

## RESUME LA RECHERCHE

Titre complet	Exacerbation aiguë (EA) de fibrose pulmonaire contemporaine/dans les suites d'une infection à SARS-CoV-2 (COVID-19) au cours de la Sclérodémie systémique (ScS) : Étude rétrospective (étude ScleroVID).
Coordonnateur du projet	Dr Benjamin THOREAU Service de Médecine Interne, centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France, Hôpital Cochin, AP-HP Tel: +33 1 58 41 20 23 ; Email: <a href="mailto:benjamin.thoreau@aphp.fr">benjamin.thoreau@aphp.fr</a>
Contexte scientifique	<p>La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) associée à la sclérodémie systémique (ScS) est une des principales causes de morbi-mortalité liée à la ScS<sup>1</sup>. Des exacerbations aiguës de fibrose pulmonaire sont décrites<sup>2</sup>.</p> <p>Ces exacerbations aiguës, bien étudiées dans la fibrose pulmonaire idiopathique<sup>3</sup>, le sont beaucoup moins dans la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique (ScS-PID)<sup>4</sup>. Des facteurs de risque ou déclenchant de ces exacerbations aiguës ont été identifiés comme une infection, une inhalation ou un médicament<sup>5</sup>, et des mesures de prévention existent, comme la vaccination<sup>6</sup>. L'impact de l'infection au SARS-CoV-2 sur l'évolution de la ScS-PID a été peu étudiée<sup>7</sup>, d'autant plus dans le cadre d'exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire.</p> <p>A notre connaissance, aucune série publiée n'a rapporté les caractéristiques et le pronostic de la survenue d'exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire au cours de la ScS-PID faisant suite à une infection par le SARS-CoV-2 (COVID-19). Nous nous proposons de décrire les caractéristiques clinique, le traitement, et le pronostic (survie et évolution fonctionnelle respiratoire) des patients atteints d'une exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire compliquant une pneumopathie interstitielle diffuse associée à la ScS (PID-ScS) au décours d'une infection par le SARS-CoV-2 (COVID-19).</p> <p>Résultats attendus : Une meilleure connaissance de la survie et l'identification des facteurs prédictifs de l'évolution de l'exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire associées au SARS-CoV2 dont l'impact de la vaccination, des traitements spécifiques des formes graves de COVID-19 permettrait de personnaliser la stratégie préventive, diagnostique et thérapeutique des malades atteints de PID-ScS.</p>
Objectif de la recherche	<p><u>L'objectif principal</u> est de décrire les caractéristiques cliniques, le traitement, et le pronostic (survie et évolution fonctionnelle respiratoire) des patients atteints d'une exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire compliquant une pneumopathie interstitielle diffuse associée à la ScS (PID-ScS) dans les suites d'une infection par le SARS-CoV-2 (COVID-19)</p> <p><u>Les objectifs secondaires</u> sont de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse des facteurs prédictifs de mauvais pronostic (hospitalisation en réanimation/soins intensifs),</li> <li>- Analyse des facteurs prédictifs de mortalité,</li> <li>- Analyse des facteurs prédictifs de déclin de la fonction respiratoire, et de l'évolution des autres atteintes de la ScS au cours du temps,</li> <li>- Évaluer l'impact du type de virus (variant), des schémas vaccinaux/anticorps monoclonaux en prévention/traitement précoce sur le pronostic de ces malades:</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie,</li> <li>- Recours à la réanimation médicale/soins intensifs pulmonaires,</li> <li>- L'évolution fonctionnelle de l'atteinte pulmonaire : capacité vitale forcée (CVF), capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), capacité pulmonaire totale (CPT) aux épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR).</li> </ul>
Méthodologie de la recherche	Étude de cohorte rétrospective observationnelle, descriptive.
Population concernée	Patient atteint d'une pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique ayant eue une exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire au cours/dans les suites d'une infection au SARS-CoV2 au cours de son suivi
Critères de sélection de la population	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tout patient adulte atteint d'une sclérodémie systémique selon les critères ACR/EULAR 2013<sup>8</sup>, atteint d'une pneumopathie interstitielle diffuse<sup>9</sup></li> <li>- Avec une infection prouvée pour le SARS-CoV-2 par RT-PCR</li> <li>- Et atteint d'une exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire définie par l'aggravation ou le développement d'une dyspnée typiquement sur un délai de moins d'un mois et l'apparition de nouvelles images parenchymateuses bilatérales au scanner thoracique (verre dépoli et/ou condensation) non attribuables à une autre cause (décompensation cardiaque, surcharge hydrosodée, embolie pulmonaire) sans pneumothorax ou épanchement pleural liquidien, sur un terrain de PID préexistante et pouvant être induite par un trigger tel qu'une infection<sup>6</sup>; et dont les symptômes/images persistent au moins 3 mois après résolution de l'infection</li> </ul> <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient ayant une atteinte pulmonaire non liée à la ScS précédent le COVID-19</li> <li>- Patient ayant exprimé son opposition à la participation à l'étude</li> </ul>
Centres participants	Services de médecine interne, de pneumologie, de rhumatologie, de dermatologie, de médecine intensive réanimation prenant en charge des patients atteints de ScS
Nombre de patients participants	Pas de calcul de nombre de sujet car pas d'hypothèse sur une puissance nécessaire pour démontrer une différence : recueil de l'ensemble des observations disponibles
Calendrier prévisionnel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recueil de donnée : 1<sup>er</sup> trimestre 2022</li> <li>- Analyse de données : avril 2022</li> <li>- Promotion de la recherche/publication : 2<sup>ème</sup> trimestre 2022</li> </ul>
Traitement et circuit des données	<p>Recueil de données via un CRF à partir des dossiers médicaux. La base de données sera stockée sur le serveur de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP).</p> <p>La mise en disposition du CRF sera réalisée par l'investigateur coordonnateur de l'étude, via un contact direct avec l'investigateur principale du centre par messagerie électronique. Les CRFs complétés seront transmis par la voie électronique à l'investigateur coordonnateur, sous la responsabilité de l'investigateur principal. Les échanges électroniques de messages comprenant des données liées à cette recherche s'effectueront de manière sécurisée, par messagerie MS Santé.</p> <p>La base de données de recherche sera stockée sur le serveur de l'AP-HP, dans le répertoire sécurisé dédié, sous la responsabilité de l'investigateur coordonnateur, Dr Thoreau. L'accès à la base de données sera protégé par mot de passe ; l'investigateur coordonnateur déterminera les intervenants ayant droit d'accès au fichier, ainsi que</p>

	<p>leurs rôles respectifs, c'est-à-dire les opérations que les membres peuvent effectuer dans le dossier.</p> <p>Les analyses statistiques seront réalisées sous la responsabilité du Dr Thoreau et du Pr Mouthon.</p>
Analyse statistique	<p>Les variables quantitatives seront exprimées par leurs médianes et l'espace interquartile ou leur moyenne avec leur déviation standard en fonction de leur distribution. Les variables catégorielles seront exprimées par leurs effectifs et leurs proportions. Les comparaisons seront effectuées pour les variables quantitatives avec le t-test de Student ou celui de Mann-Whitney si l'hypothèse de normalité de la distribution est rejetée. Les variables catégorielles seront analysées avec le test du Chi 2 ou test exact de Fisher si requis.</p> <p>Les variations de la capacité vitale forcée (CVF) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) seront analysées via des modèles de régression linéaire mixte afin d'identifier des facteurs prédictifs de variation de la CVF et de la DLCO au cours du temps. Nous analyserons les facteurs prédictifs associés à un déclin d'au moins 10% de la CVF en valeur absolue ou relative, ou d'au moins 15% de la DLCO en valeur absolue ou relative via des modèles de régression logistiques.</p> <p>Pour finir, des analyses de survie seront réalisées par construction de courbes Kaplan-Meier en fonction des groupes, avec une comparaison des taux de survie par le test de Log-rank. Des modèles de risque proportionnel de Cox univarié et multivarié seront utilisés pour l'analyse des facteurs prédictifs.</p> <p>Une p-value bilatérale &lt;0.05 est considérée comme statistiquement significative. Les analyses seront réalisées sur le logiciel R, version 4.0.5.</p>
Financement	Aucun
Méthode et critères d'appariement le cas échéant	Non applicable
Référence	<ol style="list-style-type: none"> <li>Rubio-Rivas, M., Royo, C., Simeón, C. P., Corbella, X. &amp; Fonollosa, V. Mortality and survival in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. <i>Semin. Arthritis Rheum.</i> 44, 208–219 (2014).</li> <li>Singh, P., Thakur, B., Mohapatra, A. K. &amp; Padhan, P. Clinical features and outcome of acute exacerbation in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A single-center study from India. <i>Int. J. Rheumatol.</i> 1741–1745 (2019).</li> <li>Raghu, G. <i>et al.</i> An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. <i>Am. J. Respir. Crit. Care Med.</i> 192, e3-19 (2015).</li> <li>Tomiyama, F. <i>et al.</i> High Prevalence of Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Systemic Sclerosis. <i>Tohoku J. Exp. Med.</i> 239, 297–305 (2016).</li> <li>Raghu, G. <i>et al.</i> An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guideline for diagnosis and management. <i>Am. J. Respir. Crit. Care Med.</i> 183, 788–824 (2011).</li> <li>Kreuter, M. <i>et al.</i> Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonization. <i>Eur. Respir. J.</i> 55, 1901760 (2020).</li> <li>Orlandi, M. <i>et al.</i> THE ROLE OF CHEST CT IN DECIPHERING INTERSTITIAL LUNG INVOLVEMENT: SYSTEMIC SCLEROSIS VERSUS COVID-19. <i>Rheumatol. Oxf. Engl.</i> keab615 (2021) doi:10.1093/rheumatology/keab615</li> <li>van den Hoogen, F. <i>et al.</i> 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. <i>Arthritis Rheum.</i> 65, 2737–2747 (2019).</li> <li>Cottin, V. &amp; Brown, K. K. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). <i>Respir. Res.</i> 20, 1 (2019).</li> <li>Collard, H. R. <i>et al.</i> Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. <i>J. Respir. Crit. Care Med.</i> 194, 265–275 (2016).</li> </ol>