité

Votre participation à cette étude nécessite que nous informions votre médecin traitant sauf si vous le refusez.

Toutes les données médicales vous concernant resteront strictement confidentielles, mais pourront être transmises à votre médecin traitant et à votre pneumologue sur votre demande. Les données des patients entrant dans le cadre de cet essai seront recueillies de façon anonymisée pour leur exploitation scientifique. Votre nom et vos coordonnées n'apparaîtront pas dans le rapport qui sera effectué en fin d'études.

Enfin, dans le cadre réglementaire, un audit des données recueillies sur l'ensemble des patients de cette étude pourra être effectué par les autorités de santé sous la responsabilité du Pr Wallaert ou de son représentant qui s'assurera que le secret médical est respecté.

Vous pourrez poser toutes les questions que vous souhaitez, avant, pendant et après l'étude.
Pour toute information complémentaire, vous pouvez vous adresser au Dr. au n° de tél :

**Nous vous remercions de bien vouloir parapher chaque page de ce document (réalisé en trois exemplaires), afin d'attester que vous l'avez bien lu et compris.
Si vous êtes d'accord pour participer à cette étude, nous vous remercions également de bien vouloir donner votre consentement écrit en signant le formulaire ci-après, préparé à cet effet.**

Consentement éclairé de Participation

**Réhabilitation respiratoire dans la sarcoïdose pulmonaire fibrosante (stade IV)
essai thérapeutique randomisé**

Promoteur : CHRU de Lille, 2 avenue Oscar LAMBRET, 59037 Lille Cedex, Tél : 03 20 44 41 45

Investigateur coordonnateur : Pr. Benoît WALLAERT

Clinique des Maladies Respiratoires / Centre de Compétence Maladies Pulmonaires Rares de Lille, Hôpital Albert Calmette, Bd du Pr. Jules Leclercq, CHRU de Lille, Tél : 03.20.44.59.48

Je soussigné (e)
déclare être affilié à un régime de sécurité sociale.

Le Docteur, médecin investigateur m'a proposé de participer à une recherche organisée par le CHRU de Lille sur la «**Réhabilitation respiratoire dans la sarcoïdose pulmonaire fibrosante (stade IV), essai thérapeutique randomisé** ».

Il m'a clairement précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. J'ai reçu une note d'information écrite présentant les modalités de déroulement de cette étude clinique et exposant les éléments suivants :

- But de la Recherche,
- Méthode utilisée,
- Durée,
- Contraintes,
- Risques possibles,
- Période d'exclusion,
- Inscription au fichier national des volontaires,
- Vérification possible de l'exactitude des données inscrites au fichier.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions qui me paraissaient utiles pour la bonne compréhension de la note d'information et de recevoir des réponses claires et précises.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant avant de prendre ma décision.

J'accepte librement, et volontairement de participer à cette recherche décrite dans les conditions ci-dessus. Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi. Je suis conscient que je peux arrêter à tout moment ma participation à cette recherche sans supporter aucune responsabilité. J'en informerai alors le Docteur

J'ai été informé que conformément à la réglementation sur les études cliniques, le CCP Nord Ouest IV a rendu un AVIS FAVORABLE INITIAL pour la réalisation de cette recherche en date du 15 mai 2012.

J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification des informations nominatives me concernant et qui sont traitées de manière automatisée. Toutes les données et informations qui me concernent resteront STRICTEMENT CONFIDENTIELLES. Je n'autorise leur consultation que par des personnes désignées par le Docteur et éventuellement par un représentant des autorités de santé.

A remplir par le patient :

Fait à, le.....

Nom et prénom du patient
(en majuscules)

Signature du patient

Projet- Document de travail
Confidentiel

J'ai expliqué le but de la recherche, les procédures de l'étude, en identifiant celles qui sont exploratoires, les risques et inconforts possibles de même que les bénéfices potentiels et j'ai répondu de mon mieux aux questions concernant l'étude.

Nom du médecin recueillant le consentement
(en majuscules)

Date

Signature du médecin recueillant le consentement

Document réalisé en trois exemplaires dont un, signé, sera remis au participant. Les deux autres seront conservés par l'investigateur et le promoteur.

Références bibliographiques

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med* 2007 Nov;357(21):2153-2165.
2. *Traité de pneumologie*. 2 éd. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2009.
3. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, Jaillet H, Battesti JP, Brauner MW. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *AJR Am J Roentgenol* 2000 Jun;174(6):1751-1757.
4. Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM, Wort SJ. Pulmonary Hypertension in Sarcoidosis: A Review [Internet]. *Respirology* 2010 Sep; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20920145>
5. Cox CE, Donohue JF, Brown CD, Kataria YP, Judson MA. Health-related quality of life of persons with sarcoidosis. *Chest* 2004 Mar;125(3):997-1004.
6. Goracci A, Fagiolini A, Martinucci M, Calossi S, Rossi S, Santomauro T, Mazzi A, Penza F, Fossi A, Bargagli E, Pieroni MG, Rottoli P, Castrogiovanni P. Quality of life, anxiety and depression in sarcoidosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2008 Oct;30(5):441-445.
7. Baydur A, Alsalek M, Louie SG, Sharma OP. Respiratory muscle strength, lung function, and dyspnea in patients with sarcoidosis. *Chest* 2001 Jul;120(1):102-108.
8. Kabitz H, Lang F, Walterspacher S, Sorichter S, Müller-Quernheim J, Windisch W. Impact of impaired inspiratory muscle strength on dyspnea and walking capacity in sarcoidosis. *Chest* 2006 Nov;130(5):1496-1502.
9. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2007 Sep;176(6):532-555.
10. Lacasse Y, Martin S, Lasserson TJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *A Cochrane systematic review. Eur J Respiratory Med* 2007 Dec;43(4):475-485.
11. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD005305.
12. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008 Jun;63(6):549-554.
13. H. L. Baradzina, N. V. Ponachevnaya. Pulmonary rehabilitation programme in sarcoidosis [Internet]. [sans date];[cité 2010 Jul 4] Available from: <http://www.ers-education.org/pages/default.aspx?id=335&idBrowse=12671&det=1>
14. A. R. Wewel, M. Behnke, I. Schwertfeger, F. Eberhardt, R. F. Kroidl, R. A. Jörres, D. Kirsten, H. Magnussen. Home-based walking training in patients with interstitial lung diseases [Internet]. [sans date];[cité 2010 Jul 4] Available from: <http://www.ers-education.org/pages/default.aspx?id=335&idBrowse=14005&det=1>
15. M. Behnke, I. Schwertfeger, I. Zimmermann, D. Kirsten, R. A. Joerres, H. Magnussen. Home-based exercise training in patients with interstitial lung disease [Internet]. [sans date];[cité 2010 Jul 4] Available from: <http://www.ers-education.org/pages/default.aspx?id=335&idBrowse=21294&det=1>
16. Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006322.

17. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, Carone M, Celli B, Engelen M, Fahy B, Garvey C, Goldstein R, Gosselink R, Lareau S, MacIntyre N, Maltais F, Morgan M, O'Donnell D, Prefault C, Reardon J, Rochester C, Schols A, Singh S, Troosters T. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2006 Jun;173(12):1390-1413.
18. du Moulin M, Taube K, Wegscheider K, Behnke M, van den Bussche H. Home-based exercise training as maintenance after outpatient pulmonary rehabilitation. *Respiration* 2009;77(2):139-145.
19. linden, C.B. Characterization and Implications of the Sensors Incorporated into the SenseWear [Internet]. [sans date];[cité 2010 Jul 18] Available from: <http://www.bodymedia.com/Professionals/Whitepapers/Characterization-and-Implications-of-the-Sensors-Incorporated-into-the-SenseWear>
20. Hill K, Dolmage TE, Woon L, Goldstein R, Brooks D. Measurement properties of the SenseWear armband in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010 Jun;65(6):486-491.
21. Furlanetto KC, Bisca GW, Oldenberg N, Sant'anna TJ, Morakami FK, Camillo CA, Cavalheri V, Hernandez NA, Probst VS, Ramos EM, Brunetto AF, Pitta F. Step counting and energy expenditure estimation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy elderly: accuracy of 2 motion sensors. *Arch Phys Med Rehabil* 2010 Fév;91(2):261-267.
22. Dwyer TJ, Alison JA, McKeough ZJ, Elkins MR, Bye PTP. Evaluation of the SenseWear activity monitor during exercise in cystic fibrosis and in health. *Respir Med* 2009 Oct;103(10):1511-1517.
23. Langer D, Gosselink R, Sena R, Burtin C, Decramer M, Troosters T. Validation of two activity monitors in patients with COPD. *Thorax* 2009 Jul;64(7):641-642.
24. St-Onge M, Mignault D, Allison DB, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of a portable device to measure daily energy expenditure in free-living adults. *Am. J. Clin. Nutr* 2007 Mar;85(3):742-749.
25. Malavolti M, Pietrobelli A, Dugoni M, Poli M, Romagnoli E, De Cristofaro P, Battistini NC. A new device for measuring resting energy expenditure (REE) in healthy subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007 Jun;17(5):338-343.
26. Patel SA, Benzo RP, Slivka WA, Scirba FC. Activity monitoring and energy expenditure in COPD patients: a validation study. *COPD* 2007 Jun;4(2):107-112.
27. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2005 Mai;171(9):972-977.
28. Troosters T, Scirba F, Battaglia S, Langer D, Valluri SR, Martino L, Benzo R, Andre D, Weisman I, Decramer M. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study [Internet]. *Respir Med* 2010 Fév; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20167463>
29. Haskell WL, Lee I, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007 Aoû;116(9):1081-1093.
30. Strijbos JH, Postma DS, van Altena R, Gimeno F, Koëter GH. A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD. A follow-up of 18 months. *Chest* 1996 Fév;109(2):366-372.
31. Hernández MT, Rubio TM, Ruiz FO, Riera HS, Gil RS, Gómez JC. Results of a home-based training program for patients with COPD. *Chest* 2000 Jul;118(1):106-114.
32. Aguilaniu B, Richard R, Costes F, Bart F, Martinat Y, Stach B, Denjean A. Méthodologie et Pratique de l'Exploration Fonctionnelle à l'eXercice (EFX). *Revue des Maladies Respiratoires* 2007;24(3):114-160.

33. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2002 Jul;166(1):111-117.
34. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest* 2007 Jul;132(1):207-213.
35. Garet M, Degache F, Costes F, Da-Costa A, Lacour JR, Barthélémy JC, Roche F. DAQIHF: methodology and validation of a daily activity questionnaire in heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 2004 Aoû;36(8):1275-1282.
36. Carone M, Bertolotti G, Anchisi F, Zotti AM, Donner CF, Jones PW. Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. *Quality of Life in Chronic Respiratory Failure Group. Eur. Respir. J* 1999 Jun;13(6):1293-1300.
37. Janssens J, Héritier-Praz A, Carone M, Burdet L, Fitting J, Uldry C, Tschopp J, Rochat T. Validity and reliability of a French version of the MRF-28 health-related quality of life questionnaire. *Respiration* 2004 Déc;71(6):567-574.
38. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002 Fév;52(2):69-77.
39. Perez T, Arnould B, Grosbois J, Bosch V, Guillemin I, Bravo M, Brun M, Tonnel A. Validity, reliability, and responsiveness of a new short Visual Simplified Respiratory Questionnaire (VSRQ) for health-related quality of life assessment in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:9-18.
40. Wanger J. Standardisation of the measurement of lung volumes. *European Respiratory Journal* 2005;26(3):511-522.
41. Pellegrino R. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal* 2005;26(5):948-968.
42. Nunes H, Brillet P, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007 Fév;28(1):102-120.
43. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J* 2009 Déc;34(6):1219-1263.
44. B. Rammaerta, S. Leroya, B. Cavestria, B. Wallaert, J.-M. Grosboisb. Home-based pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis, Home-based pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis, *Rev Mal Respir.* 2011 Sep;28(7):e52-7.
45. S. Dal Corso, S.R. Duarte, J.A. Neder, C. Malaguti, M.B. de Fuccio, C.A. de Castro Pereira and L.E. Nery. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 330–336
46. Benoit Borel, Claudine Fabre, Sylvain Saison, Frédéric Bart and Jean-Marie Grosbois. An original field evaluation test for chronic obstructive pulmonary disease population: the six-minute stepper test. *Clinical Rehabilitation* 2010; 24: 82–93
47. Borel B, Fabre C, Saison S, Bart F, Grosbois JM., An original field evaluation test for chronic obstructive pulmonary disease population: the six-minute stepper test., *Clin Rehabil.* 2010 Jan;24(1):82-93.

XIV Durée de mise en place du Armband

La durée de mise en place du Armband doit impérativement contenir 4 jours allant de minuit à minuit et doit également contenir un week-end.

Exemple :

