

Traitement substitutif et déficit en α_1 -antitrypsine Les 'Pour' et les 'Contre'

Gabriel Thabut

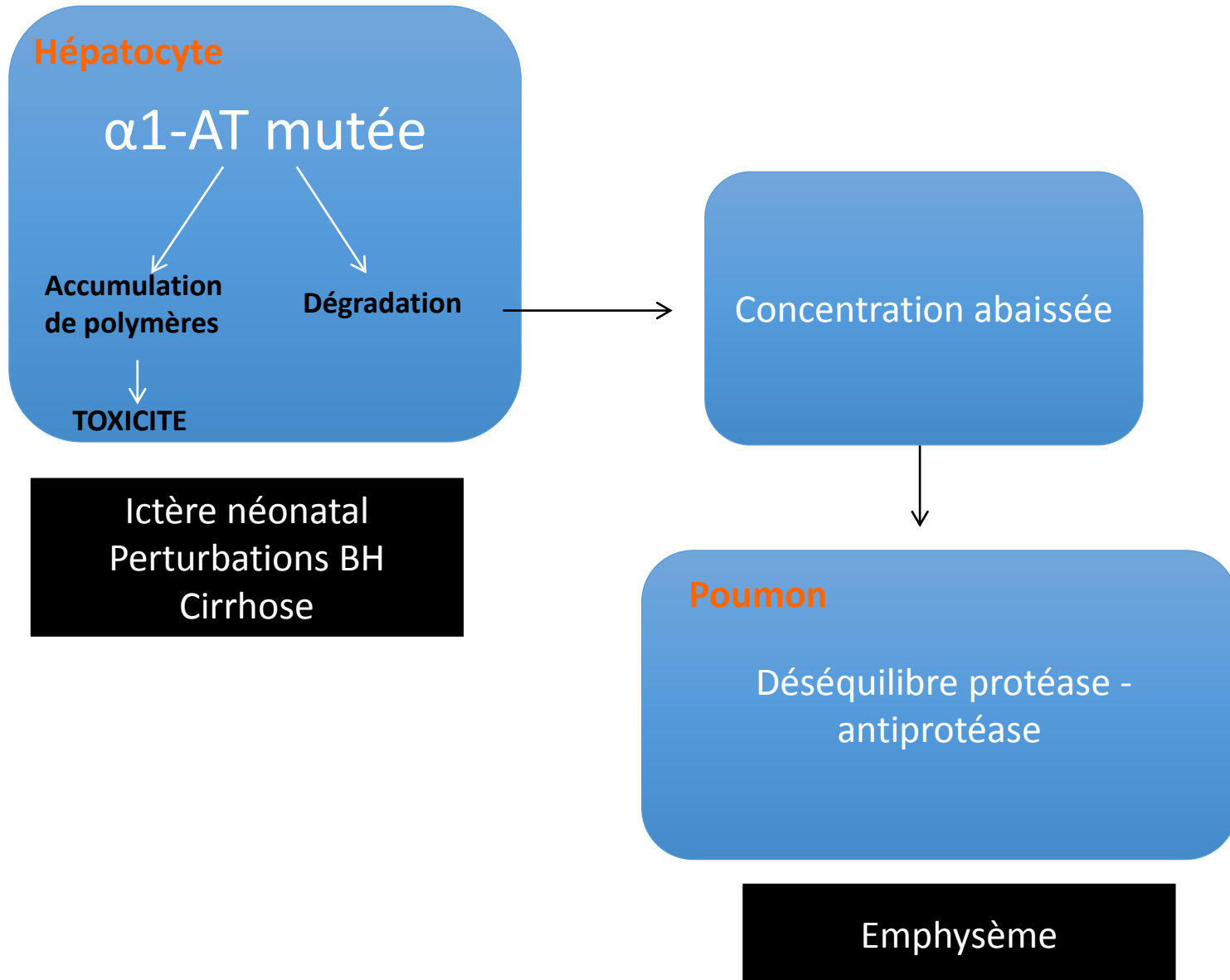
Service de Pneumologie et transplantation pulmonaire
& INSERM U1152

Hôpital Bichat, Université Paris 7

Liens d'intérêt

- CSL Behring
- LFB
- Kamada
- Novartis
- Boehringer Ingelheim

Physiopathologie (mutation Z)



Relation phénotype – concentration sérique

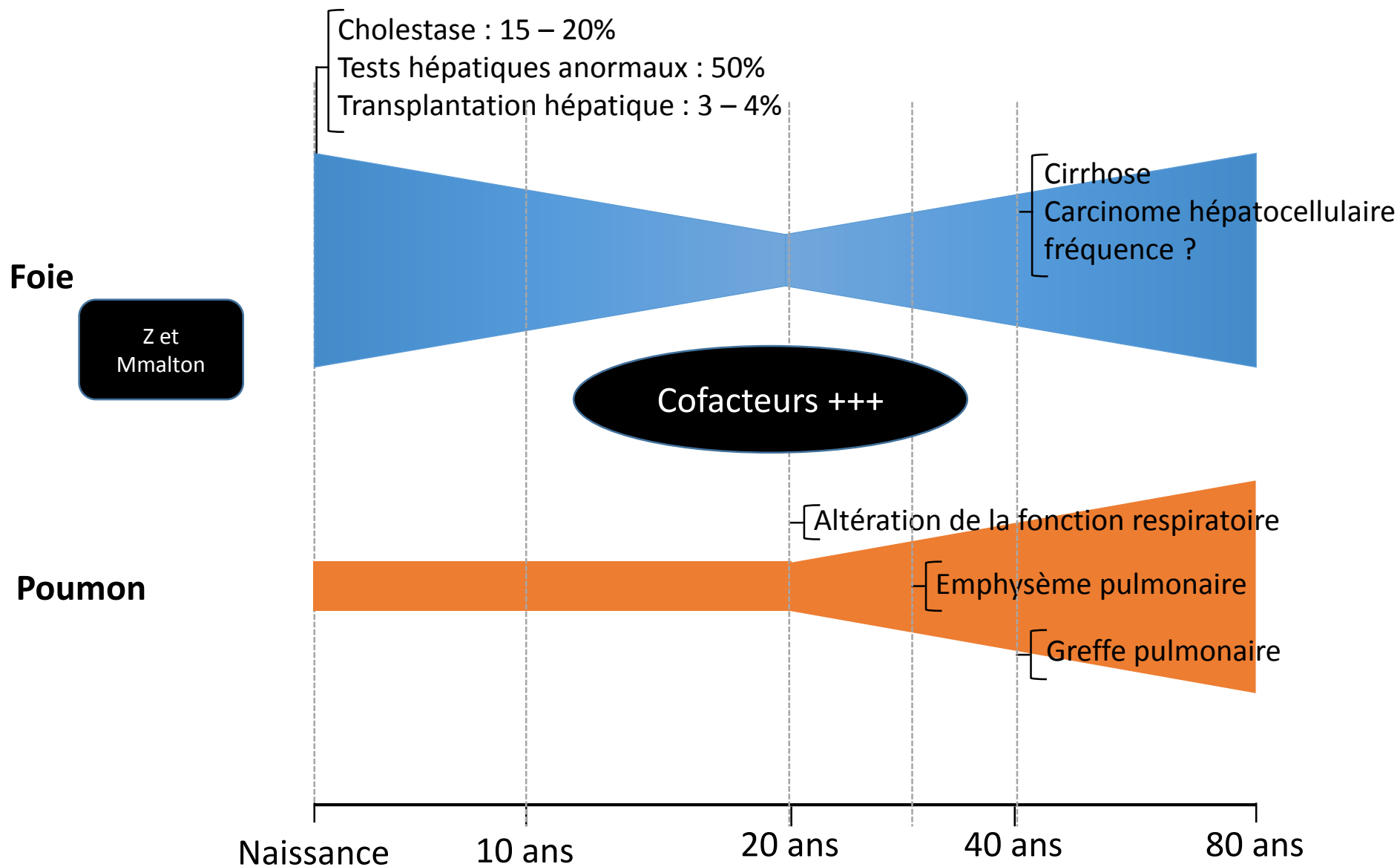
| Phénotype | AAT (g/L) | |
|-----------|-----------|--|
| MM | 0,9 – 2 | Valeurs normales : 0,9 – 2 g/l |
| MS | 0,7 - 2 | |
| MZ | 0,5 – 1,4 | |
| SS | 0,6 – 1,3 | Déficit modéré : 0,5 – 0,9 g/l >500 000 individus |
| SZ | 0,4 – 0,8 | |
| ZZ | 0,1 – 0,3 | Déficit sévère : < 0,5 g/l ≈10 000 individus |
| Z-Null | 0,1 – 0,3 | |
| Null-Null | 0 | |

Relation phénotype – concentration sérique

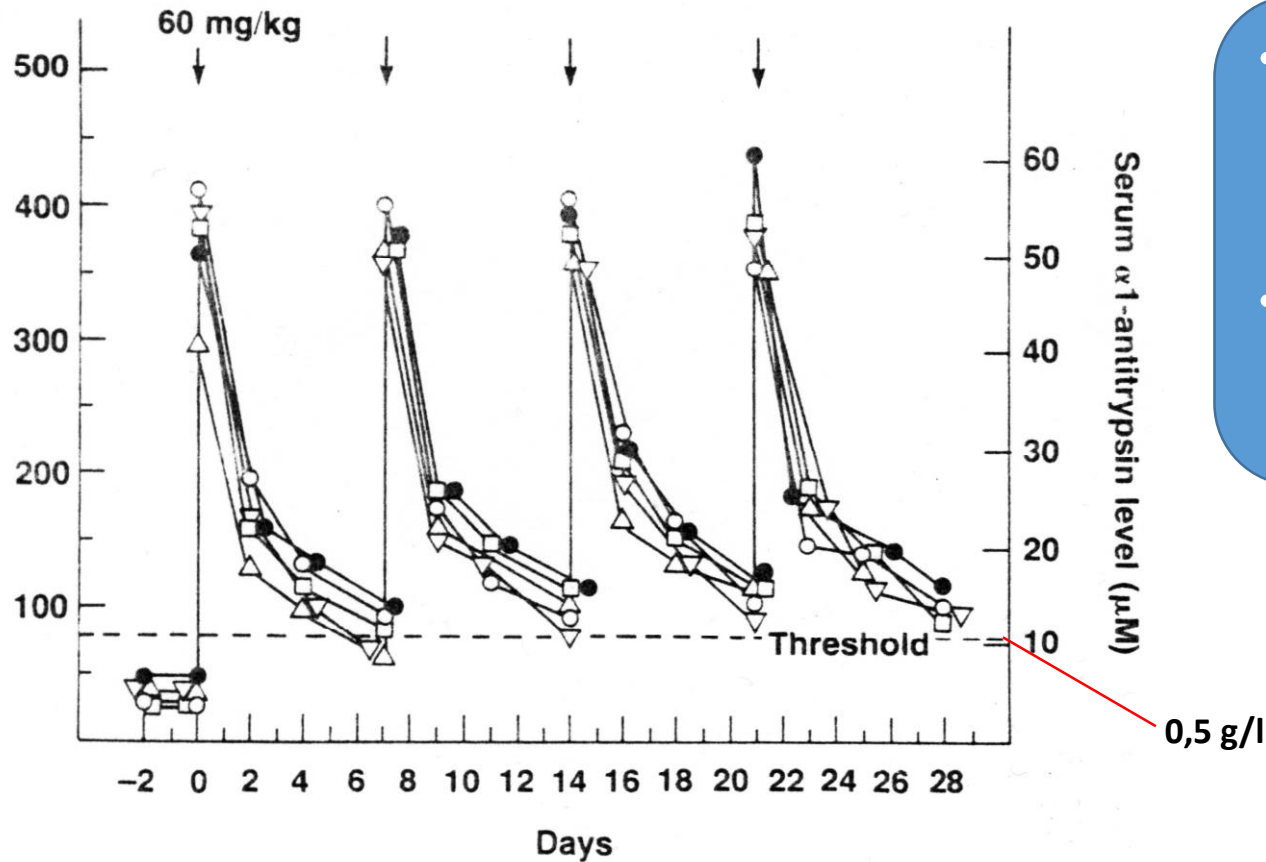
| Phénotype | AAT (g/L) |
|-----------|-----------|
| MM | 0,9 – 2 |
| MS | 0,7 - 2 |
| MZ | 0,5 – 1,4 |
| SS | 0,6 – 1,3 |
| SZ | 0,4 – 0,8 |
| ZZ | 0,1 – 0,3 |
| Z-Null | 0,1 – 0,3 |
| Null-Null | 0 |

Prise en charge
spécifique

Déficit sévère : < 0,5 g/l

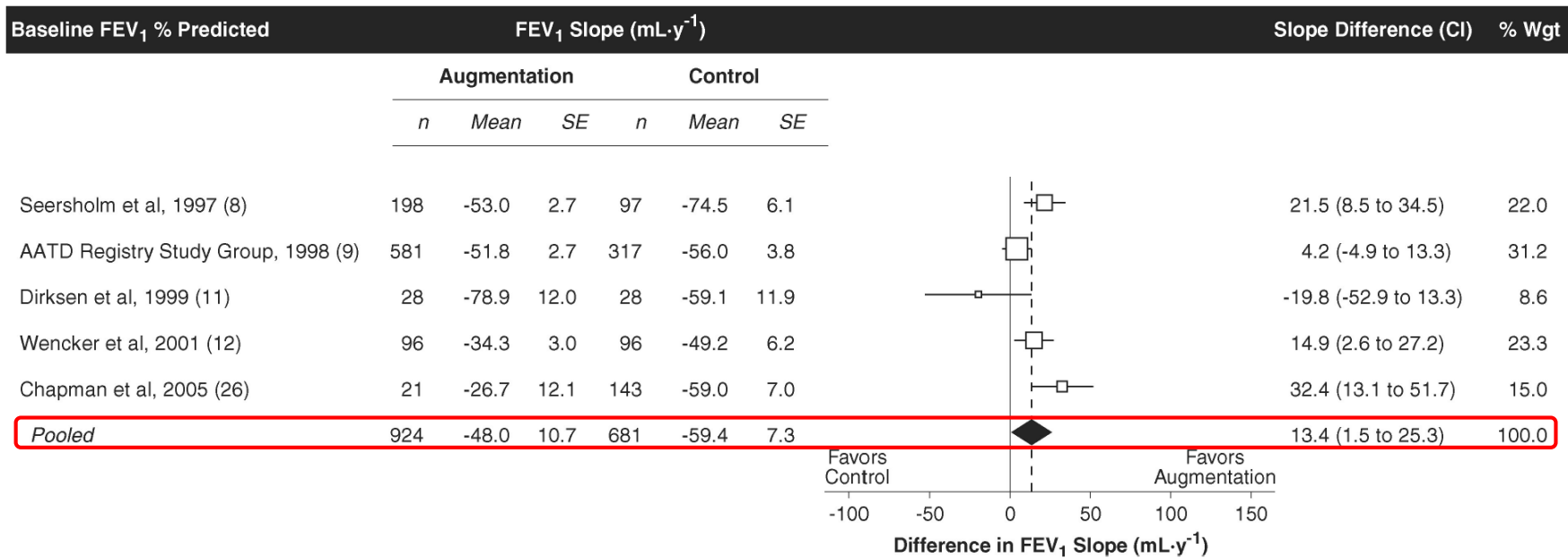


Administration hebdomadaire d' α_1 -antitrypsine

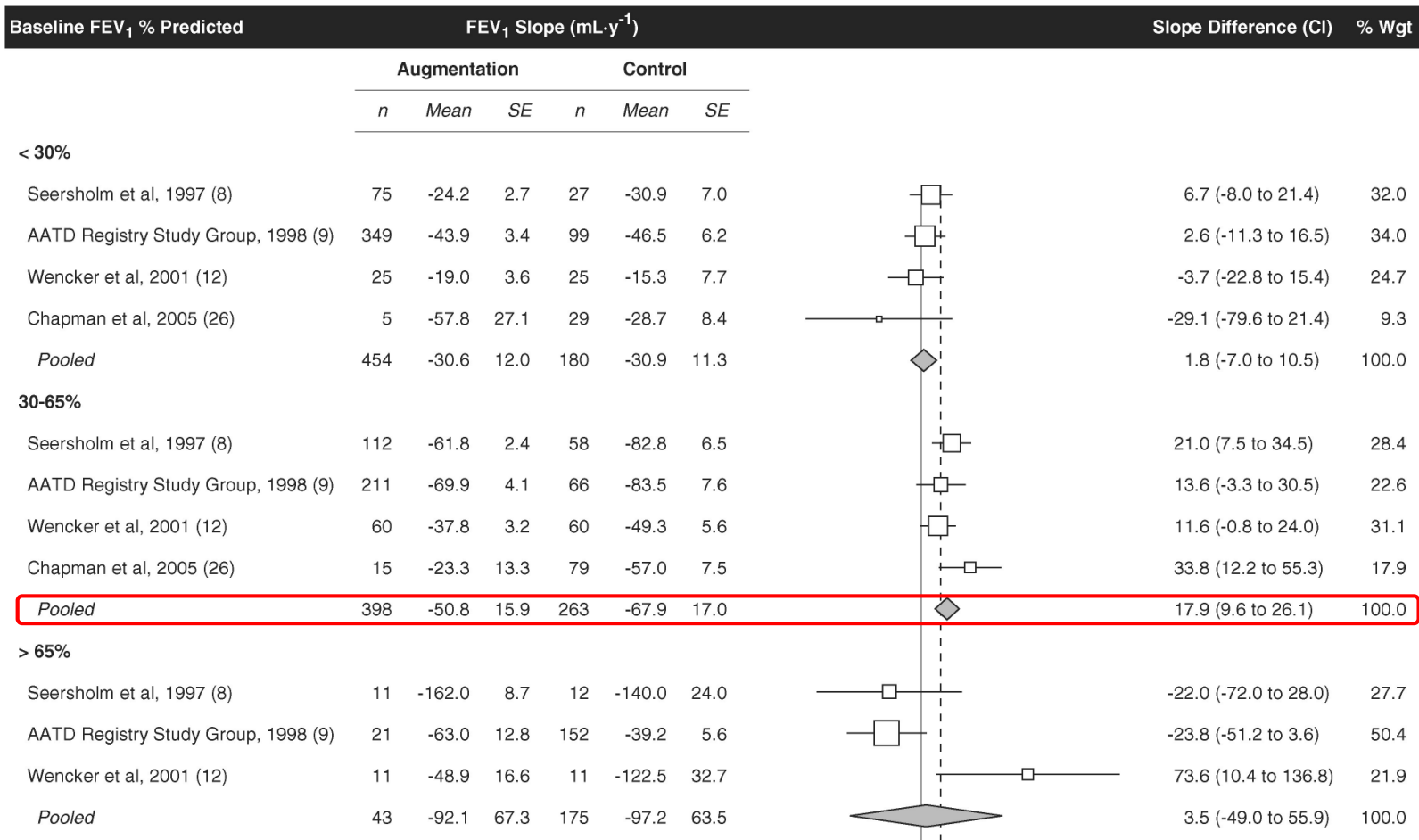


- Concentrations α_1 -antitrypsine > seuil protecteur
- Activité anti-élastasique restaurée

Les études observationnelles suggèrent un impact sur le déclin du VEMS...



.....Surtout chez les patients ayant un VEMS entre 30 et 65%

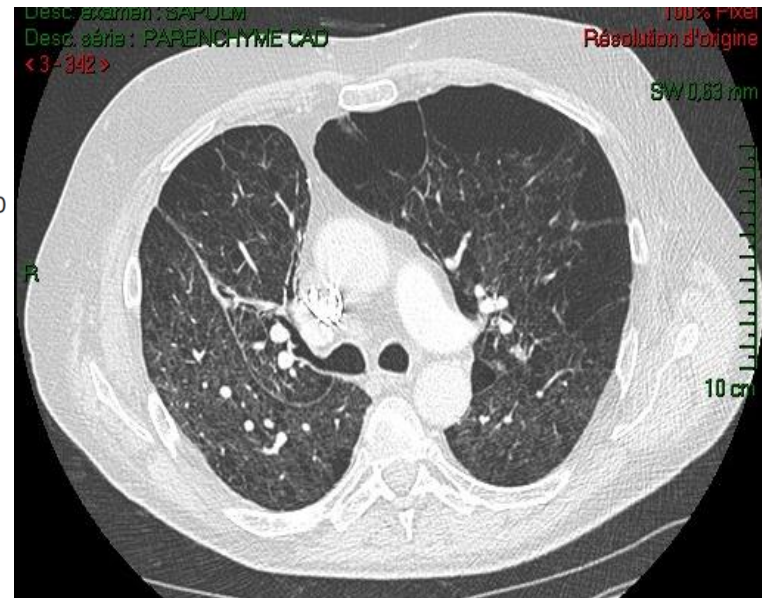
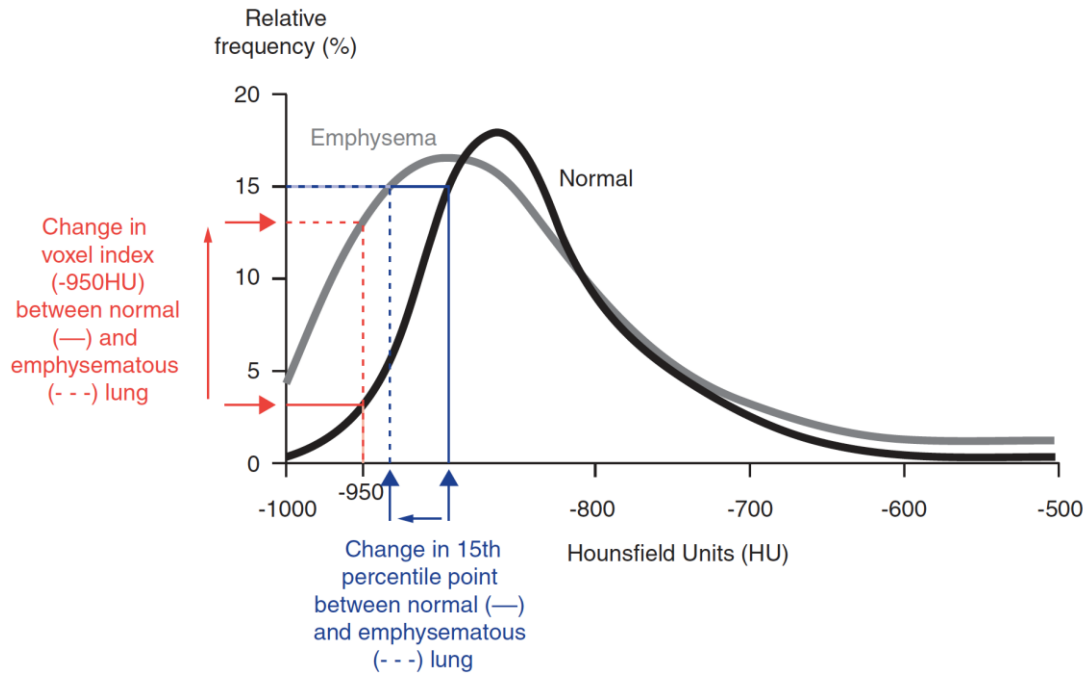


Nombre de patients à inclure avec le VEMS comme critère de jugement

Nombre de patients à inclure avec le VEMS comme critère de jugement

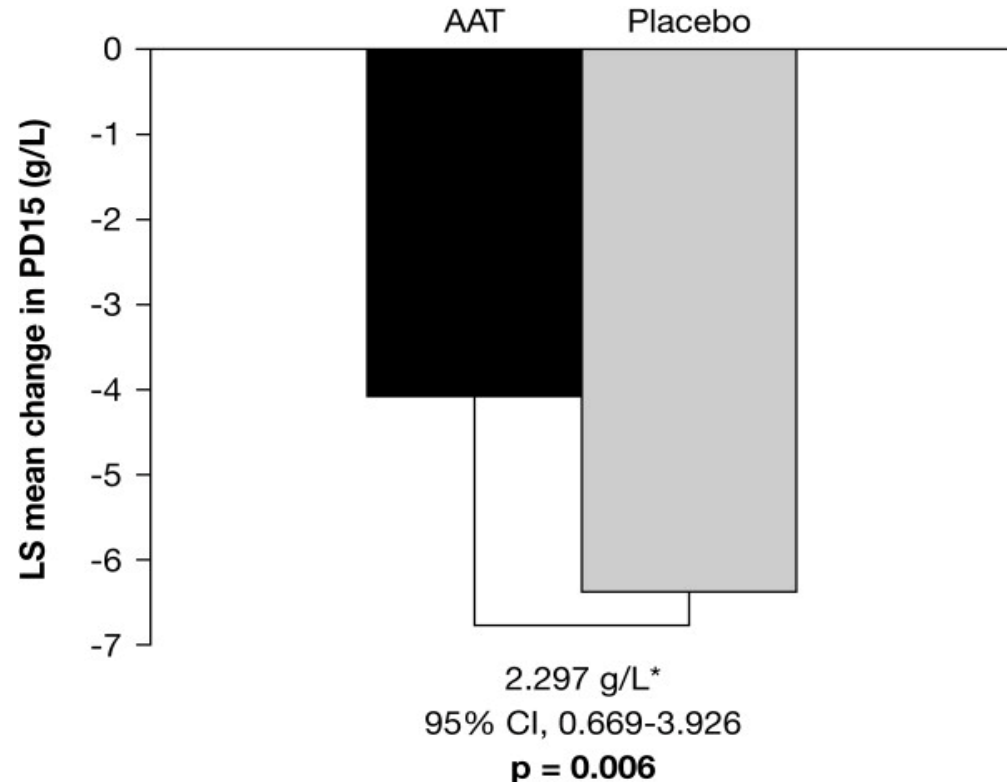
| Durée du suivi | 3 ans | 4 ans | 5 ans |
|--------------------|-------|-------|-------|
| VEMS à l'inclusion | | | |
| 50 – 79% | 1264 | 1015 | 902 |
| 35 – 79% | 988 | 806 | 710 |
| 30 – 65% | 426 | 328 | 286 |

Densité du parenchyme pulmonaire

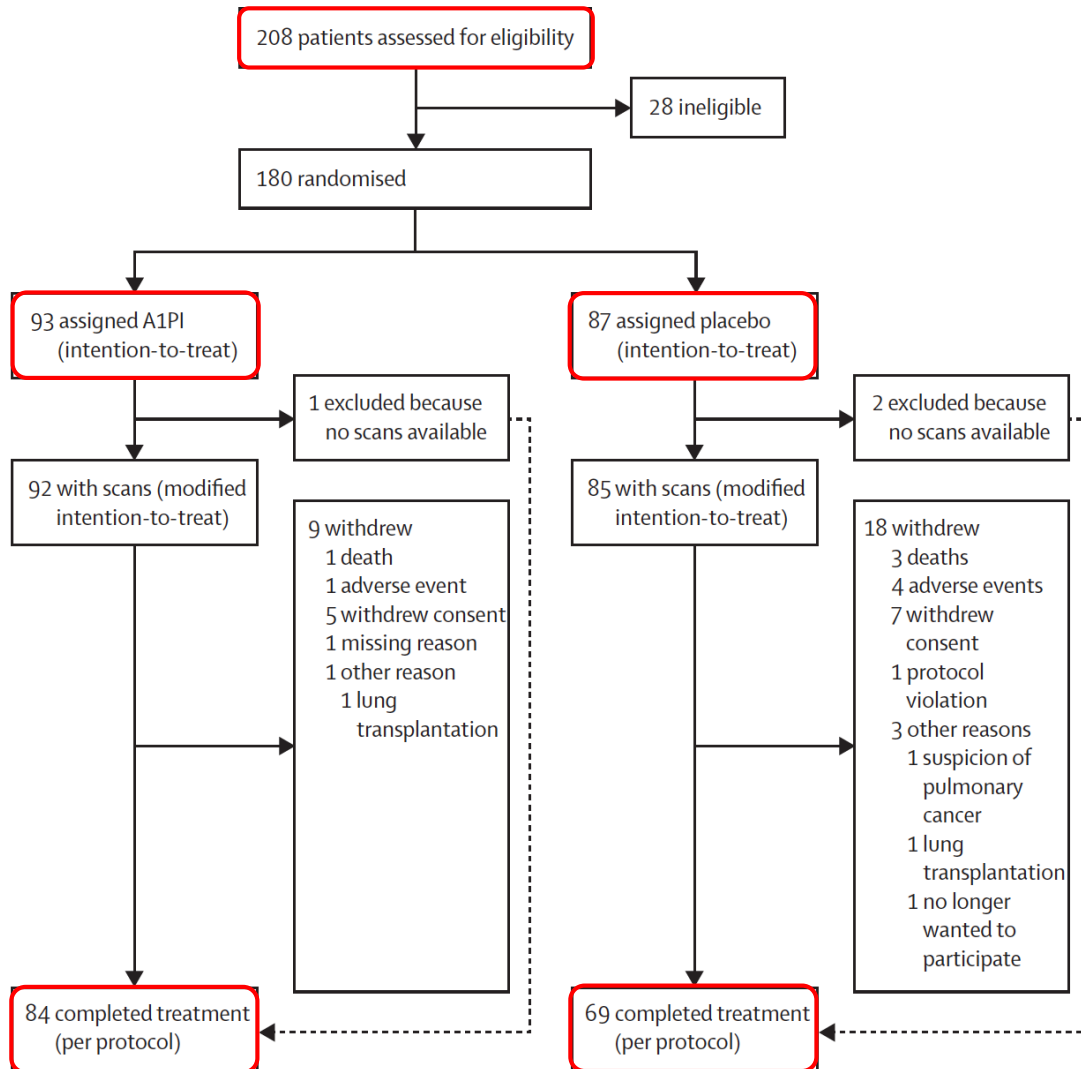


Méta-analyse des 2 premiers essais (n=119)

| Variable | Placebo (n=60) | Traitement substitutif (n=59) |
|--------------------------|----------------|-------------------------------|
| Age (ans) | 51,8 (9,7) | 51,6 (9,0) |
| Fumeurs (n) | 56 | 56 |
| BMI (kg.m ²) | 24,5 (3,2) | 24,0 (3,3) |
| VEMS (% théo.) | 47,9 (18,6) | 48,0 (16,4) |
| DLCO (% théo.) | 55,7 (15,9) | 56,3 (17,3) |



L'étude RAPID



Critères d'inclusion

- Age : 18 – 65 ans
- α_1 -antitrypsine < 0,5 g/l
- VEMS : 35 – 70%
- Tabac arrêté > 6 mois

Déroulé de l'étude

- Double-aveugle
- Zemaira vs placebo
- 60 mg/kg/semaine
- TDM à M3, M12, M21, M24

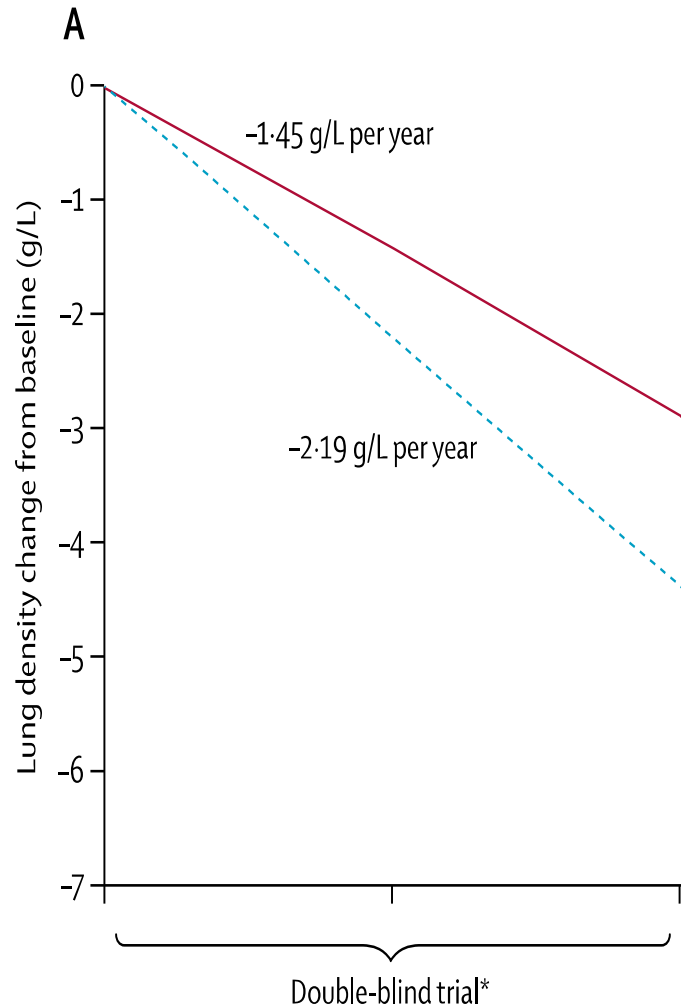
Etude RAPID : caractéristiques des patients inclus

| | A1PI (n=93) | Placebo (n=87) |
|--|--------------|----------------|
| Mean age (years) | 53.8 (6.9) | 52.4 (7.8) |
| Sex | | |
| Male | 48 (52%) | 50 (57%) |
| Female | 45 (48%) | 37 (43%) |
| Race | | |
| White | 93 (100%) | 87 (100%) |
| FEV ₁ predicted (%) | 47.4% (12.1) | 47.2% (11.1) |
| Baseline antigenic A1PI serum concentration (µM) | 6.38 (4.62) | 5.94 (2.42) |
| Baseline CT lung density (g/L) | | |
| TLC | 45.5 (15.8) | 48.9 (15.5) |
| FRC | 47.6 (15.7) | 50.7 (15.0) |
| Combined | 46.6 (15.6) | 49.8 (15.1) |

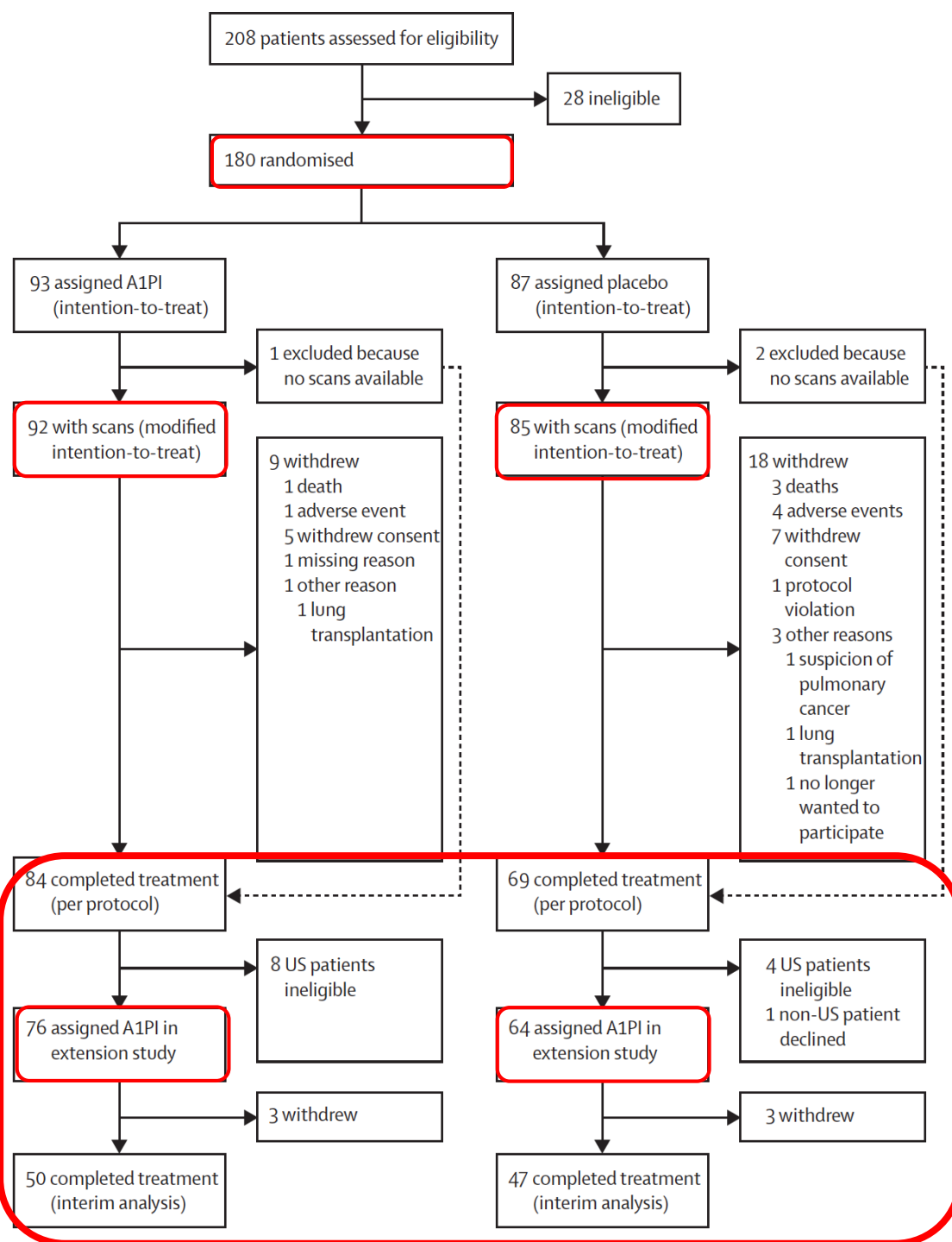
Data are n (%) or mean (SD). A1PI=α1 proteinase inhibitor. FEV₁=forced expiratory volume in 1 s. TLC=total lung capacity. FRC=functional residual capacity.

Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics (intention-to-treat patients)

Etude RAPID : densité du parenchyme pulmonaire



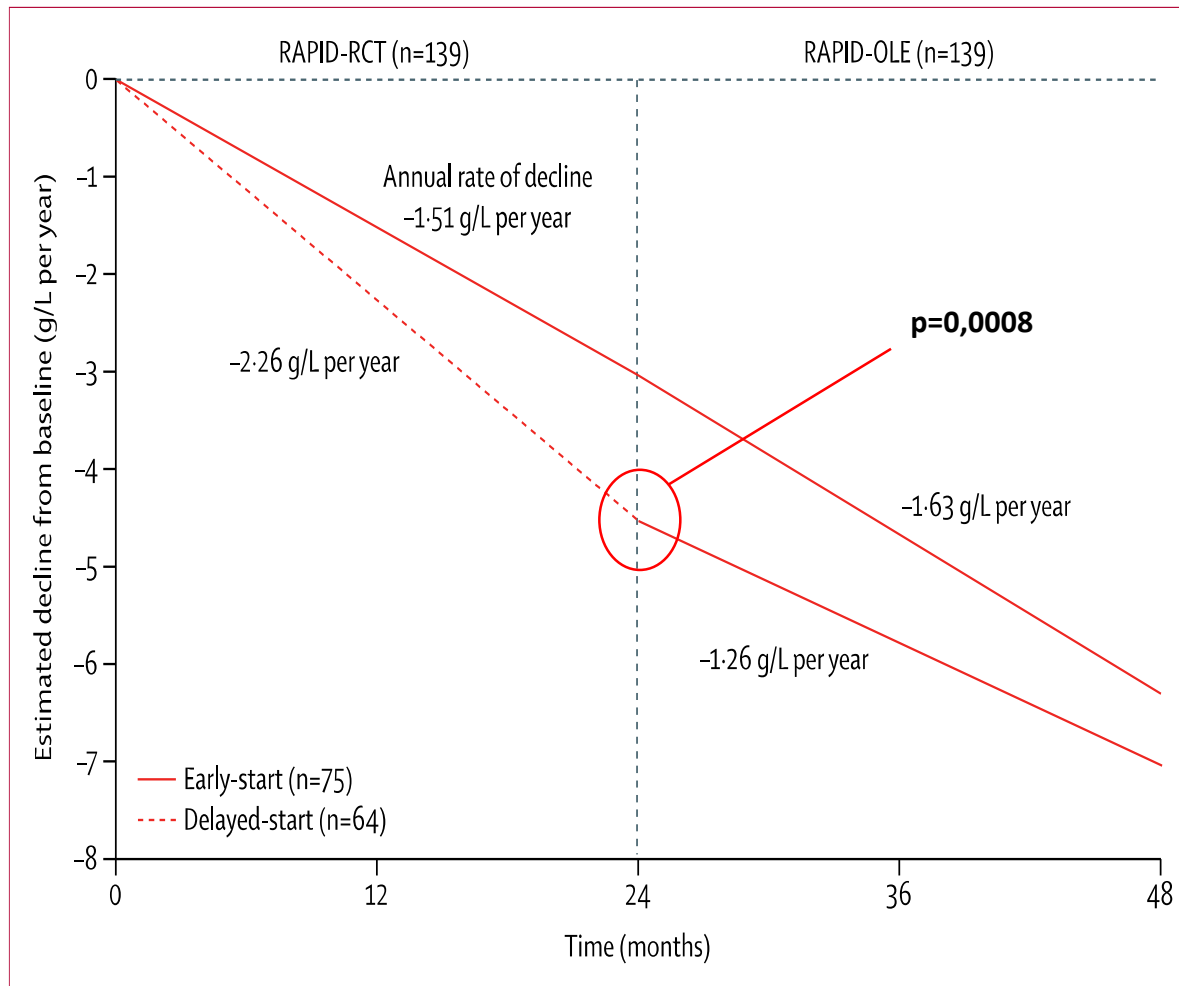
| Niveau inspiration | Différence déclin (g/l/an) | p |
|--------------------|----------------------------|------|
| CPT | 0,74 (0,06 – 1,42) | 0,03 |
| CRF | 0,48 (-0,22 – 1,18) | 0,18 |
| Combinée | 0,62 (-0,02 – 1,26) | 0,06 |



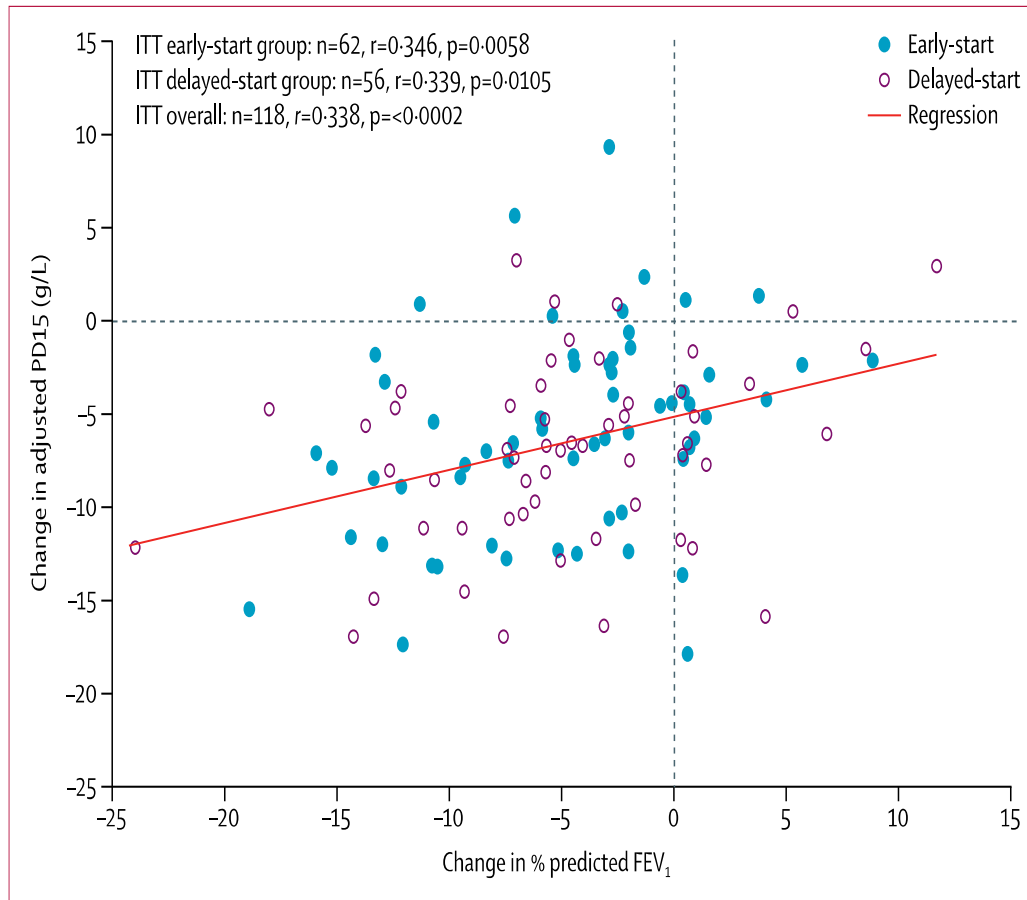
RAPID Study

Extension study

Etude RAPID Open Label Extension (RAPID-OLE)



Déclin du VEMS vs déclin de la densité du parenchyme pulmonaire



Recommandations – traitement substitutif

| Critères | ATS/ERS (2003) | Canadian Thoracic Society (2012) | AMM (2005) | Alpha-1 Foundation (2016) | ERS-TF (2017) |
|--------------------|--|--|--------------------------|---|--|
| Biochimie | $\alpha 1\text{-AT} < 0,5 \text{ g/l}$ | $\alpha 1\text{-AT} < 0,5 \text{ g/l}$ | Formes graves de déficit | $\alpha 1\text{-AT} < 0,5 \text{ g/l}$ | $\alpha 1\text{-AT} < 0,5 \text{ g/l}$ |
| Phénotype/génotype | | | Pi ZZ Pi SZ | | PiZZ |
| Morphologie | Emphysème | Emphysème | Emphysème | Emphysème | Emphysème |
| VEMS | < 80% Plus spécialement si : 35 - 60% | 25 - 80% | | VEMS < 65% cas par cas si VEMS > 65% | Mid-range |
| Tabac | | Non ou ex-fumeurs | | Non ou ex-fumeurs | Non ou ex-fumeurs |

Traitement substitutif en pratique

- Produit dérivé du sang
- Perfusion hebdomadaire IV (60 mg/kg)
- Sur VVP (PAC exceptionnel)
- A domicile
- A vie
- Bonne tolérance (céphalées)
- Coût : 428 € le gramme (60 000 – 100 000 € par an)

Traitement substitutif

Pour

- Ralentit l'évolution de l'emphysème (Niveau de preuves élevé)
- Ralentit le déclin du VEMS (Niveau de preuves faible)
- Recommandations ATS/ERS/CTS

Contre

- Coût
- Contrainte (perfusion hebdomadaire à vie)

Monsieur L, 43 ans

- Tabac 20 PA, sevré depuis 2 ans
- Dyspnée d'effort à 2 étages
- 2 exacerbations par an
- VEMS: 43%, VR: 178%, CPT: 120%, DLCO: 45%
- α_1 -AT sérique à 0,28 g/l
- Phénotype ZZ

Monsieur L, 43 ans

- Tabac 20 PA, sevré depuis 2 ans
- Dyspnée d'effort à 2 étages
- 2 exacerbations par an
- VEMS: 43%, VR: 178%, CPT: 120%, DLCO: 45%
- α_1 -AT sérique à 0,28 g/l
- Phénotype ZZ

- Déclin rapide du VEMS
- VEMS entre 30 et 65%
- Risque de développer une insuffisance respiratoire chronique sévère élevé
- Efficacité démontrée du traitement
- Recommandations

Madame I, 72 ans

- Tabac 30 PA, sevré depuis 14 ans
- Dyspnée d'effort à 3 étages
- 0-1 exacerbation par an
- VEMS: 69%, DLCO: 61%
- α_1 -AT sérique à 0,18 g/l
- Phénotype ZZ

Madame I, 72 ans

- Tabac 30 PA, sevré depuis 14 ans
- Dyspnée d'effort à 3 étages
- 0-1 exacerbation par an
- VEMS: 69%, DLCO: 61%
- α_1 -AT sérique à 0,18 g/l
- Phénotype ZZ

- Déclin a priori lent du VEMS
- VEMS en dehors du range
- Risque de développer une insuffisance respiratoire chronique sévère faible
- Contraintes et coût du traitement

Qui dépister ?

ATS-ESR (2003)

Patients symptomatiques
avec BPCO

OMS, ERS (2017)

Toutes les BPCO

Comment dépister ?

Dosage pondéral de l'A1AT
(attention si infection, grossesse,
CO)

Recherche des
allèles S et Z (PCR)

Si négatif + ou discordant

Séquençage du gène

Merci de votre
attention

gthabut@gmail.com