



Université Lille 2  
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**VALIDATION DU SCORE DE MORTALITÉ GAP  
DANS LA COHORTE LILLOISE DE PATIENTS ATTEINTS DE  
FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2014 à 18h00  
Pôle Formation

**par Stéphanie Habib-Maillard**

**JURY**

**Président :** Monsieur le Professeur Benoit Wallaert  
**Asseseurs :** Monsieur le Professeur Bruno Crestani  
Monsieur le Professeur Alexis Cortot  
Madame le Docteur Lidwine Wemeau-Stervinou

**Directrice de Thèse :** Madame le Docteur Lidwine Wemeau-Stervinou

# **Avertissement**

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

## ABBREVIATIONS

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**BPCO** : broncho-pneumopathie chronique obstructive

**BODE** : body mass index, obstruction, dyspnea, exercise capacity

**CEPRO** : comité d'évaluation des recherches des protocoles observationnels

**CO** : monoxyde de carbone

**CPT** : capacité pulmonaire totale

**CVF** : capacité vitale forcée

**DLCO** : capacité de transfert du CO

**EFR** : explorations fonctionnelles respiratoires

**FPI** : fibrose pulmonaire idiopathique

**GAP** : gender, age, sex

**GOLD** : global initiative for chronic obstructive lung disease

**MRC** : medical research council

**MRS** : mortality risk scoring

**PHS** : pneumopathie d'hypersensibilité

**PIC** : pneumopathie interstitielle commune

**PID** : pneumopathie interstitielle diffuse

**PINS** : pneumopathie interstitielle non spécifique

**T6M** : test de marche de 6 minutes

**UIP** : usual interstitial pneumoniae

**VEMS** : volume expiré maximal à la première seconde

## TABLE DES MATIERES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>RESUME .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>INTRODUCTION.....</b>   | <b>14</b> |
| <b>1. LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE.....</b>                                  | <b>14</b> |
| 1.1. <i>Définition, épidémiologie et diagnostic.....</i>                           | <i>14</i> |
| 1.2. <i>Histoire naturelle.....</i>  | <i>15</i> |
| 1.3. <i>Traitements actuels.....</i>   | <i>17</i> |
| <b>2. FACTEURS PREDICTIFS DE MORTALITE.....</b>                                    | <b>18</b> |
| <b>3. MODELES PREDICTIFS UTILISES DANS D'AUTRES PATHOLOGIES .....</b>              | <b>20</b> |
| <b>4. SCORE GAP.....</b>   | <b>21</b> |
| <b>OBJECTIFS DE L'ETUDE .....</b>  | <b>24</b> |
| <b>METHODOLOGIE .....</b>  | <b>25</b> |
| <b>1. MATERIEL .....</b>   | <b>25</b> |
| <b>2. METHODES .....</b>   | <b>25</b> |
| <b>3. ETHIQUE.....</b>   | <b>26</b> |
| <b>4. CRITERE PRINCIPAL.....</b>   | <b>26</b> |
| <b>5. REDEFINITION DES GROUPES DU MRS.....</b>                                     | <b>27</b> |
| <b>6. ANALYSES STATISTIQUES.....</b>   | <b>28</b> |
| <b>RESULTATS.....</b>  | <b>29</b> |
| <b>1. EVALUATION DU PRONOSTIC DE LA POPULATION D'ETUDE .....</b>                   | <b>29</b> |
| 1.1. <i>Schéma de l'étude.....</i>   | <i>29</i> |
| 1.2. <i>Caractéristiques générales de la population.....</i>                       | <i>31</i> |
| 1.3. <i>Courbes d'incidence cumulée globale de l'échantillon.....</i>              | <i>33</i> |
| <b>2. VALIDATION DU SCORE GAP DANS NOTRE POPULATION .....</b>                      | <b>34</b> |
| 2.1. <i>Calcul du score GAP.....</i>   | <i>34</i> |
| 2.2. <i>Calcul du risque de mortalité.....</i>                                     | <i>34</i> |
| 2.3. <i>Test statistique du chi square.....</i>                                    | <i>35</i> |
| 2.4. <i>Valeur d'un point du score GAP.....</i>                                    | <i>36</i> |
| 2.5. <i>Comparaison des mortalités prédite et observée.....</i>                    | <i>36</i> |
| 2.6. <i>Sub-hazard ratio pour chaque variable.....</i>                             | <i>37</i> |
| 2.7. <i>Exemples d'utilisation du « GAP calculator ».....</i>                      | <i>37</i> |
| 2.8. <i>Analyse de la variation de la CVF.....</i>                                 | <i>39</i> |
| <b>3. UTILISATION DU SCORE MRS DANS NOTRE POPULATION .....</b>                     | <b>40</b> |
| 3.1. <i>Calcul du score MRS.....</i>   | <i>40</i> |
| 3.2. <i>Calcul du risque de mortalité.....</i>                                     | <i>41</i> |
| 3.3. <i>Test statistique du chi square.....</i>                                    | <i>41</i> |
| 3.4. <i>Valeur d'un point du score MRS.....</i>                                    | <i>42</i> |
| 3.5. <i>Comparaison des mortalités prédite et observée.....</i>                    | <i>42</i> |
| 3.6. <i>Sub-hazard ratio pour chaque variable.....</i>                             | <i>42</i> |
| <b>4. COMPARAISON DES MODELES.....</b>   | <b>43</b> |
| <b>DISCUSSION .....</b>  | <b>44</b> |
| <b>1. PRONOSTIC GLOBAL DE LA POPULATION D'ETUDE.....</b>                           | <b>45</b> |
| <b>2. VALIDATION EXTERNE DU SCORE GAP.....</b>                                     | <b>47</b> |
| <b>3. INTERET DES VARIABLES DU SCORE GAP.....</b>                                  | <b>48</b> |
| <b>4. COMPARAISON DES 2 SCORES.....</b>  | <b>50</b> |
| <b>5. VARIATION DE LA CAPACITE VITALE FORCEE A 24 SEMAINES .....</b>               | <b>51</b> |
| <b>6. PERSPECTIVES.....</b>  | <b>52</b> |
| 4.1. <i>Utilisation du score GAP dans d'autres PID.....</i>                        | <i>52</i> |
| 4.2. <i>Réévaluation avec l'ère des nouveaux traitements anti fibrotiques.....</i> | <i>52</i> |
| <b>CONCLUSION.....</b>   | <b>54</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>  | <b>55</b> |
| <b>ANNEXES .....</b>   | <b>59</b> |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>DIAGNOSTIC DE FPI ET CRITERES DIAGNOSTIQUES SELON LES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES...</b> | <b>59</b> |
| <b>2.</b> | <b>SCORE MRS : ATTRIBUTION DES POINTS ET MORTALITE PREDITE A UN AN.....</b>                | <b>60</b> |
| <b>3.</b> | <b>CARACTERISTIQUES DES PATIENTS EN FONCTION DES CRITERES DU SCORE GAP.....</b>            | <b>61</b> |
| <b>4.</b> | <b>PERTINENCE DE CHAQUE VARIABLE DU SCORE GAP .....</b>                                    | <b>62</b> |
| <b>5.</b> | <b>CALCUL DU SCORE ILD-GAP ET ATTRIBUTION DES POINTS.....</b>                              | <b>63</b> |

## RESUME

**Introduction :** La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquente et la plus sévère des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. Son pronostic est sombre avec une médiane de survie entre 2 et 3 ans. Récemment, le score composite GAP a été décrit, permettant de mieux évaluer le pronostic des patients, afin de les informer et d'éventuellement les adresser à un centre de transplantation pulmonaire au moment opportun. L'objectif de cette étude est de valider le score de mortalité GAP dans une cohorte lilloise de patients atteints de FPI.

**Méthodologie :** Une étude rétrospective a été réalisée par recueil de données épidémiologiques, cliniques et physiologiques de tous les patients suivis pour une FPI dans le service de Pneumologie et Immuno-Allergologie du CHRU de Lille.

**Résultats :** Entre décembre 1995 et juin 2011, 115 patients ont été suivis dans le service pour une FPI et inclus dans l'étude. La durée de suivi pour atteindre une incidence cumulée de décès de 50% était de 220 semaines (4,6 ans). Parmi ces 115 patients, 39 (34%) présentaient un stade I, 55 (48%) présentaient un stade II et 21 (18%) un stade III. La mortalité prédite par les stades GAP était superposable à la mortalité effectivement observée dans notre cohorte. En comparaison au stade I, les risques de décès des patients appartenant aux stades II et III étaient respectivement de 3,299 ; IC 95% [1,757 – 6,194] et de 7,744 ; IC 95% [3,920 – 15,296]. Par analyse multivariée, nous avons montré que chaque variable était pertinente dans la prédiction de la mortalité.

**Discussion :** Le score GAP est validé dans notre cohorte, permettant de prédire efficacement la mortalité des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique à 1, 2 et 3 ans.

## INTRODUCTION

### 1. La fibrose pulmonaire idiopathique

#### 1.1. Définition, épidémiologie et diagnostic

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) forment un groupe hétérogène de maladies pulmonaires chroniques dont les causes et les mécanismes physiopathologiques sont variés. Elles peuvent être classées en maladies secondaires et idiopathiques. Parmi les PID idiopathiques, la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme la plus fréquente et la plus grave (1).

La prévalence de la FPI est de 13 à 20 nouveaux cas pour 100 000 habitants dans la population générale, elle survient plus fréquemment chez les hommes de plus de 50 ans (2). L'incidence ainsi que la prévalence de cette pathologie augmentent avec l'âge. Son pronostic est mauvais avec une médiane de survie variant entre 2 et 3 ans après le diagnostic selon les études et avec une survie à 5 ans d'environ 40% (3) (4).

L'examen anatomopathologique des poumons atteints de FPI montre un aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC ou UIP), caractérisée par une hétérogénéité spatiale et temporelle associant des zones de fibrose sous-pleurale et para-septale, des lésions de rayon de miel et du parenchyme normal ou moins atteint. Il est également retrouvé des zones actives de fibrose nommées foyers fibroblastiques.

Sur le plan physiopathologique, elle est caractérisée par une accumulation de fibroblastes et une synthèse accrue de matrice extracellulaire, entraînant une destruction progressive du parenchyme pulmonaire (5).

Cliniquement, la FPI se caractérise par des signes fonctionnels aspécifiques, associant une dyspnée et une toux sèche. L'auscultation pulmonaire met en évidence des râles crépitants secs diffus de type velcro. Il est parfois observé à l'inspection un hippocratisme digital (6).

Sur le plan fonctionnel, on note une altération de la capacité de transfert du CO (DLCO), ainsi qu'un trouble ventilatoire restrictif marqué par une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT) et de la capacité vitale forcée (CVF). Il est également mis en évidence une altération des échanges gazeux, responsable d'une hypoxémie à l'exercice puis au repos.

Sur le plan radiologique, la tomodensitométrie en coupes fines est l'imagerie de référence et permet de montrer un aspect de pneumopathie interstitielle commune associant des réticulations, des kystes formant des images en rayon de miel et des signes indirects de fibrose (bronchectasies de traction, perte de volume des poumons). Les lésions prédominent en base et en sous-pleural.

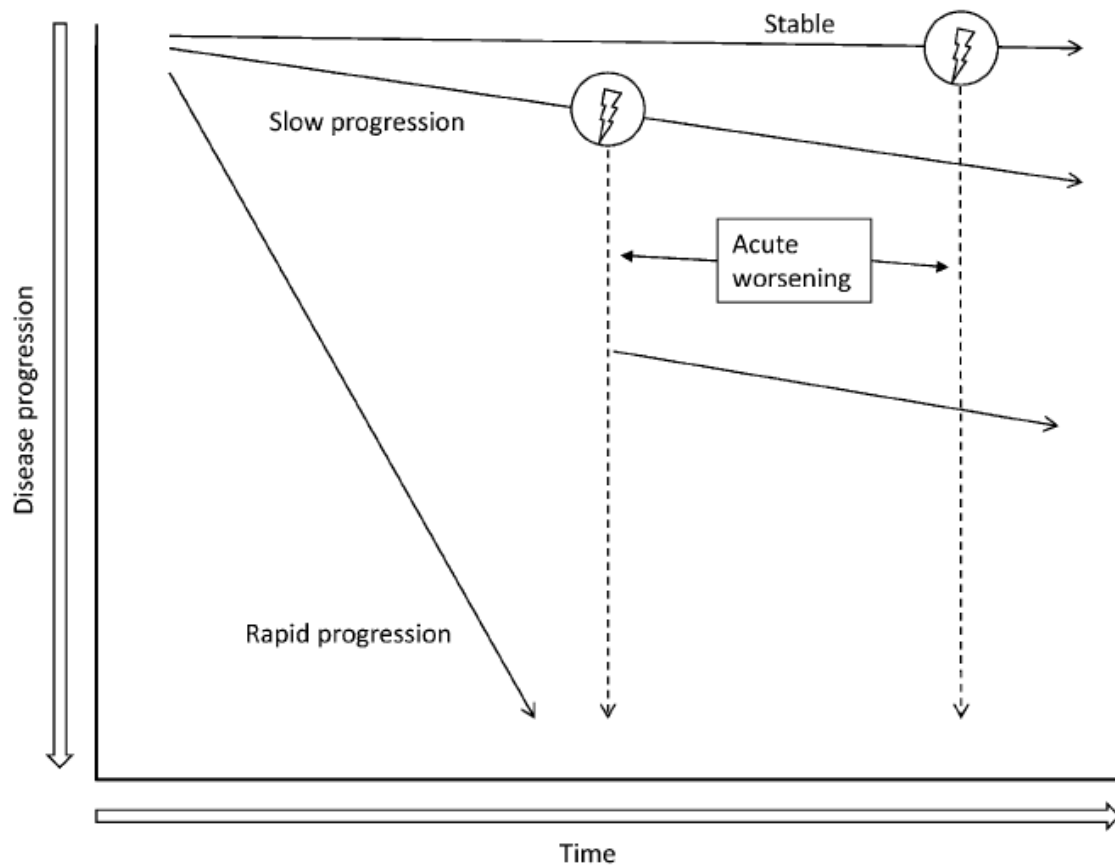
## **1.2. Histoire naturelle**

La FPI évolue progressivement et de manière irréversible vers le stade d'insuffisance respiratoire chronique restrictive, handicapant fortement le patient et entraînant à terme le décès.

L'histoire naturelle des patients atteints de FPI est très variable d'un patient à l'autre. Chez une majorité de patients, il est observé une progression lente de la maladie sur plusieurs années. Certains patients peuvent présenter une stabilité de la maladie, alors que d'autres présentent une dégradation rapide sur les plans clinique et fonctionnel. L'évolution de tous les patients peut aussi se compliquer de la survenue d'épisodes d'exacerbations aiguës, entraînant



une aggravation rapide de la maladie (7). Aucun facteur ne permet, à ce jour, de prédire l'évolution pour un patient donné.



*Figure 1: Illustration de l'histoire naturelle de la FPI proposée par les recommandations ATS/ERS (2011) (7)*

*Slow progression : progression lente*

*Rapid progression : progression rapide*

*Acute worsening : aggravation aigüe*

*Disease progression : progression de la maladie*

### **1.3. Traitements actuels**

Jusqu'à présent, aucun traitement existant ne permettait d'allonger la survie des patients atteints de FPI. De nouvelles molécules ont récemment émergé, permettant de ralentir le déclin de la fonction respiratoire. Il s'agit de la pirfénidone (8) (9), commercialisée en France depuis 2012 et du nintedanib (10) (11), dont l'AMM n'a pas encore été obtenue. La pirfénidone aurait également un effet sur la survie globale puisque, en regroupant les données des études CAPACITY et ASCEND, les auteurs ont montré qu'elle entraînait une diminution de la mortalité de toute cause.

La transplantation pulmonaire a longtemps été le seul traitement à avoir un effet sur la survie des patients, mais est associée à une morbi-mortalité élevée, liée aux complications per- et post-opératoires, ainsi qu'aux effets secondaires des traitements immunosuppresseurs. La transplantation pulmonaire reste un traitement réservé à une minorité des patients atteints de FPI. Ce traitement s'adresse à une population sélectionnée, susceptible de tolérer les effets indésirables induits par les traitements immunosuppresseurs, et présentant un état général suffisamment bon pour supporter une telle intervention chirurgicale (12).

Selon le bilan de l'agence de Biomédecine présenté en 2011, la médiane de survie après transplantation pulmonaire est de 25,5 mois et la survie à 5 ans est de 36,1%. Dans une étude de Thabut et col. comparant la greffe monopulmonaire à la greffe bipulmonaire chez des patients atteints de FPI, il est mis en évidence que le risque global de mortalité après transplantation pulmonaire est de 25% à 1 an, 30% à 2 ans et 40 à 45% à 3 ans (13). Il n'y a, à ce jour, aucune recommandation claire sur le moment idéal pour inscrire un patient sur liste de transplantation pulmonaire. La règle actuelle est celle du « ni trop tôt, ni trop tard ». Devant le mauvais pronostic après transplantation pulmonaire, il semble primordial de ne

proposer la greffe qu'à un stade ultime de la maladie, mais avant que l'état du patient ne compromette les résultats de la transplantation pulmonaire.

L'évaluation pronostique du patient atteint de FPI est donc un point essentiel pour les équipes de greffe. Dans ce contexte, il semble essentiel de pouvoir bénéficier d'un outil simple, fiable et efficace afin d'évaluer le pronostic des patients atteints de FPI.

## **2. Facteurs prédictifs de mortalité**

Plusieurs études ont déjà identifié des variables individuelles associées à un risque majoré de mortalité dans la FPI. Il est établi que les valeurs de CVF (14) et de DLCO (15) au diagnostic sont corrélées à la mortalité dans la FPI, ainsi que d'autres paramètres comme l'âge, le tabagisme et l'intensité de la dyspnée.

Si différentes variables ont été démontrées comme étant corrélées à la survie dans la FPI, aucune variable isolée n'est capable de prédire correctement le pronostic de ces patients. Il n'y a actuellement pas de méthode établie utilisée quotidiennement capable de combiner ces facteurs prédictifs et de déterminer le pronostic et le stade de la maladie. La maladie est classiquement qualifiée de « légère », « modérée » et « sévère ». Il est admis que les seuils de 50-55 % de la valeur prédite pour la CVF et 30-35 % de la valeur prédite pour la DLCO permettent de distinguer les patients légers à modérés des patients présentant une atteinte sévère. Il n'y a cependant pas de définition précise, ce qui ne permet pas un discours uniforme.

D'autres scores de mortalité ont déjà été décrits dans la FPI. En 2012, l'équipe de Mura et col. a proposé un score de classification de la maladie, intégrant le score de dyspnée MRC (medical research council), la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes et un index physiologique composite. Ce score permet de prédire la mortalité avec une forte

spécificité. Cependant, ce score ne semble pas adapté à la pratique courante, car il inclut un nombre de critères important (16). En 2001, l'équipe de King et col. avait déjà défini le score CRP, intégrant 7 variables cliniques (dyspnée, radiographie thoracique, spirométrie, volumes pulmonaires, DLCO, gradient alvéolo-artériel et saturation en O<sub>2</sub> à l'exercice) (14). Ce score n'a finalement jamais été validé et a été abandonné au profit de la classification habituellement utilisée dans les essais thérapeutiques.

En 2011, l'équipe anglaise de T.E King et R.M Du Bois a proposé un système de classification du risque de mortalité dans la FPI (17). Afin d'identifier des facteurs prédictifs de mortalité à 1 an, l'équipe a utilisé un modèle de régression de Cox. Elle a ensuite développé, à partir de ces facteurs prédictifs indépendants, une méthode de classification permettant de prédire la mortalité à 1 an : le « mortality risk scoring » (MRS). Ce score prend en compte l'âge du patient, le fait d'avoir été hospitalisé pour une cause respiratoire dans les 24 semaines après l'évaluation initiale et sur le plan physiologique, la CVF initiale et la variation de la CVF à 24 semaines. Finalement, ce score permet de donner une estimation du risque de décès à 1 an. L'attribution des points ainsi que la mortalité prédite par le score MRS est donnée en annexe 2.

### **3. Modèles prédictifs utilisés dans d'autres pathologies**

Un système de classification doit être une méthode simple permettant de prédire le risque de mortalité au diagnostic. Il s'agit d'un modèle statistique combinant des données physiques et paracliniques pour estimer la probabilité de survenue d'un événement, par exemple le décès, et donc d'évaluer le pronostic (18).

Les méthodes permettant d'établir un score sont déjà couramment utilisées dans d'autres pathologies comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le cancer broncho-pulmonaire ou l'asthme. Elles permettent dans ces pathologies de définir des stades de la maladie, d'informer le patient sur son pronostic et d'orienter le choix thérapeutique. Dans le cas de la BPCO, les stades GOLD sont utilisés quotidiennement. Le système de classification GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) permet de catégoriser la sévérité de la maladie en 4 stades basés sur le VEMS (volume expiré maximal à la première seconde) et d'orienter la décision thérapeutique (19). Le score BODE a également été développé dans la BPCO, il s'agit d'un index multidimensionnel, intégrant la mesure de l'indice de masse corporelle, le volume expiré maximal à la première seconde, la distance maximale parcourue lors du test de 6 minutes ainsi que le stade de dyspnée selon l'échelle MRC. En intégrant ces 4 paramètres, l'index BODE attribue selon chaque paramètre des points, puis un score total. Il a été montré que ce score permettait de classer les patients selon différents stades de sévérité de la maladie et de prédire la mortalité (20).

#### **4. Score GAP**

Le score GAP a récemment été proposé par l'équipe américaine de Ley et col. afin de classer les patients atteints de FPI en différents stades selon leur pronostic. Il suscite un intérêt majeur par sa simplicité d'utilisation, sa fiabilité et sa reproductibilité (21).

En intégrant 4 variables cliniques et physiologiques simples (l'âge, le sexe, la CVF et la DLCO en pourcentage de valeur théorique), cette méthode propose d'attribuer des points qui, additionnés entre eux, aboutissent à un score. Ce score permet d'estimer le risque des patients atteints de FPI et prédire la mortalité à 1, 2 et 3 ans.

En plus du score, les auteurs ont mis au point un modèle plus complexe, le « GAP calculator », qui peut être utilisé pour certains patients, chez qui une évaluation plus fine permettrait d'orienter précisément le choix thérapeutique. Les auteurs suggèrent d'utiliser le score GAP comme une méthode de dépistage du risque de mortalité pour tout patient atteint de FPI. Lorsque le risque de décès prédit est important et supérieur ou proche de celui du risque de décès après transplantation, ils proposent d'utiliser le « GAP calculator » afin d'obtenir une estimation du risque plus précise.

Pour construire ce modèle, ils ont analysé rétrospectivement des facteurs prédictifs de mortalité par modèle de régression avec risque concurrent. Puis, ils ont défini un modèle prédictif incluant les 4 facteurs les plus discriminants. Le score GAP a ensuite été validé dans une cohorte distincte de patients, afin d'obtenir une validation externe de cette méthode.

| Variables                   |                                    | Points   |
|-----------------------------|------------------------------------|----------|
| <b>G</b>                    | <b>Sexe (Gender)</b>               |          |
|                             | Femmes                             | 0        |
|                             | Hommes                             | 1        |
| <b>A</b>                    | <b>Age (Années)</b>                |          |
|                             | ≤ 60                               | 0        |
|                             | 61 – 65                            | 1        |
|                             | > 65                               | 2        |
| <b>P</b>                    | <b>EFR (Physiology)</b>            |          |
|                             | <b>CVF, % de valeur théorique</b>  |          |
|                             | > 75                               | 0        |
|                             | 50 – 75                            | 1        |
|                             | < 50                               | 2        |
|                             | <b>DLCO, % de valeur théorique</b> |          |
|                             | > 55                               | 0        |
|                             | 36 – 55                            | 1        |
|                             | ≤ 35                               | 2        |
| Impossible                  | 3                                  |          |
| <b>Score total possible</b> |                                    | <b>8</b> |

*Figure 2 : Calcul du score GAP et attribution des points*

*Tableau I: Mortalité prédite en fonction du score GAP obtenu*

| Stade     | I     | II    | III  |
|-----------|-------|-------|------|
| Points    | 0 - 3 | 4 - 5 | 6- 8 |
| Mortalité |       |       |      |
| 1 an      | 5,6   | 16,2  | 39,2 |
| 2 ans     | 10,9  | 29,9  | 62,1 |
| 3 ans     | 16,3  | 42,1  | 76,8 |

## **GAP CALCULATOR**

### **Etape 1:** Calculer S

$$S = [0,337 \times (\text{GENDER}) - 0,015 (\text{CVF} - 68,464) + 0,092 (\text{AGE1} - 67,676) - (0,052 \times \text{AGE2}) + 2,237 \times (\text{DLCO1}) + 0,024 \times (\text{DLCO2})] \times 0,909$$

Avec:

1. GENDER :
  - a. 0,0293 si sexe masculin
  - b. -0,700 si sexe féminin
2. CVF : capacité vitale forcée, en % de valeur théorique
3. AGE 1 : âge du patient, en années
4. AGE 2 : se référer au tableau suivant

| AGE  | AGE2  | AGE | AGE2  | AGE | AGE2   | AGE | AGE2   |
|------|-------|-----|-------|-----|--------|-----|--------|
| ≤ 50 | 0     | 60  | 0,236 | 70  | 6,345  | 80  | 22,043 |
| 51   | 0     | 61  | 0,408 | 71  | 7,625  | 81  | 23,739 |
| 52   | 0     | 62  | 0,648 | 72  | 9,009  | 82  | 25,435 |
| 53   | 0     | 63  | 0,968 | 73  | 10,481 | 83  | 27,130 |
| 54   | 0     | 64  | 1,378 | 74  | 12,027 | 84  | 28,826 |
| 55   | 0     | 65  | 1,890 | 75  | 13,632 | 85  | 30,522 |
| 56   | 0,002 | 66  | 2,516 | 76  | 15,280 | 86  | 32,217 |
| 57   | 0,015 | 67  | 3,266 | 77  | 16,959 | 87  | 33,913 |
| 58   | 0,051 | 68  | 4,153 | 78  | 18,652 | 88  | 35,609 |
| 59   | 0,121 | 69  | 5,183 | 79  | 20,348 | 89  | 37,304 |

5. DLCO1 :
  - a. 0,921 si DLCO impossible à réaliser
  - b. -0,079 si le patient a réussi à faire le test
6. DLCO2 :
  - a. -50,549 si DLCO impossible à réaliser
  - b. (49,451 - DLCO du patient) si le patient a réussi à faire le test

### **Etape 2 :** Calculer le risque de décès en utilisant la valeur de S :

- Risque de décès à 1 an =  $100 \times [1 - \exp(-\exp(S) \times 0,225)]$
- Risque de décès à 2 ans =  $100 \times [1 - \exp(-\exp(S) \times 0,486)]$
- Risque de décès à 3 ans =  $100 \times [1 - \exp(-\exp(S) \times 0,768)]$



## **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Les objectifs de notre étude sont :

1. de valider le score GAP dans la cohorte lilloise de patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique,
2. de comparer le score GAP à un autre score pronostic, le MRS (mortality risk scoring).

## **METHODOLOGIE**

### **1. Matériel**

Ont été inclus dans l'étude, les patients, dont le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique était posé selon les recommandations ATS/ERS (22), et qui disposaient d'explorations fonctionnelles respiratoires lors de la prise en charge initiale dans le service de Pneumologie et Immuno-Allergologie du CHRU de Lille. Pour tous les patients, le diagnostic de FPI a été confirmé après relecture des dossiers selon les critères ATS/ERS.

La durée minimale de suivi devait être de 3 ans. Par conséquent, le diagnostic devait être posé avant juin 2011. Les patients devaient également avoir bénéficié d'explorations fonctionnelles respiratoires 24 semaines après l'évaluation initiale. Les patients dont l'évolution était inconnue au cours des 3 premières années de suivi ont été exclus de l'étude.

### **2. Méthodes**

L'étude a consisté en une analyse rétrospective des données épidémiologiques, cliniques et physiologiques de chaque patient, par recueil des données à partir des dossiers médicaux.

Les paramètres recueillis étaient l'âge, le sexe, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, ainsi que les traitements reçus au cours du suivi. Sur le plan fonctionnel, les paramètres suivants ont été collectés : la capacité vitale forcée (CVF), le rapport de Tiffeneau (VEMS/CV), le volume expiré maximal à la première seconde (VEMS), la capacité pulmonaire totale (CPT) ainsi que la capacité de transfert du CO (DLCO). Ces valeurs étaient

obtenues lors de la prise en charge initiale et 24 semaines après. La variation de la CVF à 24 semaines était calculée ainsi : (CVF 24 semaines – CVF initiale), avec CVF en pourcentage de valeur théorique. L'évaluation fonctionnelle était réalisée selon les recommandations de l'ATS.

Lorsque les patients avaient bénéficié d'un test de marche de 6 minutes, étaient recueillis la distance maximale parcourue, ainsi que le nadir de saturation.

Parmi les informations pertinentes, il était également noté si le patient avait été hospitalisé pour un problème respiratoire au cours des 24 premières semaines de suivi.

### **3. Ethique**

En accord avec la législation française, et puisque les patients ne participaient pas à un essai clinique, il n'a pas été demandé aux patients de signer un consentement éclairé. Cependant, l'accord du Comité d'Evaluation des Protocoles des Recherches Observationnelles (CEPRO) de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) a été obtenu (CEPRO 2011-039).

### **4. Critère principal**

Le critère principal de jugement était la survenue d'un décès de toute cause. La transplantation pulmonaire était traitée comme un risque concurrent.

La durée de suivi était définie par l'intervalle de temps entre les EFR initiales et la survenue d'un décès ou d'une transplantation pulmonaire. Si un patient était perdu de vue au-delà des 3

premières années, la durée de suivi était définie par l'intervalle de temps entre les EFR initiales et la date de dernière visite.

Le statut de chaque patient était déterminé grâce aux données recueillies dans les dossiers médicaux. Lorsqu'une information manquait, elle était recueillie auprès du médecin traitant, du pneumologue référent ou de la famille en dernier recours.

## **5. Redéfinition des groupes du MRS**

Compte-tenu du faible effectif, il a été décidé de redéfinir les groupes du score MRS en 3 stades tels que décrits dans le tableau II.

*Tableau II : Mortalité prédite en fonction du score GAP obtenu*

| <b>Stade</b>            | <b>I</b> | <b>II</b> | <b>III</b> |
|-------------------------|----------|-----------|------------|
| <b>Points</b>           | 0 - 21   | 22 - 37   | ≥ 38       |
| <b>Mortalité à 1 an</b> | 2 - 10 % | 10 - 40 % | 40 - >80 % |

## **6. Analyses statistiques**

Les deux scores ont été dans un premier temps analysés en classes afin de comparer les risques de décès observé et attendu. Ils ont été ensuite analysés en continu afin d'estimer l'augmentation de risque de décès attribuable à chaque point de score.

L'incidence cumulée de décès a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice adaptée à l'analyse de survie avec risque concurrent (ici, la transplantation). Le test de Gray a été utilisé pour comparer les courbes d'incidences cumulées entre les sous-groupes de patients définis par les classes des scores. Le modèle de Fine et Gray (modèle de Cox adapté à l'analyse de survie avec risque concurrent) a été utilisé pour estimer l'augmentation de risque associé aux deux scores, analysés en classes (avec la première classe comme référence) et en continu ; dans ce modèle le rapport des risques est exprimé sous la forme de sub-hazard ratio. Finalement, une analyse multivariée a été réalisée afin de déterminer le poids respectif de chaque composant des scores dans la prédiction de la mortalité. Pour chaque score, les variables définissant le score ont été incluses dans un modèle de Fine et Gray.

Nous avons également analysé la variation de la capacité vitale forcée en valeur absolue à 24 semaines dans la population générale et pour chacun des 3 stades GAP. Pour cela, nous avons calculé, puis comparé le déclin de la CVF en pourcentage de la valeur initiale, définie comme suit :  $[(CVF\ 24\ semaines - CVF\ initiale) / CVF\ initiale] \times 100$ , avec CVF en valeur absolue.

Un test de Kruskal Wallis a été réalisé afin de comparer la variation de CVF entre les différents groupes du score GAP et nous avons utilisé un test de Mann-Whitney afin de comparer la variation de CVF en fonction du statut à 1 an.

Le niveau de signification des tests statistiques a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS (version 9.3) et Graphpad Prism.

## RESULTATS

### 1. Evaluation du pronostic de la population d'étude

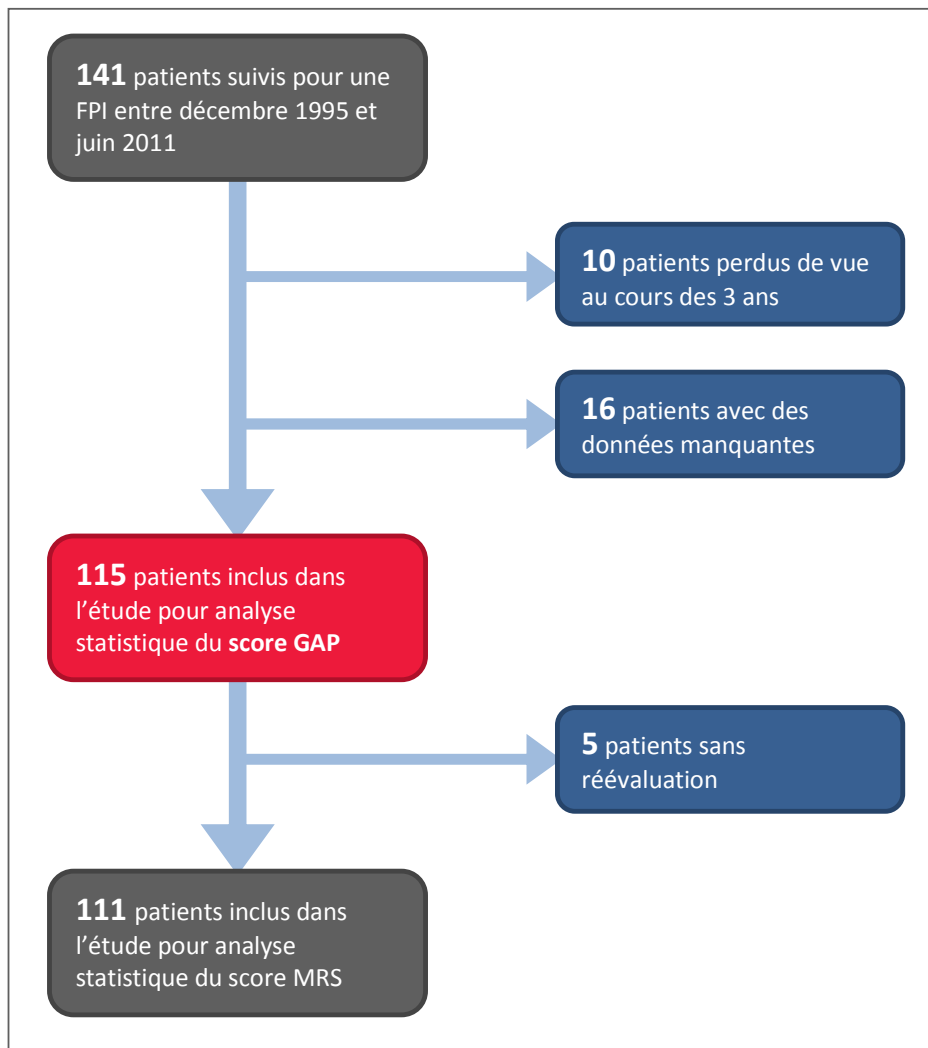
#### 1.1. Schéma de l'étude

Entre décembre 1995 et juin 2011, 141 patients atteints de FPI ont été pris en charge dans le service de Pneumologie et Immunologie-Allergologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille.

Parmi ces 141 patients, 10 ont été exclus de l'étude car la durée de suivi était insuffisante, puisqu'ils ont été perdus de vue au cours des 3 premières années de suivi. 16 ont été exclus à cause de données manquantes. Au total, 115 patients ont été inclus dans notre étude pour analyse du score GAP.

Parmi les 115 patients, 4 ont du être exclus de l'analyse du MRS score, en l'absence de bilan fonctionnel de réévaluation à 24 semaines. L'analyse du MRS score a donc été réalisé sur 111 patients. Les analyses de la variation de la CVF en valeur absolue à 24 semaines a été faite sur 106 patients (9 données manquantes).

La figure 4 montre le schéma de l'étude.



*Figure 3 : Déroulement de l'étude*

## **1.2. Caractéristiques générales de la population**

Les caractéristiques principales des patients inclus dans l'étude sont décrites dans le tableau III. La plupart des patients étaient des hommes âgés de plus de 60 ans, fumeurs. L'indice de masse corporelle moyen était de 28,2 kg/m<sup>2</sup>. La CVF moyenne était de 2,56 L (75% de la valeur théorique), le VEMS moyen de 2,21 L (81% de la valeur théorique) et la CPT moyenne était de 4,15 L (68% de la valeur théorique).

Parmi les 115 patients, 28 avaient bénéficié d'une biopsie pulmonaire chirurgicale. Pour les 87 autres, le diagnostic a été posé sur les critères clinico-radiologiques de la classification ATS/ERS. Lors de l'évaluation initiale dans le service, 30 patients (27%) étaient traités par corticoïdes. Au cours du suivi, ils étaient 82 (71%) à avoir bénéficié d'une corticothérapie prolongée (plus de 10 mg d'équivalent prednisone pendant plus de 3 mois). 59 patients, soit 52% de la population, ont reçu au cours de leur suivi un traitement immunosuppresseur par azathioprine. 25 patients (22%) ont reçu un traitement par N-acétylcystéine. Enfin, 21 patients (18%) ont été inclus dans les essais thérapeutiques évaluant la pirfénidone (n=3) et le nintedanib (n=18). Parmi les patients inclus dans un essai thérapeutique évaluant la pirfénidone, 2 patients ont effectivement reçu la pirfénidone. Parmi les patients inclus dans un essai thérapeutique évaluant le nintedanib, 10 patients ont effectivement reçu le nintedanib. 6 patients (5%) ont été traités par pirfénidone selon les recommandations actuelles.

8 patients de notre étude appartiennent à la cohorte COFI, une cohorte nationale prospective de patients atteints de FPI et suivis dans 24 services hospitalo-universitaires français de pneumologie.



**Tableau III : Caractéristiques principales de la population d'étude**

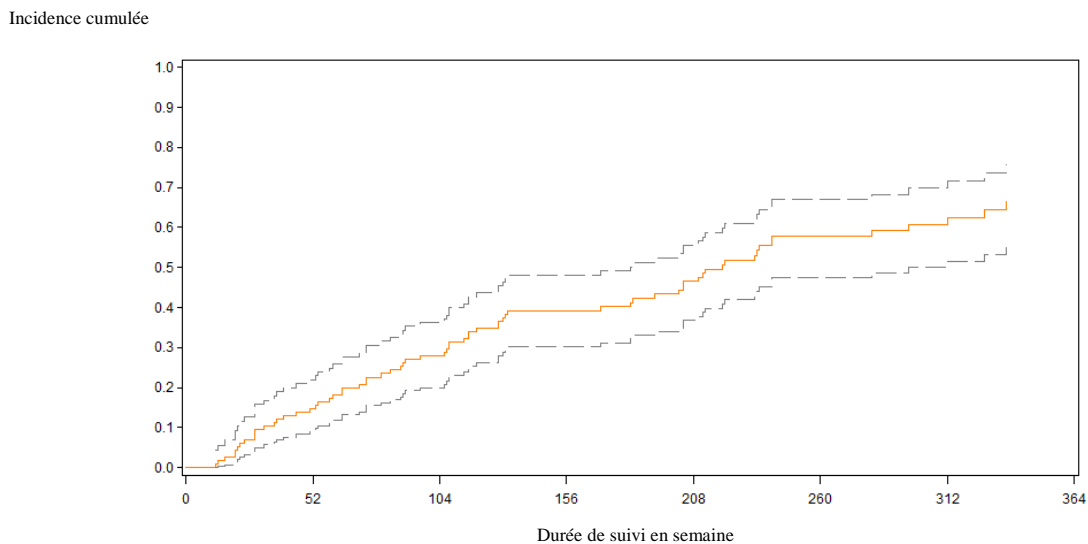
(ND : non disponible)

|   |                 |                         |
|---|-----------------|-------------------------|
| <b><u>Sexe (n - %)</u></b>                                  |                 |                         |
| <i>Homme</i>  | 83              | 72 %                    |
| <i>Femme</i>  | 32              | 28 %                    |
| <b><u>Age</u></b>   |                 |                         |
| <i>Moyenne</i>  | 68              |                         |
| <i>Intervalle</i>   | 34 – 86         |                         |
| <b><u>Tabagisme</u></b>                                     |                 |                         |
| <i>Ancien fumeur</i>  | 54              | 47 %                    |
| <i>ND</i>   | 47              | 41 %                    |
| <b><u>CVF</u></b>   |                 |                         |
| <i>Valeur absolue - % de valeur théorique</i>               | 2,56            | 75 %                    |
| <b><u>VEMS</u></b>  |                 |                         |
| <i>Valeur absolue - % de valeur théorique</i>               | 2,21<br>(11 ND) | 80%<br>(21 ND)          |
| <b><u>DLCO</u></b>  |                 |                         |
| <i>Valeur absolue - % de valeur théorique</i>               | 38,78           | 44 %<br>(7 impossibles) |
| <b><u>Test de marche de 6 minutes</u></b>                   |                 |                         |
| <i>Distance parcourue (mètres) – nadir SaO2</i>             | 371             | 96 %                    |
| <b><u>Biopsie pulmonaire</u></b>                            |                 |                         |
|   | 28              | 24 %                    |
| <b><u>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</u></b> | 28,3            |                         |
| <b><u>Traitements reçus</u></b>                             |                 |                         |
| <i>Corticothérapie initiale</i>                             | 30 – 27 %       |                         |
| <i>Corticothérapie au long cours</i>                        | 82 – 71 %       |                         |
| <i>Azathioprine</i>   | 59 – 52 %       |                         |
| <i>N-acétylcystéine</i>                                     | 25 – 22 %       |                         |
| <i>Nintedanib (essai clinique)</i>                          | 10 – 9 %        |                         |
| <i>Pirfénidone (AMM et essai clinique)</i>                  | 8 – 7 %         |                         |

### 1.3. Courbes d'incidence cumulée globale de l'échantillon

La durée de suivi pour atteindre une incidence cumulée de décès de 50% était de 220 semaines (4,6 ans). Au cours des 3 premières années de suivi, 45 patients (39 %) sont décédés et 4 patients (3,5 %) ont été transplantés. Au total, 69 patients (60 %) sont décédés et 6 patients ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire.

La durée moyenne de suivi était de 180 semaines (3,75 années). 14 patients ont été perdus de vue au delà des 3 premières années de suivi.



**Figure 4 : Courbe d'incidence cumulée globale de l'événement « décès »**

***tous stades confondus***

***(Intervalle de confiance en pointillé)***

## 2. Validation du score GAP dans notre population

### 2.1. Calcul du score GAP

La répartition des 115 patients parmi les 3 stades du score GAP est montrée dans le tableau IV. La répartition de la population en fonction des critères principaux du score GAP est donnée en annexe 3.

Parmi les 115 patients, 39 (33,9%) présentaient un stade I, 55 (47,8%) présentaient un stade II et 21 (18,3%) un stade III, lors de l'évaluation initiale.

*Tableau IV : Répartition des patients selon les 3 stades de l'index GAP*

| Index GAP        | n         | %           | Décès à 1 an | Décès à 2 ans | Décès à 3 ans |
|------------------|-----------|-------------|--------------|---------------|---------------|
| <i>Stade I</i>   | <b>39</b> | <b>33,9</b> | 2 (12,5%)    | 2 (6,7%)      | 6 (13,3%)     |
| <i>Stade II</i>  | <b>55</b> | <b>47,8</b> | 7 (43,7%)    | 17 (56,7%)    | 24 (53,5%)    |
| <i>Stade III</i> | <b>21</b> | <b>18,3</b> | 7 (43,5%)    | 11 (36,7%)    | 15 (33,3%)    |

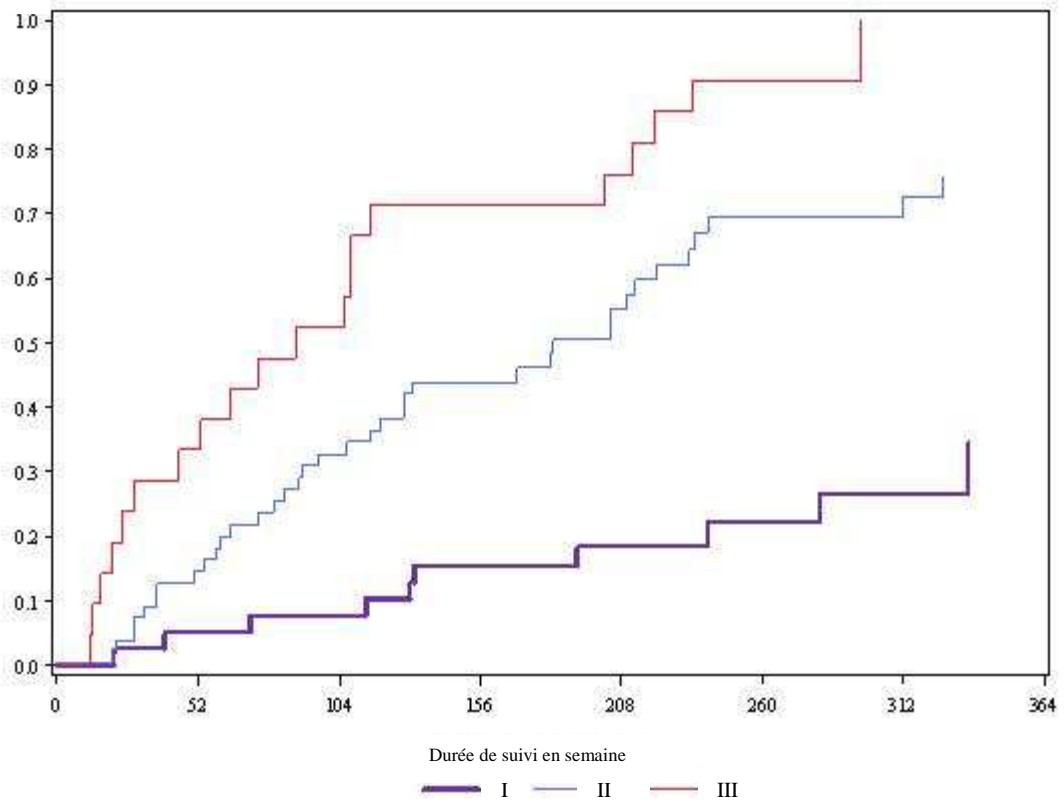
### 2.2. Calcul du risque de mortalité

Le calcul du risque de mortalité est tout d'abord donné sous la forme de courbes d'incidence cumulée pour chacun des 3 stades (figure 5).

Les courbes d'incidence cumulée dans les 3 stades sont statistiquement différentes ( $p < 0,005$ ), signifiant que les 3 groupes de patients ont un taux de mortalité distinct d'un stade à l'autre.

Les durées de suivi pour atteindre une incidence cumulée de 50% de décès dans les stades III et II étaient respectivement de 88 semaines (1,8 ans) et 183 semaines (3,8 ans). Dans le stade I, la durée de suivi pour atteindre 50% de décès était de 418 semaines (8,7 ans).

Incidence cumulée



*Figure 5 : Courbes d'incidence cumulée pour chaque stade du score GAP*

### **2.3. Test statistique du chi square**

Le calcul de l'hazard ratio permet de comparer l'incidence cumulée de mortalité chez les patients du stade II et du stade III à celle des patients du stade I. Ce calcul montre que le risque de décès dans le second groupe est 3,299 fois plus élevé que dans le premier groupe ; IC 95% [1,757 – 6,194]. De même, le risque de décès dans le troisième groupe est 7,744 fois plus important que dans le premier groupe ; IC 95% [3,920 – 15,296]. Ces résultats mettent en évidence qu'il existe une majoration graduelle du risque de décès avec le nombre de points obtenus.

#### **2.4. Valeur d'un point du score GAP**

Le score GAP a ensuite été analysé en continu afin d'estimer l'augmentation de risque de décès attribuable à chaque point de score.

Après analyse statistique, nous avons montré que l'hazard ratio était égal à 1,668 ; IC 95% [1,422 – 1,958], ce qui signifie que l'augmentation d'un point de score multiplie par 1,668 le risque de survenue d'un décès.

#### **2.5. Comparaison des mortalités prédite et observée**

Le tableau V compare les risques de mortalité prédite par le score GAP à la mortalité effectivement observée dans notre population.

Ces résultats sont donnés pour chaque stade, à 1, 2 et 3 ans et montrent que les taux de mortalité prédite par l'index GAP sont très similaires aux taux de mortalité effectivement observée dans notre population d'étude.

*Tableau V : Comparaison des mortalités prédite et observée*

|                                    | <b>Mortalité prédite</b> | <b>Mortalité observée</b> |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <b><i>Mortalité à 1 an, %</i></b>  |                          |                           |
| <b>Stade I</b>                     | <b>5,6</b>               | <b>5,1</b>                |
| <b>Stade II</b>                    | <b>16,2</b>              | <b>14,5</b>               |
| <b>Stade III</b>                   | <b>39,2</b>              | <b>33,3</b>               |
| <b><i>Mortalité à 2 ans, %</i></b> |                          |                           |
| <b>Stade I</b>                     | <b>10,9</b>              | <b>7,7</b>                |
| <b>Stade II</b>                    | <b>29,9</b>              | <b>32,7</b>               |
| <b>Stade III</b>                   | <b>62,1</b>              | <b>52,4</b>               |
| <b><i>Mortalité à 3 ans, %</i></b> |                          |                           |
| <b>Stade I</b>                     | <b>16,3</b>              | <b>15,4</b>               |
| <b>Stade II</b>                    | <b>42,1</b>              | <b>43,9</b>               |
| <b>Stade III</b>                   | <b>76,8</b>              | <b>71,4</b>               |

## **2.6. Sub-hazard ratio pour chaque variable**

Par analyse multivariée, nous avons pu étudier le poids respectif de chaque composant des scores dans la prédiction de la mortalité.

La comparaison des taux de décès entre les différents stades pour chaque composant montre l'importance de chaque variable. Ce résultat confirme que chaque variable est pertinente dans un modèle multivarié. Les données, non présentées ici, sont données en annexe 4.

## **2.7. Exemples d'utilisation du « GAP calculator »**

Nous montrons ici deux exemples de l'utilisation du « GAP calculator ». Comme dans l'article original, nous avons considéré que le risque de décès après transplantation pulmonaire était de 20 à 25 % à 1 an, 30 à 35 % à 2 ans et 40 à 45 % à 3 ans.

- Exemple 1 :

Il s'agit d'une femme de 55 ans, dont la CVF était de 34% de la valeur théorique et la DLCO impossible lors de l'évaluation initiale. Le score GAP de cette patiente était de 5 points au diagnostic. Elle appartenait donc au stade II et son risque de décès était de 16,2% à un an et donc proche de celui de décéder après transplantation pulmonaire. Le « GAP calculator » semble donc adapté à cette patiente, car une estimation plus précise du risque de décès est nécessaire. Selon le « GAP calculator »,

$$S = [0,337 \times (-0,700) - 0,015 \times (34 - 68,464) + 0,092 \times (55 - 67,676) - (0,052 \times 0) + 2,237 \times 0,921) + 0,024 \times (- 50,549)] \times 0,909 = [-0,2359 + 0,517 - 1,17 - 0 + 2,06 - 1,213] \times 0,909 = - 0,038$$

- Risque de décès à 1 an =  $100 \times [1 - \exp(-\exp(-0,038) \times 0,225)] = 19,5\%$
- Risque de décès à 2 ans =  $100 \times [1 - \exp(-\exp(-0,038) \times 0,486)] = 37,4\%$
- Risque de décès à 3 ans =  $100 \times [1 - \exp(-\exp(-0,038) \times 0,768)] = 52,2\%$

Pour cette patiente, le risque de décès selon le « GAP calculator » est de 20% à 1 an, 37% à 2 ans et 52% à 3 ans, son pronostic était donc péjoratif et une orientation vers un centre de greffe dès le diagnostic semblait tout à fait indiquée chez cette patiente. En effet, cette patiente a été transplantée 7 mois après son évaluation initiale.

- Exemple 2 :

Il s'agit d'un homme de 62 ans, dont la CVF au diagnostic était de 69% de la valeur théorique et la DLCO de 41% de la valeur théorique. Le score GAP de ce patient était de 5 points au diagnostic. Il appartenait donc au stade II et son risque de décès était de 16,2% à un an. Selon le « GAP calculator »,

$$S = [0,337 \times (0,293) - 0,015 \times (69 - 68,464) + 0,092 \times (62 - 67,676) - (0,052 \times 0,648) + 2,237 \times (-0,079)] + 0,024 \times (49,451 - 41) \times 0,909 = [0,0987 - 0,008 - 0,522 - 0,0336 - 0,0139 + 0,2028] \times 0,909 = -0,25$$

- Risque de décès à 1 an =  $100 \times [1 - \exp(-\exp(-0,25) \times 0,225)] = 16\%$
- Risque de décès à 2 ans =  $100 \times [1 - \exp(-\exp(-0,25) \times 0,486)] = 31,5\%$
- Risque de décès à 3 ans =  $100 \times [1 - \exp(-\exp(-0,25) \times 0,768)] = 45\%$

Pour ce patient, le risque de décès selon le « GAP calculator » est de 16% à 1 an, 31% à 2 ans et 45% à 3 ans. A 1 an, le risque de décès était inférieur à celui de décéder après transplantation pulmonaire. A 2 ans, le risque de décès était plus important et une orientation vers un centre de transplantation pulmonaire semblait alors indiquée. Ce patient a finalement été transplanté 12,5 mois après l'évaluation initiale.

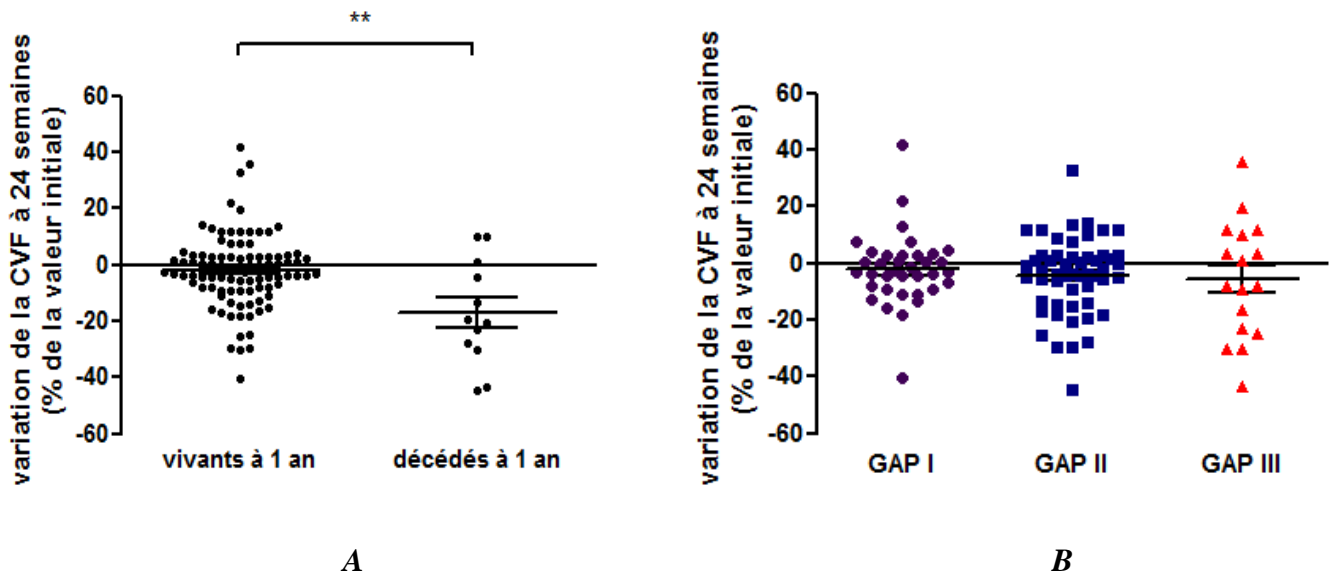
## **2.8. Analyse de la variation de la CVF**

Nous avons dans un premier temps analysé la variation de la CVF en valeur théorique, soit définie par (CVF 24 semaines – CVF initiale), avec CVF en pourcentage de valeur théorique. Nous avons mis en évidence que la variation moyenne de la CVF était de -2,09% chez les patients survivants à 1 an contre -11,08% chez les patients qui sont décédés à 1 an. A 2 ans, la variation moyenne de la CVF était de -1,56% chez les patients survivants contre -7,93% chez les patients décédés. Enfin, la variation de la CVF était de -0,74% chez les patients qui étaient vivants à 3 ans contre -6,93% chez les patients qui sont décédés à 3 ans. Pour chaque comparaison, la différence était statistiquement significative ( $p < 0,005$ ).

Ces résultats ont été confirmés en comparant, dans un second temps, la variation de la CVF en valeur absolue des patients décédés ( $n=12$ ) et des patients vivants ( $n=94$ ), à 1 an. Il existait une différence significative puisque la moyenne de CVF était de -2,05% de la valeur initiale chez les patients vivants à 1 an (écart-type : 1,34) contre -17,15% chez les patients qui sont décédés à 1 an (écart-type : 5,33).

Enfin, nous avons analysé la variation de la capacité vitale forcée en valeur absolue à 24 semaines dans les 3 groupes définis par le score GAP. La variation moyenne de la CVF était de -2,07% de la valeur initiale (écart-type : 2,11) parmi les 36 patients du stade I, -4,3% de la valeur initiale (écart-type : 1,85) parmi les 53 patients du stade II et -5,66% de la valeur initiale (écart-type : 5,02) parmi les 17 patients du stade III. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes de modification de la CVF à 24 semaines dans les 3 stades du score GAP, ce qui suggère que la décroissance de la CVF ne dépend pas de la sévérité au diagnostic.





**Figure 6 : Variation de la CVF en fonction des 3 stades du score GAP et selon le statut**  
 A : Comparaison de la variation de la CVF (en % de la valeur théorique) selon le statut à 1 an ; B : Variation de la CVF (en % de la valeur théorique) en fonction des 3 stades GAP.

### 3. Utilisation du score MRS dans notre population

#### 3.1. Calcul du score MRS

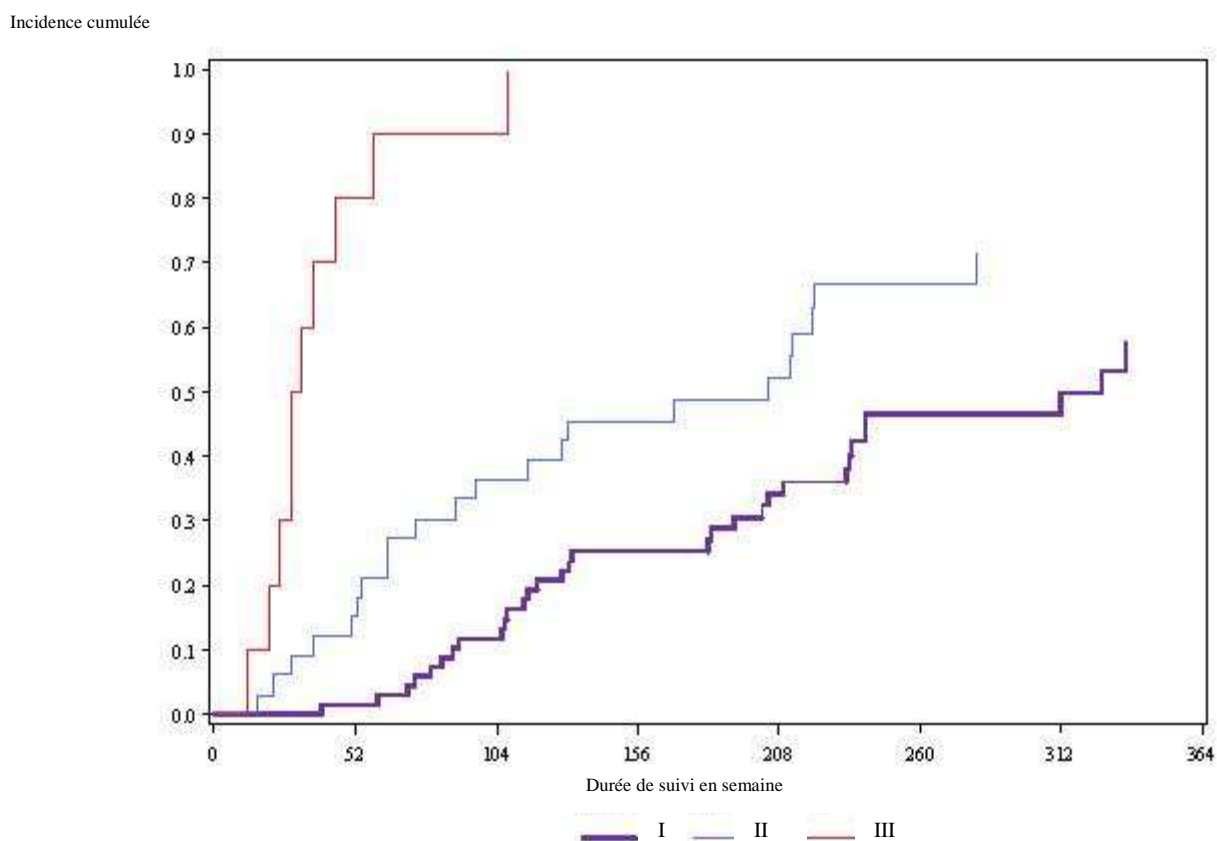
La répartition des 111 patients parmi les 3 stades redéfinis du MRS est montrée dans le tableau ci-contre. Parmi les 111 patients inclus pour l'analyse du score MRS, 68 (61,3%) présentaient un stade I, 33 (29,7%) présentaient un stade II et 10 (9%) un stade III lors de l'évaluation initiale.

**Tableau VI : Répartition des patients selon les 3 stades du score MRS**

| MRS score |                  | n         | %           | Décès à 1 an      |
|-----------|------------------|-----------|-------------|-------------------|
|           | <i>Stade I</i>   | <b>68</b> | <b>61,3</b> | <b>1 (7,7 %)</b>  |
|           | <i>Stade II</i>  | <b>33</b> | <b>29,7</b> | <b>4 (30,8 %)</b> |
|           | <i>Stade III</i> | <b>10</b> | <b>9</b>    | <b>8 (61,5 %)</b> |

### 3.2. Calcul du risque de mortalité

La figure 7 montre les courbes d'incidence cumulée de décès dans les 3 groupes redéfinis du score MRS.



*Figure 7 : Courbes d'incidence cumulée pour chaque stade du score MRS*

### 3.3. Test statistique du chi square

Le risque de décès du groupe MRS II est 1,710 fois plus important que dans le groupe MRS I; IC 95% [0,976 – 2,997]. Le risque de décès du groupe MRS III est 19,478 fois plus important que dans le premier groupe ; IC 95% [8,026 – 47,271]. Selon ce calcul, il n'y a pas de différence significative en termes de décès entre les groupes I et II du score MRS.

### **3.4. Valeur d'un point du score MRS**

Par analyse en continu, nous avons montré que l'augmentation de risque de décès attribuable à chaque point de score était de 1,072 ; IC 95% [1,052 – 1,093], ce qui signifie que l'augmentation d'un point de score multiplie par 1,072 le risque de survenue d'un décès.

### **3.5. Comparaison des mortalités prédite et observée**

Le tableau ci-dessous compare la mortalité prédite par le score MRS à la mortalité effectivement observée dans les 3 stades MRS redéfinis dans notre population.

*Tableau VII : Comparaison des mortalités prédite et observée*

|                                   | <b>Mortalité prédite</b> | <b>Mortalité observée</b> |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <b><i>Mortalité à 1 an, %</i></b> |                          |                           |
| <b>Stade I</b>                    | <b>2 – 10</b>            | <b>1,5</b>                |
| <b>Stade II</b>                   | <b>10 – 40</b>           | <b>15,1</b>               |
| <b>Stade III</b>                  | <b>40 - &gt; 80</b>      | <b>80</b>                 |

### **3.6. Sub-hazard ratio pour chaque variable**

Par analyse multivariée, nous avons étudié le poids respectif de chaque composant du score MRS. La comparaison des taux de décès entre les différents stades pour chaque composant confirme la pertinence de chacune des variables du score MRS.

#### **4. Comparaison des modèles**

En comparant l'augmentation du risque de décès attribuable à chaque point de score dans l'index GAP et dans le MRS, il apparaît que la valeur d'un point est plus discriminante dans le score GAP que dans le score MRS (hazard ratio = 1,072 dans le MRS contre 1,668 dans le score GAP).

D'après cette analyse, le score GAP est mieux calibré pour la prédiction du risque de mortalité que le score MRS dans notre population.

## DISCUSSION

Notre étude est, à notre connaissance, la première étude française de validation externe du score GAP dans la fibrose pulmonaire idiopathique.

Le modèle prédictif GAP est une méthode proposée en mai 2012 par l'équipe américaine de Ley et col. afin d'évaluer le pronostic et estimer le risque de mortalité à 1, 2 et 3 ans chez les patients atteints de FPI. Cette méthode suscite un intérêt majeur car elle semble simple d'utilisation et fiable. Schématiquement, ce modèle intègre une méthode multidimensionnelle permettant d'établir un score pour un patient donné en prenant en compte 4 variables au diagnostic (l'âge, le sexe, la CVF et la DLCO en pourcentage de valeur prédite). Elle inclut également une méthode plus complexe, le « GAP calculator », permettant de calculer précisément les risques de décès à 1, 2 et 3 ans.

Les intérêts d'un tel modèle sont les suivants :

- Informer le patient,
- Donner une information claire aux patients sur le pronostic de leur maladie en s'appuyant sur des critères fiables,
- Aider les praticiens et guider leur choix thérapeutique en comparant le risque du traitement à celui de l'évolution,
- Cibler les patients à risque élevé de dégradation,
- Disposer d'une méthode standardisée de classement des patients pour les essais cliniques,
- Proposer la transplantation pulmonaire au moment opportun.

Les principaux résultats de notre étude sont les suivants :

- 1) le pronostic global de notre population est comparable à celui décrit dans la littérature,
- 2) le score GAP est validé dans notre cohorte,
- 3) chaque variable est pertinente dans notre population,
- 4) le score GAP est plus discriminant que le score MRS pour prédire la mortalité de toute cause dans la fibrose pulmonaire idiopathique,
- 5) la répartition en classes GAP ne prédit pas la variation de la CVF.

## **1. Pronostic global de la population d'étude**

Ce travail montre que notre population est globalement comparable aux populations décrites dans les articles s'intéressant à la fibrose pulmonaire idiopathique.

Tout d'abord, la répartition en fonction du sexe est comparable à celle retrouvée dans les autres études (70 % d'hommes dans la plupart des études sur la FPI) (23) (24). L'indice de masse corporelle moyen était de 29,1 kg/m<sup>2</sup> dans l'étude de Ley et de 28,3 kg/m<sup>2</sup> dans notre étude. Notre population semble être, toutefois, légèrement plus âgée. En effet, dans la cohorte de validation du score GAP de l'article de Ley, l'âge moyen était de 66,3 ans contre 68 ans dans notre étude. Dans une autre étude parue récemment dans le journal Chest (25), l'âge moyen des patients était de 68,5 ans.

Sur le plan fonctionnel, la CVF moyenne semble être légèrement meilleure dans notre population puisque la valeur moyenne de CVF était de 75 % de la valeur théorique dans notre étude, contre 68,2% dans l'étude de Ley et 69,2 % dans l'étude de Ryerson. La DLCO moyenne était de 44% de la valeur théorique contre 45,8% dans les études de Ryerson et de Ley.

Une étude a très récemment été publiée, s'intéressant aux essais cliniques dans la FPI (26). Cette équipe a utilisé l'index GAP pour classer les patients selon leur pronostic. Dans cette étude, les patients sont répartis ainsi : 26,3% des patients étaient en stade GAP I, 43,9% étaient en stade GAP II et 29,8% étaient en stade GAP III. En comparant cette répartition à celle décrite dans notre étude (34% des patients de notre étude présentaient un stade I, 48% un stade II et 18% un stade III), il apparaît que la proportion de patients en stade I et II est plus importante dans la cohorte lilloise. Ceci confirme l'impression que la cohorte décrite dans notre étude est globalement moins sévère que les populations de patients FPI décrites dans les articles épidémiologiques et dans les articles traitant du score GAP dans la FPI.

Les études rétrospectives sur la FPI suggèrent que la médiane de survie des patients atteints de FPI se situe entre 3 et 5 ans (27) (28). Les médianes de survie étaient de 3,2 ans dans l'article de Ley ainsi que celui de Ryerson. La durée de suivi pour atteindre une incidence cumulée de décès de 50% était de 4,6 ans dans notre étude.

Le pronostic de la population décrite dans cette étude est globalement proche de celle décrite dans la littérature. Toutefois, les durées médianes de survie étaient meilleures dans notre étude par rapport aux 2 articles précédemment cités et par rapport aux données épidémiologiques publiées sur la FPI. Ceci peut être expliqué par le fait que notre population soit moins sévère lors de l'évaluation initiale, comme nous l'avons démontré plus haut dans l'article.

## **2. Validation externe du score GAP**

Dans l'article original, le modèle GAP a été développé en mettant en commun les 4 facteurs prédictifs de mortalité les plus discriminants, puis a été validé dans une cohorte distincte de patients atteints de FPI. Dans notre étude, nous avons étudié le score GAP dans une cohorte lilloise de patients atteints de FPI. Nous avons pu valider le score GAP dans notre cohorte et montrer que ce modèle était utile dans notre population.

Dans l'article original, après construction du score, les auteurs avaient déjà validé leur modèle dans une cohorte distincte de patients, leur permettant de renforcer les données de leur étude. La cohorte de validation incluait 330 patients, différents des patients inclus pour le développement du score. Un abstract publié récemment dans la revue Chest (mais dont l'article n'est pas encore paru) explique qu'une étude portugaise s'est également intéressée à la validation du score GAP dans une cohorte de 82 patients atteints de FPI. Dans cette étude portugaise, les auteurs ont utilisé comme méthodologie statistique un modèle de régression de Cox, et de ce fait, n'ont pas intégré la transplantation comme un risque concurrent de mortalité. Dans notre étude, nous avons traité la transplantation pulmonaire comme un facteur concurrent, ce qui renforce la validité de notre étude statistique.

Plusieurs limites de notre étude doivent être discutées. Notre étude est unicentrique et porte sur un nombre limité de patients, rendant les tests statistiques à interpréter avec précaution. La plupart des études évaluant les facteurs prédictifs de mortalité dans la FPI portent sur un nombre plus important de patients et réunissent plusieurs centres de référence mondiaux. Il s'agit d'une étude rétrospective responsable par conséquent de biais de classement. Il peut également exister des biais de confusion liés aux traitements que les patients avaient reçus lors de l'évaluation initiale. Enfin, puisque nous avons exclu de l'étude



les patients dont l'évolution était inconnue dans les 3 premières années, il se peut que nous ayons sous-estimé la mortalité car les patients perdus de vue peuvent correspondre aux patients les plus sévères.

Concernant le GAP calculator, nous avons décrit dans notre étude l'exemple de 2 patients qui ont été transplantés à 7 mois et à 12,5 de leurs évaluations initiales. Le calcul de leurs risque de décès à 1 an selon le GAP calculator nous aurait permis de prédire l'évolution défavorable de la maladie et de les orienter rapidement vers un centre de greffe. Bien que le modèle du GAP calculator apparaisse très efficace, la méthode permettant d'aboutir au résultat est fastidieuse et complexe. La complexité de cette méthode reste un frein à son développement et son utilisation en pratique quotidienne dans la FPI.

### **3. Intérêt des variables du score GAP**

Nous avons montré que chacune des 4 variables était cohérente dans une analyse multivariée. En effet, l'âge est un facteur prédictif important dans l'évaluation du pronostic de cette maladie. Dans une étude publiée en 2001, il a été montré que la survie des patients atteints de FPI était significativement liée à l'âge du patient au diagnostic (14). Les médianes de survie étaient de 116,4 mois chez les patients âgés de moins de 50 ans ; 62,8 mois chez les patients de 50 à 60 ans ; de 27,2 mois chez les patients de 60 à 70 ans et de 14,6 mois chez les patients âgés de 70 ou plus. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence significative en termes de survie entre les hommes et les femmes (30 mois, IC 95% [19,1-44,3] chez les hommes et 39,3 mois, IC 95% [27,2-77,8] chez les femmes). Dans notre étude, nous avons, au contraire, mis en évidence que le sexe jouait un rôle important dans le pronostic des patients atteints de FPI, puisque les hommes ont un risque de mortalité plus élevé à 1, 2 et 3 ans dans

notre population. Les données sur la différence de survie selon le sexe sont contradictoires. Cependant, dans une étude parue en 2008 dans *l'European Respiratory Journal*, les auteurs ont montré que les femmes présentaient un avantage significatif en termes de survie (hazard ratio à 0,63 ; IC 95% [0,41 – 0,97] et ce résultat reste significatif après ajustement sur la variation de la CVF et du test de marche de 6 minutes. Ces données confirment la différence en termes de survie en faveur des femmes, ce résultat n'étant pas expliqué par la différence d'évolutivité de la maladie entre les 2 sexes (29).

L'âge et le sexe ont un impact fort dans le calcul du score GAP. Un homme de moins de 60 ans doit donc être très sévère (CVF < 50% et DLCO impossible) pour appartenir au groupe III. Une femme de moins de 60 ans ne peut appartenir au groupe III. Or, la transplantation est réservée aux sujets jeunes. De ce fait, il serait une erreur d'utiliser le score GAP et de n'adresser en centre de transplantation que les patients de stade GAP III.

Nous avons montré que sur le plan fonctionnel, la CVF et la DLCO étaient des critères discriminants et pertinents en analyse multivariée. Depuis toujours, la capacité vitale forcée (14) et la DLCO (15) sont reconnues et utilisées comme critère de sévérité et facteur pronostic de la maladie. De nombreuses études s'accordent à dire que la CVF est un critère pronostic majeur dans la FPI (30). Dans une étude prospective publiée en 2011, les auteurs ont classé les patients en 3 catégories selon la CVF au diagnostic. Les médiane de survie étaient les suivantes : 55,6 mois chez les patients ayant une CVF supérieure ou égale à 70% de la valeur théorique, 38,7 mois chez les patients ayant une CVF comprise entre 65 et 69% de la valeur théorique et 27,4 mois chez les patients ayant une CVF inférieure à 55% de la valeur théorique (31). Concernant la DLCO, un seuil de 40% de valeur prédite de DLCO est associé à un risque augmenté de mortalité (32). De plus, la DLCO est corrélée à la CVF (33) ainsi qu'à l'intensité des lésions scanographiques (34).

#### **4. Comparaison des 2 scores**

Nos résultats montrent que le score GAP est plus discriminant et plus efficace que le score MRS. Ce résultat est confirmé en comparant la valeur d'un point du score GAP à celle d'un point du score MRS. Par ailleurs, la mortalité prédite par le score MRS diffère de la mortalité effectivement observée dans notre étude. Cependant et puisque nous avons redéfini les stades du score MRS, notre méthodologie complique l'interprétation de ces résultats. Enfin, puisque les effectifs étaient différents dans les 2 tests, nous n'avons pas pu utiliser de test statistique valide pour comparer l'efficacité des 2 scores. Néanmoins, la mortalité prédite par le score GAP est remarquablement superposable à la mortalité effectivement observée dans notre population, ce qui prouve que, dans notre étude, le score GAP est mieux calibré que le score MRS pour la prédiction de la mortalité dans la fibrose pulmonaire idiopathique. En plus d'intégrer de nombreux paramètres et d'être peu maniable, le score MRS ne semble pas adapté à la pratique courante pour l'évaluation de la mortalité dans la FPI.

Le score MRS semble inapproprié en pratique courante mais prend en compte des critères intéressants qui ne sont pas intégrés dans le score GAP. En effet, l'un des points forts du score MRS est de prendre en compte une éventuelle hospitalisation pour un problème respiratoire dans les 6 mois après le diagnostic initial. On sait notamment que la survenue d'une exacerbation aigüe est un tournant dans la maladie avec une mortalité à un mois estimée à 50% (35). Les taux de survie à 1 an et 5 ans après le diagnostic sont de 56,2% et 18,4% chez les patients ayant présenté une exacerbation aigüe (36). Dans notre étude, nous avons pris en compte la notion d'hospitalisation pour un problème respiratoire, comme indiqué dans l'article original du « mortality risk scoring », ce qui ne correspond pas à la définition d'exacerbation aigüe (37).

D'autres paramètres ne sont pas intégrés dans le score GAP et méritent notre intérêt. C'est notamment le cas des scores radiologiques de fibrose, puisqu'il est admis que l'étendue de l'atteinte radiologique et la présence de bronchectasies de traction sont des facteurs prédictifs de mortalité (38) (39). Enfin, les marqueurs sériques sont une cible prometteuse, car ils pourraient permettre d'identifier les patients à haut risque de progression, quelque soit la sévérité de la maladie. Il a été montré dans une étude de 2011 qu'un niveau sérique élevé en MMP-7, ICAM-1, IL-8, VCAM-1 et S100A1 prédisait une diminution des survies globale et sans progression (40). Cependant, à l'heure actuelle, aucun biomarqueur n'est utilisé en routine.

## **5. Variation de la capacité vitale forcée à 24 semaines**

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes de variation de la CVF à 24 semaines, dans les 3 stades du score GAP. La variation de la CVF n'est donc pas liée à la sévérité au diagnostic selon les critères du score GAP. De même, dans les résultats des études INPULSIS, la décroissance de la CVF était la même entre les patients ayant une CVF au diagnostic de moins de 70% ou de plus de 70% de la valeur théorique (44). Cependant, il est clairement établi que le déclin de la CVF est lié à un risque accru de mortalité. Dans notre étude, la variation de la CVF à 24 semaines était un facteur indépendant dans le calcul du score MRS en analyse multivariée. Nous avons aussi mis en évidence que le déclin à 24 semaines de CVF en pourcentage de valeur théorique différait significativement entre les patients vivants et décédés à 1 an, à 2 ans et à 3 ans. Les auteurs d'une étude publiée en 2011 ont également montré qu'un déclin de 5 à 10% de la CVF en 6 mois multipliait par 2 le risque de décès (30). Il pourrait être intéressant d'étudier l'impact de la variation de la CVF

en fonction du score GAP par la réalisation de test d'interaction, ce qui nécessiterait un effectif plus important. Il existe actuellement un débat concernant l'utilisation de la variation de la CVF comme critère d'évaluation des études thérapeutiques et pronostiques (41) (42).

## **6. Perspectives**

### **4.1. Utilisation du score GAP dans d'autres PID**

L'équipe du modèle GAP a également évalué et validé cette méthode dans d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (25). Dans cette étude, les auteurs ont inclus 307 patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, 206 patients atteints de pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), 326 patients atteints de pneumopathie interstitielle diffuse associée aux connectivites et de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) idiopathique et 173 patients suivis pour une PID inclassable. Ils ont montré que le modèle GAP était validé dans chaque forme de PID. Ils ont également développé un score GAP modifié, le score ILD-GAP, qui intègre le type de PID et propose de soustraire 2 points en cas de PHS ou de PID associée aux connectivites. Le calcul du score et l'attribution des points du score ILD-GAP sont donnés en annexe. Ce nouveau score permet de prédire la mortalité des patients atteints de PID. Dans notre étude, seuls les patients suivis pour une FPI ont été inclus. Il serait intéressant de valider ce nouveau score dans des cohortes plus importantes de PID.

### **4.2. Réévaluation avec l'ère des nouveaux traitements anti fibrotiques**

Notre étude ne prend pas en compte les différentes thérapeutiques reçues lors de l'évaluation initiale et au cours du suivi. 10 patients ont reçu du nintedanib et 8 patients de la pirfénidone mais nous n'avons pas pu préciser la durée de ces traitements. Ces traitements ont

pu influencer positivement le pronostic des patients. A l'inverse, 59 patients ont reçu une association de corticoïdes et d'imurel, dont on sait depuis les résultats de l'étude PANTHER qu'elle aggrave le pronostic des patients (43). Dans les études de suivi de la pirfénidone, la survie à 4,4 ans est de 69%, ce qui est largement supérieure à la survie des études épidémiologiques historiques (44). La validité du score GAP devra donc être réévaluée dans plusieurs années à la lumière des nouvelles molécules antifibrotiques.

## CONCLUSION

Le score de mortalité GAP permet de prédire la mortalité à 1, 2 et 3 ans des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique. Nous avons montré dans notre étude que ce score était une méthode fiable, simple et utile et qu'il était validé dans la cohorte lilloise de patients atteints de FPI.

Chacun des 4 paramètres inclus dans ce score est pertinent. En le comparant au score MRS, nous avons mis en évidence que le modèle GAP était plus efficace.

A l'avenir, le score GAP pourrait être utilisé couramment afin de prédire la mortalité d'un patient atteint de fibrose pulmonaire idiopathique et de l'adresser à un centre de transplantation pulmonaire au moment opportun.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official american thoracic society/european respiratory society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2013;188(6):733-48.
2. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 1 déc 2012;21(126):355-61.
3. Park JH, Kim DS, Park I-N, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2007;175(7):705-11.
4. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol.* 2013;5:483-92.
5. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 3 déc 2011;378(9807):1949-61.
6. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin J-C, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* juin 2014;23(132):193-214.
7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2011;183(6):788-824.
8. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 21 mai 2011;377(9779):1760-9.
9. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 29 mai 2014;370(22):2083-92.
10. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 22 sept 2011;365(12):1079-87.
11. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 29 mai 2014;370(22):2071-82.
12. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult



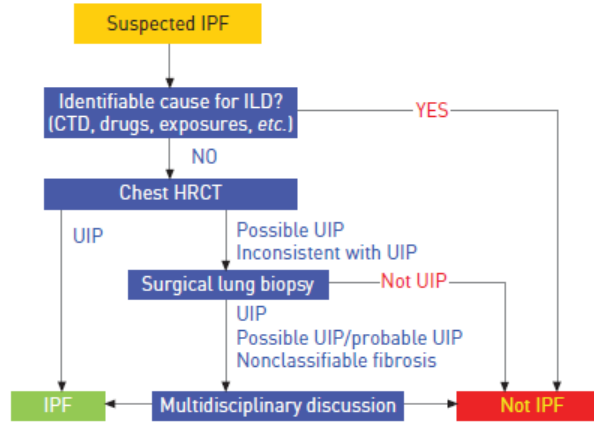
- lung and heart-lung transplant report--2005. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. août 2005;24(8):956-67.
13. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 1 déc 2009;151(11):767-74.
  14. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Scoring System and Survival Model. *Am J Respir Crit Care Med*. oct 2001;164(7):1171-81.
  15. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim C-M, Do Lee S, Koh Y, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2005;171(6):639-44.
  16. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, Sergiacomi G, Zompatori M, Sverzellati N, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J*. juill 2012;40(1):101-9.
  17. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2011;184(4):459-66.
  18. Toll DB, Janssen KJM, Vergouwe Y, Moons KGM. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review. *J Clin Epidemiol*. nov 2008;61(11):1085-94.
  19. Soriano JB, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Distribution and prognostic validity of the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grading classification. *Chest*. mars 2013;143(3):694-702.
  20. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 4 mars 2004;350(10):1005-12.
  21. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 15 mai 2012;156(10):684-91.
  22. Wells AU. The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)--practical implications. *Respir Res*. 2013;14 Suppl 1:S2.
  23. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. oct 1994;150(4):967-72.
  24. Demedts M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl*. sept 2001;32:2s - 16s.
  25. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest*. avr 2014;145(4):723-8.

26. Collard HR, Brown KK, Martinez FJ, Raghu G, Roberts RS, Anstrom KJ. Study design implications of death and hospitalization as endpoints in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 21 août 2014;
27. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJP, Jenkins RG, Fogarty A, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax*. juin 2011;66(6):462-7.
28. Kim DS, Collard HR, King TE. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. juin 2006;3(4):285-92.
29. Han MK, Murray S, Fell CD, Flaherty KR, Toews GB, Myers J, et al. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. juin 2008;31(6):1183-8.
30. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2011;184(12):1382-9.
31. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, Battle E, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. juill 2011;140(1):221-9.
32. Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2003;168(5):538-42.
33. Brantly M, Avila NA, Shotelersuk V, Lucero C, Huizing M, Gahl WA. Pulmonary function and high-resolution CT findings in patients with an inherited form of pulmonary fibrosis, Hermansky-Pudlak syndrome, due to mutations in HPS-1. *Chest*. janv 2000;117(1):129-36.
34. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Roca J, Montón C, Ayuso MC, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. août 1998;158(2):431-6.
35. Antoniou KM, Wells AU. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2013;86(4):265-74.
36. Song JW, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J*. févr 2011;37(2):356-63.
37. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2007;176(7):636-43.

38. Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology*. mars 2008;246(3):935-40.
39. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2008;177(4):433-9.
40. Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F, Flavin S, Brodmerkel C, Horowitz D, et al. Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2012;185(1):67-76.
41. Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ, Flaherty KR, Fleming TR, King TE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2012;185(10):1044-8.
42. Du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase III trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2012;186(8):712-5.
43. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 24 mai 2012;366(21):1968-77.
44. Données non publiées, présentées oralement, Costabel U, congrès ERS, aout 2014.

## ANNEXES

### 1. Diagnostic de FPI et critères diagnostiques selon les recommandations françaises



| UIP pattern (all four features)  | Possible UIP pattern (all three features)  | Inconsistent with UIP pattern (any of the features)  |
|--|--|--|
| Subpleural, basal predominance<br>Reticular abnormality<br>Honeycombing with or without traction bronchiectasis<br>Absence of features listed as inconsistent with UIP pattern | Subpleural, basal predominance<br>Reticular abnormality<br>Absence of features listed as inconsistent with UIP pattern | Upper or mid-lung predominance<br>Peribronchovascular predominance<br>Extensive ground-glass abnormality (extent > reticular abnormality)<br>Profuse micronodules (bilateral, predominantly upper lobes)<br>Discrete cysts (multiple, bilateral, away from areas of honeycombing)<br>Diffuse mosaic attenuation/air-trapping (bilateral and in $\geq 3$ lobes)<br>Consolidation in bronchopulmonary segment(s)/lobe(s) |

Reproduced from [2] with permission from the publisher.

### *Critères radiologiques*

| UIP pattern (all four features)   | Probable UIP pattern   | Possible UIP pattern (all three features)   | Not UIP pattern (any of the features)  |
|---|--|---|--|
| Evidence of marked fibrosis/architectural distortion $\pm$ honeycombing in a predominantly subpleural/paraseptal distribution | Evidence of marked fibrosis/architectural distortion $\pm$ honeycombing          | Patchy or diffuse involvement of lung parenchyma by fibrosis, with or without interstitial inflammation | Hyaline membranes <sup>#</sup>   |
| Presence of patchy involvement of lung parenchyma by fibrosis   | Absence of either patchy involvement or fibroblastic foci, but not both          | Absence of other criteria for UIP   | Organising pneumonia <sup>#,†</sup>  |
| Presence of fibroblast foci   | Absence of features against a diagnosis of UIP suggesting an alternate diagnosis | Absence of features against a diagnosis of UIP suggesting an alternate diagnosis                        | Granulomas <sup>‡</sup>  |
| Absence of features against a diagnosis of UIP suggesting an alternate diagnosis  | Honeycomb changes only <sup>‡</sup>  |   | Marked interstitial inflammatory cell infiltrate away from honeycombing<br>Predominant airway-centred changes<br>Other features suggestive of an alternate diagnosis |

### *Critères anatomo-pathologiques*

## 2. Score MRS : attribution des points et mortalité prédite à un an

| Score correspondant à chaque variable<br>pour un patient donné |       | Probabilité de mortalité à 1 an<br>associé au score de risque total |                           |
|--|-------|---|---------------------------|
| Facteurs de risque   | Score | Score de<br>risque total  | Risque de décès<br>à 1 an |
| <b>Age</b>   |       |   |                           |
| ≥ 70   | 8     |   |                           |
| 60 – 69  | 4     |   |                           |
| < 60   | 0     | 0 – 4   | < 2 %                     |
| <b>Hospitalisation pour un problème respiratoire</b>           |       |   |                           |
| Oui  | 14    | 8 – 14  | 2 – 5 %                   |
| Non  | 0     | 16 – 21   | 5 – 10 %                  |
| <b>CVF (% de la valeur théorique)</b>                          |       |   |                           |
| ≤ 50   | 18    | 22 – 29   | 10 – 20 %                 |
| 51 – 65  | 13    | 30 – 33   | 20 – 30 %                 |
| 66 – 79  | 8     | 34 – 37   | 30 – 40 %                 |
| ≥ 80   | 0     | 38 – 40   | 40 – 50 %                 |
| <b>Variation de CVF à 24 semaines</b>                          |       |   |                           |
| ≤ - 10   | 21    | 41 – 43   | 50 – 60 %                 |
| - 5 à - 9,9  | 10    | 44 – 45   | 60 – 70 %                 |
| > - 4,9  | 0     | 47 – 49   | 70 – 80 %                 |
|  |       | > 50  | > 80 %                    |

### 3. Caractéristiques des patients en fonction des critères du score GAP

|          |   |            | N  | %  |
|----------|---|------------|----|----|
| <b>G</b> | <u>Sexe</u>                             | Homme      | 83 | 72 |
|          |   | Femme      | 32 | 28 |
| <b>A</b> | <u>Age</u><br>(années)                  | ≤ 60       | 25 | 22 |
|          |   | 61 - 65    | 23 | 20 |
|          |   | > 65       | 67 | 58 |
| <b>P</b> | <u>CVF</u><br>(% de la valeur prédite)  | > 75       | 53 | 46 |
|          |   | 50 – 75    | 50 | 44 |
|          |   | < 50       | 12 | 10 |
|          | <u>DLCO</u><br>(% de la valeur prédite) | > 55       | 22 | 19 |
|          |   | 36 – 55    | 53 | 46 |
|          |   | ≤ 35       | 33 | 29 |
|          |   | Impossible | 7  | 6  |

#### 4. Pertinence de chaque variable du score GAP

| Type 3 Tests |    |             |      |            |
|--------------|----|-------------|------|------------|
| Effect       | DF | Wald Square | Chi- | Pr > ChiSq |
| GAP_Age      | 2  | 6.0927      |      | 0.0475     |
| GAP_CVF      | 2  | 6.4016      |      | 0.0407     |
| GAP_DLCO     | 3  | 10.2254     |      | 0.0167     |
| GAP_sex      | 1  | 5.4320      |      | 0.0198     |

## 5. Calcul du score ILD-GAP et attribution des points

| Variables                   |                                    | Points   |
|-----------------------------|------------------------------------|----------|
| <b>ILD</b>                  | <b>Type de PID</b>                 |          |
|                             | FPI                                | 0        |
|                             | PID inclassables                   | 0        |
|                             | PID connectivites/ PINS            | -2       |
|                             | PHS                                | -2       |
| <b>G</b>                    | <b>Sexe (Gender)</b>               |          |
|                             | Femmes                             | 0        |
|                             | Hommes                             | 1        |
| <b>A</b>                    | <b>Age (Années)</b>                |          |
|                             | ≤ 60                               | 0        |
|                             | 61 – 65                            | 1        |
|                             | > 65                               | 2        |
| <b>P</b>                    | <b>EFR (Physiology)</b>            |          |
|                             | <b>CVF, % de valeur théorique</b>  |          |
|                             | > 75                               | 0        |
|                             | 50 – 75                            | 1        |
|                             | < 50                               | 2        |
|                             | <b>DLCO, % de valeur théorique</b> |          |
|                             | > 55                               | 0        |
|                             | 36 – 55                            | 1        |
|                             | ≤ 35                               | 2        |
| Impossible                  | 3                                  |          |
| <b>Score total possible</b> |                                    | <b>8</b> |



**AUTEUR : Nom :** HABIB-MAILLARD

**Prénom :** Stéfanie

**Date de Soutenance :** 2 octobre 2014

**Titre de la Thèse :**

Validation du score de mortalité GAP dans la cohorte lilloise de patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement :** DES de spécialité médicale, pneumologie

**Mots-clés :** Fibrose pulmonaire idiopathique, pronostic, score GAP, mortalité

**Résumé :**

**Introduction :** La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquente et la plus sévère des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. Son pronostic est sombre avec une médiane de survie entre 2 et 3 ans. Récemment, le score composite GAP a été décrit, permettant de mieux évaluer le pronostic des patients, afin de les informer et d'éventuellement les adresser à un centre de transplantation pulmonaire au moment opportun. L'objectif de cette étude est de valider le score de mortalité GAP dans une cohorte lilloise de patients atteints de FPI.

**Méthodologie :** Une étude rétrospective a été réalisée par recueil de données épidémiologiques, cliniques et physiologiques de tous les patients suivis pour une FPI dans le service de Pneumologie et Immuno-Allergologie du CHRU de Lille.

**Résultats :** Entre décembre 1995 et juin 2011, 115 patients ont été suivis dans le service pour une FPI et inclus dans l'étude. La durée de suivi pour atteindre une incidence cumulée de décès de 50% était de 220 semaines (4,6 ans). Parmi ces 115 patients, 39 (34%) présentaient un stade I, 55 (48%) présentaient un stade II et 21 (18%) un stade III. La mortalité prédite par les stades GAP était superposable à la mortalité effectivement observée dans notre cohorte. En comparaison au stade I, les risques de décès des patients appartenant aux stades II et III étaient respectivement de 3,299 ; IC 95% [1,757 – 6,194] et de 7,744 ; IC 95% [3,920 – 15,296]. Par analyse multivariée, nous avons montré que chaque variable était pertinente dans la prédiction de la mortalité.

**Discussion :** Le score GAP est validé dans notre cohorte, permettant de prédire efficacement la mortalité des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique à 1, 2 et 3 ans.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Benoit Wallaert

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur Bruno Crestani

Monsieur le Professeur Alexis Cortot

**Directrice de thèse :** Madame le Docteur Lidwine Wemeau-Stervinou