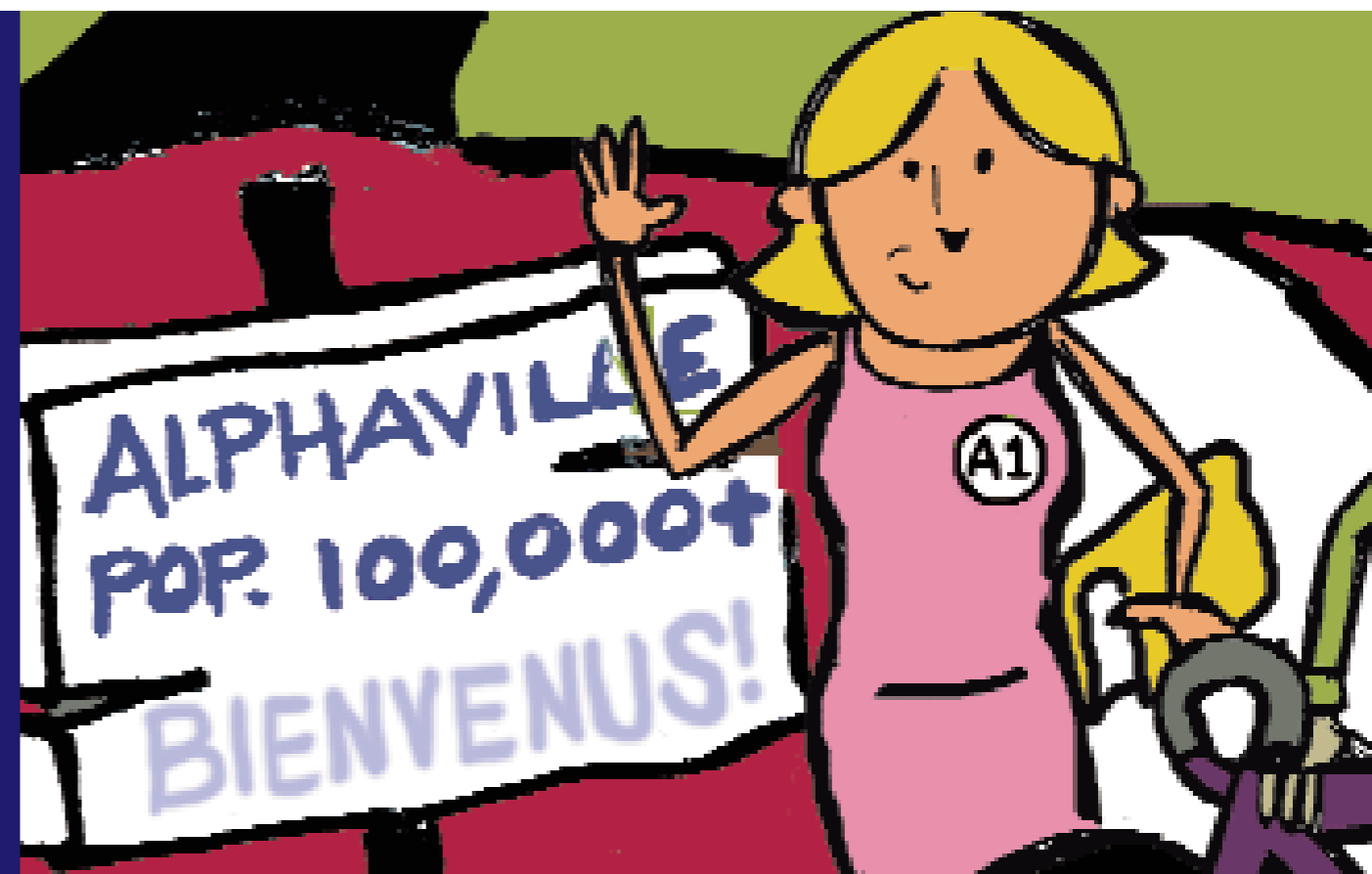


Le traitement de remplacement

Le traitement spécifique aux maladies
pulmonaires par déficit en Alpha-1

 AlphaNet

 AlphaNet



INTRODUCTION

Dans un certain nombre de pays, des organismes de réglementation ont approuvé l'utilisation de plasma humain concentré dérivé de la protéine alpha-1 antitrypsine (appelée AAT ou A1AT) dans le traitement du déficit en alpha-1 antitrypsine (Alpha-1). Ce traitement appelé « traitement de remplacement » ou « thérapie du déficit » ou encore « augmentation therapy » en anglais, vise à augmenter les taux d'A1AT chez les personnes qui souffrent du Alpha-1. L'A1AT purifiée est injectée par voie intraveineuse et la dose est calculée en fonction du poids du patient. Aux Etats-Unis, il existe quatre traitements de remplacement approuvés et trois produits sont régulièrement fabriqués à destination de pays européens. Le traitement de remplacement n'est pas adapté à tous les individus Alphas-1 et l'efficacité de ces traitements est sujette à controverses. Dans tous les pays qui l'autorisent, ce traitement est utilisé exclusivement pour les maladies pulmonaires associées au Alpha-1.

On attend du traitement de remplacement qu'il ralentisse ou qu'il bloque la progression accélérée des maladies pulmonaires chez les personnes Alpha-1. La maladie pulmonaire associée à l'Alpha-1, l'emphysème pulmonaire, est irréversible et aucune thérapie, mis à part la transplantation pulmonaire, n'est capable de « guérir » l'emphysème.

Si le traitement de remplacement est considéré comme l'unique thérapie spécifique à la maladie pulmonaire par Alpha-1, les programmes de traitement pour les Alphas (personnes touchées par le déficit en alpha-1 antitrypsine) atteints d'une maladie respiratoire englobent une variété d'approches. Parmi elles on entend l'utilisation appropriée d'antibiotiques, une immunisation contre les hépatites et les gripes, une réduction ou une diminution des polluants environnementaux, la prise de médicaments inhalés appropriés, un programme de remise en forme et, l'oxygénothérapie, si nécessaire.

QUELS SONT LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT ?

L'objectif de base du traitement de remplacement repose sur l'augmentation du taux de la protéine A1AT dans les poumons. L'alpha-1 antitrypsine protège les poumons des effets destructeurs de l'élastase, une enzyme puissante métabolisée par les globules blancs à la suite d'une inflammation ou d'une infection. L'objectif de fond consiste à ralentir ou stopper la destruction progressive des poumons par le remplacement de la protéine défailante. Le traitement ne peut pas régénérer les fonctions pulmonaires atteintes ou détruites- il n'est donc pas considéré comme « curatif ». Des recherches ont également montré que le traitement de remplacement peut réduire la fréquence et diminuer l'intensité de l'exacerbation pulmonaire et qu'il pourrait donc être efficace pour soigner une maladie cutanée communes chez les Alphas, la panniculite nécrosante.



INFORMATION CLÉ : Le traitement ne peut pas régénérer les fonctions pulmonaires malades, il n'est donc pas curatif. C'est dans le remplacement des protéines A1AT que réside l'espoir d'enrayer la destruction progressive des poumons.

QUI SONT LES PERSONNES QUI REÇOIVENT LE TRAITEMENT DE REMPLACEMENT ET QUAND DOIVENT-ELLES COMMENCER ?

Quand il est disponible, le traitement de remplacement est proposé aux individus qui attestent une forme sévère d'Alpha-1 et un emphysème. Cependant, des controverses ont éclaté pour savoir s'il fallait administrer le traitement à des personnes légèrement atteintes, ou sévèrement atteintes par la maladie pulmonaire. Certaines recherches initiées depuis l'introduction du traitement de remplacement ont montré que les premiers effets bénéfiques étaient observés chez certains segments de personnes Alphas avec une maladie pulmonaire. Dans ces études, les effets les plus spectaculaires ont été observés chez les personnes dont les fonctions pulmonaires étaient à un niveau de gravité moyen. Ce n'est pas surprenant quand on part du constat qu'il est difficile d'améliorer les fonctions pulmonaires d'une personne qui est modérément atteinte. De plus, les personnes souffrant de la forme la plus sévère de la maladie pulmonaire ont tendance à décliner très doucement, et les différences subtiles de ce déclin chez les personnes qui reçoivent différentes formes de traitement sont très difficiles à détecter.

Plusieurs membres de la communauté médicale se sont servis de ces résultats pour justifier que seuls les individus dont l'état de la maladie pulmonaire est moyennement

avancé pouvaient prétendre au traitement de remplacement. Cependant, puisque le traitement de remplacement est considéré comme préventif et non curatif, c'est à dire qu'il est conçu pour mettre un terme à la dégradation pulmonaire et non la guérir, il semble logique de devoir initier le traitement aussi vite que possible, une fois que la maladie respiratoire par Alpha-1 a été diagnostiquée.



QUESTION BRÛLANTE : Puisque le traitement de remplacement est considéré comme préventif et non curatif, c'est-à-dire qu'il est conçu pour mettre un terme à la dégradation pulmonaire et non la guérir, il semble logique de devoir initier le traitement aussi vite que possible, une fois que la maladie respiratoire par Alpha-1 a été diagnostiquée.

Puisqu'il est impossible de prévoir quels Alphas développeront une maladie pulmonaire, et puisque les méthodes actuelles pour détecter les prémices de ces maladies sont encore balbutiantes, on pourrait penser que toutes les personnes touchées par l'Alpha-1 devraient bénéficier du traitement de remplacement afin de maintenir leurs poumons en bonne santé. Si le traitement de remplacement était parfaitement inoffensif, facile à administrer, bon marché, parfaitement efficace et approuvé sans réserve, tous les Alphas en pourraient en profiter. Malheureusement, aucune de ces conditions n'est actuellement remplie.

PRÉCAUTIONS AVANT LE DÉMARRAGE D'UN TRAITEMENT DE REMPLACEMENT

Avant d'initier un traitement de remplacement, les individus devraient se soumettre au dépistage du déficit sélectif en IgA, une maladie héréditaire qui est susceptible de provoquer des réactions allergiques sévères aux produits plasmatiques.

Même s'il n'est plus obligatoire d'être vacciné contre l'hépatite B pour commencer un traitement de remplacement, AlphaNet continue à recommander les vaccinations contre les hépatites A et B à tous les Alphas, afin qu'ils réduisent le risque de développement des maladies du foie.



QUESTION BRÛLANTE : AlphaNet recommande à tous les Alphas de se faire vacciner contre les hépatites A et B pour réduire le risque de développement des maladies du foie.

EXISTE-T-IL DES EFFETS SECONDAIRES LIÉS AU TRAITEMENT DE REMPLACEMENT ?

Si plusieurs effets secondaires ont été constatés chez des personnes qui suivent régulièrement un traitement de remplacement, la majorité d'entre eux étaient sans gravité. L'effet secondaire le plus fréquent est une sensation de fatigue parfois proche d'un état grippal, mais il s'estompe généralement dans les 24 heures suivant l'injection. Ces symptômes s'amenuisent le plus souvent lorsqu'on diminue les doses injectées. D'autres patients présentent des réactions de type allergique comme de l'urticaire, des démangeaisons, des contractions pectorales, de la dyspnée et/ou une respiration sifflante. La plupart de ces personnes peuvent continuer le traitement en l'accompagnant d'un antihistaminique comme le Benadryl® (qui contient de la diphenhydramine) à prendre avant les injections. A de rares occasions, des individus subissent de graves effets secondaires qui les obligent à abandonner le traitement de remplacement.

DÉTERMINER LA DOSE CORRECTE DU TRAITEMENT DE REMPLACEMENT

L'Agence Américaine des Produits Alimentaires et Médicaux (FDA) a autorisé une dose hebdomadaire de 60mg/kg, administrée en une seule injection par voie intraveineuse, pour chacun des traitements de remplacement disponible. Ainsi, la dose recommandée pour un individu de 75kg serait de 4500 mg par semaine. Certains médecins considèrent qu'il faudrait ajuster les doses au taux d'A1AT présent dans les analyses sanguines du patient, afin de prémunir ce dernier des lésions pulmonaires. Cette approche n'a pas été retenue à l'heure actuelle.

Cette démarche est erronée car elle ne tient pas compte du fait que les taux d'A1AT relevés dans les poumons d'un patient, qui suit un traitement de remplacement, sont plus stables et plus élevés que les taux sanguins. C'est la raison pour laquelle il n'est pas garanti que les doses hebdomadaires calculées en fonctions des analyses sanguines produisent les effets escomptés sans les poumons. Le dosage recommandé par la FDA se base sur la nécessité d'atteindre un niveau consistant de protéines A1AT dans les poumons afin que ceux-ci soient protégés.

De plus, s'il est vrai qu'aucun essai comparatif contrôlé n'a mesuré l'efficacité de traitement de remplacement, aucune étude n'a encore déterminé quelle était la dose optimale à injecter. Cependant, nous suggérons de suivre la dose hebdomadaire recommandée de 60mg/kg, sans s'appuyer sur les analyses de sang.

Une remarque intéressante.

Il est intéressant de constater que les individus de phénotype PiZZ présentent un phénotype PiMZ après avoir suivi un traitement de remplacement. Cela est dû au fait que le phénotypage prend en compte les types de protéines A1AT présentes dans le sang et que le traitement de remplacement distribue des protéines/converti en protéines PiMM aux individus qui sont PiZZ. Ces tests de phénotype révèlent aussi bien le phénotype A1AT des Alphas que la distribution et l'augmentation du phénotype normal. Le génotypage, au contraire du phénotypage, serait utile pour déterminer la génétique A1AT d'un individu en traitement de remplacement.

LES SYSTÈMES INTRAVEINEUX DANS LE TRAITEMENT DE REMPLACEMENT

La grande majorité des Alphas sous traitement de remplacement choisissent un simple cathéter IV (intraveineux), une aiguille introduite dans la main ou dans le bras, pour leurs perfusions. Ces cathéters sont généralement bien tolérés, ils restent en place et ne génèrent pas de complications importantes. Il existe une variété de produits et tous sont conçus pour leur facilité d'utilisation et pour le confort du patient.

D'autres Alphas, le plus souvent conseillés par leur médecin, optent pour des dispositifs de traitements parentéraux de longue durée. Parmi eux, on trouve le cathéter à chambre implantable (PAC), encore appelé port-à-cath ainsi que plusieurs sortes de cathéters veineux centraux ou PICC (Cathéter Central Inséré par Voie Périphérique).

Le choix du dispositif intraveineux doit faire l'objet d'une décision réfléchie suite à une recherche bien documentée. Avoir un tel dispositif en place peut rendre l'accès au IV plus facile mais peut également provoquer des risques. Assurez-vous de bien comprendre les différentes procédures qui régissent chaque dispositif intraveineux avant de prendre votre décision. Il est important de discuter avec votre médecin des risques et des bénéfices de chaque appareil intraveineux, afin de choisir celui qui s'adapte le mieux à votre situation personnelle.



LES INFECTIONS LIÉES AUX PAC ET AUX PICC

Au cours d'un traitement de remplacement, les infections provoquées par les port-à-cath et cathéters centraux imposent des difficultés supplémentaires aux médecins et patients parce que leurs signes et leurs symptômes ont tendance à masquer les éventuels effets secondaires. L'infection liée au dispositif intraveineux doit être la première cause à traiter chez un patient qui s'est fait poser un cathéter à chambre implantable ou un cathéter central, avant d'envisager une réaction médicamenteuse.

Si l'infection se confirme, on peut administrer des antibiotiques pour la traiter, selon le degré d'infection ou les bactéries impliquées. Dans certains cas, on peut décider de retirer le dispositif.

Le meilleur moyen de traiter une infection liée aux cathéters est la prévention. La prévention des infections devrait être la première préoccupation pour tous les individus qui utilisent un port-à-cath ou un cathéter central, ainsi que pour les médecins qui les prescrivent. Ces dispositifs établissent une connexion directe entre l'environnement extérieur et les vaisseaux sanguins du corps, il est donc essentiel de maintenir une parfaite hygiène des mains et de veiller à une technique de pose qui préserve la stérilité du dispositif utilisé, afin de se prémunir des infections.



QUESTION BRÛLANTE : Etant donné que certains patients subissent des effets secondaires avec le traitement de remplacement, une personne qui utilise un port-à-cath ou un cathéter central doit d'abord envisager l'infection, puis éventuellement l'exclure, avant de considérer qu'il s'agit d'un effet secondaire dû aux médicaments.



Ce fascicule a été réalisé par AlphaNet dans le cadre de son programme de Prévention et de Gestion des Maladies Alpha-1 (ADMAP).

AlphaNet est une organisation à but non lucratif qui fournit des services de gestion et de soutien aux individus touchés par le déficit en Alpha-1, à travers une équipe de professionnels de la médecine et de coordinateurs spécialement formés au service des patients AlphaNet.