

<p>Recommandations professionnelles</p> <p>Emphysème par déficit en alpha-1 antitrypsine</p>
--

## I. Rationnel

Le déficit en alpha-1 antitrypsine est une maladie génétique rare. On estime le nombre de patients atteints en France entre 7500 et 10000.<sup>1</sup> Cette maladie prédispose au développement d'un emphysème pulmonaire potentiellement sévère. Le déficit en alpha-1 antitrypsine serait impliqué dans environ 2 à 3% des emphysèmes pulmonaires de l'adulte.<sup>2-10</sup>

L'emphysème par déficit en alpha-1 antitrypsine soulève plusieurs questions non résolues. Elles ont principalement trait au traitement spécifique du déficit et aux indications du dépistage. Le traitement substitutif de ce déficit a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) avec des indications très larges. Plusieurs sociétés savantes, notamment l'American Thoracic Society,<sup>2</sup> l'European Respiratory Society et la Canadian Thoracic Society<sup>11</sup> se sont prononcées sur les indications du dépistage du déficit en alpha-1 antitrypsine et du traitement substitutif. Les recommandations de ces différentes sociétés sont inadaptées à la pratique quotidienne et largement contradictoires. La SPLF n'a pas encore pris position, mais a déjà appuyé la constitution d'une cohorte nationale de malades emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrypsine.<sup>12</sup> Cette cohorte lancée il y a 2 ans comprend 180 patients dont la moitié sont substitués. Elle a permis de mettre en évidence de très grandes disparités dans la prise en charge des patients déficitaires et de mesurer la forte attente des pneumologues de recommandations françaises labellisées sur le sujet.

Le conseil scientifique de la cohorte française de patients emphysémateux déficitaires a pris l'initiative de mettre sur pied des recommandations professionnelles pour la prise en charge des patients emphysémateux déficitaires sous l'égide de la SPLF. La méthodologie retenue est celle du consensus formalisé tel que défini par la Haute Autorité de Santé.<sup>13</sup>

## II. Méthodologie

La méthodologie développée doit tenir compte des spécificités du domaine concerné :

1. Les données scientifiques disponibles chez l'homme sont peu nombreuses et de faible niveau de preuve.
2. Les recommandations produites par différentes sociétés savantes sont discordantes.
3. Il existe une controverse au sein même de la communauté pneumologique française.

Suivant les recommandations de la haute autorité de santé (HAS), la méthode du consensus formalisé semble la mieux adaptée. Cette méthode est détaillée dans le document 'Bases méthodologiques pour l'élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé', produit par la HAS en janvier 2006.

La méthode du consensus formalisé repose sur 4 acteurs et est réalisée en 4 phases successives. Elle aboutit à la publication de 3 documents. La durée totale du travail est estimée entre 6 et 12 mois. La méthodologie de cette étude est encadrée par le Professeur Christos Chouaid (Paris).

### Les 4 acteurs

1. **Le promoteur** prend l'initiative du travail, le soutien matériellement et assure la diffusion des recommandations. En pratique, la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) sera le promoteur de cette étude.
2. **Le groupe de pilotage** définit les questions posées, analyse les données bibliographiques disponibles, rédige des propositions de recommandations et coordonne l'ensemble du travail. Il est constitué de 4 à 6 personnes, expertes dans le domaine du déficit en alpha-1 antitrypsine.  
Les membres du groupe de travail sont : Pr Jean-François Mornex (Président), Pr Michel Fournier, Dr Antoine Cuvelier, Pr Christophe Pison, Dr Gabriel Thabut (Secrétaire), Dr Malika Balduyck.

3. **Le groupe de cotation** donne un avis sur les propositions de recommandations. Il est constitué de 10 à 15 personnes expertes dans le domaine du déficit en alpha-1 antitrypsine ou dans la prise en charge des BPCO. Les membres du groupe de pilotage ne peuvent participer au groupe de cotation.

Le Professeur Jean-François Muir (Rouen) a accepté de présider ce groupe de cotation. Le groupe sera constitué en outre des membres suivants : Pr François Chabot (Nancy), Pr Jean-Jacques Laffitte (Lille), Pr Bernard Maître (Créteil), Pr Romain Kessler (Strasbourg), Dr Pascal Chanez (Montpellier), Dr Jacques Piquet (Montfermeil), Dr Frédéric Bart (Béthune), Dr Philippe Carré (Carcassonne), Dr Marie-Christine Pujazon (Toulouse), Dr Nicolas Roche (Paris), Dr Michel Grivaux (Meaux), Dr Jean-Michel Chavaillon (Antibes) , Dr François-Xavier Lebas (Le Mans).

4. **Le groupe de lecture** donne un avis sur le fond et la forme des recommandations retenues, notamment sur leur lisibilité et leur applicabilité. Il est constitué de 30 à 50 personnes. Il doit être autant que possible pluridisciplinaire.

## Les 4 phases

### **1. La phase préparatoire**

Lors de cette phase, le groupe de pilotage définit les questions et sous-questions devant être traitées, les cibles des recommandations, et recherche des partenaires qui pourraient être associés au travail.

Le groupe de pilotage réalise une synthèse critique de la littérature sous la forme d'un argumentaire bibliographique.

Au terme de cette phase, le groupe de pilotage fait des propositions de recommandations, qui sont adressées par courrier aux membres du groupe de cotation.

### **2. Phase de cotation**

Chaque membre du groupe cote individuellement chaque recommandation sur une échelle numérique graduée de 1 à 9.

Le groupe de cotation se réunit ensuite, et chaque membre du groupe de cotation reçoit les résultats agrégés de l'ensemble des cotations. Les règles de cotation définies a priori permettent de déterminer quelles sont les propositions de recommandations acceptées telles quelles et quelles sont celles qui doivent être rediscutées. La réunion du groupe de cotation a pour objectif de permettre une discussion autour des propositions de recommandations et de l'argumentaire bibliographique qui les sous-tend. Les propositions peuvent être modifiées.

Le groupe de cotation cote une nouvelle fois les recommandations à l'issue de la réunion, après modification éventuelle des recommandations.

Cette phase permet, parmi les recommandations proposées par le groupe de pilotage, de sélectionner les recommandations qui font l'objet d'un accord professionnel.

A l'issue de cette phase, le groupe de pilotage formule les recommandations à partir des réponses du groupe de cotation.

### **3. Phase de lecture**

Le groupe de lecture donne un avis consultatif sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur acceptabilité, leur applicabilité et leur lisibilité. Il est consulté par courrier.

Le groupe de pilotage analyse les réponses du groupe de cotation et envoie au groupe de lecture les recommandations retenues en les accompagnant de l'argumentaire bibliographique et d'un questionnaire de réponse. Ce questionnaire permet de recueillir l'avis des membres du groupe de lecture de manière formalisée. Il comprend, par exemple, en vis-à-vis de chacune des recommandations un item à trois modalités (« d'accord » ; « indécis » ; « pas d'accord ») et un espace où peuvent être recueillis les commentaires des membres du groupe de lecture.

### **4. Phase de finalisation du texte des recommandations**

La rédaction du texte final des recommandations est réalisée suite à la phase de lecture. Elle nécessite une à deux réunions du groupe de cotation, sous la direction du groupe de pilotage.

Le groupe de pilotage réalise la synthèse exhaustive des commentaires formulés par le groupe de lecture . Les recommandations sont, le cas échéant, modifiées sur le fond et la forme en tenant compte, si cela est opportun, des nouvelles données de littérature apportées par les membres du GL, de leurs avis et de leurs commentaires.

### Les 3 documents

Le rapport final des recommandations comprendra trois textes.

1. **L'argumentaire bibliographique.** Ce document détaille la méthode utilisée, le déroulement du travail et les données scientifiques analysées ainsi que leurs niveaux de preuve. Ce document aura un volume compris entre 30 et 100 pages.
2. **Le texte des recommandations.** A visée pédagogique, il reprend les recommandations et leurs explications. Ce document aura un volume compris entre 5 et 15 pages.
3. **Une fiche de synthèse** qui résume les principales recommandations. Ce document aura un volume compris entre 1 et 2 pages.

### **III. Agenda**

Phase préparatoire : Juillet - Décembre 2007

Phase de cotation : janvier 2008 – Mars 2008

Phase de lecture : Avril 2008

Phase de finalisation des recommandations : Mai – Juin 2007

### **IV. Questions pressenties (et sous-questions)**

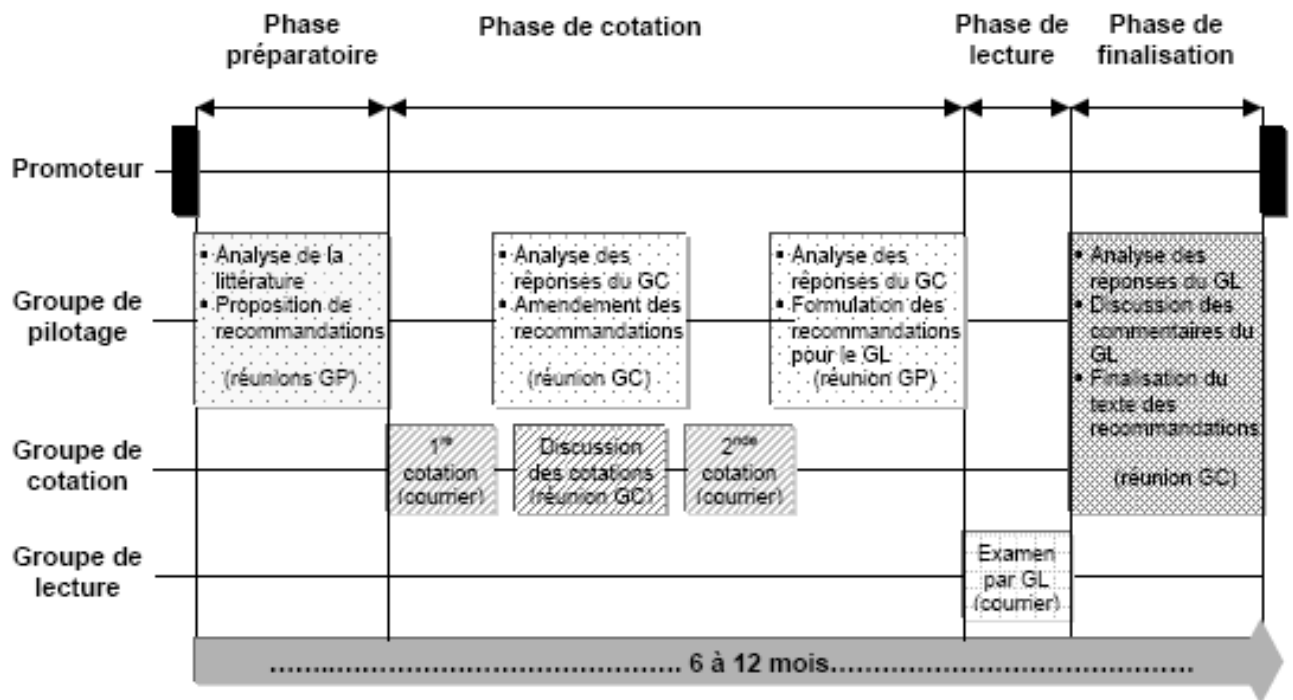
Quelle est la place du traitement substitutif dans la prise en charge du déficit en alpha-1 antitrypsine ?

1. Quelles sont les preuves de l'efficacité du traitement substitutif ?
2. Chez quels patients doit-on administrer un traitement substitutif ?
3. L'arrêt du tabac est-il un préalable indispensable avant l'institution d'un traitement substitutif ?
4. Quelles sont les modalités d'administration du traitement substitutif ? (posologie, durée, structure --hôpital, clinique, domicile)
5. Quels sont les paramètres de suivi et d'efficacité du traitement substitutif ?
6. Faut-il effectuer un dosage du taux résiduel d'alpha-1 antitrypsine chez les patients substitués ?
7. Quel est le coût du traitement substitutif ?

Quels sont les indications et les modalités du dépistage du déficit en alpha-1 antitrypsine ?

1. Comment fait-on le diagnostic de déficit en alpha-1 antitrypsine ? (dosage pondéral –méthodes de dosage, normes-- , phénotypage, génotypage)
2. Dans quelles circonstances doit-on rechercher un déficit en alpha-1 antitrypsine ?
3. Faut-il dépister les individus dont un des membres de la famille est atteint d'un déficit en alpha-1 antitrypsine ?

## V. Déroulement chronologique de la méthode consensus formalisé



## VI. Références

1. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*. Nov 2002;122(5):1818-1829.
2. 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*. Oct 1 2003;168(7):818-900.
3. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*. Mar 2004;59(3):259-264.
4. Lomas DA, Parfrey H. Alpha1-antitrypsin deficiency. 4: Molecular pathophysiology. *Thorax*. Jun 2004;59(6):529-535.
5. Luisetti M, Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. Feb 2004;59(2):164-169.
6. Mahadeva R, Lomas DA. Genetics and respiratory disease. 2. Alpha 1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax*. Jun 1998;53(6):501-505.
7. Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax*. May 2004;59(5):441-445.
8. Sandhaus RA. alpha1-Antitrypsin deficiency . 6: new and emerging treatments for alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. Oct 2004;59(10):904-909.
9. Shaker SB, Stavngaard T, Stolk J, Stoel B, Dirksen A. Alpha1-antitrypsin deficiency. 7: Computed tomographic imaging in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. Nov 2004;59(11):986-991.
10. Stoller JK, Aboussouan LS. alpha1-Antitrypsin deficiency . 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax*. Aug 2004;59(8):708-712.
11. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR. Alpha1-antitrypsin deficiency: a position statement of the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J*. Mar-Apr 2001;8(2):81-88.

12. Thabut G. Cohorte nationale de patients emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrypsine. Rationnel et mise en place. Rev Mal Respir. 2006((sous presse)).
13. HAS. Bases méthodologiques pour l'élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé. <http://www.has-sante.fr/> janvier 2006.