



Par le Docteur Nihal MARTIS (Août 2018)

## Résumé

### **Modèle de prédiction de progression de pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique : SPAR.**

#### Rationnel - Contexte

La pneumopathie interstitielle diffuse associée à la ScS (PID-ScS) est une atteinte fréquente de la sclérodémie systémique (ScS) et constitue la première cause de mortalité dans cette maladie auto-immune hétérogène. Du fait de limitations thérapeutiques, les traitements immunosuppresseurs sont administrés aux cas présentant une PID à fort risque de détérioration de la fonction respiratoire. Il est donc intéressant d'identifier précocement ces patients.

Les objectifs de cette étude étaient :

- 1) d'identifier les critères cliniques à l'état de base prédictifs de progression d'une PID-ScS limitée (« mild ») à un an de suivi.
- 2) d'établir un modèle de progression simple et pratique sur une cohorte (Hôpital Universitaire de Zurich)
- 3) de valider ce modèle dans une cohorte multinationale de patients issus de plusieurs centres (Oslo, Paris, Berlin)

#### Méthodes

Des patients avec une ScS de deux cohortes prospectives indépendantes ont été inclus dans cette étude observationnelle (servant respectivement de cohorte de dérivation et de validation). Les sujets répondaient aux critères de classification ACR/EULAR 2013 et avaient une PID-ScS « limitée » définie par un volume de fibrose <20% selon une méthode semi-quantitative.

Les critères d'exclusion / non inclusion étaient : une hypertension pulmonaire et un trouble ventilatoire obstructif.

Le critère principal de jugement était la progression de la PID-ScS à 1 an de suivi (follow-up) définie par une baisse relative de CVF de plus de 15% de la théorique (%th) ou une baisse  $\geq$  10%th avec une baisse de DLCO  $\geq$  15%th.

Les critères prédictifs ont été sélectionnés pour le modèle de régression logistique par le biais d'un avis d'experts.

## Résultats

25/98 et 25/117 patients avec ScS, dans respectivement les cohortes de dérivation et de validation, ont montré une progression de la PID-ScS. Une chute de SpO<sub>2</sub> post-test de marche de 6 minutes (post-TM6) et une arthrite étaient identifiées comme des facteurs de prédiction indépendants pour la progression de PID-ScS.

La valeur-seuil de SpO<sub>2</sub> post-TM6 était de 94% sur l'analyse de la courbe ROC.

Le modèle SPAR combine ainsi SPO<sub>2</sub> basse post-TM6 et manifestations ARthritiques permettant d'améliorer le taux de prédiction de progression de la PID-ScS de 25,5% à 91,7% avec une ASC (aire sous la courbe) de 0,83 (0,73-0,93, IC95%).

**Table 3** Prediction models of progression of mild SSc-ILD in the derivation cohort

Model	Included predictors	PPV (prediction success)	NPV (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (95% CI)	P values
1	SpO <sub>2</sub> after 6MWT ≤ 94%	17/28 (60.7%)	88.4	68.0	84.7	0.76 (0.65 to 0.88)	<0.001
2	Arthritis ever	15/27 (55.6%)	85.9	60.0	83.6	0.72 (0.59 to 0.84)	0.001
3	SpO <sub>2</sub> after 6MWT ≤ 94% and arthritis ever	11/12 (91.7%)	83.5	44.0	98.6	0.71 (0.58 to 0.85)	0.002
4	SpO <sub>2</sub> after 6MWT ≤ 94% or arthritis ever	21/43 (48.8%)	92.6	84.0	69.4	0.77 (0.66 to 0.87)	<0.001

6MWT, 6 min walk test; AUC, area under the curve; ILD, interstitial lung disease; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; SpO<sub>2</sub>, peripheral capillary oxygen saturation; SSc, systemic sclerosis.

*Nota : la mesure de la SpO<sub>2</sub> se faisait dans certains centres avec un capteur digital.*

### Ce que cette étude nous apprend...

- Les manifestations arthritiques de la ScS constituent un facteur de risque indépendant de progression de la PID-ScS « limitée » (*mild*).
- Une SpO<sub>2</sub> post-TM6 ≤ 94% est aussi un indicateur indépendant de progression de la PID-ScS « limitée ».
- Le modèle SPAR est un outil pratique et clinique pour identifier les patients à fort potentiel d'aggravation de leur PID-ScS « limitée ».

## Questions soulevées

Wu W, Jordan S, Distler O. Response to: 'Can we further SPARKle the SPAR model?' by Kavadiachanda et al, *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 21 July 2018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213962

### • **Utilisation de méthotrexate (Mtx), facteur confondant dans la population étudiée ?**

Réponse des auteurs :

- MTX inducteur ou exacerbant la PID de connectivite non-PR : controversé
- Des études antérieures ont suggéré que les synovites étaient un prédicteur indépendant de progression de la maladie... indépendamment de l'utilisation de MTX
- Une analyse post hoc a montré que sur les 50 « PID-ScS évolutives » qui avaient reçu du MTX contrairement à l'analyse univariée, l'analyse de la régression logistique trouvait que le MTX n'était pas associé de manière statistiquement significative à une progression de la PID-ScS.

- **Implication de patterns scanographiques de PID dans la progression de la PID-ScS ?**

*Réponse des auteurs :*

- On se réfère à l'article de Bouros *et al.* qui décrivait l'absence de différence en termes de survie entre les PINS et les PIC.

- **Implication de facteurs comme le tabagisme et les infections dans l'exacerbation de PID et la progression de la PID-ScS à 1 an de suivi ?**

*Réponse des auteurs :*

- Absence de différence significative pour le tabagisme entre les deux groupes (progresseurs et non progresseurs). Le tabagisme n'apparaît pas comme un facteur de risque d'aggravation de la PID-ScS en analyse multivariée.
- Absence de données concernant les surinfections respiratoires dans l'année précédant l'état de base pour cette étude. Toutefois, l'expérience clinique montre un taux d'infection respiratoire <5% dans l'année de suivi des PID-ScS « légères ».

Wu W, Jordan S, Becker MO, Dobrota R, Maurer B, Fretheim H, et al. Prediction of progression of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: the SPAR model. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018 Sep;77(9):1326–32. ([PubMed](#))

---