

# Emphysème et maladies kystiques d'origine génétique

Gabriel Thabut

Service de Pneumologie et Transplantation, Hôpital Bichat  
INSERM U700  
Paris

# Emphysème et maladies kystiques pulmonaires

## Maladies kystiques diffuses

- Histiocytose Langheransienne
- Lymphangioloïomyomatose  
Forme sporadique  
**Sclérose tubéreuse de Bourneville**
- **Syndrome de Birt-Hogg Dube**
- Dépôts de chaînes légères
- **Trisomie 21**

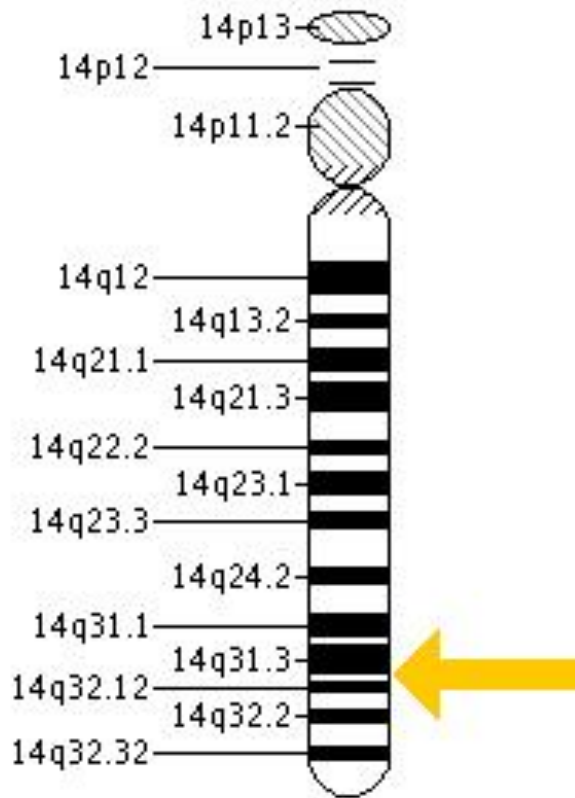
## Emphysème

- **déficit en alpha-1 antitrypsine**

# Plan – Emphysème déficitaire

- Physiopathologie
- Epidémiologie
- Manifestations cliniques
- Dépistage
- Traitement substitutif

# L'alpha-1 antitrypsine normale



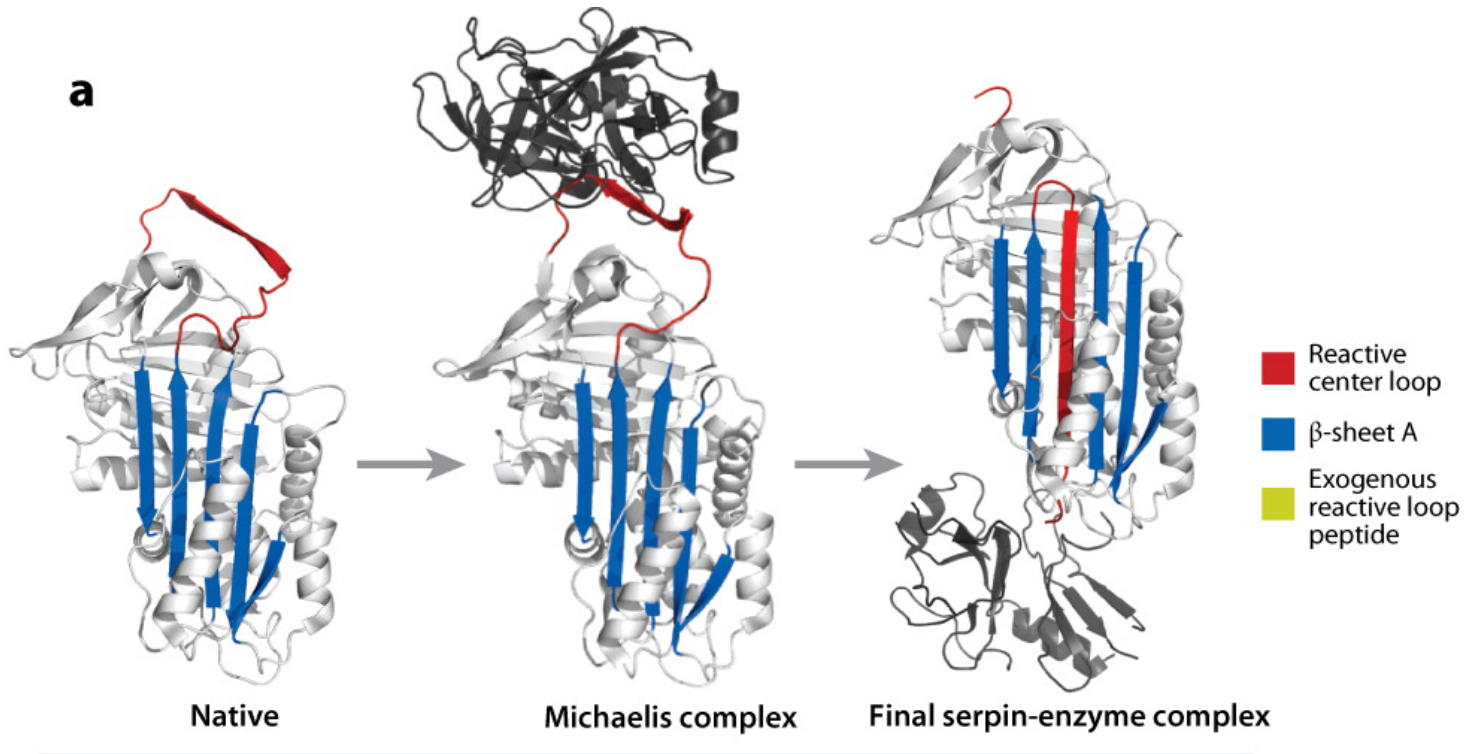
Gène SERPINA1 : bras long du chromosome 14

Site de production : foie (95%)

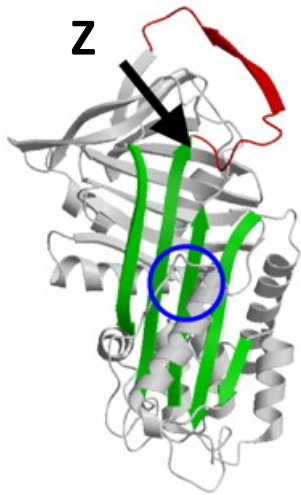
Substrats : Trypsine, Elastase neutrophile

Antiprotéase de la famille des SERPIN

# L'alpha-1 antitrypsine normale

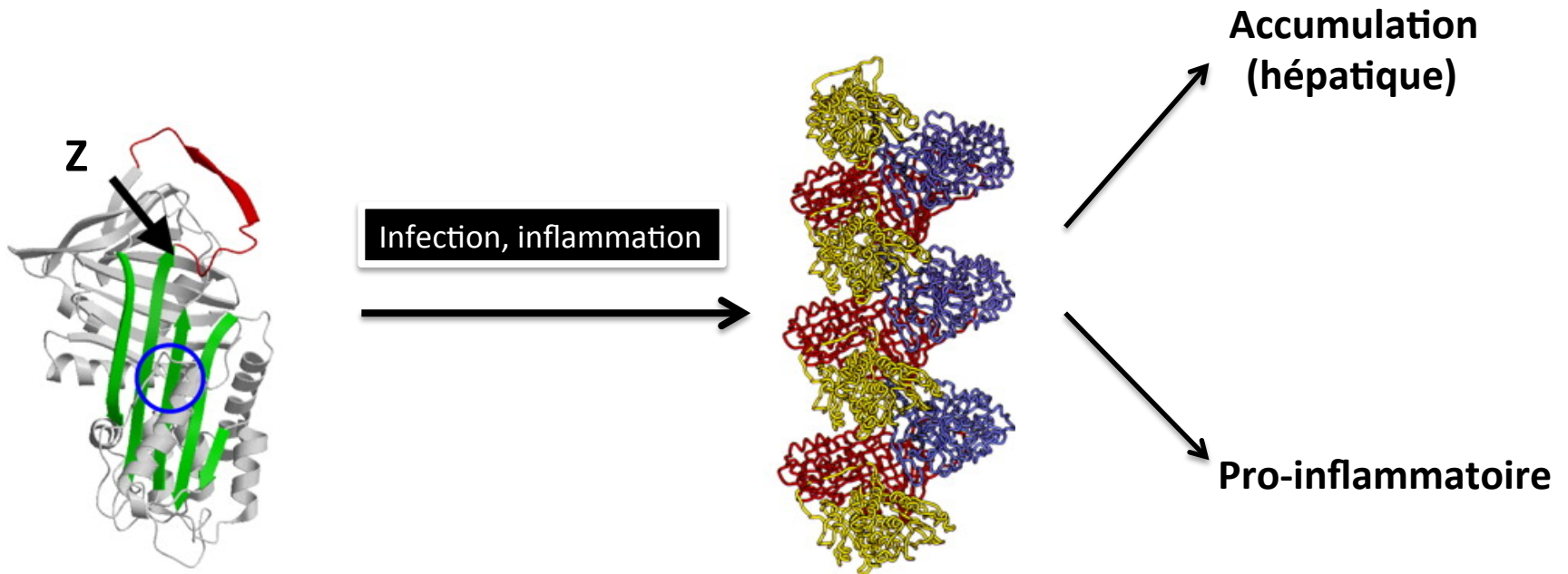


# L'alpha-1 antitrypsine pathologique (cas de la mutation Z)

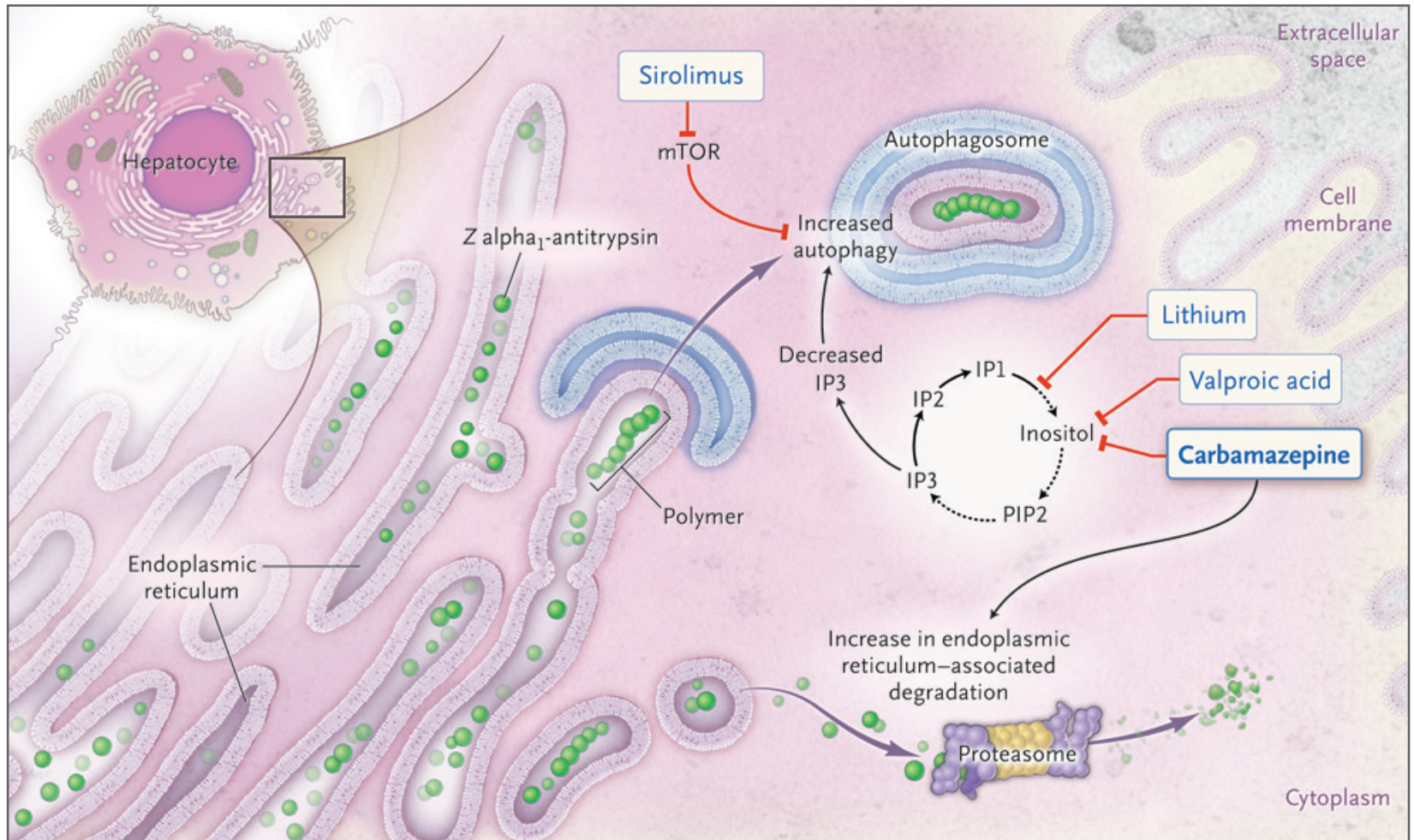


Affinité diminuée pour son  
substrat

# L'alpha-1 antitrypsine pathologique (cas de la mutation Z)

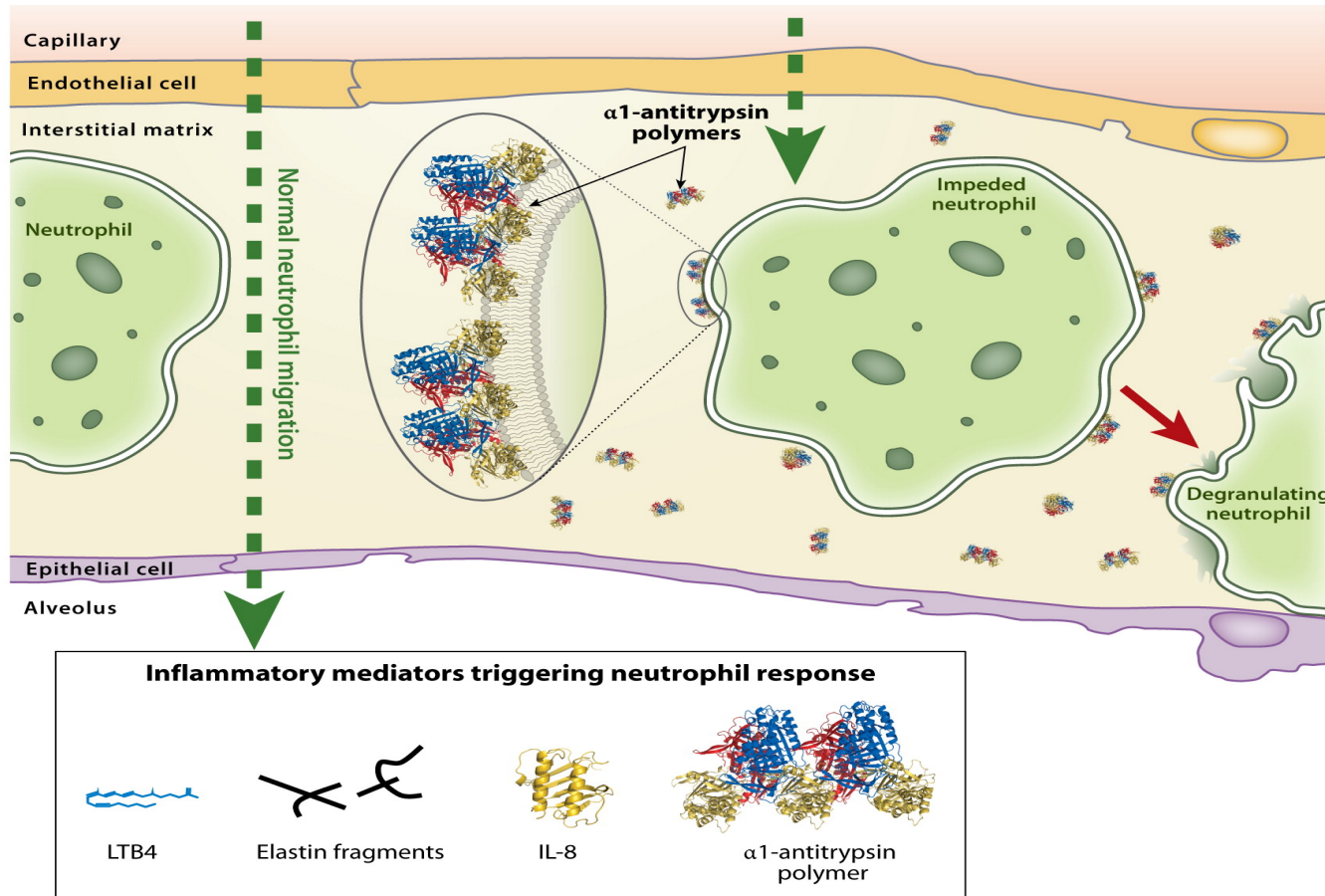


# Elimination intra-hépatique (cas de la mutation Z)



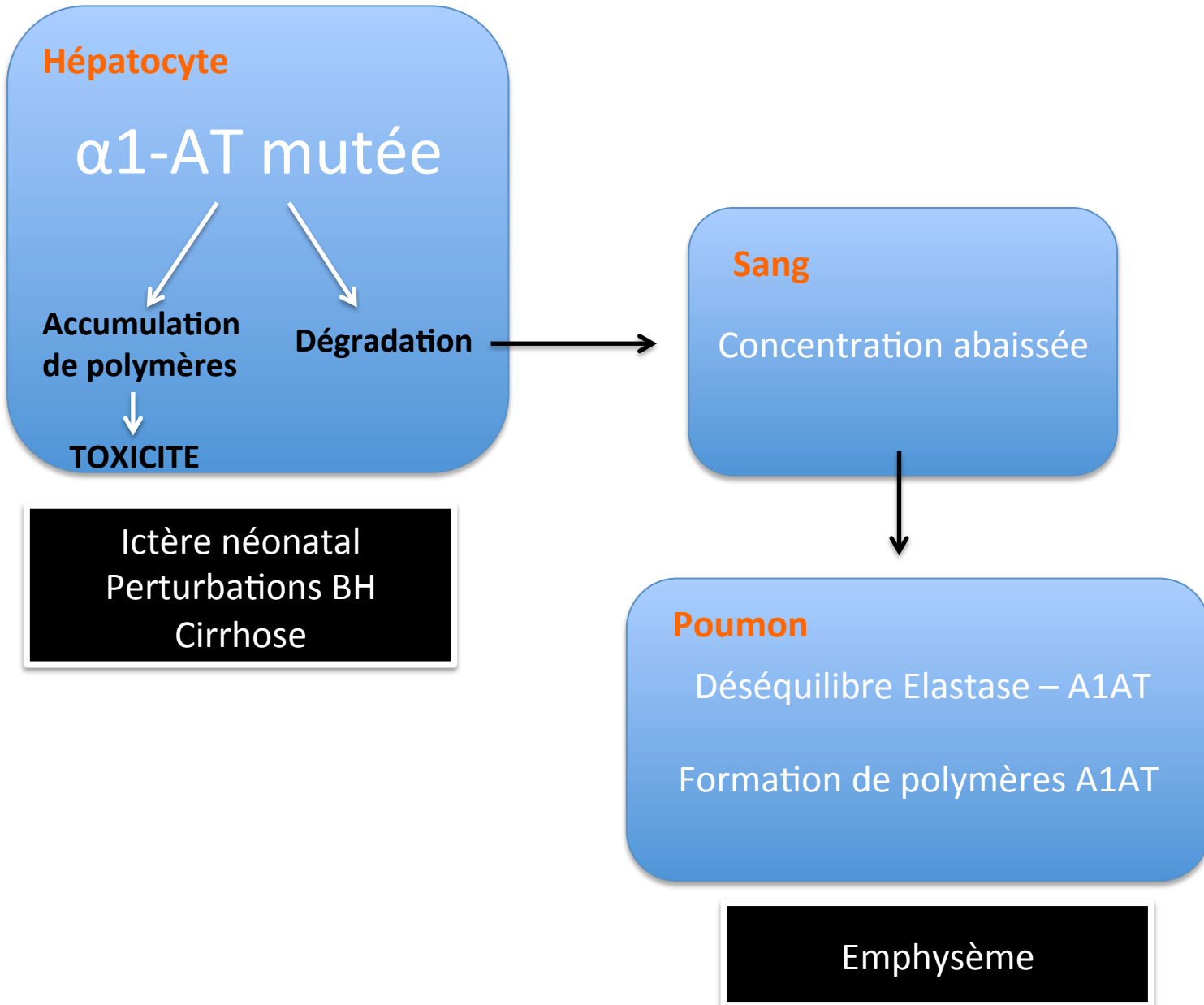


# Rôle pro-inflammatoire des polymères (mutation Z)



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

Goopu B, *Annu Rev Biochem*, 2009



# 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>heerlen</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

# 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>heerlen</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

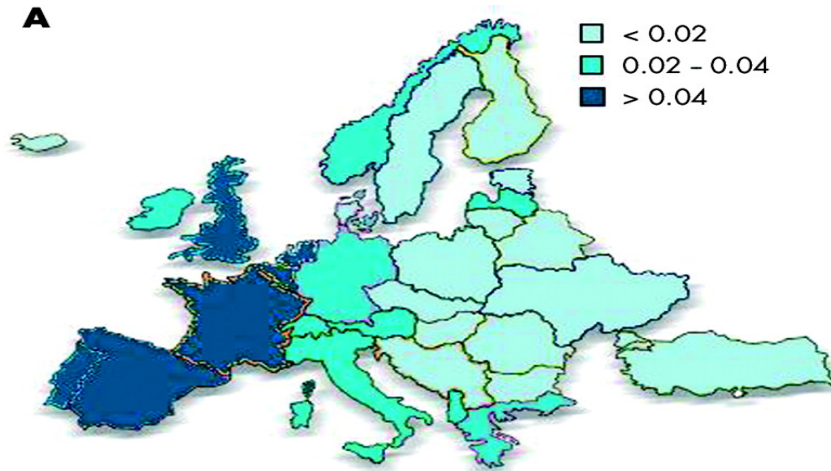
# Relation phénotype – concentration sérique

Phénotype	$\mu\text{mole/L}$	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
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

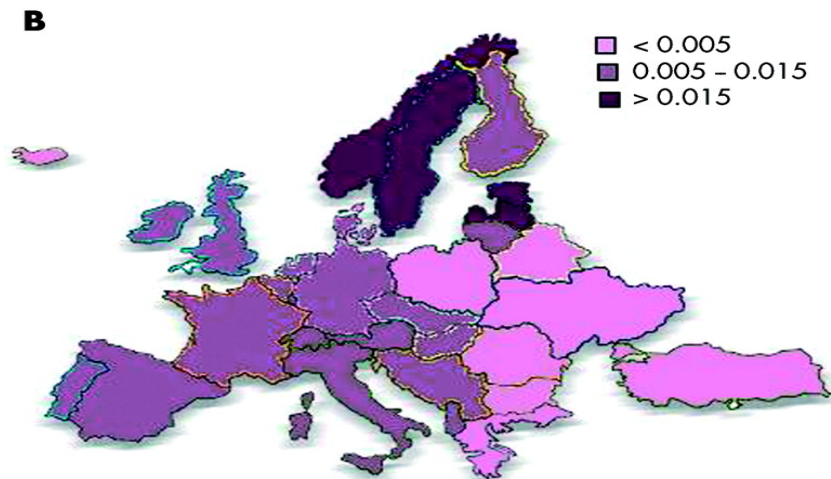
Déficit :  $< 11 \mu\text{mole/l}$  ou  $< 50 \text{ mg/dL}$

# Epidémiologie

# Épidémiologie du déficit



**S**



**Z**

# 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

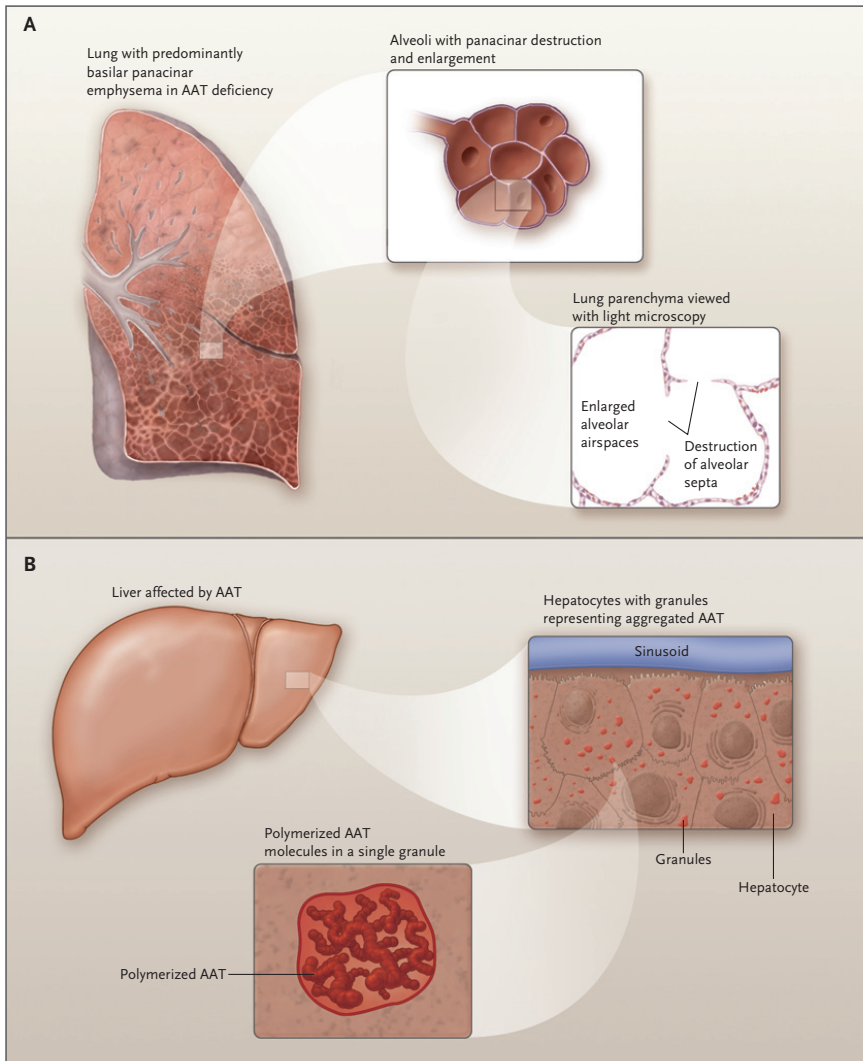


# Manifestations cliniques

# Manifestations du déficit

Fréquentes

Rares

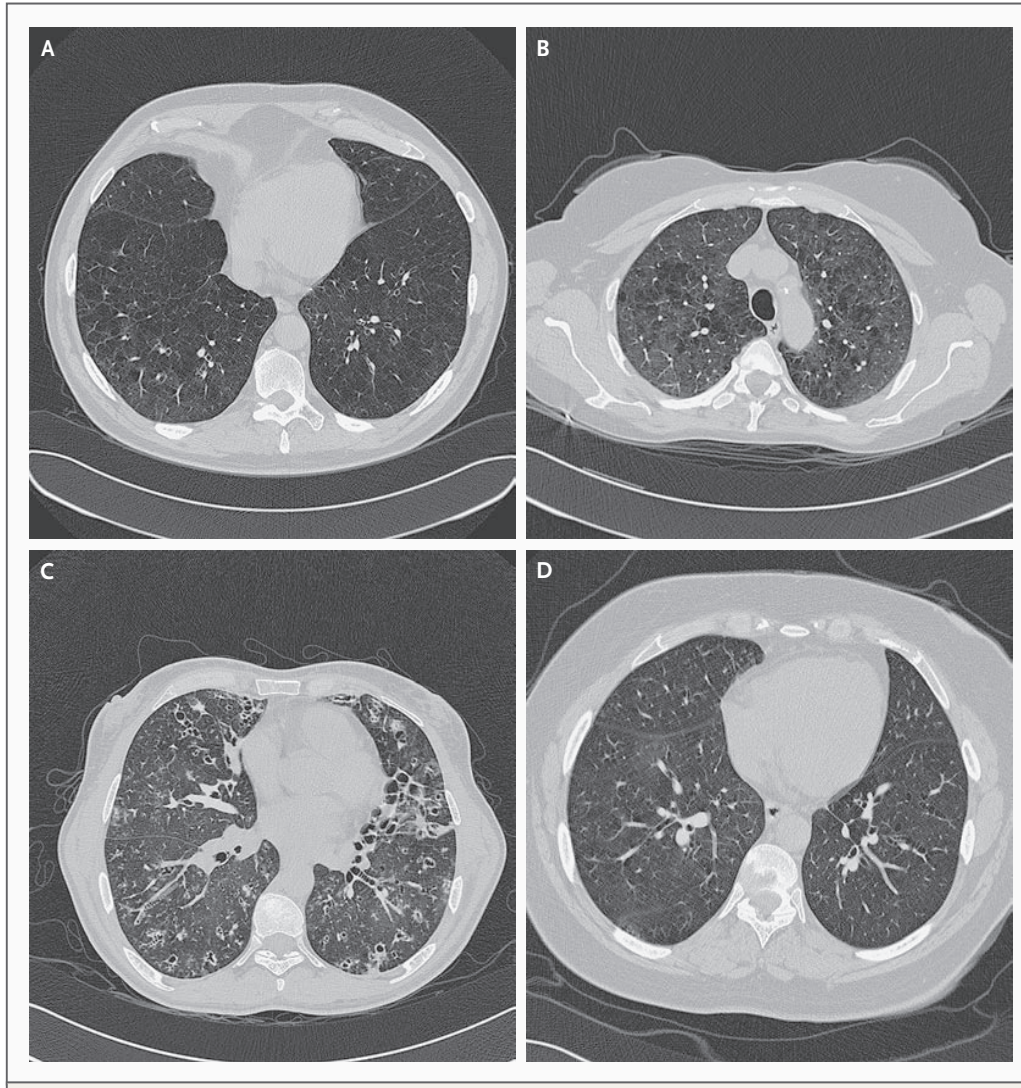


Panniculites

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

Silverman EK, *N Engl J Med*, 2009

# Manifestations respiratoires



- Proportion inconnue développe un emphysème
- Rôle essentiel du tabac
- Panlobulaire, prédominant aux bases (70% des cas)
- Relation concentration sérique – risque emphysème
- 7 – 10% des transplantations pulmonaires
- Variabilité inter-individuelle considérable



# Caractéristiques des emphysémateux déficitaires

La **Cohorte Nationale des Emphysémateux  
Déficitaires en Alpha-1 anti-Trypsine (CONEDAT)**

**CONEDAT  
Emphysème (TDM)**  
 $\alpha 1\text{-AT} < 0,8 \text{ g/l}$   
 $\text{VEMS/CVF} < 0,7$   
 $\text{VEMS} < 80\%$

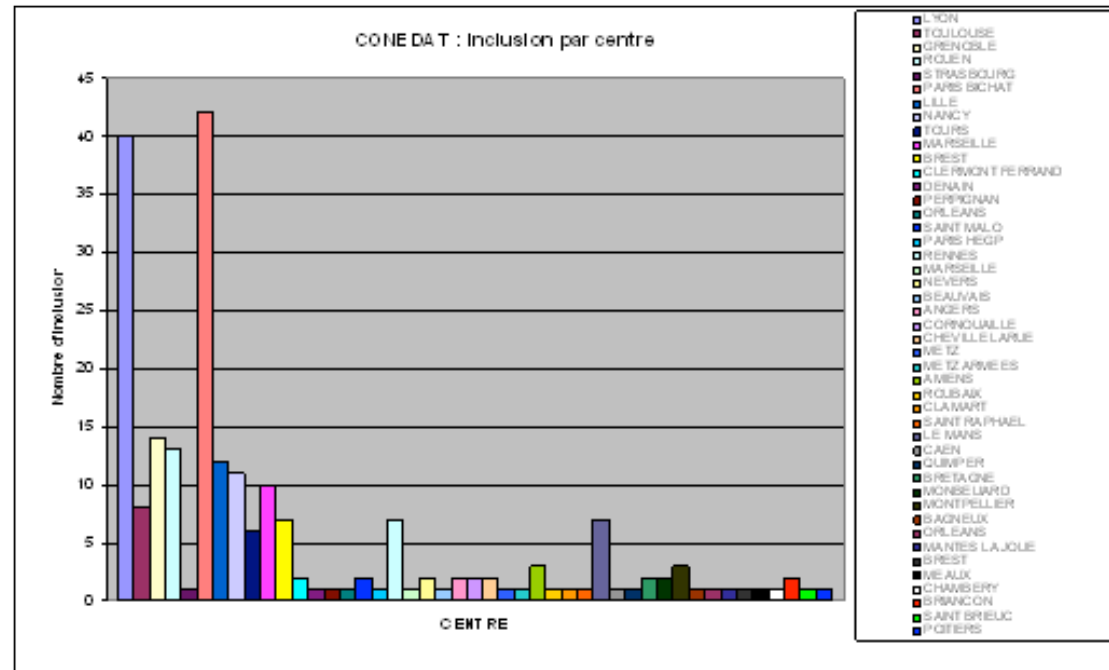
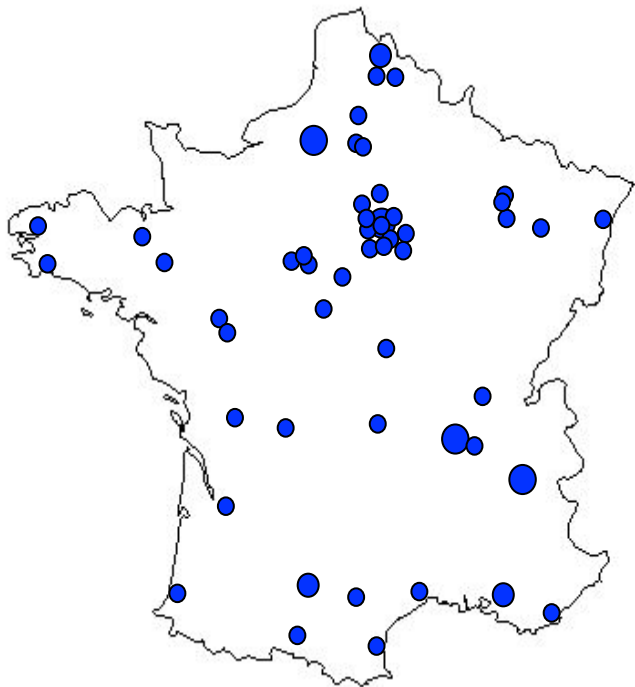
Clinique  
 Test de marche  
 VEMS  
 QdV (SGRQ)  
 Collection biologique

**N=270**  
 (1/11/2012)

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 diagnostique (debut sps – deficit)	6,7 (4,9)	0 – 39
Délai diagnostique (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

# Présentation clinique

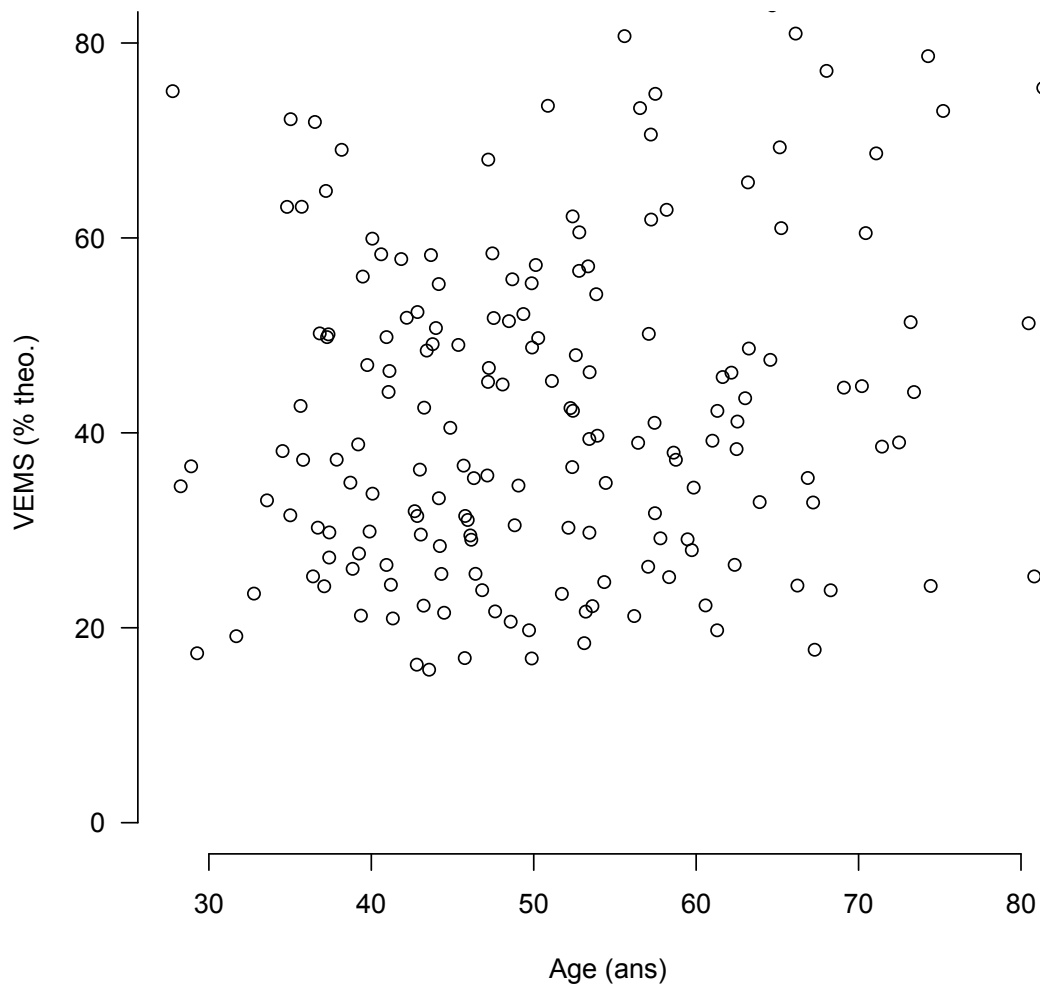
Symptômes	
Dyspnée	96%
Bronchite chronique	43%
Episodes dyspnéiques sifflants	56%
Exacerbations dans l'année écoulée	55% (moyenne : 1,3/an)



# EFR

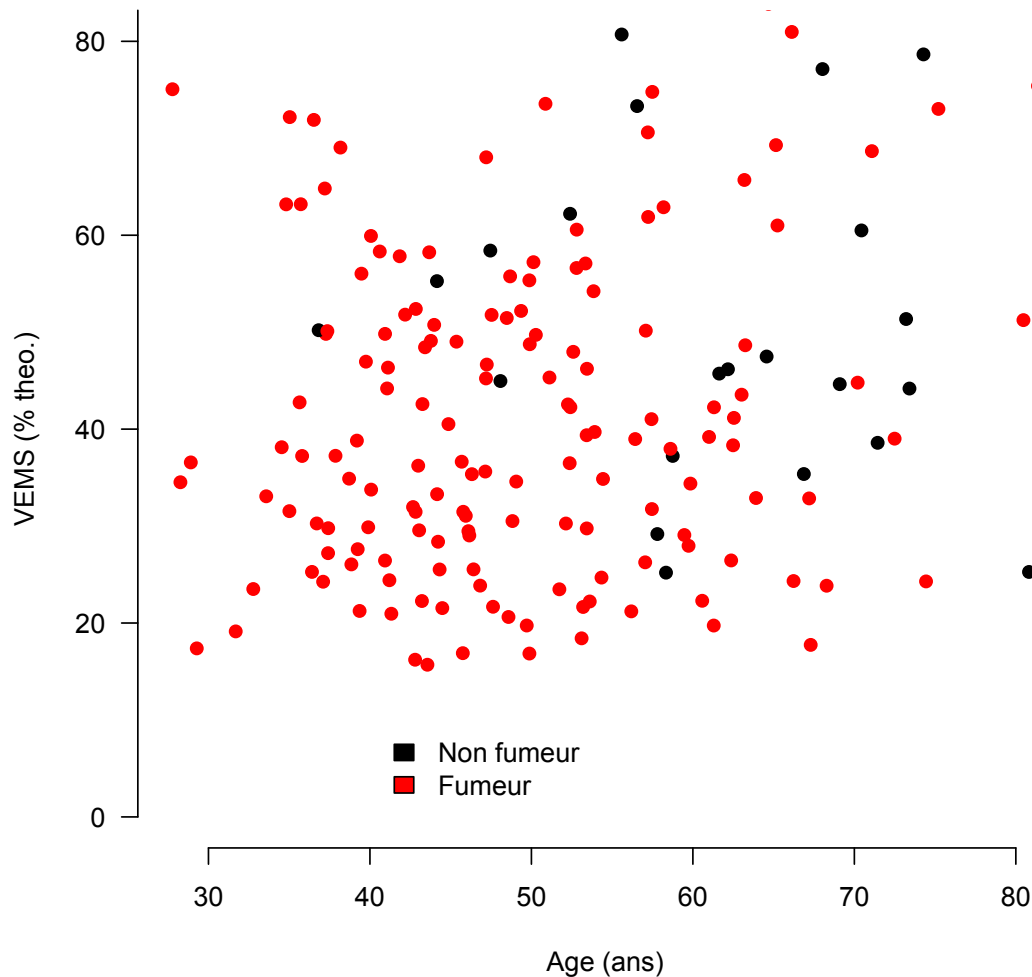
Caractéristique	Moyenne (SD)
VEMS, %	44,6 (21,4)
CPT, %	127,3 (24,3)
CRF, %	170,1 (38,9)
DLCO	29,6 % (26)
Test de marche 6' (m)	428 (136)
Désaturation	6,5

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



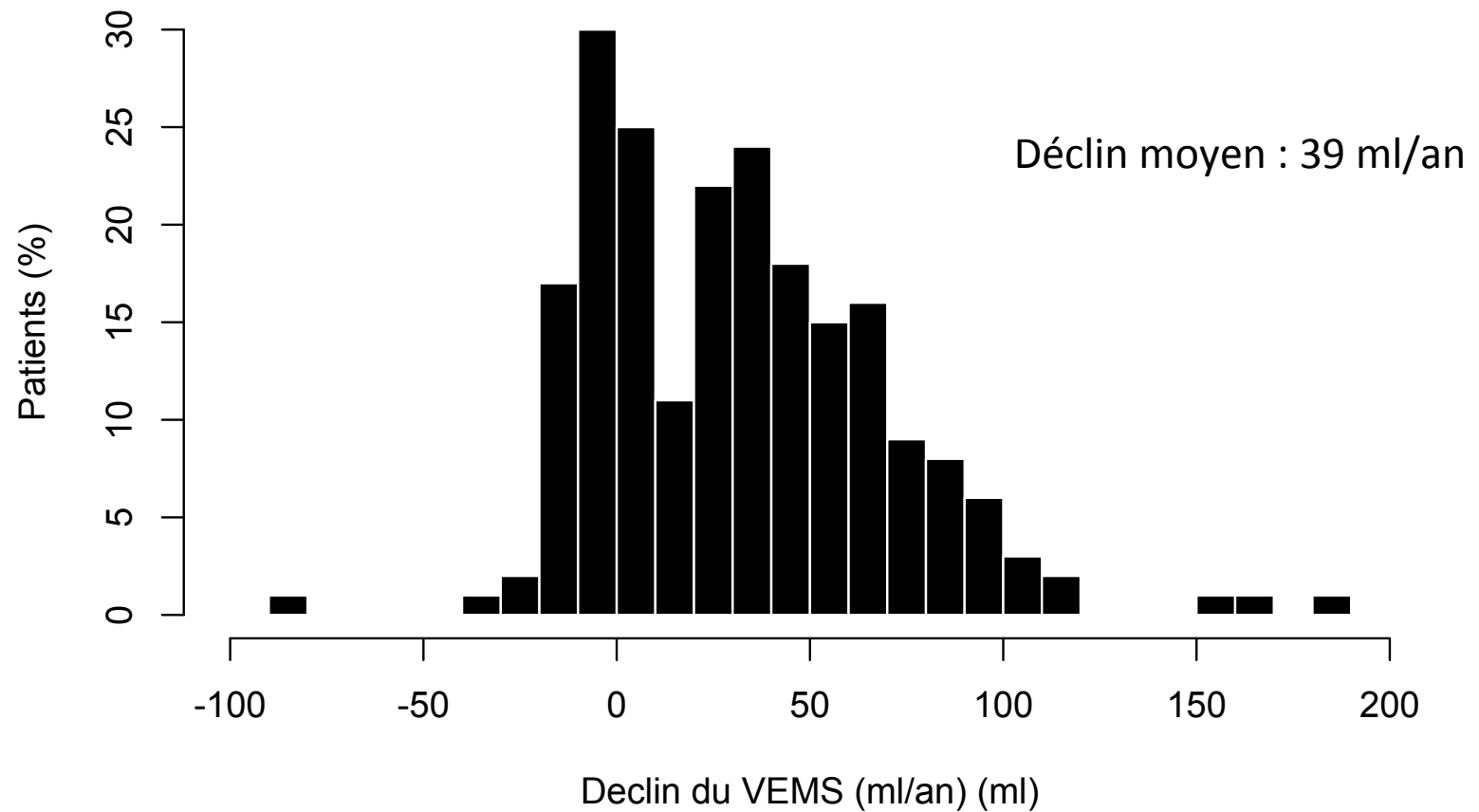
Absence de profil typique

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



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

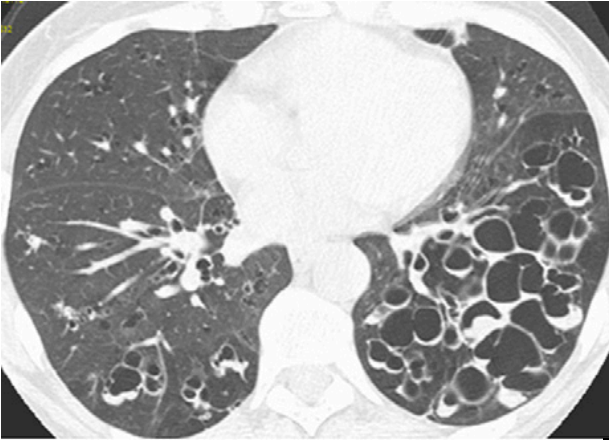
# Déclin du VEMS



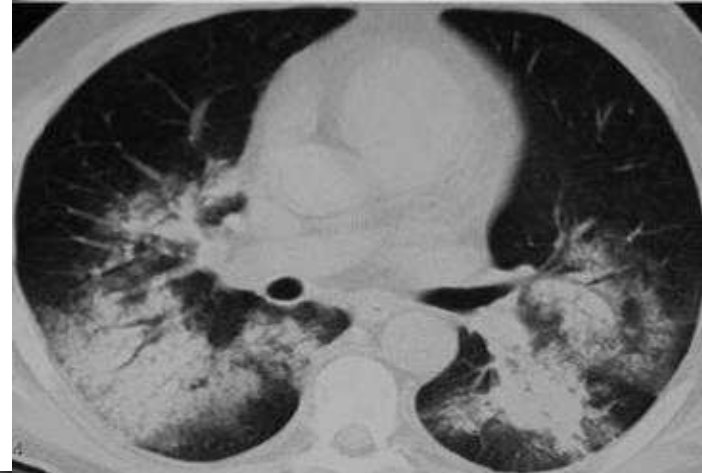
# Facteurs associés à l'évolution de l'emphysème

Variables associées au déclin du VEMS
Tabac
Sexe (M)
Age (30 – 55 ans)
VEMS baseline (35% - 80%)
Réversibilité

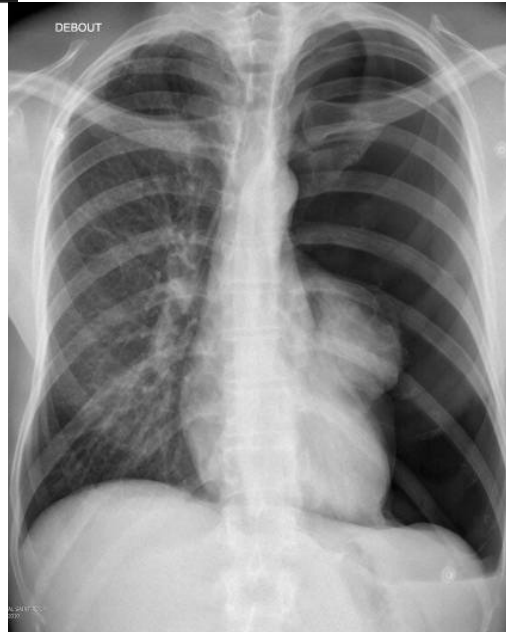
# Autres manifestations respiratoires ?



**Pneumothorax**  
Pas de relation  
Pas de dosage



**DDB**  
Association très discutée  
Dépistage en l'absence  
d'autres causes



**Pneumopathies récidivantes**  
??

# Manifestations hépatiques

- Ne concerne que les mutations Z, M<sub>matlon</sub> et S<sub>iiyama</sub>
  - Suivi prospectif de 120 PiZ de la naissance à l'âge adulte
    - Ictère néonatal
    - Anomalies du bilan hépatique
- } 18%
- Risque de développer une cirrhose parmi ceux ayant eu une dysfonction hépatique : 50%
  - Risque accru de développer une cirrhose après 50 ans
  - Risques 'hépatiques' et pulmonaires 'indépendants'
  - Pas de traitement (hygiéno-diététiques)
  - Carbamazépine en cours d'évaluation (Tegretol®)

# Le dépistage



# Pourquoi dépister ?

- Conséquences diagnostiques
  - Maladie hépatique
  - Dépistage familial (mesures préventives)
- Conséquences thérapeutiques
  - Traitement substitutif
  - Réduction de volume

# 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**

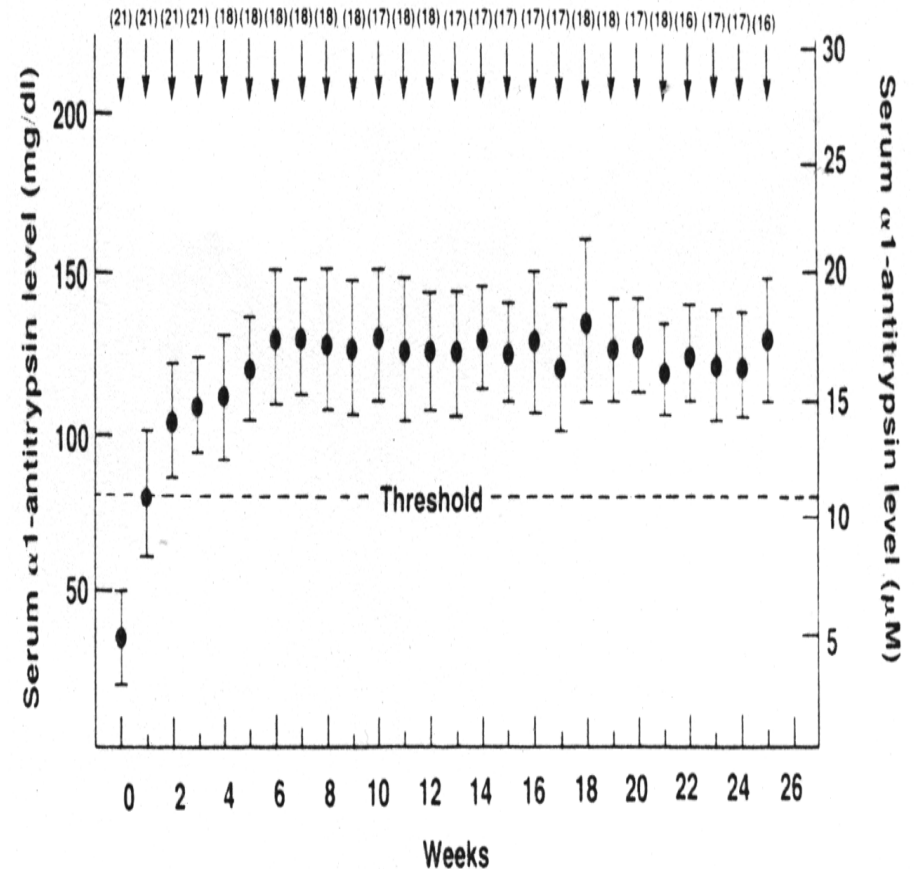
# Diagnostic ciblé : BPCO

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

Traitement substitutif

# Le traitement substitutif

- Chez 21 patients, durant 6 mois
- Perfusion hebdomadaire
- 60 mg/kg/semaine
- Demi-vie de l'alpha-1 antitrypsine = 4,4 jours
- Concentrations moyennes de 1,6 g/l avec concentration résiduelle supérieure à 0,5 g/l chez tous les patients
- Restauration d'une activité anti-élastasique au niveau alvéolaire
- 120 mg/kg par 14 jours et 250 mg/kg par 28 jours sont équivalents

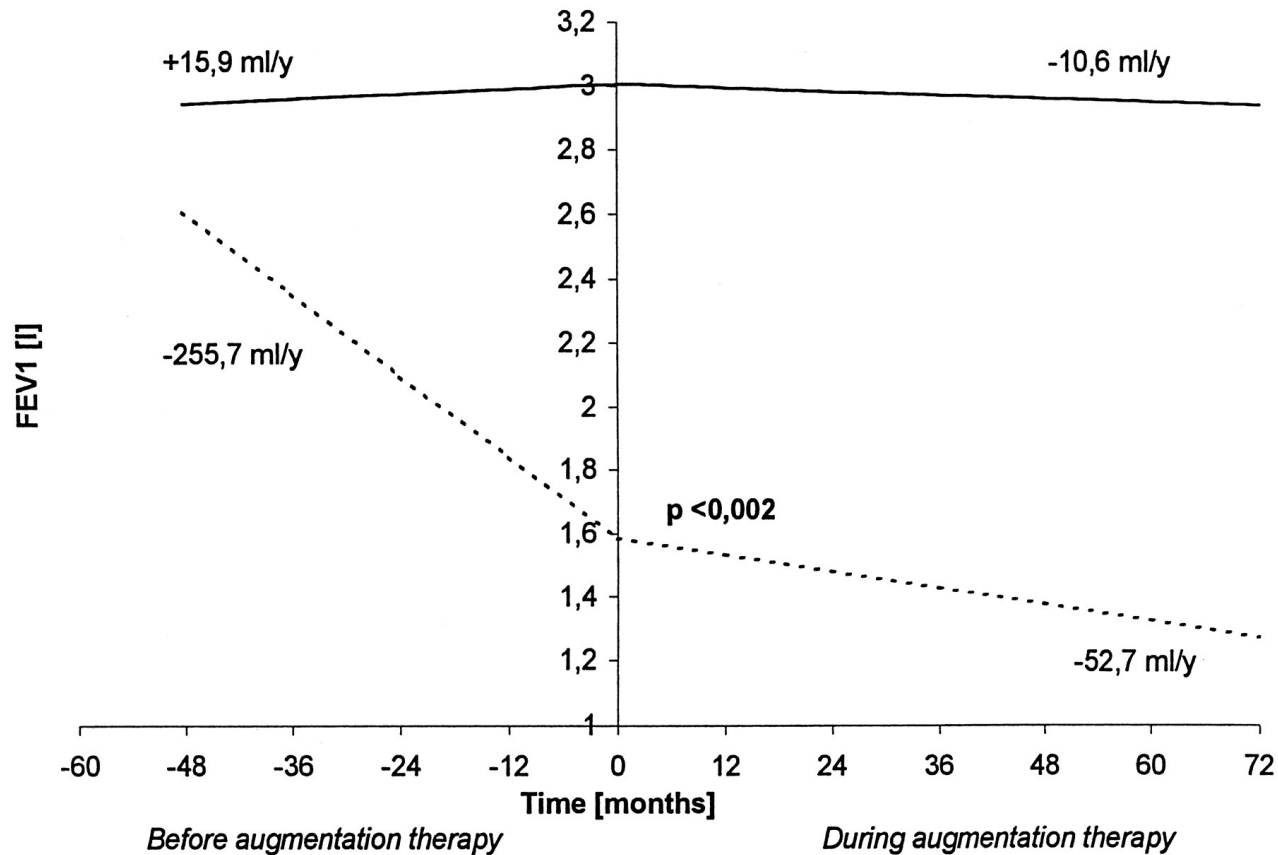


Wewers MD, *N Engl J Med*, 1987

# Traitement substitutif : la littérature

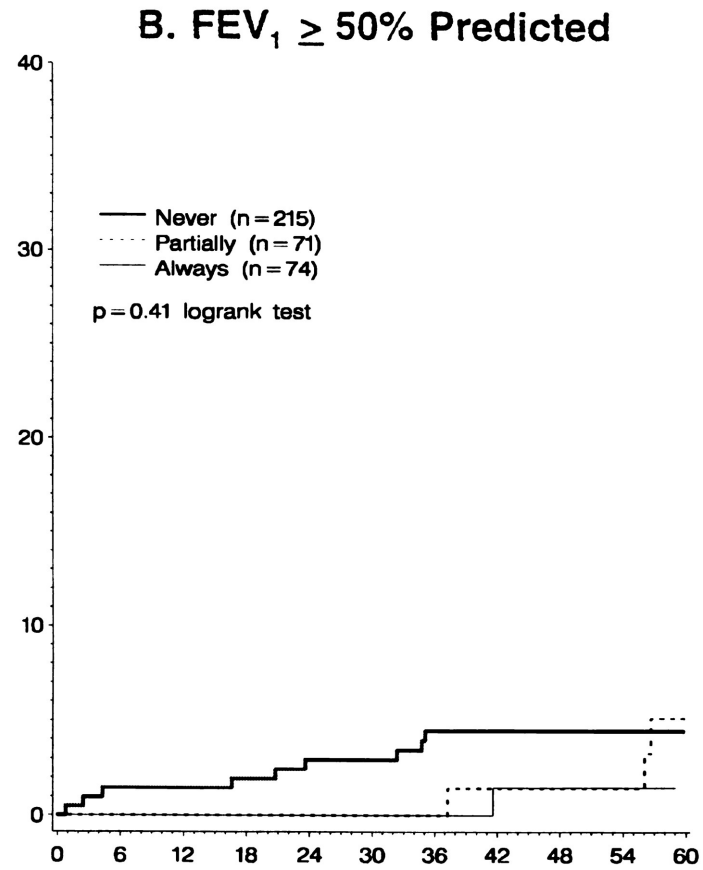
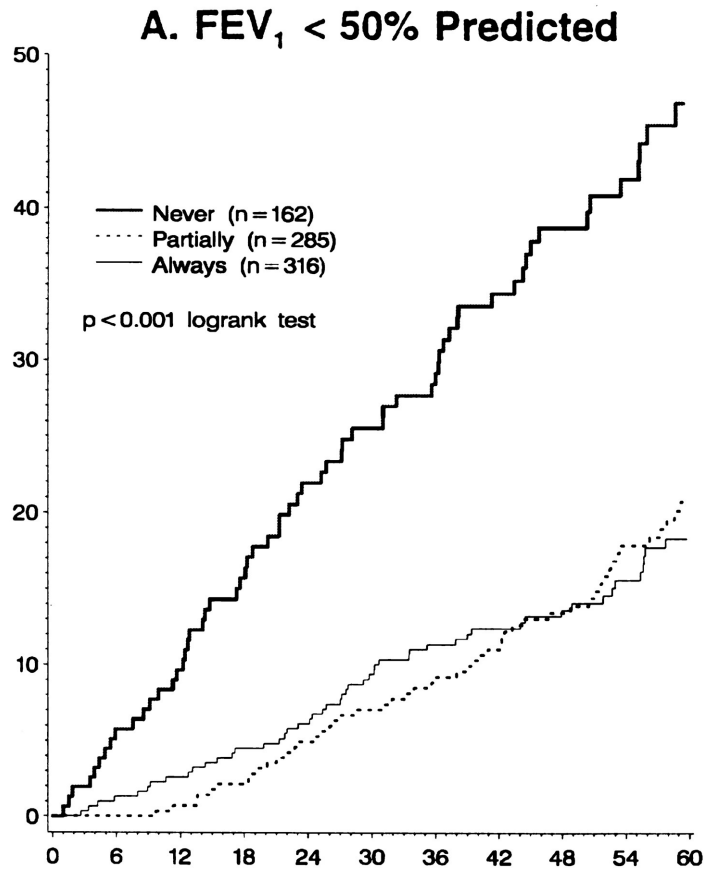
Etude	Date	N	Design	Conclusion
Seersholm	1997	295	<i>Observ.</i>	Réduction du déclin du VEMS (VEMS initial entre 30% et 65%)
AATD Registry	1998	1129	<i>Observ.</i>	Réduction du déclin du VEMS (VEMS initial entre 35% et 50%) Réduction de mortalité (VEMS < 50%)
Wencker	2001	96	<i>Observ.</i>	Réduction du déclin du VEMS (déclineurs rapides)
Dirksen	1999	56	RCT	Réduction non significative de la perte de densité du parenchyme (p=0,07)
Dirksen	2009	77	RCT	Réduction non significative de la perte de densité du parenchyme (p=0,07)

# Evolution du VEMS 'décliveurs rapides' comparaison Danois/Allemands





# Registre Nord-Américain (n=1129)



# Essai randomisé n°1

56 patients

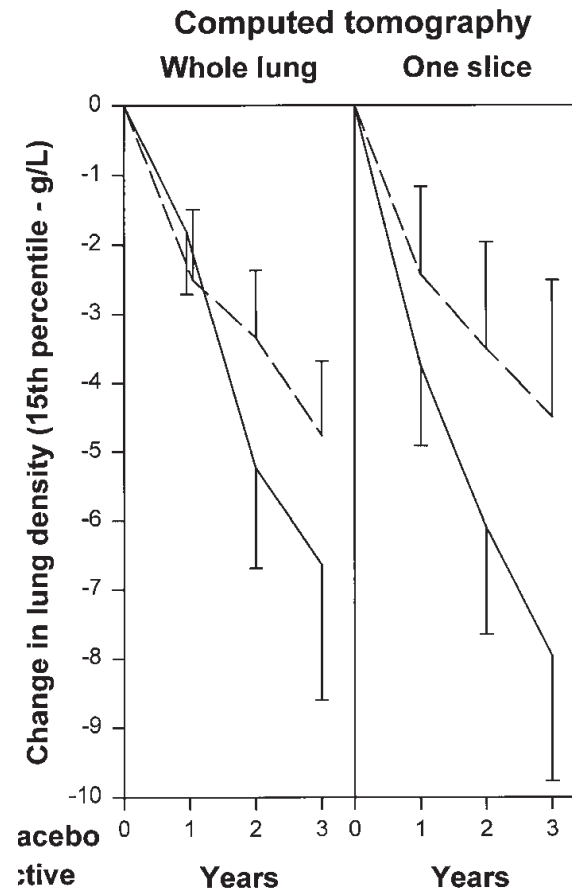
- VEMS entre 30 et 80%
- Age : 50 ans
- Tabac : 20 PA

Randomisation

- Alfalastin 250 mg/kg/mois
- Placebo (Albumine)

Suivi 3 ans

- Critère de jugement : déclin de la densité pulmonaire mesurée au TDM



# Essai randomisé n°2

77 patients

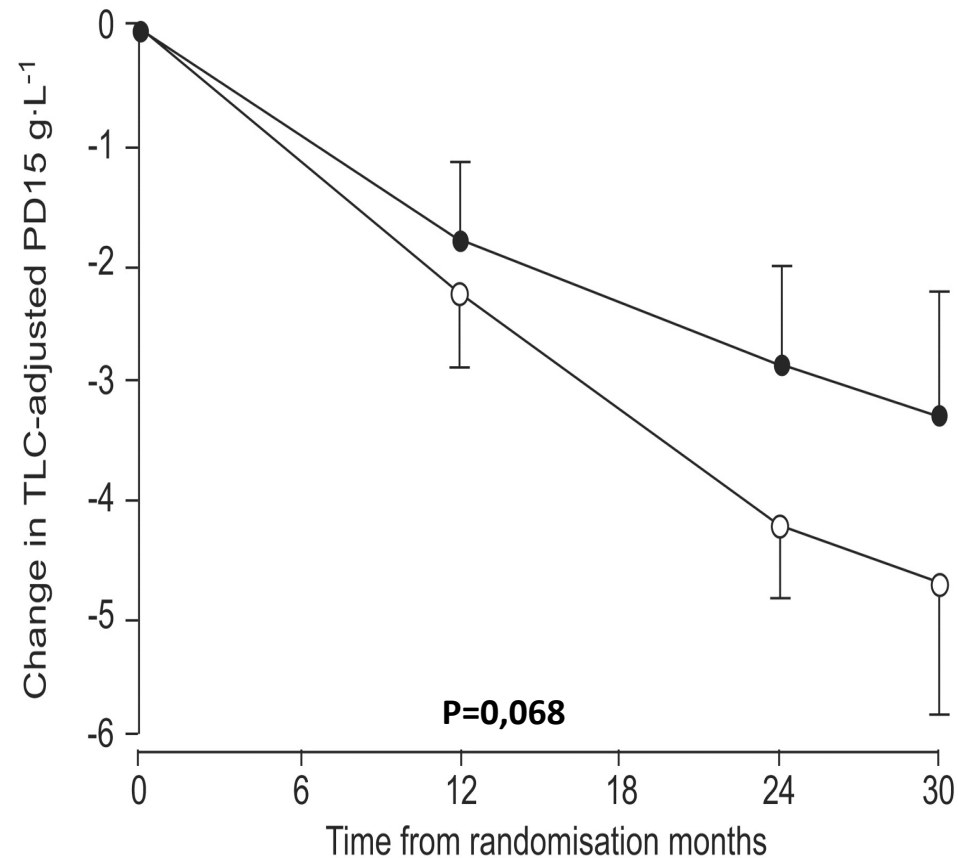
- VEMS entre 30 et 80%
- Age : 55 ans

Randomisation

- Prolastin 60mg/kg/sem
- Placebo (Albumine)

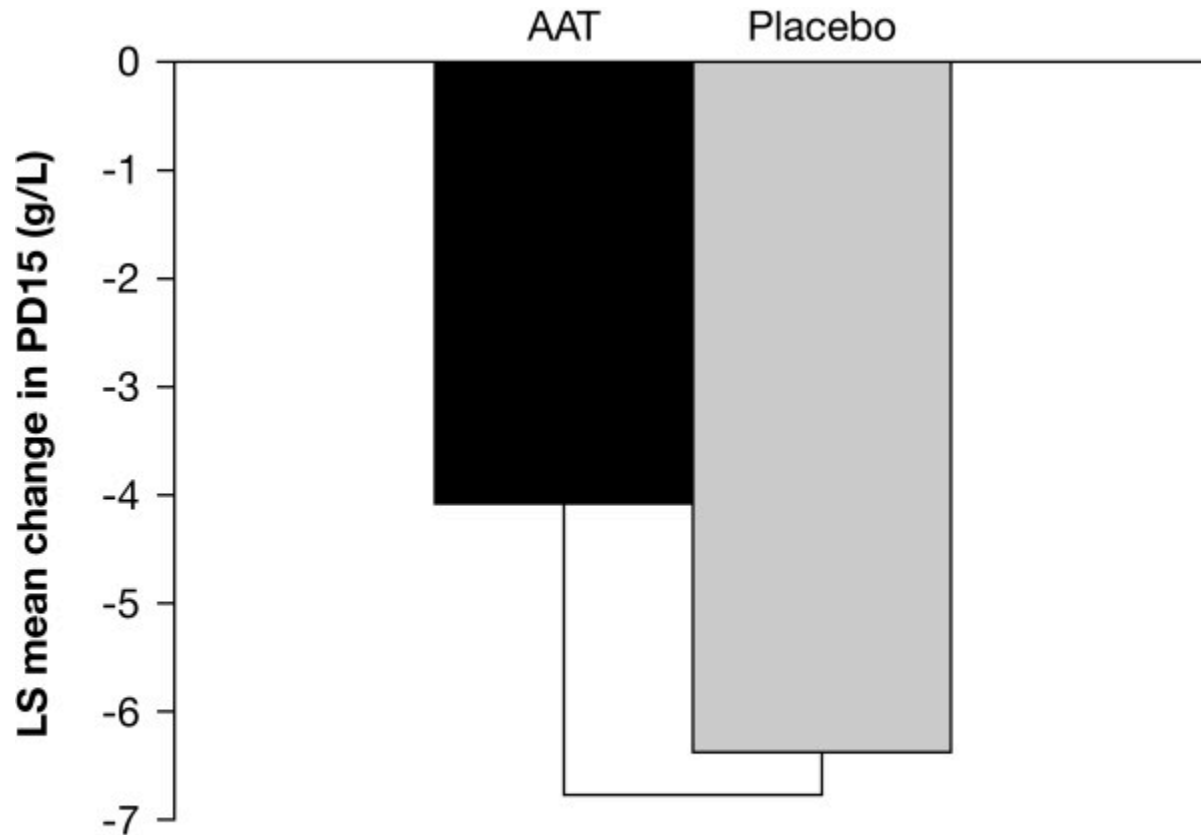
Suivi 2,5 ans

- Critère de jugement : déclin de la densité pulmonaire mesurée au TDM



Dirksen A, *Eur Respir J*, 2009

# Analyse combinée des 2 études précédentes



2.297 g/L\*  
95% CI, 0.669-3.926  
**p = 0.006**

# Traitement substitutif : recommandations

Critères	ATS/ERS	Canadian Thoracic Society	AMM
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	

# Le traitement substitutif en pratique

- Produit dérivé du sang
- AMM en 2005 : ALFALSTIN® (LFB)
- Administration à domicile
- Modalités d'administration
  - Hebdomadaire : 60 mg/kg/semaine
  - Mensuelle : 250 mg/kg/mois
- Voie veineuse périphérique
- Effets secondaires
  - Céphalées
  - Asthénie
- Coût : 100 000 euros par an

# Traitements

<b>I: léger</b> <b>VEMS ≥ 80% th</b>	<b>II : Modéré</b> <b>50 % ≤ VEMS &lt; 80%</b>	<b>III : Sévère</b> <b>30% ≤ VEMS &lt; 50%</b>	<b>IV: Très sévère</b> <b>VEMS &lt; 30%</b> <b>OU VEMS &lt; 50% ET IRC</b>
Réduction des facteurs de risque (TABAC ++++) ; Vaccination antigrippale et antipneumococcique Bronchodilatateur de courte durée d'action (si besoin)			
Un ou plusieurs bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA, LAMA) Réhabilitation respiratoire			
Associations fixes (CSI + LABA) si exacerbations répétées			
Oxygénothérapie longue durée si IRC Traitements chirurgicaux (Réduction de volume, transplantation)			

# Traitements

<b>I: léger</b> <b>VEMS ≥ 80% th</b>	<b>II : Modéré</b> <b>50 % ≤ VEMS &lt; 80%</b>	<b>III : Sévère</b> <b>30% ≤ VEMS &lt; 50%</b>	<b>IV: Très sévère</b> <b>VEMS &lt; 30%</b> <b>OU VEMS &lt; 50% ET IRC</b>
<p>Réduction des facteurs de risque (TABAC ++++) ; Vaccination antigrippale et antipneumococcique            Bronchodilatateur de courte durée d'action (si besoin)</p> <p><b>Evaluation de l'atteinte hépatique</b></p>			
<p>Un ou plusieurs bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA, LAMA)            Réhabilitation respiratoire</p>			
<p>Associations fixes (CSI + LABA) si exacerbations répétées</p>			
			<p>Oxygénothrapie longue durée si IRC            Traitements chirurgicaux            (<del>Réduction de volume</del>,            transplantation)</p>
<p><b>Traitement substitutif ?</b></p>			



MERCI DE VOTRE ATTENTION

**[g.thabut@gmail.com](mailto:g.thabut@gmail.com)**

**[www.a1at.fr](http://www.a1at.fr)**