

Une histoire banale de BPCO chez un fumeur

Recommandations SPLF de prise en charge du DAAT appliquées
à un cas clinique

Hervé Mal

Service de pneumologie,
Hôpital Bichat, Paris
Université Paris Cité, Inserm 1152



Liens d'intérêt en rapport avec la présentation

- LFB
- Grifols
- CSL Behring

Cas clinique

- Patient de 62 ans, ingénieur dans une firme aéronautique, adressé par son cardiologue pour bilan d'une dyspnée évoluant depuis quelques mois, non expliquée par un problème cardiologique
- Données de l'interrogatoire et de l'examen
 - tabagisme à 50 PA non sevré, pas d'exposition professionnelle connue
 - gêné pour le jogging hebdomadaire, dyspnée à 3 étages
 - absence d'exacerbations
 - pas de bronchorrhée
 - examen clinique sans particularité
 - état général conservé

- EFR: TVO modéré VEMS 60% th, VEMS/CVF 50%,
- TDM: emphysème franc à distribution centro-lobulaire, prédominant aux sommets, pas de DDB

BPCO avec emphysème

- Doit-on rechercher un DAAT chez ce patient?
 - chez lequel le tabagisme conséquent pourrait suffire à expliquer la BPCO
 - pas « jeune »
 - pas d'aspect d'emphysème panlobulaire typique en TDM

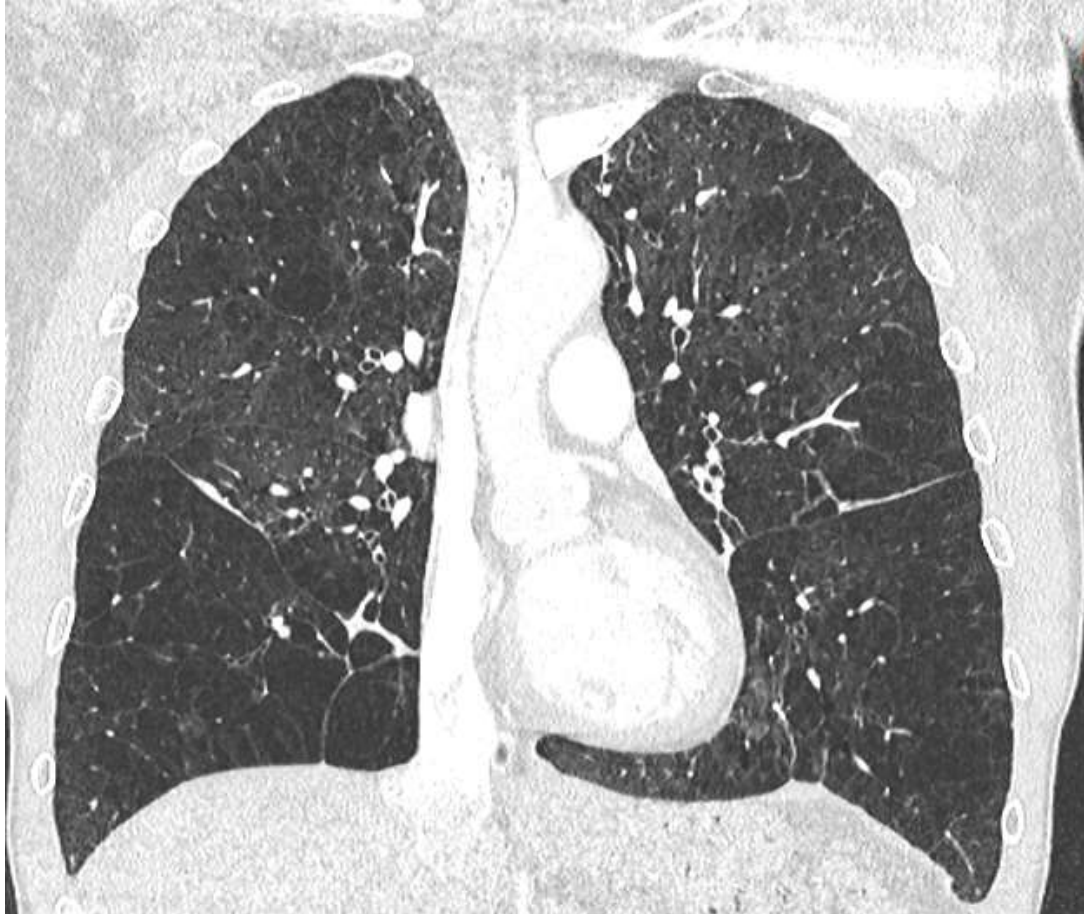
- **Recommandation 17**

Il est recommandé de dépister un DAAT chez tout patient présentant un emphysème

- **Recommandation 18**

Il est recommandé de dépister un DAAT chez tout patient présentant une BPCO

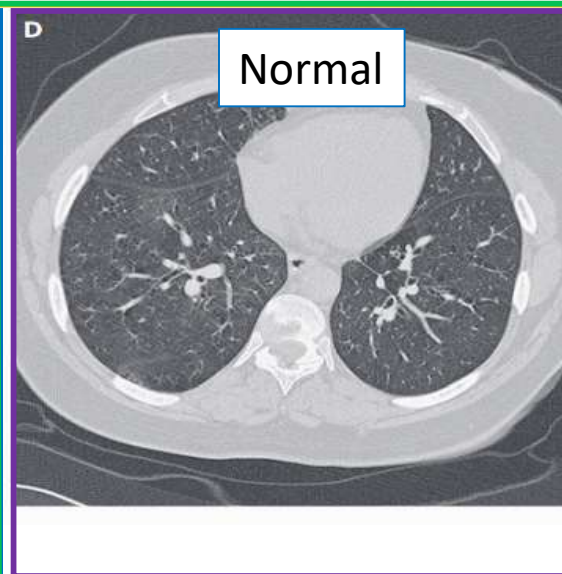
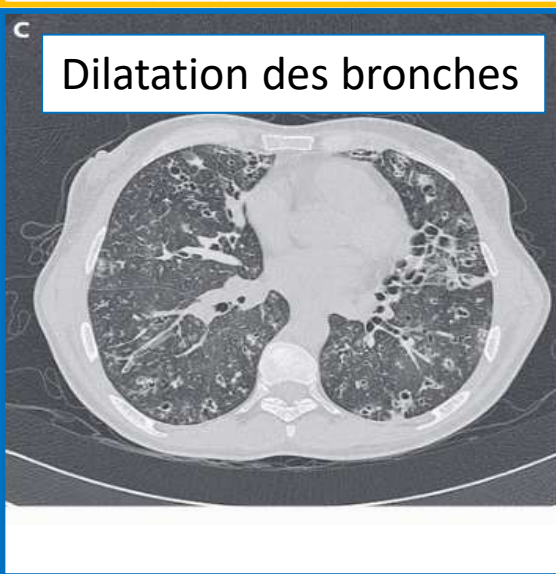
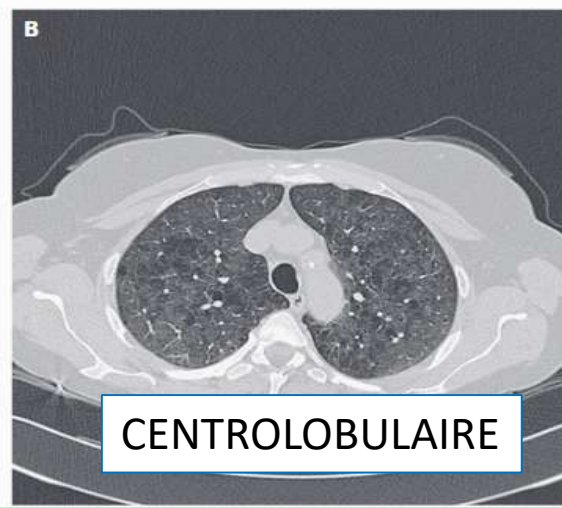
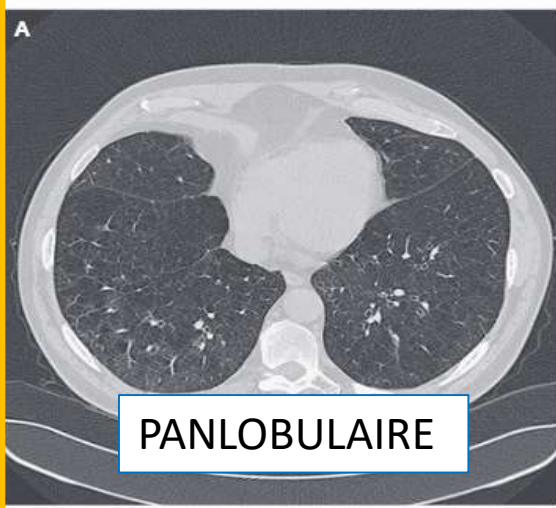
Il ne faut donc pas limiter ce dépistage aux patients jeunes/non-fumeurs/avec emphysème des bases



- Distribution basale de l'emphysème et l'aspect d'EPL: loin d'être constants [Parr DG, Am J Respir Crit Care Med 2004](#)
- cas avec peu ou pas d'emphysème, mais DDB isolées



Atteinte pulmonaire du DAAT



Emphysème seul
45,5%

NF 24%
♂59%

Emphysème
+ DDB
27%

NF 32%
♂52%

DDB seules
9,1%

NF 68%
♀71%

Normal
18,4%

NF 70%
♀53%

505 pts PiZZ/418 TDM analysés

Emphysème 72% (prédominant aux bases 39%)

Dépistage du DAAT

Le dépistage permet de:

- donner au patient des conseils de prévention
- de rechercher un DAAT dans la famille proche
- de détecter des stigmates d'atteinte hépatique
- de lui proposer les cas échéant un traitement substitutif

Sous diagnostic @ UK Biobank

	personnes	ZZ		DAAT (E880)	
	nombre	nombre	‰ des personnes	nombre	% des ZZ
Total	458 000	140	0,3	9	6
BPCO	17 790	31	1,7	7	22
Cirrhose	1 400	3	2,14	0	0

Comment va-t-on faire ce dépistage?

- prise de sang?
- phénotypage?
- génotypage?

- **Recommandation 2**

Pour rechercher un DAAT, il est recommandé de réaliser en premier lieu un dosage sérique d'AAT (prix: 8 €)

- **Recommandation 3**

Le dosage se fait à distance d'un syndrome inflammatoire

Donc: pas de phénotypage/génotypage de première intention

Résultat chez le patient : AAT sérique à 0.3g/L (N> 1.1g/L) = DAAT profond

A1AT sérique : valeurs de références : 1,10 à 2,00 g/L

- déficit sévère : $A1AT \leq 0,57 \text{ g/L}$
- déficit intermédiaire : $0,57 \text{ g/L} > A1AT \leq 0,90 \text{ g/L}$
- déficit léger : $0,90 \text{ g/L} > A1AT \leq 1,10 \text{ g/L}$

Diagnostic posé de DAAT profond

Quelle est l'étape suivante?

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

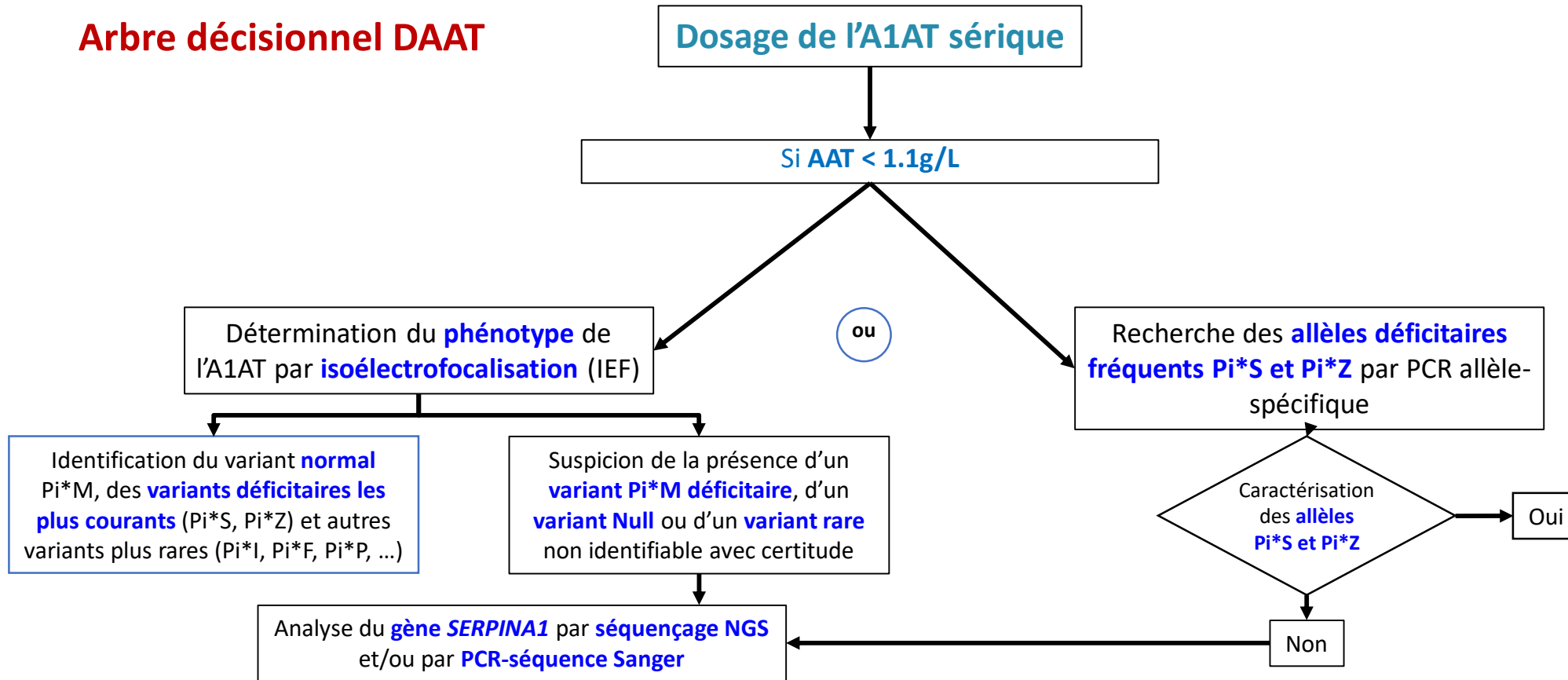
En cas de discordance entre dosage sérique et phénotypage ou génotypage, il est recommandé de réaliser un **séquençage du gène *SERPINA1***.

Tableau 1 Concentration sérique de l'AAT selon le phénotype (d'après Balduyck, et al. [3]).

	Phénotype					
Concentration	PI* ^M	PI* ^M S	PI* ^M Z	PI* ^S	PI* ^S Z	PI* ^Z
μmol/L	17–39	15–35	10–27	12–25	8–15	2–6
g/L	0,9–2,0	0,8–1,8	0,5–1,4	0,6–1,3	0,4–0,8	0,1–0,3

AAT : alpha-1 antitrypsine.

Arbre décisionnel DAAT



D'après Balduyck M. et al. Revue des Maladies Respiratoires, 2014

Pièges diagnostiques :

PiM_{Malton} (Orphanet J Rare Dis 2015 10: 130)

PiQ0 (Ther Adv Chronic Dis 2021 12: 33)

Solution: séquençage (Ann Biol Clin 2011 69: 571)

Génotype	g/L	IEF	PCR
Pi*MM	>1,0	Pi*M	non S, non Z
Pi*MM _{malton}	0,66-1,0	Pi*M	non S, non Z
Pi*MQ0	<0,66	Pi*M	non S, non Z
Pi*MZ	0,66-1,0	Pi*MZ	Z
Pi*M _{malton} Z	<0,5	Pi*MZ	Z
Pi*SZ	0,49-0,66	Pi*SZ	S, Z
Pi*ZZ	<0,5	Pi*Z	Z
Pi*ZQ0	<0,2	Pi*Z	Z

- Chez notre patient:

- Taux sérique d'AAT 0.3g/L,
- IEF: PiZ

- Conclusion

- Il a bien une BPCO
- Le tabagisme important joue un rôle majeur dans sa génèse
- D'autant plus qu'il a un DAAT profond
- Le génotype est PiZZ

Quelle est l'étape ultérieure?

- Rechercher d'autres manifestations de son DAAT (foie+++)
- Prendre en charge sa BPCO associée à un DAAT profond
- Enquête familiale pour détecter d'autres cas dans la famille proche

Rechercher des manifestations extrapulmonaires du DAAT

- Rechercher de principe une atteinte hépatique du DAAT +++ qui peut être asymptomatique
- En pratique s'adresser à un centre spécialisé avec expertise du DAAT

- **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

Atteinte hépatique du DAAT

- Due à la polymérisation intrahépatocytaire de l'AAT
- Chez l'enfant
 - Ictère néonatal
 - Cytolyse
 - Cirrhose
- Chez l'adulte (moins de 10% de ceux avec DAAT sévère)
 - Fibrose hépatique
 - Cirrhose
 - Carcinome hépatocellulaire

	Risque hépatique	
	Non buveur non obèse	Buveur ou obèse
MM	normal	+
MZ/SZ	normal	++
ZZ	++	+++

- Homozygote ZZ, **atteinte d'autant plus précoce et sévère que le malade boit ou est obèse**
- Hétérozygotes MZ, SZ avec FdR (alcool, syndrome métabolique)
- Surveillance des lésions hépatiques: biologie, morphologie, fibroscan

•Recommandations de l'AFEF en 2020

<https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>

QUESTION 6

**DANS QUELLES CIRCONSTANCES EST-IL RECOMMANDÉ
DE RECHERCHER UN DÉFICIT EN ALPHA-1 ANTITRYPSINE ?**

1. Un dépistage du déficit en alpha-1 antitrypsine est recommandé chez les patients qui ont une pathologie chronique obstructive pulmonaire ou une maladie chronique du foie (B1)

ACCORD FORT

Prise en charge de la BPCO

- Compléter le bilan de sa BPCO: DLCO, mesure des volumes, TM6

Recommandation 6

Réaliser chez tous les patients ZZ un bilan initial associant une spirométrie, une mesure du transfert du CO et un scanner thoracique à la recherche d'un emphysème

DLCO 40% th, TM6: 350 m sans désaturer, VR 150% th

- Prendre en charge le patient comme tout patient BPCO

Recommandation 8

En cas d'emphysème ou de BPCO associé à un DAAT, il est recommandé de suivre toutes recommandations concernant la BPCO y compris les TT médicamenteux et non médicamenteux, la réadaptation respiratoire, la réduction pulmonaire, la TxP, le suivi, les exacerbations

Prise en charge de la BPCO (suite)

- Par qui?
 - Par vous ou par le centre de référence, ou en alternance
- Veiller particulièrement aux facteurs de risque d'atteinte pulmonaire

Facteurs de risque d'atteinte pulmonaire

- Rôle prépondérant du tabagisme

Emphysème d'autant plus précoce et sévère que le malade fume

Sevrage tabagique= objectif majeur chez ce patient

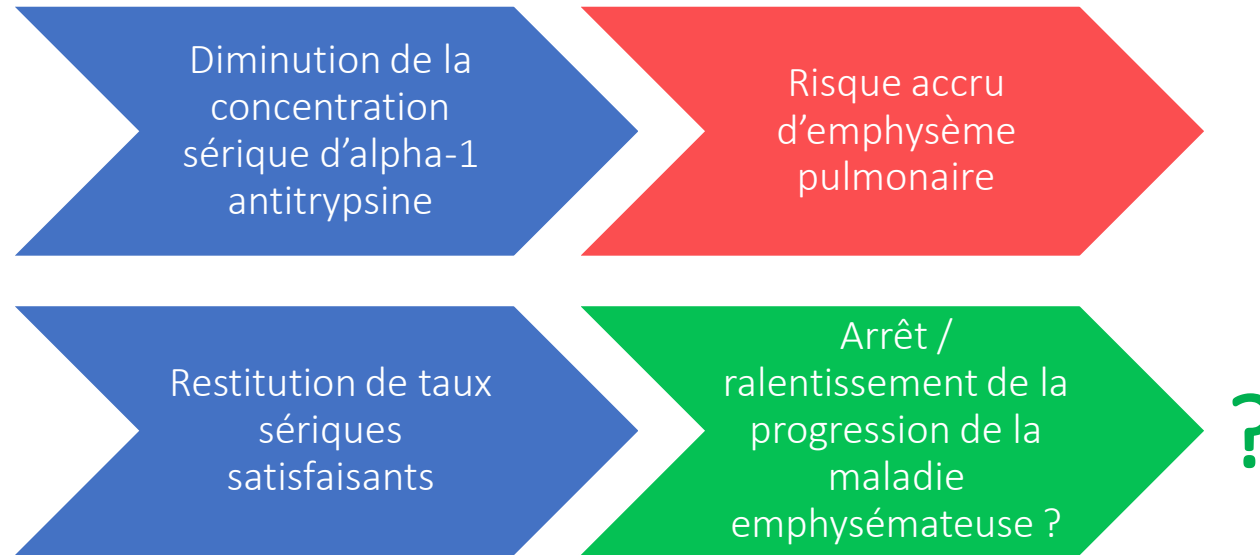
	Risque pulmonaire	
	Non-fumeur	fumeur
MM	normal	+
MZ/SZ	normal	++
ZZ	++	+++

- Exposition professionnelle aux irritants des voies aériennes (poussières, fumées)
- Chauffage au pétrole
- Travail prolongé en environnement agricole
- Exposition professionnelle aux poussières minérales
- Avec à la clé une éventuelle discussion de reclassement professionnel

Prise en charge de la BPCO (suite)

Le patient peut-il être éligible à un traitement substitutif en AAT?

- Rationnel



- Objectifs du traitement :

- Restaurer une concentration sérique satisfaisante (seuil)
- Restaurer l'activité anti-élastasique
- Diminuer la vitesse d'évolution de l'emphysème

Prise en charge du DAAT : traitement substitutif

TABLE 3 Studies on augmentation therapy for α 1-antitrypsin deficiency

Study design	Author, year [Ref.]	Intervention	Comparator	Primary outcome	Subjects n	Duration of treatment	Effect of treatment
RCT vs placebo	DIRKSEN, 1999 [51]	250 mg·kg ⁻¹ augmentation 4 weekly	625 mg·kg ⁻¹ albumin solution	FEV ₁ decline	58	≥3 years	FEV ₁ decline ns difference 59 vs 79 mL·year ⁻¹ (p=0.25); reduced CT decline 2.6 vs 1.5 g·L ⁻¹ ·year ⁻¹ (p=0.07)
	DIRKSEN, 2009 [52]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly	2% albumin solution	CT densitometry	77	≥2 years	Reduced CT decline 1.4 vs 2.2 g·L ⁻¹ ·year ⁻¹ (p=0.06)
	CHAPMAN, 2015 [53]	60 mg·kg ⁻¹ Zemaira weekly	Lyophilised preparation	CT densitometry	180	≥2 years	Reduced CT decline 1.5 vs 2.2 g·L ⁻¹ ·year ⁻¹ (p=0.03)
RCT vs active comparator	STOLLER, 2002 [#] [88]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly	60 mg·kg ⁻¹ Respitin weekly	Serum AAT level	28	≥12 weeks	Equivalence for primary outcome, ns difference FEV ₁ , DLCO, urinary desmosine
	STOCKS, 2006 [#] [89]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly	60 mg·kg ⁻¹ Zemaira weekly	Serum AAT level	44	≥10 weeks	Equivalence for primary outcome
	STOCKS, 2010 [#] [90]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin-C weekly	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly	Plasma AAT level	24	10 weeks	Equivalence for primary outcome
	CAMPOS, 2013 [#] [91]	120 mg·kg ⁻¹ Prolastin-C weekly	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly	Plasma AAT level, safety	30	8 weeks	Equivalence for primary outcome, ns difference in adverse events
	SANDHAUS, 2014 [#] [92]	60 mg·kg ⁻¹ Glassia weekly	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly	Plasma AAT level	50	≥1 weeks	Equivalence for primary outcome, ns difference FEV ₁ or FVC
Observational with control	SEERSHOLM, 1997 [93]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin or Trypsone weekly	No augmentation	FEV ₁ decline	295	1 year	Reduced FEV ₁ decline 53 vs 75 mL·year ⁻¹ (p=0.02)
	AAT registry group, 1998 [8]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly	↓ frequency or no augmentation	FEV ₁ decline, survival	1129	12–86 months	Better survival (p=0.001), ns difference in FEV ₁ decline overall (p=0.40), if FEV ₁ 35–49%, decline lower on treatment (73 vs 93 mL·year ⁻¹ , p=0.01)
	WENCKER, 2001 [95]	60 mg·kg ⁻¹ augmentation weekly	Data prior to augmentation	FEV ₁ decline	96	≥12 months	Reduced FEV ₁ decline 34 vs 49 mL·year ⁻¹ (p=0.02)
	STOLLER, 2003 [94]	Any dosing regimen augmentation	Usual care	Adverse events	1129	12–86 months	83% augmented patients had no adverse events; rate 0.02 events per patient per month
	TONELLI, 2009 [96]	Any dosing regimen augmentation	No augmentation	FEV ₁ decline	164	Mean 42 months	Reduced FEV ₁ decline 37 vs 46 mL·year ⁻¹ (p=0.05)
BARROS-TIZON, 2012 [97]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin or Trypsone at any interval	Data prior to augmentation	Exacerbation rate	127	18 months	Reduced exacerbation rate 1.2 vs 1 per year (p<0.01), reduced hospitalisation costs	

Prise en charge du DAAT : traitement substitutif

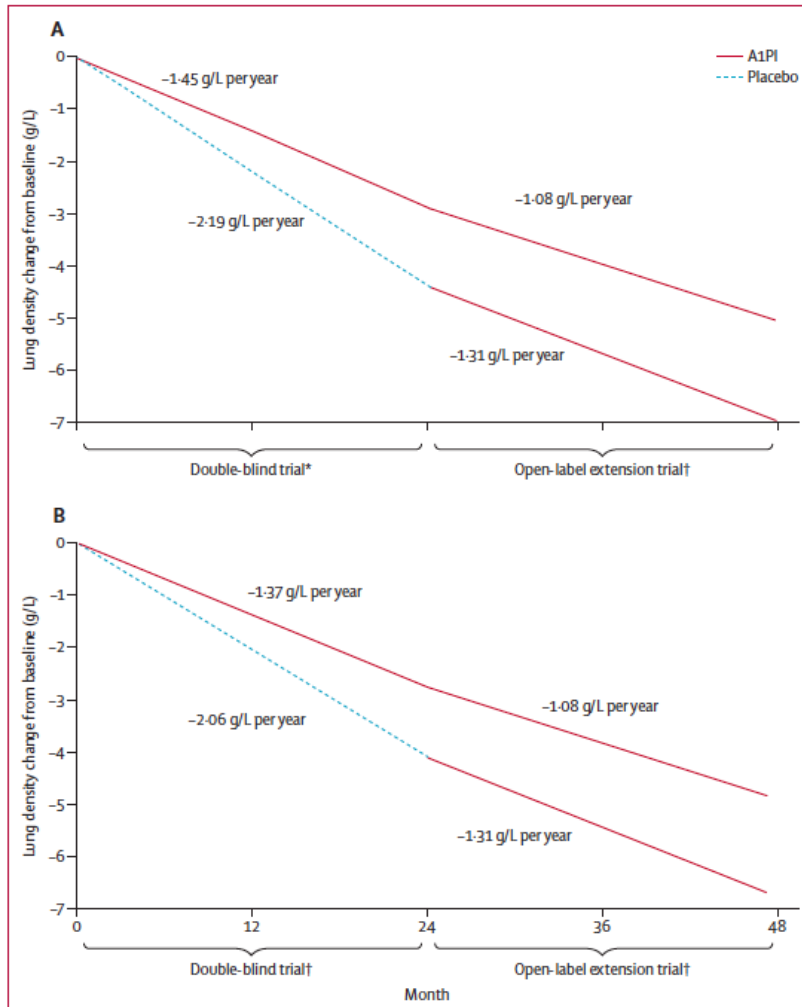


Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

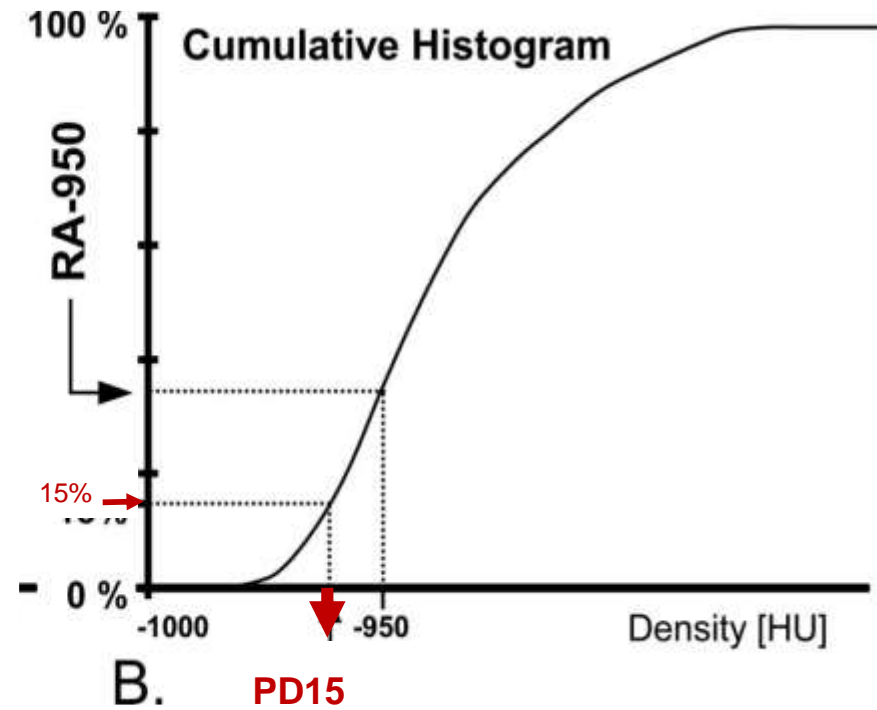
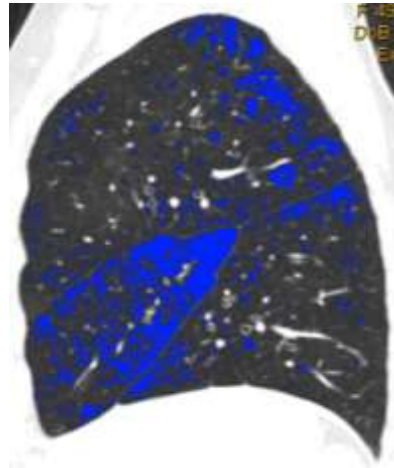
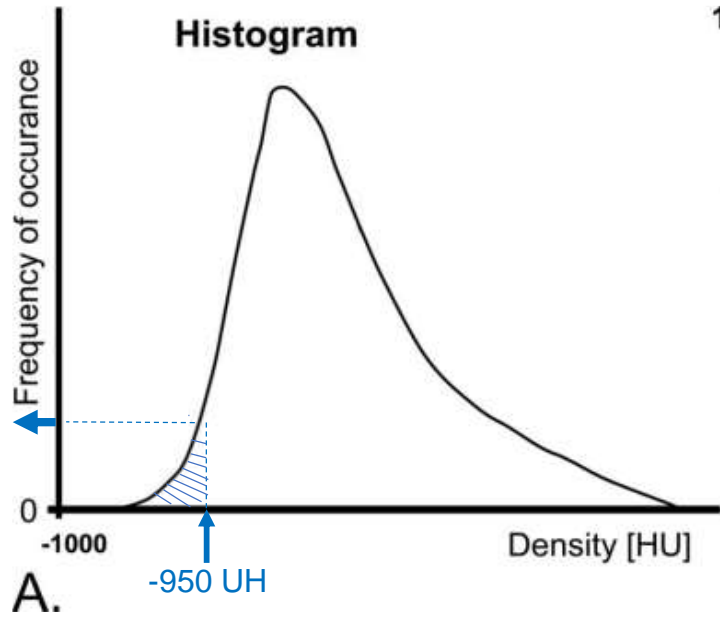
Kenneth R Chapman, Jonathan G W Burdon, Eeva Piitulainen, Robert A Sandhaus, Niels Seersholm, James M Stocks, Berend C Stoel, Liping Huang, Zhenling Yao, Jonathan M Edelman, Noel G McElvaney, on behalf of the RAPID Trial Study Group*

Essai RAPID

- Multicentrique: 28 centres, 13 pays
- Double aveugle contre placebo
- 18-65 ans
- Déficit sévère en AAT
- VEMS 35-70%
- AAT IV 60mg/kg/sem vs placebo, 24 mois
- CJP: Densité pulmonaire



Analyse quantitative



Stoel Invest Radiol 2004

Valeur d'atténuation du 15^{ème} percentile

↳ densité pulmonaire

Intérêt pour le suivi longitudinal

RA950
%LAA₋₉₅₀

% pixels d'atténuation < -950 UH
« masque de densité »

↳ La plus utilisée

Corrélée

- aux mesures histopathologiques -aux paramètres cliniques
- à la fonction

Muller Chest 1988
Gevenois AJRCCM
Gevenois AJRCCM
Madani Radiology 2006
Park Radiology 1999

Gould ARRD 1988
Dirksen AJRCCM 1999

Prise en charge de la BPCO (suite)

- **Recommandations sur le traitement substitutif en AAT**

- Il est recommandé de débiter un traitement substitutif chez les patients homozygotes ZZ de moins de 70 ans, présentant un emphysème et un VEMS entre 35 et 70% th, ne fumant plus
- Il est recommandé de pas traiter les patients MZ
- Il est recommandé que la décision de traitement soit prise en RCP (RespiFil)



Emphysème, VEMS 60% th mais tabagisme non sevré: indication non retenue

- **Seulement si**
 - Pi*ZZ
 - < 70 ans
 - Emphysème
 - VEMS 35-70 %
 - NON-FUMEUR
 - RCP nationale RespiFil

Si sevrage tabagique: perf AAT 60mg/kg/semaine.

Dosage de la concentration résiduelle non recommandé

Prise en charge (suite)

- Rechercher d'autres manifestations de son DAAT (foie+++)
- Prendre en charge sa BPCO associée à un DAAT profond
- **Enquête familiale pour détecter d'autres cas dans la famille proche**

Dépistage familial

Intérêt

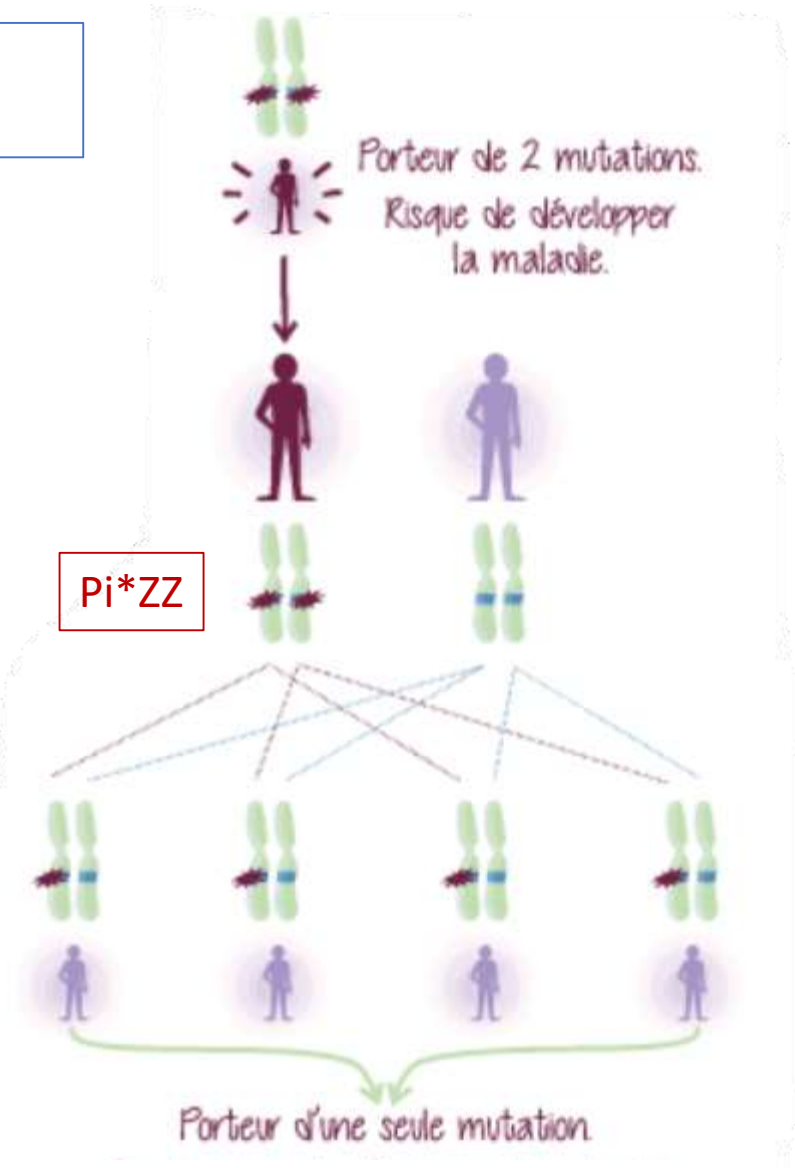
=

Identifier le plus tôt possible des personnes qui pourraient tirer bénéfice de conseils / messages de prévention

Pas de dépistage génétique chez les mineurs en l'absence de bénéfice immédiat

Pi*MZ

Pi*ZZ



■ Gène non muté

★ Gène muté

Dépistage familial

● **Recommandation 12**

- 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

Information de la famille par le patient

● **Recommandation 20**

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

Dépistage des apparentés au 1^{er} degré



→ **Recommandations** Société de Pneumologie de Langue Française :

Mornex JF, Balduyck M, Bouchecareilh 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;39(7):575-77

Dépistage familial : est-ce utile ?

- Le diagnostic de DAAT facilite le succès du **sevrage tabagique**
- **Le tabagisme est moins fréquent** chez les patients avec dépistage de DAAT néonatal par rapport à population générale
- Les patients DAAT découverts par **dépistage familial** ont une **espérance de vie normale** si il n'ont jamais fumé (y compris ZZ).
- Inconvénients:
 - Anxiété des parents
 - Cout / bénéfice ?

Dépistage familial : est-ce utile ?

The impact of diagnostic delay on survival in alpha-1-antitrypsin deficiency: results from the Austrian Alpha-1 Lung Registry

Tobias Meischl^{1,2}, Karin Schmid-Scherzer^{1,3}, Florian Vafai-Tabrizi^{1,3}, Gert Wurzinger⁴, Eva Traunmüller-Kristina Kutics⁵, Markus Rauter⁶, Fikreta Grabcanovic-Musija⁷, Simona Müller⁸, Norbert Kaufmann⁹, Judith Löffler-Ragg¹⁰, Arschang Valipour^{1,11} and Georg-Christian Funk^{1,3*}

Meischl et al. *Respiratory Research* (2023) 24:34

<https://doi.org/10.1186/s12931-023-02338-0>

Table 3 Multivariable analysis of overall survival (OS) by Cox regression (n = 229)

Variable		HR	95% CI	p value (Cox regression)
Diagnostic delay (years)*—continuous		1.61	1.09–2.38	0.016
Body mass index (BMI; kg/m ²)—continuous		0.86	0.73–1.00	0.049
Age (years)—continuous		1.07	1.02–1.12	0.009
Active smoking at time of inclusion into registry	No	1.00	–	0.006
	Yes	11.54	2.02–65.83	
Forced expiratory volume in 1 s (FEV ₁) in % of the expected value	> 50	1.00	–	0.141
	≤ 50	3.23	0.68–15.36	
Long-term oxygen therapy at inclusion into registry	No	1.00	–	0.107
	Yes	2.33	0.83–6.50	

*After logarithmic transformation (using natural logarithm)

BMI body mass index, CI confidence interval, FEV₁ forced expiratory volume in 1 s, HR hazard ratio

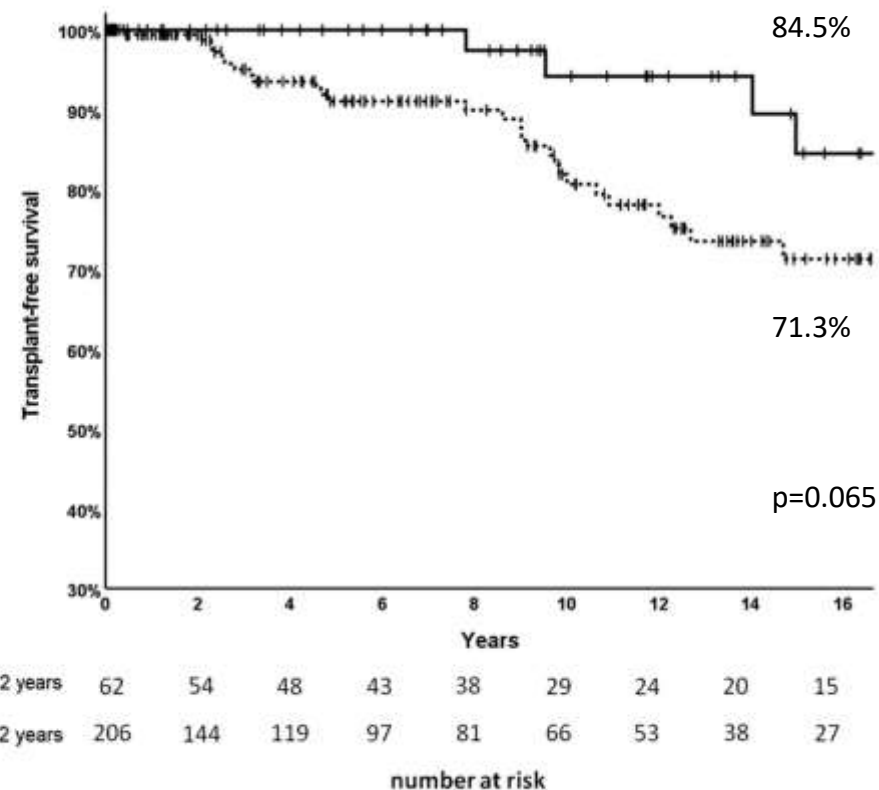
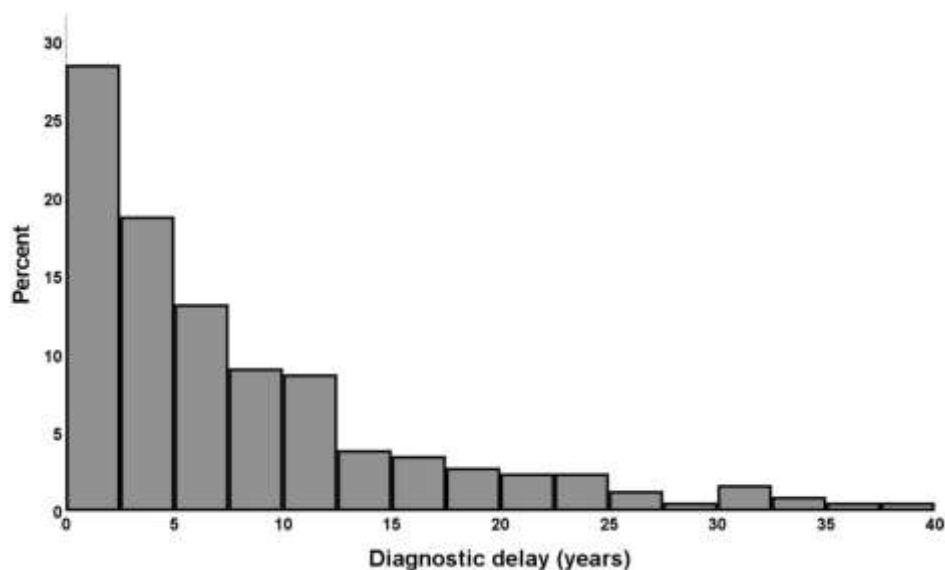


Fig. 4 Kaplan–Meier plot of transplant-free survival (TS) by diagnostic delay ≤/ > 2 years (n = 268)

Conclusions

- Pathologie rare mais **sous-diagnostic** important
- **Dépistage** large important pour appuyer les messages de prévention chez les homozygotes mais également les hétérozygotes
- Ne pas s'arrêter à la forme clinique classique d'EPL
- Importance de détecter l'atteinte hépatique/lién pneumologue-hépatologue
- Prise en charge **spécifique** pour une **minorité** de patients (ZZ)
- Importance du dépistage familial afin de mettre en oeuvre les mesures préventives
- **Centre de référence maladies rares**, RCP nationale dédiée



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

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



French clinical practice guidelines for the diagnosis and management of lung disease with alpha 1-antitrypsin deficiency

J.-F. Mornex^{a,b,*}, M. Balduyck^c, M. Bouhecaille^d,
A. Cuvelier^{a,f}, R. Epaud^g, M. Kerjouan^h,
O. Le Rouzic^{i,j}, C. Pison^{k,l}, 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^{ac}, J. Fauve^{ad}, B. Girerd^{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^{a,b},
H. Mal^{bd,be}

^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 HMND, faculté de pharmacie, EA 7364 RADEME, université de Lille, service de biochimie et biologie moléculaire, Lille, France

Merci de votre attention

Questionnaire de satisfaction

Nous vous remercions de compléter le questionnaire de satisfaction concernant ce symposium en suivant ce lien :



Prise en charge du DAAT Traitement substitutif: effet sur la mortalité ?

Chronic Obstructive Pulmonary Diseases:
Journal of the COPD Foundation



Original Research

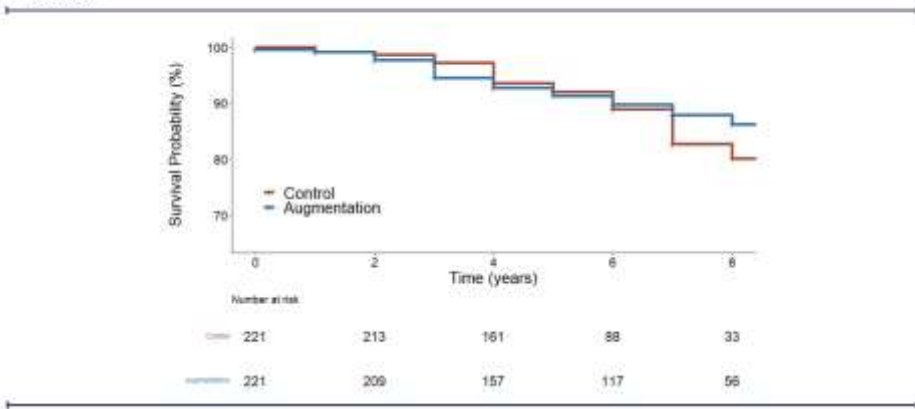
Quality of Life and Mortality Outcomes for Augmentation Naïve and Augmented Patients with Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency

Paul E. Ellis, MRCGP, PhD¹ Kristen E. Helm, PhD, MPH²⁻³ Gabriela Chavez, PhD, MPH⁴ David M. Marenco, MD⁵
Robert A. Stockley, MD, DSc² Robert A. Sandhaus, MD^{6,7} Alex M. Turner, MRCGP, PhD¹

2023



Figure 1. Kaplan-Meier Survival Analysis For Augmented Versus Augmentation Naïve Patients Matched for Sex, Age, Smoking Status, and Forced Expiratory Volume In 1 Second Percentage Predicted



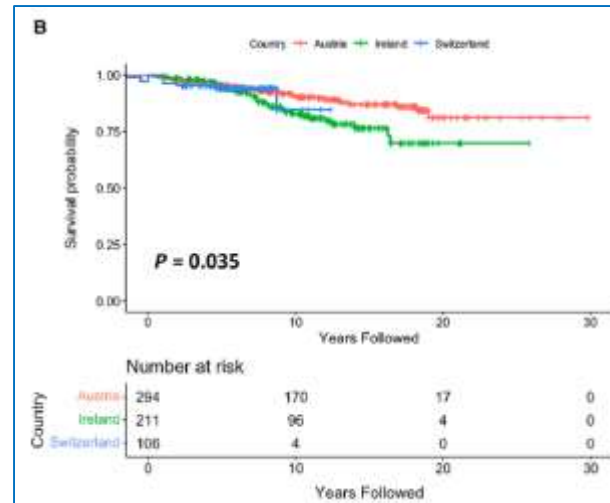
Pas de remboursement au Royaume uni



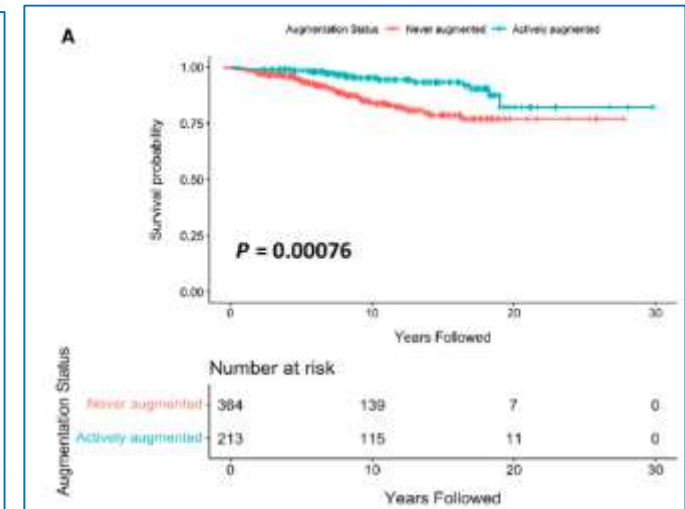
Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline— A Multinational Registry Analysis

Daniel D. Fraughen^{1*}, Aayon J. Ghosh^{2*}, Brian D. Hobbs³, Georg-Christian Funk⁴, Tobias Meisch^{4,5}, Christian F. Clarenbach⁶, Norlane A. Siev⁶, Karin Schmid-Scherzer⁴, Oliver J. McElvaney^{1,7}, Mark P. Murphy¹, Adam D. Roche⁸, Louise Clarke⁸, Matthew Strand⁹, Florian Vafar-Tabrizi⁴, Geraldine Kelly¹, Cedric Gunaratnam⁸, Tomás P. Caroli¹², and Noel G. McElvaney¹²

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 208 Number 9 | November 1 2023



Pas de remboursement en Irlande



Prise en charge du DAAT Traitement substitutif : pourquoi si restrictif ?

- Produit dérivé du sang
- Délivrance hospitalière

Modalités d'administration/posologie :

- Voie intraveineuse stricte
- 60 mg/kg de poids corporel toutes les semaines
(120 mg/kg tous les 15 jours)
(~~250 mg/kg tous les mois~~)
- Débit < 4ml/min
- Durée totale ~ 2 heures

- 1^{ere} injection en hôpital de jour
- Relai en ville avec perfusion à domicile

Tensions d'approvisionnement

1 injection par semaine
À vie...

Coût > 100 000 euros/an

Pas d'effet secondaire rapporté dans > 80% des cas
Effet secondaire principal : céphalées

Les recommandations SPLF de prise en charge du DAAT vues au travers d'un cas clinique

« Une histoire banale de BPCO chez un fumeur »

Hervé Mal

Service de pneumologie et transplantation pulmonaire

Bichat

Dépistage familial : surtout des messages de prévention

Conseils de prévention identiques

Conseils de prévention	PiZZ	PiMZ	PiMM
TABAC	Ne pas fumer	Ne pas fumer	Ne pas fumer
Exposition professionnelle aux toxiques inhalés	Limiter l'exposition professionnelle	Limiter l'exposition professionnelle	Limiter l'exposition professionnelle
Alcool	Pas de consommation excessive	Pas de consommation excessive	Pas de consommation excessive
Surpoids	Éviter surpoids/obésité	Éviter surpoids/obésité	Éviter surpoids/obésité
Vaccin VHB	Vaccination recommandée	Vaccination recommandée	Vaccination recommandée

Pas de différence thérapeutique entre PiMM et PiMZ

Traitement spécifique	PiZZ	PiMZ	PiMM
Traitement substitutif	Indiqué dans certains cas	Jamais	Jamais

Prise en charge des hétérozygotes Z (Pi MZ ou SZ principalement)

- **Recommandation 8**

- Il est recommandé de réaliser chez 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

- **Recommandation 9**

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

- **Recommandation 10**

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

- **Recommandation 6**

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

- **Recommandation 7**

- 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

EFR + scanner

Consultation d'hépatologie

Prévention

Tabac
Toxiques inhalés
Alcool
Surpoids



Hétérozygote MZ

A1AT : 0,5-1,4 g/L

→ **Recommandations :**

Mornex JF, Balduyck M, Bouchecareilh 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;39(7):575-77



Prise en charge du DAAT : perspectives thérapeutiques « Optimiser la supplémentation »

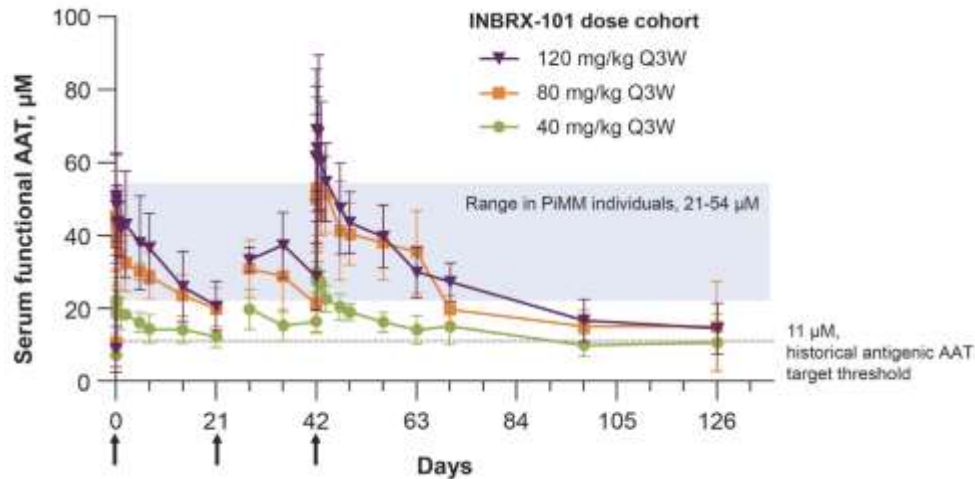
- Double dose tous les 15 jours ?

Clinical Trial > Respir Med. 2015 Apr;109(4):490-9. doi: 10.1016/j.rmed.2015.01.022.
Epub 2015 Feb 13.

SPARTA clinical trial design: exploring the efficacy and safety of two dose regimens of alpha1-proteinase inhibitor augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency

Susan Sorrells¹, Sandra Camprubi², Rhonda Griffin³, Junliang Chen³, Jaume Ayguasanosa²

- Protéine recombinante, 1 injection par mois



> Chronic Obstr Pulm Dis. 2024 May 29;11(3):282-292. doi: 10.15326/jcopdf.2023.0469.

Recombinant Alpha-1 Antitrypsin-Fc Fusion Protein INBRX-101 in Adults With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: A Phase 1 Study

Mark L Brantly¹, Brooks T Kuhn², Humam W Farah³, Ravi Mahadeva⁴, Alexandra Cole⁵, Catherina L Chang⁶, Cynthia D Brown⁷, Michael A Campos⁸, Jorge E Lascano¹, Erin K Babcock⁹, Sharvari P Bhagwat⁹, Teresa F Boyea⁹, Carson A Veldstra⁹, Vasily Andrianov⁹, James L Kalabus⁹, Brendan P Eckelman⁹, Andrew G Veale¹⁰

	Risque pulmonaire	
	Non-fumeur	fumeur
MM	normal	+
MZ/SZ	normal	++
ZZ	++	+++

	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>	++	+++	++	+++

Prise en charge du DAAT : traitement substitutif

- **Recommandation 14**

- Il est recommandé de débiter un traitement substitutif chez les 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

- **Recommandation 15**

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

- **Recommandation 16**

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

- **Recommandation 17**

- Il est recommandé que l'indication de traitement substitutif du DAAT soit validée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire



- **Seulement si**

- Pi*ZZ
- < 70 ans
- Emphysème
- VEMS 35-70 %
- NON-FUMEUR
- RCP nationale RespiFil

→ **Recommandations :**

Mornex JF, Balduyck M, Bouchecareilh 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;39(7):575-77

