

Protocole LCH-A1 : Etude internationale portant sur l'Histiocytose Langerhansienne (HL) pulmonaire de l'adulte

Position du problème

L'histiocytose Langerhansienne (HL) pulmonaire de l'adulte est une maladie rare, d'étiologie indéterminée, qui survient électivement chez les sujets jeunes fumeurs entre 20 et 40 ans. Chez l'adulte, l'atteinte pulmonaire est en règle générale isolée et se caractérise sur le plan histo-pathologique par la présence de granulomes à cellules de Langerhans (CL) qui infiltrent et détruisent la paroi des bronchioles distales. Si l'approche diagnostique de la maladie a été transformée par la tomodensitométrie pulmonaire en haute résolution (TDM-HR) qui constitue une étape indispensable dans la prise en charge de ces patients, l'histoire naturelle de la maladie demeure très mal connue. Les données parcellaires recueillies dans la littérature ainsi que l'expérience clinique indiquent néanmoins que, chez un certain nombre de patients, la maladie peut retentir de façon sévère sur la fonction respiratoire et induire une morbidité et une mortalité significatives. Ainsi, schématiquement 10 à 20% des patients semblent évoluer d'emblée vers une insuffisance respiratoire sévère, alors que 50 à 60% demeurent stables sur le plan radiographique. Néanmoins, y compris chez ces derniers, une altération de la fonction respiratoire, notamment un trouble ventilatoire obstructif, peut s'installer de façon progressive. Certains facteurs pronostiques péjoratifs ont été suggérés à partir de séries rétrospectives (altération de la fonction respiratoire, présence d'une HTAP sévère) mais non évalués sur un nombre suffisant de patients et de façon prospective.

La connaissance imparfaite de la pathogénie de la maladie ainsi que sa rareté ont fortement limité l'évaluation de l'approche thérapeutique de cette affection. Pour l'heure, on ne dispose pas de traitement ayant fait la preuve de son efficacité. De plus, alors que des études coopératives menées chez l'enfant ont produit des informations robustes, on ne dispose pas d'étude chez l'adulte et aucune évaluation thérapeutique prospective n'a été réalisée.

De ce fait, la prise en charge de l'HL pulmonaire de l'adulte est empirique. La forte association entre tabac et HL suggère nettement son implication dans la pathogénie de la maladie. Le rôle du tabac dans le déclenchement de l'atteinte pulmonaire de l'HL est étayé par le fait que cette affection s'observe quasi-exclusivement chez les sujets fumeurs. Plusieurs observations ont rapporté une régression de l'HL pulmonaire de l'adulte après sevrage tabagique, mais les effets de cette mesure sur le devenir de cette affection semblent néanmoins variables et certains patients voient leur maladie progresser malgré l'arrêt de leur consommation tabagique. Quoiqu'il en soit, la poursuite du tabagisme contribue au développement chez ces patients d'une bronchopathie chronique obstructive, de lésions cardio-vasculaires qui viennent aggraver le pronostic de la maladie et a été associée à la survenue de cancers broncho-pulmonaires, apparemment plus fréquents sur ce terrain. Ces éléments justifient largement l'arrêt complet du tabac en cas d'HL pulmonaire.

La corticothérapie orale représente le traitement empirique le plus utilisé dans cette affection, bien que les données disponibles soient parcellaires et contradictoires. Il a été rapporté dans certains cas isolés ou sur de petites séries une régression des anomalies cliniques et/ou radiologiques chez des patients ayant une HL pulmonaire et traités par corticoïdes, mais les effets de ce traitement sur la fonction respiratoire n'ont pas été étudiés de façon précise. Dans une série rétrospective qui concernait la survie des patients et les facteurs influençant le pronostic, un lien négatif a été suggéré entre l'utilisation des corticoïdes par voie systémique et l'évolution de la maladie, très probablement du fait que les patients traités étaient les plus graves.

Dans ce contexte, il paraissait essentiel d'initier une étude pour évaluer de façon prospective l'histoire naturelle des patients adultes atteints d'HL pulmonaire et déterminer les effets du sevrage tabagique et/ou de la corticothérapie orale sur leur devenir. Etant donnée la rareté de cette maladie, nous avons élaboré, sous l'égide de l'Histiocyte Society, une étude multicentrique internationale dédiée à ces patients. Le protocole présenté ici est celui mis en place en France et fait l'objet d'un PHRC national.

Objectifs de l'étude

Cette étude est la première à évaluer de façon prospective et systématique les patients adultes atteints d'HL pulmonaire isolée, à travers une prise en charge homogène. Elle a pour objectifs :

1. d'évaluer l'histoire naturelle de la maladie et notamment l'incidence de la progression pulmonaire de la maladie au cours des premières années, ainsi que de préciser l'influence du sevrage tabagique sur le devenir de cette affection.
2. de tester les éventuels effets de la corticothérapie orale sur la fonction respiratoire des patients qui présentent une forme évolutive d'HL pulmonaire.

Plan expérimental

Pour répondre au double objectif de l'étude, le protocole comprend 2 étapes:

Etape 1 : une étape d'observation

Pour répondre au premier objectif, une étude de cohorte prospective incluant tous les malades avec HL pulmonaire isolée, sans altération profonde de la fonction respiratoire (cf. Critères de non inclusion), est suivie prospectivement. Aucun traitement spécifique ne sera administré pendant une période initiale de 6 mois, à l'exception des mesures et conseils utiles pour le sevrage tabagique y compris des substituts nicotiques, du bupropion ou toute autre médication utilisée à cet effet. Le choix de la mesure de sevrage est laissé à la discrétion du médecin en charge du patient.

Etape 2 : une étape de traitement par corticoïdes *per os* dans le cadre d'un essai de phase II non contrôlé

Pour répondre au second objectif, un essai thérapeutique de Phase II non contrôlé sera conduit chez les malades présentant une progression documentée de leur HL. Ainsi, tous les patients présentant une progression de leur maladie pendant l'étape d'observation recevront des corticoïdes *per os*. Il paraissait difficile à plusieurs pays de randomiser cette étape contre placebo à la fois pour des raisons éthiques et de faisabilité.

La progression de la maladie est définie par :

- une diminution de 15 % ou plus du VEMS, de la CV ou de la DLCO, par rapport aux valeurs mesurées à l'inclusion et/ou
- une progression des symptômes cliniques (apparition de signes généraux : amaigrissement $\geq 5\%$ du poids de base, température $\geq 38^\circ\text{C}$ et/ou sueurs persistant ≥ 7 jours) qui ne peut pas être expliquée par un phénomène intercurrent et/ou
- la survenue de plus d'un épisode de pneumothorax en 6 mois.

Critères d'éligibilité pour l'étape 1

Critères d'inclusion

- Diagnostic d'HL pulmonaire isolée dans les 48 mois précédant l'étude. A cette étape, un diagnostic présomptif sera accepté, basé sur des données cliniques et radiologiques caractéristiques et après avoir éliminé les diagnostics différentiels pouvant prêter à confusion avec la maladie. L'atteinte pulmonaire est définie par la présence d'anomalies caractéristiques au scanner thoracique en haute résolution avec ou sans retentissement sur la fonction respiratoire. En cas de pneumothorax nécessitant une vidéothoroscopie, une biopsie pulmonaire chirurgicale sera réalisée dans le même temps opératoire. La présence de kystes pulmonaires isolés chez la femme (sans mise en évidence d'angiomyolipomes intra-abdominaux par scanner ou échographie abdominale qui permettrait d'affirmer une lymphangiomyomatose) doit conduire à une preuve histologique pulmonaire de l'HL.
- Age > 18 ans et < 75 ans
- Absence de traitement préalable pour l'HL pulmonaire
- Patients en mesure de comprendre et de signer un consentement éclairé et acceptant de se conformer au schéma de l'étude notamment concernant le sevrage tabagique.

Critères de non inclusion

- Autres pathologies pouvant prêter parfois à confusion avec l'HL pulmonaire : emphysème centrolobulaire, pneumocystose excavée, mycobactériose ou autre infection, Wegener, métastases pulmonaires excavées, lymphangiomyomatose chez la femme.
- Altération profonde de la fonction respiratoire, définie par CPT<60%, VEMS<30%, DLCO<30%, PaO₂<60 mmHg à l'air, patients oxygène-dépendants ou présentant un cœur pulmonaire chronique.
- Traitement préalable pour une HL pulmonaire
- Grossesse ou allaitement
- Absence de contraception efficace durant l'étude
- Présence d'une localisation extra-thoracique de la maladie en dehors d'une atteinte osseuse unifocale.
- Tout autre élément incompatible avec la réalisation de l'étude déterminé par le clinicien en charge du patient notamment l'impossibilité de réaliser un suivi correct.

Critères d'éligibilité pour l'étape 2

Critères d'inclusion

- Diagnostic de certitude d'HL pulmonaire. A ce stade une confirmation histologique pulmonaire est nécessaire. Les données du LBA et notamment le taux de cellules CD1a+ ne sont pas considérées comme diagnostiques, en raison des écueils techniques qui peuvent être rencontrés. Tous les patients devront avoir une confirmation histologique de leur maladie en règle générale par biopsie pulmonaire chirurgicale sous vidéothoroscopie. Pour les rares patients ayant une localisation osseuse unifocale prouvée histologiquement, une confirmation histologique pulmonaire n'est pas nécessaire, sous réserve que le tableau clinique et radiologique soit concordant avec le diagnostic.

- Survenue dans les 2 ans d'une progression authentifiée de la maladie, définie précédemment.

Critères de non inclusion

- Altération profonde de la fonction respiratoire, définie par CPT<60% , VEMS<30% , DLCO<30%, PaO₂<60 mmHg à l'air, patients oxygène-dépendants ou présentant un cœur pulmonaire chronique.
- Traitement préalable pour une HL pulmonaire
- Grossesse ou allaitement
- Absence de contraception efficace durant l'étude
- Présence d'une localisation extra-thoracique de la maladie en dehors d'une atteinte osseuse unifocale.
- Contre-indications aux corticoïdes *per os*
- Présence d'une lésion tumorale associée
- Apparition au cours du suivi de contre indication aux corticoïdes *per os*

Bilan initial et suivi des patients

Tous les patients inclus, après un bilan initial (recueil de données épidémiologiques, évaluation clinique et paraclinique), bénéficieront d'une évaluation trimestrielle radio-clinique et fonctionnelle, au cours des 6 premiers mois de suivi. Un sevrage tabagique sera systématiquement proposé à chaque fumeur.

En l'absence de progression à 6 mois, ces patients seront suivis tous les 6 mois jusqu'à 2 ans selon les mêmes modalités.

En cas de progression, une corticothérapie orale sera mise en route pour 6 mois et les patients seront évalués à 3 et 6 mois de traitement, puis à 3 et 6 mois après l'arrêt du traitement selon les mêmes modalités. Tous les patients seront donc suivis au moins pendant 6 mois après l'arrêt des corticoïdes et pendant une période totale de 1 an après l'introduction des corticoïdes. Une attention particulière sera accordée à la recherche d'effets secondaires des corticoïdes.

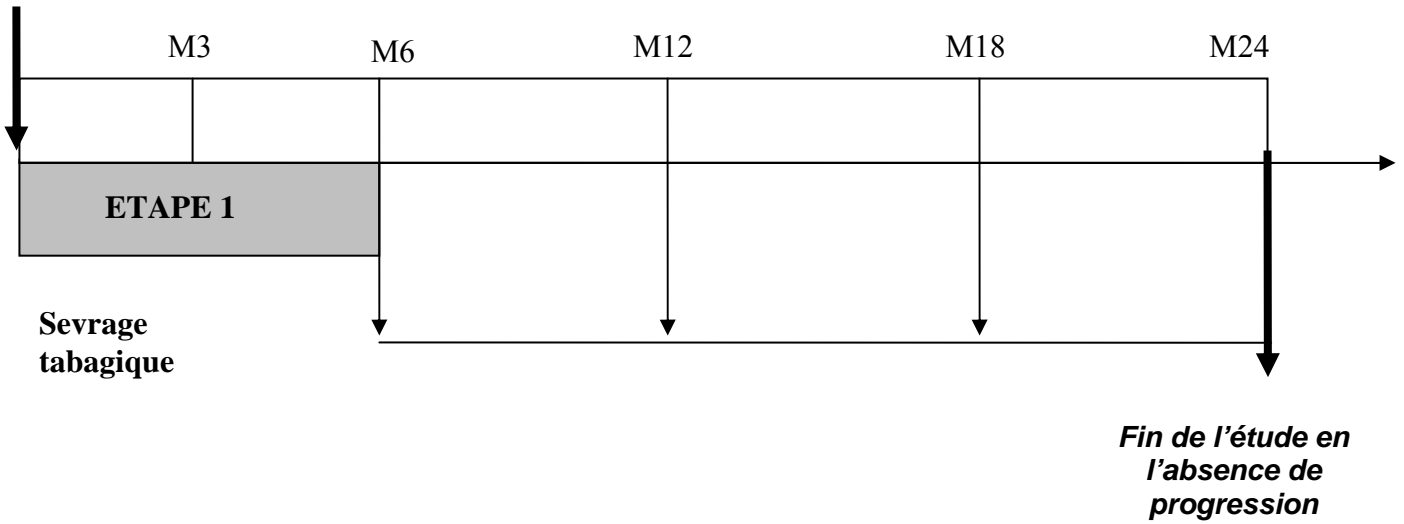
Un arrêt de la corticothérapie pourra être décidé par l'investigateur en cas de toxicité médicamenteuse, d'échec thérapeutique, d'apparition de signes extra-respiratoires nécessitant la mise en route d'une chimiothérapie.

En cas de progression de la maladie après l'arrêt des corticoïdes (i.e., en cas de réactivation de la maladie), une reprise du traitement selon les mêmes modalités sera à envisager mais laissée à la discrétion du médecin en charge du patient. Cependant, le médecin référent de chaque pays (en France : Pr Abdellatif Tazi) sera à la disposition des médecins pour discuter de l'attitude thérapeutique éventuelle.

Dans l'étude en général, tous les patients seront donc suivis au moins pendant 2 ans (voir Schéma général de l'étude). A la fin du protocole, un suivi prolongé des patients pendant plusieurs années est recommandé afin de mieux connaître l'histoire naturelle à plus long terme de la maladie (si possible pendant 3 ans).

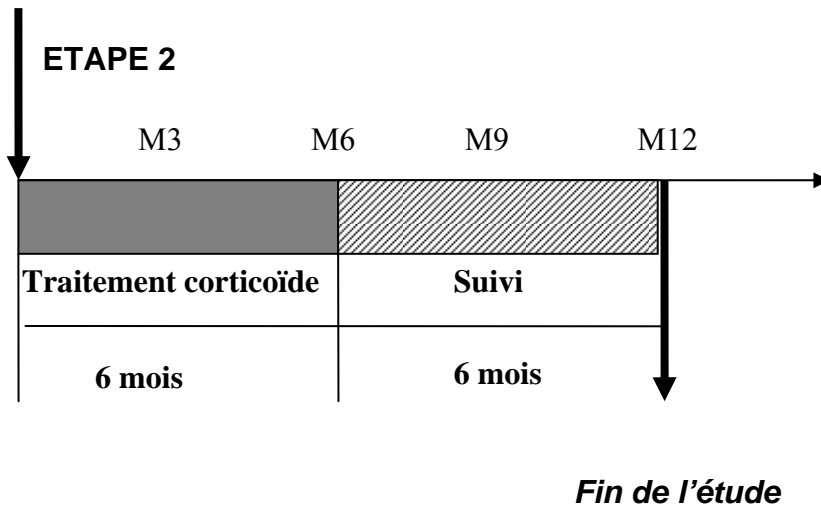
Schéma général de l'étude

Inclusion des patients



Si Progression pulmonaire

Inclusion des patients



Critères de jugement

Etape 1

Pour la première étape, le critère de jugement principal de l'étude sera la **progression de la maladie**, définie précédemment.

Etape 2

Pour la seconde étape (essai thérapeutique de phase II), le critère de jugement principal sera la **réactivation de la maladie** (définie comme la progression de la maladie après arrêt du traitement) dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement. En effet, étant donnée l'absence de groupe contrôle, la possibilité de résolution ou de régression spontanée de la maladie interdit que la seule évaluation des patients à la fin de la période de traitement soit un critère formel d'efficacité du traitement.

Le critère de jugement secondaire sera le taux d'échec de la corticothérapie défini par la progression de la maladie pendant la phase de traitement.

Analyses statistiques

Mode de recrutement

Etant donnée la rareté de l'HL pulmonaire de l'adulte, il s'agit d'un protocole multicentrique international sous l'égide de l'Histiocyte Society et impliquant de nombreux pays.

Pour répondre au premier objectif de l'étude, un calcul d'effectif a été réalisé pour permettre d'estimer l'incidence des progressions pulmonaires au cours du suivi, avec une précision contrôlée de l'intervalle de confiance à 95%, en partant de l'hypothèse d'une incidence de progression de 20%. Pour la France, il faudrait inclure entre 10 et 15 patients par an sur une durée d'inclusion de 3 ans. Ainsi, il est prévu que soient inclus environ 40 patients dans l'étape initiale d'observation de l'étude.

Pour répondre au second objectif, un effectif a été calculé qui permet de tester l'hypothèse nulle d'inefficacité des corticoïdes (10% de réactivation) contre l'hypothèse alternative d'efficacité (30% de réactivation) en formulation bilatérale avec un risque de type I de 5% et une puissance de 99%. En supposant un taux de progression de la maladie de 20%, environ 10 malades seront inclus en France dans la phase de traitement corticoïde de l'étude (essai thérapeutique de Phase II).

Pour permettre ce recrutement, plusieurs centres sont impliqués dans l'étude (cf. liste jointe).

Durée de participation et durée d'étude

Il s'agit d'une étude avec bénéfice direct pour les patients. La durée maximale prévue de l'étude est de 3 ans pour les patients qui auront nécessité la mise en route d'un traitement corticoïde au bout de 24 mois de suivi (durée maximale de l'étape 1 dans l'étude). Une surveillance annuelle d'une durée supplémentaire de 3 ans, lorsqu'elle est possible, est fortement souhaitée.

La durée prévisionnelle maximale prévue de la recherche est de 6 ans : la durée d'inclusion est de 3 ans et le suivi des patients peut atteindre 3 ans pour certains.

Gestion des données

Un cahier de recueil des données sera fourni à chaque médecin investigateur à la fois pour l'inclusion initiale du patient et le suivi évolutif. Le recueil des données peut être réalisé par le médecin de recherche clinique de l'étude en charge du projet (**Dr Caroline Auvray**). La saisie des données sera effectuée par le DBIM de l'hôpital Saint-Louis (double saisie). Les données seront dans un 2^{ème} temps transmises de façon anonyme à l'Histiocyte Society.

Analyse statistique

L'analyse des données françaises sera réalisée par le DBIM de l'hôpital Saint-Louis (**Pr Sylvie Chevret**). L'analyse de l'ensemble des résultats de l'étude internationale sera réalisée par l'Histiocyte Society.

Etat d'avancement du protocole

L'étape 1 du protocole ne fait pas partie d'une Loi Huriet mais nécessite la signature d'un formulaire de consentement. Cette étape a débuté en mai 2006.

L'étape 2 a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) de l'hôpital Saint-Louis le 21 février 2006 et de l'AFSSAPS le 03 mars 2006. Le promoteur est l'AP-HP. Elle débutera dès que le premier patient éligible sera identifié.

Centres Français impliqués :

Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Louis, Paris, **Pr A. Tazi, coordonateur**
Service de Pneumologie, Hôpital Avicenne, Bobigny, **Pr D. Valeyre**
Service de Pneumologie, Hôpital Calmette, Lille, **Pr B. Wallaert**
Service de Pneumologie, Hôpital Louis Pradel, Lyon, **Pr JF. Cordier**
Service de Pneumologie, Hôpital Ponchaillou, Rennes, **Pr Ph. Delaval**
Service de Pneumologie, Hôpital Haut Levêque, Pessac, **Pr M. Tunon de Lara.**
Service de Pneumologie, Hôpital Charles Nicolle, Rouen, **Dr S. Dominique**
Service de Pneumologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, **Dr R. Chiron**

Pour tout renseignement pratique contacter :

Pr Abdellatif Tazi (coordonateur)

Service de Pneumologie

Hôpital Saint-Louis, Paris

Tél : 01 42 49 96 18

abdellatif.tazi@sls.aphp.fr

ou Dr Caroline Auvray (chef de projet)

Tél : 01 42 49 96 18

caroline.auvray@paris7.jussieu.fr