

Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte française de patients emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrypsine

Characteristics of the patients included in the French cohort of patients with emphysema caused by alpha-1 antitrypsin deficiency

G. Thabut¹, Jean-François Mornex², Antoine Cuvelier³, Bruno Padrazzi⁴, Christophe Pison⁵, Françoise Neukirch⁶, Jean-Jacques Lafitte⁷, Jorge Boczkowski⁶, Malika Balduyck⁸, Jean-François Muir³, Pierre Carles⁹, Michel Fournier¹

¹*Service de pneumologie B et transplantation pulmonaire, Hôpital Bichat, APHP et Université Paris-Diderot – Paris 7, Paris, France.*

²*Service de pneumologie, Hospices Civils de Lyon ; université de Lyon, université Lyon ; INRA ; UMR754.*

³*Service de Pneumologie, CHU-Bois Guillaume, Rouen.*

⁴*Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies, Les Ulis.*

⁵*Clinique de pneumologie, Pôle de médecine aiguë et communautaire, CHU de Grenoble, et université Joseph Fourier, Grenoble.*

⁶*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 700, Paris.*

⁷*Service de pneumologie, CHRU Calmette, Lille.*

⁸*Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire, Centre de Biologie Pathologie, CHRU de Lille et Faculté de Pharmacie de Lille.*

⁹*Service de pneumologie, Hôpital Larrey, Toulouse.*

Annexe : tous les investigateurs.

Financement : cette étude est financée par une subvention du laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) et par Pneumologie Développement.

Correspondance :Dr Gabriel Thabut,

Service de Pneumologie B et transplantation pulmonaire,
Hôpital Bichat, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris.

Tel : 0140256912 Fax : 0140256104

E-mail : gabriel.thabut@bch.aphp.fr

Réception version princeps à la revue : 18/04/08

1ère Demande de réponse aux auteurs : 28/05/08

Réception de la réponse des auteurs : 23/06/08

Acceptation définitive : 27/06/08

DOI : 10.1019/200720343

Résumé

Introduction : Le déficit en alpha-1 antitrypsine est associé à un risque accru d'emphysème pulmonaire. L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques des patients emphysémateux déficitaires.

Méthodes : Etude de cohorte prospective multicentrique. Critères d'inclusion : patients adultes, présentant un emphysème identifié au scanner, déficitaires en alpha-1 antitrypsine et suivis en France. Les caractéristiques cliniques, fonctionnelles, la qualité de vie et les modalités thérapeutiques sont recueillies tous les 6 mois pendant 5 ans.

Résultats : 201 patients ont été recensés par 56 centres entre 2005 et 2008. Les caractéristiques à l'inclusion des 110 premiers patients ont été analysées. L'âge moyen était de 50 ans (DS :11,8), 62,7% étaient des hommes, 90% étaient fumeurs. Caractéristiques fonctionnelles (% théo.): VEMS : 42,8 (19,6), CPT : 128,3 (21,7), CRF : 167,0 (46,0), test de marche de 6 minutes (mètres): 413 (130). 51 (46,4%) patients recevaient un traitement substitutif ; le mode d'administration était hebdomadaire (37,5%), bimensuel (35,4%) ou mensuel (25,5%). Le seul facteur associé à la probabilité d'être traité était le centre de suivi du patient.

Conclusion : Cette étude révèle les grandes disparités de présentation clinique et de prise en charge des patients emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrypsine et souligne la nécessité d'une homogénéisation des pratiques.

Summary

Characteristics of the patients included in the French cohort of patients with emphysema caused by alpha-1 antitrypsin deficiency

Introduction : Alpha-1 antitrypsin deficiency is associated with the occurrence of pulmonary emphysema. The aim of this study is to describe the characteristics of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency associated pulmonary emphysema.

Methods: We describe a prospective cohort study including adult patients with alpha-1 antitrypsin deficiency associated pulmonary emphysema confirmed by CT scan living in France. Patients' clinical and functional characteristics, quality of life measures and management were recorded every 6 months during a five-year period.

Results : 201 patients were included from 56 centres between 2005 and 2008. The characteristics of 110 patients have been analysed. Mean age was 50 years (SD:11.8), 62.7% were males, 90% were tobacco smokers. The main functional results (% predicted) were: FEV₁ : 42.8 (19.6), CPT: 128,3 (21,7), CRF : 167,0 (46,0), 6 minute walking distance (meters): 413 (130). 51 (46.4%) patients received augmentation therapy. Augmentation therapy was administered weekly (37.5%), twice a month (35.4%) or monthly (25.5%). Study centre was the only factor associated with the likelihood to received augmentation therapy.

Conclusions : The clinical and functional characteristics as well as management of these patients varied markedly. There is a need for a standardization of the management of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency associated pulmonary emphysema.

Introduction

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 [1]. En France, on estime le nombre d'individus porteurs d'un déficit en alpha-1 antitrypsine à 10000 environ (phénotype PiZ) [2]. Il s'agit donc d'une anomalie génétique fréquente dont l'incidence est proche de celle de la mucoviscidose. En revanche, le nombre de patients ayant un diagnostic d'emphysème pulmonaire secondaire à un déficit en alpha-1 antitrypsine est faible. Ceci s'explique par le fait que le développement d'une maladie emphysemateuse ne survient que chez un sous-groupe de patients déficitaires, sous l'influence de nombreux facteurs, au premier rang desquels figure l'intoxication tabagique [3, 4]. Une autre explication au faible nombre d'emphysème déficitaires recensés est le sous-dépistage manifeste de cette pathologie. On estime classiquement que seuls 5 à 10% des individus présentant un déficit en alpha-1 antitrypsine sévère sont réellement identifiés. En France un déficit en alpha-1 antitrypsine n'est évoqué le plus souvent que chez des sujets présentant un emphysème exceptionnel par sa gravité, ou par sa survenue chez un individu non fumeur. Du fait du faible nombre de patients recensés, la présentation clinique, les caractéristiques fonctionnelles, la qualité de vie, l'évolution de ces patients et les facteurs qui y sont associés sont très largement méconnus.

Le traitement substitutif du déficit par administration intraveineuse d'alpha-1 antitrypsine d'origine humaine est utilisé depuis plus de 20 ans [5] ; son bénéfice sur l'évolution de la maladie respiratoire reste débattu [6-9]. Néanmoins, les sociétés savantes européenne et nord-américaine recommandent l'administration du traitement substitutif chez les patients déficitaires présentant un trouble ventilatoire obstructif avéré (VEMS<80%), et plus particulièrement ceux dont le VEMS est compris entre 35% et 60% de la valeur théorique [10]. En 2006, l'Alfalastin® commercialisé par le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché en France. Le traitement substitutif est astreignant (perfusions intraveineuses hebdomadaires), coûteux (>50,000 euros/an), et doit, en principe, être poursuivi indéfiniment. Les modalités pratiques de son administration et son impact sur l'évolution de la maladie emphysemateuse sont encore mal documentés.

C'est pour tenter de répondre à ces différentes questions que nous avons lancé en janvier 2005 une cohorte nationale de patients emphysémateux et déficitaires en alpha-1 antitrypsine (CONEDAAT). Les objectifs de cette cohorte sont de décrire les caractéristiques cliniques et fonctionnelles des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine ainsi que leur prise en charge et d'analyser les facteurs associés à l'évolution de cette maladie, notamment le traitement substitutif.

Cet article rapporte les caractéristiques cliniques et fonctionnelles, ainsi que les modalités de traitement des patients inclus dans la cohorte, au moment de leur inclusion dans l'étude.

Méthodes

Patients

Il s'agit d'une étude de cohorte ouverte, prospective et multicentrique, dont le protocole a été publié [11]. Les critères d'inclusion et de non-inclusion dans la cohorte sont définis dans le tableau 1. Tous les pneumologues exerçant sur le territoire français sont invités à y participer. Les patients inclus dans la cohorte sont suivis par leur pneumologue référent qui transmet au centre coordinateur tous les 6 mois des éléments anamnestiques, cliniques, ainsi que les résultats des EFR, du test de marche et du questionnaire de qualité de vie. La coordination de la cohorte est assurée à l'hôpital Bichat à Paris. La durée de suivi de chaque patient dans l'étude est de 5 ans.

Les exacerbations sont définies comme une aggravation de l'état respiratoire nécessitant une modification thérapeutique incluant un traitement corticoïde par voie générale et/ou un traitement antibiotique. La qualité de vie est évaluée par le questionnaire respiratoire de Saint-Georges, qui comprend trois dimensions : impact, activité et symptômes. Un score est calculé pour chaque dimension. Il quantifie le retentissement sur chaque dimension et est rapporté sur une échelle de 0 à 100.

Statistiques

Les variables continues sont décrites par leur moyenne et déviation standard (DS) et comparées par le test t de Student. Les variables catégorielles sont décrites par leur compte et pourcentage et comparées par le test du Chi-2. Des modèles de régression logistiques ont été utilisés pour déterminer les facteurs associés à la probabilité de recevoir un traitement

substitutif. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata 10.0 pour Windows XP.

Résultats

Au 1^{er} janvier 2008, 201 patients ont été inclus dans l'étude par 56 centres largement répartis sur le territoire. Les données de 110 patients suivis dans 30 centres ayant inclus entre 1 et 20 patients, ont pu être vérifiées, saisies et analysées.

Caractéristiques générales (tableau 2)

Les principales caractéristiques démographiques et fonctionnelles respiratoires de ces patients sont décrites dans le tableau 2. L'âge à l'inclusion dans l'étude était très variable, compris entre 29 et 81 ans. Les catégories socio-professionnelles se répartissaient de la façon suivante : agriculteurs 5,6%, artisan ou commerçant 8,4%, profession libérale ou cadre supérieur 9,4%, cadre moyen ou employé 39,3%, ouvrier 20,6% et autres 16,8%. La grande majorité des patients avaient fumé au cours de leur vie, seuls 10% des patients inclus n'avaient jamais fumé. Seuls 14 patients (12,7%) présentaient un tabagisme actif à l'inclusion dans l'étude. La détermination de la mutation en cause (phénotype et/ou génotype), réalisée chez 90 patients retrouvait une mutation ZZ dans 79 cas (87,8%). Une hépatopathie était rapportée chez 5 patients et une panniculite chez 1 patient.

Symptomatologie clinique

Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic de déficit en alpha-1 antitrypsine était en moyenne de 6 années. Tous les patients étaient symptomatiques, avec des symptômes de bronchite chronique présents chez 44,0% et une dyspnée chez 95,4% d'entre eux. La dyspnée évaluée par l'échelle de Fletcher était cotée à 1, 2, 3, 4 et 5 par 4,6%, 33,6%, 34,6%, 20,9% et 6,4% des patients respectivement. Près de deux-tiers des patients décrivaient des épisodes de sifflement respiratoires. Près de 60% des patients avaient présenté dans l'année précédent l'inclusion une (ou plusieurs) exacerbations (Figure 1). La fréquence des exacerbations était corrélée au VEMS (Figure 2), les patients ayant le plus d'exacerbations ayant la fonction respiratoire la plus altérée. Près d'un quart des patients avaient du être hospitalisés entre 1 et 4 fois pour une décompensation respiratoire.

Fonction respiratoire

A l'inclusion dans l'étude, le VEMS était compris entre 16% et 80% de la valeur théorique. La Figure 3 représente la distribution du VEMS, exprimée en pourcentage de la valeur théorique, des patients à l'inclusion dans l'étude. Suivant la classification GOLD [12], 31,7% des patients présentaient une BPCO très sévère (VEMS < 30%), 37,5% une BPCO sévère (VEMS compris entre 30 et 50%), et 30,8% une BPCO modérée (VEMS entre 50 et 80%). La grande majorité des patients présentaient une distension thoracique avec une CPT moyenne à 128,3% de la valeur théorique (DS : 21,7%) et une CRF moyenne à 167,0% (46%). La DLCO moyenne, exprimée en pourcentage de la valeur théorique était de à 41,7% (19,0%). Le test de marche a été effectué chez 90 patients, en air ambiant chez 66 patients et sous oxygène chez 24. La distance moyenne parcourue était de 413 mètres (130). La désaturation exprimée en nombre de points de saturation perdus entre le début et la fin du test de marche de 6 minutes était comprise entre 0 et 24 points. Concernant les 66 patients chez lesquels le test de marche avait été réalisé en air ambiant, la DLCO exprimée en pourcentage de la valeur théorique était la variable la plus liée à la désaturation (r de spearman = -0,54), la corrélation avec le VEMS étant plus faible (r = -0,33). Le score de BODE [13] était compris entre 2 et 10 (Figure 4).

Qualité de vie

Le questionnaire de qualité de vie a été renseigné chez 108 des 110 patients inclus (98,2%). Le score de la dimension impact était en moyenne de 43,7 (20,9), celui de la dimension activité était de 68,5 (19,9) et celui de la dimension symptômes était de 55,0 (20,9). Les différentes composantes du score de Saint-Georges avaient des corrélations fortes avec le VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique : r = -0,52 (p < 0,001) pour la dimension impact, r = -0,45 (p < 0,001) pour la dimension symptômes et r = -0,59 (p < 0,001) pour la dimension activité. La Figure 5 rapporte la distribution des 3 dimensions du score de Saint-Georges en fonction du VEMS.

Traitements

Traitements non spécifiques

Les traitements dont bénéficiaient les patients à l'inclusion dans l'étude sont résumés dans le Tableau 3. Près de 80% des patients bénéficiaient d'une association de corticoïdes inhalés et de béta-2 mimétiques, associée ou non à un anti-cholinergique, 25,5% bénéficiaient d'une kinésithérapie régulière et 20% avaient bénéficié d'une réhabilitation dans l'année précédent l'inclusion dans l'étude. Parmi les patients recevant une corticothérapie inhalée,

74,6% avaient un VEMS inférieur ou égal à 50% de la valeur théorique. Un tiers des patients recevaient une oxygénothérapie de longue durée, et 5,5% une ventilation non-invasive

Traitement substitutif

A l'inclusion dans l'étude, 51 patients (46,4%) rapportaient avoir reçu un traitement substitutif, interrompu chez 6 patients chez lesquels il avait été jugé inefficace. L'ancienneté du traitement variait entre 0 et 18 ans. Le mode d'administration était hebdomadaire chez 37,5% des patients, bimensuel chez 35,4% et mensuel chez 22,9%. Deux patients bénéficiaient d'un autre rythme d'administration : une administration 3 fois par mois pour l'un et une injection toutes les 3 semaines pour l'autre. Dans quelques cas, l'administration était réalisée au domicile.

La comparaison des principales caractéristiques des patients substitués et non substitués ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement, sauf en ce qui concerne la paCO_2 à l'admission (Tableau 4).

Parmi les 51 patients recevant ou ayant reçu un traitement, 30 patients (58,8%) ne remplissaient pas les critères de traitement ATS/ERS (VEMS compris entre 35 et 60% de la valeur théorique) : 22 avaient un VEMS < 35% et 8 avaient un VEMS > 60%. Parmi les 59 patients n'ayant jamais reçu de traitement, 19 (32,2%) présentaient les critères de traitement définis par les recommandations ATS/ERS. Ces patients avaient un VEMS compris entre 36% et 58% de la valeur théorique (moyenne : 46,1 ; DS : 6,8), étaient âgés en moyenne de 47 ans (DS :10,5) et seuls 10,5% étaient fumeurs lors de l'inclusion dans l'étude. En ne prenant en compte que les centres ayant inclus au moins 3 patients, la proportion de patients traités par centre variait entre 0 et 86%. En analyse multivariée (régression logistique), le seul facteur associé à la probabilité d'être traité était le centre où était suivi le patient.

Discussion

La cohorte des patients emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrypsine a été lancée il y a 3 ans. Deux cents patients déficitaires présentant un emphysème pulmonaire et un trouble ventilatoire obstructif ont été recensés sur l'ensemble de la France. Les critères d'inclusion plus restrictifs que ceux utilisés dans d'autres études, notamment dans le registre Nord-Américain, condition nécessaire à l'obtention d'une population homogène, limitent naturellement les capacités de recrutement [6]. L'objectif de cette étude qui est l'inclusion et

le suivi d'au moins 300 patients devrait être réalisable au terme des 5 ans d'inclusion fixé par le protocole de l'étude, au prix d'une large participation de la communauté pneumologique.

L'analyse des caractéristiques des patients inclus souligne la grande diversité de présentation clinique des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine. Tous les stades d'insuffisance respiratoire sont représentés, soulignant qu'il n'existe pas de profil typique de l'emphysème déficitaire. La fréquence des épisodes dyspnéiques sifflants, rapportés par environ deux tiers des patients à l'inclusion dans l'étude, et pouvant orienter à tort vers une pathologie asthmatique est élevée, plus que ce qui est classiquement rapporté dans les populations de patients emphysémateux non déficitaires. Ce point avait déjà été noté précédemment [6].

De très grandes disparités existent concernant le traitement substitutif, tant dans ses indications que dans les aspects pratiques de sa réalisation. La probabilité de mise sous traitement, à caractéristiques identiques, varie grandement d'un centre à un autre, et en analyse multivariée, le seul facteur associé à la probabilité de recevoir un traitement substitutif était le centre d'appartenance. Par ailleurs, les indications du traitement substitutif ne suivent pas les recommandations de l'ATS/ERS dans environ 45% des cas. Il faut néanmoins distinguer plusieurs cas de figures. Parmi les patients traités ne satisfaisant pas les critères de l'ATS/ERS, plus de 70% d'entre eux avaient un VEMS inférieur à 35%. La plupart de ces patients avaient un VEMS supérieur à 35% à l'instauration du traitement, et ce traitement avait été poursuivi en dépit de la baisse du VEMS sous le seuil de 35%. Il faut souligner qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations sur l'interruption d'un traitement substitutif lorsque le VEMS chute en dessous de la barre des 35%. Concernant les patients non traités et qui avaient une indication de traitement substitutif selon les recommandations ATS/ERS, il s'agissait de patients jeunes, la plupart du temps non-fumeurs, et donc a priori les plus à même de tirer bénéfice du traitement substitutif. Ceci souligne la nécessité de recommandations françaises, s'appuyant sur un large consensus de la communauté pneumologique.

Cette étude présente d'importantes limitations. Premièrement, il ne s'agit à l'évidence pas d'un recueil exhaustif de tous les patients emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrypsine. Deux cents patients ont pu être inclus alors même que le nombre de patients déficitaires est évalué à 10000 environ. Bien que la proportion de patients déficitaires développant une maladie emphysémateuse soit inconnue la survenue d'un emphysème est attendue chez 60 à 90% d'entre eux [3, 4]. Le sous dépistage manifeste de cette pathologie explique en grande partie ces difficultés de recrutement. Différentes actions de sensibilisation

sont menées pour sensibiliser la communauté pneumologique à cette pathologie et favoriser l'inclusion des patients dans cette étude. A ce titre, différentes actions ont été entreprises : la création d'un site web (www.a1at.fr) et la diffusion des résultats de cette étude à travers différents médias notamment. La constitution l'année passée d'une association de patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine devrait elle aussi sensibiliser la communauté pneumologique.

Deuxièmement, il existe très probablement un biais de sélection des patients. En effet, les patients auxquels le dépistage est proposé sont le plus souvent symptomatiques, ou parents d'individus symptomatiques. Les caractéristiques de ces patients et leur évolution n'est donc probablement pas représentative de l'ensemble des patients déficitaires. Seul un dépistage systématique de la population, ou à tout le moins une homogénéisation des procédures de dépistage permettrait de minimiser ce biais.

Un autre objectif est le support d'études scientifiques. L'élaboration de recommandations pour la pratique clinique s'appuyant sur les données scientifiques disponibles mais aussi sur les résultats de cette cohorte est en projet. D'autres études, plus fondamentales, concernant les propriétés anti-inflammatoires de l'alpha-1 antitrypsine et la recherche pour un individu donné du schéma d'administration le plus adapté sont en cours de développement. L'intégration de cette cohorte dans le registre international A.I.R, prévue à moyenne échéance, devrait permettre, en renforçant la puissance statistique de cette étude, d'aborder d'autres thématiques de recherche.

Références

- [1] Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
- [2] de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: Summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest* 2002;122:1818-29.
- [3] Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. Alpha 1 antitrypsin deficiency: The clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for pi type z. A survey by the british thoracic association. *Br J Dis Chest* 1983;77:14-27.
- [4] Tobin MJ, Hutchison DC. An overview of the pulmonary features of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Arch Intern Med* 1982;142:1342-8.
- [5] Gadek JE, Klein HG, Holland PV, Crystal RG. Replacement therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency. Reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of piz subjects. *J Clin Invest* 1981;68:1158-65.
- [6] 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;158:49-59.
- [7] Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, Skovgaard LT, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Seersholm N, Vrooman HA, Reiber JH, Hansen NC, Heckscher T, Viskum K, Stolk J. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1468-72.
- [8] Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, Konietzko N. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in fev1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche arbeitgemeinschaft zur therapie von lungenerkrankungen (watl) alpha1-at study group. *Eur Respir J* 1997;10:2260-3.
- [9] Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with iv alpha(1)-protease inhibitor. *Chest* 2001;119:737-44.
- [10] 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;168:818-900.
- [11] Thabut G. [national cohort of patients with emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency]. *Rev Mal Respir* 2005;22:1053-7.
- [12] Global strategy for diagnosis management and prevention of copd. <http://goldcopd.com> 2006.

[13] Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.

Légendes des figures

Figure 1. Fréquence des exacerbations dans l'année précédent l'inclusion dans l'étude.

Une exacerbation est définie comme une aggravation de l'état respiratoire nécessitant une modification thérapeutique incluant un traitement corticoïde par voie générale et/ou un traitement antibiotique.

Figure 2. VEMS (% de la théorique) en fonction du nombre d'exacerbations présentées dans l'année précédent l'inclusion dans l'étude.

Figure 3. Distribution du VEMS (% de la théorique) mesuré à l'inclusion dans l'étude.

Figure 4. Distribution de l'index de BODE mesuré à l'inclusion dans l'étude.

Figure 5. Qualité de vie des patients inclus dans l'étude en fonction du VEMS (% de la théorique) mesuré à l'inclusion dans l'étude.

La qualité de vie est évaluée par le questionnaire respiratoire de St Georges (SGRQ). Ce score comprend 3 dimensions (symptômes, activité et impact), chacune gradée entre 0 et 100. 0 indique l'absence de retentissement sur la dimension mesurée, 100 un retentissement maximum.

Tableau 1. Critères d'inclusion et de non-inclusion dans la cohorte

<i>Critères d'inclusion</i>	<i>Critères de non-inclusion</i>
Age > 18 ans	Antécédents de transplantation pulmonaire
Alpha-1 antitrypsine < 1g/l ou phénotype PiZ	Antécédents de transplantation hépatique
Emphysème diagnostiqué au scanner	Impossibilité d'assurer le suivi
Trouble ventilatoire obstructif défini par VEMS < 80% et VEMS/CVL < 70%	

Tableau 2. Principales caractéristiques des patients inclus dans la cohorte (n=110).

Variables		Etendue
Age, années	50,0 (11,8)	28,9 – 80,8
Genre, H	69 (62,7)%	--
Intoxication tabagique	98 (89,1)%	--
Tabagisme actif	14 (12,7%)	--
Tabagisme, paquets.années	23,6 (19,1)	0 - 120
Age de début du tabagisme, années	17,1 (2,9)	10 - 25
Indice de masse corporelle*	22,3 (3,4)	14,8 – 32,9
VEMS, % théo.	42,8 (19,6)	15,7 – 80,0
CPT, % théo.	128,3 (21,7)	82,3 – 240,0
CRF, % théo.	167,0 (46,0)	80,9 – 316,8
PaO ₂ , mmHg	69,4 (10,6)	42,0– 103,0
PaCO ₂ , mmHg	37,4 (5,9)	29,0 – 58,9

Les données sont rapportées en moyenne (déviation standard) ou en compte et pourcentage. *L'indice de masse corporelle est égal au poids en kilogrammes divisé par la taille en mètres carrés.

Tableau 3. Traitements non spécifiques des patients, notés à l'inclusion dans l'étude (n=110).

Traitement	n (%)
Corticothérapie orale	2 (1,8%)
Corticothérapie inhalée	87 (79,1)%
β_2 mimétiques inhalés	99 (90,0%)
Anticholinergiques	73 (66,4%)
Antileucotriènes	5 (4,5%)
Mucolytiques	8 (7,3%)
Xanthine	7 (6,4%)
Oxygénothérapie	37 (33,6) %

β_2 mimétiques inhalés comprend les β_2 mimétiques de courte et de longue durée d'action.

Tableau 4. Comparaison des caractéristiques principales des patients substitués et non substitués

Variable	Patients non substitués (n=65)	Patients substitués(n=45) #	p
Age, années	48,7 (13,6)	50,6 (11,5)	0,44
Tabagisme, Paquets.années	22,7 (16,9)	24,4 (20,9)	0,67
BODE Index	4,2 (1,8)	3,7 (2,0)	0,22
Indice de masse corporelle*	22,2 (3,5)	22,3 (3,4)	0,87
VEMS, % théo	42,7 (20,0)	43,0 (19,3)	0,94
CPT, % théo	127,1 (18,8)	129,7 (25,2)	0,59
Test de marche de 6 minutes, m	398,9 (132,3)	428,5 (127,0)	0,28
PaO ₂ , mmHg	68,8 (10,6)	70,3 (10,6)	0,46
PaCO ₂ , mmHg	38,9 (6,2)	35,6 (4,9)	0,006

Les données sont rapportées en moyenne (déviation standard) ou en compte et pourcentage. *L'indice de masse corporelle est égal au poids en kilogrammes divisé par la taille en centimètres au carré. #Seuls les patients substitués au moment de l'inclusion dans l'étude sont pris en compte.

Figure 1

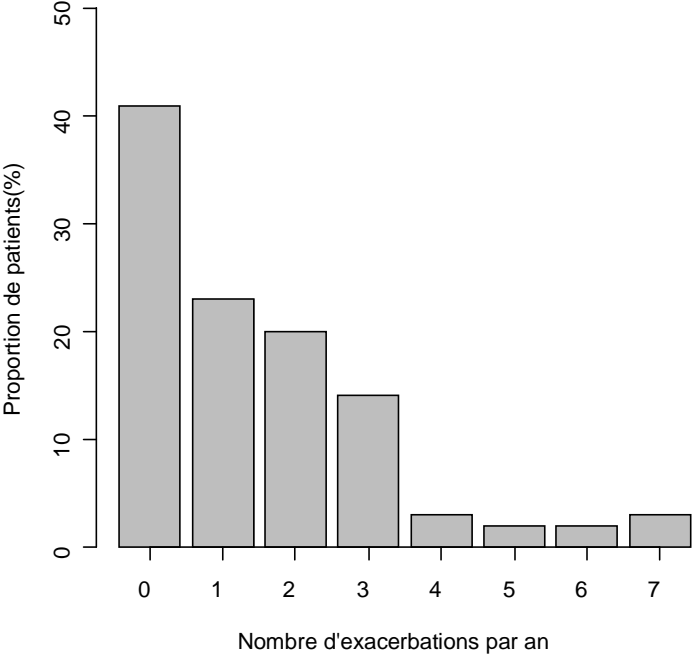


Figure 2

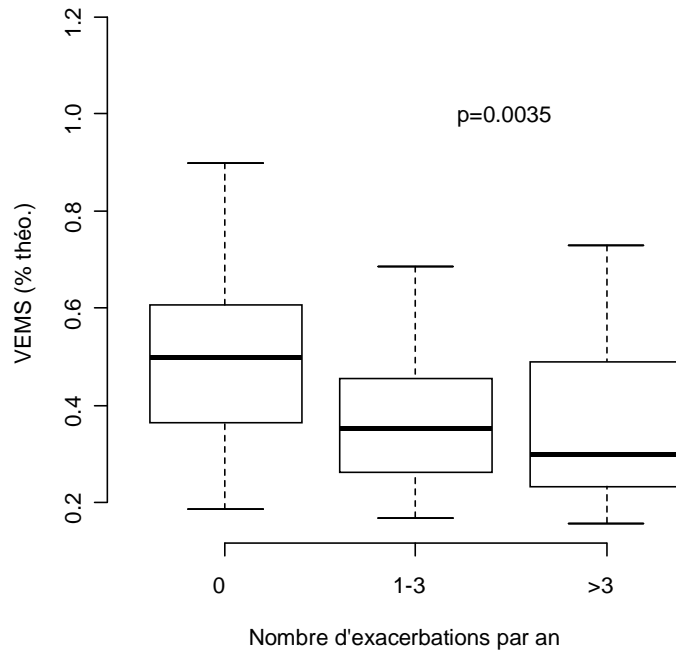


Figure 3

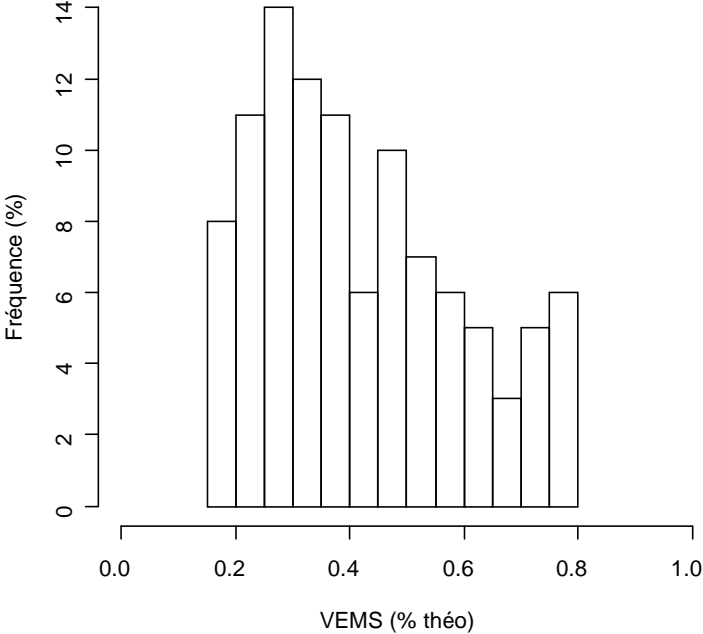


Figure 4

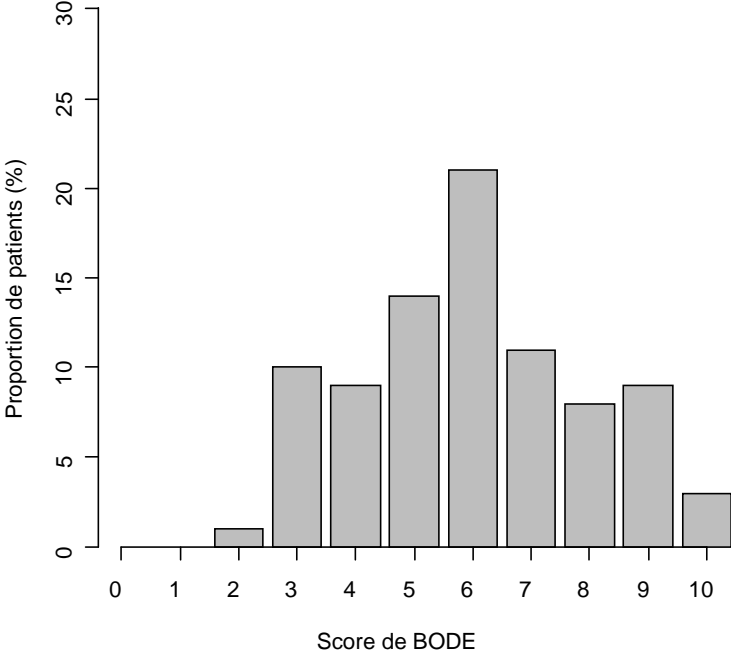
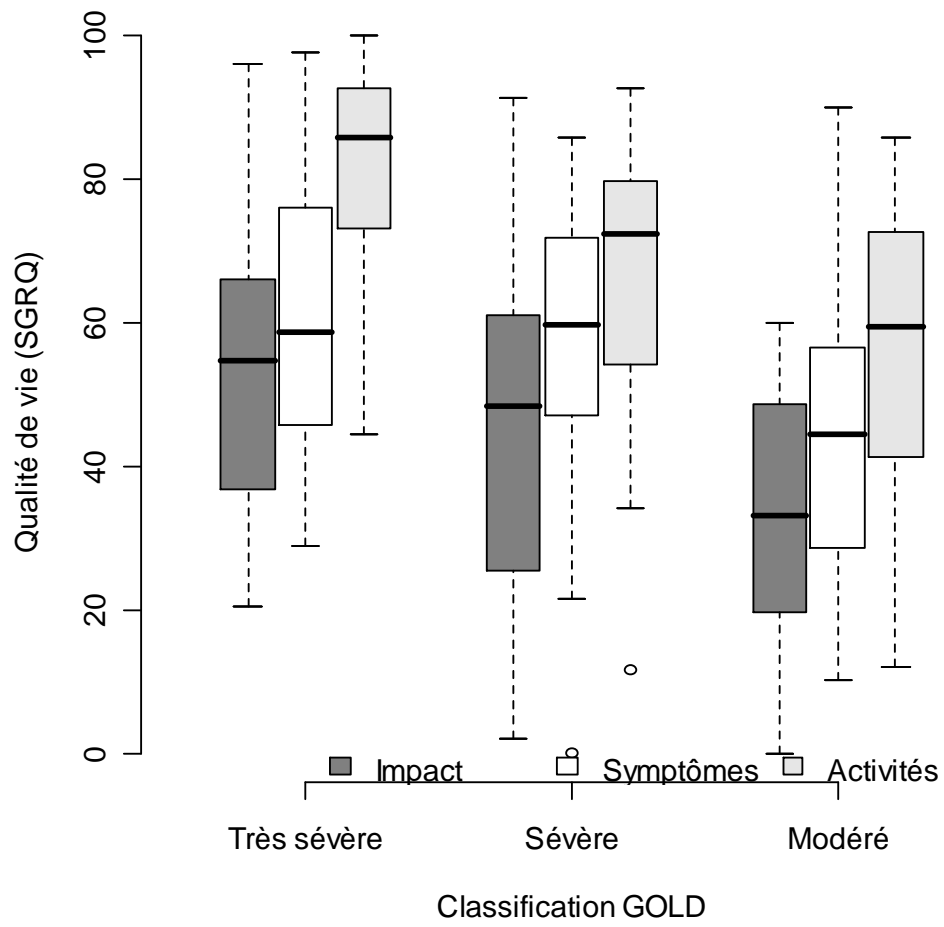


Figure 5



APPENDIX

Les investigateurs ayant inclus les 110 patients qui font l'objet de cette étude sont :

Pr Jean-François Mornex, Hôpital Louis Pradel, Lyon.

Pr Pierre Carles et Dr Marie-Christine Pujazon, Hôpital Larrey, Toulouse.

Pr Christophe Pison, CHU, Grenoble.

Pr Jean-François Muir et Pr Antoine Cuvelier, Service CHU-Bois Guillaume, Rouen.

Dr Pierre-Marie Broussier, CHU-Charles Nicolle, Rouen.

Dr Memdaoui Anas, Centre Hospitalier d'Evreux.

Dr Jean Quieffin, Hôpital Jean Monod, le Havre.

Pr Romain Kessler, CHRU Hautepierre, Strasbourg.

Pr Muchel Fournier, Pr Hervé Mal, Dr Gaëlle Duariat, Dr Gabriel thabut, Dr Marie Piperaud, Dr Gilles Jebrak, Hôpital Bichat, Paris.

Pr Jacques Lafitte et Dr Arnaud Scherpereel, CHRU Calmette, Lille.

Pr Jean-François Chabot et Dr Nahed Beuraud CHU Brabois, Vandoeuvre les Nancy.

Pr Patrice Diot, CHU Bretonneau, Tours.

Pr Martine Reynaud-Gaubert, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille.

Pr Christophe Leroyer, CHU Cavale Blanche, Brest.

Pr Denis Caillaud CHU G Montpied, Clermont-Ferrand.

Dr François-Xavier Lebas, Hôpital du Mans.

Dr Jean-Pierre Grignet, Hôpital de Denain.

Dr Olivier Brun, Perpignan.

Dr Bernard Ravoteur, Castres.

Dr Lecocquic, Hôpital Américain, Neuilly sur Seine.

Pr Christos Chouaid, Hôpital Saint-Antoine, Paris.

Dr Alain Perche, Orléans

Dr Hugues Morel, Hôpital René Pleven, Dinan.

Dr Gilles Capochichi, Centre Hospitalier de Beauvais.

Dr Karine Gillet Juvin, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

Pr Philippe Delaval, Hôpital Pontchaillou, Rennes.

Dr Pascal Chanez, Hôpital Arnaud de villeneuve, Montpellier.

Dr Bénédicte Clément, Nevers.

Dr Jacky Crequit, Hôpital de Beauvais.

Dr François Chiny, Luneville.

Dr Jean-Louis Bizec, Fondation Hôpital Saint-Joseph, Paris.

Dr Hakima Ouksel, CHRU d'Angers.

Dr Beynel, Hôpital de Fleyriat, Bourg en Bresse.

Dr Anne-Marie Chiappa, Concarneau.

Dr Marc Angebault, Chevilly Larue.

Dr Jerome Lepavec, Hôpital Antoine Béclère, Clamart.

Dr Stephane Raymond, Metz.

Dr Jean-Marc Dot, Hôpital d'Instruction des Armées Legouest, Metz.

Dr Vincent Jounieaux, CHU Sud, Amiens.

Dr Khaldoun Naaman, Centre hospitalier de Bigorre, Tarbes.

Dr Patrick Brun, Hôpital Louis Mourier, Colombes.

Dr Philippe Rivereau, Centre hospitalier Le Mans.

Dr François Steenhouver, Roubaix.

Pr Boris Melloni, Hôpital du Cluzeau, Limoges .

Dr Nathalie Freymond, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon.

Dr Fabien Vaylet, Hôpital d'instruction des armées, Clamart.

Dr Magali Roa, CHI Fréjus-Saint-Raphaël.

Dr Claire Dromer, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac.

Dr François Goupil, Centre Hospitalier Le Mans.

Dr Pascal Leclerc, Le Vesinet.

Dr Sophie Schneider, CHG de Bayonne, Bayonne.

Pr Gerard Zalzman, Hôpital Côte de Nacre Caen.

Dr Brigitte Guillou-Bideau, Quimper.

Dr Françoise Martin, Centre hospitalier Bretagne Atlantique, Vannes.

