

Sous l'égide de la Société de Pneumologie
de Langue Française (SPLF)

Atteinte pulmonaire du déficit en α -1 antitrypsine. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge**

Coordination : Jean-François Mornex^{a,b,*}

J.-F. Mornex^{a,b,*}, M. Balduyck^c, M. Bouchecareilh^d, A. Cuvelier^{e,f}, R. Epaud^g, M. Kerjouan^h,
O. Le Rouzic^{i,j}, C. Pison^{kl}, L. Plantier^{m,n}, M.-C. Pujazon^o, M. Reynaud-Gaubert^{p,q},
A. Toutain^{r,s}, B. Trumbic^t, M.-C. Willemin^u, M. Zysman^{v,w}, O. Brun^x, M. Campana^y, F. Chabot^{z,aa},
V. Chamouard^{ab}, M. Dechomet^{bc}, J. Fauve^{ad}, B. Giererd^{ae,af,ag}, C. Gnakamene^{ah}, S. Lefrançois^{ai},
J.-N. Lombard^{aj}, B. Maitre^{ak,al}, C. Maynié-François^{am,an}, A. Moerman^{ao,ap}, A. Payance^{aq,ar},
P. Reix^{as,at}, D. Revel^{au,av}, M.-P. Revel^{aw,ax}, M. Schuers^{ay,az}, P. Terrioux^{ba}, D. Theron^{bb},
F. Willersinn^{bc}, V. Cottin^{bd}, H. Mal^{bd,ne}



* UM754, université Lyon 1, 50 avenue Tony-Garnier, 69007 Lyon, France. ^a Université de Lyon, université Lyon 1, INRAE, EPHE, UMR754, IVPC, 69007 Lyon, France. ^b Centre de référence coordonnateur des maladies pulmonaires rares, hospices civils de Lyon, hôpital Louis-Pradel, service de pneumologie, 69500 Bron, France. ^c CHU de Lille, centre de biologie pathologie, laboratoire de biochimie et biologie moléculaire HMNO, faculté de pharmacie, EA 7364 RADEME, université de Lille, service de biochimie et biologie moléculaire, Lille, France. ^d Université de Bordeaux, CNRS, Inserm U1053 BaRITon, Bordeaux, France. ^e Service de pneumologie, oncologie thoracique et soins intensifs respiratoires, CHU de Rouen, Rouen, France. ^f Groupe de recherche sur le handicap ventilatoire et neurologique (GRHVN), université Normandie Rouen, Rouen, France. ^g Centre de références des maladies respiratoires rares, site de Créteil, Créteil, France. ^h Service de pneumologie, CHU Pontchaillou, Rennes, France. ⁱ CHU Lille, service de pneumologie et immuno-allergologie, Lille, France. ^j Université de Lille, CNRS, Inserm, institut Pasteur de Lille, U1019, UMR 9017, CILIL, OpInFIELD team, Lille, France. ^k Service de pneumologie physiologie, pôle thorax et vaisseaux, CHU de Grenoble, Grenoble, France. ^l Université Grenoble Alpes, Saint-Martin-d'Hères, France. ^m Service de pneumologie et explorations fonctionnelles respiratoires, CHRU de Tours, Tours, France. ⁿ Université de Tours, CEPR, Inserm UMR1100, Tours, France. ^o Service de pneumologie et allergologie, pôle clinique des voies respiratoires, hôpital Larrey, Toulouse, France. ^p Service de pneumologie, centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, AP-HM, CHU Nord, Marseille, France. ^q Aix-Marseille université, IHU-Méditerranée infection, Marseille, France. ^r Service de génétique, CHU de Tours, Tours, France. ^s UMR 1253, iBrain, université de Tours, Inserm, Tours, France. ^t Cap Evidence, Paris, France. ^u Service de pneumologie et oncologie thoracique, CHU d'Angers, hôpital Larrey, Angers, France. ^v Service de pneumologie, CHU Haut-Lévêque, Bordeaux, France. ^w Université de Bordeaux, centre de recherche cardiothoracique, Inserm U1045, CIC 1401, Pessac, France. ^x Centre de pneumologie et d'allergologie respiratoire, Perpignan, France. ^y Service de pneumologie, CHR d'Orléans, Orléans, France. ^z Département de pneumologie, CHRU de Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France. ^{aa} Inserm U1116, université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France. ^{ab} Service pharmaceutique, hôpital cardiologique, GHE, HCL, Bron, France. ^{ac} Service d'immunologie biologique, centre de biologie sud, centre hospitalier Lyon Sud, HCL, Pierre-Bénite, France. ^{ad} Cabinet médical, Bollène, France. ^{ae} Université Paris-Saclay, faculté de médecine, Le Kremlin-Bicêtre, France. ^{af} AP-HP, centre de référence de l'hypertension pulmonaire, service de pneumologie et soins intensifs respiratoires, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France. ^{ag} Inserm UMRS 999, hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France. ^{ah} Service de pneumologie, CH de Montélimar, GH Portes de Provence, Montélimar, France. ^{ai} Association ADAAT Alpha1-France, Albiàs, France. ^{aj} Cabinet de pneumologie, Dijon, France. ^{ak} Service de pneumologie, centre hospitalier intercommunal, Créteil, France. ^{al} Inserm U952, UFR de santé, université Paris-Est Créteil, Créteil, France. ^{am} Université de Lyon, collège universitaire de médecine générale, Lyon, France. ^{an} Université Claude-Bernard Lyon 1, laboratoire de biométrie et biologie évolutive, UMR5558, Villeurbanne, France. ^{ao} CHRU de Lille, hôpital Jeanne-de-Flandre, Lille, France. ^{ap} Cabinet de médecine générale, Lille, France. ^{aq} Service d'hépatologie, CHU Beaujon, AP-HP, Clichy, France. ^{ar} Filière de santé maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant (FilFoie), CHU Saint-Antoine, Paris, France. ^{as} Service de pneumologie pédiatrique, allergologie, mucoviscidose, hôpital Femme-Mère-Enfant, HCL, Bron, France. ^{at} UMR 5558 CNRS équipe EMET, université Claude-Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France. ^{au} Université Claude-Bernard Lyon 1, Lyon, France. ^{av} Hospices civils de Lyon, Lyon, France. ^{aw} Université Paris Descartes, Paris, France. ^{ax} Service de radiologie, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France. ^{ay} Université de Rouen Normandie, département de médecine générale, Rouen, France. ^{az} Sorbonne université, LIMICS U1142, Paris, France. ^{ba} Cabinet de pneumologie, Meaux, France. ^{bb} Astén santé, Isneauville, France. ^{bc} Alpha-1 Plus, Bruxelles, Belgique. ^{bd} Service de pneumologie B, hôpital Bichat-Claude-Bernard, AP-HP, Paris, France. ^{be} Inserm U1152, université Paris Diderot, site Xavier Bichat, Paris, France.

** J.-F. Mornex, M. Balduyck, M. Bouche-careilh, *et al.* Atteinte pulmonaire du déficit en alpha-1 antitrypsine. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge. Version longue. Rev Mal Respir 2022;39:633-656.

L'α1-antitrypsine (AAT)

- Glycoprotéine plasmatique d'origine hépatique
- Principal inhibiteur de l'élastase des neutrophiles
- Plus de 600 variants du gène *SERPINA1* dont :

Variant	Fréquence	Protéine	ADN	rs	Rétention dans le RER
M	usuel				
S	peu fréquent	p.Glu288Val	c.863A>T	17580	modérée
Z	rare	p.Glu366Lys	c.1096G>A	28929474	très importante
M_{Malton}	très rare	p.Phe76del	c.226_228delTTC	775982338	idem Z
QQ ou Null	exceptionnel	absente		plusieurs différents	

Tableau 1. Nomenclature des principaux variants du gène *SERPINA1*, rencontrés en France.
RS pour reference SNP cluster ID ou numéro d'identification d'un polymorphisme nucléotidique ;
RER pour reticulum endoplasmique rugueux.

RECOMMANDATION 1

Toutes les recommandations concernant les homozygotes ou hétérozygotes Z s'appliquent aux homozygotes ou hétérozygotes M_{Malton} .

Le déficit en α 1-antitrypsine

Maladie autosomique récessive due à la présence à l'état homozygote du variant Z du gène *SERPINA1*

Les manifestations sont :

- Déficit sévère (<0,5 g/l, N > 1,1 g/l)
- BPCO (emphysème)
- Hépatopathie cirrhogène (fibrose hépatique)
- Panniculite très rarement

Génotype	Risque pour le foie	Risque pour le poumon
MM	usuel	usuel
MS	usuel	usuel
SS	usuel	usuel
MZ	augmenté	augmenté
MM _{Malton}	augmenté	augmenté
SZ	augmenté	augmenté
ZZ	très élevé	très élevé
M _{Malton} M _{Malton}	très élevé	très élevé
QOZ	augmenté	très élevé
QOQO	usuel	très élevé

Tableau 2. Résumé des risques de maladie selon l'organe et le génotype (y compris des génotypes exceptionnels mais détectables en France). Un risque usuel est celui de la population générale. Les facteurs de risque pour le foie sont l'obésité et la consommation d'alcool, pour le poumon, le tabagisme. Risque augmenté : à facteur de risque égal une maladie hépatique ou pulmonaire se développera plus tôt et de façon plus importante. Risque très élevé : maladie hépatique ou pulmonaire possible même en l'absence de facteur de risque.

Diagnostic du déficit en α 1-antitrypsine

> RECOMMANDATION 2

Pour rechercher un DAAT, il est recommandé de réaliser en premier lieu un dosage de la concentration sérique d'AAT.

> RECOMMANDATION 3

Il est recommandé de réaliser le dosage d'AAT à distance d'un syndrome inflammatoire.

> RECOMMANDATION 4

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.

> RECOMMANDATION 5

En cas de discordance entre dosage sérique et phénotypage ou génotypage, il est recommandé de réaliser un séquençage du gène *SERPINA1*.

IEF	PCR	g/l	Séquençage	Génotype
PiM	non S, non Z	> 1,1		MM
PiMS	S	> 0,8		MS
PiMZ	Z	0,65-1,1		MZ
PiM	non S, non Z	0,65-1,1	nécessaire	MM _{Maltion}
PiM	non S, non Z	< 0,65	nécessaire	MQO
PiS	S	0,56-1,1		SS
PiSZ	S, Z	0,46-0,89		SZ
PiMS	S	0,46-0,89	nécessaire	SM _{Maltion}
PiZ	Z	0,2-0,5		ZZ
PiMZ	Z	< 0,5	nécessaire	ZM _{Maltion}
PiM	non S, non Z	< 0,5	nécessaire	M _{Maltion}
PiZ	Z	< 0,2	nécessaire	ZQO
indélectable	non S, non Z	< 0,5	nécessaire	QOQO

Tableau 3. Interprétation des résultats (correspondant à la plupart des situations rencontrées en France) des examens utilisés pour le diagnostic de déficit en alpha1-antitrypsine : phénotypage par isoélectrofocalisation (IEF) ou génotypage par PCR. La ligne verte correspond à la situation usuelle ; les lignes grises aux principaux hétérozygotes ; les lignes jaunes aux différentes situations génétiques associées au déficit en alpha1-antitrypsine ; en lettres rouges les discordances de résultat nécessitant un séquençage ; les concentrations sont en g/l.

Diagnostic et traitement de la BPCO du DAAT

> RECOMMANDATION 6

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

> RECOMMANDATION 7

Il est recommandé de réaliser chez les 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.

> RECOMMANDATION 8

En cas de BPCO ou d'emphysème associé à un DAAT, il est recommandé de suivre toutes les recommandations concernant la BPCO y compris les traitements médicamenteux et non médicamenteux, la réadaptation respiratoire, la réduction pulmonaire, la transplantation pulmonaire, le suivi, et la prise en charge des exacerbations.

Traitement substitutif du DAAT

> RECOMMANDATION 9

Il est recommandé de débiter un traitement substitutif chez les malades homozygotes ZZ âgés de moins de 70 ans, présentant un emphysème et un VEMS compris entre 35 % et 70 % de la valeur théorique, ne fumant pas ou plus (grade B).

> RECOMMANDATION 10

Il est recommandé de ne pas prescrire de traitement substitutif en l'absence d'emphysème.

> RECOMMANDATION 11

Il est recommandé de ne pas prescrire de traitement substitutif aux hétérozygotes MZ.

> RECOMMANDATION 12

Il est recommandé que les indications de traitement substitutif du DAAT soient validées au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

<https://respifil.fr/professionnels/rcp-nationales/>

Recommandations de santé pour le DAAT

> RECOMMANDATION 13

Il est recommandé aux homozygotes ou hétérozygotes Z de ne pas fumer.

> RECOMMANDATION 14

Il est recommandé aux homozygotes ou hétérozygotes Z de s'assurer de la qualité des dispositifs de protection respiratoire en cas d'exposition professionnelle à des gaz, des irritants, ou des produits toxiques.

> RECOMMANDATION 15

Il est recommandé aux homozygotes ou hétérozygotes Z de prendre un avis spécialisé visant à détecter une maladie hépatique.

> RECOMMANDATION 16

Il est recommandé aux homozygotes ou hétérozygotes Z de limiter la consommation d'alcool et d'éviter le surpoids.

Dépistage du déficit en α 1-antitrypsine

> RECOMMANDATION 17

Il est recommandé de rechercher un DAAT chez les malades présentant un emphysème.

> RECOMMANDATION 18

Il est recommandé de rechercher un DAAT chez les malades présentant une BPCO.

> RECOMMANDATION 19

Il est recommandé aux homozygotes ou hétérozygotes Z d'informer les membres de leur famille de l'existence d'une susceptibilité génétique favorisant les maladies respiratoires en cas de tabagisme et les maladies hépatiques en cas de consommation excessive d'alcool ou de surpoids.

> RECOMMANDATION 20

Il est proposé de rechercher un DAAT chez les parents, enfants, frères et sœurs d'une personne ayant un DAAT.

> **ASPECTS PRATIQUES DU DIAGNOSTIC PAR
« GÉNOTYPAGE OU SÉQUENÇAGE »**

Génotypage et séquençage participent de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne, soumis à une réglementation stricte (article 16-10 du code civil) ; ils ne peuvent être prescrits qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. Le décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 fixe les conditions de prescription et de ces examens avec des règles de bonnes pratiques : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1360718/fr/regles-de-bonnes-pratiques-en-genetique-constitutionnelle-a-des-fins-medicales-hors-diagnostic-prenatal

Il est interdit de réaliser ces examens chez des enfants mineurs asymptomatiques en l'absence de bénéfice immédiat. Le consentement de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité au cours d'une consultation dédiée effectuée par le prescripteur (qui peut être le pneumologue) ou un conseiller en génétique. Le rendu du résultat doit être fait par le prescripteur ou un conseiller en génétique.

> ASPECTS PRATIQUES DU TRAITEMENT SUBSTITUTIF

Il s'agit de médicaments dérivés du sang. Les malades doivent être informés a priori de l'origine plasmatique de ces médicaments et des risques résiduels liés à leur utilisation (Circulaire DGS/SQ 4 n° 98-231). La délivrance de ces médicaments s'effectue dans le cadre de la rétrocession hospitalière ; la prescription étant réservée à un médecin hospitalier. En raison de la diminution de l'activité anti-élastasique de l'alpha1-antitrypsine, par la fumée de cigarette, le tabagisme doit être arrêté avant l'instauration d'un traitement substitutif. La première perfusion doit être réalisée en milieu hospitalier. Les perfusions suivantes sont administrées à domicile. La posologie recommandée est de 60 mg/kg de poids, une fois par semaine. Il n'est pas utile de doser la concentration résiduelle en AAT au cours du traitement en l'absence de cible validée.

> UNE RCP NATIONALE DÉDIÉE

Elle est organisée mensuellement par la filière
RespiFil :

<https://respifil.fr/professionnels/rcp-nationales/>

pour discuter d'aspects diagnostiques (en particulier génétiques) et thérapeutiques (validation des indications de traitement substitutif).

Avec le soutien institutionnel
des laboratoires

CSL Behring **GRIFOLS**  **LFB**

ENGAGEMENT ETHIQUE

