

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 02.09.10.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 09.03.12 Bulletin 12/10.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS Etablissement public — FR.

⑦2 Inventeur(s) : ALLANORE YANNICK et MEUNE CHRISTOPHE.

⑦3 Titulaire(s) : ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS Etablissement public.

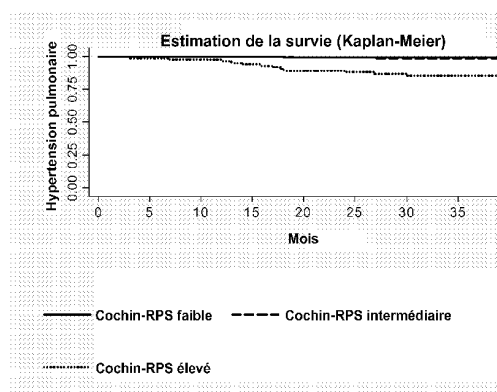
⑦4 Mandataire(s) : NOVAGRAAF TECHNOLOGIES.

⑤4 SCORE PREDICTIF DU RISQUE DE SURVENUE D'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLERODERMIE SYSTEMIQUE.

⑤7 La présente invention se rapporte à un procédé de prédiction du risque de survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire chez un patient, notamment un patient atteint de sclérodémie systémique, comprenant la détermination d'une valeur seuil VS par la combinaison des trois variables suivantes:

i) l'âge du patient;
ii) la capacité vitale forcée ou CVF;
iii) le coefficient de diffusion du monoxyde de carbone rapporté au volume alvéolaire ou DLCO/VA;
selon l'équation suivante:
$$VS = [a \times \text{âge}] + [b \times (100 - \text{CVF})] + [c \times (150 - \text{DLCO/VA})]$$

où
a, b et c représentent des nombres décimaux indépendants les uns des autres; avec
a représentant un nombre décimal allant de 0,001009 à 0,0001109, de préférence égal à 0,0001107;
b représentant un nombre décimal allant de 0,0169647 à 0,0207830, de préférence égal à 0,0207818;
c représentant un nombre décimal allant de 0,0641600 à 0,004910, de préférence égal à 0,04905.



SCORE PREDICTIF DU RISQUE DE SURVENUE D'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

5

DESCRIPTION

Domaine technique

La présente invention se rapporte à un procédé de prédiction du risque de survenue d'hypertension pulmonaire (HP).

10

La présente invention trouve une application dans le domaine médical, et plus particulièrement chez des patients atteints de sclérodermie systémique (SSc).

Dans la description ci-dessous, les références entre crochets ([1]) renvoient à la liste des références présentée à la fin du texte.

15

Etat de la technique

La sclérodermie systémique (SSc) est une maladie rare (<1/2000 naissances), auto-immune, touchant le tissu conjonctif, et qui se caractérise par une fibrose multi-systémique (peau et organes) et du réseau micro-circulatoire.

20

L'hypertension pulmonaire (HP) est une complication fréquente et particulièrement grave de la SSc, caractérisée par une élévation anormale de la pression sanguine au niveau des artères pulmonaires, dont le symptôme principal est un essoufflement à l'effort et qui évolue avec le temps vers une insuffisance cardiaque terminale. Sa prévalence va varier entre 8 et 12% selon les études [Distler et Pignone, Rheumatol., 45(Suppl. 4) : iv22-25, 2006] [1], et est de 9% d'après une méta-analyse récente [Avouac et al., J. Rheumatol., 2010, in press] [2]. Récemment, une attention accrue a été portée à l'HP due à la SSc [Badesch et al., Chest., 126(Suppl 1) : 35S-62S, 2004] [3]. En effet, les conséquences d'une HP associée à une SSc restent dramatiques avec une survie à 3 ans de 47 à

25

30

67% malgré les progrès de la médecine moderne [Campo et Mathai, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 182(2): 252-260, 2010 ; Condliffe et al., Am. J. Respir. Crit Care Med, 179(2): 151-157, 2009 ; Steen et Medsger, Ann. Rheum. Dis., 66(77) : 940-944, 2007] [4, 5, 6]. Cependant quelques
5 récentes études ont mis en évidence une amélioration de l'état des patients avec une HP conférée par de nouvelles molécules tel que l'époprosténol et des antagonistes des récepteurs des endothélines, en particulier dans les formes de grade moins sévères de la maladie [Badesch et al., Chest., 131(6) : 1917-1928, 2007 ; Denton et Nihtyanova, Curr.
10 Rheumatol., Rep., 9(2) : 158-164, 2007] [7, 8]. Par ailleurs une étude, bien que réalisée sur une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, a également mentionné de meilleurs résultats lorsqu'un traitement est administré dans les stades précoces d'HP ; ceci renforce le besoin de détection le plus précoce possible des patients avec HP. Il est donc
15 recommandé de dépister correctement, précocement et régulièrement l'HP chez les patients atteints de SSc, dans le but d'un traitement précoce et d'un meilleur résultat.

Actuellement, le dépistage de l'HP est difficile car ses symptômes cliniques ne sont pas spécifiques, et peu de symptômes sont en fait
20 observés avant que cette complication n'atteigne un stade avancé. Afin de détecter rapidement l'HP, des directives de dépistage ont été développées [Sanchez-Roman et al., Rheumatol., 47(Suppl 5) : v33-35, 2008] [9], et il a été recommandé d'effectuer une échocardiographie Doppler au moins chaque année, même chez les patients ne présentant pas de symptômes
25 évocateurs d'HP [Sanchez-Roman et al., 2008, précité ; Hachulla et al., Arthritis Rheum., 52(12) : 3792-3800, 2005] [9, 10]. En effet de nombreuses études ont mis en évidence qu'une valeur seuil d'échocardiographie Doppler < 40 mm Hg avait une valeur prédictive négative de plus de 92% pour la détection d'HP [Hachulla et al., 2005,
30 précité ; Mukerjee et al., Rheumatol., 43(4) : 461-466, 2004 ; Wigley et al., Arthritis Rheum., 52(7) : 2125-2132, 2005] [10, 11, 12]. Par ailleurs, des

études préliminaire ont mis en évidence la capacité des peptides natriurétiques BNP et NT-proBNP à détecter voire prédire l'HP chez des patients atteints de SSc [Allanore et al., Arthritis Rheum., 48(12) : 3503-3508, 2003 ; Allanore et al., Ann. Rheum. Dis., 68(12) : 1885-1889, 2009 ;
5 Gan et al., Eur. Respir. J., 28(6) : 1190-1194, 2006] [13, 14, 15]. Toutefois, actuellement, ces peptides ne sont pas mesurés régulièrement par tous les médecins traitants en charge de patients atteints de SSc, contrairement à d'autres facteurs de risque comme par exemple le coefficient de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO, mesure des échanges gazeux
10 capillaires), qui pourrait également avoir une valeur prédictive.

En effet, de précédentes études ont signalé l'existence de facteurs de risque potentiels pour la survenue d'HP, tels que : un âge avancé, une SSc de longue date avec une forme cutanée limitée [Steen et Medsger, Arthritis Rheum., 48(2) : 516-522, 2003] [16] [Hachulla et al., 2005, précité ;
15 Mukerjee et al., Ann. Rheum. Dis., 62(11) : 1088-1093, 2003 ; Pope et al., J. Rheumatol., 32(7) : 1273-1278, 2005] [10, 17, 18], le syndrome de Raynaud, et le DLCO. Ainsi, les précédentes études ont suggéré que le DLCO, était un marqueur de vasculopathie se rapportant à la physiopathologie du développement d'HP [Allanore et al., Arthritis Rheum.,
20 58(1) : 284-291, 2008 ; Steen et Medsger, 2003, précité] [19, 16]. L'acquisition d'un DLCO effondré, est également un critère qui a été utilisé comme une situation devant faire discuter un cathétérisme du cœur droit (RHC), en plus du critère habituel de pression artérielle pulmonaire élevée en échographie, dans de précédentes études issues de différents groupes
25 qui portaient sur l'HP associée à la SSc [Allanore et al., 2008, précité ; Mukerjee et al., 2003, précité] [19, 17]. Les précédentes études ont également rapporté qu'un coefficient de diffusion du monoxyde de carbone rapporté au volume capillaire (DLCO/VA) réduit pouvait constituer un indicateur précis d'HP [Allanore et al., 2003, précité ; Steen et Medsger,
30 2003, précité] [13, 16].

Toutefois une prédiction améliorée du risque de survenue d'HP associant un ou plusieurs facteurs de risque représenterait certainement une avancée majeure car permettrait de distinguer les patients à faible risque de développer une HP de ceux ayant un risque élevé. De ce fait, d'avantage de ressources pourraient être mises à la disposition des patients à haut risque, et l'HP pourrait être diagnostiquée à un stade plus précoce voire pré-clinique, stades auxquels les thérapies sont plus efficaces.

Il existe donc un réel besoin de disposer d'un ou plusieurs marqueurs fiables et d'un procédé de prédiction permettant de pallier aux défauts, inconvénients et obstacles de l'art antérieur, en particulier d'un procédé de prédiction rapide, simple, fiable, économique, permettant de détecter le plus précocement possible et régulièrement le risque de développer une HP chez des patients atteints de SSc.

15

Description de l'invention

La présente invention a donc pour but de répondre à ce besoin en fournissant un procédé de prédiction du risque de survenue d'HP chez des patients atteints de SSc, notamment lors d'un suivi de 3 ans.

Pour ce faire, les Inventeurs ont déterminé à partir d'une large cohorte de patients atteints de SSc les facteurs associés à l'existence d'une HP de type pré-capillaire (c'est-à-dire non consécutive à une défaillance du cœur gauche). Les variables indépendantes ont ensuite été déterminées ; trois variables indépendantes mesurées en routine au cours du suivi de la maladie [l'âge, la capacité vitale forcée (CVF), et le coefficient de diffusion du monoxyde de carbone rapporté au volume alvéolaire (DLCO/VA)]. Puis les Inventeurs ont développé, à partir d'un modèle statistique (modèle de Cox), un score prédictif combinant lesdites variables ci-après dénommé score Cochin-RPS. Ils ont ensuite validé la capacité dudit score Cochin-RPS à prédire le risque de survenue d'HP

chez une autre cohorte de patients atteints de SSc, exempts d'HP au départ, et suivis pendant 3 ans.

La présente invention a donc pour objet un procédé de prédiction du risque de survenue d'hypertension artérielle pulmonaire chez un patient, caractérisé en ce que ledit procédé comprend la détermination d'une valeur seuil VS par la combinaison des trois variables suivantes :

- i) l'âge du patient ;
- ii) la capacité vitale forcée ou CVF ;
- iii) le coefficient de diffusion du monoxyde de carbone rapporté au volume alvéolaire ou DLCO/VA ;

selon l'équation suivante :

$$VS = [a \times \text{âge}] + [b \times (100 - \text{CVF})] + [c \times (150 - \text{DLCO/VA})]$$

où

a, b et c représentent des nombres décimaux indépendants les uns des autres ; avec

a représentant un nombre décimal allant de 0,001009 à 0,0001109, de préférence égal à 0,0001107 ;

b représentant un nombre décimal allant de 0,0169647 à 0,0207830, de préférence égal à 0,0207818 ;

c représentant un nombre décimal allant de 0,0641600 à 0,004910, de préférence égal à 0,04905.

On entend par « hypertension pulmonaire » au sens de la présente invention, une hypertension au niveau des artères pulmonaires, plus précisément une hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire.

On entend par « capacité vitale forcée ou CVF » au sens de la présente invention, le volume maximum d'air expulsé au cours d'une expiration effectuée le plus rapidement et le plus complètement possible en partant de la position d'une inspiration complète. Ce paramètre fonctionnel respiratoire est mesuré par la spirométrie.

On entend par « coefficient de diffusion du monoxyde de carbone ou DLCO » au sens de la présente invention, la mesure plethysmographique

de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (CO) à travers la barrière alvéolo-capillaire, et par « volume alvéolaire ou VA » au sens de la présente invention, l'air inhalé qui arrive aux alvéoles. Le rapport DLCO/VA (ou KCO) est le reflet de l'efficacité d'une unité pulmonaire.

5 Selon la présente invention, l'âge est exprimé en années, la capacité vitale forcée ou CVF est exprimée en % de la valeur théorique, et le coefficient de diffusion du monoxyde de carbone rapporté au volume alvéolaire ou DLCO/VA est exprimé en % de la valeur théorique. Une valeur de CVF correspondant à 80% ou plus de la valeur théorique
10 moyenne est considérée comme normale. Une valeur de DLCO/VA correspondant à 80% ou plus de la valeur théorique moyenne est considérée comme normale.

On entend par « valeur théorique » au sens de la présente invention, la valeur généralement déterminée chez un sujet normal. Il s'agit par
15 exemple d'une valeur théorique de CVF (exprimée en litres) :

$$\text{Homme} = (5,757 \times H) - (0,026 \times A) - 4,345$$

$$\text{Femme} = (4,426 \times H) - (0,026 \times A) - 2,887$$

H = taille en mètres, A = âge en années ;

et d'une valeur théorique de DLCO (exprimée en ml/min/mmHg) [Crapo et
20 al., Am. Rev. Respir. Dis., 123 :185-189, 1981] [24]:

$$\text{Homme} = (0,410 \times H') - (0,210 \times A') - 26,31$$

$$\text{Femme} = (0,282 \times H') - (0,157 \times A') - 10,89$$

H' = taille en centimètres, A' = âge en années.

Selon la présente invention, une valeur seuil VS allant de 2,5 à 3,0,
25 de préférence de 2,732, indique un patient à risque de survenue d'HP de type pré-capillaire. Plus particulièrement, une valeur seuil VS de -2,03 à 2,03, de préférence de $1,39 \pm 0,56$, indique que le patient est à un risque de survenue d'HP inférieur à 1%, de préférence de 0,6% (risque faible) ; une valeur seuil VS de 2,04 à 2,98, de préférence de $2,48 \pm 0,28$, indique que le
30 patient est à un risque de survenue d'HP allant de 1 à 2 %, de préférence de 1,7% (risque intermédiaire) ; et une valeur seuil VS de 2,98 à 4,77, de

préférence de $3,57 \pm 2,98$, indique que le patient est à un risque de survenue d'HP supérieur à 15 %, de préférence de 17,1% (risque élevé)

5 Selon la présente invention, le patient dont on cherche à prédire le risque de survenue d'HP est atteint de sclérodémie systémique. En particulier, le risque de survenue d'HP a été évalué chez ces patients lors d'un suivi de 3 ans.

La présente invention a encore pour objet un kit pour la mise en œuvre du procédé de l'invention, comprenant les moyens de mesure des variables suivantes :

- 10 ii) la capacité vitale forcée ou CVF ;
 iii) le coefficient de diffusion du monoxyde de carbone rapporté au volume alvéolaire ou DLCO/VA ;
et un moyen de déterminer la valeur seuil VS telle que définie ci-dessus.

15 On entend par « moyens de mesure des variables (CVF, DLCO/VA) » au sens de la présente invention, par exemple les explorations fonctionnelle respiratoires réalisées en routine.

On entend par « moyen de déterminer la valeur seuil VS » au sens de la présente invention, un calcul ou toute autre méthode permettant de déterminer la valeur du score Cochin-RPS, et ainsi d'estimer le risque de survenue d'HP pré-capillaire chez le patient par comparaison de cette
20 valeur aux valeurs seuils décrites plus haut.

D'autres avantages pourront encore apparaître à l'homme du métier à la lecture de l'exemple ci-dessous, illustré par les figures annexées, donné à titre illustratif.

25

Brève description des figures

- La figure 1 représente la courbe ROC du score Cochin-RPS pour prédire le risque de survenue d'HP.
- La figure 2 représente la survie cumulée de Kaplan-Meier sans
30 survenue d'HP chez des patients atteints de SSc ayant un faible, intermédiaire et élevé score Cochin-RPS.

EXEMPLE

EXEMPLE 1 : MISE EN ŒUVRE DU PROCEDE DE PREDICTION DU RISQUE DE SURVENUE D'UNE HP CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UNE SSc

Patients et Méthodes

L'étude épidémiologique prospective a été consacrée à l'analyse de variables associées au développement d'hypertension pulmonaire (HP) pré-capillaire. Cette étude ayant respecté les recommandations de la Déclaration d'Helsinki, a été approuvée par les comités d'éthique de tous les centres médicaux participant, et tous les patients ont donné leur consentement éclairé pour participer.

Etape 1 :

Les patients consécutifs de 6 centres médicaux en France et de 5 centres médicaux en Italie ont été inclus dans une cohorte transversale destinée à définir la prévalence et les caractéristiques de l'HP associée à la SSc. La conception de l'étude et les premiers résultats ont précédemment été rapportés en détail [Avouac et al., 2010, précité] [2].

Ainsi, afin d'évaluer d'éventuelles variables pertinentes associées à l'HP, les caractéristiques cliniques détaillées (y compris le sous-ensemble cutané de la maladie, la durée de la maladie, les signes cliniques et l'existence d'ulcères digitaux passés ou présents), les résultats des tests sanguins sérologiques et biochimiques, la tomodensitométrie à haute résolution, les mesures de capacité vitale forcée (CVF) et de coefficient de diffusion du monoxyde de carbone rapporté au volume alvéolaire (DLCO/VA), ont été collectées, et les patients atteints de SSc ont été examinés pour une potentielle HP. La suspicion d'une HP a été étudiée chez tous les patients via une échocardiographie Doppler. Dans le cas de a) une pression artérielle pulmonaire systolique (sPAP) estimée par échocardiographie ≥ 40 mm Hg, ou b) un DLCO $< 50\%$ prédit en l'absence de fibrose pulmonaire, ou c) une dyspnée inexpliquée, les patients ont subi

un cathétérisme cardiaque droit (RHC) [Allanore et al., 2008, précité ; Mukerjee et al., 2003, précité] [19, 17]. Ainsi l'HP pré-capillaire a été définie comme une pression artérielle pulmonaire au repos moyenne > 25 mm Hg en présence d'une pression capillaire pulmonaire $\leq$ 15 mm Hg au niveau du RHC.

Cette cohorte de patients a été utilisée pour dériver le score Cochin-RPS, et est donc considérée comme la cohorte de dérivation.

Calcul du score Cochin-RPS :

Le rôle potentiel joué par des variables sélectionnées en relation avec la survenue d'HP a été examiné d'abord dans une analyse à simple variable. De toutes les variables testées dans l'analyse à simple variable avec des valeurs $p < 0,10$, un jeu de variable restreint a été sélectionné avec l'utilisation d'une régression logistique descendante (seuil de rétention, $p < 0,05$). Des variables continues plutôt que dichotomiques ont été utilisées lorsque cela a été possible [Harrell et al., Stat Med., 15(4) : 361-387, 1996] [20].

Le score Cochin-RPS a alors été généré à partir de ces variables comme étant la somme absolue des produits de ces variables et de leurs coefficients β , à partir du modèle de Cox final :

$(\beta_1 \times \text{variable1}) + (\beta_2 \times \text{variable2}) + (\beta_3 \times \text{variable3}) \dots$

Etape 2 :

Une validation externe du score Cochin-RPS a été réalisée en utilisant une cohorte prospective distincte de patients consécutifs atteints de SSc, exempts d'HP au départ. Cette cohorte est considérée comme la cohorte de validation.

Pour ce faire, deux bases de données prospectives continues des départements de Brescia et de Rhumatologie A de Cochin, hautement qualifiés dans la gestion de patients atteints de SSc, ont été fusionnées. Les deux bases de données ont inclus des patients consécutifs atteints de SSc de 2006, exempts d'HP au départ. Ces patients ont bénéficié d'une évaluation complète au départ, ont été traités par leurs médecins traitants

selon les recommandations usuelles, et ont été étroitement suivis sur une période de 3 ans. La survenue d'HP a été étudiée au long de l'étude et à 3 ans.

Le score Cochin-RPS a été déterminé chez tous les patients. La survenue d'HP a été évaluée au cours d'une période de suivi de 3 ans. L'estimation de départ et l'estimation d'une potentielle HP ont été évaluées en utilisant une approche similaire de celle utilisée pour la cohorte de dérivation.

Analyse statistique

Les données sont exprimées comme des moyennes $\pm$ écart-type pour les variables continues, et des nombres et pourcentages pour les variables nominales. Le test t de Student a été utilisé pour les comparaisons de variables continues distribuées normalement, et le test du χ^2 ou le test exact de Fisher pour les différences dans la fréquence, le cas échéant.

Afin de calculer le score Cochin-RPS de sorte que ses valeurs supérieures correspondent à un risque supérieur, quelques variables qui diminuent avec la maladie à un stade avancé ont été transformées en soustrayant la mesure observée à la valeur maximale observée dans la cohorte. Ainsi les valeurs de CVF et du rapport DLCO/VA ont été transformées en $(100 - \text{CVF})$ et $(150 - \text{DLCO/VA})$, respectivement. La pertinence du score Cochin-RPS a été étudiée dans la cohorte de validation en utilisant une analyse univariée et multivariée. Les courbes de la caractéristique de fonctionnement du récepteur (courbes ROC) ont été construites afin d'illustrer la performance du score Cochin-RPS pour détecter la survenue d'HP sur tout une gamme de valeurs seuil. La précision diagnostique globale du score Cochin-RPS a été estimée en utilisant les aires sous les courbes ROC [Hanley et McNeil, Radiology, 143(1) : 29-36, 1982] [21].

Les patients ont été classés selon les quintiles du score Cochin-RPS, avec les deux quintiles inférieurs correspondant à un faible risque,

les troisième et quatrième quintiles correspondant à un risque intermédiaire, et le cinquième quintile correspondant à un risque élevé.

La survie sans HP a été analysée par la méthode de Kaplan-Meier pour les groupes à risque faible, intermédiaire et élevé ; le test du log-rank a été appliqué au moment de la première survenue d'un critère d'évaluation primaire. Les ratios de risque pour la survenue d'HP ont été calculés dans les trois strates du score Cochin-RPS. Le logiciel de statistiques STATA, version 10.1 (StataCorp LP, College Station, TX), a été utilisé pour toutes les analyses, avec une valeur $p < 0,05$ considérée comme significative.

Résultats

1165 patients ont fait partie de la cohorte de dérivation. La cohorte de validation a compris 443 patients ; le suivi a été complet dans toutes les cohortes.

Les principales caractéristiques des deux populations de patients atteints de SSc sont rapportées dans le tableau 1.

Tableau 1

	Cohorte de dérivation (n = 1165)	Cohorte de validation (n = 443)	p
Femmes/hommes	1029/136	393/	0,658
Age, années	60±14	55±14	<0,001
Sous-type cutané limité/diffus, n	330/815	135/308	0,516
Durée maladie, y	13±8	7±8	<0,001
Fibrose pulmonaire sur tomodensitométrie	401(34)	141(34)	0,326
CVF < 70% valeur prédite	196(17)	41(9)	<0,001
DLCO/VA < 70% valeur prédite	522(45)	222(50)	0,060
Crise rénale	17(1)	3(1)	0,313
Ulcères digitaux passé/présents	454(39)	41(9)	<0,01
Anticorps anti-topoisomérase-1 ⁺ , n	292(24)	111(25)	0,997
Anticorps anti-centromère ⁺ , n	507(43)	182(41)	0,378

Les patients de la cohorte de validation sont plus jeunes, ont débuté plus récemment la maladie, et ont une CVF moins réduite que ceux de la cohorte de dérivation.

64 patients (5%) avaient une HP pré-capillaire dans la cohorte de dérivation ; supposée être une hypertension artérielle pulmonaire chez 42 patients et une HP consécutive à une pneumopathie interstitielle chez 22 patients.

Sur la base d'une analyse univariée et multivariée, 3 variables indépendantes d'HP ont été identifiées : âge, CVF, et rapport DLCO/VA.

Le score Cochin-RPS a été calculé comme suit :

$$0,0001107 \times \text{âge} + 0,0207818 \times (100 - \text{CVF}) + 0,04905 \times (150 - \text{DLCO/VA})$$

Dans la cohorte de validation, 20 patients (4,5%) ont développé une HP au cours du suivi. Le score Cochin-RPS n'a pas pu être calculé chez trois patients du fait de valeurs manquantes, incluant un patient ayant développé une HP au cours du suivi.

L'HP a été classée comme une hypertension artérielle pulmonaire chez 17 patients, et une HP consécutive à une pneumopathie interstitielle chez 3 patients.

Validation du score de prédiction du risque dans la cohorte de validation

Le score Cochin-RPS est allé de -2,03 à 4,77 ; comme attendu, ledit score a été plus élevé chez les patients ayant développé une HP au cours du suivi que chez ceux exempts d'HP ($3,51 \pm 0,69$ vs $2,20 \pm 0,90$, $p < 0,0001$).

La courbe ROC du score Cochin-RPS pour prédire le risque de survenue d'HP est représentée dans la figure 1. Les propriétés prédictives globales du score Cochin-RPS ont été très bonnes (aire sous la courbe 0,873 ; intervalle de confiance (IC) de 95%, 0,792-0,954) et ont été comparables à celles obtenues dans la cohorte de dérivation. Une seule valeur seuil, dérivée de la courbe ROC, de 2,732 a présenté une sensibilité de 89,5% et une spécificité de 74,1% dans la détection de patients qui développeront une HP au cours du suivi. Si on la compare au rapport

DLCOVA < 70% valeur prédite, l'utilisation du score Cochin-RPS se traduirait donc par une meilleure prédiction avec un indice de reclassement net de 0,14 ($p < 0,01$) [Pencina et al., Stat Med., 27(2) : 157-172 et 207-212, 2008] [22]. Le score Cochin-RPS a été de $1,39 \pm 0,56$ (Min-Max ; -2,03-2,03) dans le groupe à faible risque (176 patients), de $2,48 \pm 0,28$ (Min-Max ; 2,04-2,98) dans le groupe à risque intermédiaire (176 patients), et de $3,57 \pm 2,98$ (Min-Max ; 2,98-4,77) dans le groupe à risque élevé (88 patients).

La survie cumulée sans HP selon la méthode de Kaplan-Meier est représenté dans la figure 2. L'HP est survenue chez un seul patient (0,6%) dans le groupe à faible risque, chez 3 patients (1,7%) dans le groupe de risque intermédiaire, et chez 15 patients (17,1%) dans le groupe à risque élevé ($p < 0,0001$ pour le test du log-rank et pour le test exact de Fisher).

Les ratios de risque pour la survenue d'HP chez des patients atteints de SSc avec les groupes de score Cochin-RPS faible, intermédiaire et élevé sont rapportés dans le tableau 2.

Tableau 2

	Ratio de risque	IC 95%	p
Score de prédiction du risque intermédiaire	3,05	0,31-29,63	0,336
Score de prédiction du risque élevé	35,96	4,66-277,26	0,001

Les patients avec un faible score Cochin-RPS ont servi de comparateur.

Les patients atteints de SSc avec un score Cochin-RPS élevé ont un risque de survenue d'HP 35,96 fois plus important que les patients avec un score Cochin-RPS faible (35,96, intervalle de confiance (IC) de 95%, 4,66-277,26, $p = 0,001$). L'application de ces deux seuils a donné lieu à une valeur prédictive négative de 99,4% pour la survenue d'HP au cours d'une période de 3 ans, alors que la valeur prédictive positive était de 17,0%.

Un seul patient avec un score Cochin-RPS faible a développé une HP au cours du suivi ; l'HP était modeste dans la mesure où la pression artérielle pulmonaire moyenne était de 35mm Hg et la pression artérielle systolique était de 50 mm Hg, comme évaluées par RHC. Trois patients
5 dans le groupe intermédiaire ont développé une HP au cours du suivi. L'HP a été suspectée du fait d'une dyspnée exacerbée chez ces patients et confirmée par RHC.

Ces résultats montrent que le score Cochin-RPS est un puissant
10 outil de prédiction du risque de survenue d'HP pré-capillaire, chez des patients atteints de SSc exempts d'HP au départ, au cours du suivi de la maladie. En effet, les patients avec un score Cochin-RPS élevé sont 35 fois plus susceptibles de développer une HP au cours de la maladie par rapport aux patients avec un score Cohin-RPS faible. Le score Cochin-
15 RPS est basé sur des variables simples dont les mesures sont recommandées régulièrement, au départ et tous les 6 à 12 mois au cours du suivi des patients atteints de SSc [Steen et Medsger, 2003, précité ; McGoon et al., Chest., 126(Suppl 1) : 14S-34S, 2004] [16, 23], et peut être calculé par tous les médecins traitants.

20 Ainsi le score Cochin-RPS pourra améliorer l'évaluation de routine des patients atteints de SSc quant à la survenue d'HP et leur devenir, et devrait donc être calculé pour tous ces patients. En effet, son utilisation permettra de dépister l'HP plus précocement chez les patients atteints de SSc, et de leur proposer un traitement plus précoce, à un stade auquel il
25 est plus efficace.

Listes des références

1. Distler et Pignone, Theumatol., 45(Suppl. 4) : iv22-25, 2006
2. Avouac et al., J. Rheumatol., 2010, in press
- 5 3. Badesch et al., Chest., 126(Suppl 1) : 35S-62S, 2004
4. Campo et Mathai, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 182(2): 252-260, 2010
5. Condliffe et al., Am. J. Respir. Crit Care Med, 179(2): 151-157, 2009
6. Steen et Medsger, Ann. Rheum. Dis., 66(77) : 940-944, 2007
7. Badesch et al., Chest., 131(6) : 1917-1928, 2007
- 10 8. Denton et Nihtyanova, Curr. Rheumatol., Rep., 9(2) : 158-164, 2007
9. Sanchez-Roman et al., Rheumatol., 47(Suppl 5) : v33-35, 2008
10. Hachulla et al., Arthritis Rheum., 52(12) : 3792-3800, 2005
11. Mukerjee et al., Rheumatol., 43(4) : 461-466, 2004 ;
12. Wigley et al., Arthritis Rheum., 52(7) : 2125-2132, 2005
- 15 13. Allanore et al., Arthritis Rheum., 48(12) : 3503-3508, 2003
14. Allanore et al., Ann. Rheum. Dis., 68(12) : 1885-1889, 2009
15. Gan et al., Eur. Respir. J., 28(6) : 1190-1194, 2006
16. Steen et Medsger, Arthritis Rheum., 48(2) : 516-522, 2003
17. Mukerjee et al., Ann. Rheum. Dis., 62(11) : 1088-1093, 2003
- 20 18. Pope et al., J. Rheumatol., 32(7) : 1273-1278, 2005
19. Allanore et al., Arthritis Rheum., 58(1) : 284-291, 2008
20. Harrell et al., Stat Med., 15(4) : 361-387, 1996
21. Hanley et McNeil, Radiology, 143(1) : 29-36, 1982
22. Pencina et al., Stat Med., 27(2) : 157-172 et 207-212, 2008
- 25 23. McGoon et al., Chest., 126(Suppl 1) : 14S-34S, 2004
24. Crapo et al., Am. Rev. Respir. Dis., 123 :185-189, 1981

REVENDICATIONS

1. Procédé *in vitro* de prédiction du risque de survenue d'hypertension artérielle pulmonaire chez un patient, notamment un patient
 5 atteint de sclérodémie systémique, caractérisé en ce que ledit procédé comprend la détermination d'une valeur seuil VS par la combinaison des trois variables suivantes :

- i) l'âge du patient ;
- ii) la capacité vitale forcée ou CVF ;
- 10 iii) le coefficient de diffusion du monoxyde de carbone rapporté au volume alvéolaire ou DLCO/VA ;

selon l'équation suivante :

$$VS = [a \times \text{âge}] + [b \times (100 - \text{CVF})] + [c \times (150 - \text{DLCO/VA})]$$

où

15 a, b et c représentent des nombres décimaux indépendants les uns des autres ; avec

a représentant un nombre décimal allant de 0,001009 à 0,0001109, de préférence égal à 0,0001107 ;

b représentant un nombre décimal allant de 0,0169647 à 0,0207830, de
 20 préférence égal à 0,0207818;

c représentant un nombre décimal allant de 0,0641600 à 0,004910, de préférence égal à 0,04905.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel une valeur seuil
 25 VS allant de 2,5 à 3,0, de préférence de 2,732, indique un patient à risque de survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire.

3. Procédé selon la revendication 1, dans lequel une valeur seuil
 VS de -2,03 à 2,03, de préférence de $1,39 \pm 0,56$, indique que le patient est
 30 à un risque de survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire inférieur à 1%, de préférence de 0,6%.

4. Procédé selon la revendication 1, dans lequel une valeur seuil VS de 2,04 à 2,98, de préférence de $2,48 \pm 0,28$, indique que le patient est à un risque de survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire allant de
5 1 à 2 %, de préférence de 1,7%.

5. Procédé selon la revendication 1, dans lequel une valeur seuil VS de 2,98 à 4,77, de préférence de $3,57 \pm 2,98$, indique que le patient est à un risque de survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire supérieur
10 à 15 %, de préférence de 17,1%.

6. Kit pour la mise en œuvre d'un procédé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant les moyens de mesure des variables suivantes :

- 15 a. la capacité vitale forcée ou CVF ;
b. le coefficient de diffusion du monoxyde de carbone rapporté au volume alvéolaire ou DLCO/VA ;
et un moyen de déterminer la valeur seuil VS telle que définie dans la revendication 1.

1/2

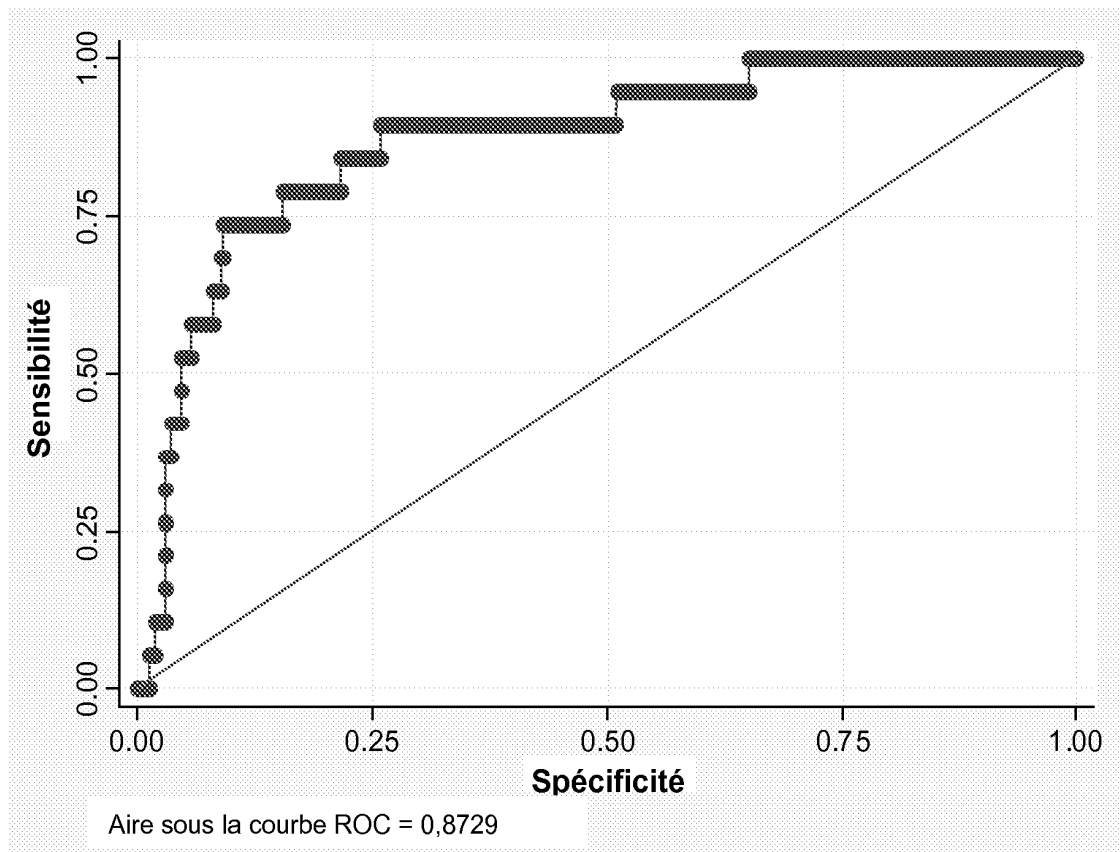


Figure 1

2/2

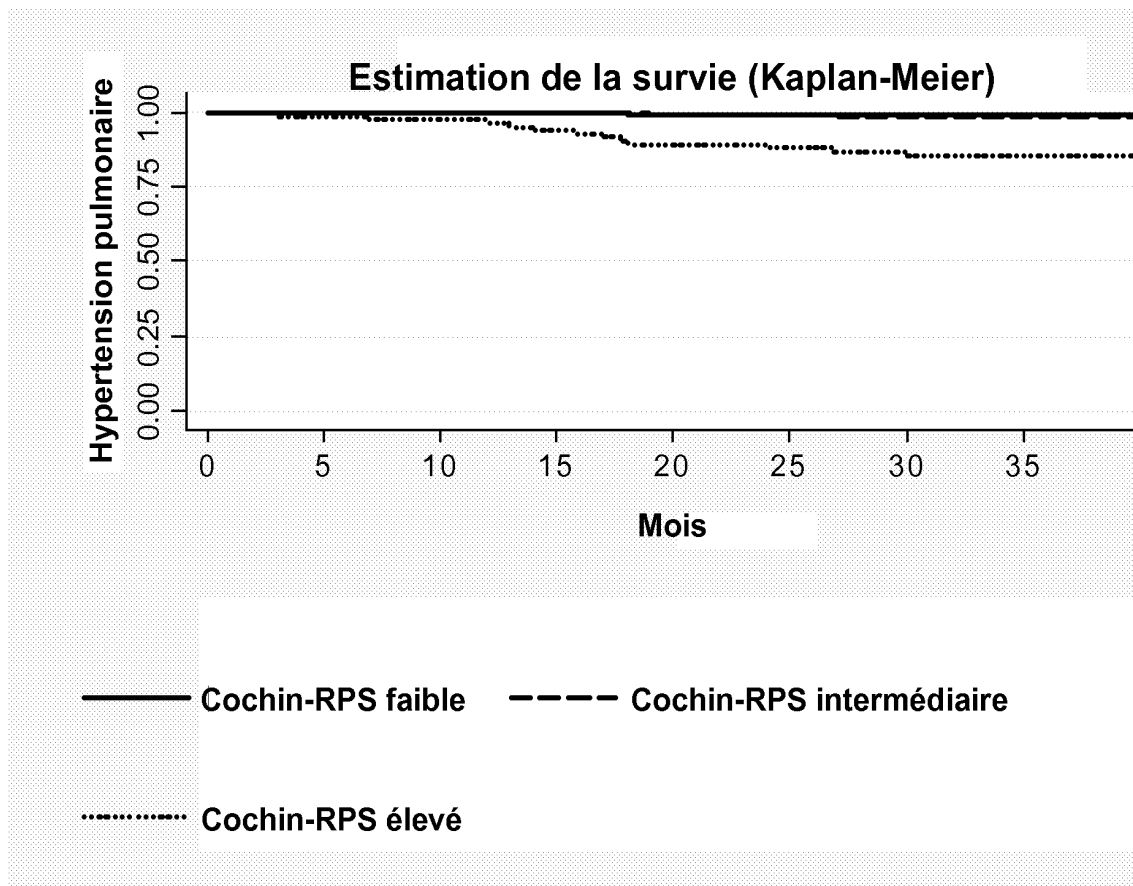


Figure 2



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 741740
FR 1056973

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; juillet 2010 (2010-07), DELCOUR K S ET AL: "Does reduced lung diffusing capacity for carbon monoxide predict the presence of pulmonary hypertension?", XP002627020, Database accession no. EMB-2010390044 * abrégé *	1	A61B5/00
A	& AMERICAN JOURNAL OF THE MEDICAL SCIENCES 2010 LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS USA LNKD- DOI:10.1097/MAJ.0B013E3181DD1A89, vol. 340, no. 1, juillet 2010 (2010-07), pages 54-59, ISSN: 0002-9629 -----	6	
X	US 3 977 394 A (JONES WILLIAM C ET AL) 31 août 1976 (1976-08-31)	6	
A	* figures 1,11 * * colonne 6, ligne 55 - colonne 7, ligne 45 * * colonne 11, ligne 39 - ligne 50 * -----	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61B A61N
A	CERFOLIO R J ET AL: "Different Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide as Predictors of Respiratory Morbidity", THE ANNALS OF THORACIC SURGERY, ELSEVIER, vol. 88, no. 2, 1 août 2009 (2009-08-01), pages 405-411, XP026855070, ISSN: 0003-4975 [extrait le 2009-07-23] * le document en entier *	1,6	
A	FR 2 930 036 A1 (ASSIST PUBL HOPITAUX DE PARIS [FR]) 16 octobre 2009 (2009-10-16) * le document en entier * -----	1-6	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
16 mars 2011		De la Hera, Germán	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1056973 FA 741740

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **16-03-2011**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 3977394	A	31-08-1976	AUCUN	

FR 2930036	A1	16-10-2009	CA 2721049 A1	12-11-2009
			EP 2274623 A1	19-01-2011
			WO 2009136112 A1	12-11-2009
			US 2011033876 A1	10-02-2011
