Déficit en alpha-1 antitrypsine
Recommandations SPLF 2022

Hervé Mal

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

Le déficit en α1 antitrypsine

Maladie génétique autosomique récessive

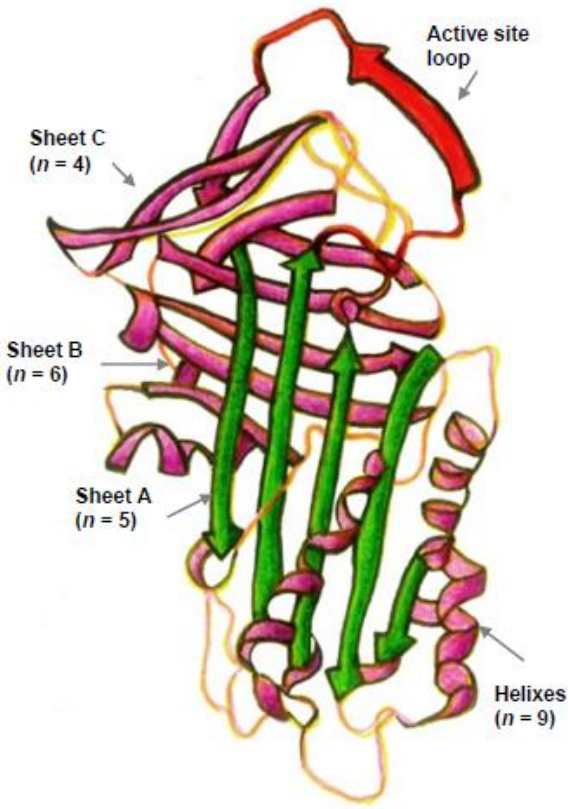
Maladie conformationnelle, d'expressivité clinique variable.

Toxic loss-of-function: emphysème

Toxic gain-of-function: hépatopathie

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

- déficit sévère : A1AT ≤ 0,57 g/L
- déficit intermédiaire : 0,57 g/L > A1AT≤ 0,90 g/L
- déficit léger : 0,90 g/L > A1AT≤ 1,10 g/L



α1-antitrypsine

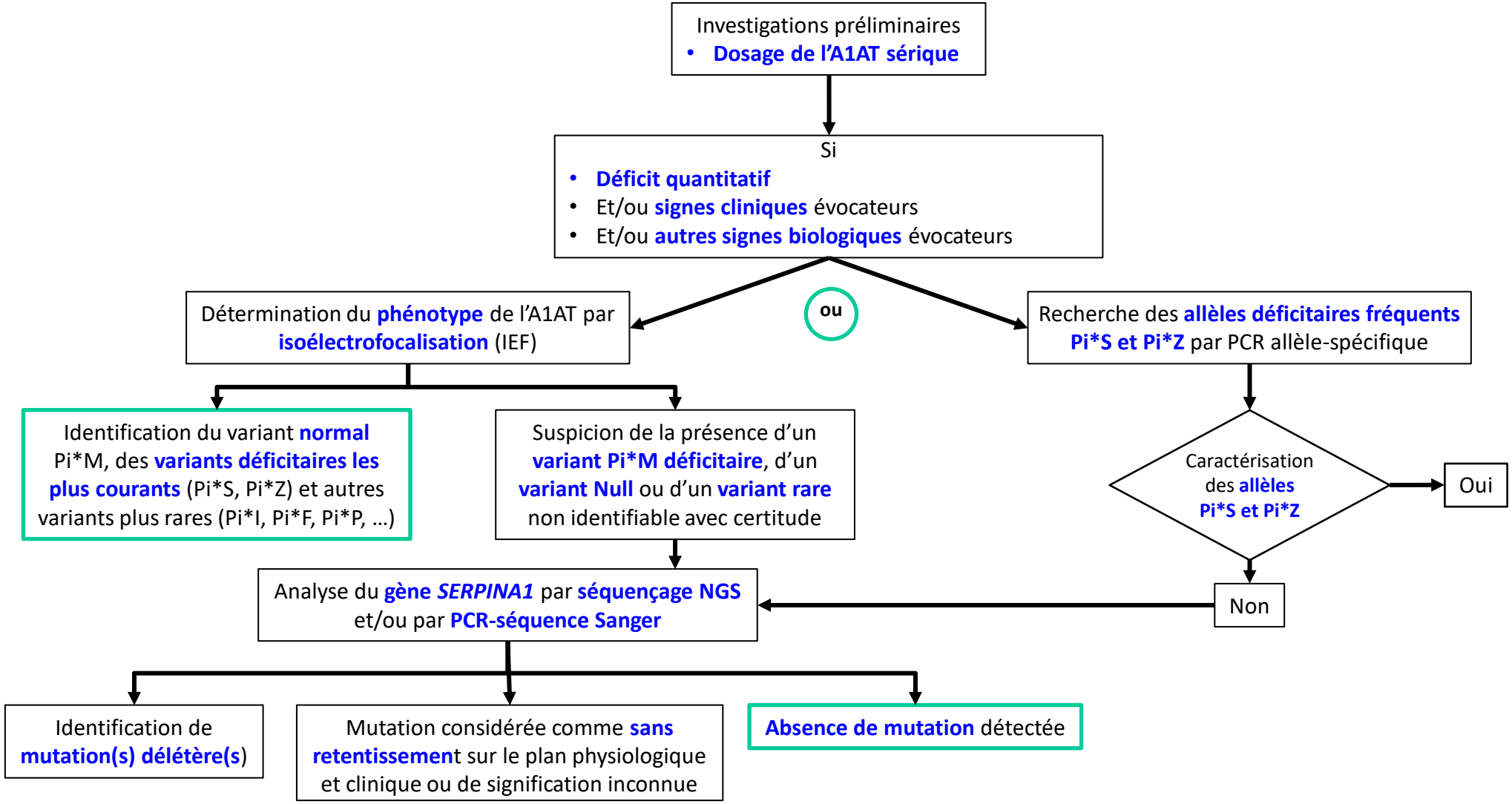
- Glycoprotéine plasmatique d'origine hépatique
- Protéine de la phase aiguë de l'inflammation
- Principal inhibiteur de l'élastase des neutrophiles
- *SERPINA1 , codée de façon codominante*
- 600+ variants dont ≈ 150 pathogènes

M	> 91%		
S	peu fréquent	p.Glu264Val	rétention modérée
Z	rare	p.Glu342Lys	rétention@RER
M_{Malton}	très rare		Idem *PiZ*
Q0 ou Null	très très rare		pas de protéine

Recommandation. Toutes les recommandations concernant les homozygotes ou hétérozygotes Z s’appliquent aux homozygotes ou hétérozygotes M_{Malton}

génotype	nombre estimé	g/l	foie	poumon
MM	55 10^6	1,4	normal	normal
MS	8,9 10^6	1,1	normal	normal
SS	375 000	0,8	normal	normal
MZ	1,5 10^6	0,8	augmenté	augmenté
SZ	100 000	0,6	augmenté	augmenté
ZZ	10 000	0,25	très élevé	très élevé
Q0Z	très rare	<0,2	augmenté	très élevé
Q0Q0	exceptionnel		normal	très élevé

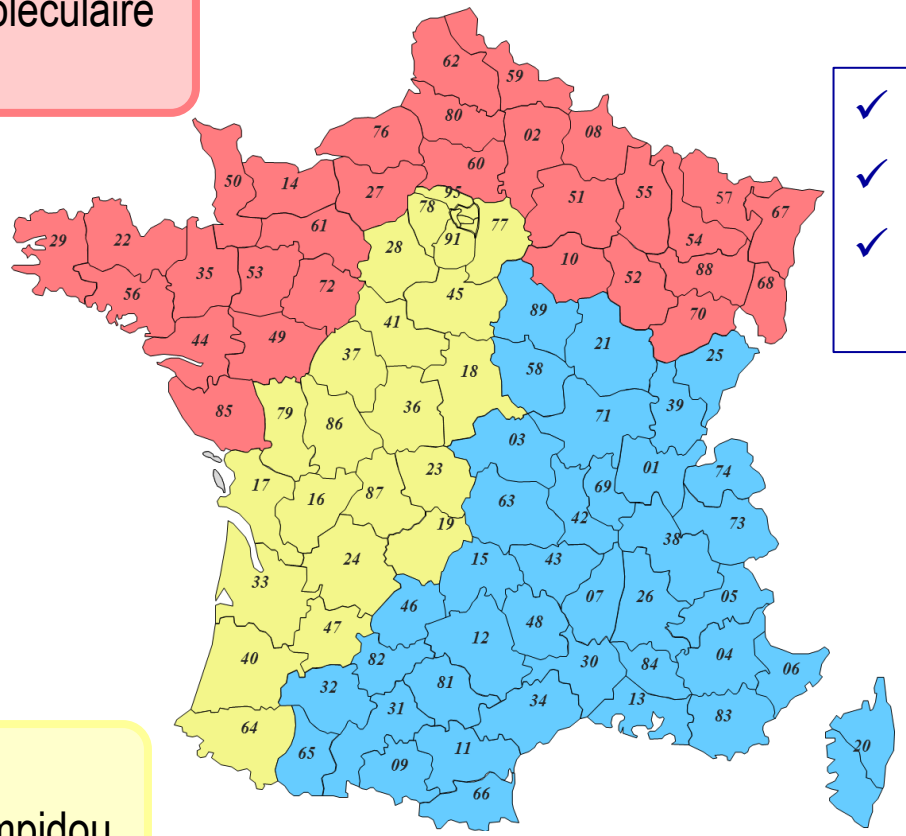
Arbre décisionnel « Exploration des déficits en α-1 antitrypsine (A1AT)»



Balduyck M. et al. Revue des Maladies Respiratoires, 2014, Vol 31 – 729-745

- Analyse à partir de prélèvements de sang (sérum) : dosage et phénotypage
- Analyse sur sang capillaire recueilli sur papier filtre (DBS) : dosage, phénotypage et génotypage
- ADN extrait des leucocytes (tube EDTA) : génotypage

Laboratoire Biochimie et Biologie moléculaire
CHRU de Lille



- ✓ le dosage
- ✓ le phénotype
- ✓ la séquence des 4 exons codants et des régions introniques flanquantes

Laboratoire de Biochimie
Hôpital Européen Georges Pompidou

Laboratoire d'immunologie
Centre Hospitalier Lyon sud

Rev Mal Respir 2020;37:633

Dosage de l'A1AT sur sérum ou DBS : B30 soit 8,10 € (NABM 1807)

réalisé par méthode immunoturbidimétrique ou immunonéphélométrique automatisée, à l'aide de kits commerciaux, selon les recommandations des fournisseurs respectifs.

Phénotypage de l'A1AT par isoélectrofocalisation (IEF) : B120 soit 32,40 € (K130 LC)

Technique semi automatisée sur Hydrasys2® (Sebia) :

IEF et révélation par immunofixation à l'aide d'AC spécifiques.

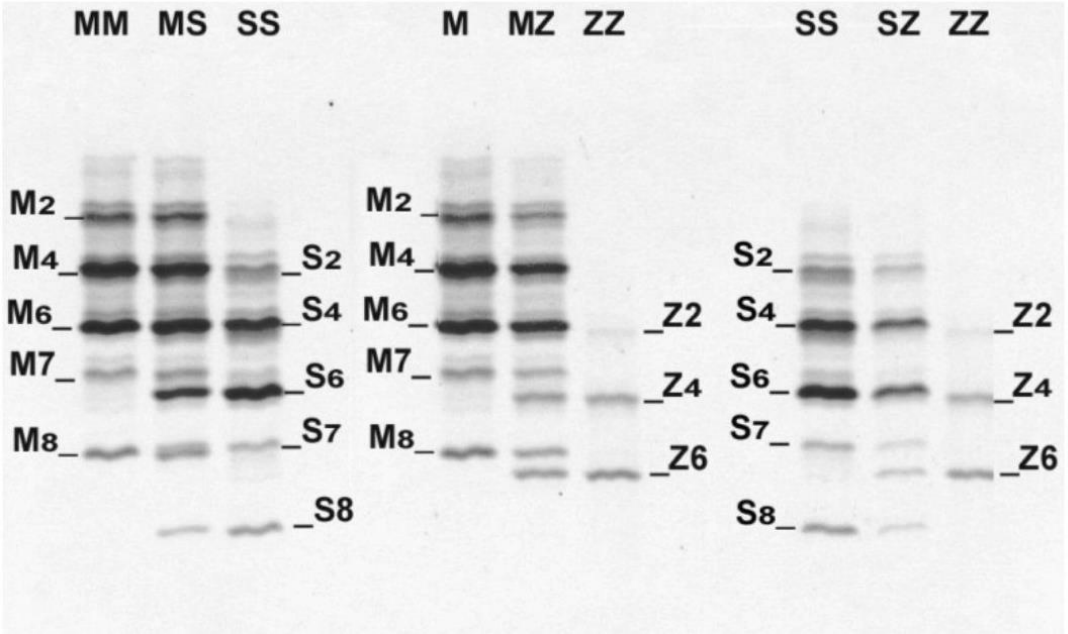
PCR allèle-spécifique (S et Z): B500 soit 135 €

Séquençage sur ADN extrait à partir de tube EDTA ou DBS :

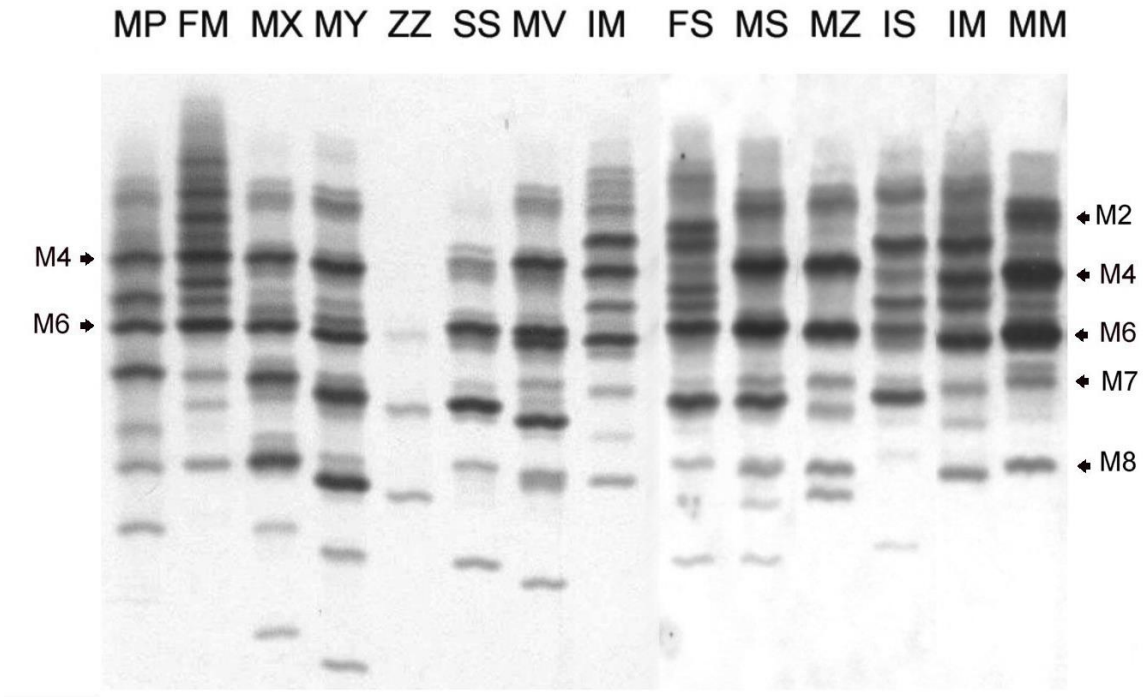
NGS ou méthode Sanger : séquençage des exons codants du gène *SERPINA1* et des jonctions introniques flanquantes correspondantes.

Cotation: NGS : BHN3270 soit 882 € , Sanger : BHN570 soit 153,90 € par exon

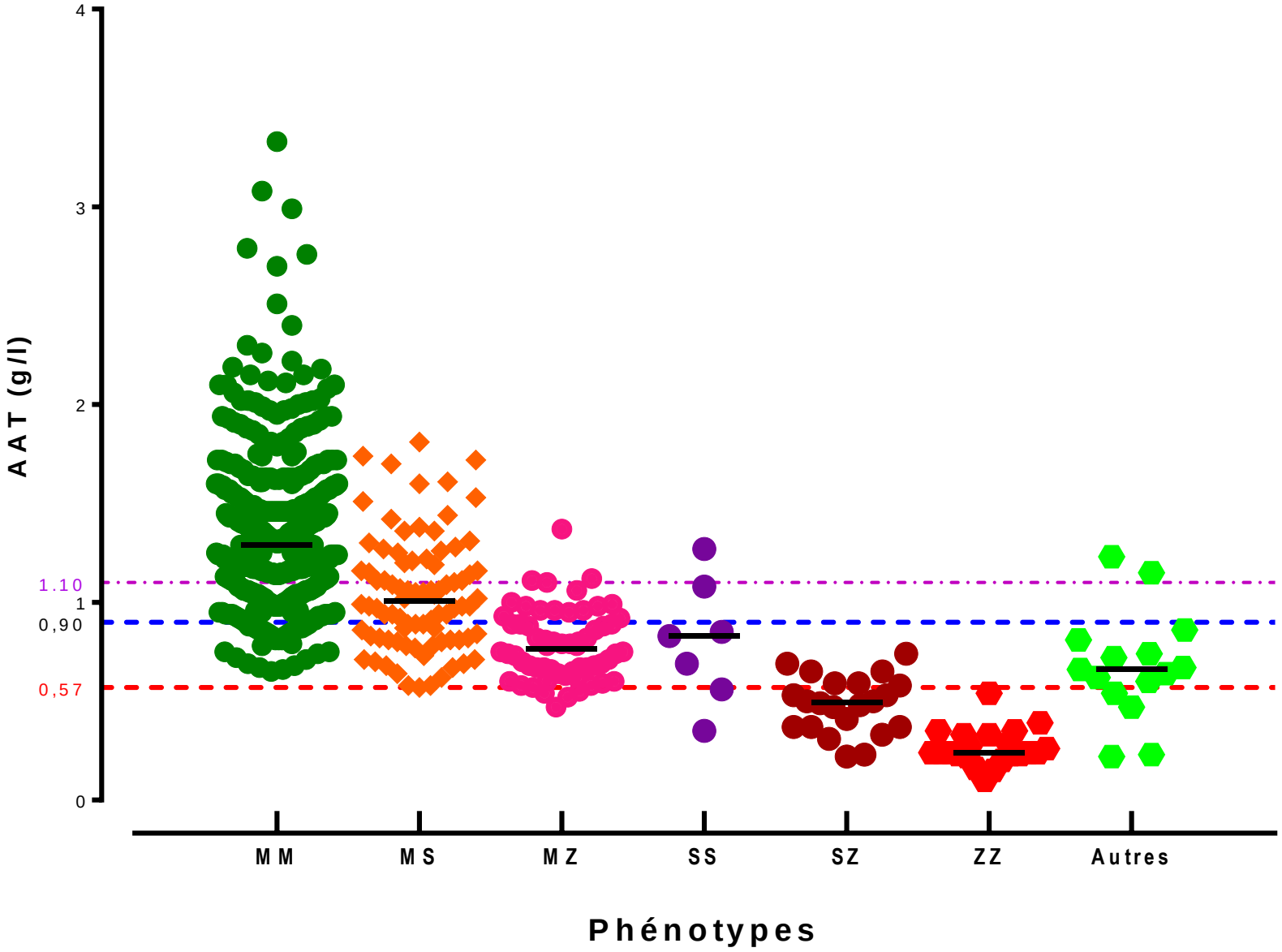
Profils phénotypiques courants d'A1 AT



Autres profils phénotypiques plus rares



Distribution des concentrations en A1AT selon les phénotypes observés sur 699 DBS



Phénotype	%	N
MM	70%	495
MZ	**9%**	61
SZ	**3%**	22
ZZ	**3%**	22
Z + autres	**0,7%**	5

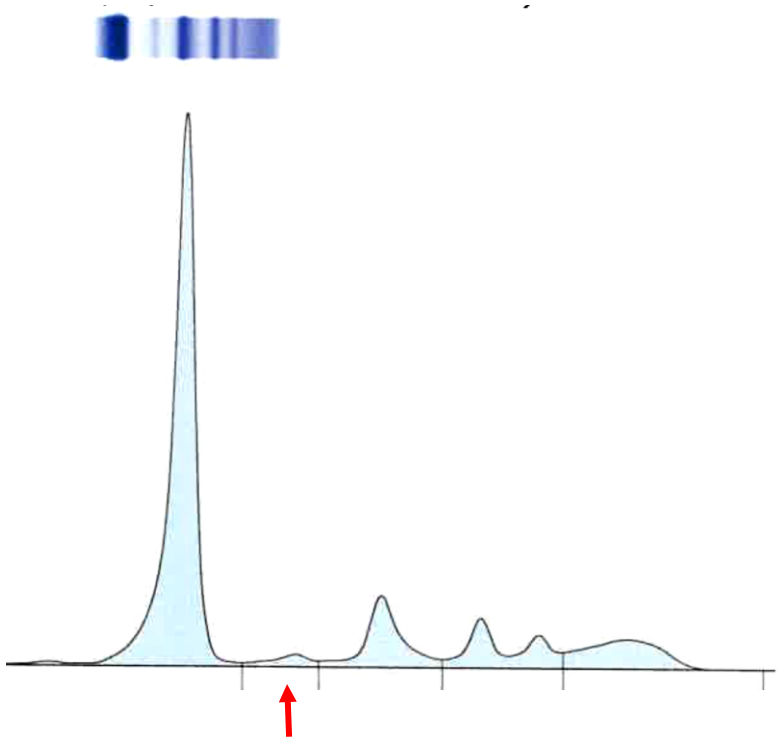
Variant Z : chez 15,7 % des patients à l'état homozygote ou hétérozygote

Chapuis-Cellier C et al. Rev Mal Respir 2021;38(1):125-126

Electrophorèse des protéines sériques :

Examen couramment prescrit

Circonstance de découverte d'un déficit en A1AT si les α-1 globulines < 1,9 g/L



Protéines totales = **72,2** g/l

Rapport A/G = **1,75**

Nom	%	Normales %	g/l	Normales g/l
Albumine	**63,6**	55,8 - 66,1	**45,9**	38,0 - 47,6
Alpha 1	**2,4**	2,9 - 4,9	**1,7 <**	2,1 - 3,5
Alpha 2	**12,0**	7,1 - 11,8	**8,7 >**	5,1 - 8,5
Beta	**11,0**	8,4 - 13,1	**7,9**	6,0 - 9,4
Gamma	**11,0**	11,1 - 18,8	**7,9 <**	8,0 - 13,5

Dosage A1AT = 0,56 g/L

Phénotypage déficitaire SZ

Pièges diagnostiques :

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

PiQ0 (Ther Adv Chronic Dis 2021 12: 33)

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

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

Recommandations :

- **Recommandation.** Pour rechercher un DAAT, il est recommandé de réaliser en premier lieu un **dosage de la concentration sérique d'AAT**.

- **Recommandation.** Il est recommandé de réaliser le dosage d'AAT à **distance d'un syndrome inflammatoire.**

- **Recommandation.** Il est recommandé de **déterminer les variants** du gène *SERPINA1* par isoélectrofocalisation (phénotypage) ou par PCR avec des amorces spécifiques de certains variants (génotypage), si la concentration sérique d'AAT est **inférieure à 1,1 g/L**.

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

Aspects cliniques
Atteinte pulmonaire du DAAT

Le déficit sévère (PiZZ dans 95% des cas) est clairement associé au développement d'une BPCO

Typiquement: BPCO de début précoce

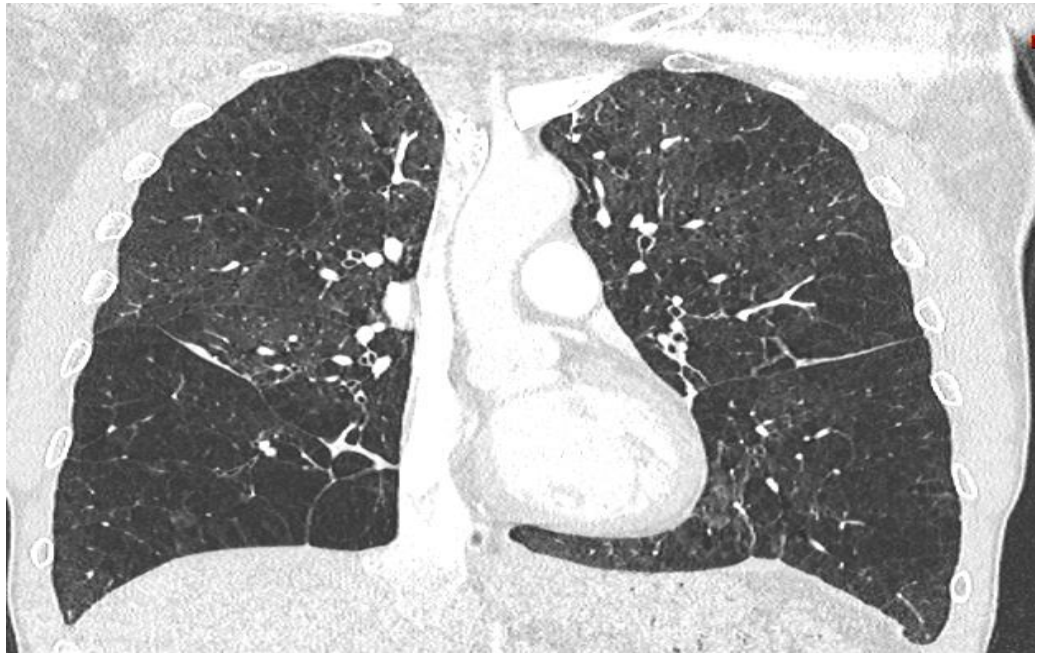
Tableau clinique et fonctionnel similaire à celui d'une BPCO sans DAAT

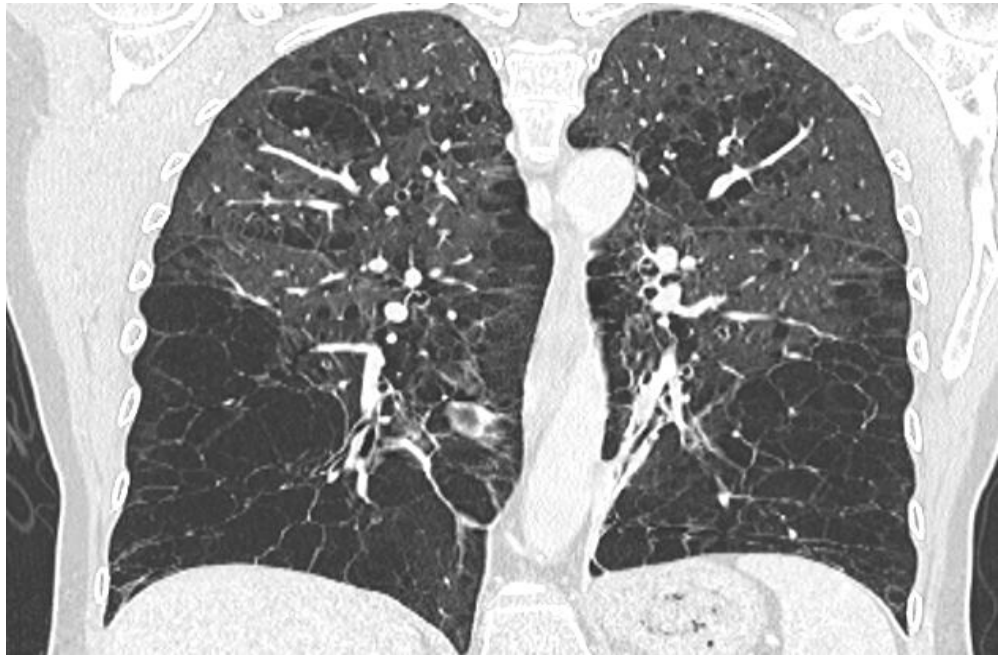
- Dyspnée **- Toux** **- Expectoration** **- Sifflement** **- Exacerbations**	**- TVO, parfois avec réversibilité** **- Distension** **- Trouble de la diffusion du CO**

Imagerie

Présentation particulière en imagerie

- Emphysème prédominant aux bases
- De type panlobulaire en TDM
- Avec DDB fréquemment associées (Parr DG, Am J Respir Crit Care Med 2007)



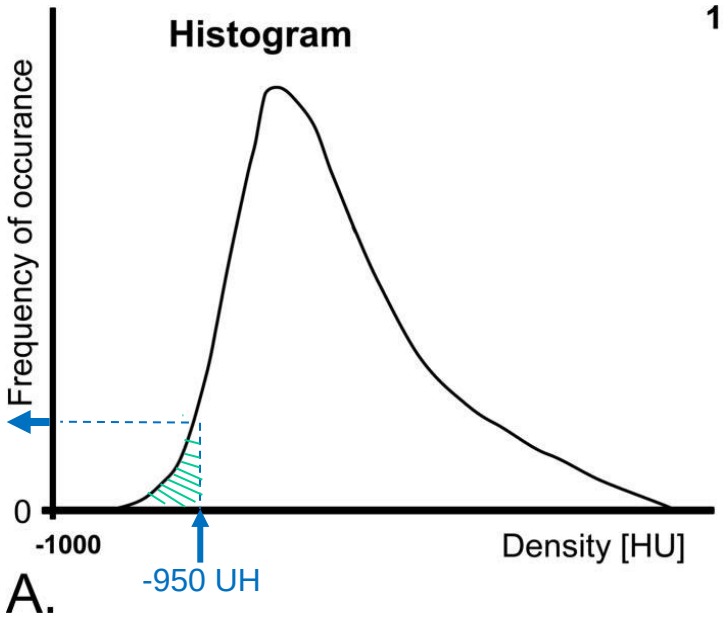


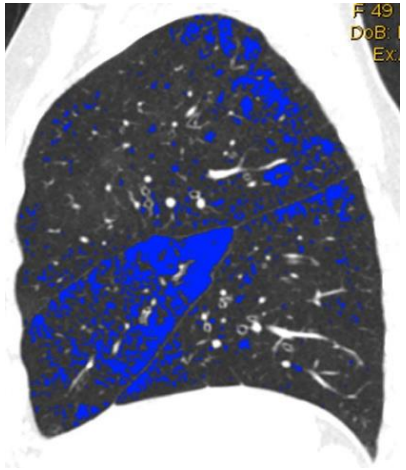
Mais…

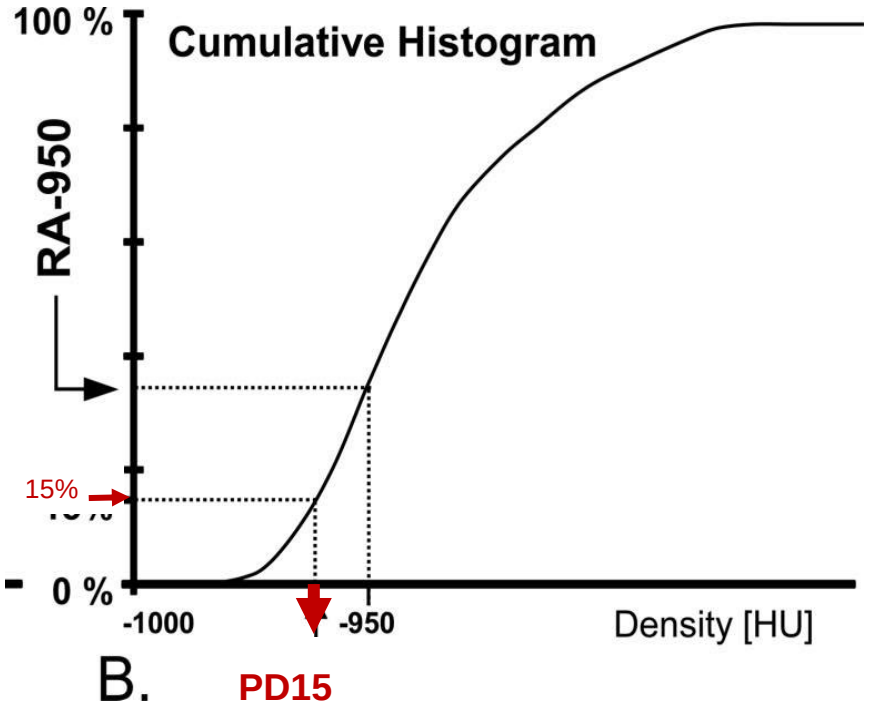
- L’atteinte pulmonaire n’est pas constante
- La maladie peut être découverte à un âge avancé, notamment chez les non-fumeurs
- Altération du VEMS et du transfert du CO: pas toujours concordante
- Altération du transfert du CO plus précoce que celle du VEMS: examen plus sensible que VEMS qui peut être normal au début
- Distribution basale de l’emphysème et l’aspect EPL: loin d’être constants (Parr DG, Am J Respir Crit Care Med 2004)
- Peu ou pas d’emphysème, mais DDB isolées

inin,DIT3056120267
rie : MPR - Parenchyme
[15/07/2020 08:5
GE MEDICAL SYSTEMS Optin
120
MPR

Analyse quantitative







Stoel Invest Radiol 2004

RA950
%LAA$_{-950}$

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

➥ La plus utilisée

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

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

Valeur d'attenuation du 15ème percentile
➥ densité pulmonaire

Intérêt pour le suivi longitudinal

Gould ARRD 1988
Dirksen AJRCCM 1999

Facteurs de risque d’atteinte pulmonaire

- Rôle prépondérant du tabagisme

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

- Exposition professionnelle aux irritants des voies aériennes (poussières, fumées)
- Chauffage au pétrole
- Travail prolongé en environnement agricole
- Exposition professionnelle aux poussières minérales

Arrêt du tabac impératif

- Pour limiter l'alvéolite neutrophilique et donc l'activité élastasique alvéolaire
- À 40 ans, le VEMS et le scanner sont normaux chez le non-fumeur
- Espérance de vie est normale chez le non-fumeur
- Le tabagisme actif influe sur l'âge de début de la dyspnée (40 vs 50 ans), le VEMS, le déclin du VEMS et la survie

Int J COPD 2017 12:495.
Thorax 1994 49: 695; 1998 53: 265; 2008 63: 1091.
Acta Med Scand 1978 204: 345;
Eur Respir J 1999 13: 247

Atteinte pulmonaire associée à PiMZ et PiSZ

- Risque d’emphysème majoré chez les patients PiMZ et PiSZ (avec déficit intermédiaire) quand ils sont ou ont été exposés au tabagisme (Molloy K, Am J Respir Crit Care Med 2014; 89: 419)
- Pas de risque majoré d’emphysème chez les non-fumeurs

Recommandation: Il est recommandé de réaliser chez les adultes homozygotes Z un bilan initial associant une spirométrie, une mesure du transfert du monoxyde de carbone et un scanner thoracique à la recherche d’un emphysème.

Recommandation: Il est recommandé de réaliser chez les hétérozygotes MZ ou SZ fumeurs ou ex-fumeurs, un bilan initial associant une spirométrie, une mesure du transfert du monoxyde de carbone et un scanner thoracique à la recherche d’un emphysème.

Recommandation: Il est recommandé aux homozygotes ou hétérozygotes Z de ne pas fumer.

Recommandation: Il est recommandé aux homozygotes ou hétérozygotes Z de s’assurer de la qualité des dispositifs de protection respiratoire en cas d’exposition professionnelle à des gaz, des irritants, ou des produits toxiques.

Atteinte hépatique du DAAT

Due à la polymérisation intrahépatocytaire de l'AAT

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

Homozygote ZZ, **atteinte d'autant plus précoce et sévère que le malade boit ou est obèse**

Hétérozygotes MZ, SZ avec FdR (alcool, syndrome métabolique)

Surveillance des lésions hépatiques: biologie, morphologie, fibroscan

génotype	nombre estimé	foie	poumon
MM	55 10^6	normal	normal
MS	8,9 10^6	normal	normal
SS	375 000	normal	normal
MZ	1,5 10^6	augmenté	augmenté
SZ	100 000	augmenté	augmenté
ZZ	10 000	très élevé	très élevé
Q0Z	très rare	augmenté	très élevé
Q0Q0	exceptionnel	normal	très élevé

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

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

Recommandations de l'AFEF en 2020

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

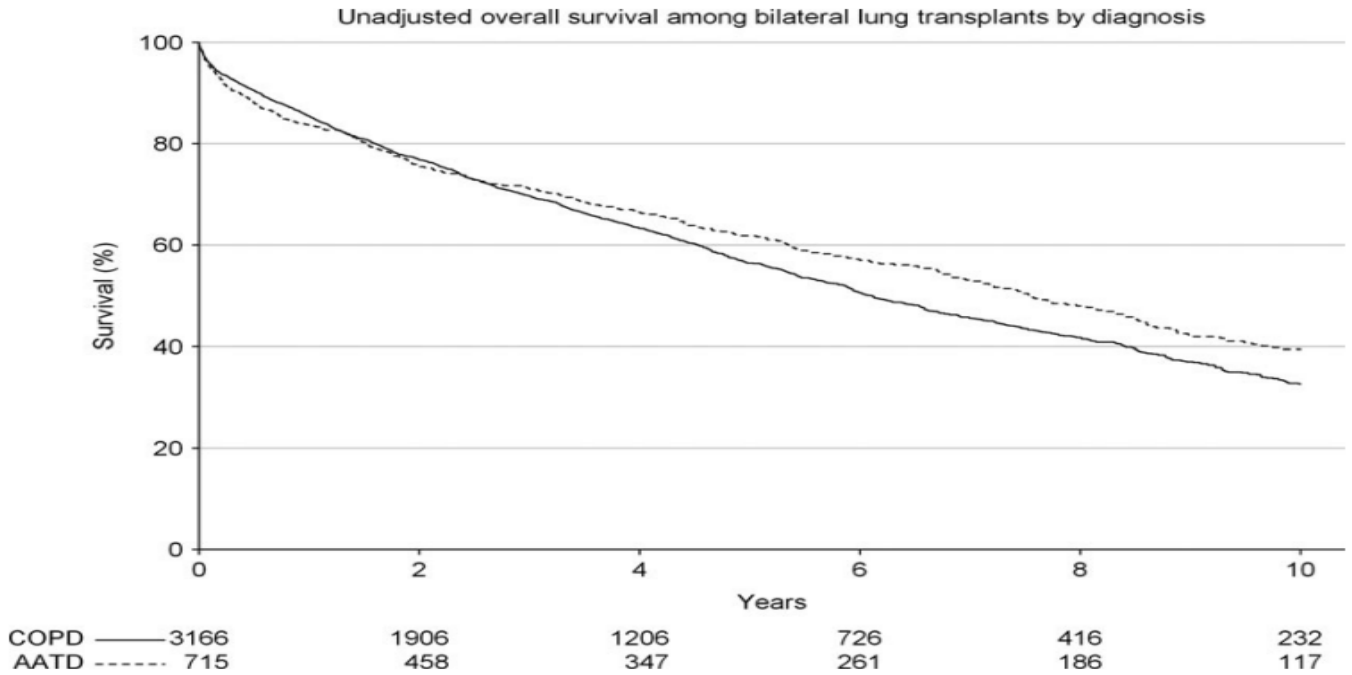
La prise en charge de l'emphysème du déficit en α1-antitrypsine est celle de la BPCO

- Arrêt du tabac
- Vaccins
- Traitement bronchodilatateur, corticostéroïde inhalé
- Macrolide au long cours
- Oxygénothérapie de long terme
- Ventilation mécanique à domicile

- Réadaptation respiratoire
- Réduction de volume pulmonaire
- Greffe

Réduction de volume pulmonaire et transplantation

- Réduction pulmonaire chirurgicale : inférieur à BPCO non déficitaire
- Réduction pulmonaire endoscopique : similaire à BPCO non déficitaire ?
- Greffe pulmonaire : similaire à BPCO non déficitaire
  unilatéral similaire à bilatéral



BC Gulack et al, Transpl Int 2018

9569 patients BPCO
dont 1394 AATD (14,6%)

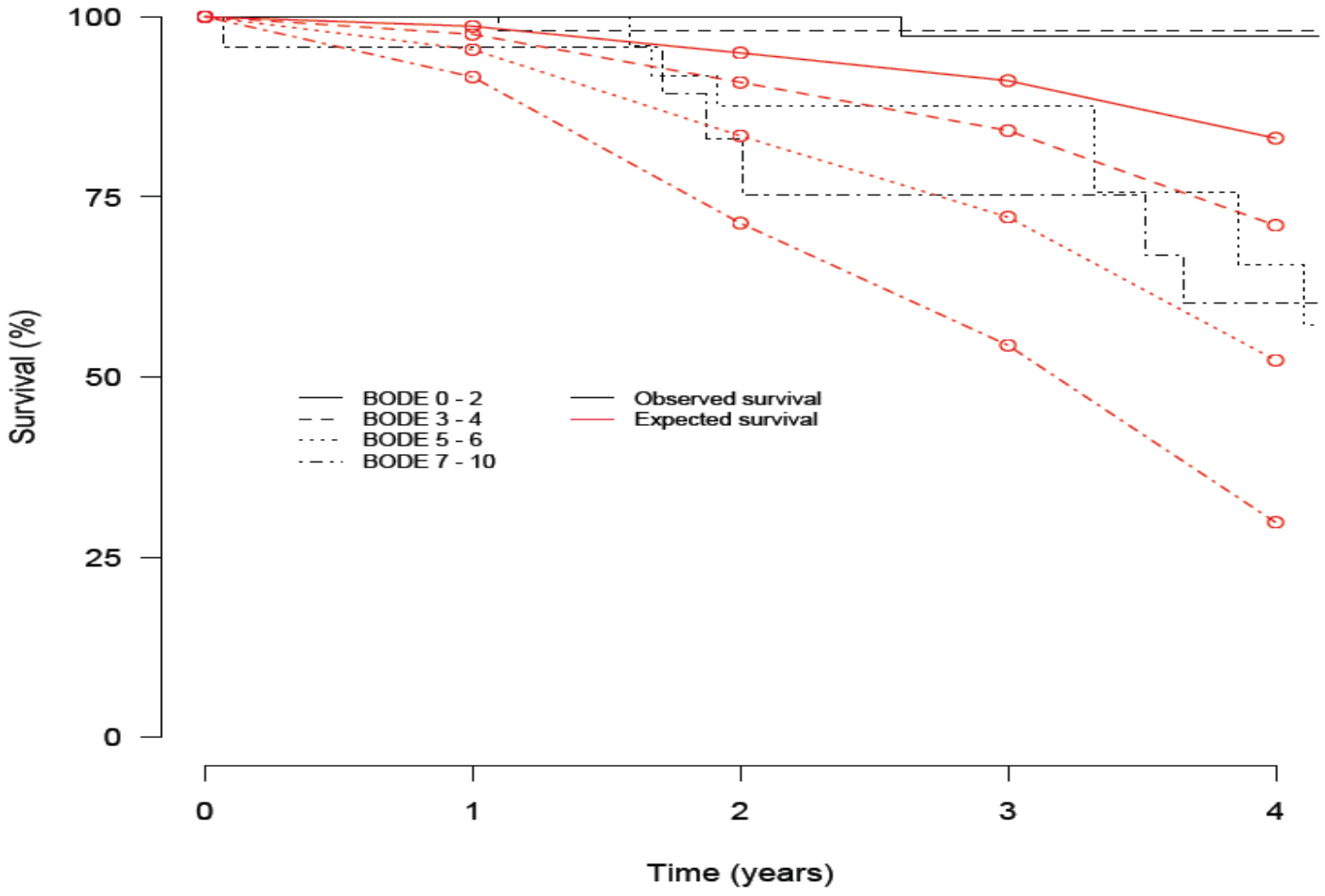
JK Stoller et al, Ann Thorac Surg 2007

G Hillerdal et al, Respiration 2014
JM Perotin et al, Int J COPD 2018

K Kenn et al, Transplantation 2015

Intérêt de l'index BODE chez les patients déficitaires

G Thabut et al, Eur Respir J 2014



Recommandation

En cas de BPCO ou d’emphysème associé à un DAAT, il est recommandé de suivre toutes les recommandations concernant la BPCO y compris les traitements médicamenteux et non médicamenteux, la réadaptation respiratoire, la réduction pulmonaire, la transplantation pulmonaire, le suivi, et la prise en charge des exacerbations.

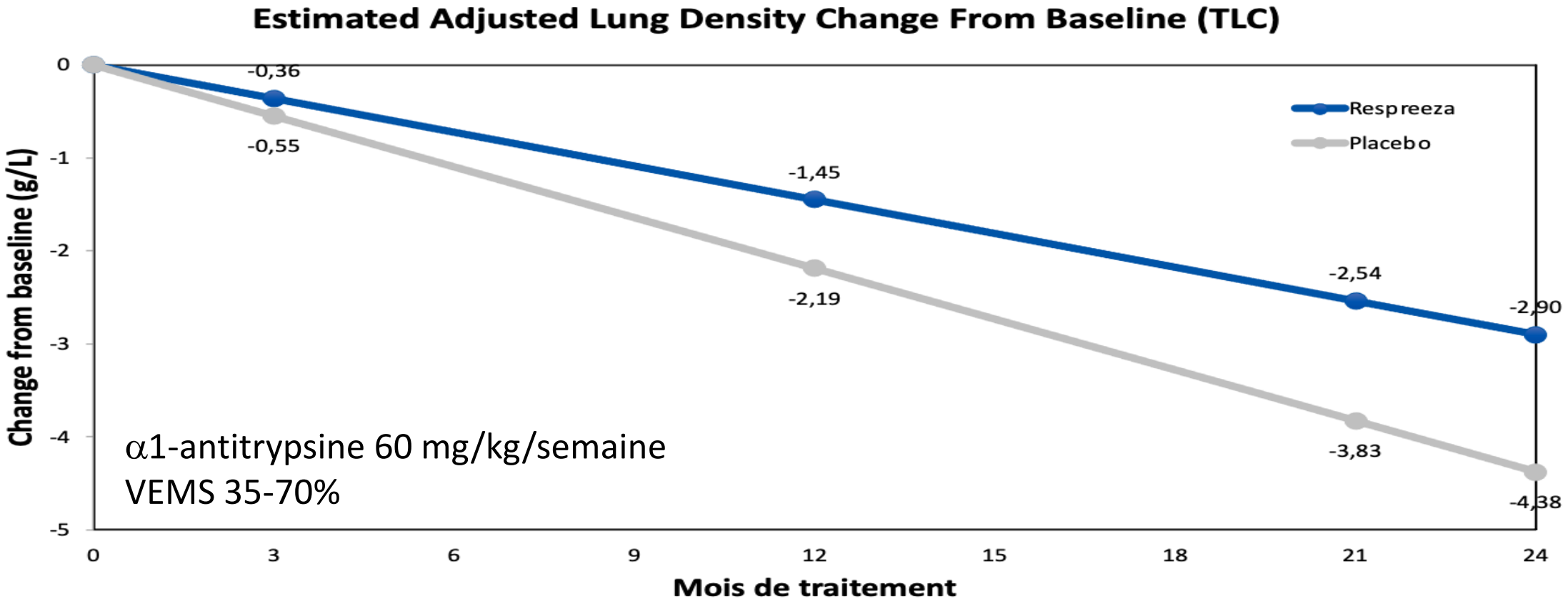
Restaurer l’équilibre élastase antiélastase

- Arrêt du tabac
- α1-antitrypsine plasmatique humaine
  - Concentration sérique et alvéolaire d'α1-antitrypsine
  - Activité anti-élastasique alvéolaire

J Gadek et al, J Clin Invest 1981

Impact du traitement substitutif sur les densités pulmonaires au scanner

KR Chapman et al, Lancet 2015



Diminution significative de 34 % de la perte annuelle de densité pulmonaire (p=0,017)

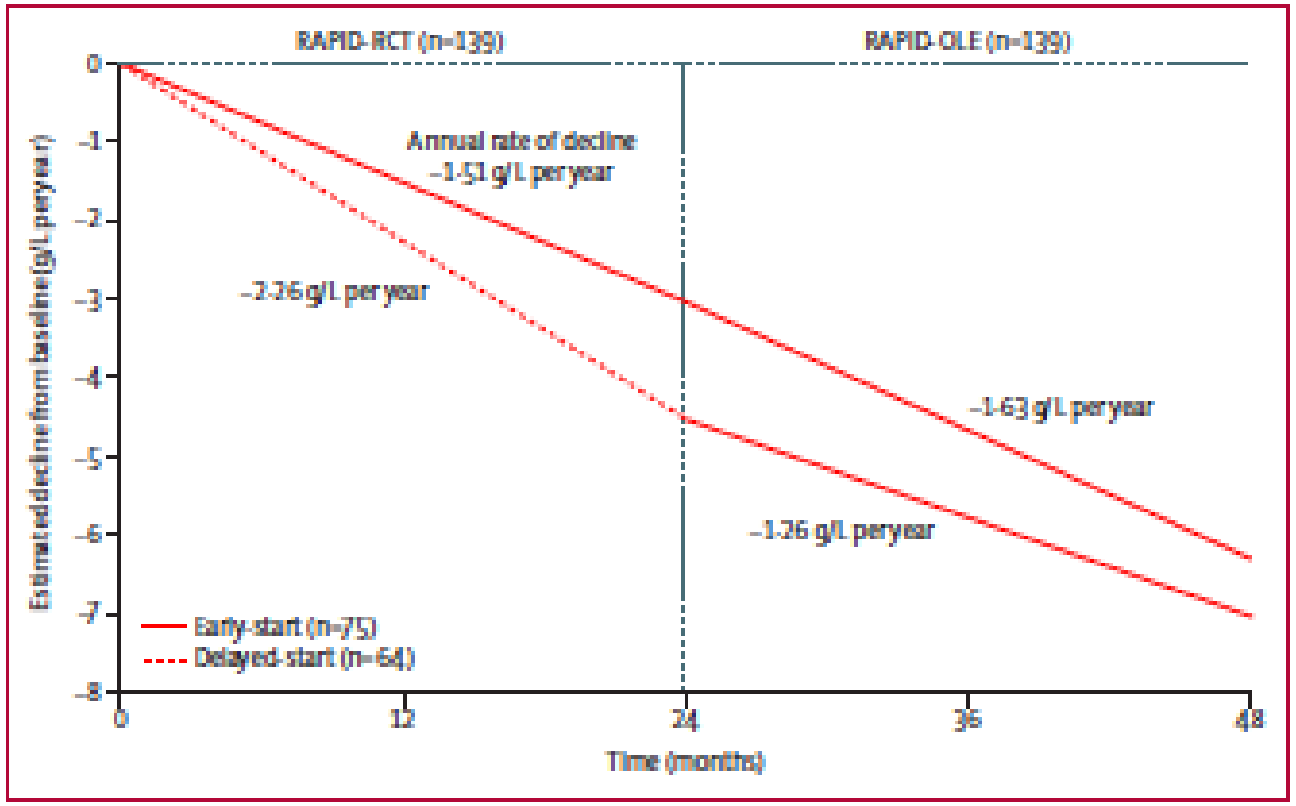


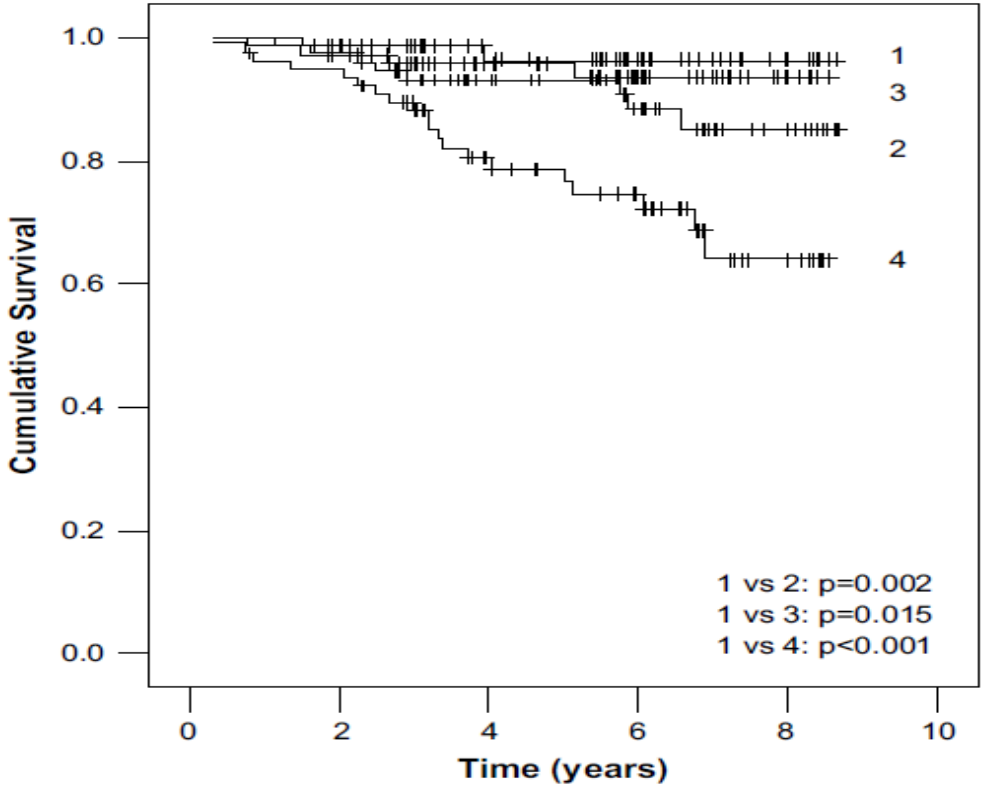
Figure 2: Estimated lung density loss (adjusted PD15) at TLC over 48 months
Data are from the mixed-effects regression model applied to each trial separately (RAPID-OLE ITT population). Adjusted PD15=lung volume-adjusted 15th percentile of the lung density. ITT=intention to treat. TLC=total lung capacity.

Mc Elvaney, Lancet Respir Med 2017

La densité pulmonaire et son déclin annuel constituent des marqueurs pronostiques

P Dawkins et al, Respir Med 2009

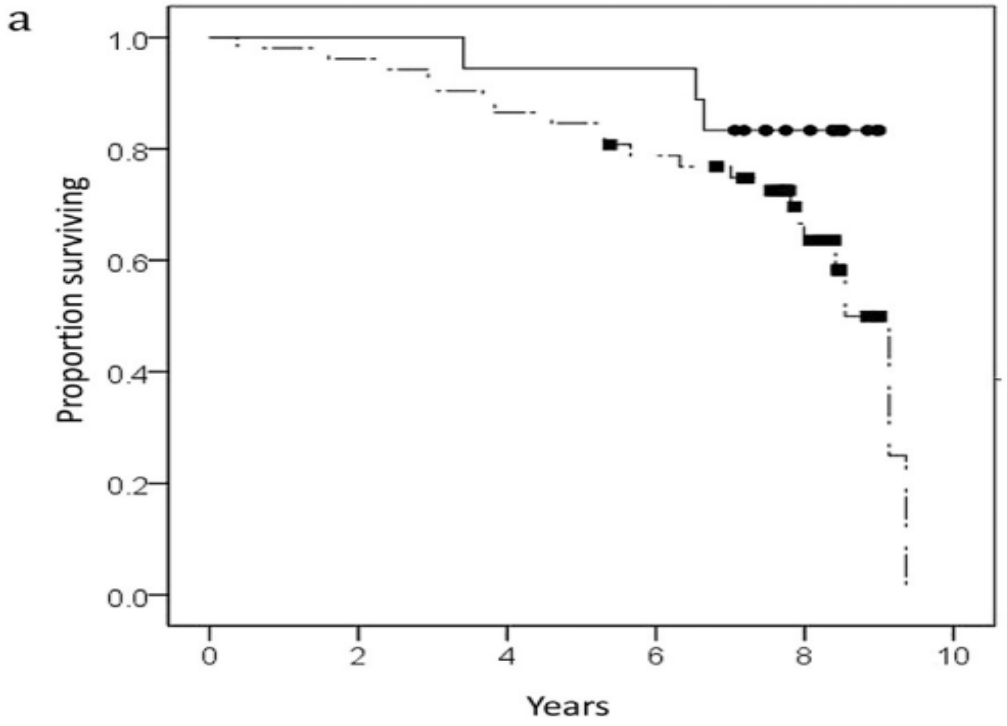
Cohorte de Birmingham AATD (n=488)



Score d'emphysème
Zones supérieures et inférieures

CE Green et al, Respir Med 2016

Registre britannique AATD (n=110)

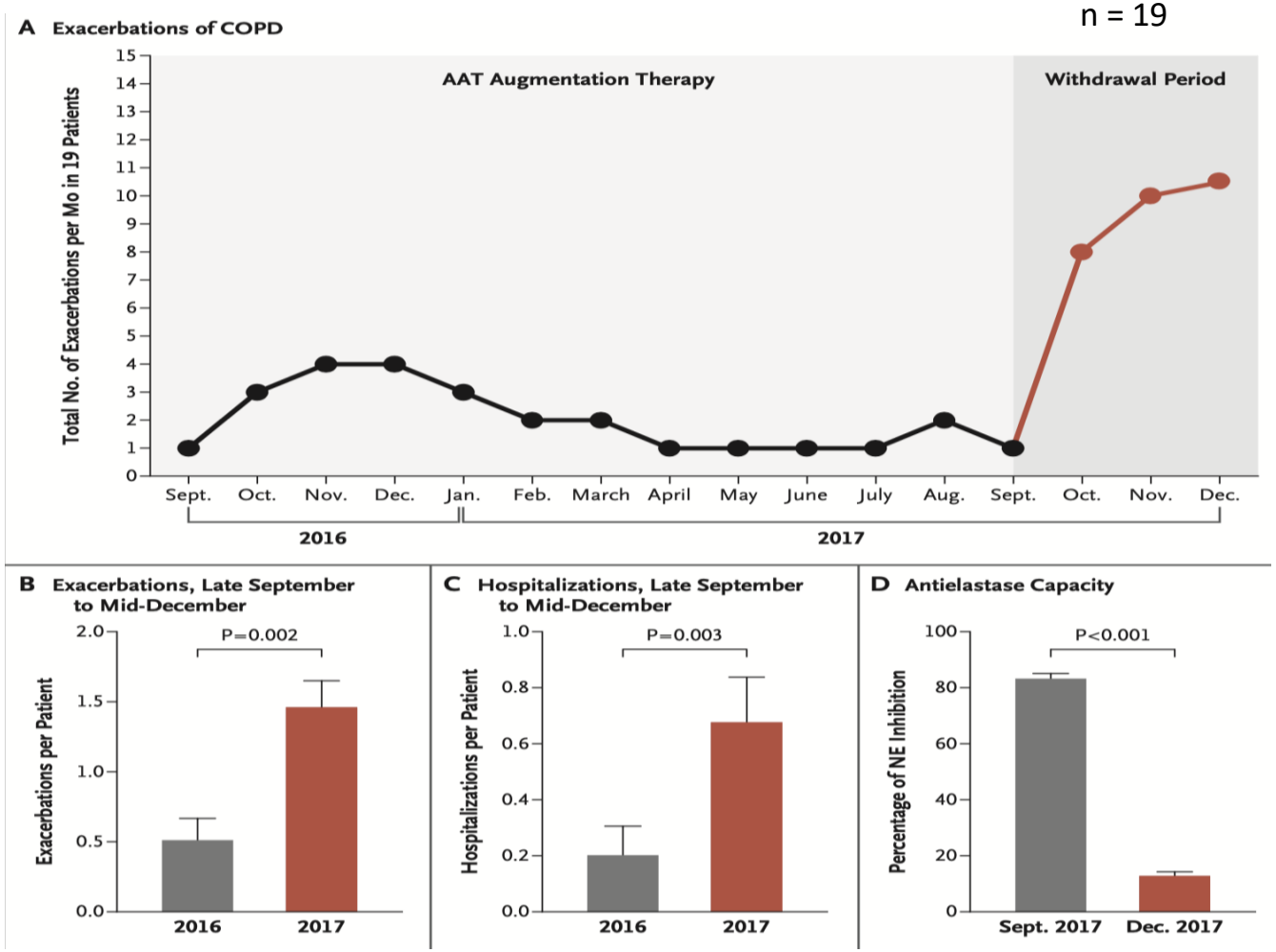


Déclin de la densité pulmonaire
Zones inférieures (p=0,048)

Impact du traitement substitutif sur les exacerbations

OJ Macelvaney et al, New Engl J Med 2020

n = 19



3 études positives

Questionnaires

Liberman, Chest 2000
T Köhnlein et al, Ther Adv Respir Dis 2010

Rétrospective (n=127)

JC Barros-Tizon et al, Ther Adv Respir Dis 2012

2 études négatives

A Dirksen et al, Eur Respir J 2009
KR Chapman et al, Lancet 2015

Recommandation

Il est recommandé de débuter un traitement substitutif chez les malades homozygotes Z âgés de moins de 70 ans, présentant un emphysème et un VEMS compris entre 35 % et 70 % de la valeur théorique, ne fumant pas ou plus.

Recommandation

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

Recommandation

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

Traitement substitutif : en pratique

- 60 mg/kg
- Hebdomadaire
- Pas de différence entre les médicaments disponibles
  - ✓ Alfalastin® (LFB)
  - ✓ Respreeza® (CSL Behring)
  - ✓ Prolastin® (Grifols)
- Délivrance hospitalière
- Administration au domicile
- Céphalées

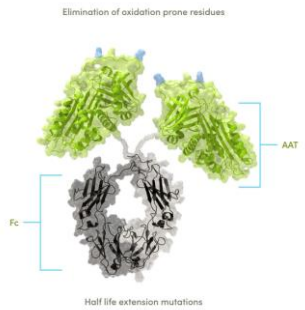
- Médicament dérivé du sang
  - ✓ circulaire DGS/SQ 4 n° 98-231 du 9/4/98
  - ✓ Retraits & rupture de stock

Recommandation

Il est recommandé que les indications de traitement substitutif du DAAT soient validées au cours d’une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Déficit profond en AAT (DAAT)
AAT recombinante

- DAAT: indication potentielle à l'administration IV d'AAT d'origine humaine, sous réserve d'éligibilité
- Coût, approvisionnement, perfusion hebdomadaire (1/2 vie courte de l'AAT, ≈6 j), taux sérique résiduel visé: être au dessus du seuil supposé être protecteur (11 µM, moitié du taux normal d'AAT)
- Etude phase I utilisant une AAT humaine recombinante (INBRX-101), optimisée pour une longue demi-vie: protéine de fusion associant 2 molécules d'AAT humaine et le fragment Fc d'une Ig
- Peut être produite à niveau commercial



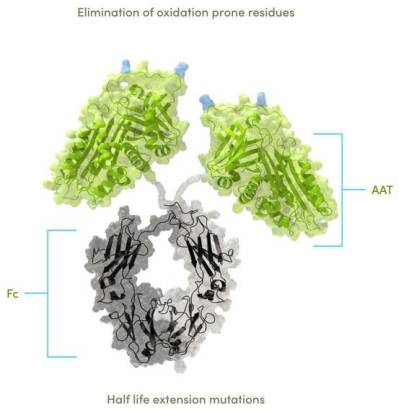
Veale A, Am J Respir Crit Care Med. 2022;205:A4114
Kuhn BT, Am J Respir Crit Care Med 2023; 207: A4492

Déficit profond en AAT (DAAT)
AAT recombinante

Phase préclinique ayant montré la capacité de la molécule à pénétrer dans le poumon après une perfusion intraveineuse, à inhiber l'élastase du neutrophile et à résister à l'oxydation, conférant une demi-vie allongée

Premiers résultats encourageants ATS 2022, résultats plus complets présentés en 2023

- sécurité
- capacité à maintenir un taux d'AAT dans le sang dans la fourchette normale (>20 µM) avec un intervalle d'administration élargi



Veale A, Am J Respir Crit Care Med. 2022;205:A4114

Kuhn BT, Am J Respir Crit Care Med 2023; 207: A4492

AAT recombinante

31 patients (âge moyen 55 ans, 60% de femmes, VEMS moyen 81% th, principalement avec génotype ZZ) ont participé à l'étude

Doses IV uniques de 10 mg/kg (n=6), 40 mg/kg (n=6), 80 mg/kg (n=6), 120 mg/kg (n=6) administrées à 24 patients DAAT

- Seconde partie: 3 doses de 40, 80, ou 120 mg/kg toutes les 3 semaines en perfusion
- La majorité (n=26) des patients a terminé l'étude. Cinq sortis d'étude pour raisons diverses (COVID 19, consentement retiré, déménagement) mais aucun pour cause d'effets secondaires

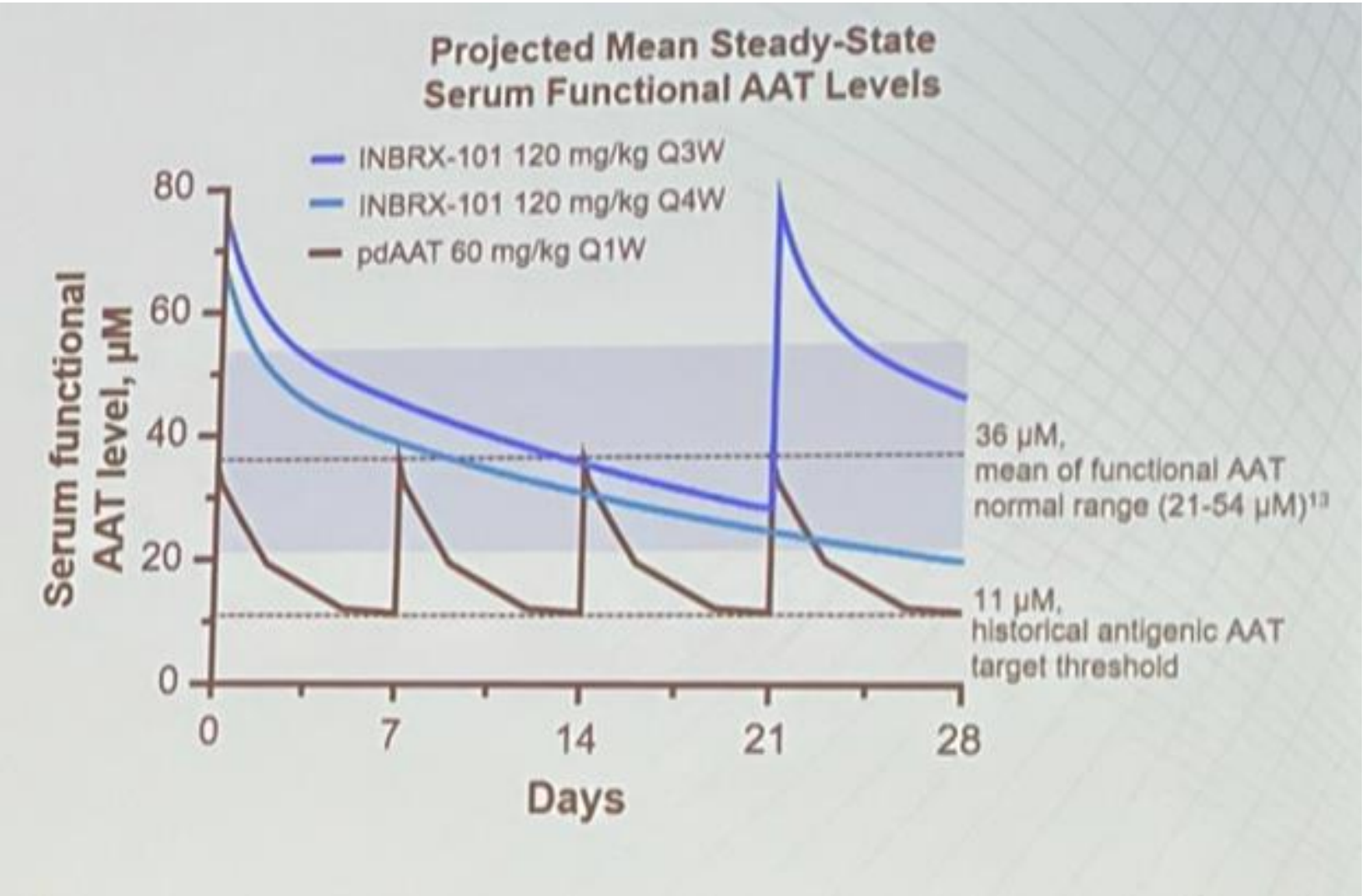
Kuhn BT, Am J Respir Crit Care Med 2023; 207: A4492

AAT recombinante

- Des effets secondaires mineurs ont été constatés chez 8 patients, tous de grade 1 ou 2 (quelques cas de fatigue, de montée de tension et de prurit transitoires) ainsi que 2 effets secondaires sérieux (récidive de Hodgkin, tachycardie sinusale)
- Aucun effet secondaire n'a conduit à l'arrêt de l'étude
- Demi-vie moyenne de 15 à 18 j selon les doses utilisées
- Avec les doses 80 et 120 mg/kg: taux sanguins d'AAT dans la fourchette des taux normaux (23-57 µM) à 3 semaines de la dernière injection, permettant d'envisager une injection toutes les 3 semaines

Avec des doses répétées de 120 mg/kg, un taux d'AAT dans la fourchette normale était même observé pendant 4 semaines

Kuhn BT, Am J Respir Crit Care Med 2023; 207: A4492



Kuhn BT, Am J Respir Crit Care Med 2023; 207: A4492

L’INBRX est retrouvé dans le liquide de recouvrement alvéolaire en quantité dose-dépendantes, la meilleure pénétration étant observée avec la dose de 120 mg/kg

Ces résultats ouvrent la voie à une étude contrôlée double aveugle de phase II en cours de recrutement appelée ELEVAATE qui va comparer une substitution par INBRX-101 administré à la dose de 120mg/kg toutes les 3 et 4 semaines à une substitution classique par perfusion hebdomadaire d’AAT humaine (NCT05856331)

L’AAT recombinante semble donc représenter un espoir d’avancée thérapeutique significative pour les patients DAAT

ASTREUS

L'AAT est un inhibiteur physiologique d'un certain nombre de protéases au premier rang desquelles figure l'élastase du neutrophile (NE)

Chez les patients DAAT, l'utilisation par voie orale d'un inhibiteur de NE est donc une piste thérapeutique potentielle qui a été testée dans une étude contrôlée multicentrique de phase 2, en double aveugle

Alvelestat, inhibiteur sélectif de la NE utilisable par voie orale, ayant une affinité pour la NE similaire à celle de l'AAT. La pénétration de la molécule dans le poumon est bonne, elle est résistante à l'oxydation et le profil de tolérance testé sur plus de 1000 patients est bon

Stockley RA, Am J Respir Crit Care 2023: 207: A4493

Parkin J, Am J Respir Crit Care Med 2023; 207: A2844

ASTREUS

L'inhibiteur vs placebo chez 98 patients DAAT, avec emphysème et avec un VEMS $\geq$ 20% th, ne recevant pas de substitution

Tirage au sort pour recevoir alvelestat 120 mg x2/j (n=22), alvelestat 240mg x2/j n=40 ou placebo x2/j (n=36) pendant 12 semaines

Critères de jugement: tolérance, évolution à 12 semaines

- du taux sanguin de Aα–Val^{368} (reflet de l'effet de la NE sur le fibrinogène), du taux plasmatique de desmosine/isodesmosine (marqueur de la dégradation de l'élastine)
- de l'activité sanguine de NE

Stockley RA, Am J Respir Crit Care 2023: 207: A4493
Parkin J, Am J Respir Crit Care Med 2023; 207: A2844

ASTREUS

Génotype ZZ, leur âge moyen était autour de 55 ans et leur VEMS autour de 60%.

98 patients inclus, seuls 66 ont complété l'étude à 12 semaines. Motifs de sortie d'étude: épidémie de COVID 19 et céphalées

Evolution de l'activité NE dans le sang par rapport aux valeurs de base

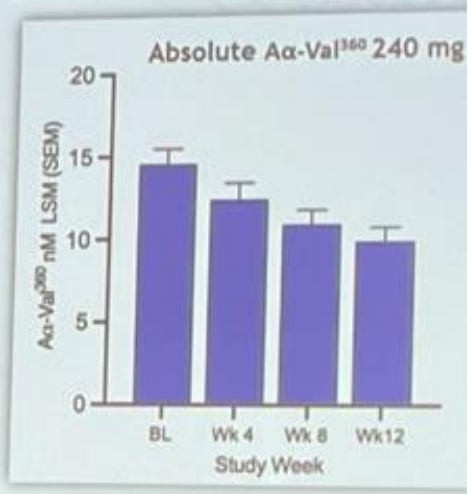
	N	% Change from Baseline (LSM*)	P versus placebo
Placebo	30	-18.1%	
120 mg	13	-83.5%	p=0.001
240 mg	23	-93.3%	p<0.001

Primary Endpoint 2:
Percentage change from baseline Aα-Val^{360} (PPS)

- Significant decrease in Aα-Val^{360} from baseline and compared to placebo at 240mg dose by week 12

	N	% Change from Baseline LSM (SE)*	P vs pbo
Placebo	30	+11.7 (8.24) %	
120 mg	13	+4.1 (13.6) %	Not significant
240 mg	23	-22.7 (7.46) %	P=0.001

*Least Squared Mean (Standard Error)
Point estimates, Repeated Measures Model

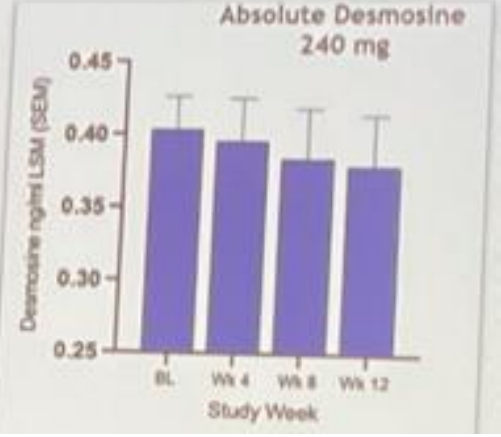


Primary Endpoint 3:
Percentage change from baseline desmosine (PPS)

- Statistically significant decrease desmosine from baseline and compared to placebo at 240mg dose by week 12

	N	% Change from Baseline LSM (SE)*	P value vs pbo
Placebo	30	+18.1 (6.64)%	
120 mg	13	+29.2 (11.59) %	Not significant
240 mg	23	-13.2 (7.42) %	P=0.041

*Least Squared Mean (Standard Error)
Point estimates, Repeated Measures Model



ASTREUS

Pas d'impact du traitement par alvelestat à 12 semaines sur la fonction respiratoire

Analyse post hoc: démonstration d'une association entre amélioration de la qualité de vie (SGRQ) et réduction de $A\alpha–Val^{368}$ et de desmosine dans le sang

Tolérance bonne, les céphalées observées chez certains patients pouvant être prévenues par une augmentation progressive des doses

L'effet observé de l'alvelestat sur les 2 biomarqueurs sanguins est similaire à celui observé dans les études contrôlées de substitution IV en AAT vs placebo, ce qui doit conduire à mener un essai de phase 3 pour tester la pertinence de cette voie dans la prise en charge du DAAT

Stockley RA, Am J Respir Crit Care 2023: 207: A4493
Parkin J, Am J Respir Crit Care Med 2023; 207: A2844

Dépistage: pourquoi?

- ✓ Risque pour le poumon
- ✓ Risque pour le foie
- ✓ La famille
- ✓ Mesures préventives « simples »

génotype	nombre estimé	foie	poumon
MM	$55\ 10^6$	normal	normal
MS	$8{,}9\ 10^6$	normal	normal
SS	375 000	normal	normal
MZ	$1{,}5\ 10^6$	augmenté	augmenté
SZ	100 000	augmenté	augmenté
ZZ	10 000	très élevé	très élevé
Q0Z	très rare	augmenté	très élevé
Q0Q0	exceptionnel	normal	très élevé

Sous diagnostic @ UK Biobank

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

Eur Respir J 2020;56:2001441

Recommandation. Il est recommandé de rechercher un DAAT chez les malades présentant un emphysème

Recommandation. Il est proposé de rechercher un DAAT chez les malades présentant une BPCO.

Combien de personnes faut-il prélever pour trouver un homozygote ou hétérozygote Z?

		ZZ	*SZ*	*MZ*
population	Blanco	6000	600	40
	UKBiobank	3000	500	25
BPCO	Blanco	1000		
	UKBiobank	500	350	20
	Alpha spot	36	36	20
Panniculite	UKBiobank	60		

Recommandation.

Il est recommandé aux homozygotes ou hétérozygotes *Z* d’informer les membres de leur famille de l’existence d’une susceptibilité génétique favorisant les maladies respiratoires en cas de tabagisme et les maladies hépatiques en cas de consommation excessive d’alcool ou de surpoids.

Recommandation

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

Merci de votre attention