



DÉFICIT EN  
ALPHA-1  
ANTITRYPSINE

COMPRENDRE LA MALADIE

# DÉFICIT EN ALPHA-1 ANTITRYPSINE

## COMPRENDRE LA MALADIE

Pour faciliter la lecture de ce document, le Déficit en Alpha-1 Antitrypsine y est appelé DAAT et l'Alpha-1 Antitrypsine, AAT

<b>I.</b>	<b>LE DAAT : UNE MALADIE FRÉQUENTE QUI NE S'EXPRIME QUE CHEZ CERTAINS</b>	<b>4</b>
<b>II.</b>	<b>LE DAAT : UNE ORIGINE GÉNÉTIQUE, UNE MALADIE HÉRÉDITAIRE</b>	<b>6</b>
<b>III.</b>	<b>QUEL RÔLE POUR L'AAT ?</b>	<b>10</b>
<b>IV.</b>	<b>LE DAAT : UNE MALADIE SOUS DIAGNOSTIQUÉE</b>	<b>14</b>
<b>V.</b>	<b>DÉPISTAGE DU DAAT</b>	<b>15</b>
<b>VI.</b>	<b>DIAGNOSTIC DU DAAT</b>	<b>18</b>
<b>VII.</b>	<b>MALADIE PULMONAIRE LIÉE AU DAAT</b>	<b>21</b>
<b>VIII.</b>	<b>PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE PULMONAIRE LIÉE AU DAAT</b>	<b>24</b>
<b>IX.</b>	<b>MALADIE HÉPATIQUE LIÉE AU DAAT</b>	<b>30</b>
<b>X.</b>	<b>PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE HÉPATIQUE LIÉE AU DAAT</b>	<b>36</b>
<b>XI.</b>	<b>AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES LIÉES AU DAAT</b>	<b>41</b>
<b>XII.</b>	<b>LES CENTRES DE RÉFÉRENCE</b>	<b>44</b>
<b>XIII.</b>	<b>ADAAT ALPHA-1 FRANCE</b>	<b>46</b>
<b>XIV.</b>	<b>POUR ALLER PLUS LOIN : SITE INTERNET DAAT&amp;VOUS</b>	<b>47</b>
<b>XV.</b>	<b>GLOSSAIRE</b>	<b>48</b>
<b>XVI.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>53</b>

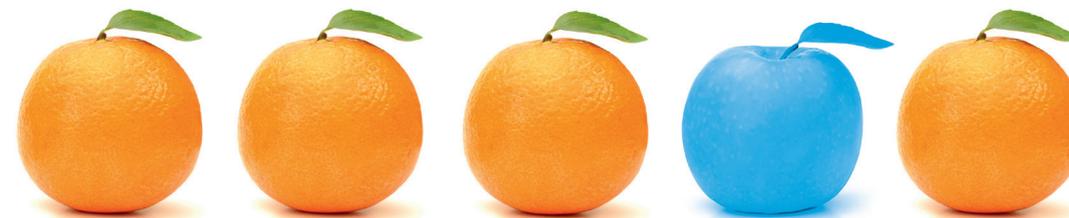
## LE DAAT : UNE MALADIE FRÉQUENTE QUI NE S'EXPRIME QUE CHEZ CERTAINS

**Le DAAT est lié à une anomalie génétique fréquente, mais la pathologie qu'elle induit n'apparaît que très rarement.**<sup>1</sup> Elle va s'exprimer essentiellement au sein d'un groupe porteur de l'anomalie génétique, et constitué de fumeurs ou de personnes exposées à des facteurs de risques respiratoires très souvent d'origine professionnelle.<sup>1</sup>

Les études épidémiologiques les plus récentes menées pour dépister et caractériser les patients atteints d'un DAAT portent sur une **population totale de plus de 5,2 milliards d'individus dans les 97 pays** où des données fiables sont disponibles. Dans cette population, plus de **190 millions de personnes sont porteuses** d'une anomalie génétique susceptible d'entraîner un DAAT, ce qui correspond à une **incidence de plus de 3,6 %**.<sup>2</sup>

L'origine de la maladie se situe au niveau des gènes, constituant une petite partie des chromosomes, qui peuvent se voir modifiés par certaines mutations transmises de manière héréditaire et influent sur la production d'AAT. **En fonction du type d'anomalie observée, il sera possible d'aboutir à un DAAT plus ou moins sévère, voire totalement absent chez certains patients.** Statistiquement, seule une faible partie des porteurs d'une telle anomalie génétique va développer les symptômes de la maladie liée à un DAAT.<sup>2,3</sup>

Ce sont donc au **niveau mondial**, dans la population étudiée, environ **190 000 personnes qui se voient atteintes d'une forme grave de DAAT**, soit **0,1 % du total des patients chez qui l'anomalie génétique est décelée** et moins de 0,004 % du total de la population étudiée.<sup>2</sup>



Ces chiffres varient fortement d'un continent à l'autre et même au sein d'une zone géographique pouvant, de prime abord, sembler homogène. Les raisons de ces variations peuvent être multiples, à commencer par les efforts plus ou moins importants faits pour dépister les patients atteints. Les zones apparaissant comme les plus touchées sont les pays d'Europe Centrale et de l'Ouest. À l'inverse les pays asiatiques semblent beaucoup moins concernés par le DAAT.<sup>2</sup>

**En Europe, ces mêmes analyses aboutissent à plus de 50 millions de personnes** porteuses d'une anomalie génétique susceptible d'entraîner un DAAT, soit plus de 10 % de la population étudiée, ratio nettement supérieur à celui observé au niveau mondial. Sur ce chiffre, environ **80 000 seraient atteintes d'une forme sévère de DAAT**, soit 0,16 % du total des patients chez qui l'anomalie génétique est décelée et moins de 0,02 % du total de la population. L'incidence de la maladie y apparaît donc bien plus importante.<sup>2</sup>

**En France**, l'anomalie génétique susceptible d'aboutir à un DAAT est présente chez près de **11 millions de personnes** soit environ 17 % de la population, mais le nombre de patients développant une **forme grave de DAAT est de près de 10 000**, soit moins de 0,1 % du nombre de patients porteurs de l'anomalie génétique et moins de 0,02 % du total de la population. Ceci représente environ 1 individu sur 5 000, soit une incidence proche de celle de la mucoviscidose dont on parle pourtant bien plus.<sup>1,2</sup>



**Une incidence proche de celle de la mucoviscidose**

**Le DAAT est impliqué dans environ 2 à 3 % des emphysèmes pulmonaires.** On le retrouve chez 3 % des patients atteints de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO).<sup>1</sup>

## LE DAAT : UNE ORIGINE GÉNÉTIQUE, UNE MALADIE HÉRÉDITAIRE

Tout ce qui nous définit (la couleur de nos yeux et de nos cheveux, notre taille, notre groupe sanguin...) est déterminé par nos gènes. Les gènes sont de petites parties de notre ADN (acide désoxyribonucléique) qui constituent nos chromosomes. La molécule d'ADN se trouve dans toutes nos cellules. C'est en quelque sorte le "plan détaillé" de notre organisme aussi appelé code génétique. **Chaque individu possède environ 25 000 gènes et 23 paires de chromosomes.** Pour chaque paire de chromosome, l'un est d'origine maternelle et l'autre d'origine paternelle.<sup>4</sup>

On appelle "allèle" les différentes versions (variants) d'un même gène. Chaque allèle se distingue par une ou plusieurs différences par rapport au gène original, qui proviennent de changements (ou mutations).<sup>4</sup>

Le plus souvent, les gènes permettent à l'organisme de produire des protéines. Ils déterminent le type de protéines, leur structure, leur fonction...

**LE DAAT est une maladie génétique. L'AAT est produite par un gène situé sur le chromosome 14.** Dans le DAAT, ce gène est muté, c'est-à-dire modifié et il produit des protéines en quantité insuffisante, qui fonctionnent mal ou pas du tout.

**LE SAVIEZ-VOUS ?**

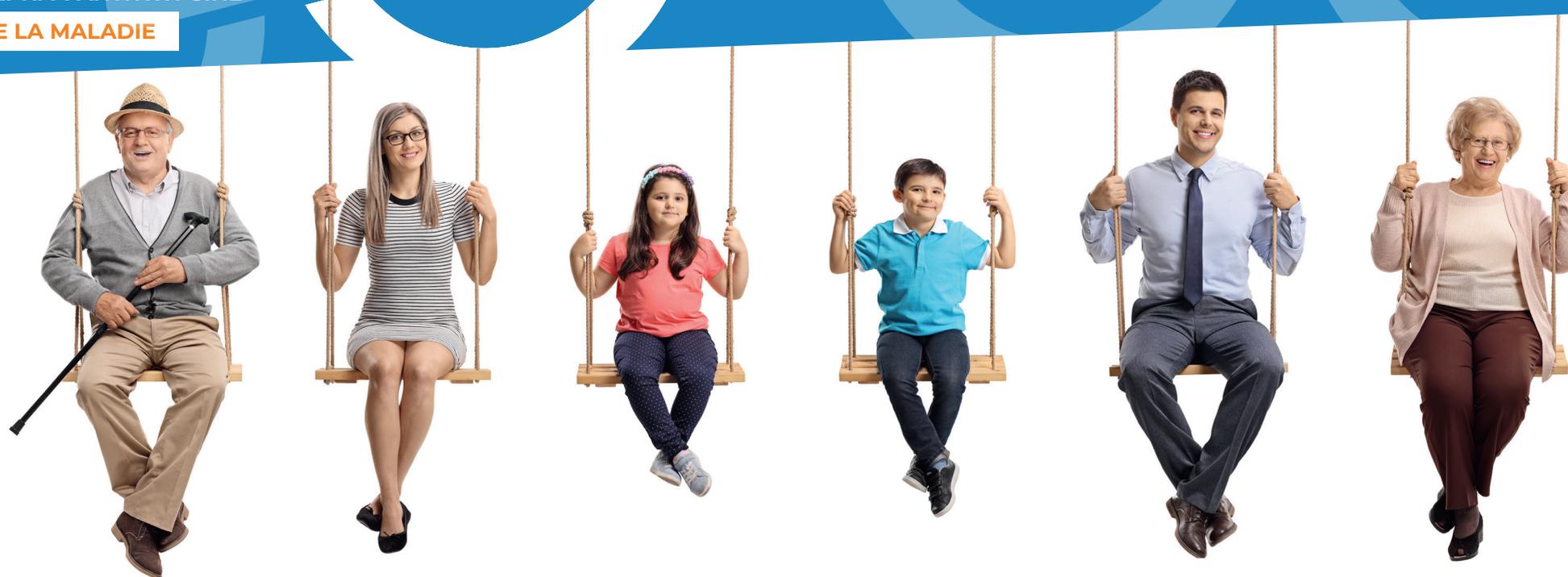
En conséquence, les mutations d'un gène peuvent conduire à des anomalies dans la protéine qui en dépend.

Comme pour tous les gènes, Il existe plusieurs allèles pour celui correspondant à la synthèse de l'AAT.<sup>3</sup> Ils sont toujours écrits "PI" (Protease Inhibitor en anglais) suivis d'une lettre distinctive. Les plus fréquemment retrouvés sont :

- **PIM**  
L'allèle est normal, la protéine produite est fonctionnelle, le taux d'AAT est normal
- **PIS**  
La protéine produite est légèrement dysfonctionnelle (sa fonction est légèrement endommagée)
- **PIZ**  
La protéine est souvent très dysfonctionnelle (sa fonction est très endommagée)
- **PI(null)**  
Pas de protéine produite

Les allèles déficitaires les plus fréquemment retrouvés en cas de DAAT sont PIS et PIZ.<sup>5,6,7</sup>





Dans le patrimoine génétique d'un individu (génome), chaque gène existe en 2 copies, chacune de ces copies provenant de l'un des deux parents. En fonction des allèles transmis par les parents, plusieurs combinaisons sont possibles pour un gène donné.

On distingue 2 grandes catégories selon ces combinaisons de gènes :

- **Les 2 allèles sont identiques, par exemple PIZZ**  
L'individu possède 2 copies de la même version du gène.  
On dit qu'il est homozygote.
- **Les 2 allèles sont différents, par exemple PIMZ**  
L'individu est hétérozygote. Il possède 2 versions différentes du gène.

**La concentration d'AAT dans le sang dépend principalement de la combinaison allélique (aussi appelée phénotype), ainsi que d'autres facteurs. Le tableau ci-contre récapitule les différentes combinaisons alléliques, la concentration correspondante en AAT, et donc la sévérité du déficit associé.**<sup>3</sup>

PHÉNOTYPE	CONCENTRATION SANGUINE D'AAT (g/l)
PiMM	0,9 - 2,0
PiMS	0,8 - 1,8
PiMZ	0,5 - 1,4
PiSS	0,6 - 1,3
PiSZ	0,4 - 0,8
PiZZ	0,1 - 0,3

En clinique, les personnes exprimant le plus sévèrement la maladie sont ceux porteurs de la **combinaison PIZZ**.<sup>7</sup>

Des déficits plus modérés sont associés aux combinaisons PiSZ, PiSS et même PIMZ.<sup>5</sup>

## III. QUEL RÔLE POUR L'AAT ?

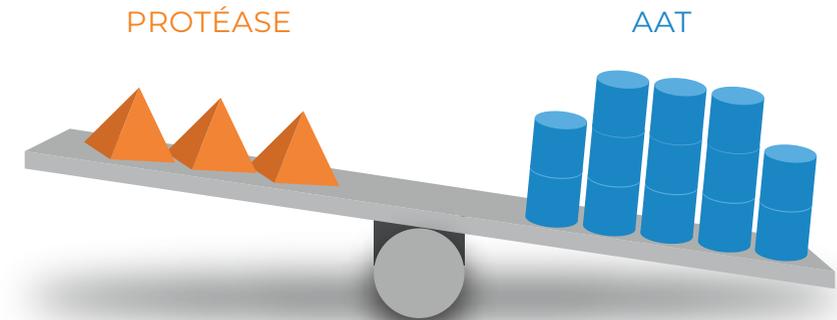
L'AAT est une glycoprotéine (protéine combinée à un "sucre") essentiellement produite par les cellules du foie (hépatocytes), libérée dans le sang puis transportée jusqu'aux poumons.<sup>6,7,8</sup>

Elle joue un rôle majeur de protection des poumons, par exemple lors d'une infection pulmonaire, puisqu'elle maintient l'intégrité de la paroi des alvéoles pulmonaires, sortes de petits sacs creux situés aux extrémités des bronchioles (petites bronches) où se déroulent les échanges gazeux.<sup>6,7,8</sup>

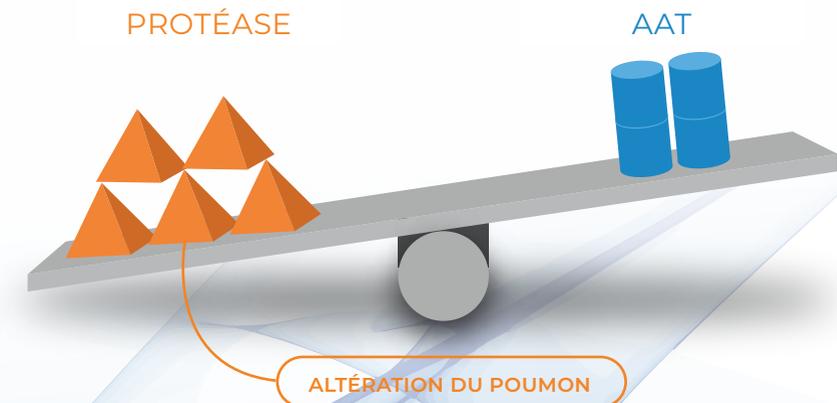
En effet, lorsque les poumons sont exposés à des facteurs extérieurs (fumée de tabac, polluants, virus, bactéries...), les globules blancs y libèrent d'autres protéines, appelées protéases, pour éliminer ces sources d'agression en les détruisant et en digérant les cellules endommagées. Dans certains cas, en agissant, ces protéases attaquent également certaines structures fragiles des poumons et peuvent y causer des lésions. **Parmi ces protéases, l'élastase neutrophile est celle qui joue le plus grand rôle au niveau pulmonaire. L'AAT est une antiprotéase qui empêche l'élastase d'attaquer les cellules pulmonaires saines en limitant son action aux cellules abîmées.** En cas de DAAT, l'élastase n'est pas inhibée et poursuit son travail en s'attaquant également aux cellules saines du poumon, jusqu'à provoquer des lésions pulmonaires.<sup>7,48</sup>

À l'état normal, les quantités de protéases et d'AAT s'équilibrent. Ceci permet de protéger les poumons contre les agressions microbiennes (rôle des protéases) tout en préservant les fragiles alvéoles pulmonaires des agressions (rôle de l'AAT).<sup>7</sup>

### SUJET SAIN



### DAAT



La maladie liée au DAAT signifie que l'AAT n'est pas produite en quantité suffisante, d'où un taux de protéine AAT dans le sang insuffisant, ou que l'AAT produite ne remplit plus sa fonction. Dans ce cas, l'équilibre entre les protéases et l'AAT est rompu et les poumons répondent mal aux agressions extérieures.

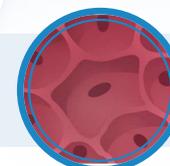
Le taux sanguin normal de l'AAT est compris entre 0,9 et 2,0 g/l. Néanmoins, une concentration d'AAT dans le sang de 0,5 g/l est une valeur suffisante pour protéger contre les manifestations pulmonaires de la maladie liée au DAAT.<sup>9</sup>

On considère qu'un patient est déficitaire lorsque son taux d'AAT est inférieur à 0,5 g/l

Un DAAT peut aboutir à des concentrations très faibles dans le sang, de l'ordre de 10 à 15 % du taux normal<sup>3</sup>

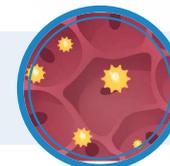
## RÔLE DE L'AAT

1



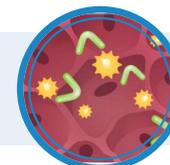
**Poumon sain**  
et sans inflammation

2



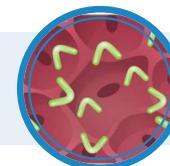
**Présence d'irritants**  
(microbes, poussières) dans le poumon

3



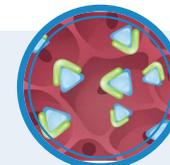
**Production de protéases**  
afin d'éliminer des irritants

4



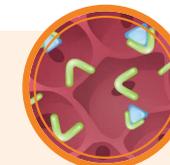
**Altération du poumon par les protéases**  
après l'élimination des irritants

5a



**Production normale d'AAT**  
afin de bloquer les protéases

5b



**DAAT**  
Toutes les protéases ne sont pas bloquées, l'altération du poumon continue

## IV. LE DAAT : UNE MALADIE SOUS DIAGNOSTIQUÉE

Le DAAT est une maladie génétique plutôt fréquente, mais méconnue, et donc souvent sous-diagnostiquée car ses symptômes pulmonaires s'apparentent à ceux d'un asthme ou d'une Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO).<sup>1, 2, 10</sup> Le DAAT n'est souvent évoqué que devant certaines situations, par exemple en cas d'emphysème sévère ou survenant chez le sujet jeune ou non-fumeur, ce qui ne correspond qu'à une minorité des cas.<sup>1</sup>

En Europe et aux Etats-Unis, des études de dépistage ont estimé que **seulement 5 à 10 % des individus porteurs d'un DAAT sont réellement identifiés.**<sup>7</sup>

Ce sous-diagnostic peut s'expliquer par le fait qu'une concentration faible en AAT n'est pas toujours associée à la survenue de manifestations cliniques.

**Le diagnostic du DAAT en reste le plus souvent très tardif, en moyenne une dizaine d'année après l'apparition des 1<sup>ers</sup> symptômes.**<sup>11</sup>

Au départ, cette maladie était connue comme touchant essentiellement les populations originaires de l'Europe du Nord. Elle n'était que très peu envisagée pour les autres populations, ce qui permet de comprendre cette situation de sous-diagnostic dans de nombreux pays.



## V. DÉPISTAGE DU DAAT<sup>7</sup>

Le DAAT peut être mis en évidence **grâce à une simple prise de sang**. Plusieurs tests peuvent être réalisés, du plus simple (dosage dans le sang), au plus complexe (analyse génétique détaillée).

### 1<sup>ÈRE</sup> ÉTAPE : LE DOSAGE SANGUIN

La réalisation d'un dosage sanguin constitue toujours la 1<sup>ère</sup> étape pour la recherche d'un DAAT. Le dosage sanguin permet de **définir si le taux d'AAT est normal ou abaissé**, la valeur normale étant comprise entre 0.9 et 2.0 g/l.

Peu coûteux, ce test est réalisé dans tous les laboratoires d'analyses médicales, au prix de 8,10 € (B30 selon la nomenclature des actes de biologie médicale).<sup>7</sup> Avant de faire la prise de sang, il faut s'assurer de ne pas être dans l'une des situations suivantes :

- Grossesse
- Prise de contraceptifs hormonaux
- Inflammations d'origines diverses

En effet, dans ces cas, le taux d'AAT peut être plus élevé, ce qui peut fausser le résultat. Il est alors recommandé d'attendre avant de faire le dosage.

**Dans certains types de déficit, il est possible d'avoir un taux normal d'AAT, même si la protéine est mutée (et donc dysfonctionnelle). On peut alors réaliser un autre test qui permet de connaître le niveau d'efficacité de l'AAT en testant son action sur les protéases.**

Si un DAAT est avéré ou suspecté, il faut poursuivre le diagnostic avec des investigations plus poussées.

2<sup>ÈME</sup> ÉTAPE : LES TESTS SANGUINS

Lorsque le taux d'AAT est bas ou que l'AAT n'est pas efficace contre les protéases, d'autres tests sanguins sont réalisés pour identifier plus précisément le déficit. Ils servent à mettre en évidence :

- Le type d'anomalie de la protéine
- Le type de mutation génétique

## PHÉNOTYPAGE

Cette technique permet **d'analyser la protéine anormale et d'identifier le type d'anomalie**. Il est ainsi possible de **caractériser les types de variants les plus fréquents** : PIM (normal), PIS ou PIZ (associés à un déficit).

Seuls quelques laboratoires sont équipés pour ce type de tests.



## GÉNOTYPAGE

Cette technique étant très coûteuse, elle n'est réalisée que quand le phénotypage ne permet pas de déterminer le type de variant.

Le génotypage permet **d'étudier précisément le gène codant pour l'AAT**. En comparant le gène du patient à un gène non muté, on peut déterminer l'origine du déficit.

Le génotypage est une analyse biologique génétique. Conformément à la loi de bioéthique, **le patient doit donner son consentement écrit avant tout génotypage**.

## QUAND DÉPISTER ?

Il est recommandé de **rechercher un DAAT** dans les situations suivantes :<sup>5,12</sup>

- Lors du diagnostic d'un **emphysème pulmonaire**, que le patient soit fumeur ou non
- Lors du diagnostic d'une **Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)**, surtout chez des **personnes jeunes (moins de 45 ans)**, ayant eu peu ou pas d'exposition à des facteurs favorisants (ex : tabac ou exposition lors de l'activité professionnelle)
- Lors du diagnostic d'un **asthme répondant mal au traitement**
- Lors de la découverte d'une **atteinte du foie sans cause identifiée**
- Dans la famille d'un **individu déficitaire en AAT**. Dans ce cas, le déficit peut être exploré par un médecin spécialiste en génétique clinique

LE  
SAVIEZ-  
VOUS ?

## VI. DIAGNOSTIC DU DAAT

Le diagnostic de la maladie pulmonaire avec DAAT repose sur un interrogatoire et un examen clinique, associés à des examens d'imagerie et à des explorations fonctionnelles respiratoires. Toutefois, seul un dosage de l'AAT dans le sang permet de confirmer le diagnostic d'un DAAT.<sup>1,7</sup>

### L'EXAMEN CLINIQUE DE LA MALADIE PULMONAIRE AVEC DAAT



**L'emphysème est la principale manifestation pulmonaire du DAAT.** Chez les patients présentant un DAAT, il s'agit plutôt **d'un emphysème panlobulaire**, c'est-à-dire qui affecte les bases du poumon.<sup>13</sup>

Le tableau clinique de l'emphysème panlobulaire<sup>13,14</sup> est dominé par une **dyspnée** (difficultés à respirer) isolée, sans symptômes bronchiques, et par un **amaigrissement des patients** dans les formes graves. Ces derniers sont généralement maigres et longilignes, avec un thorax distendu et peu mobile lorsqu'ils respirent. L'auscultation des poumons à l'aide d'un stéthoscope montre que les bruits respiratoires normaux sont assourdis. Enfin, la **respiration est généralement rapide et superficielle**, et l'expiration prolongée. Un test de marche et une épreuve d'effort permettent de confirmer et caractériser la dyspnée.<sup>13</sup>



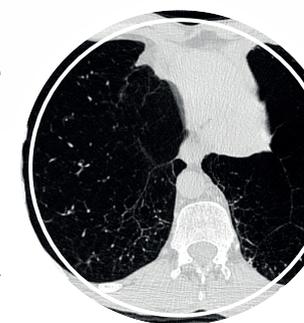
### L'IMAGERIE MÉDICALE

Le recours à l'imagerie médicale permet d'**évaluer l'atteinte pulmonaire**. Les deux principaux examens sont la **radiographie thoracique et le scanner thoracique**.

#### LE SCANNER THORACIQUE

**Plus sensible que la radiographie du thorax, le scanner thoracique est l'examen de référence pour le diagnostic de l'emphysème.**<sup>15</sup>

Il permet d'observer des "bulles" d'air qui n'apparaissent pas nécessairement à la radiographie. Celles-ci figurent en noir, tandis que les liquides et tissus sains sont blancs. Ainsi, un poumon avec emphysème apparaîtra plus sombre qu'un poumon sain, reflétant la destruction du tissu pulmonaire et la présence de "bulles" d'air dans le poumon.<sup>49</sup>



#### LA RADIOGRAPHIE THORACIQUE

**Cet examen n'est pas le plus spécifique de l'emphysème.** Dans les formes peu sévères, la radiographie thoracique est en général normale. Seules les formes sévères peuvent être visibles. Les images obtenues par radiographie frontale et latérale du thorax permettent dans ces cas de révéler des signes de distension thoracique avec un aplatissement du diaphragme, une augmentation de l'espace derrière le sternum et une hyperclarté des deux champs pulmonaires.<sup>14</sup> Celle-ci reflète la dilatation exagérée des alvéoles pulmonaires due à la destruction des tissus par les protéases, et une perte de leur structure élastique.<sup>16</sup> En général, l'emphysème par DAAT prédomine au bas des poumons.<sup>13</sup>

LES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES<sup>17</sup>

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont un ensemble d'exams permettant d'évaluer la **capacité des poumons à retenir l'air, l'efficacité de l'inspiration et de l'expiration, et les échanges entre oxygène et dioxyde de carbone**. Ces explorations sont des éléments essentiels de la prise en charge initiale et du suivi des patients présentant un DAAT.

- **La spirométrie est l'examen de base des EFR.** Elle permet de mesurer les débits ventilatoires, notamment le **VEMS** (volume expiré maximum seconde, c'est-à-dire le volume maximal que le patient peut expirer en une seconde), la **capacité vitale** (volume total mobilisé après une inspiration et une expiration maximales), et de déterminer la **sévérité de l'obstruction bronchique**.
- **La pléthysmographie sert à mesurer l'ensemble des volumes pulmonaires,** y compris le volume résiduel, c'est-à-dire le volume d'air restant dans les poumons après une expiration maximale, qui se voit très augmenté en cas d'emphysème. Cet examen permet de **diagnostiquer une distension du thorax**.
- **La capacité de diffusion pulmonaire permet d'évaluer le transfert de l'oxygène des alvéoles pulmonaires aux vaisseaux sanguins, et donc d'évaluer la diminution de la surface d'échange alvéolaire provoquée par le DAAT.**

Ces trois examens sont absolument **indolores**. Ils consistent à respirer dans un embout situé dans la bouche, d'abord lentement puis d'inspirer et d'expirer au maximum de ses capacités. Ces exercices sont répétés deux ou trois fois, et durent au total entre 15 et 45 minutes. Les experts recommandent la réalisation d'une **EFR par an**, à moduler en fonction de la gravité du DAAT.<sup>26</sup>

## EXAMENS SANGUINS

Des analyses de sang peuvent aussi être demandées pour **évaluer l'importance de la maladie pulmonaire chez les personnes atteintes d'un DAAT**.<sup>7, 12, 17</sup>

- **La mesure du taux d'oxygène dans le sang** par une gazométrie artérielle au repos est indispensable en cas de dyspnée et chez les patients dont le VEMS est inférieur à 50 % de la normale. Elle nécessite une prise de sang artériel, effectuée au niveau du poignet.
- **Le dosage de l'AAT dans le sang** permet de confirmer la cause des troubles pulmonaires observés.

## VII. MALADIE PULMONAIRE LIÉE AU DAAT

Parmi les maladies pulmonaires qui menacent les personnes atteintes d'un DAAT, la plus fréquente est la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ou BPCO susceptible d'aboutir à un emphysème.<sup>10</sup>

## L'EMPHYSÈME, UN RISQUE PULMONAIRE EN CAS DE DAAT

Un faible taux d'AAT dans le sang, dû à une baisse de sa production par le foie<sup>18</sup>, ne protège pas suffisamment de la destruction de la paroi des alvéoles pulmonaires par les protéases.<sup>7</sup>

**Les premiers symptômes de l'atteinte pulmonaire apparaissent entre 20 et 30 ans** et ils sont semblables à ceux d'une broncho-pneumopathie asthmatiforme. Autrement dit, la personne est rapidement essoufflée, elle tousse en permanence et éprouve parfois des difficultés à respirer, comme si elle souffrait d'une Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) ou d'un asthme.<sup>10,19</sup>

**En l'absence de traitement, l'atteinte pulmonaire évolue. Vers 40-50 ans, surtout si elle est exposée à des facteurs de risque respiratoires, la personne peut alors développer un emphysème<sup>19</sup>, l'une des cinq composantes de la BPCO.<sup>18</sup>**

L'emphysème est la principale manifestation pulmonaire du DAAT. On distingue plusieurs types d'emphysème, dont les deux plus fréquents sont :<sup>18</sup>

- **L'emphysème centrolobulaire**, prédominant dans les parties supérieures des poumons.<sup>18</sup>
- **L'emphysème panlobulaire**, prédominant aux bases des poumons. Il est généralement observé chez les patients présentant un DAAT. Ces derniers peuvent toutefois présenter des lésions sur toute la hauteur du poumon.<sup>1,18</sup>

Plus le DAAT est important, ce qui est le cas lorsqu'une double mutation PIZZ est identifiée, plus le risque de développer un emphysème est élevé.<sup>7,19</sup>

### LES SYMPTÔMES PULMONAIRES DU DAAT

Les principaux symptômes de la maladie pulmonaire par DAAT sont semblables à ceux de l'asthme ou de la BPCO :<sup>20</sup>

- **Difficulté à respirer** : également appelée dyspnée, cette difficulté respiratoire se manifeste par un essoufflement d'abord à l'effort puis au repos, ou par l'impression de manquer d'air.
- **Respiration sifflante** : comme dans l'asthme, elle se caractérise par un bruit de sifflement à l'inspiration et à l'expiration.
- **Toux chronique et expectorations** : cette toux, bien connue des fumeurs, apparaît dès le réveil et accompagne les patients tout au long de leur journée. Elle est généralement productive, c'est-à-dire qu'elle génère des sécrétions.
- **Pneumonie** : infection pulmonaire d'origine bactérienne ou virale.
- **Baisse de l'endurance** : cette difficulté à maintenir un effort physique sur le long terme peut être objectivée et quantifiée par un test à la marche ou une épreuve d'effort.
- **Asthme non réactif aux traitements ou allergies permanentes.**
- **Dilatation des bronches**<sup>21</sup> : également appelée bronchectasie ou bronchiectasie, la distension irréversible des bronches se manifeste notamment par une toux grasse et productive, une dyspnée et des infections broncho-pulmonaires répétées.



### DES SYMPTÔMES PLUS OU MOINS SÉVÈRES

Plus le déficit est sévère, plus le risque de développer un emphysème est important, même chez les non-fumeurs.<sup>26</sup> Certaines personnes atteintes d'un DAAT peuvent néanmoins ne présenter aucun symptôme pulmonaire de la maladie.<sup>10</sup>

**Tout dépend des mutations génétiques dont a hérité le patient** : certaines exposent plus que d'autres au risque de développer une maladie pulmonaire. C'est notamment le cas des mutations PIZ.<sup>2,10</sup>

À cette variabilité dans la symptomatologie du DAAT au niveau des poumons, s'ajoute le fait que certains des symptômes peuvent avoir de nombreuses autres causes : asthme, BPCO non génétique due à un tabagisme important, etc.<sup>2,10</sup>

Autant de raisons qui expliquent en partie pourquoi le **diagnostic du DAAT est posé en moyenne plusieurs années après l'apparition des premiers signes.**<sup>1,10</sup>

### QUELS SONT LES FACTEURS D'AGGRAVATION MAJEURS ?

Principal facteur de risque d'emphysème, le **tabagisme** accélère de plusieurs années l'apparition de la maladie pulmonaire chez les personnes ayant un DAAT. En effet le tabac augmente la quantité d'élastase dans les alvéoles pulmonaires.<sup>22</sup> **Les fumeurs ayant un DAAT peuvent ainsi développer un emphysème et d'autres symptômes (obstruction bronchique, déclin des capacités respiratoires...) à un plus jeune âge que les patients sains.**<sup>23</sup>

D'autres facteurs d'aggravation potentielle sont clairement identifiés : **expositions professionnelles aux contaminants aériens** (inhalation de poussières dans l'industrie du textile, du bois, de la métallurgie, inhalation de fumée de diesel ou de produits de combustion, inhalation de vapeurs de métal<sup>23</sup>, ainsi que les **infections respiratoires récurrentes pendant l'enfance** (bronchiolites, bronchites, pneumonies).<sup>24</sup>

## VIII. PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE PULMONAIRE LIÉE AU DAAT

Parmi les personnes présentant un DAAT, seules certaines vont développer une maladie pulmonaire. L'un des principaux symptômes de cette maladie est **l'emphysème**. Celui-ci est lui-même l'une des composantes de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO).<sup>10,18</sup>

La prise en charge des patients souffrant d'une maladie pulmonaire avec DAAT repose à la fois sur des **mesures hygiéno-diététiques** et sur le **traitement médical de l'emphysème**. Le principal objectif de cette prise en charge est de **prévenir ou ralentir la progression de l'atteinte pulmonaire**. Elle s'appuie sur les recommandations émises par l'American Thoracic Society et l'European Respiratory Society en 2003. Cette dernière a procédé à une révision des études les plus récentes sur le sujet pour proposer une mise à jour en 2018.<sup>26</sup>

Ces recommandations ne sont pas spécifiques au DAAT et visent, comme pour toute personne atteinte d'une BPCO et/ou d'un emphysème, à :<sup>26</sup>

- Éviter la progression de la maladie
- Soulager les symptômes (toux, crachats, essoufflement, etc.)
- Améliorer la capacité à faire des efforts et l'état de santé général (qualité de vie)
- Éviter et traiter les complications et les exacerbations de la maladie
- Diminuer la mortalité



### LES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

La prise en charge de la maladie pulmonaire chez un patient présentant un DAAT impose la mise en place de **deux mesures hygiéno-diététiques essentielles : le sevrage tabagique et la vaccination contre deux infections.**

### L'ARRÊT DU TABAC EST PRIMORDIAL<sup>25</sup>

Le tabagisme étant le principal facteur de risque et d'aggravation de la BPCO et de l'emphysème chez les personnes présentant un DAAT, **arrêter de fumer s'avère absolument indispensable**. Pour limiter l'exposition au tabagisme passif, il est également conseillé d'éviter les lieux enfumés.

Le sevrage tabagique est bénéfique à n'importe quel stade de la BPCO et de l'emphysème. Il permet de :<sup>10,13</sup>

- Ralentir la progression de la maladie pulmonaire
- Éviter un endommagement des poumons

Compte-tenu de l'impact des contaminants aériens, les patients doivent également éviter toute exposition à des toxiques inhalés (silice, poussières de charbon, moisissures, etc.), de nature professionnelle ou dans le cadre de leurs loisirs.

Dans certaines situations, une adaptation de l'activité, en collaboration avec le médecin du travail, pourra s'avérer nécessaire.

DES VACCINS FORTEMENT RECOMMANDÉS<sup>25</sup>

Par ailleurs, la vaccination contre le pneumocoque et contre la grippe est fortement recommandée aux patients ayant un DAAT et présentant une atteinte pulmonaire. Ces deux infections peuvent en effet compliquer le décours de la maladie.

- La vaccination contre le pneumocoque pourra être proposée en deux injections (espacées de 2 mois) ou en une injection, à renouveler tous les 5 ans.
- Pour être utile, la vaccination antigrippale devra être effectuée à chaque année à l'automne.

## LES TRAITEMENTS MÉDICAUX ET CHIRURGICAUX

Bien que l'on ne sache pas encore guérir le DAAT, **divers traitements médicaux ou chirurgicaux peuvent être proposés aux patients dont les poumons sont endommagés.**

LES TRAITEMENTS GÉNÉRAUX DES ATTEINTES PULMONAIRES<sup>25</sup>

Ils **ne guérissent pas** la maladie pulmonaire avec DAAT mais permettent de **soulager et de contrôler les symptômes respiratoires de l'emphysème**, et contribuent à **améliorer la qualité de vie des patients.**

- Le recours aux **bronchodilatateurs par voie inhalée** permet de dilater les bronches et les bronchioles, et facilite la respiration. Il existe deux types de bronchodilatateurs : ceux à courte durée d'action, à utiliser uniquement en cas d'essoufflement, et ceux à longue durée d'action, indiqués dans les formes graves d'emphysème. Les deux traitements peuvent être prescrits à un même patient.
- Dans les stades évolués de la maladie pulmonaire, **l'inhalation de corticoïdes** peut diminuer l'essoufflement.
- **Les antibiotiques doivent être utilisés en cas d'infection broncho-pulmonaire**, afin de limiter les exacerbations de BPCO et aggraver l'emphysème.

LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION<sup>5,10</sup>

A côté des traitements visant à soulager les symptômes respiratoires du DAAT, il existe aussi la possibilité de compenser le DAAT avec des **traitements de substitution.**

Les traitements de substitution permettent d'augmenter les concentrations d'AAT dans le sang et les poumons des patients et contribuent au ralentissement du développement de l'emphysème.

L'OXYGÉNOTHÉRAPIE DE LONGUE DURÉE (OLD)<sup>25</sup>

La mise sous oxygène à domicile est généralement décidée en cas d'insuffisance respiratoire chronique, c'est-à-dire quand les poumons sont trop dégradés et n'arrivent pas à absorber suffisamment l'oxygène présent dans l'air. En respirant de l'air enrichi, les poumons peuvent ainsi absorber suffisamment d'oxygène pour tout l'organisme. L'oxygène est apporté par des "lunettes" nasales, un masque à oxygène ou un cathéter transtrachéal (petit tube souple introduit dans la trachée). Le traitement dure au minimum 15 heures par jour.



LA RÉHABILITATION RESPIRATOIRE<sup>25</sup>

La réhabilitation respiratoire est un **ensemble d'exercices** qui permet de s'entraîner de nouveau à l'effort. Elle peut être proposée lorsque la gêne respiratoire est importante au point de réduire les capacités du patient dans sa vie quotidienne. Son objectif est **d'améliorer la qualité de vie et l'autonomie**, en réduisant l'essoufflement et en diminuant le handicap lié à la maladie respiratoire.

La réhabilitation respiratoire **entre dans une stratégie de prise en charge globale autour du patient** et intervient sur les points suivants :

- **Physique** : renforcement musculaire, travail d'endurance, drainage bronchique
- **Éducation thérapeutique** pour aider les patients à mieux vivre avec leur maladie
- **Prise en charge du tabagisme, des autres dépendances et de l'exposition professionnelle**
- **Prise en charge psychologique et sociale**
- **Suivi nutritionnel**

La prise en charge implique l'intervention de plusieurs professionnels de santé, à l'initiative du pneumologue. Les **séances peuvent être organisées à domicile**, dans des structures de soins spécialisées, ou à l'hôpital.

RÉDUCTION DU VOLUME PULMONAIRE<sup>10</sup>

Cette option thérapeutique consiste à retirer les zones du poumon très atteintes par l'emphysème, afin de retarder le recours à la greffe de poumon, voire de l'éviter. La réduction de volume pulmonaire nécessite une intervention chirurgicale réalisée sous anesthésie générale ou locale.

Il est reconnu que les patients DAAT plus sévères présentent un risque plus important, et que l'analyse de la balance bénéfique/risque d'une telle opération est à discuter en réunion de concertation multidisciplinaire.<sup>26</sup>

LA GREFFE PULMONAIRE<sup>10,27</sup>

En ultime recours, en cas d'échec des autres traitements, une transplantation pulmonaire peut être effectuée chez les personnes âgées de moins de 60 ans dont le pronostic vital est engagé.

La greffe peut concerner soit un seul poumon, soit les deux. Elle induit des complications loin d'être anodines (risque d'insuffisance rénale, d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie et augmentation faible mais réelle du risque de cancer), mais prolonge la vie et en améliore indéniablement sa qualité.

L'emphysème lié à un DAAT représente environ 5,4 % (données de 1995 à 2014) du total des transplantations pulmonaires chaque année.<sup>26</sup>

LE  
SAVIEZ-  
VOUS ?

En 2017  
**378**  
greffes  
pulmonaires  
ont été réalisées  
en France.<sup>29</sup>

## IX. MALADIE HÉPATIQUE LIÉE AU DAAT

Le DAAT peut, chez certains patients atteints de cette maladie génétique, provoquer dès le plus jeune âge des problèmes au niveau du foie : ictère, gonflement, cirrhose...

**Les atteintes hépatiques pouvant découler d'un DAAT sont fréquentes (30 % des patients adultes)** et souvent sous-estimées par le pneumologue qui est le spécialiste suivant préférentiellement les patients.<sup>1</sup> Il ne s'agit donc pas d'un signe obligatoire de cette maladie génétique héréditaire. De nombreux patients déficitaires peuvent en effet avoir un foie sain tout au long de leur vie. Quand elle survient, l'atteinte hépatique revêt diverses formes et différents degrés de sévérité.<sup>33</sup>

### À L'ORIGINE, UNE ACCUMULATION DES PROTÉINES AAT DANS LE FOIE

La plupart des personnes atteintes de DAAT et concernées par une atteinte hépatique sont celles ayant hérité de deux mutations Z du gène de l'AAT (porteuses homozygotes PIZZ). **Ces anomalies génétiques modifient la forme des protéines AAT.** Le foie qui les produit est alors incapable de les éliminer dans la circulation sanguine et elles s'y concentrent. Ces agrégats de protéines sont **toxiques pour les cellules hépatiques** : en s'accumulant elles endommagent progressivement l'organe, provoquant des lésions hépatiques. Ces dernières peuvent ensuite évoluer en **fibrose** (tissu cicatriciel du foie), puis en **cirrhose**.<sup>30</sup>



### DES MANIFESTATIONS HÉPATIQUES À TOUT ÂGE

Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, la maladie hépatique du DAAT se manifeste essentiellement par des **anomalies biologiques quantifiables par des dosages sanguins.**

L'élévation des transaminases (enzymes présentes à l'intérieur des cellules) reflète notamment une lésion des cellules du foie. Une cholestase anictérique (diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire sans apparition d'ictère communément appelé jaunisse) témoigne quant à elle d'une anomalie de la sécrétion biliaire.<sup>1,31</sup>

Ces anomalies biologiques **peuvent rester longtemps asymptomatiques**, et donc passer inaperçues. En outre, elles ne sont pas spécifiques de la maladie hépatique par DAAT et peuvent évoquer de nombreux autres problèmes de santé d'ordre hépatique (alcoolisme, "maladie du foie gras", hépatites B et C, hémochromatose), ou non (troubles de la thyroïde, maladie cœliaque, atteinte musculaire).<sup>31</sup>

Une splénomégalie (augmentation du volume de la rate) ou une hépatomégalie (augmentation du volume du foie) peuvent également apparaître chez les patients, quel que soit leur âge. D'après les estimations, environ la moitié des patients les plus sévèrement affectés, porteurs homozygotes ZZ, ont une activité inflammatoire au niveau du foie. **Entre 10 à 15 % développent une fibrose hépatique<sup>32</sup>, et entre 2 et 43 % développent une cirrhose.<sup>30</sup>** Dans les cas les plus graves, celle-ci peut évoluer vers un **cancer du foie.**

Les symptômes hépatiques du DAAT sont très variables selon l'âge des patients et les mutations génétiques à l'origine de leur maladie. **Ils peuvent apparaître très tôt, dès la naissance.<sup>1</sup>**

## CHEZ LES BÉBÉS

On estime qu'**1/20 des bébés** ayant hérité des anomalies génétiques conduisant au développement d'un DAAT, vont souffrir de symptômes hépatiques au cours de leur première année de vie.<sup>33</sup>

Chez ces tout-petits, l'atteinte du foie va se manifester essentiellement par **deux symptômes hépatiques** :

- **Un ictère cholestatique**, autrement dit une jaunisse due à une diminution de la sécrétion de bile (cholestase).<sup>34</sup> La peau et le blanc de l'œil se colorent en jaune, tandis que les urines foncent et les selles se décolorent. **Environ 11 % des bébés déficitaires en AAT présentent un ictère.**<sup>34</sup> Si elle se prolonge, la cholestase entraîne un amaigrissement en raison de la malabsorption des aliments qu'elle induit.<sup>35</sup> La plupart de temps, l'ictère guérit de façon spontanée, mais il entraîne parfois des complications si importantes qu'une greffe du foie doit être réalisée pendant l'enfance.<sup>1</sup> Dans la moitié des cas, la maladie hépatique va évoluer vers une cirrhose.<sup>34</sup>
- Un foie dur et volumineux. Cette **hépatomégalie** s'accompagne parfois d'un épanchement d'ascite (accumulation de liquide clair dans le ventre, témoignant d'un grave dysfonctionnement du foie) et de saignements intestinaux, qui peuvent faire suite à la cicatrisation du foie. L'ensemble de ces symptômes se manifeste par un gonflement exagéré de l'abdomen.<sup>33</sup>

Certains nourrissons souffrent également de diarrhées importantes.<sup>33</sup> D'autres, plus rarement, perdent l'appétit. Deux symptômes susceptibles d'entraîner un retard de croissance.<sup>36</sup>

Seul **1/4 des bébés atteints d'un DAAT** ont des **analyses sanguines anormales**, traduisant une maladie hépatique.<sup>33</sup> Dans ces cas, les taux de transaminases (enzymes hépatiques qui reflètent l'activité du foie) sont trop élevés.

LE  
SAVIEZ-  
VOUS ?

## CHEZ L'ENFANT

Même si l'atteinte **hépatique est rare chez l'enfant**<sup>5</sup>, les symptômes hépatiques du DAAT peuvent aussi apparaître plus tard, sans que ce dernier n'ait manifesté de cholestase néonatale.<sup>34</sup>

Il peut alors présenter :<sup>36</sup>

- **Une hépatomégalie**, autrement dit un gonflement exagéré du foie
- **Une cirrhose hépatique**
- **Une insuffisance hépatique aiguë**

Globalement, la moitié des enfants avec un DAAT ne manifestant aucun symptôme de la maladie, le DAAT est souvent non diagnostiqué.



## CHEZ L'ADULTE

Arrivés à l'âge adulte, les patients peuvent rester asymptomatiques et présenter des analyses hépatiques normales.<sup>36</sup> Chez les adultes présentant un DAAT lié à une mutation PIZZ, la **fréquence de l'atteinte hépatique est évaluée entre 15 à 20 %**.<sup>5</sup>

Lorsqu'elle se développe à l'âge adulte, la maladie hépatique liée à un DAAT se manifeste généralement par **deux types de symptômes** :

- **Des symptômes cliniques** tels qu'une augmentation du volume du foie (**hépatomégalie**), de la rate (**splénomégalie**)<sup>32</sup> et des **démangeaisons** partout sur le corps (prurit) dues à une cholestase<sup>1,37</sup>
- **Des anomalies hépatiques biologiques**, avec une élévation du taux de transaminases. Ces anomalies prédisposent à deux complications majeures : la cirrhose hépatique et l'adénocarcinome hépatique (cancer du foie).<sup>1</sup> Dans une étude suédoise menée à partir de l'autopsie de 31 adultes atteints d'un DAAT, les chercheurs ont découvert que 43 % d'entre eux avaient développé une cirrhose et 28 % un cancer du foie.<sup>36</sup>

La cirrhose du foie<sup>38</sup> reste très longtemps silencieuse, n'entraînant ni douleur ni symptôme. Parfois, elle peut se manifester par une fatigue, des crampes musculaires, une perte d'appétit et de poids, des nausées, des vomissements... Sans traitement, la cirrhose hépatique peut évoluer vers la décompensation, un stade où le foie n'est plus en mesure d'assurer ses fonctions. Surviennent alors diverses complications : une ascite (accumulation de liquide dans l'abdomen), un ictère (jaunisse), des varices œsophagiennes liées à l'augmentation de la pression dans les veines irriguant le foie, diverses infections bactériennes, etc.<sup>38</sup>

**La complication ultime de la cirrhose est le cancer du foie.**

La survenue de l'un des symptômes évoquant le DAAT ou un bilan hépatique anormal devraient conduire à consulter son médecin. Seul ce dernier pourra prescrire les **examens indispensables au diagnostic de DAAT et déterminer la prise en charge adaptée**.<sup>39,40</sup>



## X. PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE HÉPATIQUE LIÉE AU DAAT

La prise en charge de la maladie hépatique associée au DAAT repose, après évaluation de sa sévérité, sur le **traitement des symptômes**, quand cela est possible, associé à un **suivi étroit du patient**. Dans la forme la plus évoluée de la maladie, une **greffe de foie** peut être envisagée.

### ÉVALUER LA SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE HÉPATIQUE

Le traitement de la maladie hépatique associée à un DAAT nécessite avant tout d'**évaluer la sévérité de l'atteinte**.<sup>36</sup> Pour cela, il est conseillé au patient d'être pris en charge par un médecin spécialiste du foie, un hépato-gastroentérologue, qui possède une expertise en matière de DAAT.

Ce dernier va prescrire **divers examens**. Ceux-ci peuvent avoir déjà été réalisés pour le diagnostic de cette maladie génétique, en réaction à l'apparition de symptômes hépatiques.

Si la recherche des anomalies génétiques à l'origine du DAAT a été réalisée avant la survenue des manifestations hépatiques de la maladie, une exploration est requise pour savoir si et/ou dans quelle mesure le foie est touché.



LE  
SAVIEZ-  
VOUS ?

Les examens combinent :<sup>1,40</sup>

- **Un interrogatoire du patient**
- **Un examen clinique**  
Le médecin procède à une palpation de l'abdomen afin d'évaluer l'aspect du foie. Un organe dur et gros suggère une hépatomégalie, qui traduit une maladie hépatique
- **Un bilan hépatique biologique**  
Une simple prise de sang permet d'analyser et de doser diverses molécules : phosphatases alcalines, bilirubine, transaminases, gamma-GT... reflétant l'état de santé du foie
- **Une échographie abdominale**  
Grâce à cet examen d'imagerie médicale, le médecin peut visualiser l'aspect du foie, mesurer sa taille, et voir si la maladie hépatique a entraîné des complications telles qu'un épanchement d'ascite (présence de liquide dans l'abdomen). L'échographie sert aussi à détecter d'éventuelles lésions suspectes évocatrices d'un cancer du foie
- **Une biopsie du foie**  
Cet examen, qui consiste à prélever un échantillon de foie pour analyser ses cellules, peut être proposé, mais pas de façon systématique
- **La recherche d'une hypertension portale**<sup>41</sup>  
Une hypertension dans la veine porte (veine qui arrive au foie) est fréquente en cas de cirrhose et expose à diverses complications : augmentation du volume de la rate appelée splénomégalie, épanchement d'ascite, hémorragie digestive
- **La recherche d'un cancer du foie**<sup>36</sup>

## TRAITER ET/OU PRÉVENIR LES SYMPTÔMES

Traiter ou, si possible, prévenir les symptômes de la maladie hépatique liée au DAAT est le principal objectif de la prise en charge des patients touchés. Certaines manifestations hépatiques induites par la cholestase, la cirrhose et l'hypertension portale sont ainsi susceptibles d'être **soulagées ou évitées**.

## TRAITEMENT SYMPTÔMATIQUE DE LA CHOLESTASE

L'une des principales manifestations de la maladie hépatique associée à un DAAT est la cholestase. **Cette diminution de la sécrétion biliaire se manifeste par divers symptômes**, dont certains peuvent être traités et/ou prévenus<sup>37</sup>, notamment :

- **Un prurit**  
Ces démangeaisons qui affectent l'ensemble du corps peuvent être **soulagées par un médicament spécifique, associé ou non à un antihistaminique** (médicament habituellement indiqué en cas d'allergie).  
En l'absence de réponse thérapeutique, la situation doit être discutée avec le médecin. **La greffe de foie est généralement la seule solution.**
- **Une ostéoporose**  
Ce risque auquel expose la cholestase peut être prévenu par une **alimentation équilibrée, la prise de substituts de calcium et l'administration de vitamine D.**
- **Une carence en vitamines**  
En cas de malabsorption intestinale, une **supplémentation en vitamines A, K et E** peut être nécessaire, associée à un **régime pauvre en graisses.**

## TRAITEMENT SYMPTÔMATIQUE ET PRÉVENTION DES COMPLICATIONS DE LA CIRRHOSE

Que la cirrhose et l'hypertension portale soient liées à un DAAT ou à toute autre cause, leur prise en charge reste la même.<sup>36</sup> Elle vise à prévenir certaines complications :<sup>38</sup>

- **Les hémorragies digestives** liées à la présence de varices œsophagiennes peuvent être évitées par la prise de bêtabloquants ou par la ligature des varices par voie endoscopique.
- Pour les patients présentant une **ascite** (présence de liquide dans l'abdomen), la prise de diurétiques associée à un régime pauvre en sel est proposée. Si ce traitement ne suffit pas à éliminer le liquide, une ponction est généralement envisagée.
- **Le risque d'infections** liées à la présence d'une ascite peut être limité par un traitement **antibiotique.**
- Les patients doivent **éviter toute consommation d'alcool** qui pourrait aggraver leur maladie hépatique. Ils doivent par ailleurs se faire **vacciner contre les hépatites A et B1.**
- **La transplantation hépatique reste le seul traitement curatif de la cirrhose.**<sup>36</sup> Elle pourrait en outre sinon prévenir, du moins ralentir la progression de la manifestation pulmonaire du DAAT.



TRAITER LE CANCER DU FOIE <sup>43</sup>

Lorsque la maladie hépatique a évolué jusqu'au stade cancéreux, le traitement dépend du stade de la tumeur. Si celle-ci a été diagnostiquée à un stade précoce, un **traitement chirurgical** (ablation ou transplantation hépatique) ou une **destruction in situ par radiofréquences** peut être envisagée. Si le diagnostic a été porté à un stade trop avancé, seules une **chimiothérapie** ou des **thérapies ciblées** pourront être proposées.

## SE FAIRE SUIVRE RÉGULIÈREMENT

Quel que soit le stade de leur maladie, tous les patients chez qui un diagnostic de DAAT a été posé doivent se faire suivre régulièrement. Ce suivi permet d'anticiper et de suivre l'évolution de la maladie hépatique au cours du temps, pour mettre en place des stratégies thérapeutiques adaptées à chaque situation.

- Pour les patients **avec des manifestations hépatiques**

En cas de cirrhose, il est conseillé de resserrer cette surveillance, afin d'identifier au plus tôt la survenue de tumeurs hépatiques.

En effet, lorsque celles-ci sont encore à un **stade précoce**, elles sont plus susceptibles de **répondre à un traitement**.

Les patients sont ainsi invités à passer un **scanner tous les six mois**.<sup>36</sup>

- Pour les patients **sans manifestations hépatiques**

Chez les patients présentant un DAAT sans manifestation hépatique, un suivi régulier du bilan biologique hépatique est aussi recommandé.

Ce bilan consiste à doser dans le sang des patients les enzymes reflétant l'état de santé de leur foie. Il revient au médecin de préciser la fréquence à laquelle les **prises de sang** devront être réalisées pour ce bilan.<sup>36</sup>

## XI. AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES LIÉES AU DAAT

Même si le DAAT se manifeste principalement au niveau des poumons et du foie, plus rarement, il provoque une **inflammation des vaisseaux sanguins** (vascularite) et du **pannicule** (panniculite), couche de tissu située sous l'épiderme.

## LA PANNICULITE

La panniculite liée au DAAT peut survenir chez toute personne atteinte de cette maladie génétique, quelles que soient les mutations génétiques en cause. **Cette manifestation du DAAT est toutefois extrêmement rare** : seule une trentaine de cas a été décrite dans la littérature scientifique.<sup>44</sup>

## LES SYMPTÔMES DE LA PANNICULITE

La panniculite se manifeste par des plaques rouges, bombées et douloureuses sur la peau, qui suintent un liquide huileux. Elles sont situées un peu partout sur le corps mais plus particulièrement au niveau des cuisses, des fesses et des zones susceptibles de subir une pression ou d'être lésées.<sup>44,45</sup> D'ailleurs, il n'est pas rare que des nodules (grosseurs anormales) de panniculite liée au DAAT apparaissent après des traumatismes cutanés tels que des injections intraveineuses ou de la cryochirurgie<sup>45</sup>, technique médicale qui consiste à refroidir le corps en appliquant une température extrêmement froide.

La panniculite évolue sous forme de poussées, qui s'accompagnent de douleurs aux articulations (arthralgies) et aux os (ostéoalgies) ainsi que de douleurs thoraciques et abdominales.<sup>44</sup>

### LES COMPLICATIONS DE LA PANNICULITE

La principale complication de la panniculite réside dans la capacité des nodules à évoluer en ulcères au niveau de la couche profonde de la peau, et à provoquer une nécrose. Les zones de tissu nécrosé sont généralement douloureuses et gênantes.<sup>45</sup>

### LE TRAITEMENT DE LA PANNICULITE

Pour l'heure, le seul moyen de soigner une panniculite liée à un DAAT reste de traiter sa cause, c'est à dire de traiter le DAAT.

En effet, les traitements symptomatiques testés (corticoïdes, antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ne s'avèrent pas d'une grande efficacité.



### LA VASCULARITE

La vascularite (ou vasculite) désigne un groupe de maladies caractérisées par une **inflammation des parois vasculaires**. Celles-ci deviennent anormalement épaisses ou, au contraire, extrêmement minces et dilatées, ce qui perturbe le flux sanguin.

Le DAAT peut, de façon exceptionnelle, provoquer une vascularite à ANCA (Anticorps Anti-Cytoplasmiques des Neutrophiles) aboutissant à une inflammation prédominante des petits vaisseaux.<sup>46, 47</sup>

### LES SYMPTÔMES DE LA VASCULARITE<sup>46</sup>

La vascularite à ANCA peut se manifester par **différents symptômes**, qui varient d'un patient à l'autre et d'une vascularite à l'autre :

- Fatigue
- Sinusite chronique
- Toux, essoufflement au moindre effort
- Bronchite ou pneumonie traînante
- Asthme difficile à contrôler ou d'apparition tardive
- Douleurs abdominales et/ou saignements digestifs

### LES COMPLICATIONS DE LA VASCULARITE<sup>46</sup>

La modification des parois des vaisseaux sanguins (veines ou artères) peut entraîner la formation d'un caillot susceptible de boucher le vaisseau. Dans ce cas, l'organe ou le tissu irrigué par ce vaisseau mal oxygéné finit par se nécroser.

### LE TRAITEMENT DE LA VASCULARITE<sup>46, 47</sup>

Le traitement de la vascularite à ANCA dépend de la sévérité de l'atteinte. Il comprend des corticoïdes et/ou des médicaments immunosuppresseurs, parfois des antibiotiques, des échanges plasmatiques ou des biothérapies (comme des perfusions d'anticorps monoclonaux ou d'immunoglobulines). Un traitement d'entretien est généralement proposé en cas de récives.

## XII. LES CENTRES DE RÉFÉRENCE

### CENTRES DE COMPÉTENCES DES MALADIES PULMONAIRES RARES

- CHRU Besançon - Hôpital Jean Minjoz
- CHU Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing
- CH Intercommunal - Créteil
- CHRU Lille - Hôpital Albert Calmette
- CHRU Lille - Hôpital Jeanne de Flandre
- CHU Lyon HCL - GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant
- CHU Lyon HCL - GH Est-Hôpital Louis Pradel
- CHU Marseille - Hôpital de la Timone
- CHU Marseille - Hôpital Nord
- CHU Nancy - Hôpital de Brabois
- CHU Nantes - Hôpital enfant-adolescent - Pédiatrie
- CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau
- CHU Paris Est - Hôpital Tenon
- CHU Paris IdF Ouest - HEGP Hôpital Européen Georges Pompidou
- CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades
- CHU Paris Nord-Val de Seine - Hôpital Xavier Bichat-Claude Bernard
- CHU Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Avicenne
- CHU Rennes - Hôpital Pontchaillou
- CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle
- CHU Strasbourg - Hôpital Civil
- CHU Toulouse - Hôpital des Enfants

Source : orpha.net

### CENTRES DE COMPÉTENCES DES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

- CHU Angers
- CHU Bordeaux - GH Pellegrin
- CHRU Brest - Hôpital Morvan
- CHU Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand
- CHRU Lille - Hôpital Claude Huriez
- CHRU Lille - Hôpital Jeanne de Flandre
- CHU Marseille - Hôpital de la Timone
- CHRU Montpellier - Hôpital Gui de Chauliac
- CHU Nancy - Hôpital de Brabois
- CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades
- CHU Paris - Hôpital Robert Debré
- CHU Poitiers
- CHU Reims - American Memorial Hospital
- CHU Rennes - Hôpital Sud
- CHU Toulouse - Hôpital des Enfants
- CHRU Tours - Hôpital Clocheville

### CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES RÉNALES RARES ET DES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

- CHU Lyon HCL - GH Est

### CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME HÉPATIQUE

- GHU Paris-Sud - Hôpital Antoine Béclère

### CENTRE DE RÉFÉRENCE DES ATRÉSIES DES VOIES BILIAIRES DE L'ENFANT

- GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre

### CENTRE DE COMPÉTENCES DES MALADIES RARES DU FOIE

- CHU Amiens - Hôpital Nord

## XIII. ADAAT ALPHA-1 FRANCE



### ASSOCIATION DES DÉFICITAIRES EN AAT

Créée en 2007, l'association ADAAT a pour objectifs de :

- **Rompre l'isolement des familles**
- Aider les patients atteints de DAAT et leurs familles en leur apportant une **aide morale, administrative et si possible matérielle**
- **Informersur la maladie, la greffe pulmonaire et hépatique et l'avancement des recherches**
- **Améliorer la connaissance de cette maladie** auprès des publics concernés (malades, médecins, organismes divers)
- **Sensibiliser l'opinion publique** aux problèmes provoqués par cette maladie
- **Collecter des fonds** pour mener à bien ses missions
- **Participer, soutenir et aider au développement de la recherche et de son financement**

Elle bénéficie d'un **conseil scientifique composé de pneumologues et d'hépatologues** experts dans le DAAT.

Pour rejoindre l'association ADAAT et découvrir tous les projets qu'elle met en œuvre, connectez-vous sur son site à l'adresse [www.alpha1-france.org](http://www.alpha1-france.org)



## XIV. POUR ALLER PLUS LOIN : SITE INTERNET DAAT&VOUS



### DAAT & VOUS

Déficit en Alpha-1 Antitrypsine

Pour mieux comprendre et vivre avec un **DAAT**, rendez-vous sur : [www.daat-et-vous.fr](http://www.daat-et-vous.fr)

Un site internet dédié au **DAAT**, pour vous aider à mieux comprendre la maladie, son diagnostic et sa prise en charge

Des rubriques pensées pour vous, contenant des informations pratiques pour mieux vivre avec le DAAT au quotidien



## XV. GLOSSAIRE

**Adénocarcinome** : tumeur cancéreuse caractérisée par une augmentation de volume due à la prolifération cellulaire du tissu constitutif d'une glande.

**ADN (Acide désoxyribonucléique)** : principal constituant des chromosomes, l'ADN est une molécule qui sert de support à l'information génétique par laquelle se manifestent les caractères héréditaires.

**Allèle** : version (variant) d'un même gène. Chaque allèle se distingue par une ou plusieurs différences par rapport au gène original, qui proviennent de changements (ou mutations).

**Anictérique** : se dit d'une affection qui ne s'accompagne pas d'ictère (jaunisse).\*

**Antihistaminique** : substance qui s'oppose aux effets de l'histamine. On utilise les antihistaminiques principalement dans les allergies, les démangeaisons et les douleurs dues à l'acidité de l'estomac.

**Alvéoles pulmonaires** : sacs minuscules situés aux extrémités de l'arbre bronchique où s'effectuent les échanges gazeux. Les alvéoles sont particulièrement sensibles à l'infection, car elles offrent aux bactéries et aux virus un endroit idéal pour proliférer.

**Ascite** : accumulation anormale de liquide dans l'abdomen dont les causes peuvent être multiples : cirrhose hépatique, insuffisance cardiaque sévère, maladie infectieuse digestive, cancer digestif...

**Asthme** : l'asthme a pour origine un spasme des bronches qui se traduit par une difficulté à respirer sifflante, variable dans le temps, réversible spontanément ou sous l'effet d'un traitement.

**Asthmatiforme** : qualifie ce qui évoque ou ressemble à une manifestation de l'asthme.

**Bétabloquant (β-bloquant)** : médicament capable de s'opposer à certains effets de substances dites catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine) sécrétées par l'organisme et pouvant induire une augmentation de la fréquence du rythme cardiaque, une constriction des vaisseaux, une élévation de la tension artérielle.\*

**Bile** : sécrétion jaune-vert du foie, au goût amer, stockée et concentrée dans la vésicule biliaire puis acheminée vers l'intestin afin d'aider à la digestion.

**Bioéthique** : ensemble des problèmes d'ordre moral posés par l'étude du vivant. De nombreux États ont mis en place des comités de bioéthique pour veiller au respect de la dignité humaine.

**Biopsie** : prélèvement d'une petite quantité de tissu effectué à l'aide d'une aiguille ou d'un bistouri. Cet échantillon tissulaire est ensuite examiné au microscope et permet de poser le diagnostic.

**Biothérapie** : méthode de traitement qui utilise soit des cultures de micro-organismes vivants (yaourt, képhir, levures, ferments, microbes divers), soit des produits d'origine physiologique comme des anticorps.\*

**Broncho-pneumopathie** : affection pulmonaire associant une atteinte des bronches et du tissu pulmonaire, qu'elle soit aiguë (infectieuse bactérienne ou virale..., toxique...) ou chronique.

**BPCO** : la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est un état caractérisé par une limitation chronique et non réversible des débits expiratoires aériens, elle se manifeste le plus souvent par une bronchite chronique. La cause prédominante en est le tabagisme.

**Bronchodilatateur** : substance destinée à dilater les bronches pour améliorer la ventilation pulmonaire.

**Carcinome** : type de tumeur maligne se développant au niveau des tissus des organes.

**Chimiothérapie** : utilisation de médicaments ou d'autres produits chimiques dans le traitement du cancer, qui a pour but d'aider à détruire les cellules cancéreuses.

**Cholestase** : manifestations dues à la diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire dans le foie pouvant provoquer une jaunisse (la peau et les muqueuses prennent une teinte jaune).

**Cholestatique** : qui a pour origine une cholestase (ex. ictère cholestatique).

**Chromosome** : structure en forme de bâtonnet située à l'intérieur du noyau de chaque cellule. Il sert de support aux gènes qui contiennent l'information héréditaire. Chez l'homme il y a 23 paires de chromosomes.

**Cirrhose** : maladie chronique au cours de laquelle le foie se couvre de tissu fibreux, ce qui provoque la décomposition progressive du tissu hépatique qui se remplit de tissu gras.

**Corticoïde** : hormone naturelle ou synthétique qui influence ou contrôle des processus fondamentaux de l'organisme. Les corticostéroïdes synthétiques sont utilisés comme anti-inflammatoires dans plusieurs maladies.

**Distension thoracique** : augmentation importante du volume du thorax, qui peut être partielle ou totale.

**Diurétique** : substance qui permet de faire augmenter la quantité de liquide excrétée par le corps. La caféine, absorbée fréquemment par de nombreuses personnes, est un diurétique.

**Dyspnée** : terme qui désigne des difficultés respiratoires survenant à l'inspiration ou à l'expiration. Les causes d'une dyspnée peuvent être d'origine cardiaque, respiratoire ou autre.

**Echographie** : exploration d'une région du corps à l'aide d'ultrasons dont on étudie les échos renvoyés par les tissus.

**Emphysème** : affection pulmonaire caractérisée par la destruction des parois des alvéoles pulmonaires.

**Emphysème centrolobulaire** : emphysème touchant les parties supérieures du poumon.

**Emphysème panlobulaire** : emphysème touchant la totalité du poumon avec une concentration particulière sur les lobes inférieurs du poumon.

**Endoscopie** : exploration permettant une visualisation directe des cavités profondes et des conduits de l'organisme, à l'aide d'un endoscope, instrument flexible constitué de fibres optiques.

**Epidémiologie** : étude des différents facteurs intervenant dans l'apparition et l'évolution des maladies et des moyens à mettre en œuvre pour les prévenir.

**Epiderme** : couche externe de la peau constituée de quatre couches : la couche basale, la couche de Malpighi, la couche granuleuse et la couche cornée.

**Exacerbation** : aggravation rapide et brutale des symptômes d'une pathologie, dont les origines peuvent être diverses.

**Explorations fonctionnelles** : série d'analyses permettant d'évaluer l'état et le fonctionnement d'un organe.

**Fibrose** : transformation d'un tissu physiologique du corps en tissu fibreux ayant les caractéristiques d'un tissu de soutien. Elle est souvent rencontrée dans les tissus subissant une inflammation chronique (greffe, tuberculose pulmonaire, abcès chronique ou cicatrice d'une grosse blessure).

**Gazométrie** : dosage des différents constituants d'un gaz. En médecine, mesure des quantités de gaz dissous dans le sang (oxygène et dioxyde de carbone) ou "gaz du sang".

**Gènes** : situés sur les chromosomes, dans le noyau de la cellule, ils sont constitués d'un morceau d'ADN nécessaire et suffisant à la fabrication d'une protéine et conditionnent la transmission et l'expression d'un caractère héréditaire déterminé (taille, couleur des yeux, des cheveux ...).

**Génétique** : étude des principes de l'hérédité ou des caractères héréditaires.

**Génome** : ensemble des gènes portés par les chromosomes d'une cellule d'une personne. Le génome est présent dans l'ADN que l'on trouve dans le noyau de toutes les cellules de l'organisme.

**Génotypage** : analyse biologique génétique permettant d'étudier précisément un gène et ses variants.

**Génotype** : ensemble des gènes d'un individu.

**Hémochromatose** : affections dues à une surcharge en fer des tissus de l'organisme. Elle peut être héréditaire ou secondaire à des transfusions sanguines répétées, à des cirrhoses (affection du foie), des carences alimentaires ou à certaines anémies (diminution du taux d'hémoglobine dans le sang).

**Hépatique** : fait référence au foie.

**Hépatocytes** : cellules du foie, qui sécrètent des substances dans le sang et dans le tube digestif.

**Hépatomégalie** : Hypertrophie (augmentation en volume) d'une partie ou de la totalité du foie. Elle peut avoir plusieurs causes : cirrhose, cancer, hépatite...

**Hépatopathie** : terme générique désignant une maladie du foie sans spécifier le type d'atteinte ni préjuger de son origine.

**Héréditaire** : qui se transmet selon les lois génétiques des parents aux descendants.

**Ictère** : synonyme de jaunisse. Il correspond à une coloration jaune de la peau et des muqueuses due à l'accumulation dans les tissus de bilirubine. La bilirubine est un pigment jaune ocre excrété dans la bile.

**Imagerie médicale** : techniques d'exploration consistant à produire des images 2D ou 3D du corps humain vivant et à les interpréter à des fins diagnostiques, thérapeutiques ou de surveillance de l'évolution des pathologies : radiologie, échographie, scanner, IRM, scintigraphie ...

**Maladie cœliaque** : l'intolérance au gluten ou maladie cœliaque se manifeste par une malabsorption intestinale grave lors de l'ingestion de gluten, susceptible d'entraîner une diarrhée, des selles graisseuses, une perte de poids, des douleurs abdominales, une anémie, des troubles de la croissance.

**Mucoviscidose** : la plus fréquente des maladies génétiques de l'enfance, caractérisée par une anomalie de sécrétion des glandes muqueuses produisant un liquide abondant et trop visqueux. L'excès de ces sécrétions visqueuses touche notamment les poumons et aboutit à une toux, un encombrement bronchique, des surinfections pulmonaires à répétition, une insuffisance respiratoire.

**Mutations** : modification permanente de la structure d'un gène. Les modifications du code génétique qui en résultent peuvent provoquer la synthèse d'une protéine ne fonctionnant pas correctement. Les mutations génétiques peuvent être dues à des facteurs externes et internes.

**Nodule** : lésion cutanée que l'on trouve sur ou sous la peau, bien délimitée, de forme approximativement sphérique et palpable.\*

**Ostéoporose** : diminution de la minéralisation osseuse par raréfaction de la trame protéique de l'os sans laquelle la charge phosphocalcique ne peut plus se fixer. Ses causes sont nombreuses.

**Parois vasculaires** : paroi des vaisseaux sanguins.

**Patrimoine génétique** : ensemble des caractéristiques génétiques dont hérite un individu.

**Phénotypage** : technique permettant une caractérisation du phénotype (voir ci-dessous).

**Phénotype** : ensemble des caractères observables d'un individu (groupe sanguin, couleur des yeux, taille...), expression du patrimoine héréditaire (génotype) dépendant du milieu ambiant.

**Pléthysmographie** : examen de pneumologie consistant à enregistrer et à évaluer les capacités et les variations de la pression pulmonaire, réalisé dans le cadre d'une exploration fonctionnelle respiratoire (ou EFR), permettant d'évaluer la capacité respiratoire.

**Pneumocoque** : bactérie fréquemment en cause dans les infections du poumon.

**Ponction** : prélèvement d'un liquide dans un organe ou une cavité afin de l'examiner ou de l'évacuer.

**Protéase** : enzyme libérée par les cellules inflammatoires, responsable de la dégradation de protéines.

**Protéines** : les protéines sont de grandes molécules constituées de nombreux acides aminés reliés entre eux pour former de longues chaînes. Les protéines peuvent également intégrer des sucres et des lipides.

**Prurit** : sensation de démangeaison cutanée due à la stimulation de récepteurs nerveux situés à la jonction du derme et de l'épiderme. Le prurit peut accompagner un grand nombre d'affections. Le fait de se gratter provoque des lésions de la peau qui s'infectent ensuite.

**Radiofréquence** : utilisation d'ondes électromagnétiques pour déclencher un ensemble de réactions visant à stimuler un processus de régénération des tissus.

**Splénomégalie** : augmentation parfois considérable du volume de la rate, organe situé en haut et à gauche de l'abdomen, qui peut être retrouvée dans de nombreuses affections.

**Spirométrie** : examen de routine de la fonction de ventilation pulmonaire consistant à mesurer la capacité respiratoire d'un individu : volumes et débits inspirés et expirés.\*

**Transaminases** : enzymes hépatiques dont le taux augmente en cas de destruction des cellules du foie. On constate l'augmentation de leur taux dans le sang lors de certaines maladies du foie ou au début d'un infarctus du myocarde.

**Transtrachéal** : qui relie la trachée artère au milieu extérieur.

**Variants** : versions d'un même gène aussi appelés allèles. Chaque variant se distingue par une ou plusieurs différences par rapport au gène original, qui proviennent de changements (ou mutations).

**Varices œsophagiennes** : dilatation des veines de l'œsophage.

**Vascularites** : aussi appelées angéites, ces maladies se caractérisent par une inflammation et une nécrose des parois vasculaires des artères et veines de tout calibre.

**Vascularite à ANCA** : sous-groupe de vascularites qui concerne les vaisseaux de petites tailles. ANCA est un terme qui correspond en anglais à "Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies". Les ANCA sont des anticorps dirigés contre différentes structures des polynucléaires neutrophiles, un type de globule blanc.

**VEMS** : ou Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde : volume expulsé pendant la première seconde d'une expiration forcée. Ce volume, mesuré lors des explorations fonctionnelles respiratoires, explore le débit des grosses bronches.

Toutes les définitions sont extraites du dictionnaire médical Doctissimo sauf celles suivies d'un astérisque enrichies ou issues du dictionnaire Larousse.

## XVI. BIBLIOGRAPHIE

1. A. Cuvelier et al. Le déficit en alpha-1 antitrypsine. Revue des Maladies Respiratoires. Vol 24, N° ATS - octobre 2007. pp. 7-17. Doi : RMR-10-2007-24-ATS-0761-8425-101019-200600611 <https://www.em-consulte.com/en/article/146622> (consulté le 14 décembre 2020)
2. De Serres FJ. Prevalence of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency alleles PI\*S and PI\*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI\*MS, PI\*MZ, PI\*SS, PI\*SZ, and PI\*ZZ: a comprehensive review. Ther Adv Respir Dis 2012 6: 277. DOI: 10.1177/17534658124571132
3. Silvermann EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. N Engl J Med. 2009 Jun 25;360(26):2749-57
4. <https://genetique-medicale.fr/la-genetique-l-essentiel/les-notions-cles-de-la-genetique/article/les-notions-cles-de-la-genetique-medicale> (consulté le 14 décembre 2020)
5. JF. Mornex. Le déficit en alpha-1 antitrypsine 50 ans après sa découverte. Bull. Acad. Natle Méd., 2014, 198, n° 4-5, 757-766, séance du 8 avril 2014
6. Brantly M, Paul L.D, Miller B.H, Falk R.T, Wu M, Crystal R.G et al. (1988b). Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. Am Rev Respir Dis 138: 327-336
7. Balduyck M, et al. Diagnostic du déficit en alpha-1-antitrypsine : les moyens, les indications et la stratégie diagnostique. Revue des Maladies Respiratoires (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.01.007> (consulté le 14 décembre 2020)
8. Brantly M, Nukiwa T and Crystal R.G. (1988a). Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Med 84: 13-31
9. Brode S et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a commonly overlooked cause of lung disease. Can.Med. Assoc. J. 2012 Sept 184(12): 1365-1371
10. European Lung Foundation. Déficit en alpha-1-antitrypsine. <https://www.europeanlung.org/assets/files/fr/publications/alpha1-anti-trypsin-fr.pdf> (consulté le 14 décembre 2020)
11. Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. Chest 2005; 128: 1989-94
12. ATS/ERS Society et al. 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;168:818-90
13. Groupe "Alpha" Déficit en alpha-1 Antitrypsine. Association nationale française ADAAT Alpha-France. L'emphysème pulmonaire par déficit en alpha-1 antitrypsine. Association DAAT
14. Broncho Pneumopathies Chroniques Obstructives (BPCO). Faculté de médecine de Toulouse, Université Toulouse III Paul Sabatier. [http://medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/Module227\\_EMU/227\\_poly\\_BPCO.pdf](http://medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/Module227_EMU/227_poly_BPCO.pdf) (consulté le 14 décembre 2020)
15. Emphysema workup. Medscape. 2016

16. Un défaut génétique qui affecte les poumons: le déficit en alpha-1-antitrypsine. Ligue pulmonaire suisse [https://www.liguepulmonaire.ch/uploads/tx\\_pubshop/Feuille\\_d\\_information\\_alpha\\_1\\_antitrypsine.pdf](https://www.liguepulmonaire.ch/uploads/tx_pubshop/Feuille_d_information_alpha_1_antitrypsine.pdf) (consulté le 14 décembre 2020)
17. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR). Services des Hospices civils de Lyon (HCL) <https://www.chu-lyon.fr/fr/espace-sante/exploration-fonctionnelle-respiratoire-efr-spirometrie> (consulté le 14 décembre 2020)
18. B. Egger J.-D. Aubert. Emphysème pulmonaire : mécanismes et nouvelles perspectives thérapeutiques. Rev Med Suisse 2005; volume 1. 30761 <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-41/30761> (consulté le 14 décembre 2020)
19. Marion Bouchecareilh. Le déficit en alpha-1-antitrypsine. Médecine/Sciences 2014 ; 30 : 889-95
20. Alpha-1 Foundation <https://www.alpha1.org/fr/Alpha-1maladiepulmonaire> (consulté le 14 décembre 2020)
21. Dominique Delplanque. La dilatation des bronches ou bronchectasie. KS. Rubrique SKR. Octobre 2007.
22. AlphaNet, Inc. Rester en bonne santé. Gérer les Facteurs de Risques Environnementaux. Skinny Little Reference Guides. 2007; pages 2-7
23. Annyce S. Mayer et al. Occupational Exposure Risks in Individuals with PI\*Z  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency. Am J Respir Crit Care Med Vol 162. pp 553–558, 2000 <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.162.2.9907117> (consulté le 14 décembre 2020)
24. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Inserm. 2015
25. Assurance Maladie. Le traitement de la BPCO. Mai 2019
26. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2017; 50: 1700610 <https://doi.org/10.1183/13993003.00610-2017> (consulté le 14 décembre 2020)
27. CHU de Nantes. Pneumologie - Transplantation pulmonaire et cardiopulmonaire. Mis à jour 2014
28. France ADOT
29. Rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine 2015 ; Greffe cardiopulmonaire et pulmonaire. Agence de Biomédecine. 2013
30. Elizabeth J. Carey et al. Outcomes for Recipients of Liver Transplantation for Alpha-1-Antitrypsin Deficiency-Related Cirrhosis. Liver Transplantation 19:1370–1376, 2013 DOI 10.1002/lt.23744
31. Robert C. Oh et al. Mildly elevated liver transaminase level causes and evaluation. Am Fam Physician. 2017 Dec 1;96(11):709-715
32. Dr Guillaud, Pr Lachaux. Conseil de prise en charge des patients avec un déficit en alpha 1-antitrypsine (DAAT). Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie. Septembre 2017
33. Alpha-1 Foundation <https://www.alpha1.org/fr/Alpha-1maladiedufoie> (consulté le 14 décembre 2020)
34. Alain Lachaux et al. Cirrhose de l'enfant et déficit en alpha-1-antitrypsine de phénotype SZ. Gastroentérologie Clinique et Biologique. Vol 29, N°2 – mars 2005, pp. 206-216. Doi : GCB-03-2005-29-2-0399-8320-101019-200512135
35. Ictère. Abrégé d'hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive. 3ème édition - Partie « Connaissances » - Éditions Elsevier-Masson - Septembre 2015
36. Nelson et al. Diagnosis and Management of Patients With  $\alpha$ 1-Antitrypsin (A1AT) Deficiency. Clinical Gastroenterology and Hepatology Vol. 10, No.6 2012;10:575–580 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.12.028> (consulté le 14 décembre 2020)
37. Cholestase de l'adulte. 2. Signes cliniques et traitement symptomatique. M. Maffei, A. Hadengue. Rev Med Suisse 2006; volume 2. 31668 <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-77/31668> (consulté le 14 décembre 2020)
38. Richard Moreau (unité Inserm 1149). Cirrhose – Une maladie du foie d'origine inflammatoire. Mise à jour Nov. 2017
39. M. Girard, D. Debray. Ictère du grand enfant. Pas à Pas en pédiatrie [http://fr.pap-pediatrie2-poc.elsevier.cc/files/03-girard\\_ictere.pdf](http://fr.pap-pediatrie2-poc.elsevier.cc/files/03-girard_ictere.pdf) (consulté le 14 décembre 2020)
40. P. Broué, C. Rivet. Hépatomégalie de découverte fortuite chez l'enfant. Pas à Pas en pédiatrie <http://fr.pap-pediatrie2-poc.elsevier.cc/files/broue-2011.pdf> (consulté le 14 décembre 2020)
41. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE). Hypertension portale. Septembre 1999. <https://www.snfge.org/content/hypertension-portale> (consulté le 14 décembre 2020)
42. M. Maffei, A. Hadengue. Cholestase de l'adulte. 2. Signes cliniques et traitement symptomatique. Rev Med Suisse 2006; volume 2. 31668 <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-77/31668> (consulté le 14 décembre 2020)
43. Dr Jean Faivre, médecin au service d'hépatogastro-entérologie au CHU de Dijon et Professeur à l'Université de Bourgogne. Cancers du foie : les traitements. Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer. Mise à jour Nov. 2018
44. Le déficit en alpha-1-antitrypsine. Place au sein des états pathologiques cutanés. Académie Nationale de Médecine. Novembre 2002 <http://www.academie-medecine.fr/le-deficit-en-alpha-1-antitrypsine-place-au-sein-des-etats-pathologiques-cutanes/> (consulté le 14 décembre 2020)
45. Alpha-1 panniculite. Alpha-1-Foundation <https://www.alpha1.org/fr/Alpha-1panniculite> (consulté le 14 décembre 2020)
46. Vasculitis Foundation - Soutien, Information, Recherche. Groupe Français d'Étude des Vasculitites (GFEV). <https://www.datocms-assets.com/6375/1542298824-plaquette-generale.pdf> (consulté le 14 décembre 2020)
47. P. Delanaye Y., Bataille J.-M., Krzesinski. Quel traitement pour les vascularites ANCA-positives ? Rev Med suisse 2004 ; volume o. 23979
48. <http://alpha-1global.org/wpcontent/uploads/2018/03/Alpha-1-European-Expert-Group-Recommendations-FRENCH-ONLINE-03.05.2018.pdf> (consulté le 23 février 2021)
49. <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-41/30761#:~:text=L'emphys%C3%A8me%20est%20la%20cons%C3%A9quence,et%20parfois%20des%20parois%20alv%C3%A9olaires> (consulté le 23 février 2021)



FRA-ENV-0147 - Mai 2024 -  Macmillan

**CSL Behring**

Driven by **Our Promise™**

Carré Suffren - 31-35, rue de la Fédération - 75015 Paris  
Tél : 01 53 58 54 00 - Fax : 01 53 58 54 05  
[www.cslbehring.fr](http://www.cslbehring.fr)