

# PROCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

---

2022

## ATTEINTE PULMONAIRE ASSOCIÉE À UN DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination du  
**Pr Jean-François MORNEX**

Centre de Référence  
des maladies pulmonaires rares

( OrphaLung )



# Sommaire

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Synthèse à destination du médecin traitant</b> .....	<b>4</b>
1.1 Dépistage, diagnostic et prise en charge	4
1.2 Contacts et liens utiles	5
<b>2. Introduction</b> .....	<b>7</b>
2.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	7
2.2 Méthode	8
<b>3. Diagnostic et évaluation initiale</b> .....	<b>8</b>
3.1 Objectifs	8
3.2 Professionnels impliqués	8
3.3 Présentation clinique	8
3.4 Indications du dépistage	9
3.5 Stratégie diagnostique	10
3.6 Évaluation de la sévérité et du pronostic	10
3.7 Annonce du diagnostic et information du malade	10
3.8 Conseil génétique	11
3.9 Autres situations génétiques	11
<b>4. Prise en charge thérapeutique</b> .....	<b>12</b>
4.1 Objectifs	12
4.2 Professionnels impliqués	12
4.3 Prise en charge thérapeutique	12
4.4 Information et modification du mode de vie	13
4.5 Recours aux associations de patients	14
<b>5. Suivi</b> .....	<b>14</b>
1.1 Objectifs	14
1.2 Professionnels impliqués	14
1.3 Rythme et contenu des consultations	14
1.4 Examens complémentaires	15
1.5 Perspectives	15
<b>6. Annexe 1. Liste des participants</b> .....	<b>16</b>
<b>7. Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients</b> .....	<b>18</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>21</b>

## Liste des abréviations

AAT	Alpha1-antitrypsine
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CO	Monoxyde de carbone
CRMR	Centre de référence maladies rares
CRP	Protéine C-réactive
CV	Capacité vitale
DAAT	Déficit en AAT
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
EFX	Epreuve cardio respiratoire d'effort
IMC	Indice de masse corporelle
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
TM6	Test de marche de 6 min
TVO	Trouble ventilatoire obstructif
VEMS	Volume expiratoire maximum seconde
VR	Volume résiduel

# 1. Synthèse à destination du médecin traitant

## 1.1 Dépistage, diagnostic et prise en charge

Le déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique autosomique récessive associée, le plus souvent, à l'état homozygote du variant Z (p.Glu366Lys, parfois désigné comme p.Glu342Lys) du gène *SERPINA1* (pour serine protéase inhibitor A1) qui code l'alpha1-antitrypsine (AAT), glycoprotéine plasmatique produite par le foie. Environ 10000 personnes en sont atteintes en France.

Les manifestations en sont :

1. Une diminution importante de la concentration sérique d'AAT (< 0,5 g/L ; N >1,1 g/L).
2. Un emphysème pulmonaire (dû à la diminution de la protection antiélastasique du poumon profond) se présentant, uniquement chez l'adulte, comme une BPCO avec des anomalies tomodynamométriques caractéristiques d'emphysème, parfois une histoire d'asthme ou des sibilants ou des dilatations des bronches. L'exposition à la fumée de cigarette en est le principal facteur de risque.
3. Une hépatopathie cirrhogène (due à la rétention de la protéine mal repliée) se présentant comme un ictère de l'enfant ou, chez l'adulte, comme une fibrose hépatique, avec alors un risque de cirrhose et de cancer du foie. L'obésité et l'alcool en sont des cofacteurs de risque.
4. Exceptionnellement une panniculite.

L'identification du DAAT reste insuffisante et tardive ; il doit être recherché, chez les malades présentant une BPCO/un emphysème pulmonaire (indépendamment de l'âge, du tabagisme et de la présentation clinique) ou une maladie chronique du foie. Le dépistage est effectué par un simple dosage sérique de l'AAT (en dehors d'un syndrome inflammatoire) complété en cas de diminution de la concentration par l'établissement du phénotype ou du génotype. L'objectif de ce dépistage est de conseiller aux malades et leur parentèle des mesures hygiéno-diététiques nécessaires, simples et efficaces.

Les hétérozygotes, porteurs d'une seule copie du variant Z, qu'ils soient *MZ* ou *SZ*, présentent :

1. Une diminution modérée de la concentration sérique d'AAT (entre 0,5 et 1,1 g/L)
2. Un risque accru d'emphysème uniquement en cas de tabagisme
3. Un risque accru d'hépatopathie cirrhogène uniquement en cas d'alcoolisme ou d'obésité

Les homozygotes *ZZ* et les hétérozygotes (porteurs d'une seule copie du variant Z) doivent :

1. S'abstenir de fumer
2. Modérer leur consommation d'alcool
3. Éviter le surpoids
4. Être adressés à un pneumologue
5. Être adressés à un hépatologue
6. Informer leur parentèle du risque génétique familial

Il n'y a pas, actuellement, de traitement de l'atteinte hépatique. La prise en charge de la BPCO/emphysème associée au DAAT est celle de la BPCO en général (réhabilitation,

vaccins, traitements inhalés, greffe pulmonaire, etc.) avec un intérêt majeur de l'arrêt du tabagisme.

Les perfusions d'AAT, médicament dérivé du plasma humain :

1. Sont le seul traitement spécifique du DAAT;
2. Ont montré leur efficacité sur la progression de l'emphysème (reflétée par le déclin de la densité pulmonaire) ;
3. Sont indiquées chez les malades de moins de 70 ans ne fumant pas ou plus présentant un DAAT, un emphysème et un TVO (VEMS entre 35 et 70 % de la théorique) après validation en RCP ;
4. Sont hebdomadaires, intraveineuses, réalisées au domicile du malade avec un médicament à délivrance hospitalière, dont les effets secondaires (essentiellement des céphalées) sont rares. La première injection est réalisée à l'hôpital.

Par ailleurs :

1. Parmi les nombreux variants du gène *SERPINA1*, certains comme M<sub>Malton</sub> ont des conséquences similaires à Z. D'autres comme S sont sans conséquence ;
2. Les manifestations hépatiques et pulmonaires du DAAT sont inconstantes ;
3. En l'absence de facteur de risque associé (tabac, alcool, obésité), l'espérance de vie d'un malade porteur d'un DAAT est normale ;
4. Il faut éviter la prescription de médicaments hépatotoxiques ;
5. Il faut s'assurer d'une protection respiratoire adéquat au travail ou dans les loisirs.

## 1.2 Contacts et liens utiles

- **Centres de référence des maladies pulmonaires rares (OrphaLung)**

Les praticiens des centres de référence et compétence des maladies pulmonaires rares ([annexe 2](#)) peuvent aider à la coordination de la prise en charge et assurer l'information des malades.

<http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr/>

- **Association de patients**

L'association ADAAT est une association nationale qui peut apporter une aide.

<https://www.alpha1-france.org/>

- **RespiFIL**

RespiFIL est depuis 2014 la filière de santé des maladies respiratoires rares. Elle est financée et pilotée par le Ministère des Solidarités et de la Santé.

Elle anime, coordonne et soutient les actions des Plans Nationaux Maladies Rares, à l'échelle nationale, dans les champs du parcours de soin, de la recherche, de la formation et l'information et vers l'Europe pour les centres de référence et de compétence OrphaLung, Pulmotension et RespiRare qui la constituent.

<https://www.respifil.fr/>

- **France Assos Santé**

L'organisation de référence pour représenter les malades et les usagers du système de santé, et défendre leurs intérêts.

<https://www.france-assos-sante.org/>

- **Vivre avec une maladie rare : infographie**

Cette infographie sur le parcours de santé et de vie est structurée autour de 10 grandes thématiques :

- être soigné à l'hôpital / en ville
- vivre avec son handicap
- poursuivre sa scolarité
- mener sa vie professionnelle
- connaître les établissements d'accueil et d'accompagnement
- se déplacer en transports
- évoluer au quotidien
- accompagner un malade comme aidant
- s'informer : où s'adresser ?

<http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org/>

## 2. Introduction

Découvert il y a plus de 50 ans, le déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique autosomique récessive associée, le plus souvent, à l'état homozygote du variant Z (p.Glu366Lys) du gène *SERPINA1* (pour Serine Protéase Inhibitor A1) qui code l'alpha1-antitrypsine (AAT), glycoprotéine plasmatique produite par le foie. D'autres variants, très rares, peuvent être responsables de DAAT. La conséquence est la diminution importante de la concentration sérique d'AAT. Cette protéine est le principal inhibiteur de protéases du plasma dans lequel sa concentration normale est supérieure à 1,1 g/L. Par son activité anti-protéasique, l'AAT contribue à protéger le poumon contre les enzymes protéolytiques dont la production est induite par la fumée de cigarette.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes du DAAT sont une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), plus précisément un emphysème et une hépatopathie cirrhogène. Le DAAT est une des maladies génétiques autosomiques récessives les plus fréquentes avec une prévalence similaire à celle de la mucoviscidose. À partir d'une modélisation de la fréquence allélique en Europe et de résultats britanniques récents, on peut estimer qu'il y aurait en France 10 000 homozygotes ZZ, 100 000 hétérozygotes SZ et 1 500 000 hétérozygotes MZ, et que le DAAT ZZ pourrait concerner 1 à 2 pour 1000 malades présentant une BPCO.

### 2.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un malade présentant une atteinte pulmonaire du DAAT. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des malades mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le malade auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le malade, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son malade. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un malade présentant une atteinte pulmonaire du DAAT. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

## 2.2 Méthode

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) ; il est basé sur les recommandations pour la pratique clinique ([Rev Mal Respir 2022 : 0761-8425\(22\)00233-9](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2022.07.001)). Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence OrphaLung (<http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr/>).

## 3. Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

L'identification du DAAT reste très insuffisante et le diagnostic de DAAT est posé de façon tardive, en moyenne plus de 5 ans après l'apparition des premiers symptômes respiratoires. Malgré sa rareté, il doit être recherché largement afin d'informer et conseiller le malade ainsi que sa parentèle.

### 3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale d'un malade présentant un DAAT est assurée par :

- Pneumologue ;
- Pneumologue spécialiste du DAAT (centres de référence ou de compétence pour les maladies pulmonaires rares, voir [annexe 2](#)) ;
- Hépatologue ;
- Biologiste expérimenté dans le diagnostic du DAAT ;
- Radiologue ;
- Spécialiste des EFR (pneumologue ou physiologiste) ;
- Eventuellement un généticien clinicien ou un conseiller en génétique.

### 3.3 Présentation clinique

Les manifestations respiratoires sont celles d'une BPCO, plus particulièrement un emphysème. L'expression clinique du DAAT est très variable en termes de pénétrance et de sévérité. Les symptômes respiratoires apparaissent à un âge variable : exceptionnels chez l'enfant et rares avant l'âge de 25 ans, ils s'expriment généralement à partir de 30 à 40 ans chez les fumeurs, et entre 50 et 60 ans chez les non-fumeurs. Les adultes ZZ non-fumeurs ne présentent pas d'emphysème avant la cinquantaine.

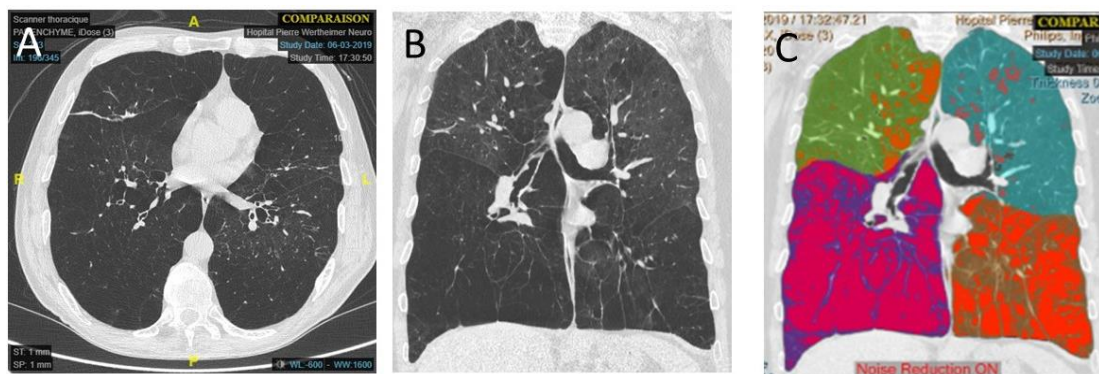
Les signes cliniques sont : une dyspnée, initialement à l'effort puis au repos, une toux chronique avec des épisodes d'exacerbation.

La spirométrie montre habituellement un trouble ventilatoire obstructif (TVO) avec par définition un rapport VEMS/CVF abaissé ; le VEMS est en règle mais non obligatoirement diminué. La mesure des volumes statiques par pléthysmographie montre généralement une distension avec une augmentation du volume résiduel. La diminution du transfert du CO est associée à la présence d'un emphysème.



Distension thoracique et hyperclarté sont visibles sur la radiographie thoracique mais c'est l'analyse qualitative (emphysème panlobulaire souvent prédominant aux bases) ou quantitative (diminution de la densité pulmonaire) du scanner thoracique (**Figure 1**) qui permet de faire le diagnostic d'emphysème.

La BPCO associée au DAAT ne présente pas de particularité par rapport à la BPCO du fumeur non déficitaire. Elle peut être associée à des symptômes ou des signes tomodensitométriques de bronchectasies. Environ un tiers des malades ayant un DAAT peut présenter des antécédents d'asthme dans l'enfance, des signes cliniques d'asthme, des sifflements ou une part de réversibilité du TVO.



**Figure 1** : scanner thoracique non injecté en fenêtre parenchymateuse d'un homme de 52 ans, tabagique à 20 paquets années, sévré depuis 15 ans, présentant un DAAT (0,24 g/L) homozygote ZZ et un emphysème sévère (VEMS/CVF : 29 %, VEMS : 17 % de la théorique, VR : 357 % de la théorique, KCO : 32 % de la théorique).

A : coupe sagittale, B : coupe frontale, C : coupe frontale, en rouge les voxels dont la densité est < -950 UH (adaptée de Mornex JF. Déficit en alpha1-antitrypsine. [Rev Mal Respir. 2022 : 0761-8425\(22\)00159-0](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2022.07.001)).

L'atteinte hépatique du DAAT est une fibrose hépatique pouvant évoluer vers une cirrhose avec un risque d'hépatocarcinome. Dix pourcent des enfants ZZ ont comme présentation de l'atteinte hépatique une cholestase néonatale, le plus souvent résolutive. Chez l'adulte, une fibrose hépatique est retrouvée par élastographie ou biopsie hépatique chez 10 % à 35 % des homozygotes ZZ avec maladie respiratoire. Les facteurs de risque d'atteinte hépatique sont l'obésité, le syndrome métabolique et le sexe masculin. Des recommandations pour la prise en charge de l'atteinte hépatique ont été récemment publiées par l'Association Française pour l'Étude du Foie (<https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>).

### 3.4 Indications du dépistage

Il est recommandé de rechercher un DAAT chez les malades présentant un emphysème et les malades présentant une BPCO indépendamment de l'âge, du tabagisme et de la présentation clinique. Il est proposé de rechercher un DAAT chez les parents, enfants, frères et sœurs d'une personne ayant un DAAT. Il est recommandé de rechercher un DAAT chez les malades présentant une maladie chronique du foie.

### 3.5 Stratégie diagnostique

Pour dépister un DAAT, il est recommandé de réaliser un dosage de la concentration sérique d'AAT à distance d'un syndrome inflammatoire. Il est recommandé de déterminer les variants du gène *SERPINA1* par isoélectrofocalisation (phénotypage) ou par PCR avec des amorces spécifiques de certains variants (génotypage), si la concentration sérique d'AAT est inférieure à 1,1 g/L. En cas de discordance entre dosage sérique et phénotypage ou génotypage, il est recommandé de réaliser un séquençage du gène *SERPINA1*.

Le dosage de l'AAT sérique est donc la première étape de la démarche diagnostique du DAAT. Les valeurs de référence sont comprises entre 0,9 et 2 g/L. Les concentrations observées varient selon le phénotype. La concentration de l'AAT circulante peut augmenter, parfois de façon importante au cours des syndromes inflammatoires et infectieux, de la grossesse, de la prise des contraceptifs oraux, et des cancers. Dans ces circonstances, elle pourrait devenir apparemment normale chez certains hétérozygotes *MZ*. Cependant, elle n'est jamais normalisée chez les homozygotes *ZZ*. Le dosage doit donc être effectué à distance des épisodes inflammatoires ou infectieux. Il n'est pas utile de l'associer systématiquement à un dosage de la CRP.

Le « phénotypage » par isoélectrofocalisation, permet de caractériser les variants les plus courants comme le variant M, les variants déficitaires les plus fréquents (S et Z) et certains variants plus rares (I, F, P). Il doit être réalisé par des opérateurs expérimentés car l'interprétation peut en être délicate ; les résultats sont exprimés sous la forme PiM par exemple (Pi pour *protease inhibitor*). Le « génotypage » par PCR permet la détection ciblée des variants S ou Z. Le séquençage du gène *SERPINA1* permet d'identifier précisément le génotype et de caractériser ainsi non seulement les variants fréquents, déficitaires ou non, mais aussi les variants plus rares. Le déploiement de la démarche de dépistage à large échelle est facilité par la possibilité en France de réaliser l'ensemble des examens précités sur goutte de sang capillaire séché

### 3.6 Évaluation de la sévérité et du pronostic

L'espérance de vie d'une personne homozygote *ZZ* sans atteinte respiratoire ni hépatique et sans facteur de risque de ces atteintes (tabagisme, consommation d'alcool, obésité) est normale. Au cours de la BPCO, le pronostic peut être approché par l'index de BODE (score composite de : l'indice de masse corporelle, le trouble ventilatoire obstructif, la dyspnée et la distance parcourue en 6 minutes) qui surestime toutefois la mortalité par rapport aux patients atteints de BPCO non déficitaires. Le pronostic de l'atteinte hépatique dépend de l'existence d'une cirrhose.

### 3.7 Annonce du diagnostic et information du malade

En France, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne (« génotypage » aussi bien que séquençage du gène *SERPINA1*) est soumis à une réglementation stricte ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles\\_de\\_bonne\\_pratique\\_en\\_genetique\\_constitutionnelle\\_a\\_des\\_fins\\_medicales.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles_de_bonne_pratique_en_genetique_constitutionnelle_a_des_fins_medicales.pdf)). Le décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 de l'article 16-10 du code civil fixe les conditions de prescription et de réalisation y compris le recueil par écrit du consentement éclairé de la personne après information de sa nature et de sa finalité par le prescripteur ou, par

délégation, un conseiller en génétique. S’y ajoute l’interdiction de réaliser ces examens chez des enfants mineurs asymptomatiques en l’absence de bénéfice immédiat (ce qui est le cas du DAAT). En cas d’examen de nature génétique (PCR ou séquençage), le rendu du résultat doit être fait par le médecin prescripteur ou un conseiller en génétique. Ce résultat doit être accompagné d’informations sur les risques pour la santé apportés par la situation génétique (résumés dans le **Tableau 1**).

**Tableau 1** : résumé du risque de maladie selon le génotype et les principaux facteurs de risque (adapté de Mornex JF. Déficit en alpha1-antitrypsine. [Rev Mal Respir. 2022 ; 0761-8425\(22\)00159-0](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2022.07.001)).

	risque pulmonaire		risque hépatique	
	non-fumeur	fumeur	non buveur et non obèse	buveur ou obèse
<i>MM</i>	« normal »	+	« normal »	+
<i>MZ/SZ</i>	« normal »	++	« normal »	++
<i>ZZ</i>	++	+++	++	+++

### 3.8 Conseil génétique

La transmission des anomalies génétiques du DAAT est autosomique récessive : les parents et les enfants d’un sujet homozygote sont au minimum hétérozygote, les frères et les sœurs ont un risque de 25 % d’être homozygotes aussi et un risque de 50 % d’être hétérozygotes.

### 3.9 Autres situations génétiques

Le variant M1, le plus fréquent dans toutes les populations, est associé à une concentration normale d’AAT et à l’absence d’augmentation du risque de maladie pulmonaire ou hépatique. Il en est de même des variants M2, M3 et M4. Le variant S est plus fréquent que le variant Z. Les homozygotes SS et hétérozygotes MS ne sont pas exposés à un risque accru d’emphysème pulmonaire ni de maladie hépatique. Chez les hétérozygotes SZ, la concentration d’AAT est nettement abaissée. Le risque de BPCO et d’emphysème des hétérozygotes MZ et SZ est augmenté mais essentiellement chez les fumeurs. De même leur risque hépatique dépend de la consommation d’alcool et de l’obésité. Le variant M<sub>Malton</sub> entraîne de façon similaire au variant Z un mauvais repliement de la protéine et sa rétention intra-hépatocytaire. Très rares, les variants Null (Q0) sont caractérisés par l’absence totale de production hépatocytaire d’AAT et sont associés à un haut risque de maladie pulmonaire, sans atteinte hépatique.

## 4. Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

La prise en charge pneumologique a trois objectifs :

1. soigner la BPCO (selon les recommandations en vigueur, par le pneumologue référent et le médecin traitant)
2. prévenir la progression de l'emphysème d'autre part (sur avis du pneumologue spécialiste du DAAT après avis de RCP)
3. surveiller la progression de l'atteinte hépatique

En général le malade relève de l'ALD 14 « Insuffisance respiratoire chronique grave de l'adulte secondaire à une bronchopneumopathie chronique obstructive », plus rarement de l'ALD 17 « Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé ».

### 4.2 Professionnels impliqués

Les professionnels qui peuvent être impliqués sont :

- Médecin généraliste ;
- Pneumologue ;
- Pneumologue spécialiste du DAAT (centres de référence et/ou de compétence pour les maladies pulmonaires rares, voir [annexe 2](#)) ;
- Hépatologue ;
- Kinésithérapeute ;
- Psychologue ;
- Tabacologue ;
- Pharmacien hospitalier ;
- Centre de réhabilitation respiratoire.

### 4.3 Prise en charge thérapeutique

La BPCO associée au DAAT doit être prise en charge comme toute BPCO (<https://splf.fr/recommandations-pour-la-pratique-clinique-splf-prise-en-charge-de-la-bpco-2/>) : arrêt du tabagisme, vaccinations, traitements inhalés, traitement des exacerbations, maintien de l'état nutritionnel, réhabilitation. Cependant il y a peu d'études concernant ces différentes approches au cours du DAAT. L'arrêt du tabac est très important car, d'une part le VEMS des fumeurs est plus bas et son déclin plus rapide, d'autre part, l'évolution fonctionnelle respiratoire des ex-fumeurs est la même que celle des non-fumeurs ; le déclin du VEMS étant en partie lié à la durée de l'arrêt du tabac. L'importance de l'emphysème fait discuter les techniques de réduction pulmonaire qui semblent aussi efficaces qu'en l'absence de déficit. L'importance de la dyspnée d'effort peut faire discuter une transplantation pulmonaire dont les résultats ne sont pas différents des autres indications de greffe, améliorant la survie et la qualité de vie. Le moment de la greffe est délicat car à score BODE similaire (principal critère d'indication de greffe), la survie des malades ayant un DAAT est meilleure que celle des malades ayant une BPCO sans DAAT détecté.

En l'absence d'inhibiteur synthétique de l'élastase, la restauration d'une protection anti élastasique par perfusion d'AAT plasmatique humaine est aujourd'hui le seul traitement spécifique de la maladie. Elle permet d'augmenter la concentration sérique d'AAT et l'activité antiélastasique alvéolaire. Son efficacité a été montrée dans un essai randomisé en double aveugle où la diminution de la densité pulmonaire évaluée par tomодensitométrie est moins importante dans le bras recevant un traitement substitutif comparé au bras placebo avec une probable prolongation de la survie. Dans une étude rétrospective de cohorte, la mortalité des malades substitués est moindre que celle des malades qui ne le sont pas. La comparaison rétrospective de cohortes de malades américains substitués et de malades britanniques non substitués suggère une prolongation de la survie des malades traités. Cependant, ni la dyspnée d'effort, ni la qualité de vie ne sont modifiées et il n'a pas été montré d'effet sur les exacerbations.

Trois médicaments dérivés du sang sont disponibles en France : Alfalastin® (LFB Biomédicaments), Respreeza® (CSL Behring) et Prolastin® (Grifols) préconisée dans l'AMM. La posologie en est de 60 mg/kg chaque semaine en perfusion intraveineuse. L'indication concerne les malades de moins de 70 ans, non-fumeurs ou ne fumant plus, présentant un emphysème associé à DAAT ZZ et un VEMS entre 35 % et 70 % de la valeur théorique. L'indication doit être validée en RCP dédiée. Concernant le risque infectieux inhérent aux médicaments dérivés du sang, une information du malade conformément à la circulaire DGS/SB n°98/231 du 9 avril 1998 doit être délivrée. et la traçabilité sanitaire des lots administrés doit être réalisée de manière rigoureuse. Ces médicaments ne sont disponibles y compris pour un usage ambulatoire, que dans les pharmacies hospitalières par le biais de la rétrocession.

Hormis la transplantation, il n'y a pas de traitement spécifique de l'atteinte hépatique. La prise en charge est basée sur une surveillance régulière et adaptée, afin de déceler dès que possible les signes de fibrose hépatique et de traiter leurs conséquences. La surveillance vise également à détecter de façon précoce la survenue d'un hépatocarcinome.

#### **4.4 Information et modification du mode de vie**

Le porteur (propositus ou apparenté) du variant Z à l'état homozygote ou hétérozygote doit être informé de la nécessité de ne pas fumer, de ne pas boire d'alcool et d'éviter le surpoids. En ce qui concerne le tabac, l'efficacité d'une telle recommandation varie : dans la cohorte suédoise de personnes ZZ ou SZ dépistées à la naissance, alors que 32 % de la population contrôle fumait, seulement 21 % des porteurs de ces variants fumaient ou avaient fumé. Cependant, si la connaissance du fait d'être homozygote ZZ semble être associée à un moindre tabagisme, la connaissance d'être hétérozygote pour le variant Z ne l'est pas. Il est aussi recommandé aux homozygotes et aux hétérozygotes Z de s'assurer de la qualité des dispositifs de protection respiratoire en cas d'exposition professionnelle à des gaz, irritants, ou produits toxiques inhalés. L'exposition professionnelle aux vapeurs, fumées ou gaz est un facteur de risque d'emphysème et de progression du TVO chez les malades présentant un DAAT, comme chez les hétérozygotes fumeurs. Mais, dans l'état actuel des connaissances, aucun conseil pratique concernant le choix de l'activité professionnelle ne peut toutefois être donné. Il en est de même à propos de la pollution atmosphérique (quoiqu'elle soit associée au déclin du VEMS et du coefficient de transfert du CO) et pour la pollution domestique.

Le porteur (propositus ou apparenté) du variant Z à l'état homozygote ou hétérozygote doit, conformément à l'article L1131-1-2 du code de la santé publique, informer sa parentèle (parents, enfants, petits-enfants, fratrie) de l'existence d'une prédisposition génétique aux maladies respiratoires et hépatiques, de la possibilité de bénéficier d'une consultation de génétique et/ou d'un dépistage génétique/médical, et de la nécessité de ne pas fumer, de ne pas boire d'alcool et de contrôler son poids. Il s'agit là de recommandations de prévention similaires aux recommandations générales de santé publique.

## 4.5 Recours aux associations de patients

Fondée en 2007, d'intérêt général et d'envergure nationale, ADAAT Alpha1-France est une association française, qui a été fondée en 2007 et vise à mieux faire connaître la maladie et à apporter aux malades et à leur famille des informations concernant la maladie et les traitements disponibles. Elle met en place des campagnes d'information à destination des personnels de santé afin d'améliorer la connaissance de cette maladie et de favoriser le dépistage. Elle soutient les programmes de recherche en France sur le déficit en alpha1-antitrypsine <https://www.alpha1-france.org/>. Des associations similaires existent en Belgique (<https://alpha1plus.be/fr/>), en Suisse ([www.alpha-1.ch](http://www.alpha-1.ch)) et au Canada (<https://alpha1canada.ca/>).

## 5. Suivi

### 1.1 Objectifs

Les objectifs du suivi sont :

- Evaluer l'indication du traitement substitutif au début de la prise en charge puis au cours du temps ;
- En raison de la dyspnée inhérente à l'emphysème, juger de la proposition de : réhabilitation respiratoire, technique de réduction de volume pulmonaire ou transplantation pulmonaire ;
- Evaluer la présence et l'importance de fibrose, stéatose et cirrhose hépatiques, et détecter un cancer du foie.

### 1.2 Professionnels impliqués

- Médecin généraliste ;
- Pneumologue ;
- Pneumologue spécialiste du DAAT (centres de référence et/ou de compétence pour les maladies pulmonaires rares, voir [annexe 2](#)) ;
- Hépatologue ;
- Spécialiste des EFR (pneumologue ou physiologiste).

### 1.3 Rythme et contenu des consultations

Il est recommandé de réaliser chez les adultes homozygotes ZZ et les adultes hétérozygotes MZ ou SZ fumeurs ou ex-fumeurs un bilan initial associant une spirométrie, une mesure du transfert du monoxyde de carbone et un scanner thoracique à la recherche d'un emphysème.

En cas de BPCO, le rythme et le contenu des consultations est celui de toute BPCO : <https://splf.fr/recommandations-pour-la-pratique-clinique-splf-prise-en-charge-de-la-bpco-2/>. En l'absence d'anomalie lors de l'évaluation initiale, le rythme de surveillance dépendra des facteurs de risque. Il conviendra d'utiliser le scanner thoracique parcimonieusement.

Il est recommandé aux homozygotes et aux hétérozygotes Z de prendre un avis spécialisé visant à détecter une maladie hépatique. En cas d'atteinte hépatique, le rythme et le contenu des consultations est résumé dans les recommandations de l'AFEF : <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf> et dépend des facteurs de risque, en particulier le poids et la consommation d'alcool.

## 1.4 Examens complémentaires

- EFR : spirométrie pour apprécier le TVO ; pléthysmographie pour apprécier la distension thoracique (augmentation du VR), mesure du transfert du CO pour apprécier la destruction pulmonaire
- TM6 pour évaluer la dyspnée
- EFX pour guider la réhabilitation respiratoire
- Fibroscan pour évaluer la fibrose et la stéatose hépatique
- Scanner thoracique : diagnostic qualitatif et quantitatif de l'emphysème
- Echographie hépatique pour détecter une cirrhose ou un hépatocarcinome

## 1.5 Perspectives

Une meilleure connaissance des liens entre génotypes et autres maladies (thromboembolique veineuse ou biliaire par exemple) permettra de mieux informer les malades.

Des médicaments agissant sur les mécanismes de rétention intra-hépatique permettront d'augmenter la concentration sérique d'AAT ou de prévenir la pathologie hépatique, ARN interférents par exemple.

## 6. Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Jean-François MORNEX du centre de référence des maladies pulmonaires rares (OrphaLung) sous la direction du Pr Vincent COTTIN (coordonnateur du CRMR), avec l'aide de Malika BALDUYCK, Antoine CUVELIER et Hervé MAL.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Malika BALDUYCK, biologiste, Lille
- Marion BOUCHECAREILH, chargée de recherche, Bordeaux
- Vincent COTTIN, pneumologue, Lyon
- Antoine CUVELIER, pneumologue, Rouen
- Ralph EPAUD, pneumopédiatre, Créteil
- Mallorie KERJOUAN, pneumologue, Rennes
- Olivier LE ROUZIC, pneumologue, Lille
- Hervé MAL, Pneumologue, Paris
- Jean-François MORNEX, pneumologue, Lyon
- Christophe PISON, pneumologue, Grenoble
- Laurent PLANTIER, pneumologue, Tours
- Marie-Christine PUJAZON, pneumologue, Toulouse
- Martine REYNAUD-GAUBERT, pneumologue, Marseille
- Annick TOUTAIN, généticienne, Tours
- Marie-Capucine WILLEMIN, pneumologue, Angers
- Maeva ZYSMAN, pneumologue, Bordeaux

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Olivier BRUN, pneumologue, Perpignan
- Marion CAMPANA, pneumologue, Orléans
- François CHABOT, pneumologue, Nancy
- Valérie CHAMOUARD, pharmacienne, Lyon
- Magali DECHOMET, biologiste, Lyon
- Jean FAUVE, médecin généraliste, Bollène
- Barbara GIRERD, conseillère en génétique, Paris
- Claudine GNAKAMENE, pneumologue, Montélimar
- Sandrine LEFRANÇOIS, présidente de l'association ADAAT Alpha1-France
- Jean-Noel LOMBARD, pneumologue, Dijon
- Bernard MAITRE, pneumologue, Créteil
- Christine MAYNIÉ-FRANÇOIS, médecin généraliste, Lyon
- Alexandre MOERMAN, médecin généraliste, Lille
- Audrey PAYANCÉ, hépatologue, Paris
- Philippe REIX, pneumopédiatre, Lyon
- Marie-Pierre REVEL, radiologue, Paris
- Matthieu SCHUERS, médecin généraliste, Neufchâtel en Bray



- Philippe TERRIOUX, pneumologue, Meaux
- Delphine THERON, infirmière, Isneauville
- Frank WILLERSINN, président de l'association belge de patients

### **Remerciements**

Nous remercions Céline LUSTREMANT (RespiFIL) pour l'aide à la réalisation de ce PNDS.

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

## 7. Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du malade sont multidisciplinaires, et doivent être effectués au sein des centres de référence (coordonnateur, constitutifs) ou de compétence régionaux ou d'une structure hospitalière ayant une expérience et disposant d'une discussion multidisciplinaire dédiée.

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
<b>Centre de référence coordonnateur</b>	<b>Hospices Civils de Lyon (HCL)</b> Hôpital Louis Pradel (Bâtiment A4) 28 avenue du Doyen Lépine 69677 LYON Cedex	Pr Vincent COTTIN	04 27 85 77 00
<b>Centres de référence constitutifs</b>	<b>Bobigny (AP-HP)</b> Hôpital Avicenne 125 rue de Stalingrad 93000 BOBIGNY	Pr Hilario NUNES	01 48 95 51 29
	<b>Dijon</b> Hôpital François Mitterrand CHU Dijon-Bourgogne 14 rue Gaffarel 21079 DIJON	Pr Philippe BONNIAUD	03 20 44 59 48
	<b>Lille</b> Institut Cœur-Poumon Bd du Professeur Jules Leclercq 59037 LILLE	Pr Cécile CHENIVESSE	03 20 44 59 48
	<b>Paris (AP-HP)</b> <b>Hôpital Bichat – Claude Bernard</b> 46 rue Henri Huchard 75018 PARIS	Pr Bruno CRESTANI	01 40 25 68 00
	<b>Hôpital Pitié – Salpêtrière</b> (Syndrome d'Ondine de l'Adulte) 47-83 boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS cedex 13	Pr Christian STRAUS	01 42 17 85 78
<b>Hôpital Tenon</b> 4 rue de la Chine 75970 PARIS Cedex	Pr Jacques CADRANEL	01 56 01 61 47	
<b>Centres de compétence</b>	<b>Besançon</b> Hôpital Jean-Minjoz 3 boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON Cedex	Dr Anne GONDOUIN	03 81 66 88 02
	<b>Bordeaux</b> Hôpital du Haut Levêque 1 avenue Magellan 33604 PESSAC Cedex	Dr Elodie BLANCHARD	05 57 65 63 38
	<b>Caen</b> Hôpital Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN Cedex 5	Pr Emmanuel BERGOT	02 31 06 46 77
	<b>Grenoble</b> Hôpital Michallon – Site Nord Boulevard de la Chantourne 38043 LA TRONCHE Cedex 9	Dr Sébastien QUETANT	04 76 76 54 67

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
<b>Centres de compétence</b>	<b>Le Kremlin-Bicêtre</b> Hôpital Bicêtre (AP-HP) 78, rue du Général Leclerc 94275 LE KREMLIN BICETRE	Pr David MONTANI	01 45 21 79 76
	<b>Marseille</b> Hôpital Nord (AP-HM) Chemin des Bourelly 13915 MARSEILLE Cedex 20	Pr Martine REYNAUD- GAUBERT	04 91 96 61 45 /46 /47
	<b>Montpellier</b> Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 5	Pr Arnaud BOURDIN	04 67 33 60 91
	<b>Nancy</b> Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY	Dr Emmanuel GOMEZ	03 83 15 40 21
	<b>Nice</b> Hôpital Pasteur 30 voie Romaine 06001 NICE Cedex 1	Pr Charles-Hugo MARQUETTE	04 92 03 88 83
	<b>Paris (AP-HP)</b> Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) 20 Rue Leblanc 75015 PARIS	Pr Olivier SANCHEZ	01 56 09 20 00
	<b>Reims</b> Hôpital Maison Blanche 45 rue Cognacq-Jay 51092 REIMS Cedex	Pr François LEBARGY	03 26 78 76 14
	<b>Rennes</b> Hôpital Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Cedex 09	Pr Stéphane JOUNEAU	02 99 28 24 78
	<b>Rouen</b> Hôpital Charles Nicolle 1 rue Germont 76031 ROUEN Cedex	Dr Mathieu SALAUN	02 32 88 82 47
	<b>Strasbourg</b> Nouvel Hôpital civil 1 place de l'hôpital – BP 426 67091 STRASBOURG Cedex	Dr Sandrine HIRSCHI	03 69 55 06 46
	<b>Toulouse</b> Hôpital Larrey 24 chemin de Pouvoirville TSA 30030 31059 TOULOUSE Cedex 9	Dr Grégoire PREVOT	05 67 77 17 09
	<b>Tours</b> Hôpital Bretonneau 2 boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9	Pr Sylvain MARCHAND-ADAM	02 47 47 37 87

## Associations de patients

	Association ADAAT Alpha1-France <a href="https://www.alpha1-france.org/">https://www.alpha1-france.org/</a>
	Alliance maladies rares <a href="http://www.alliance-maladies-rares.org/">http://www.alliance-maladies-rares.org/</a>
	Maladies rares info services <a href="http://www.maladiesraresinfo.org/">http://www.maladiesraresinfo.org/</a>
	Alliance européenne non gouvernementale d'associations de malades <a href="https://www.eurordis.org/fr">https://www.eurordis.org/fr</a>

**Vivre avec une maladie rare** (<http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org>) : cette infographie sur le parcours de santé et de vie est structurée autour de 10 grandes thématiques :

- Être soigné à l'hôpital / en ville
- Vivre avec son handicap
- Poursuivre sa scolarité
- Mener sa vie professionnelle
- Connaître les établissements d'accueil et d'accompagnement
- Se déplacer en transports
- Évoluer au quotidien
- Accompagner un malade comme aidant
- S'informer : où s'adresser ?

## Liens utiles pour les professionnels de santé et les patients

	Centre de référence des maladies pulmonaires rares <a href="http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr">www.maladies-pulmonaires-rares.fr</a>
	Filière de santé des maladies respiratoires rares <a href="https://respifil.fr/">https://respifil.fr/</a>
	Portail Européen d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins en accès libre <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a> <a href="#">Document d'information sur la FPI</a>

## Références bibliographiques

1. Mornex JF. Le déficit en alpha 1-antitrypsine. *Rev Mal Respir.* 2022 : 0761-8425(22)00159-0.
2. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med.* 2020 ; 382(15):1443-55.
3. Fawcett KA, Song K, Qian G, Farmaki AE, Packer R, John C, et al. Pleiotropic associations of heterozygosity for the SERPINA1 Z allele in the UK Biobank. *ERJ Open Res.* 2021 ;7(2) : 00049-2021.
4. Miravittles M, Herepath M, Priyendu A, Sharma S, Vilchez T, Vit O, et al. Disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: systematic and structured literature reviews. *Eur Respir Rev.* 2022 ; 31(163).
5. Mornex JF, Balduyck M, Bouchecareilh M, Cuvelier A, Epaud R, Kerjouan M, et al. Atteinte pulmonaire du déficit en alpha-1 antitrypsine. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge. *Rev Mal Respir.* 2022 : 0761-8425(22)00233-9.
6. Edgar RG, Patel M, Bayliss S, Crossley D, Sapey E, Turner AM. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency : a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 ; 12 :1295-308.
7. Zysman M, Baptista BR, Soumagne T, da Silva VM, Martin C, de Menonville CT, et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable. Position de la SPLF Actualisation 2021. *Rev Mal Respir* 2021 ; 38(5):539-61.
8. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 ;386(9991) : 360-8.
9. Remih K, Amzou S, Strnad P. Alpha1-antitrypsin deficiency: New therapies on the horizon. *Curr Opin Pharmacol.* 2021 ; 59 :149-56.
10. Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, Griffiths W, Trautwein C, Loomba R, et al. Fazirsiran for liver disease associated with alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med.* 2022; 387(6):514-24.