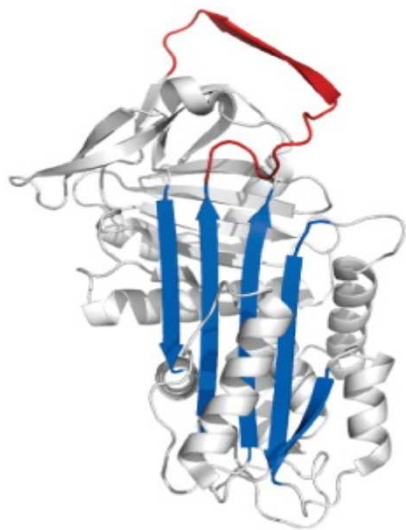
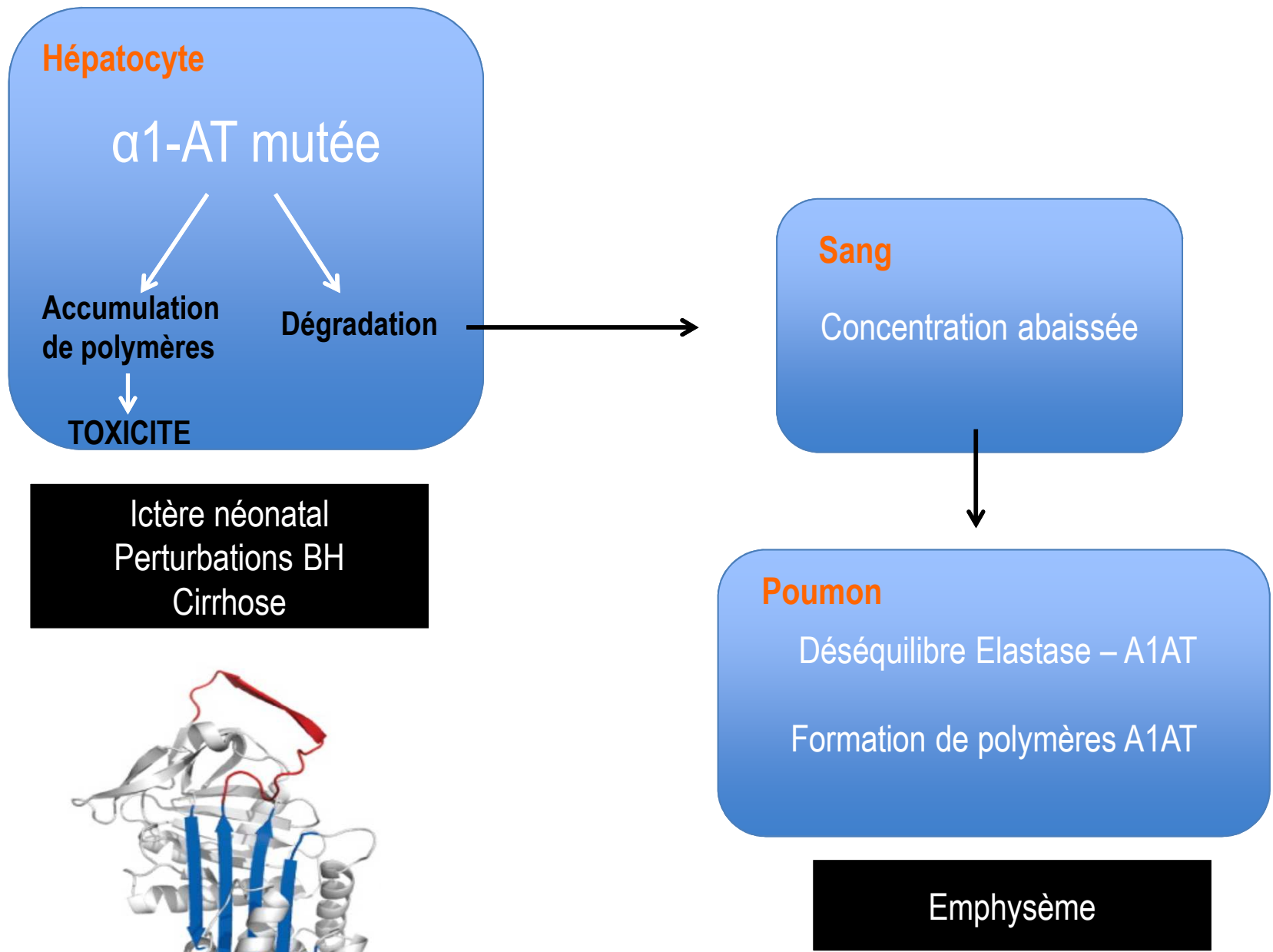


# Dépistage du déficit en $\alpha_1$ -antitrypsine

Gabriel Thabut

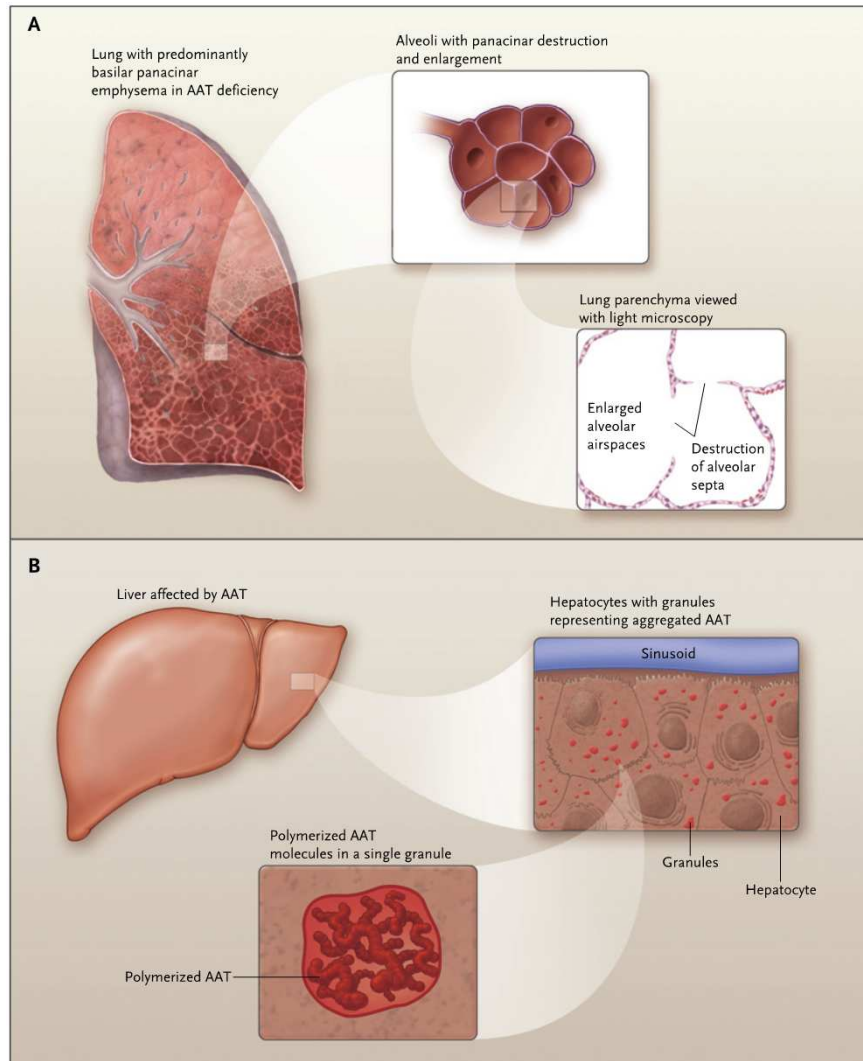
Service de Pneumologie et Transplantation, Hôpital Bichat  
INSERM U1152  
Paris



# Manifestations du déficit

Fréquentes

Rares



Panniculites

Vascularites à ANCA-c  
(Lyons P, *N Engl J Med*, 2012)

Silverman EK, *N Engl J Med*, 2009

	Type of mutation	Cellular defect	Disease association
<b>Normal alleles</b>			
M (various)	Substitution (1 bp)	None	Normal
X <sub>christchurch</sub>	Glu363Lys	None	Normal
<b>Deficiency alleles</b>			
S	Glu264Val	Intracellular degradation	Lung
Z*	Glu342Lys	Intracellular accumulation	Lung, liver
M <sub>malton</sub>	Phe52del or Phe51del	Intracellular accumulation	Lung, liver
S <sub>iiyama</sub>	Ser53Phe	Intracellular accumulation	Lung
M <sub>hoerlen</sub>	Pro369Leu	Intracellular degradation	Lung
M <sub>procida</sub>	Leu41Pro	Intracellular degradation	Lung
M <sub>mineral springs</sub> *	Gly67Glu	Intracellular degradation	Lung
<b>Null alleles</b>			
QO <sub>granite falls</sub>	Tyr160X	No mRNA	Lung
QO <sub>ludwigshafen</sub>	Ile92Asn	No protein	Lung, liver
QO <sub>hongkong-1</sub>	Leu318LeufsX17	Truncated from stop codon at 334; intracellular accumulation	Lung
QO <sub>isola di procida</sub>	17 kb deletion in exons 2-5	Deletion of coding regions; no mRNA	Lung
<b>Dysfunctional alleles</b>			
F	Arg223Cys	Defective neutrophil elastase inhibition	Lung
Pittsburgh	Met358Arg	Antithrombin 3 activity	Bleeding diathesis
M <sub>mineral springs</sub> *	Gly67Glu	Defective inhibition of neutrophil elastase	Lung
Z*	Glu342Lys	Defective inhibition of neutrophil elastase	Lung, liver

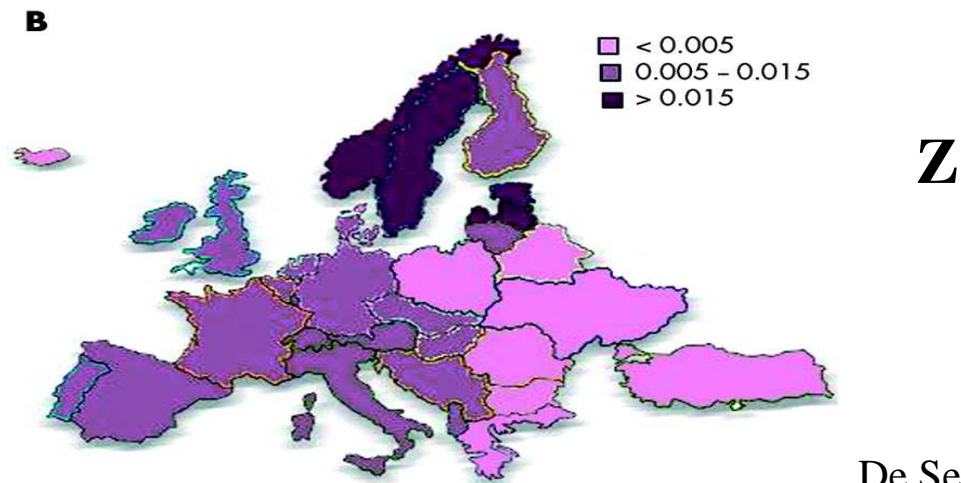
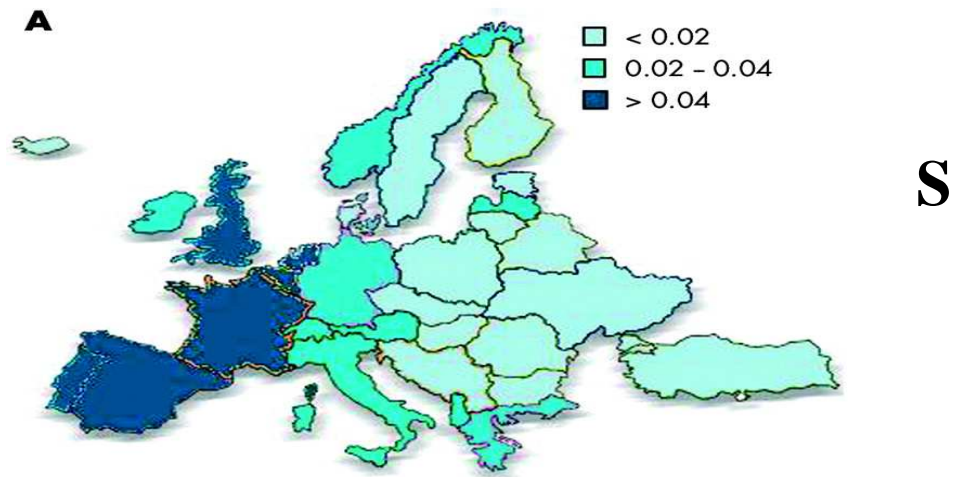
Stoller JK, *Lancet*, 2005. 365: 2225-36

# Relation phénotype – concentration sérique

Phénotype	$\mu\text{mole/L}$	mg/dL	Risque d'emphysème	Risque de maladies hépatique
MM	20 – 53	90 - 200	Normal	Normal
MS	18 – 52	70 - 200	Normal	Normal
MZ	17-33	50 - 140	Possiblement élevé	Possiblement élevé
SS	15 - 33	60 - 130	Possiblement élevé	Normal
SZ	8 - 16	40 - 80	Augmenté	Possiblement élevé
ZZ	2,5 - 7	10 - 30	Très augmenté	Elevé
Null-Null	0	0	Très augmenté	Normal

Déficit :  $< 11 \mu\text{mole/l}$  ou  $< 50 \text{ mg/dL}$

# Épidémiologie du déficit



# Nombre de patients atteints d'un déficit en $\alpha_1$ -antitrypsine

Pays	Fréquence de l'allèle		Population	Population déficitaire	
	PiS	PiZ		PiSZ	PiZZ
USA	2,66	0,56	281 M	221 000	47 000
Danemark	2,2	2,2	5,3 M	5 300	2 700
Suède	1,6	1,5	8,8 M	4 500	2 200
France	6,98	1,11	60 M	94 400	7 700
Portugal	9,44	1,87	10 M	35 500	5 500

SZ = 1/700  
ZZ=1/5-10000

De Serres, Chest, 2002

# Le déficit en $\alpha_1$ -antitrypsine est sous diagnostiqué

Nombre de cas dépistés/rapportés faible

- France : 350
- Angleterre : 570
- Espagne : 416
- Suède : 1400
- Etats-Unis : 1129

Délai diagnostique important

- environ 7 ans dans la cohorte CONEDAT



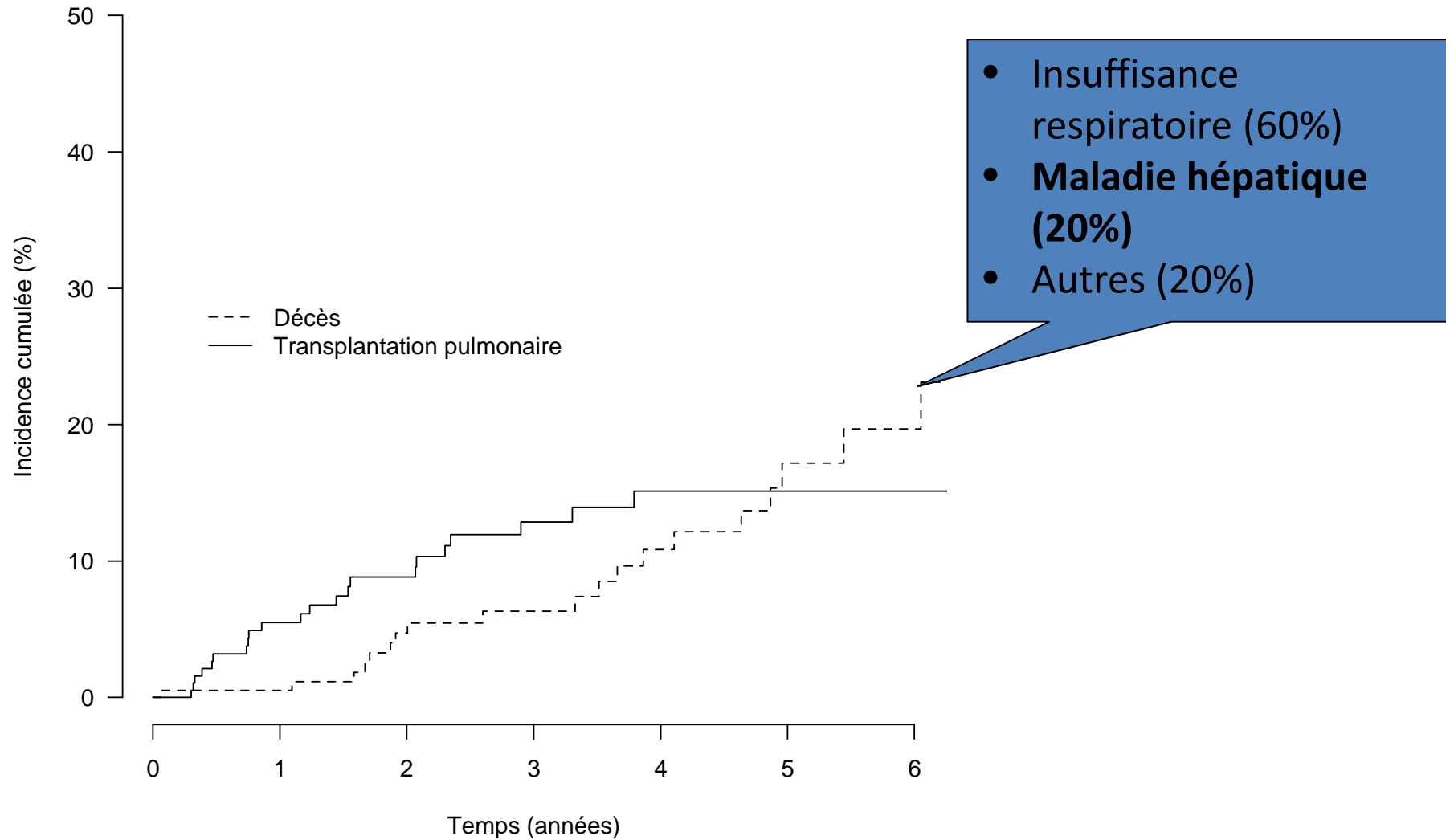
# Pourquoi dépister

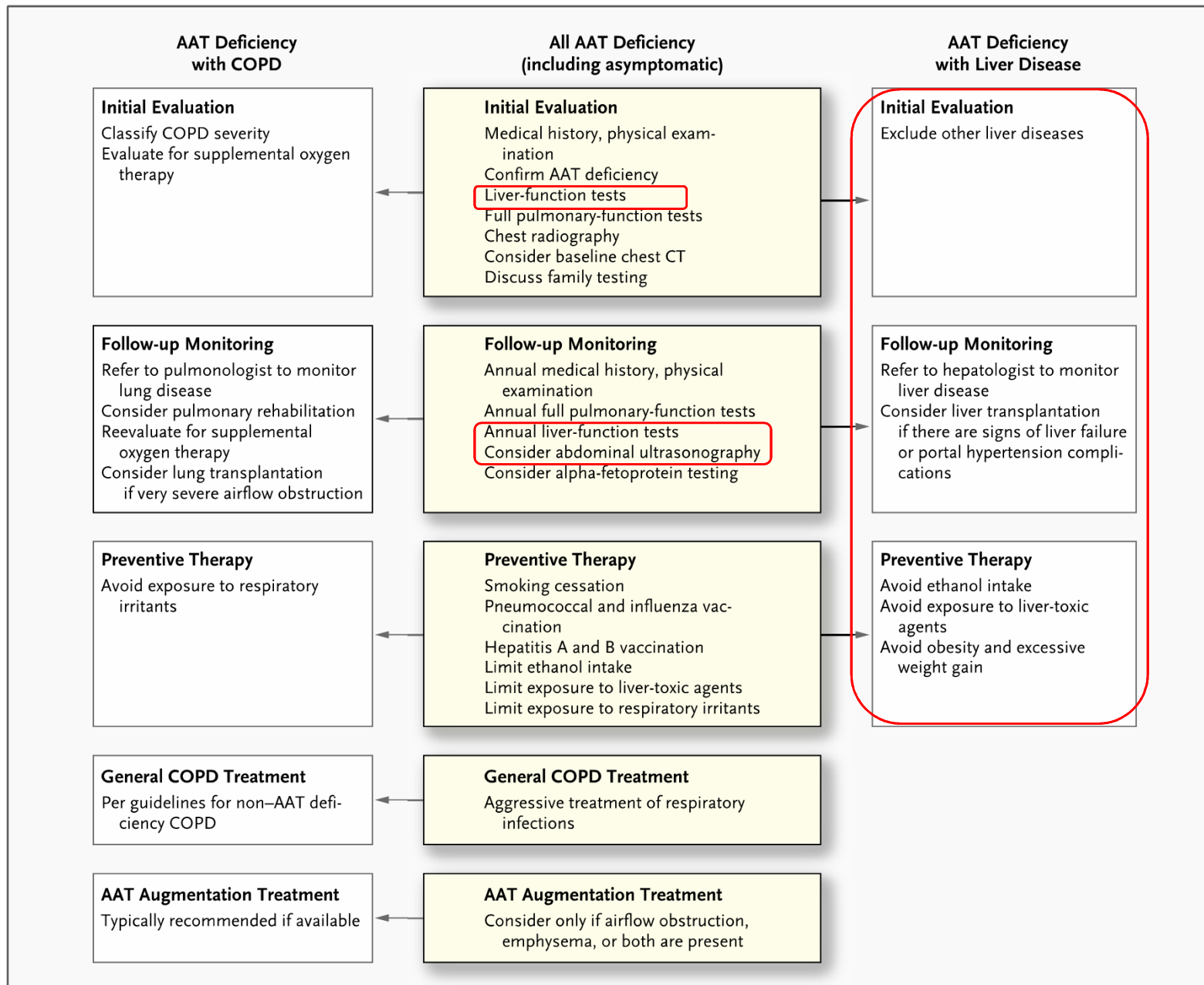
- Susceptible de modifier le comportement tabagique
  - Les patients à qui l'on communique un résultat de déficit en AAT ont des pourcentages d'arrêt du tabac > aux non déficitaires
  - Proportions de fumeurs ayant arrêté de fumer plus forte dans les cohortes de déficitaires que dans les cohortes de non déficitaires
- Implique la recherche d'une pathologie hépatique
- Implications thérapeutiques (traitement substitutif)
- Association de patients (<http://www.alpha1-france.org/>)
- Inclusions dans la CONEDAT (histoire naturelle, pronostic, accès à la greffe)

# Déficit en $\alpha_1$ -antitrypsine: quelles manifestations hépatiques ?

- Concerne les mutations **Z**,  $M_{matlon}$  et  $S_{iiyama}$
- Nouveaux-nés : 18 % anomalies hépatiques (dont 20% développent une cirrhose)
- Adultes (enquête) : 8 % maladie hépatique dont 4% cirrhose
- Adultes (recherche systématique) : 17,5 % fibrose sévère ou cirrhose
- Autopsies : 15-30 % cirrhose
- Patients en attente de greffe pulmonaire : 8% ont une fibrose sévère

# Données françaises





# Traitement substitutif : recommandations

Critères	ATS/ERS (2003)	Canadian Thoracic Society (2012)	AMM (2005)
Biochimie	$\alpha 1\text{-AT} < 11 \mu\text{mole/l}$	$\alpha 1\text{-AT} < 11 \mu\text{mole/l}$	Formes graves de déficit
Phénotype/génotype			Pi ZZ Pi SZ
Morphologie	Emphysème	Emphysème	Emphysème
VEMS	< 80% Plus spécialement si : 35 – 60%	25 – 80%	
Tabac		Non ou ex-fumeurs	

# Qui dépister ? (ATS/ERS)

## Les patients adultes symptomatiques avec :

- ✓ BPCO
- ✓ Emphysème
- ✓ Asthme incomplètement réversible sous bronchodilatateurs à doses optimales

## Les patients asymptomatiques ayant un TVO et des facteurs de risque :

- ✓ Tabagisme et/ou
- ✓ Exposition professionnelle

Les patients avec notion de déficit en A1AT chez les apparentés

**Dosage de l'A1AT plasmatique : 0,5 g/l**  
**Si concentration < 0,5 g/l\* soit 11 µmol/l = Déficit en A1AT**

\* Dosage obtenu par néphélométrie équivalent à 0.8 g/l par Immuno-diffusion radiale

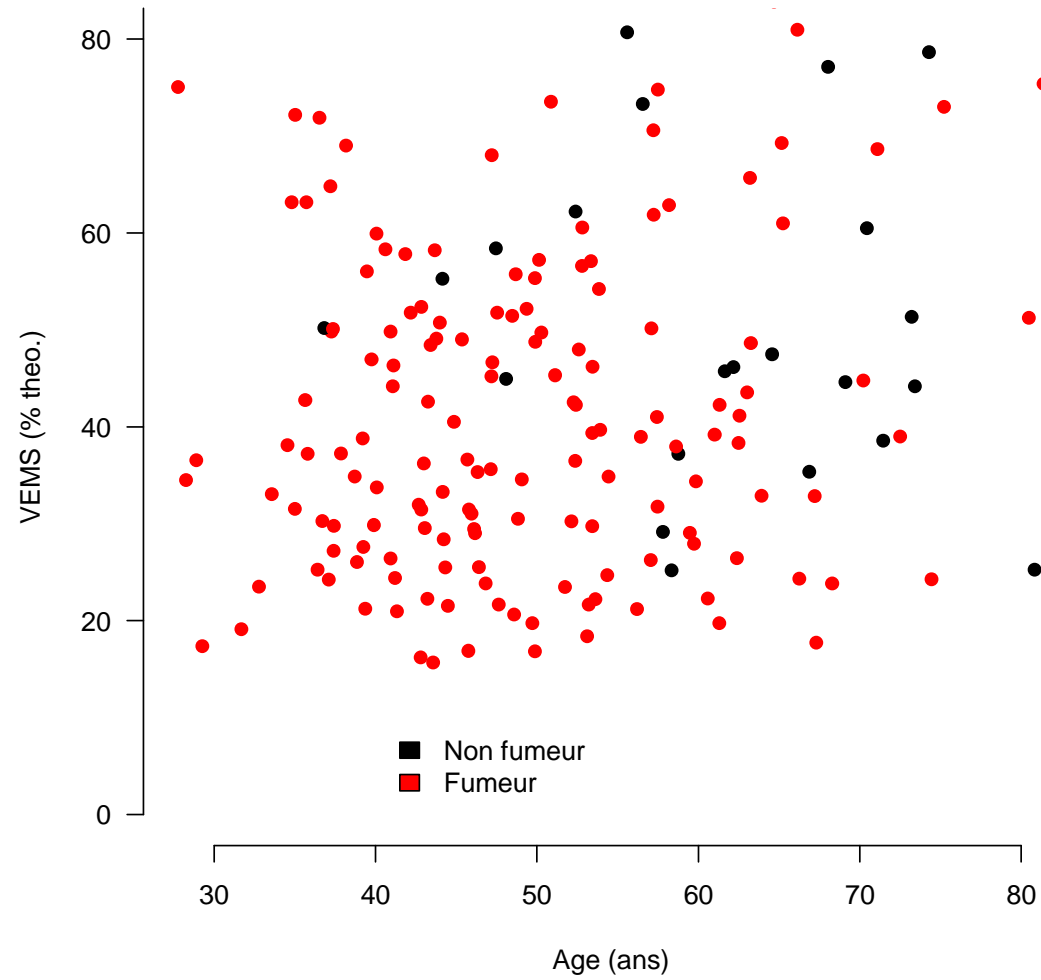
# Qui dépister ? (GOLD 2011)

*Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Screening: Perform when COPD develops in patients of Caucasian descent under 45 years or with a strong family history of COPD.*

*« The WHO Organization recommends that COPD patients from areas with a particularly high prevalence of A1AT deficiency should be screened for this genetic disorder. However, the typical patient tends to present at a younger age (< 45 years) with lower lobe emphysema. Family members can be identified and family screening is useful for appropriate counseling. A serum concentration of A1AT below 15-20 % of the normal value is highly suggestive of homozygous A1AT deficiency »*

**GOLD COPD 2011**

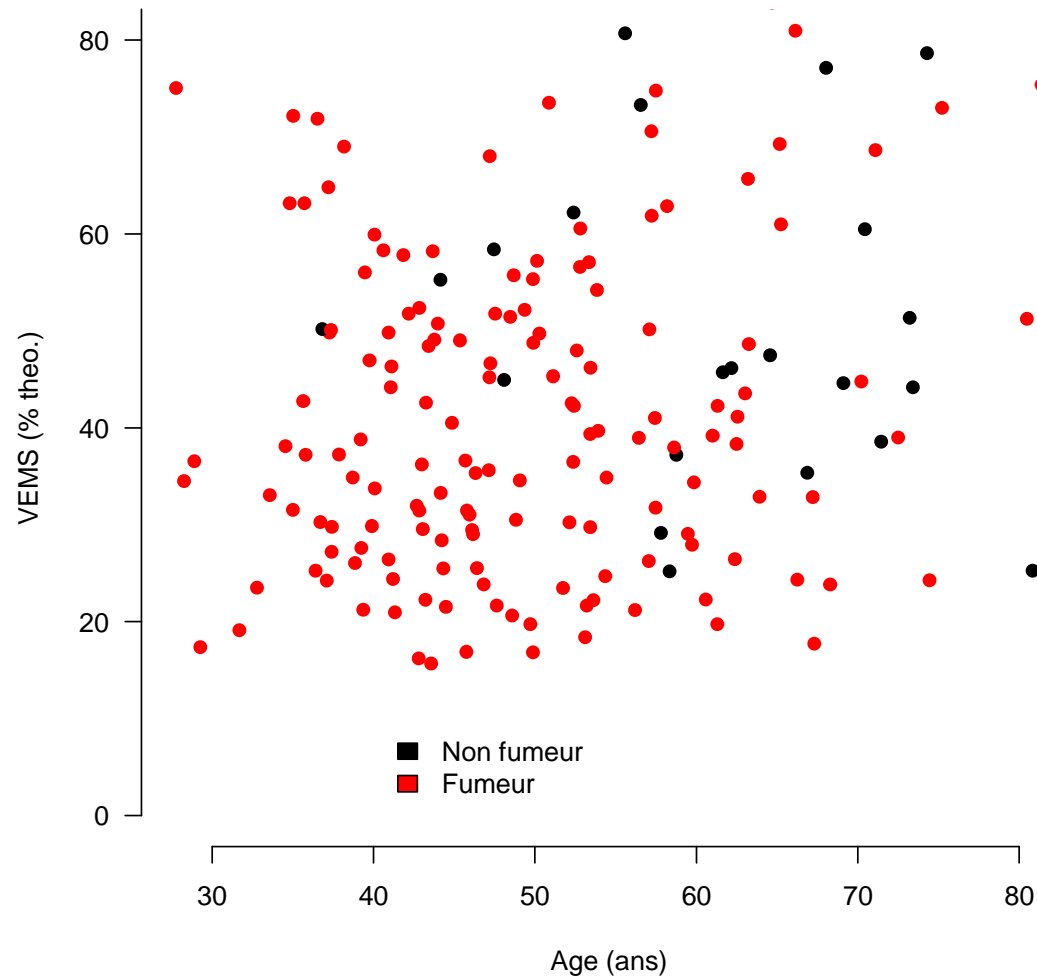
# Age des déficitaires au diagnostic



Données CONEDAT, janvier 2015



# Age des déficitaires au diagnostic



La plupart des patients ayant une atteinte sévère sont fumeurs

Limiter le dépistage aux individus jeunes ayant une atteinte sévère, peu ou non fumeurs ferait manquer plus des  $\frac{3}{4}$  des déficitaires

# Distribution de l'emphysème chez les déficitaires

TABLE 3. MATCHED PAIRS COMPARISON OF SUBJECTS WITH "BASAL" AND "APICAL" EMPHYSEMA DISTRIBUTION

	2/3 patients		Mean Difference (95% CI)	p Value
	Basal Mean (SD)	Apical Mean (SD)		
Age	53 (8.8)	55 (9.4)	-2.7 (-6.2 to 0.9)	0.133
Smoking, pack-years	18.8 (11.6)	18.3 (17.1)	0.6 (-7.0 to 8.1)	0.882
Whole lung VI, %	19.2 (10.1)	19.0 (9.9)	0.2 (-0.1 to 0.6)	0.219
Upper zone VI, %	8.4 (7.6)	17.7 (12.8)	-9.3 (-12.3 to -6.3)	< 0.001
Lower zone VI, %	24.0 (13.5)	19.9 (1.0)	4.2 (1.7 to 6.7)	0.001
Whole lung Perc15	-953.8 (17.6)	-952.9 (18.4)	-0.4 (-1.4 to 0.6)	0.436
Upper zone Perc15	-931.9 (21.3)	-950.2 (23.7)	16.1 (9.8 to 22.5)	< 0.001
Lower zone Perc15	-958.8 (17.2)	-956.2 (18.0)	-3.07 (-0.2 to -6.0)	0.039
FEV <sub>1</sub> , % predicted	41.8 (16.3)	51.8 (18.5)	-9.9 (-16.0 to -3.8)	0.002
VC, % predicted	101.1 (25)	111.7 (21.6)	-10.6 (-20.6 to -7.1)	0.036
D <sub>LCO</sub> /V <sub>A</sub> , % predicted	59.4 (15.6)	53.9 (14.5)	6.1 (0.2 to 12.1)	0.044
V <sub>A</sub> , % predicted TLC	93.0 (13.5)	99.5 (14.4)	-6.5 (-12.6 to -0.4)	0.037
Pa <sub>O<sub>2</sub></sub> , kPa	9.0 (0.9)	8.5 (1.0)	0.5 (0.03 to 1.0)	0.016
A-a DO <sub>2</sub>	6.1(1.1)	6.8 (0.9)	-0.7 (-1.2 to -0.2)	0.007
Pa <sub>CO<sub>2</sub></sub> , kPa	4.7 (0.5)	4.5 (0.6)	0.1 (-0.1 to 0.4)	0.280
Relative hypocapnia	-0.7 (0.7)	-0.6 (0.7)	-0.1 (-0.4 to 0.2)	0.365

# Diagnostic ciblé : BPCO

	n	Pi ZZ	Recrutement
Lieberman et coll. Chest 1986	965	1,9 %	65,3 ± 7,5 ans "Far-advanced COPD with severe dyspnea"
Wencker et coll. Eur Respir J 2002	1 060	0 %	Cabinets de ville 4 généralistes 3 pneumologues
Brantly et coll. ATS 2003	969	3,2 %	Programme d'état de Floride
De la Roza et coll. Eur Respir J 2005	971	0,5 %	Centres hospitaliers
De la Roza et coll. Eur Respir J 2005	1 166	0,26 %	Cabinets de ville
Caroll et coll. ATS 2007	1 400	1,7 %	Recrutement hospitalier
Gelmont ATS 2007	3 528	0,2 %	Recrutement ?
Denden et coll. Orphanet J Rare Dis 2009	120	0 %	Centre hospitalier

# COMMENT FACILITER LE DEPISTAGE DU DEFICIT EN A1AT ?

- Envisager le dépistage chez tous les adultes ayant un emphysème ou une BPCO et faciliter ce dépistage par l'emploi d'outils simples et rapides comme la recherche sur buvard (*dried blot spot*) qui sera prochainement disponible en France



## Prélèvement de sang capillaire au doigt facilement réalisable en consultation

- Dépôt de 3 gouttes de sang sur papier filtre
- Envoi des échantillons par lettre T
- Réception des résultats par courrier

MERCI DE VOTRE ATTENTION