

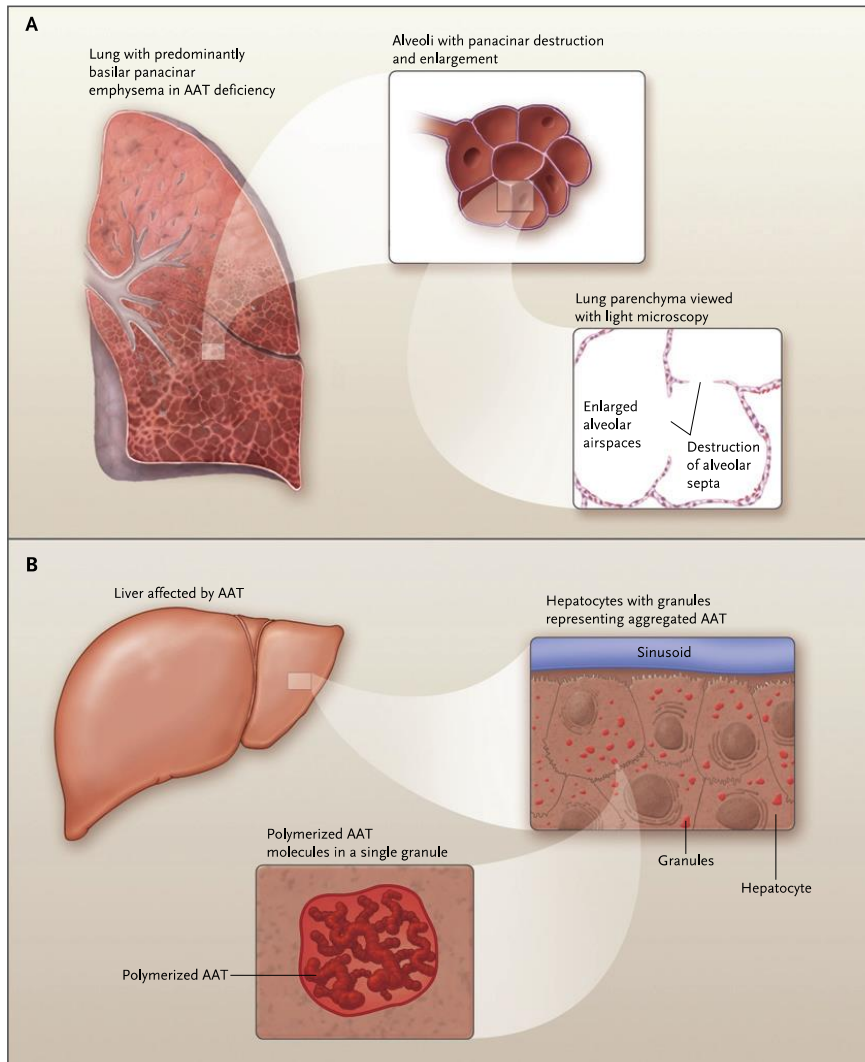
# Déficit en alpha-1 antitrypsine chez l'adulte

Gabriel Thabut

Service de Pneumologie et Transplantation, Hôpital Bichat  
INSERM U1152  
Paris

# Manifestations du déficit chez l'adulte

## Fréquentes



## Rares

### Panniculites

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

Silverman EK, *N Engl J Med*, 2009

# Manifestations respiratoires

## **Association prouvée**

Emphysème

Risque proportionnel à la profondeur du déficit

Touche une proportion inconnue de patients

Rôle majeur du tabac

7 – 10% des transplantations pulmonaires

## **Association discutée**

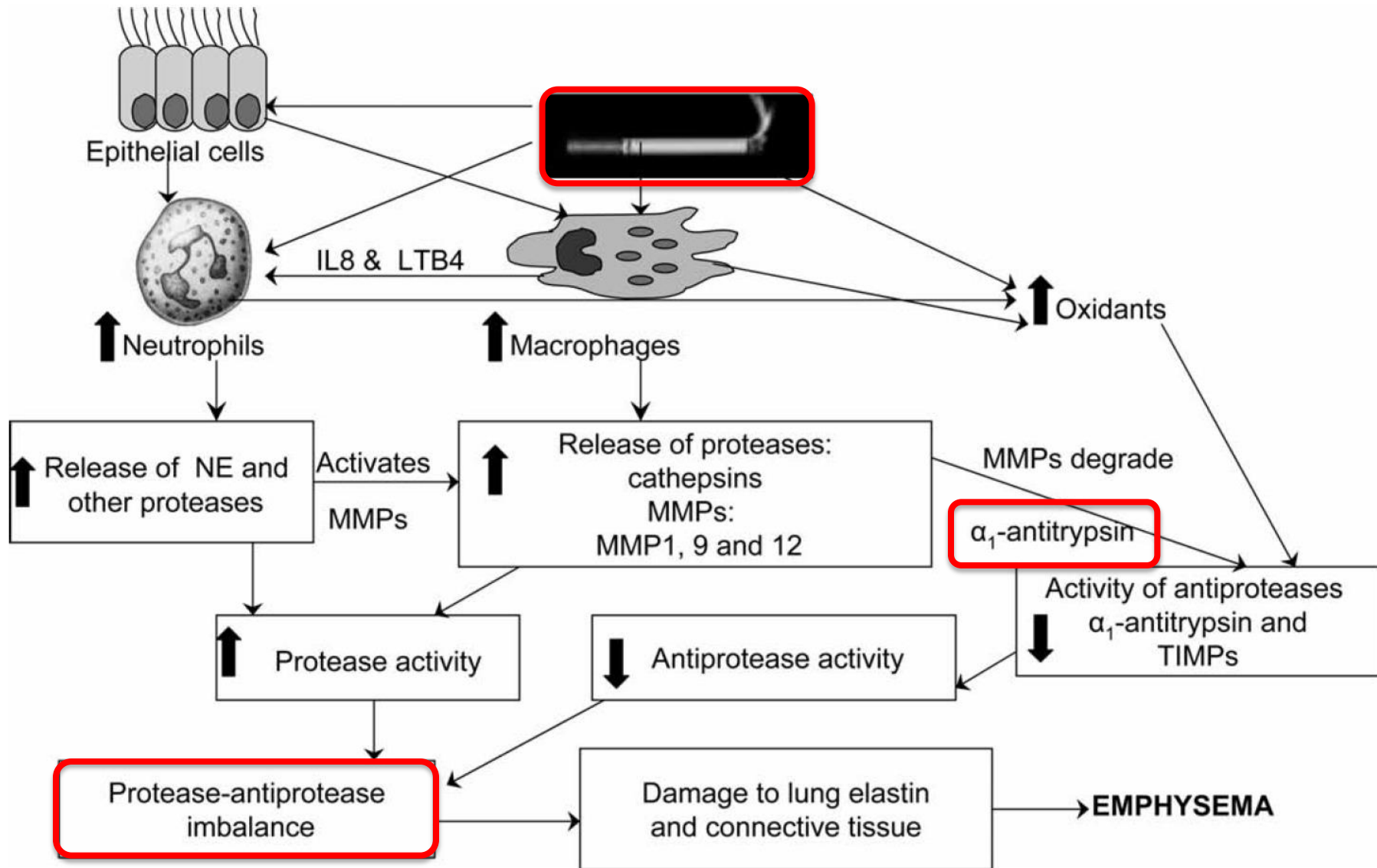
Dilatations des bronches

## **Associations non prouvées**

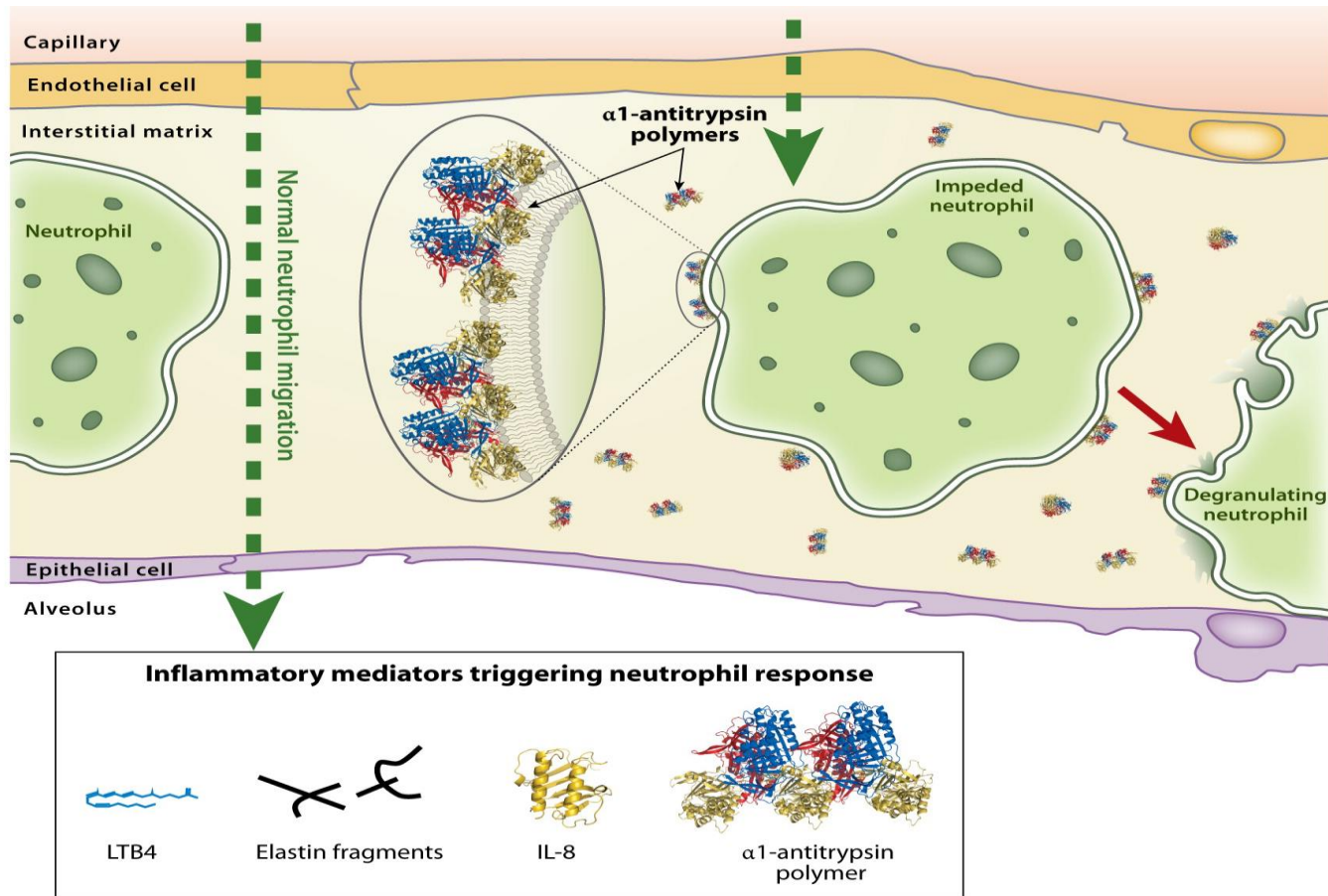
Pneumothorax spontané idiopathique

Pneumonies récidivantes

# Physiopathologie de l'emphysème pulmonaire



# Rôle pro-inflammatoire des polymères (mutation Z)



**AR** Goopu B, Lomas DA. 2009.  
Annu. Rev. Biochem. 78:147–76

Goopu B, *Annu Rev Biochem*, 2009

# L'emphysème pulmonaire

Emphysème centro-lobulaire



Emphysème pan-lobulaire



# Les différentes mutations

	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>riyama</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



# Relation phénotype – concentration sérique

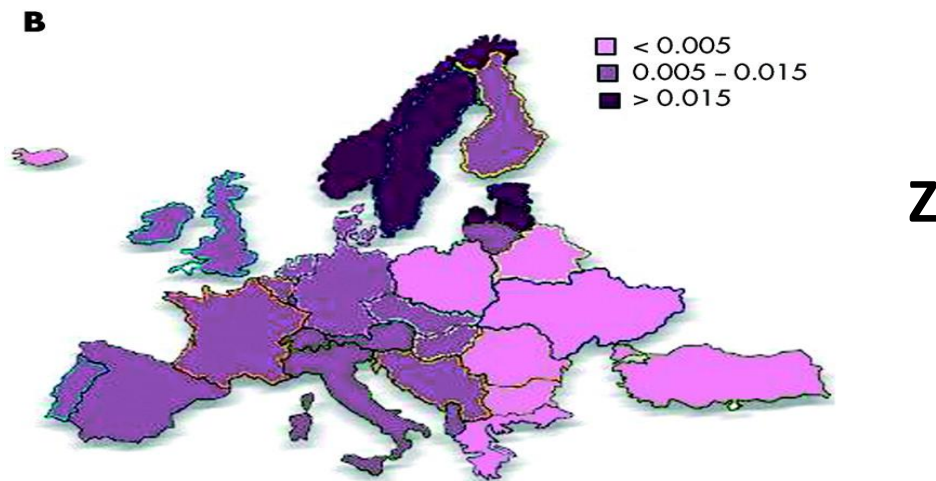
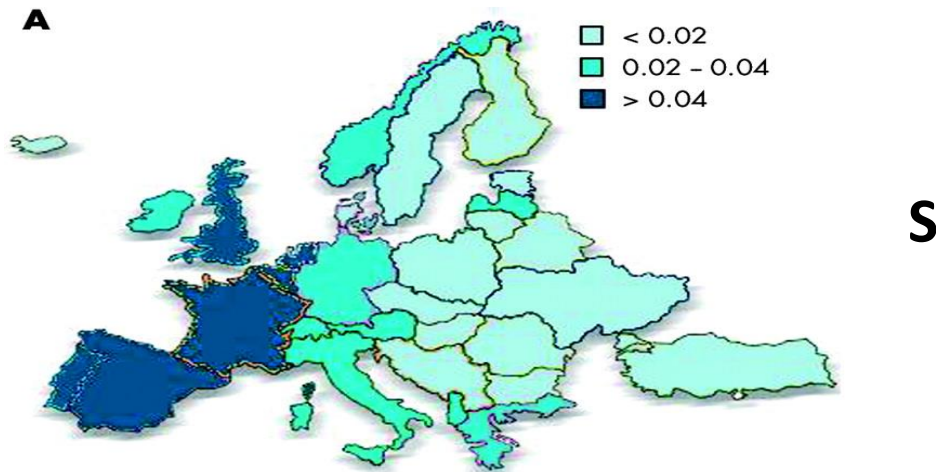
Phénotype	μmole/L)	mg/dL	Risque d'emphysème	Risque de maladies hépatique
MM	20 – 53	90 - 200	Normal	Normal
MS	18 – 52	70 - 200	Normal	Normal
MZ	17-33	50 - 140	?	Possiblement élevé
SS	15 - 33	60 - 130	Possiblement élevé	Normal
SZ	8 - 16	40 - 80	Augmenté	Possiblement élevé
ZZ	2,5 - 7	10 - 30	Très augmenté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

Déficit : < 11 μmole/l ou < 50 mg/dL

D'après Silverman EK, NEJM, 2009



# Épidémiologie du déficit



# Atteinte pulmonaire à l'âge adulte (22 ans)

Dépistage systématique en Suède

129 patients PiZZ

98 patients évalués à l'âge de 22 ans

**Table 1** Prevalence of respiratory symptoms in 80 non-smokers and 18 ever-smokers (ex-smokers and current smokers) at the 22 year check up

	Non-smokers		Ever smokers	
	Yes/total	%	Yes/total	%
Current phlegm	11/78	14%	4/18	22%
Recurrent wheezing	18/80	23%	10/18	56%†
Exertional dyspnoea	11/80	14%	6/18	33%*

\*p<0.05; †p<0.01 ( $\chi^2$  test).

# Atteinte pulmonaire à l'âge adulte (22 ans)

Dépistage systématique en Suède

129 patients PiZZ

98 patients évalués à l'âge de 22 ans

**Table 2** Mean age and lung function in 80 non-smokers and 18 ever smokers (ex-smokers and current smokers) at the 22 year check up

	Non-smokers (n=80)	Ever-smokers (n=18)
FEV <sub>1</sub> (% pred)		
Mean	99	95
95% CI	96–102	88–102
VC (% pred)		
Mean	104	103
95% CI	100–107	96–110
FEV <sub>1</sub> /VC (%)		
Mean	84	82
95% CI	82–85	78–85

FEV<sub>1</sub>=forced expiratory volume in 1 second; VC=vital capacity.

# Atteinte pulmonaire à l'âge adulte (34 ans)

**Table 2.** Results of pulmonary function tests and CT densitometry in the 54 PiZZ, 21 PiSZ and 66 PiMM subjects (of whom 62 underwent CT densitometry)

	PiZZ		PiSZ		PiMM	
	Mean	(95% CI)	Mean	(95% CI)	Mean	(95% CI)
FEV <sub>1</sub> , % of pred.	106	(102–109)	108	(102–113)	106	(103–109)
VC, % of pred.	113	(110–117)	115	(109–121)	113	(110–116)
FEV <sub>1</sub> /VC ratio	0.79	(0.78–0.80)	0.79	(0.76–0.81)	0.80	(0.78–0.81)
FEV <sub>1</sub> /VC ratio, % of pred.	97	(95–99)	97	(93–100)	98	(96–99)
RV, % of pred.	117	(111–124)	108	(101–115v)	108	(102–113)
TLC, % of pred.	107	(104–110)	106	(101–111)	103	(101–106)
D <sub>L,CO</sub> , % of pred.	90	(87–94)	95	(89–101)	93	(90–96)
K <sub>CO</sub> , % of pred.	92	(89–96)	99	(94–103)	97	(94–101)
LV (Liters)	6.5	(6.1–6.9)	6.7	(6.0–7.5)	5.7	(5.4–6.1)
PD <sub>15</sub> (g/L)	81*	(76–86)	85	(76–94)	93	(88–99)
RA <sub>-910</sub> (%)	30**	(25–34)	26	(76–94)	19	(15–23)

\* $p = 0.009$  vs. PiMM; \*\* $p = 0.004$  (analysis of variance); ns for both after adjustment for CT derived lung volume (analysis of covariance).

FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume in 1 second; VC: Vital Capacity; RV: Residual Volume; TLC: Total Lung Capacity; D<sub>L,CO</sub>: Diffusing Capacity of Carbon Monoxide; K<sub>CO</sub>: Carbon Monoxide Transfer Coefficient; LV: CT derived lung volume; PD<sub>15</sub>: 15th percentile density; RA<sub>-910</sub>: Relative area below -910 HU.

Means and 95% confidence intervals (95% CI) are shown.

**CONEDAT**  
**Emphysème (TDM)**  
 $\alpha 1\text{-AT} < 0,5 \text{ g/l}$   
 $\text{VEMS/CVF} < 0,7$   
 $\text{VEMS} < 80\%$

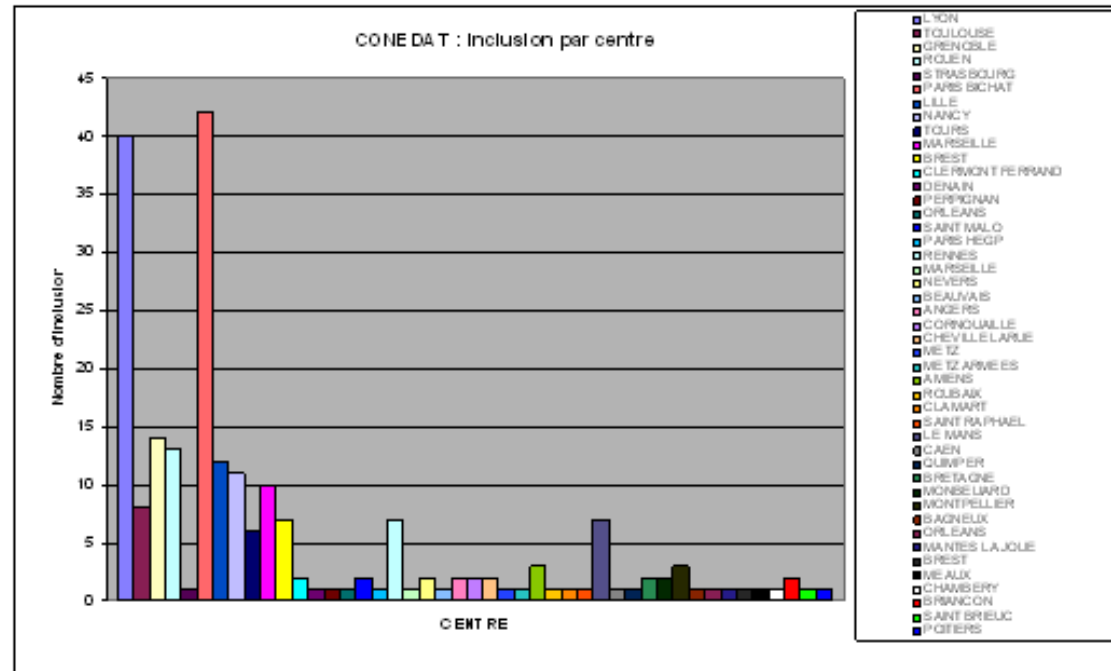
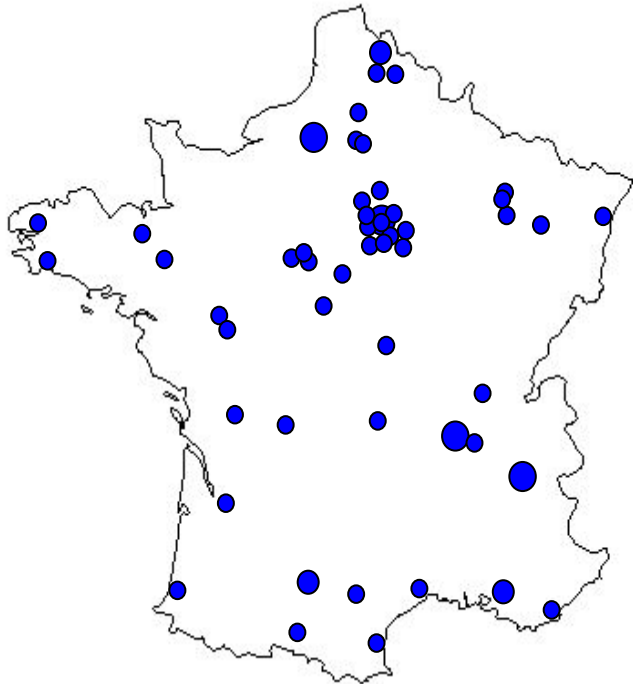
Clinique  
 Test de marche  
 VEMS  
 QdV (SGRQ)  
 Collection biologique

**N=355**  
 (06/2015)

Tous les 6 mois pendant 10 ans

VEMS, QdV, T6M

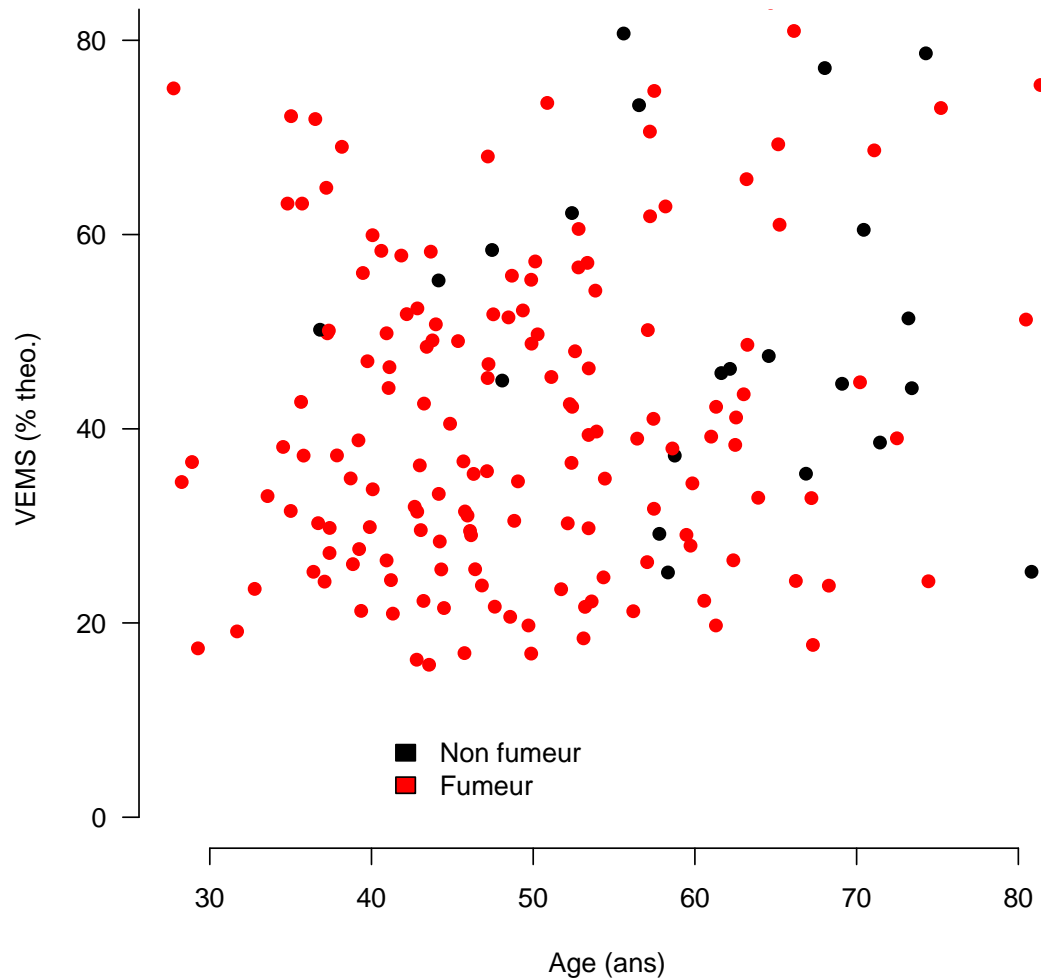
Vivant  
 Décédé  
 Transplanté



# Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristique	Moyenne (SD)	Etendue
Age, ans	50,8 (11,6)	27,8 – 81,4
Sexe, masculin	117 (60,6%)	
Tabagisme (ancien ou actif)	164 (85,0%)	
Tabagisme cumulé (PA)	21,2 (16,8)	0 - 120
Tabagisme actuel	18 (9,3%)	
Phénotype PiZZ	150 (89,9%)	
Délai diagnostic (debut sps – deficit)	6,7 (4,9)	0 – 39
Délai diagnostic (dg emphyseme – deficit)	2,5 (3,6)	0 – 17
BMI	24,7 (7,3)	14,9 – 32,3
VEMS (% théo.)	44,6 (21,4)	15,7 – 80,0
BODE	3,8 (1,9)	0 - 8

# Age et VEMS à l'inclusion dans l'étude



Age, tabac, et exacerbations expliquent  $\approx 20\%$  de la variabilité interindividuelle



# Atteinte pulmonaire à l'âge adulte

Facteurs associés au développement d'un emphysème pulmonaire

Profondeur du déficit ( $ZZ > SZ > MZ$ )

Tabagisme actif

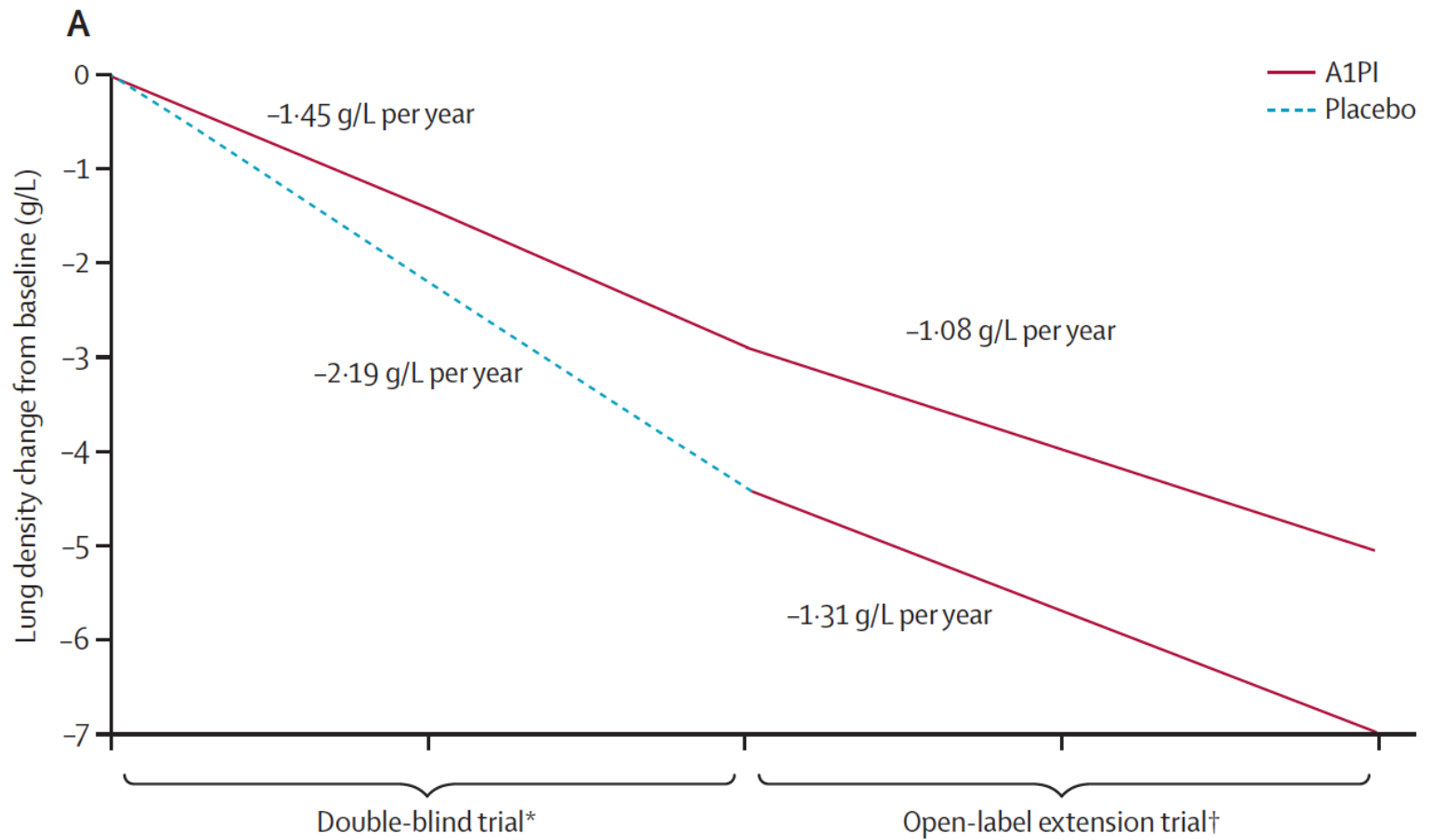
Tabagisme passif

Exposition professionnelle

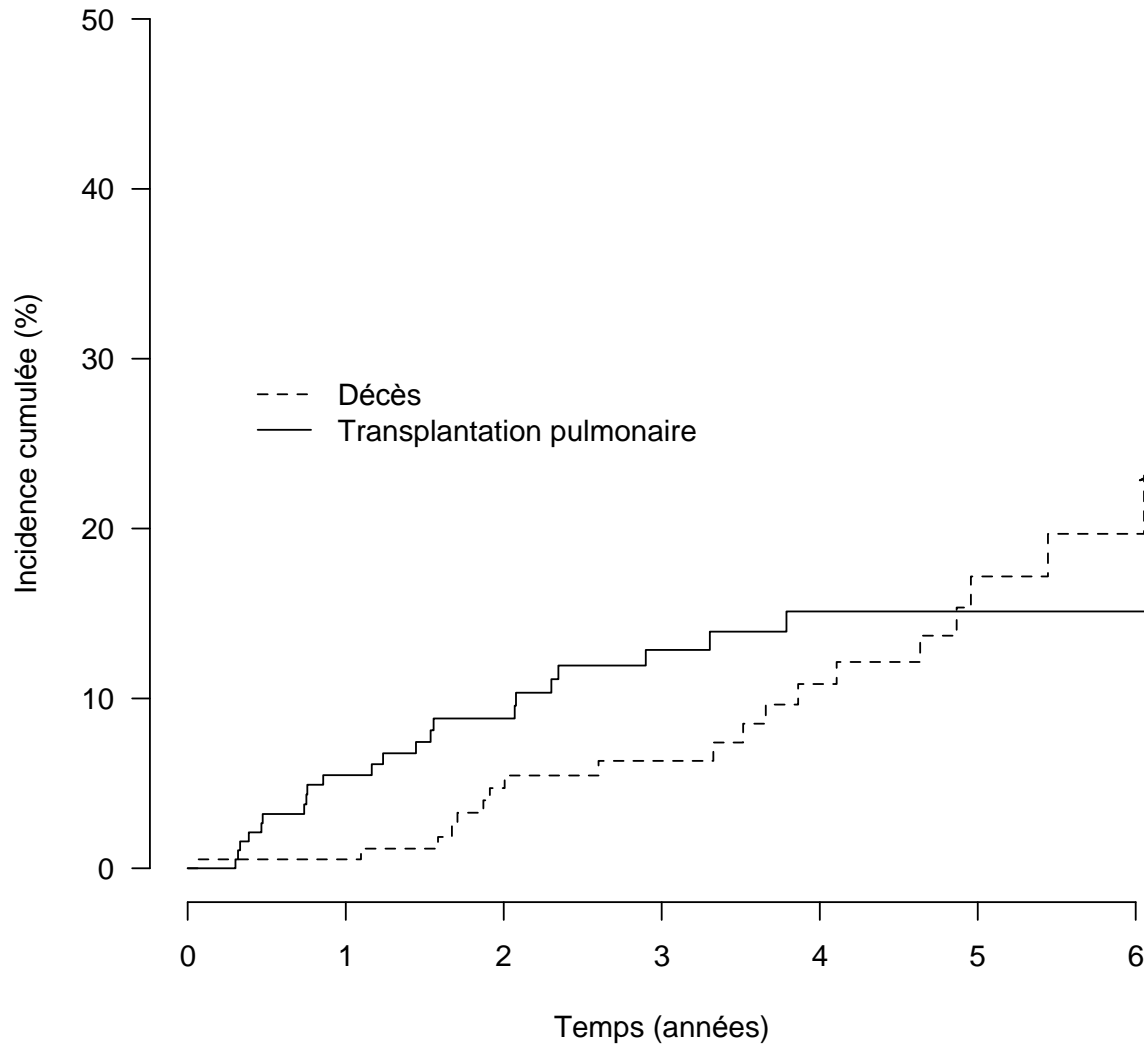
Pollution extérieure

Existence d'une hyperréactivité bronchique

# Traitement substitutif



# Causes de décès des patients suivis dans la CONEDAT



- Insuffisance respiratoire (60%)
- **Maladie hépatique (20%)**
- Autres (20%)

# Le foie des adultes en attente de transplantation

- Déficit = 7 à 10 % des indications de transplantations pulmonaires chez l'adulte (1 à 2 foie + poumon par an)
- PBH systématique avant la transplantation
- 2 patients avaient une fibrose sévère (Ishak score 5 et Metavir 4)
- Tests hépatiques et échographie abdominale normaux chez un des 2 patients
- Comment les dépister ? Quel suivi ?

# Conclusions

- Fréquence de l'emphysème chez les déficitaires inconnue
- Variabilité inter-individuelle
- Rôle essentiel du tabac
- Retard diagnostic très important
- Stratégie de dépistage de l'atteinte hépatique non définie