

# PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

---

2022

## ATTEINTE PULMONAIRE ASSOCIÉE À UN DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination du  
**Pr Jean-François MORNEX**

- ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE -

Centre de Référence  
des maladies pulmonaires rares

( OrphaLung )



Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des maladies pulmonaires rares – OrphaLung. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Atteinte pulmonaire associée à un déficit en alpha1-antitrypsine ».

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence [www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr) et sur le site de la filière [www.respifil.fr](http://www.respifil.fr)

# Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Argumentaire.....	5
1 Épidémiologie.....	6
2 Recommandations de bonne pratique.....	6
3 Expression clinique .....	7
4 Pronostic .....	7
5 Revues systématiques de la littérature .....	7
6 Études cliniques.....	8
7 Retard et sous diagnostic.....	8
8 Annexes .....	9
8.1 Recherche documentaire et sélection des articles	9
8.1.1 Recherche documentaire	9
8.1.2 Critères de sélection des articles	9
8.2 Liste des participants	10
9 Références bibliographiques .....	12

## Liste des abréviations

AAT	Alpha1-antitrypsine
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CO	Monoxyde de carbone
CRP	Protéine C-réactive
CV	Capacité vitale
DAAT	Déficit en AAT
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
EFX	Epreuve cardio respiratoire d'effort
IMC	Indice de masse corporelle
PNDs	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
TM6	Test de marche de 6 min
TVO	Trouble ventilatoire obstructif
VEMS	Volume expiratoire maximum seconde
VR	Volume résiduel

## Préambule

Le PNDS sur l'atteinte pulmonaire associée à un déficit en alpha1-antitrypsine a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'essentiel des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Argumentaire

## 1 Épidémiologie

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodes	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<b>Blanco I et al, 2017 (1) Monde</b>	Apprécier la prévalence du variant Z de l'AAT et des homozygotes ZZ dans le monde et par pays	Analyse de 224 cohortes de 65 pays	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variant Z en France : 16/100</li> <li>• Fréquence des homozygotes ZZ : 1 /3888</li> <li>• Nombre d'homozygotes ZZ 14000-23000</li> </ul>
<b>Nakanishi T et al, 2020 (2) Grande Bretagne</b>	Déterminer la fréquence des homozygotes et les maladies associées	Séquençage du gène de l'AAT de 458164 britanniques d'ascendant européen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 140 ZZ soit 0,3 /1000 en Grande Bretagne ; en France la fréquence est probablement un peu inférieure</li> </ul>

## 2 Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthode	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<b>ATS/ERS, 2003 (3) International</b>	Recommandations internationales		Oui	Oui, pneumologues	Non	Seules recommandations mais anciennes
<b>Balduyck M, 2005 (4) France</b>	Convenir de l'ordre des différents examens contribuant au diagnostic du DAAT		Oui	Oui	Non	Stratégie diagnostique avec ordre des différents examens
<b>AFEF, 2021 (5) France</b>	Recommandations sur la prise en charge hépatique		Oui	Oui	Non	Recommandations complémentaires
<b>Mornex JF et al, 2022 (6) France</b>	Les premières recommandations françaises	HAS	Oui	Oui : pneumologues, hépatologues, radiologues, pédiatres, MG, etc.	Oui	Vingt recommandations dont une de grade B concernant le traitement

### 3 Expression clinique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodes	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<b>Nakanishi T et al, 2020 (2) Grande Bretagne</b>	Déterminer la fréquence des homozygotes et les maladies associées	Séquençage du gène de l'AAT de 458164 britanniques d'ascendant européen et croisement avec les bases de données de l'information médicale	Risque relatif pour les ZZ comparés au MM de BPCO : 8,8 ; cirrhose du foie : 7,8 ; dilatation des bronches : 7,3
<b>Hiller AM et al, 2022 (7) Suède</b>	Apprécier le risque de cancer des homozygotes ZZ	1595 DAAT identifiés à la naissance comparée à 5999 contrôles	Risque relatif de cancer du foie : 23,4

### 4 Pronostic

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodes	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<b>Dawkins PA et al, 2003 (8) Royaume Uni</b>	Déterminer les éléments permettant de prédire la mortalité	256 ZZ	La densité pulmonaire mesurée sur le scanner est le principal prédicteur de mortalité

### 5 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et méthodes	Résultats et signification
<b>Edgar RG 2017 (9) International</b>		Oui	Cochrane analyse de 52 études à partir de 7296 références	Méta-analyse des essais de traitement substitutif	Le traitement substitutif est le seul traitement spécifique du DAAT. Dans les 3 essais randomisés, l'efficacité sur l'évolution de la densité pulmonaire est montrée sans efficacité sur l'évolution du VEMS ou du transfert du CO. Pour la plupart, les traitements usuels de la BPCO n'ont pas été systématiquement testés dans le DAAT

## 6 Études cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Méthodologie, niveau de preuve
<b>Chapman KR 2015,(10) Multicentrique</b>	Évaluer l'efficacité du traitement substitutif par l'analyse de l'évolution de la densité pulmonaire mesurée sur le scanner thoracique	Essai randomisé contre placebo en double aveugle multicentrique	Adultes de moins de 65 ans présentant un DAAT et un emphysème avec un VEMS entre 35 et 70 % de la valeur théorique	60 mg/kg hebdomadaire d'AAT plasmatisque humaine pour 93 malades et 87 placebo	Evolution de la densité pulmonaire	Taux de déclin annuel de la densité pulmonaire est significativement diminué par le traitement substitutif : -1,45 g/L CPT/an vs 2,19 g/L CPT/an pour le placebo

## 7 Retard et sous diagnostic

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodes	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<b>Stoller JK, 2005 (11) USA</b>	Apprécier le retard de diagnostic du DAAT aux USA	Enquête postale de 2 cohortes de malades à 10 ans d'intervalle : 304 en 1994 et 1953 en 2003	Quoique plus court le délai de diagnostic n'est pas statistiquement différent entre 1994 et 2003. Il n'y a donc pas eu d'amélioration. 5,6 +/-8,5 ans en 2003 vs, 7,2+/- 8,3 ans en 1994 (p=0,002)
<b>Nakanishi T et al, 2020 (2) Grande Bretagne</b>	Déterminer la fréquence des homozygotes et les maladies associées	Séquençage du gène de l'AAT de 458164 britanniques d'ascendant européen et croisement avec les bases de données de l'information médicale	Seuls 6,4% des homozygotes ZZ sont connus comme porteurs d'un DAAT



## 8 Annexes

### 8.1 Recherche documentaire et sélection des articles

#### 8.1.1 Recherche documentaire

<i>Sources consultées</i>	PubMed : <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a>
<i>Période de recherche</i>	1978 - 2020
<i>Langues retenues</i>	Français / Anglais
<i>Mots clés utilisés</i>	<i>Alpha-1 antitrypsine, alpha 1 antitrypsin ; déficit en alpha-1 antitrypsine ; alpha 1 antitrypsin deficiency and augmentation ; traitement substitutif ; emphysème ; pulmonary emphysema ; maladie hépatique ; liver cirrhosis ; liver fibrosis ; liver disease ; alpha 1 antitrypsin deficiency lung ; alpha 1 antitrypsin deficiency liver ; alpha 1 antitrypsin deficiency treatment ; alpha 1 antitrypsin deficiency review</i>
<i>Nombre d'études recensées</i>	Bibliographie totale = 2260
<i>Nombre d'études retenues</i>	Argumentaire PNDS : 10

#### 8.1.2 Critères de sélection des articles

Ce document est fondé sur les recommandations nationales pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de l'atteinte pulmonaire du DAAT. Ces dernières sont conçues sur l'analyse critique des recommandations internationales relatives à la prise en charge du DAAT et de la littérature publiée ultérieurement dans ce domaine.

## 8.2 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.

## 9 Références bibliographiques

1. Blanco I, Bueno P, Diego I, Perez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Esquinas C, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi\*Z gene frequency and Pi\*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:561-9.
2. Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, Hirai T, Mooser V, Lathrop GM, et al. The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J.* 2020;56(6):2001441.
3. American Thoracic S, European Respiratory S. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(7):818-900.
4. Balduyck M, Odou MF, Zerimech F, Porchet N, Lafitte JJ, Maitre B. diagnostic du deficit en alpha-1 antitrypsine : modalités, indications et strategie diagnostique. *Rev Mal Respir.* 2014;31(8):729-45.
5. afef. [Available from: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>.
6. Mornex JF, Balduyck M, Bouchecareilh M, Cuvelier A, Epaud R, Kerjouan M, et al. Atteinte pulmonaire du deficit en alpha-1 antitrypsine. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge. *Rev Mal Respir.* 2022;39(7):633-56.
7. Hiller AM, Ekstrom M, Piitulainen E, Lindberg A, Ronmark E, Tanash H. Cancer risk in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2022 60: 2200846.
8. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2003;58(12):1020-6.
9. Edgar RG, Patel M, Bayliss S, Crossley D, Sapey E, Turner AM. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1295-308.
10. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9991):360-8.
11. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):49-59.

