

Prise en charge thérapeutique des patients présentant un emphysème
pulmonaire associé à un déficit en alpha-1 antitrypsine
Etude de cohorte prospective

PROTOCOLE

Investigateur Coordonnateur : Dr Gabriel Thabut
Département d'Epidémiologie, Biostatistique et
Recherche Clinique
Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard
46 rue Henri Huchard
75018 Paris
Tél : 01 40 25 62 51
Fax : 01 40 25 67 73
e.mail : gabriel.thabut@bjn.ap-hop-paris.fr

Rationnel

Le déficit en alpha-1 antitrypsine est une maladie héréditaire associée à un risque accru de survenue d'emphysème pulmonaire chez l'adulte et de maladie hépatique chez l'enfant. En France, on estime le nombre d'individus atteints d'un déficit en alpha-1 antitrypsine à 10,000 environ. Seule une fraction de ces patients développera une maladie emphysémateuse. La prise en charge de la maladie emphysémateuse chez les patients déficitaires associe des traitements non-spécifiques (broncho-dilatateurs et anti-inflammatoires), et un traitement substitutif par administration intraveineuse d'alpha-1 antitrypsine purifiée à partir de sang humain. Aucun de ces traitements n'a été évalué de façon satisfaisante chez les patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine.

Objectifs de la recherche

Objectifs principaux

1. Décrire l'évolution clinique et spirométrique des patients présentant un déficit en alpha-1 antitrypsine.
2. Evaluer les facteurs associés à une évolution de la maladie emphysémateuse mesurée à partir du déclin du VEMS. Les facteurs suivants seront étudiés : intoxication tabagique, traitements broncho-dilatateurs (béta-2 mimétiques et anti-cholinergiques), corticoïdes, traitement antibiotique systématique des poussées, traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine.

Objectifs secondaires

Evaluer la qualité de vie, le nombre annuel d'exacerbations nécessitant une hospitalisation et la mortalité des patients présentant un déficit en alpha-1 antitrypsine.

Plan expérimental

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective et multi-centrique. Cette étude a pour objectif d'enrôler le maximum de patients vivants en France métropolitaine, présentant un déficit en alpha-1 antitrypsine associé à une maladie emphysémateuse, et suivi par un pneumologue.

Nombre de patients attendus

L'inclusion de 300 à 500 patients permettra de disposer d'une puissance suffisante pour répondre aux questions posées par l'étude.

Durée de l'étude

5 ans

Population étudiée

Critères d'inclusion (les patients doivent satisfaire à l'ensemble des critères suivants)

Patients âgés de 18 ans et plus.

Déficitaires en alpha-1 antitrypsine. Le déficit se définit par une concentration en alpha-1 antitrypsine sérique $< 11 \mu\text{Mole/l}$ ou un phénotype PiZZ.

Emphysème diagnostiqué par TDM thoracique.

Existence d'un trouble ventilatoire obstructif défini par :

- VEMS $< 80\%$
- VEMS/CVL $< 70\%$

Critères de non-inclusion

Impossibilité d'assurer le suivi.

Antécédents de transplantation pulmonaire

Antécédents de transplantation hépatique

Déroulement de l'étude

Pour chaque cas, une fiche simple de déclaration sera adressée par le médecin en charge du patient au Centre Coordinateur en charge de l'étude (Département d'Epidémiologie de Biostatistique et de Recherche Clinique de l'Hôpital Bichat). Tous les cas déclarés seront évalués pour leur éligibilité dans l'étude. Si le cas est déclaré éligible pour l'étude, le médecin responsable du patient recevra un cahier d'observation à remplir (CRF):

Ce dossier comprendra :

- Des données socio-démographiques
- Les antécédents médicaux
- Des données symptomatiques : score de dyspnée, nombre de surinfections annuelles
- Questionnaire de qualité de vie (Saint-Georges)
- Recueil des habitudes tabagiques
- Des données sur le traitement reçu et notamment, broncho-dilatateurs et corticoïdes inhalés, traitement substitutif
- Les résultats de l'examen fonctionnel respiratoire qui sera réalisé lors de l'inclusion dans l'étude, suivant des recommandations précises.

Suivi des patients

Les patients seront revus **tous les 6 mois** par leur pneumologue référent, ce qui correspond aux bonnes pratiques pour ce type de patients. Les données concernant la consommation tabagique et les traitements en cours seront à nouveau recueillies. Un examen spirométrique sera effectué à chaque visite.

Un audit des données sera effectué sur site, sur un échantillon de 15% des dossiers tirés au sort.

Réalisation des EFR

Les EFR seront réalisées tous les 6 mois suivant les recommandations de la SPLF. Une étude spirométrique et une mesure des volumes en pléthysmographie seront pratiquées.

Critères d'évaluation

Critère principal

Le critère de jugement principal est le déclin du VEMS, mesuré tous les 6 mois chez tous les patients. Le déclin annuel du VEMS attendu chez les sujets emphysémateux déficitaires est de 50 à 60 ml, alors qu'il est inférieur à 30 ml pour les sujets non déficitaires.

Critères secondaires

Plusieurs critères de jugement secondaires seront étudiés :

- Nombre d'exacerbations nécessitant une hospitalisation
- Score de qualité de vie (Saint-Georges)
- Mortalité totale et spécifique

Gestion des données et analyse statistique

Une analyse descriptive des données (nombre et caractéristiques des patients inclus) sera effectuée à intervalles réguliers et transmise aux investigateurs.

Analyse du déclin du VEMS : Le déclin du VEMS (exprimé en ml) au cours du temps pour chaque individu sera modélisé par un modèle linéaire à effets mixte. L'impact des facteurs suivants -VEMS de départ, tabagisme, prise de traitement substitutif- sur l'évolution du VEMS sera étudié.

Analyse des critères de jugement secondaires

Qualité de vie

L'analyse du score globale de qualité de vie s'effectuera de façon similaire. On s'attend à une diminution régulière de la qualité de vie potentiellement modifiée par l'introduction du traitement substitutif

Nombre d'exacerbation conduisant à une hospitalisation

Le nombre d'exacerbation annuelle sera analysé par un modèle de régression de Poisson. Les strates seront définies par un niveau de VEMS (après catégorisation) et la prise de traitement substitutif.

Mortalité

Les courbes de survie à 3 ans entre les différents groupes de traitement seront comparées en utilisant un test du log-rank. L'analyse des facteurs pronostiques de la survie des patients sera effectué avec un modèle semi-paramétrique de Cox avec variables dépendantes du temps pour le traitement avec ajustement sur les potentiels facteurs de confusion.

Aspects légaux et éthiques

Cette étude s'inscrit dans le cadre des recommandations concernant la prise en charge des patients emphysémateux. Elle ne comporte donc pas de modification de la prise en charge des patients liés à la réalisation de l'étude, n'entraîne la réalisation d'aucun examen supplémentaire et ne modifie pas la relation médecin-malade. **Elle n'entre donc pas dans le cadre de la Loi Huriet-Sérusclat** (Dispositions de la Loi 88-1138 du 20 Décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale).

Une déclaration de l'étude sera faite auprès de la Commission Informatique et Libertés (CNIL)