

## PROTOCOLE

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

**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

**Unité de Recherche Clinique :** Dr Florence Tubach  
Unité de Recherche Clinique Paris Nord  
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

---

**TABLE DES MATIERES**

<b>1 Résumé du protocole</b>	<b>3</b>
<b>2 Etat actuel de la question</b>	<b>4</b>
2.1 Introduction	4
2.2 Physiopathologie du déficit en alpha-1 antitrypsine	4
2.3 Epidémiologie du déficit en alpha-1 antitrypsine	5
2.4 Manifestations cliniques du déficit en alpha-1 antitrypsine	6
2.5 Prise en charge du déficit en alpha-1 antitrypsine	6
<b>3 Argumentaire</b>	<b>8</b>
3.1 Une étude est nécessaire	9
3.2 Un essai randomisé n'est pas réalisable	9
3.3 Une étude de cohorte peut apporter des résultats valides	10
3.4 Cette cohorte diffère des études précédemment réalisées	10
<b>4 Objectifs de la recherche</b>	<b>12</b>
4.1 Objectifs principaux	12
4.2 Objectifs secondaires	12
<b>5 Plan expérimental</b>	<b>13</b>
5.1 Choix du plan expérimental	13
5.2 Critères de sélection des personnes	13
5.3 Mode de recrutement	13
5.4 Nombre de personnes prévu et justification	15
5.5 Durée de participation des personnes et justification	16
<b>6 Schéma et conduite de la recherche</b>	<b>16</b>
<b>7 Médicament, matériel ou procédures évalués</b>	<b>17</b>
<b>8 Critères d'évaluation</b>	<b>17</b>
8.1 Critère principal	17
8.2 Critères secondaires	17
8.3 Définition des événements critiques	18
<b>9 Gestion des données et analyse statistique</b>	<b>18</b>
<b>10 Gestion des effets indésirables graves</b>	<b>19</b>
<b>11 Aspects légaux et éthiques</b>	<b>19</b>
<b>12 Bibliographie</b>	<b>21</b>
<b>Annexe : Membres du conseil scientifique</b>	<b>24</b>

## 1 Résumé du protocole

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

**Plan expérimental** : Etude de cohorte prospective, ouverte et multicentrique, incluant tous les patients majeurs en France métropolitaine, présentant un déficit en alpha-1 antitrypsine (alpha-1 antitrypsine sérique < 11  $\mu$ Mole/l ou phénotype PiZZ) associé à un emphysème (défini au scanner thoracique) et à un trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CV < 70%).

**Organisation de la recherche** : Tous les pneumologues exerçant en France métropolitaine seront sollicités. Les patients répondant aux critères d'inclusion seront suivis tous les 6 mois. Des données cliniques, spirométriques, ainsi que des données relatives à la qualité de vie et à la prise en charge thérapeutique des patients seront recueillies, et transmises au centre coordinateur.

**Durée du suivi** : cohorte ouverte d'une durée de 5 ans. Le financement demandé portera sur les deux premières années de la cohorte.

**Critères d'évaluation** : Le critère principal est le déclin du VEMS. Les critères secondaires sont la qualité de vie évaluée à partir du questionnaire de Saint-Georges, la mortalité et le nombre annuel d'exacerbations nécessitant une hospitalisation.

**Nombre de sujets nécessaires** : Il s'agit d'un enregistrement prospectif et exhaustif des cas. Entre 300 et 400 patients devraient être inclus.

**Aspects légaux et éthiques** : L'étude ne modifiant pas la prise en charge des patients, elle n'entre pas dans le cadre de la Loi Huriet-Sérusclat.

## **2. Etat actuel de la question**

### **2.1 Introduction**

Le déficit en alpha-1 antitrypsine (AT) est une maladie héréditaire, associée à un risque accru de survenue d'emphysème pulmonaire chez l'adulte et de maladie hépatique chez l'enfant.[1-3] En France, on estime le nombre d'individus atteints d'un déficit en alpha-1 AT à 10,000 environ. Une partie de ces patients développera au cours de sa vie une maladie emphysemateuse. Le développement d'une maladie emphysemateuse chez ces patients est naturellement influencé par de nombreux facteurs, au premier rang desquels figure l'intoxication tabagique. Dans une étude Suédoise publiée en 1978, l'âge moyen de décès des déficitaires en alpha-1 AT était de 40 ans chez les fumeurs et de 65 ans chez les non-fumeurs.[4] Des résultats similaires étaient retrouvés dans une étude dont les résultats ont été rapporté plus récemment.[5] La prise en charge de cette pathologie est actuellement mal codifiée. A côté des mesures symptomatiques habituellement proposées aux patients présentant une maladie emphysemateuse (arrêt de l'intoxication tabagique), le traitement substitutif du déficit, par administration intraveineuse d'alpha 1AT purifiée à partir de sang humain reste discuté. Ce traitement est coûteux (45 000 euros/an), astreignant (perfusions intraveineuses hebdomadaires) et doit, en principe, être poursuivi indéfiniment.[6] Son efficacité sur l'évolution de la maladie n'a pas été évaluée de façon satisfaisante. Par ailleurs, les traitements broncho-dilatateurs et corticoïdes inhalés, bien que largement prescrits chez ces patients n'ont jamais fait la preuve de leur utilité sur le cours évolutif de la maladie.[5, 7-10]

### **2.2 Physiopathologie du déficit en alpha-1 antitrypsine**

L'alpha-1 antitrypsine, également appelée alpha-1 protéase inhibitor (alpha-1 PI) est une glycoprotéine principalement synthétisée par les hépatocytes, et dans une moindre mesure par les cellules de l'épithélium pulmonaire et par les macrophages. La fonction principale de cette protéine est l'inhibition de l'élastase du polynucléaire neutrophile. Chez la majorité des individus, la concentration plasmatique de cette protéine se situe entre 100 et 200mg/dl, concentration suffisante pour protéger le parenchyme pulmonaire contre les agressions des différentes protéases, en particulier l'élastase du polynucléaire neutrophile. L'alpha-1 antitrypsine, codée par un gène situé sur le chromosome 14 est une protéine très polymorphe, plus d'une centaine d'allèles ayant été identifiés. Les différents variants ont été initialement

nommés en fonction de leur mobilité électrophorétique, M (médium), S (slow), Z (very slow) et F (fast).[3]

Sur la base des concentrations plasmatiques de l'alpha-1 antitrypsine et de la fonction de la protéine, les variants sont actuellement classés de la façon suivante :

*Normal* : allèles M, rencontrés chez plus de 95% des individus caucasiens. Chez les patients homozygotes, les taux plasmatiques d'alpha-1 antitrypsine sont supérieurs à 20 µMole/l.

*Deficient* : caractérisés par des taux plasmatiques < 20 µMole/l. Le variant Z étant le plus fréquent. Dans sa forme homozygote, les taux plasmatiques d'alpha-1 antitrypsine sont aux alentours de 5-6 µMole/l. Le variant S est plus fréquemment observé dans le bassin Méditerranéen. Dans sa forme homozygote, les taux plasmatiques sont aux alentours de 10-12 µMole/l. De nombreux autres variants, plus rares ont été décrits.

*Null* : Il s'agit de variants rares. Dans la forme homozygote, on ne retrouve pas d'alpha-1 AT circulante.

En France, plus de 97% des individus porteurs d'un déficit en alpha-1 AT sont de phénotype PiZZ.

Le mécanisme du déficit a été largement étudié,[11, 12] surtout pour le variant Z. Une mutation ponctuelle aboutit à la modification de la structure tridimensionnelle de la molécule d'alpha-1 AT et à sa polymérisation dans le réticulum endoplasmique de l'hépatocyte. La majeure partie de cette protéine anormale est dégradée dans l'hépatocyte.

### **2.3 Epidémiologie du déficit en alpha-1 antitrypsine**

De nombreuses études de cohorte ont tenté de préciser la distribution du déficit en alpha-1 antitrypsine.[13] Ces études sont pour la plupart de petite taille et souffrent d'importants biais de sélection. Elles ont cependant permis de dégager les points suivants : la prévalence de la maladie en Europe décroît progressivement suivant un gradient Nord-Ouest Sud-Est. En France, on estime que la fréquence du phénotype Pi\*ZZ est de l'ordre de 1 pour 5000 à 1 pour 10,000 habitants. Dix mille individus seraient donc porteur d'un déficit sévère en alpha-1 AT dans notre pays.

## **2.4 Manifestations cliniques du déficit en alpha-1 antitrypsine**

Les manifestations cliniques du déficit en alpha-1 antitrypsine sont dominées par les atteintes pulmonaires et hépatiques, les autres manifestations (vascularite à c-ANCA, panniculite) étant beaucoup plus rares.

L'emphysème pulmonaire observé chez les patients déficitaires serait lié au déséquilibre protéases-antiprotéase, l'élastase libérée par les polynucléaires neutrophiles n'étant plus antagonisée par l'alpha-1 AT.[1, 2] Ce déséquilibre serait particulièrement marqué lors de l'afflux accru de polynucléaires neutrophiles dans le poumon, à l'occasion d'épisodes infectieux ou inflammatoires. Lors de ces épisodes, l'élastase du polynucléaire neutrophile dégraderait progressivement la matrice extracellulaire du poumon. Cette hypothèse physiopathologique est corroborée par de nombreux arguments expérimentaux.

La maladie hépatique est liée à une rétention, dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes du mutant PI\*Z. Bien que la protéine soit synthétisée en large quantité, 80 à 90% est retenue dans l'hépatocyte, aboutissant à une accumulation de la protéine, puis chez la majorité des patients à la dégradation intra-cellulaire de celle-ci. Chez les patients développant une maladie hépatique, le processus de dégradation intracellulaire serait inefficace aboutissant à une accumulation de protéine anormale et à des lésions hépatocytaires

L'apparition des premiers symptômes respiratoires chez les patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine se situe aux alentours de 35 ans chez les sujets fumeurs, plus tardivement chez les non-fumeurs. Parmi les patients déficitaires, nombre d'entre eux ne développeront pas d'emphysème. En dehors du rôle largement démontré du tabac, d'autres facteurs de susceptibilité ont été évoqués : exposition professionnelle, facteurs génétiques, etc..

## **2.5 Prise en charge du déficit en alpha-1 antitrypsine**

Les traitements proposés à ces patients sont pour certains, spécifiques du déficit en alpha-1 AT (traitement substitutif), pour d'autres, non spécifiques, la prise en charge étant calquée sur celle des malades porteurs de BPCO.

### *Traitement non-spécifique*

L'arrêt du tabac, dont l'efficacité a été démontrée chez des patients présentant un emphysème pulmonaire sans déficit en alpha-1 AT est préconisé chez ces patients.[14]

Par ailleurs, les patients reçoivent fréquemment des broncho-dilatateurs ( $\beta_2$  mimétiques, anticholinergiques) et des anti-inflammatoires (corticoïdes inhalés), sans que leur effet sur l'évolution de cette pathologie n'ait jamais été démontré. De même, le rôle des surinfections bronchiques sur l'évolution de la maladie emphysémateuse a été suggéré,[15] mais aucune étude, à notre connaissance n'a évalué le rôle des traitements antibiotiques sur l'évolution de cette pathologie.

### *Traitement spécifique : traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine*

Le traitement spécifique du déficit en alpha-1 AT repose sur l'administration d'alpha-1 AT humaine, purifiée à partir du plasma de volontaires sains. Ce médicament est commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de Prolastin® par la société Bayer. En France, ce médicament est commercialisé sous le nom d'Alfalastin® par le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies. C'est un médicament à délivrance hospitalière qui peut être administré lors d'une hospitalisation de jour. Comme tout produit dérivé du sang humain, le risque de transmission d'agents infectieux n'est pas nul, bien qu'aucun cas n'ait été rapporté jusqu'à présent. Le coût annuel du traitement est estimé à 45,000 euros par patient et par an (médicament et administration).[6]

### *Efficacité biologique de l'administration d'alpha-1 antitrypsine*

Plusieurs études ont montré que l'administration intraveineuse hebdomadaire de 60 mg/kg d'alpha-1 antitrypsine permet de maintenir une concentration sérique d'alpha-1 AT supérieure à 0,8g/l, concentration supposée protéger le poumon contre le développement d'un emphysème pulmonaire.[16, 17] Par ailleurs, il a été démontré que l'administration intraveineuse d'alpha-1 antitrypsine permettait de restaurer l'activité anti-élastasique alvéolaire, mesurée lors du lavage broncho-alvéolaire, au-dessus du seuil nécessaire pour protéger le poumon profond contre le développement d'un emphysème. L'administration mensuelle d'alpha-1 antitrypsine a montré une efficacité biologique similaire.[18, 19]

*Efficacité de l'administration d'alpha-1 antitrypsine sur l'évolution de la maladie emphysémateuse.*

De nombreuses études ont tenté d'évaluer l'efficacité du traitement substitutif chez les patients porteurs d'un déficit en alpha-1 antitrypsine. A ce jour, un seul essai randomisé a été conduit, par une équipe Danoise.[10] Cinquante-six patients, porteurs d'un emphysème associé à un déficit en alpha-1 antitrypsine recevaient soit un placebo, soit de l'alphalastin® administré de façon mensuelle. Le critère de jugement principal était l'évolution de la densité du parenchyme pulmonaire mesurée en tomодensitométrie. Les patients étaient suivis pendant une période de 3 ans. Aucune différence significative n'était mise en évidence entre les 2 groupes, ni sur la densité du parenchyme pulmonaire, ni sur le déclin du VEMS.

De nombreuses études non contrôlées ont été rapportées dans la littérature. L'étude la plus importante a été menée aux Etats-Unis. Au début des années 1990, devant le nombre de patients porteurs d'un déficit en alpha-1 antitrypsine (estimé à 1/2500 à 1/5000 sur le sol Américain) et le coût du traitement substitutif, il a été décidé de réaliser une registre des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine, qu'ils soient porteurs ou non d'une atteinte pulmonaire.[20] A l'époque, la mise en place d'un essai prospectif randomisé paraissait irréalisable. Les résultats de ce registre ont été publiés en 1998 : 1129 patients ont été inclus dans 37 centres et suivis pendant une durée moyenne de 3,5 ans.[9] Les critères de jugement principaux étaient l'évolution du VEMS et la survie. Cette étude isolait des sous-groupes de patients chez lesquels l'administration d'alpha-1 antitrypsine était associée à un déclin moins rapide du VEMS, ainsi qu'à une mortalité moindre. En dehors du caractère non-randomisé de cette étude, de nombreux biais en limitent la portée : (1) plus de 20% des patients étaient perdus de vue ; (2) les patients étaient sélectionnés uniquement sur des critères biochimiques, une proportion importante des patients ne présentant pas d'emphysème ; (3) de multiples études de sous groupes étaient effectuées, responsables d'une augmentation du risque de conclure à tort à une différence significative (risque de première espèce).

Du fait de l'absence de preuve de l'efficacité du traitement substitutif, du coût de ce traitement et du risque de transmission d'agents infectieux connus ou non encore identifiés, il semble nécessaire de mettre en œuvre une étude de cohorte prospective permettant d'évaluer le bénéfice du traitement substitutif sur :

1. Les paramètres fonctionnels respiratoires

2. Les symptômes de la maladie emphysémateuse.

### **3 Argumentaire**

#### **3.1 Une étude est nécessaire**

La réalisation d'une étude évaluant les différents facteurs associés à l'évolution de la maladie emphysémateuse nous semble nécessaire ; en effet, aucune étude n'a évalué le bénéfice potentiel des mesures thérapeutiques proposées aux patients présentant un déficit en alpha-1 AT. Les seules études de cohorte existantes souffrent de nombreux biais, et ne se sont intéressé qu'au seul effet du traitement substitutif sur l'évolution de la maladie. Du fait du caractère chronique de cette maladie, l'évaluation de la qualité de vie des patients nous semble primordiale. Certains traitement s'avérant particulièrement lourds (traitement substitutif), leur éventuel bénéfice pourrait être contre-balançé par les contraintes liées à l'administration de celui-ci.

#### **3.2 Un essai randomisé n'est pas réalisable**

L'utilité des différentes mesures thérapeutiques proposées chez les patients souffrant d'un déficit en alpha-1 AT serait au mieux évaluée par des essais thérapeutiques au cours desquels les patients bénéficieraient, soit de la mesure thérapeutique étudiée, soit d'un placebo dans le cas d'un essai portant sur un médicament, soit du traitement habituel en cas d'essai portant sur une mesure thérapeutique autre (programme d'arrêt du tabac etc.). Cependant la réalisation de ce type d'essai se heurte à plusieurs difficultés. La première est d'ordre pratique : le nombre de patients à inclure dans un essai thérapeutique semble rédhibitoire. Si l'on utilise le déclin du VEMS ou la mortalité comme critère de jugement, et en faisant l'hypothèse d'une réduction de moitié du déclin du VEMS ou de la mortalité chez les patient traités, environ 500 sujets devraient être randomisés et suivis pendant trois ans.[21] D'autres critères de jugement dont l'utilisation nécessiterait un nombre de sujets inférieur ont été proposés : densité du parenchyme pulmonaire évaluée en tomодensitométrie et produits de dégradation de l'élastine mesurés dans les urines. La pertinence clinique et la signification pronostique de ces critères de jugement reste à établir. La deuxième difficulté à laquelle se heurte la réalisation de ce type d'essai est d'ordre éthique : Plusieurs sociétés savantes, notamment l'American Thoracic Society et l'European Respiratory Society ont produit des recommandations communes sur la prise en charge de ces patients. [3] Bien que celles-ci

reposent sur des niveaux de preuves faibles, elles sont susceptibles de limiter considérablement le nombre de patients pouvant être inclus dans ces essais.

### **3.3 Une étude de cohorte peut apporter des résultats similaires à ceux d'un essai randomisé**

Les études de cohorte peuvent apporter des renseignements similaires à ceux des essais randomisés, pour peu qu'elles soient réalisées dans certaines conditions. Deux études publiées en 2000 dans le *New England Journal of Medicine* ont comparé les effets traitement évalués dans des études dites 'observationnelles' aux effets traitements observés dans des essais randomisés et contrôlés dans la même pathologie ou dans le même contexte.[22, 23] Ces deux études montraient que les résultats rapportés par ces deux types d'études étaient largement concordants. Pour augmenter la pertinence de ces études de cohorte, il est recommandé de se placer dans des conditions proches de l'essai randomisé : Définition claire des critères d'inclusion et de non-inclusion, ajustement sur les facteurs confondants potentiels, analyse des résultats suivant le principe de l'intention de traiter.

### **3.4 Cette cohorte est différente des cohortes précédemment constituées**

Cette cohorte diffère radicalement des autres cohortes ayant enrôlé des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine et notamment de la cohorte Nord-Américaine par les points suivants :

*3.4.1 Critères d'inclusion :* La cohorte Nord-américaine incluait tous les patients présentant un déficit en alpha-1 antitrypsine qu'il soit ou non associé à un emphysème pulmonaire et/ou un trouble ventilatoire obstructif.[9] Ainsi, 20% des patients avaient un VEMS > 80% de la valeur théorique, et le type d'atteinte pulmonaire sous-jacente n'était rapporté chez aucun patient. Cette grande hétérogénéité s'est traduite par une grande variabilité de la courbe de déclin du VEMS de la population étudiée, d'où une faible puissance statistique de l'étude. Pour éviter cet écueil, la cohorte française n'inclura que les patients présentant un emphysème pulmonaire diagnostiqué au scanner associé à un trouble ventilatoire obstructif.

- 3.4.2 *Source des données* : tous les pneumologues exerçant sur le sol Français seront sollicités. La cohorte française sera représentative de la population des patients emphysémateux et déficitaires en alpha-1 antitrypsine suivis en France. Dans la cohorte Nord-Américaine, seuls les patients suivis dans un des 37 centres hospitaliers participants à l'étude étaient recrutés.
- 3.4.3 *Prise en compte des facteurs de confusion* : L'évolution du VEMS chez les patients présentant un déficit en alpha-1 antitrypsine peut-être influencée par de nombreux facteurs parmi lesquels le tabagisme, l'exposition professionnelle, les médicaments à tropisme respiratoire ou encore un antécédent de chirurgie thoracique. La prise en compte de ces facteurs de confusion potentiels permettra d'accroître la puissance statistique de l'étude.
- 3.4.4 *Critères de jugement* : A côté des critères de jugement traditionnels incontournables (évolution du VEMS et mortalité), seront étudiés des critères symptomatiques (qualité de vie, exacerbations) donnant une vision plus fine du retentissement de cette maladie chronique.
- 3.4.5 *Qualité des données* : Plusieurs procédures seront mises en place pour limiter le nombre de patients perdus de vue et optimiser la qualité des données. En particulier, un contact direct, téléphonique, entre le centre coordinateur et les patients suivis sera réalisé. D'autre part un audit des données sur un échantillon de dossiers tirés au sort sera réalisé.
- 3.4.6 *Collaboration scientifique* : Enfin, la cohorte pourra servir de base à la réalisation de travaux de recherche. Plusieurs travaux de recherche, portant notamment sur les propriétés anti-inflammatoire de l'alpha-1 antitrypsine et sur les prédispositions génétiques au développement d'un emphysème chez les patients déficitaires sont en cours d'élaboration, en partenariat avec l'unité INSERM U408 (Bichat).

## **4 Objectifs de la recherche**

### **4.1 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: Intoxication tabagique, traitements broncho-dilatateurs (béta-2 mimétiques et anti-cholinergiques), corticoïdes, traitement antibiotique systématique des poussées, traitement substitutif par alpha-1 AT.

### **4.2 Objectifs secondaires**

Evaluer la qualité de vie des patients présentant un déficit en alpha-1 AT, et comparer la qualité de vie des patients recevant ou non un traitement substitutif.

Evaluer le nombre annuel d'exacerbations nécessitant une hospitalisation.

Evaluer la mortalité générale, mais aussi spécifique de ces patients.

## **5 Plan expérimental**

### **5.1 Choix du plan expérimental**

#### *Schéma expérimental proposé*

Etude de cohorte prospective et multi-centrique. Cette étude a pour objectif d'enrôler le maximum de patients vivants en France métropolitaine et présentant un déficit en alpha-1 AT associé à une maladie emphysemateuse.

### **5.2 Critères de sélection des personnes**

#### *Critères d'inclusion*

Patients âgés de 18 ans et plus.

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

Emphyseme 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

### **5.3 Mode de recrutement**

La faisabilité d'un tel projet repose sur :

- La motivation des différents acteurs
- La qualité des procédures de suivi des patients

Ceci suppose la mise en place de différentes structures et comité destinés à gérer la constitution de la cohorte et son exploitation.

### ***Le Comité de Pilotage***

Le comité de pilotage de la cohorte est chargé de s'assurer du bon fonctionnement de la cohorte (inclusions, suivis etc...). Il est chargé des aspects logistiques, administratifs et financiers. Il est composé de M Fournier et G Thabut.

### ***Le Centre Coordinateur***

Le centre coordinateur sera situé à Paris à l'hôpital Bichat. G Thabut sera chef de projet, et aura pour charge la coordination des différents centres . Le centre coordinateur aura pour mission:

- Mise au point du cahier d'observation (CRF) sous forme papier
- Mise au point d'un fichier informatique simple de recueil des données (base Access).
- La saisie des données
- Le contrôle logique des données
- Le contrôle médical des données
- L'envoi des demandes de correction/validation par fax ou e-mail
- Les contacts directs avec les médecins ayant inclus des patients
- Les contacts directs avec les patients eux-même
- L'analyse des données
- L'émission d'une Newsletter destinée aux pneumologues. Celle-ci sera insérée dans Info-Respiration (organe de la SPLF), dans le bulletin de liaison des pneumologues libéraux et sur le site internet de la SPLF. Cette newsletter a pour objectif de motiver les investigateurs en les informant de l'état d'avancement de l'étude.
- Coordination de la cohorte Française avec l'Alpha-antitrypsin International Registry (AIR) dont le chairman actuel est Jan STOLK (Leiden); la majorité des pays

européens participe à ce registre. Cette coopération de la cohorte Française avec l'AIR a fait l'objet d'une demande formelle par l'AIR.

Le centre coordinateur se chargera également de la déclaration à la CNIL

### ***Les investigateurs***

Du fait de la faible prévalence de cette pathologie en France, et de manière à obtenir un recueil aussi exhaustif que possible des patients, tous les pneumologues Français, qu'ils exercent en Centre Hospitalo-Universitaire, en Centre Hospitalier Général ou en ville seront sollicités. Les représentants institutionnels des 3 collèges de pneumologues exerçant sur le territoire national (pneumologues hospitalo-universitaires, pneumologues des hôpitaux généraux, pneumologues libéraux) ont donné leur accord pour participer à cette étude, qui bénéficie aussi du soutien de la Société de Pneumologie de Langue Française.

L'animation du réseau est un point essentiel pour assurer la vitalité de la cohorte. Elle sera réalisée sous des formes diverses : retour d'informations régulier sous forme de Newsletter, et de présentation lors des congrès de la spécialité. Un site internet, hébergé par la SPLF aura pour mission : d'informer les pneumologues de l'existence de la cohorte, de ses objectifs scientifiques, des critères d'inclusion, et de l'état d'avancement de l'étude. Par ailleurs, les investigateurs pourront, sur le site internet, solliciter des conseils quant à la prise en charge de leurs patients.

### ***Le Comité Scientifique***

Le comité scientifique est composé des membres du comité de pilotage et d'un représentant de chacun des 3 collèges de pneumologues : collège des pneumologues libéraux, centres hospitaliers généraux et centres hospitaliers universitaires.

Les missions du comité scientifique seront :

- 1 De lancer un appel à projets dans la cohorte qui sera ouvert à toutes les équipes de recherche
- 2 D'évaluer ces projets pour ne retenir que les plus pertinents
- 3 De suivre l'évolution de ces travaux

La liste des membres du conseil scientifique est donnée en annexe.

#### **5.4 Nombre prévu de personnes et justification**

Il s'agit d'un enregistrement prospectif et exhaustif de cas. Le calcul du nombre de sujets nécessaire n'est donc pas adapté. L'inclusion de 300 à 400 patients dans la cohorte semble un objectif réaliste.

#### **5.5 Durée de participation de chaque personne et justification**

Chaque patient inclus dans le registre sera suivi pendant 5 ans. Le financement demandé portera sur les deux premières années de la cohorte.

### **6 Schéma et conduite de la recherche**

#### **Modalités de déclaration des cas**

Tous les pneumologues participant à l'étude recevront une notice d'information rappelant le but de l'étude, les critères d'inclusion des patients ainsi que des recommandations quant à la réalisation des examens fonctionnels respiratoires. Les mêmes informations seront par ailleurs mises à disposition de l'ensemble des pneumologues Francophones sur le site Internet de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF).

#### **Inclusion des patients**

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 :

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.

## **7 Médicament, matériel ou procédures évalués**

Sans objet

## **8 Critères d'évaluation**

### **8.1 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.

### **8.2 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

### **8.3 Définition des événements critiques**

Seuls les patients ayant effectué deux mesures du VEMS ou plus pourront être analysés pour le critère principal. L'épreuve spirométrique devra être réalisée à distance (plus de 1 mois) de toute exacerbation.

Seules les exacerbations nécessitant une hospitalisation seront prises en compte.

Le questionnaire de qualité de vie utilisé sera le questionnaire de Saint Georges qui est le seul à avoir été validé en Français chez des patients présentant une maladie emphysémateuse. Ce questionnaire explore 3 domaines (ou dimensions): symptômes, activité et impact sur la qualité de vie. Il comporte 76 items, est auto-administré, et son recueil dure de 10 à 15 minutes.

## **9 Gestion des données et analyse statistique**

### *Analyse descriptive*

Une analyse descriptive des données sera effectuée à intervalles réguliers et transmise aux investigateurs.

L'analyse suivante est une analyse exploratoire qui doit permettre de modéliser l'évolution du VEMS en fonction de différentes covariables et de tester leur influence. La population d'analyse sera restreintes aux seuls patients ayant des mesures du VEMS sur une période minimale de 1 an. Les personnes perdues de vue ou décédées pendant cette 1<sup>ère</sup> année seront exclues de toutes les analyses autres que descriptives.

*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. Des effets aléatoires seront introduits pour prendre en compte la variabilité entre les individus de l'ordonnée à l'origine et de la pente de décroissance. Les cofacteurs suivants : VEMS de départ, tabagisme, (liste des variables à l'inclusion) seront fixée à l'inclusion. C'est-à-dire que le patient gardera la même valeur pour ces covariables au cours du suivi. Nous faisons donc l'hypothèse que soit elles ne changeront pas au cours du temps, ou alors que cette modification sera sans effet sur la valeur du VEMS. Au contraire, la variable « prise de traitement substitutif » (codée en variable dichotomique) sera considérée dépendante du temps ; un sujet pouvant contribuer au groupe traité ou non traité successivement. Nous prévoyons qu'il y aura au plus un

changement dans le statut traité oui/non. La pente de la décroissance du VEMS sera alors modélisée par 2 variables : une sans traitement substitutif et une avec traitement. Le test de l'effet traitement sur les variables d'intérêt (niveau du VEMS et qualité de vie (cf §suivant)) pourra se faire par un test du rapport de vraisemblance sur modèle emboîté. Le modèle de covariance sera exploré afin d'obtenir un modèle parcimonieux.

#### *Analyse des critères de jugement secondaires*

##### *Qualité de vie*

L'analyse du score globale de qualité de vie s'effectuera de façon similaire. Un modèle linéaire à effets mixtes sera également utilisé. 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 5 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.

## **10 Gestion des effets indésirables graves et monitoring des effets secondaires**

Sans objet

## **11 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 Huriot-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).

## 12 Bibliographie

1. Morse JO. Alpha1-antitrypsin deficiency (second of two parts). *N Engl J Med* 1978;299(20):1099-105.
2. Morse JO. alpha1-antitrypsin deficiency (first of two parts). *N Engl J Med* 1978;299(19):1045-8.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(7):818-900.
4. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha1-antitrypsin deficiency, *Pi Z. Acta Med Scand* 1978;204(5):345-51.
5. Seersholm N, Wencker M, Banik N, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J* 1997;10(10):2260-3.
6. Mullins CD, Huang X, Merchant S, et al. The direct medical costs of alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Chest* 2001;119(3):745-52.
7. Wencker M, Banik N, Buhl R, et al. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *Eur Respir J* 1998;11(2):428-33.
8. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, et al. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest* 2001;119(3):737-44.
9. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):49-59.
10. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1468-72.

11. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, et al. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 1992;357(6379):605-7.
12. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency--a model for conformational diseases. *N Engl J Med* 2002;346(1):45-53.
13. Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med* 1998;92(3):367-77.
14. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1256-76.
15. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000;118(5):1480-5.
16. Gadek JE, Klein HG, Holland PV, et al. Replacement therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency. Reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PiZ subjects. *J Clin Invest* 1981;68(5):1158-65.
17. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987;316(17):1055-62.
18. Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, et al. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *Jama* 1988;260(9):1259-64.
19. Hubbard RC, Crystal RG. Augmentation therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J Suppl* 1990;9:44s-52s.
20. A registry of patients with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. Design and methods. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest* 1994;106(4):1223-32.
21. Schluchter MD, Stoller JK, Barker AF, et al. Feasibility of a clinical trial of augmentation therapy for alpha(1)-antitrypsin deficiency. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):796-801.
22. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342(25):1887-92.

23. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342(25):1878-86.

**Annexe – Membres du conseil scientifique**

Gabriel Thabut, Hospitalo-Universitaire, Paris.

Michel Fournier, Hospitalo-Universitaire, Paris.

Jean-François Mornex, Hospitalo-Universitaire, Lyon.

Antoine Cuvellier, Hospitalo-Universitaire, Rouen.

Pierre Carles, Hospitalo-Universitaire, Toulouse.

Emmanuel Weitzenblum Hospitalo-Universitaire, Strasbourg.

Jean-Jacques Lafitte, Hospitalo-Universitaire, Lille.

Romain Kessler, Hospitalo-Universitaire, Strasbourg.

Ari Chaouat, Hospitalo-Universitaire, Strasbourg.

Christophe Pison, Hospitalo-Universitaire, Grenoble.

Jean-François Muir, Hospitalo-Universitaire, Rouen.

Jacques Piquet, Hospitalier, Montfermeil.

Yves Grillet, Activité libérale, Valence.

Jorge Boczkowski, INSERM, Paris.

Françoise Neukirch, INSERM, Paris.