

Mémoire de Maîtrise en médecine No 1882

Validation du GAP Index, un outil prédictif de mortalité dans la fibrose pulmonaire idiopathique

Etudiant

Jonatan Bussard

Tuteur

Dr Romain Lazor, MER, médecin adjoint,
Service de pneumologie, CHUV

Expert

Pr John-David Aubert
Service de pneumologie, CHUV

Lausanne, Janvier 2015

Tables des matières

INTRODUCTION	3
CONTEXTE DE CONNAISSANCES ACTUALISEES	3
<i>Evolution de la maladie</i>	3
<i>Epidémiologie et facteurs de risque</i>	4
<i>Diagnostic</i>	4
<i>Facteurs pronostiques</i>	5
OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	6
OBJECTIF PRINCIPAL	6
OBJECTIFS SECONDAIRES	6
METHODOLOGIE.....	7
STRUCTURE DE L'ETUDE	7
CRITERES D'INCLUSION	7
CRITERES D'EXCLUSION.....	7
COLLECTE DE DONNEES.....	7
CALCUL DU GAP INDEX.....	8
METHODES D'ANALYSE	10
RESULTATS.....	11
PARTICIPANTS A L'ETUDE	11
<i>Caractéristiques des patients</i>	11
CERTITUDE DU DIAGNOSTIC	12
OBJECTIF PRINCIPAL	12
<i>GAP Index</i>	12
<i>Probabilité de survie selon le stade</i>	14
<i>Comparaison de la survie observée et attendue selon le stade</i>	14
<i>Analyse de la survie par le modèle de Cox</i>	15
OBJECTIFS SECONDAIRES	16
<i>Survie globale</i>	16
<i>Exacerbations aiguës</i>	18
DISCUSSION	19
CARACTERISTIQUE DES PATIENTS, SIMILITUDES ET DIFFERENCES PAR RAPPORT A D'AUTRES SERIES.....	19
CERTITUDE DU DIAGNOSTIC	19
OBJECTIF PRINCIPAL	19
<i>GAP Index</i>	19
<i>Probabilité de survie selon le stade</i>	19
<i>Comparaison de la survie observée et attendue selon le stade</i>	20
<i>Analyse de la survie par le modèle de Cox</i>	21
OBJECTIFS SECONDAIRES	21
<i>Survie globale</i>	21
<i>Exacerbations aiguës</i>	21
CONCLUSIONS	22
REFERENCES	23

Introduction

Contexte de connaissances actualisées

Fibrose pulmonaire idiopathique

La fibrose pulmonaire idiopathique (*FPI, Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) est une maladie diffuse du parenchyme pulmonaire de cause inconnue caractérisée par une aggravation de la dyspnée, une réduction du volume pulmonaire et une altération des échanges gazeux (1)(2)(3). Elle est la plus fréquente de pneumopathies interstitielles idiopathiques (*IIPs, Idiopathic Interstitial Pneumonias*), avec une incidence annuelle estimée entre 4,6 et 16,3 pour 100'000 personnes et une prévalence de 13 à 20 cas pour 100 000 personnes (1)(4)(5)(6)(7). Son évolution est progressive, irréversible et de mauvais pronostic avec une survie médiane de 2 à 3.5 ans (1)(2)(8)(9)(10) et une survie à 5 ans de moins de 20%. (11)

Evolution de la maladie

L'évolution de la maladie varie d'une personne à l'autre avec des périodes de relative stabilité ponctuées par des déclinis rapides, pouvant conduire à des aggravations de la fonction pulmonaire voire au décès (3)(12)(13)(14). Figure 1

Dans une revue publiée en 2011 King *et al.* (7) distinguent trois formes :

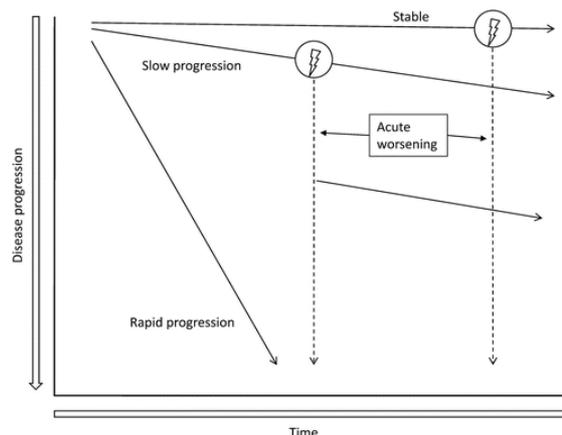


Figure 1 : évolution de la maladie (1)

1 La forme stable ou lentement progressive

Historiquement c'est la première forme décrite. La majorité des patients ont une évolution clinique relativement stable ou lentement progressive et consultent après des mois voire des années pour une dyspnée et de la toux.

2 La variante accélérée

Certains patients, le plus souvent fumeurs, ont des progressions rapides de la maladie avec une survie réduite. Il n'est cependant pas possible de déterminer lors du diagnostic quelle évolution le patient va suivre. (1)

3 Les exacerbations aigües

Plus récemment, il a été décrit que certains patients pouvaient avoir des détériorations brutales de la fonction pulmonaire, appelées exacerbation aigüe (15)(16).

L'exacerbation aigüe (EA) est définie comme une détérioration aigüe de la maladie d'origine indéterminée (16). Les critères diagnostiques actuels sont (16)(17) : Une FPI préexistante ou concomitante diagnostiquée selon les critères ATS/ERS (1) ; Une aggravation inexplicée d'une dyspnée depuis moins de trente jours ; la présence de nouvelles opacités bilatérales en verre dépoli au scanner thoracique ; l'absence de signe d'infection au lavage broncho-alvéolaire (LBA) ; L'exclusion d'autres causes de décompensation respiratoire, en particulier insuffisance cardiaque et embolie pulmonaire.

Plusieurs études ont montré que les EA sont loin d'être un phénomène marginal. L'incidence annuelle se situe entre 5-9% (12)(18) et deux études sont arrivées à la conclusion que les EA étaient responsables de la moitié des décès dans la FPI (12)(17)(19).

Epidémiologie et facteurs de risque

Les données suivantes proviennent de trois études prospectives effectuées sur 168, 826 et 129 patients (12)(13)(20).

L'âge moyen se situait entre 63 et 66 ans, 66-76% étaient des hommes, 28-31% non fumeurs, 64-68% anciens fumeurs et 3-5% fumeurs actifs.

Les premières manifestations surviennent typiquement entre 50 et 70 ans (6)(21)(22)(23). La maladie est plus fréquente chez les hommes et la cigarette est un facteur de risque majeur (22)(23)(24)(25).

Diagnostic

Le diagnostic requiert les trois conditions suivantes (1)

1. L'exclusion d'autres causes connues de pneumopathie interstitielle
2. La présence d'un aspect de pneumopathie interstitielle commune (*UIP, usual interstitial pneumonia*) au scanner thoracique haute résolution (*HRCT, high-resolution computed tomography*) pour les patients qui n'ont pas eu de biopsie pulmonaire chirurgicale
3. La combinaison de critères d'imagerie et de critères histologiques chez les patients ayant eu une biopsie pulmonaire chirurgicale.

Facteurs pronostiques

Le cours de la maladie et l'espérance de vie pouvant fortement varier d'un individu à l'autre, il est utile de pouvoir prédire l'évolution de la maladie et notamment son risque de mortalité à deux ans, afin de pouvoir accompagner au mieux le patient et prendre des décisions au bon moment (transplantation pulmonaire par exemple) (15).

Des études récentes suggèrent l'utilité de certains prédicteurs cliniques pour déterminer le pronostic, tels que l'âge avancé lors du diagnostic, le tabagisme (10), mais aussi des prédicteurs fonctionnels respiratoires, notamment la Capacité Vitale Forcée (CVF) (8)(10)(13), ainsi que la diminution de plus de 10% à 6 et 12 mois de la CVF (26)(27), la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) (10) la diminution de la DLCO de plus de 15% à 6 et 12 mois (26) et la diminution de la distance au test de marche de 6 minutes de plus de 50m à 6 et 12 mois (28).

Deux autres outils ont été conçus pour définir de manière plus précise et plus fiable le pronostic de survie : le Composite Physiologic Index (CPI) (29) et le GAP Index (*GAP ; Gender, Age, Physiology* c'est à dire CVF, DLCO) qui permet d'obtenir un score entre un et huit et sa variante plus précise, le GAP Calculator (30).

Objectifs de l'étude

Objectif principal

Déterminer rétrospectivement le GAP Index (30) et vérifier l'existence d'une corrélation avec la survie réelle dans notre cohorte de patients suivis à la consultation de pneumologie ambulatoire du CHUV pour une FPI.

Objectifs secondaires

- a) Déterminer la survie de la fibrose pulmonaire idiopathique, parmi les cas suivis à la consultation ambulatoire du service de pneumologie et les comparer aux données publiées dans un but de contrôle qualité interne de notre prise en charge.
- b) Déterminer l'incidence des exacerbations aiguës de FPI dans la cohorte étudiée.

Méthodologie

Structure de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique des patients atteints de FPI suivis à l'Unité des pneumopathies interstitielles et maladies pulmonaires rares du CHUV entre mai 2001 et juillet 2014.

Critères d'inclusion

- Patients remplissant les critères diagnostiques de FPI selon les directives ATS/ERS 2011 (1) pour les cas possibles, probables et certains. Dans la suite de ce travail, nous n'avons retenu que deux catégories, à savoir les cas certains et les cas possibles ou probables.

Les directives ATS/ERS de 2011 ne retiennent que deux catégories, à savoir les cas certains et les cas possibles. Au CHUV, une catégorie supplémentaire : « cas probable » a été ajoutée de manière informelle pour les patients qui étaient dans la limite de la classification d'une des deux catégories.

Critères d'exclusion

- Pneumopathie interstitielle autres que FPI
- Critères diagnostiques non remplis

Collecte de données

La collecte des données s'est basée sur une revue systématique des dossiers d'hospitalisation et de consultation ainsi que sur le registre d'état civil du canton de Vaud pour obtenir le statut vital des patients.

Pour chaque patient, la période de survie a été calculée à partir du jour du diagnostic, à savoir le jour où le patient a rempli les critères diagnostiques énumérés ci-dessus et a eu un examen des fonctions pulmonaires complètes, incluant CVF et DLCO.

Les données collectées ont été le diagnostic retenu, la méthode diagnostique (avec ou sans biopsie pulmonaire chirurgicale), la date du diagnostic, le statut vital aux dernières nouvelles ou la date du décès le cas échéant, la date de la transplantation pulmonaire si elle a eu lieu, le tabagisme : non fumeur, fumeur et ex-fumeur (arrêt depuis >3mois). Les variables fonctionnelles nécessaires à la détermination du GAP

ont été récoltées, à savoir : l'âge, le sexe, le pourcentage de la valeur prédite de la CVF et du DLCO lors du diagnostic et la survenue éventuelle d'une exacerbation aigüe ou d'une hospitalisation.

Calcul du GAP Index

Pour calculer le GAP Index, nous avons repris la méthode décrite dans l'article de Ley (30). Des points sont assignés pour chacune des variables (Sexe; Age ; CVF et DLCO) avec un total de 8 points au maximum (Tableau 1). Si la manœuvre pour le DLCO ne peut pas être effectuée correctement par le patient, trois points sont assignés (cette situation n'était pas présente dans notre cohorte). Si la manœuvre pour le DLCO n'a pas été effectuée pour des causes non pulmonaires ou n'est pas disponible alors le GAP Index n'est pas applicable.

L'addition des points du GAP Index permet d'obtenir un score, classant les patients en trois stades de sévérité I, II et III. Ensuite, grâce au modèle prédictif développé par l'équipe de Ley (Tableau 2), nous avons déterminé une mortalité prédite à 1, 2 et 3 ans.

C'est ce dernier point que nous testons dans ce travail.

Tableau 1 : Calcul du GAP Index selon Ley *et al.* (30)

	Prédicteur	Points
G	Sexe	
	Femme	0
	Homme	1
A	Age, ans	
	≤60	0
	61-65	1
	>65	2
P	« Physiologie »	
	CVF, % valeur prédite	
	>75	0
	50-75	1
	<50	2
	DLCO, % valeur prédite	
	>55	0
	36-55	1
≤35	2	
	Ne peut pas être effectué	3
Points totaux possibles		8

 Tableau 2 : Stade de sévérité de la FPI selon GAP Index de Ley *et al.* (30).

Stade	I	II	III
Points	0-3	4-5	6-8
Mortalité prédite en %			
1 an	5.6	16.2	39.2
2 ans	10.9	29.9	62.1
3 ans	16.3	42.1	76.8

Méthodes d'analyse

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'unité de statistique de l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive (IUMSP). Nous avons :

- Effectué une analyse descriptive de toutes les variables récoltées.
- Déterminé la survie selon Kaplan-Meier jusqu'au décès pour toute la population.
- Déterminé la survie selon Kaplan-Meier jusqu'au décès ou à la transplantation par sous-groupes :
 - diagnostic certain versus diagnostic probable et possible.
 - stade I au moment du diagnostic versus stade II au moment du diagnostic.
- Comparé la survie observée et attendue selon le stade.

La fréquence des exacerbations aiguës a été exprimée en % du nombre de patients touchés et en incidence par patients-années.

Résultats

Participants à l'étude

Parmi les patients ayant consulté à l'Unité des pneumopathies interstitielles et maladies pulmonaires rares du service de pneumologie pour une PII, 119 ont été identifiés avec un diagnostic possible de FPI, soixante-six avaient un diagnostic de FPI selon les critères d'inclusion de notre étude. Quarante-deux ont été suivis à la Polyclinique Médicale Universitaire (PMU) et leurs dossiers étaient disponibles. Trois ont du être exclus de l'étude, car le suivi n'a plus été effectué à la PMU. Les 39 sujets restant ont été inclus dans l'analyse.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

Caractéristique	N	%	Moyenne	SD	Médiane	Min	Max
Age, Ans	39		70	9	71	43	86
Age femme, Ans	9		72	7	72	60	83
Age homme, Ans	30		69	10	70	43	86
Sexe masculin	39	76					
Fumeur et ex-fumeur	29	86					
UPA	20		41	24	39	10	100
Diagnostic par biopsie %	39	21					
Diagnostic radio clinique %	39	79					
FPI possible %	39	20					
FPI probable %	39	13					
FPI certain %	39	67					
CVF au diag, % prédit	39		88	24	92	20	129
DLCO au diag, % prédit	39		57	22	56	22	145

Les trente-neuf patients avec une FPI ont été suivis entre 4 mois et 159 mois avec une moyenne de 34 mois et une médiane de 22 mois.

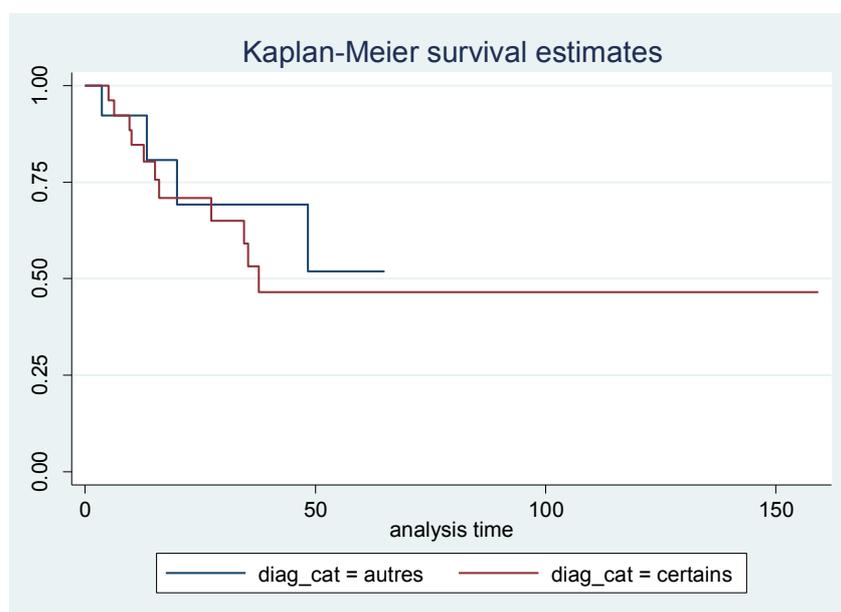
L'âge moyen lors du diagnostic était de 70 ans, sans différence significative entre les hommes et les femmes ($p=0.5$). Plus de trois quarts des patients étaient des hommes et 86% étaient anciens fumeurs ou fumeurs actifs.

Certitude du diagnostic

Deux tiers des diagnostics étaient certains et un tiers possibles ou probables.

Nous n'avons pas trouvé de différence de survie statistiquement significative entre le groupe de patients avec un diagnostic certain versus ceux avec un diagnostic probable ou possible (Figure 2)

Figure 2 : Courbe de survie selon le diagnostic



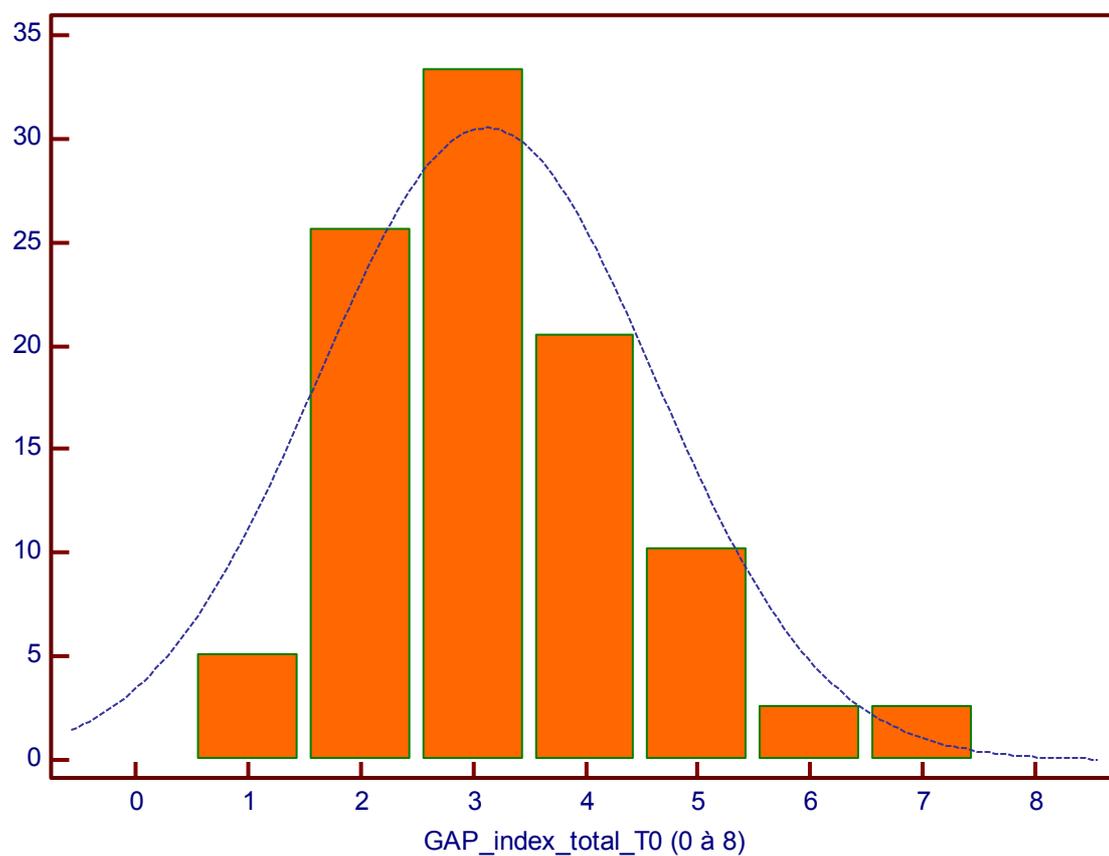
Objectif Principal

GAP Index

La distribution des patients selon le GAP Index est représentée sur la figure 3. Sur les trente-neuf patients, vingt cinq avaient une maladie de stade I selon le GAP Index, douze de stade II et deux de stade III. Le GAP Index moyen était de 3.2 et la médiane de 3 (Figure 3). Le stade de sévérité moyen était de 1.4. Le stade III du GAP Index ayant un effectif très faible, nous avons exclu les patients de stade III pour les analyses statistiques.

Ceci nous donne vingt cinq patients de stade I (64%) et douze patients de stade II (36%) selon le GAP Index.

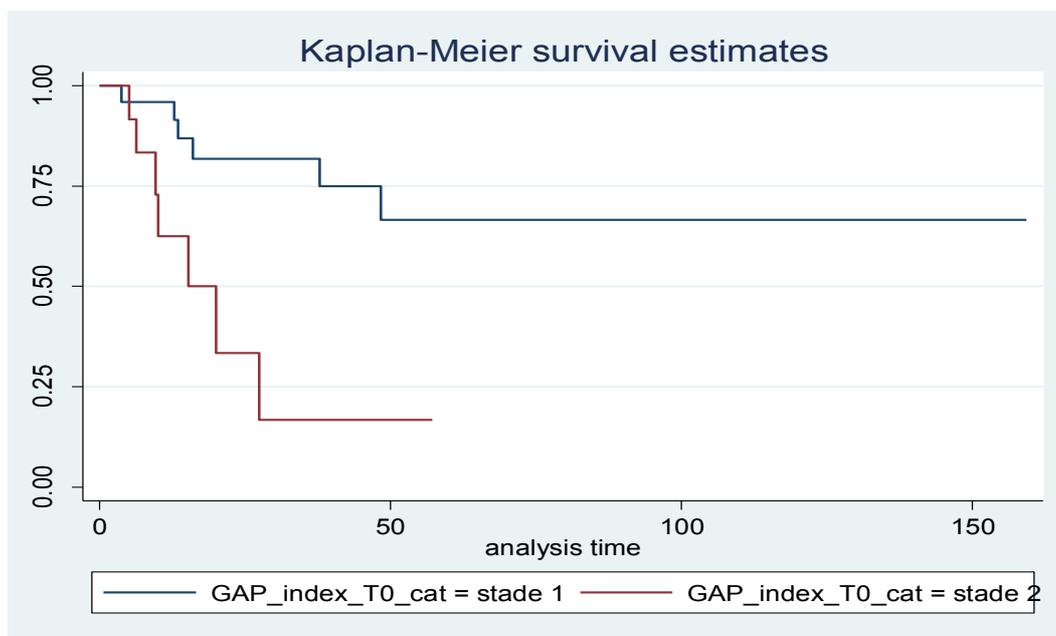
Figure 3 : Distribution des cas (n=39) selon le GAP Index



Probabilité de survie selon le stade

Nous avons comparé la survie des patients selon les stades du GAP Index (Figure 4)

Figure 4 : Survie des patients selon les stades du GAP Index



La probabilité de survie était nettement supérieure pour les patients de stade I avec un pourcentage de survie à un an, deux ans et trois ans de respectivement 96%, 82% et 82% par rapport à ceux de stade II avec un pourcentage de survie à un an, deux ans et trois ans de respectivement 68%, 33% et 17%. Cette différence est statistiquement significative ($p=0.0032$).

Comparaison de la survie observée et attendue selon le stade

Nous avons comparé la mortalité observée en % dans notre cohorte avec la mortalité prédite par l'article de Ley (30) selon le stade (stade I versus stade II) et ceci à respectivement un an, deux ans et trois ans. (Tableau 4)

Tableau 4 : Mortalité observée versus mortalité prédite

Stade	I		II	
	Attendue	Observée	Attendue	Observée
1 an	5.6	4	16.2	32
2 ans	10.9	18	29.9	67
3 ans	16.3	18	42.1	83

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la mortalité prédite et celle observée à un an ($p=0.8089$), deux ans ($p=0.2370$) et trois ans ($p=0.7897$) pour le stade I. Par contre, les différences sont statistiquement significatives pour toutes les valeurs du stade II avec respectivement à un, deux et trois ans des p values de 0.0423, 0.0052 et 0.0038.

Analyse de la survie par le modèle de Cox

Le GAP Index utilise les variables du sexe, de l'âge, de la CVF et du DLCO pour établir un score. Nous avons donc regardé si la modification de ces variables, prises séparément, avait un impact sur la survie (Tableau 5).

Tableau 5 : impact des variables individuelles du GAP index sur la mortalité

Variable	Augmentation du risque de mortalité, %	P value
Sexe masculin	56	0.36
Age , par année de vie	3	0.48
CVF % val prédite, par diminution de 1%	3	0.01
DLCO % val prédite, par diminution de 1%	6	0.02

Les hommes avaient un risque de décès de 56% supérieur à celui des femmes, cette différence de risque n'était pas statistiquement significative.

Concernant l'âge, le risque de décès augmente de 3% par année de vie, mais cette différence de risque n'était pas statistiquement significative.

Par contre elle était statistiquement significative :

- Lorsque la CVF au diagnostic diminuait d'un pourcent : avec une augmentation du risque de décès de 3% ($P=0.01$),
- Lorsque la DLCO au diagnostic diminuait d'un pourcent ; avec une augmentation du risque de décès de 6% ($P=0.02$).

Objectifs secondaires

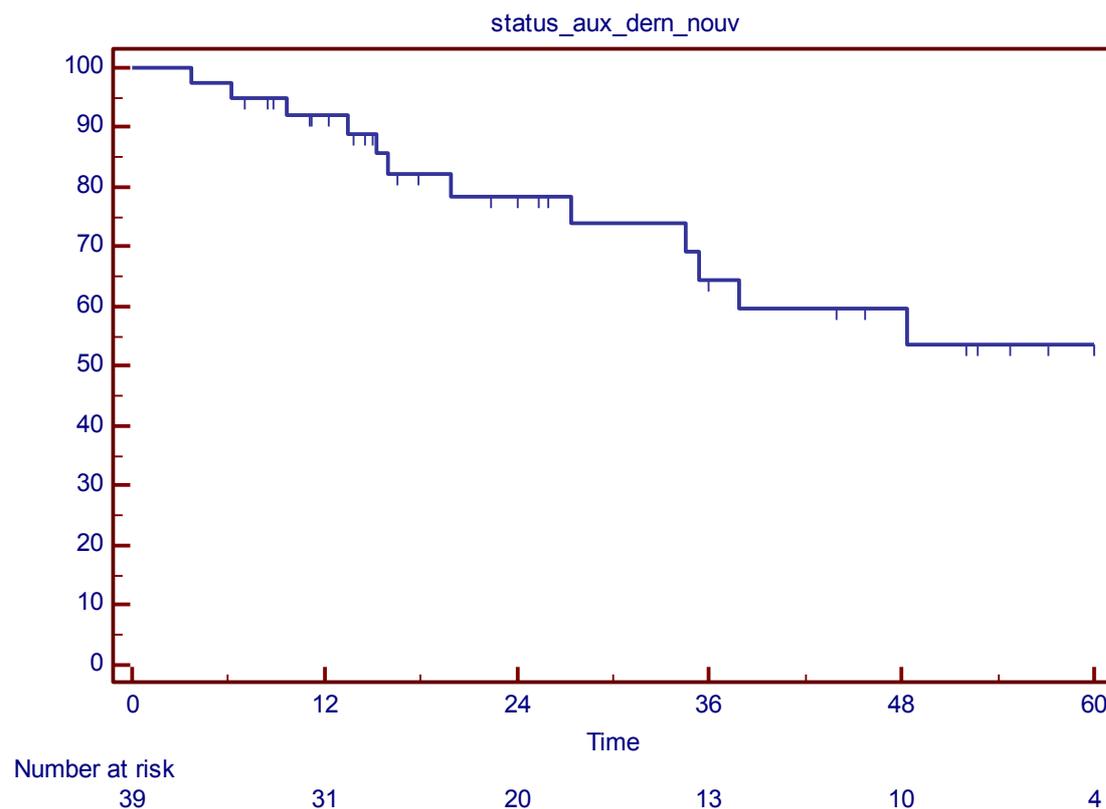
Survie globale

Les trente-neuf patients ont été suivis jusqu'à leur décès, une transplantation pulmonaire ou jusqu'au 31 juillet 2014. Douze sont décédés durant le suivi et trois ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire.

Nous avons estimé la probabilité de survie jusqu'au décès ou jusqu'aux dernières nouvelles, par la méthode de Kaplan-Meier, en ne considérant pas la transplantation comme un événement assimilé à la mort.

La survie à un, deux et trois ans était respectivement de 92%, 78% et 65%. Le temps de survie médian était de 48 mois (Figure 5).

Figure 5 : Probabilité de survie selon Kaplan-Meier des 39 patients avec une FPI



Le second objectif était de comparer la survie parmi les patients suivis à la consultation ambulatoire du service de pneumologie aux données publiées dans un but de contrôle qualité interne.

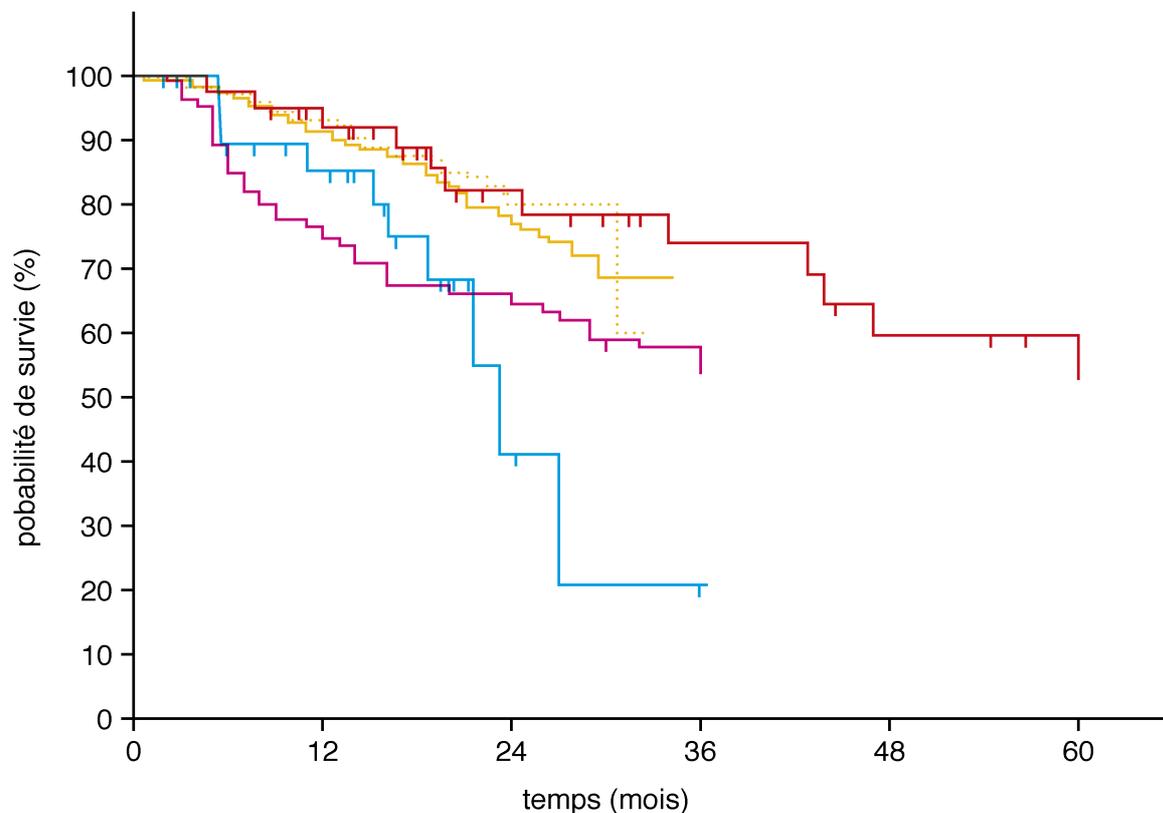
Pour cela nous avons comparé nos données à celles des trois études suivantes (tableau 6 et figure 6) :

Tableau 6 : Caractéristiques des patients selon diverses études

Auteur et année	N	Age moyen (ans)	Sexe masculin (%)	Tabac	CVF initiale (% prédit)	DLCO initial (% prédit)
King <i>et al.</i> 2009	551 avec ttt	66	72	Non fumeurs 28% Anciens fumeurs 68% Fumeurs actifs 3%	72	47
	275 groupes placebo	66	68	Non fumeurs 31% Anciens fumeurs 64% Fumeurs actifs 5%	73	47
Kolilekas <i>et al.</i> 2013	31	68	78	Non fumeurs 39% Anciens fumeurs 58% Fumeurs actifs 3%	-	-
Mura <i>et al.</i> 2012	70	67	81		75	46
Notre série	39	70	77	Non fumeurs 24% Anciens fumeurs 62% Fumeurs actifs 13%	88	57

Sur la figure 6 sont compilées les courbes de Kaplan-Meier de chacune des études citées ci-dessus ainsi que notre propre courbe de survie.

Figure 6 : Compilation des courbes de survie de 5 séries



Notre série		Mura <i>et al.</i> 2012	
King <i>et al.</i> placebo		Kolilekas <i>et al.</i> 2013	
King <i>et al.</i> Interferon gama-1b''			

Les caractéristiques de nos patients étaient similaires à celles des autres études (tableau 6) et notre courbe de survie était également similaire (figure 6).

Exacerbations aiguës

Quatre patients ont été hospitalisés pour une exacerbation aiguë durant le suivi.

Sur 110 patients/années, l'incidence annuelle des EA était donc de 3.6%. Aucun décès n'a pu être mis en relation avec une EA.

Discussion

Caractéristique des patients, similitudes et différences par rapport à d'autres séries

Nous avons comparé les caractéristiques de nos patients avec ceux de trois autres études (King *et al.*, Kolilekas *et al.* et Mura *et al.*) Nous n'avons pas observé de différences significatives ni pour l'âge moyen au moment du diagnostic, ni pour la prévalence du sexe masculin, ni pour le tabagisme ou encore pour la CVF et la DLCO. Ainsi les caractéristiques de nos patients sont similaires à celles des trois études mentionnées ci-dessus.

Certitude du diagnostic

Nous n'avons pas observé de différence significative de survie selon le diagnostic (certain, probable ou possible). L'incertitude diagnostique n'était donc pas associée à une survie différente. Cela nous suggère que le diagnostic était correct, et que les cas possibles et probables ne répondaient simplement pas à l'ensemble des critères requis pour un diagnostic certain. Si le diagnostic avait été une pneumopathie interstitielle non spécifique, entité similaire fréquente mais de meilleur pronostic, et non une FPI, nous aurions observé une meilleure survie, ce qui n'est pas le cas ici.

Objectif principal

GAP Index

La majorité des patients (vingt cinq) avaient un stade de sévérité de I et le stade moyen était de 1.4. Cela nous laisse envisager que la prise en charge des patients avec une FPI de la consultation de pneumologie ambulatoire est intervenue à un stade relativement précoce.

Au moment de débiter ce travail, il n'y avait pas encore eu de validation externe du GAP Index. Il était donc intéressant de vérifier sa validité à l'aide de notre propre cohorte de patients.

Probabilité de survie selon le stade

Nous avons observé que les patients avec un stade de I ont une probabilité de survie supérieure à ceux de stade II. Cela rejoint donc les observations faites par l'équipe de Ley (30) et de Hyltdgaard (31).

Nous voulions au début de ce travail vérifier si le GAP index était un prédicteur de mortalité valable. Nous constatons qu'il y a une corrélation statistiquement significative avec la survie réelle dans notre cohorte. Un GAP Index bas sera donc effectivement corrélé avec une meilleure probabilité de survie.

Comparaison de la survie observée et attendue selon le stade

Nous avons comparé les probabilités de survie observées à un, deux et trois ans selon le stade I versus stade II, avec celles déterminées par l'équipe de Ley(30).

Nous n'avons pas observé de différences statistiquement significatives dans les probabilités de survie observées versus prédites à un an, deux ans et trois ans pour les patients de stade I, par contre ces différences étaient statistiquement significatives pour le patient de stade II.

Au vu de ces résultats, la GAP index semble être un bon outil pour prédire la probabilité de survie pour les patients à un stade précoce de la maladie. Cela n'est plus le cas lorsque la maladie est à un stade plus avancé.

Récemment une équipe de chercheurs au Danemark, sous la direction de Hyldgaard, a publié une étude, basé sur 121 patients avec une IPF, concluant que le GAP index était utile comme mesure de sévérité et était un bon prédicteur de mortalité. (31).

Leur résultats sont résumés et comparés avec les nôtres et ceux de l'équipe de Ley dans le tableau 7

Tableau 7 : Comparatif des probabilités de survie selon le stade

Stade	I			II			
	Mortalité, %	Hyldgaard	Ley	Notre série	Hyldgaard	Ley	Notre série
1 an		95	94	96	76	84	68
2 ans		88	89	82	61	70	33
3 ans		81	83	82	47	58	17

Une première explication à ces différences observées peut être la taille de notre échantillon de patients de stade II qui est nettement plus réduite que pour le stade I. Une autre explication pourrait être que plus le stade est avancé plus le cours de la maladie est imprévisible (présence d'EA notamment).

Analyse de la survie par le modèle de Cox

Nous avons fait l'hypothèse que s'il y avait une corrélation entre la probabilité de survie et le GAP Index, il devait aussi avoir une corrélation entre la probabilité de survie et les variables du GAP index prises de manière individuelle.

Nous avons donc examiné comment la probabilité de survie variait en fonction du sexe, de l'âge, de la CVF et du DLCO. Nous avons constaté qu'il y avait une corrélation qui n'était pas statistiquement significative pour les deux premières variables (sexe et âge), Cela peut être mis sur le compte de la taille restreinte de notre effectif. Cette corrélation était cependant statistiquement significative pour les deux dernières variables (CVF et DLCO), comme attendu, confirmant la validité de ces deux paramètres.

Objectifs secondaires

Survie globale

Concernant le second objectif de ce travail, nous constatons que notre population est légèrement plus âgée avec un âge moyen au diagnostic de 70 ans. Cela peut être expliqué par les critères d'inclusion et d'exclusion qui sont moins restrictifs que les autres études, notamment celle de King *et al.* pour laquelle seuls les patients entre 40 et 79 ans étaient éligibles (3). Par contre, le pourcentage d'hommes ainsi que le tabagisme était très équivalent entre les études.

La survie de nos patients était globalement similaire à celle de King *et al.*, malgré de petites différences dans la sélection des patients. Ainsi, nous avons incorporé tous ceux répondant aux critères diagnostiques de FPI selon les directives ATS/ERS 2011 (1). King *et al.* ont notamment exclu les patients avec une CVF inférieure à 55% de la valeur prédite ainsi qu'un DLCO inférieur à 35% de la valeur prédite. En ce qui concerne les études de Mura (32) et de Kolilekas (33), les critères d'inclusion et d'exclusion ne sont pas détaillés.

Au vu de la survie globale de notre étude fortement similaire aux autres études exposées pour une sévérité au diagnostic également similaire, on peut penser que la prise en charge des patients au CHUV est similaire à celle des autres études relatées précédemment.

Exacerbations aiguës

Selon les données publiées dans la littérature, l'incidence annuelle se situe entre 5-9% (12)(18). En comparant ces valeurs avec la nôtre (3.6%), nous constatons que nous nous situons dans la moyenne attendue.

Toutefois, en raison du faible nombre de patient-années (110) et des patients ayant présenté une EA (n=4), la validité de ce résultat est limitée.

Conclusions

La classification en stades proposée par l'équipe de Ley(30) se révèle pertinente pour notre collectif et nous observons aussi une corrélation entre le stade du GAP Index et la mortalité observée dans notre population.

De plus, certains paramètres utilisés dans le calcul du GAP Index (CVF et DLCO) se révèlent aussi associés à une mortalité plus élevée dans notre population lorsqu'ils sont pris de manière individuelle.

En ce qui concerne la survie de nos patients, nous constatons qu'elle est similaire à celle des autres études.

Même si le nombre de patient-années est très faible et ne permet pas d'avoir un résultat très fiable, nous observons que l'incidence des EA de notre cohorte correspond à celle observée dans d'autres études.

Références

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Feb;161(2 Pt 1):646–64.
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jan 15;165(2):277–304.
3. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009 Jul 18;374(9685):222–8.
4. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct 1;174(7):810–6.
5. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax.* 2002 Apr;57(4):338–42.
6. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 2006 Nov;61(11):980–5.
7. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011 Dec 3;378(9807):1949–61.
8. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Feb;149(2 Pt 1):450–4.
9. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jan;157(1):199–203.
10. King TE Jr, 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.* 2001 Oct 1;164(7):1171–81.

11. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med*. 2009 Aug;103(8):1122–9.
12. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE Jr, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):963–7.
13. King TE Jr, Safrin S, Starko KM, Brown KK, Noble PW, Raghu G, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005 Jan;127(1):171–7.
14. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis. A rational clinical approach. *Chest*. 1987 Jul;92(1):148–54.
15. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Jun;3(4):285–92.
16. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Oct 1;176(7):636–43.
17. Lazor R, Bonetti A, Nicod LP. [Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Rev Médicale Suisse*. 2010 Nov 24;6(272):2228–30, 2232.
18. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J*. 2006 Jan;27(1):143–50.
19. Daniels CE, Yi ES, Ryu JH. Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2008 Jul;32(1):170–4.
20. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, Philip N, Arcasoy SM, Lederer DJ. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Oct 1;184(7):842–7.
21. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ*. 1990 Nov 3;301(6759):1015–7.
22. Mannino DM, Etzel RA, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 May;153(5):1548–52.
23. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*.

2006 Jan;27(1):136–42.

24. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Sep;150(3):670–5.
25. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Oct;150(4):967–72.
26. Collard HR, King TE Jr, 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*. 2003 Sep 1;168(5):538–42.
27. 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*. 2011 Dec 15;184(12):1382–9.
28. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 May 1;183(9):1231–7.
29. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Apr 1;167(7):962–9.
30. 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*. 2012 May 15;156(10):684–91.
31. Hylgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med*. 2014 May;108(5):793–9.
32. 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*. 2012 Jul 1;40(1):101–9.
33. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, Lyberopoulos P, Triantafillidou C, Kagouridis K, et al. Sleep Oxygen Desaturation Predicts Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2013 Jun 15 [cited 2014 Oct 28]; Available from: <http://www.aasmnet.org/jcsm/ViewAbstract.aspx?pid=28992>