

# SYNTHÈSE À DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

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>
<b>2 Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients .....</b>	<b>6</b>
Associations de patients	8
Liens utiles pour les professionnels de santé et les patients	9
<b>3 Liste des participants .....</b>	<b>10</b>

## Liste des abréviations

AAT	Alpha1-antitrypsine
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CRMR	Centre de référence maladies rares
DAAT	Déficit en AAT
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
TVO	Trouble ventilatoire obstructif
VEMS	Volume expiratoire maximum seconde
VR	Volume résiduel

# 1 Synthèse à destination du médecin traitant

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 bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec des anomalies tomodensitométriques 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.

## 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.

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
<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 Mitterand 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

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
<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 JOUINEAU	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

	<p>Association Fibroses Pulmonaires France (AFPP)</p> <p><a href="https://fpi-asso.com/">https://fpi-asso.com/</a></p>
	<p>Genespoir (albinisme)</p> <p><a href="http://www.genespoir.fr">www.genespoir.fr</a></p>
	<p>Telomero Asso</p> <p><a href="https://www.telomero-asso.fr/">https://www.telomero-asso.fr/</a></p>
	<p>Association Française des Pneumopathies Interstitielles de l'Enfant (AFPIE)</p> <p><a href="http://www.pneumopathie-interstitielle.fr/">http://www.pneumopathie-interstitielle.fr/</a></p>
<p>ensemble pour Pedro</p>	<p>Ensemble pour pedro</p> <p><a href="http://ensemblepourpedro.simplesite.com/">http://ensemblepourpedro.simplesite.com/</a></p>
	<p>Alliance maladies rares</p> <p><a href="http://www.alliance-maladies-rares.org/">http://www.alliance-maladies-rares.org/</a></p>
	<p>Maladies rares info services</p> <p><a href="http://www.maladiesraresinfo.org/">http://www.maladiesraresinfo.org/</a></p>
	<p>Alliance européenne non gouvernementale d'associations de malades</p> <p><a href="https://www.eurordis.org/fr">https://www.eurordis.org/fr</a></p>

**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

 <p><b>OrphaLung</b> Centre de Référence Maladies Pulmonaires Rares</p>	Centre de référence des maladies pulmonaires rares <a href="http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr">www.maladies-pulmonaires-rares.fr</a>
 <p><b>RespiFIL</b> Filière Maladies Respiratoires Rares</p>	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>

### 3 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.