

Atteinte pulmonaire du déficit en alpha-1 antitrypsine. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge

J.-F. Mornex, M. Balduyck, M. Bouchecareilh, A. Cuvelier, R. Epaud, M. Kerjouan, O. Le Rouzic, C. Pison, L. Plantier, M.-C. Pujazon, et al.

▶ **To cite this version:**

J.-F. Mornex, M. Balduyck, M. Bouchecareilh, A. Cuvelier, R. Epaud, et al.. Atteinte pulmonaire du déficit en alpha-1 antitrypsine. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge. Revue des Maladies Respiratoires, 2022, 39 (7), pp.633-656. 10.1016/j.rmr.2022.06.002 . hal-03844182

HAL Id: hal-03844182
https://hal.science/hal-03844182

Submitted on 20 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Rubrique

Recommandations

Titre

Atteinte pulmonaire du déficit en alpha-1 antitrypsine

Sous-titre

Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge

Auteurs

Jean-François MORNEX [1*], Malika BALDUYCK [2], Marion BOUCHECAREILH [3], Antoine CUVELIER [4], Ralph EPAUD [5], Mallorie KERJOUAN [6], Olivier LE ROUZIC [7], Christophe PISON [8], Laurent PLANTIER [9], Marie-Christine PUJAZON [10], Martine REYNAUD-GAUBERT [11], Annick TOUTAIN [12], Bruno TRUMBIC [13], Marie-Capucine WILLEMIN [14], Maeva ZYSMAN [15], Olivier BRUN [16], Marion CAMPANA [17], François CHABOT [18], Valérie CHAMOUARD [19], Magali DECHOMET [20], Jean FAUVE [21], Barbara GIRERD [22], Claudine GNAKAMENE [23], Sandrine LEFRANÇOIS [24], Jean-Noël LOMBARD [25], Bernard MAITRE [26], Christine MAYNIÉ-FRANÇOIS [27], Alexandre MOERMAN [28], Audrey PAYANCÉ [29], Philippe REIX [30], Didier REVEL [31], Marie-Pierre REVEL [32], Matthieu SCHUERS [33], Philippe TERRIOUX [34], Delphine THERON [35], Frank WILLERSINN [36], Vincent COTTIN [1], Hervé MAL [37].

Affiliations

[1] Université de Lyon, université Lyon 1, INRAE, EPHE, UMR754, IVPC, F-69007 ; Lyon, France ; Centre de référence coordonnateur des maladies pulmonaires rares ; Hospices civils de Lyon, hôpital Louis Pradel, service de pneumologie, F-69500, Bron, France.

[2] CHU de Lille, centre de biologie pathologie, laboratoire de biochimie et biologie moléculaire HMNO ; faculté de pharmacie et EA 7364 RADEME, université de Lille, service de biochimie et biologie moléculaire, Lille, France.

[3] Université de Bordeaux, CNRS, INSERM U1053 BaRITon, Bordeaux, France.

[4] Service de pneumologie, oncologie thoracique et soins intensifs respiratoires, CHU de Rouen, Rouen ; Groupe de recherche sur le handicap ventilatoire et neurologique (GRHVN), université Normandie Rouen, Rouen, France.

[5] Centre de références des maladies respiratoire rares, site de Créteil, Créteil, France.

[6] Service de pneumologie, CHU Pontchaillou, Rennes, France.

[7] CHU Lille, service de pneumologie et immuno-allergologie, Lille ; université de Lille, CNRS, Inserm, institut Pasteur de Lille, U1019 - UMR 9017 - CIIL, OpInfIELD team, Lille, France.

[8] Service de pneumologie physiologie, pôle thorax et vaisseaux, CHU de Grenoble, Grenoble ; université Grenoble Alpes, Saint-Martin-d'Hères, France.

[9] Service de pneumologie et explorations fonctionnelles respiratoires, CHRU de Tours, Tours ; université de Tours, CEPR/Inserm UMR1100, Tours, France.

[10] Service de pneumologie et allergologie, pôle clinique des voies respiratoires, hôpital Larrey, Toulouse, France.

[11] Service de pneumologie, centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, AP-HM, CHU Nord, Marseille ; Aix Marseille Université, IHU-Méditerranée infection, Marseille, France.

[12] Service de génétique, CHU de Tours, Tours ; UMR 1253, iBrain, université de Tours, Inserm, Tours, France.

[13] Cap Evidence, Paris, France.

[14] Service de pneumologie et oncologie thoracique, CHU d'Angers, hôpital Larrey, Angers, France.

[15] Service de pneumologie, CHU Haut-Lévèque, Bordeaux ; université de Bordeaux, centre de recherche cardio-thoracique, Inserm U1045, CIC 1401, Pessac, France.

[16] Centre de pneumologie et d'allergologie respiratoire, Perpignan, France.

[17] Service de pneumologie, CHR d'Orléans, Orléans, France.

[18] Département de pneumologie, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy ; Inserm U1116, université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France.

[19] Service pharmaceutique, hôpital cardiologique, GHE, HCL, Bron, France.

[20] Service d'immunologie biologique, centre de biologie sud, centre hospitalier Lyon Sud, HCL, Pierre-Bénite, France.

[21] Cabinet médical, Bollène, France.

[22] Université Paris-Saclay, Faculté de médecine, Le Kremlin-Bicêtre ; AP-HP, centre de référence de l'hypertension pulmonaire, service de pneumologie et soins intensifs

respiratoires, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre ; Inserm UMR_S 999, hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson, France.

[23] Service de pneumologie, CH de Montélimar, GH Portes de Provence, Montélimar, France.

[24] Association ADAAT Alpha1-France, Albias, France.

[25] Cabinet de pneumologie, Dijon, France.

[26] Service de pneumologie, centre hospitalier intercommunal, Créteil ; Inserm U952, UFR de santé, université Paris-Est Créteil, France.

[27] Université de Lyon, collège universitaire de médecine générale, Lyon ; université Claude Bernard Lyon 1, laboratoire de biométrie et biologie évolutive, UMR5558, Villeurbanne, France.

[28] CHRU de Lille, hôpital Jeanne de Flandre, Lille ; cabinet de médecine générale, Lille, France.

[29] Service d'hépatologie, CHU Beaujon, APHP, Clichy ; filière de santé maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant (FilFoie), CHU Saint-Antoine, Paris, France.

[30] Service de pneumologie pédiatrique, allergologie, mucoviscidose, hôpital Femme Mère Enfant, HCL, Bron ; UMR 5558 CNRS équipe EMET, université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France.

[31] Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon ; Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

[32] Université Paris Descartes, Paris ; service de radiologie, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

[33] Université de Rouen Normandie, département de médecine générale, Rouen ; Sorbonne université, LIMICS U1142, Paris, France.

[34] Cabinet de pneumologie, Meaux, France.

[35] Asten santé, Isneauville, France.

[36] Alpha-1 Plus, Bruxelles, Belgique.

[37] Service de pneumologie B, hôpital Bichat - Claude-Bernard, APHP, Paris ; Inserm U1152, université Paris Diderot, site Xavier Bichat, Paris, France.

Financement et soutien

Société de pneumologie de langue française

Titre court

Déficit en α-1 antitrypsine : recommandations

Correspondance

* Jean-François Mornex, UM754, université Lyon 1, 50 av Tony Garnier, F-69007 Lyon.

Téléphone : +33 4 72357385.

Adresse email : mornex@univ-lyon1.fr

Résumé

Contexte.

Le déficit en alpha 1-antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique autosomique récessive associée à l'état homozygote du variant Z du gène *SERPINA1*. Les manifestations cliniques sont un déficit sévère en alpha 1-antitrypsine, un emphysème pulmonaire et une fibrose hépatique.

Méthodes.

Des recommandations de prise en charge du DAAT ont été élaborées à l'initiative du centre coordonnateur de référence des maladies pulmonaires rares, sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française, par des groupes de coordination, rédaction, et lecture, impliquant des pneumologues de divers modes d'exercice, biologistes, hépatologue, pharmacien hospitalier, conseiller en génétique, radiologues, médecins généralistes, cadre de santé, et associations de patients. La méthode d'élaboration des « Recommandations pour la pratique clinique » de la Haute autorité de santé a été suivie, incluant un vote en ligne selon une échelle Likert.

Résultats.

Après une analyse bibliographique, 20 recommandations ont été proposées par les groupes de travail, portant sur tous les aspects de la maladie : diagnostic biologique, bilan initial, conseils d'hygiène de vie, information, indications et modalités du traitement substitutif, dépistage.

Conclusion.

Ces recommandations fondées sur les preuves sont destinées à guider le diagnostic et la prise en charge pratique du DAAT.

Mots clés

Déficit en alpha 1-antitrypsine

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Emphysème pulmonaire

Cirrhose du foie

Title

FRENCH CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THE LUNG DISEASE IN ALPHA 1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY

Abstract

Background

Pulmonary emphysema and liver disease are the clinical expression of alpha 1-antitrypsin deficiency, an autosomal recessive genetic disease.

Methods

Clinical practice guidelines for the management of alpha 1-antitrypsin deficiency were established upon the initiative of the reference center for rare pulmonary diseases, under the auspices of the *Société de pneumologie de langue française*, by coordinating, writing, and reviewing groups, involving chest physicians, biologists, radiologists, hepatologists, geneticists, general practitioners, nurses and patient representatives. The method followed the elaboration rules for « Recommandations pour la pratique clinique » of the french *Haute autorité de santé*, including an online vote using a Likert scale.

Results

After analysis of the literature, twenty recommendations were proposed by the working groups, on different aspects of the disease including screening, diagnosis, initial workup, and augmentation therapy.

Conclusion

These evidence-based guidelines are aimed at guiding the diagnosis and management in clinical practice of alpha 1-antitrypsin deficiency.

Keywords:

Alpha 1-antitrypsin deficiency

Chronic obstructive pulmonary disease

Pulmonary emphysema

Liver cirrhosis

Augmentation therapy

Introduction

Découvert il y a plus de 50 ans (reproduit *in* [1]), le déficit en alpha-1 antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique autosomique récessive associée, le plus souvent, à l'état homozygote du variant Z (ou p.Glu342Lys) du gène *SERPINA1* (pour *serine protéase inhibitor* A1) qui code l'alpha-1 antitrypsine (AAT), glycoprotéine plasmatique produite par le foie. Ce variant correspondant à la mutation d'un seul acide nucléique du gène *SERPINA1* (c.1024G>A) D'autres variants, très rares peuvent être responsables de DAAT. La conséquence est la diminution importante de la concentration sérique d'AAT. L'AAT est le principal inhibiteur de protéases du plasma dans lequel sa concentration normale est supérieure à 1 g/l [2-4]. Par son activité anti protéasique, l'AAT contribue à protéger le poumon contre les enzymes protéolytiques. La maladie et le gène sont identifiés respectivement comme OMIM#613490 et OMIM*107400 par le site de référence *Online Mendelian Inheritance in Man*® (https://www.omim.org/) et ORPHA60 sur le site orphanet (https://www.orpha.net/).

Les manifestations cliniques les plus fréquentes du DAAT sont une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), plus précisément un emphysème, et une hépatopathie fibrogène [5-7]. Le DAAT est une des maladies génétiques autosomiques récessives les plus fréquentes avec une prévalence similaire à celle de la mucoviscidose [8]. Il a été estimé que dans le monde 250000 personnes seraient homozygotes ZZ [9] et plus de 35 millions seraient hétérozygotes [10]. Le DAAT prédomine chez les personnes d'origine européenne. L'identification du DAAT reste très insuffisante et tardive dans tous les pays. Dans une étude de grande envergure ayant comparé le génotype de 500 000 britanniques aux données de l'information médicale, 6 % seulement des homozygotes ZZ avaient été correctement

diagnostiqués comme ayant un DAAT [11]. Le diagnostic de DAAT est posé de façon tardive, plus de 5 ans après l'apparition des premiers symptômes respiratoires [12, 13].

La prise en charge du DAAT a fait l'objet de recommandations de plusieurs sociétés savantes, notamment les recommandations conjointes de l'*American Thoracic Society* et de l'*European Respiratory Society* publiées en 2003 [14] puis actualisées en 2017 [15], celles de la *Canadian Thoracic Society* [16], du comité de pilotage du registre national espagnol [17], et de la *Alpha-1 Foundation* en 2016 [18]. Les concordances et discordances entre leurs préconisations ont été analysées par ailleurs [19]. Le présent document présente les premières recommandations françaises spécifiques à la prise en charge du risque et des atteintes respiratoires associés au DAAT.

Méthodes

Responsabilité des groupes

Ce document est fondé sur l'analyse critique des recommandations internationales relatives à la prise en charge du DAAT et de la littérature publiée ultérieurement dans ce domaine. Il résulte du travail d'un groupe de coordination, d'un groupe de rédaction et d'un groupe de lecture constitués à cette occasion. Le document a été rédigé en respectant les règles d'élaboration des « Bonnes pratiques cliniques » selon la méthode des « Recommandations pour la pratique clinique » de la Haute Autorité de Santé [20].

Le groupe de coordination a eu pour missions de soumettre le protocole d'élaboration et de validation auprès de la SPLF et de la Revue des Maladies Respiratoires (RMR), de réaliser une revue systématique et une synthèse de la littérature, de préparer une première version du document pour le groupe de rédaction, d'organiser et veiller au bon déroulement du protocole

d'élaboration et de validation et de soumettre les recommandations validées par le groupe de rédaction et le groupe de lecture à la SPLF et à la RMR pour publication. Le groupe de rédaction a eu pour missions d'évaluer la première version du document élaborée par le groupe de coordination, d'apprécier son degré d'accord à l'aide d'une échelle (« D'accord », « J'hésite », « Pas d'accord »), d'identifier les points à retravailler, de proposer des suggestions sur la forme et sur le fond, et de valider le document à soumettre au groupe de lecture. Le groupe de lecture a eu pour mission d'effectuer une lecture du document pour information, remarques et suggestions éventuelles et d'apprécier à l'aide d'une échelle de 1 (désaccord total) à 9 (accord total) les recommandations correspondantes dans le document soumis par le groupe de coordination. Le vote a été réalisé par voie électronique, l'analyse des votes étant conduite de façon anonyme. Une proposition de recommandations figure dans le texte soumis à l'avis du groupe de lecture si elle a obtenu l'approbation d'au moins 80 % des membres du groupe de rédaction. La cotation devait être fondée sur la synthèse des données publiées dans la littérature (jointe au questionnaire), et sur l'expérience du lecteur dans le domaine abordé. Les membres du groupe de lecture pouvaient ne répondre qu'aux parties du questionnaire qui relevaient de leur compétence. Les représentants des médecins généralistes, des personnels paramédicaux et des associations de malades n'ont pas participé aux votes compte tenu de sa spécificité médicale et scientifique.

Composition des groupes

Groupe de coordination : Jean-François Mornex (Lyon), Malika Balduyck (Lille), Vincent Cottin (Lyon), Antoine Cuvelier (Rouen), Hervé Mal (Paris).

Groupe de rédaction (outre les membres du groupe de coordination) : Marion Bouchecareilh (Bordeaux), Ralph Epaud (Créteil), Mallorie Kerjouan (Rennes), Olivier Le Rouzic (Lille), Christophe Pison (Grenoble), Laurent Plantier (Tours), Marie-Christine Pujazon (Toulouse),

Martine Reynaud-Gaubert (Marseille), Annick Toutain (Tours), Bruno Trumbic (Paris), Marie-Capucine Willemin (Angers), Maeva Zysman (Bordeaux).

Groupe de lecture (outre les membres du groupe de rédaction) : pneumologues libéraux : Olivier Brun (Perpignan), Jean-Noël Lombard (Dijon), Philippe Terrioux (Coulommiers) ; pneumologues de centre hospitalier général : Marion Campana (Orléans), Claudine Gnakamene (Montélimar) ; pneumologues de centre hospitalo-universitaire : François Chabot (Nancy), Bernard Maitre (Créteil) ; hépatologue : Audrey Payancé (Paris) ; pneumologue pédiatre : Philippe Reix (Lyon) ; biologiste : Magali Dechomet (Lyon) ; radiologues : Didier Revel (Lyon), Marie-Pierre Revel (Paris) ; médecins généralistes : Christine Maynié-François (Lyon), Alexandre Moerman (Lille), Matthieu Schuers (Neufchâtel-en-Bray), Jean Fauvé (Bollène) ; pharmacien hospitalier : Valérie Chamouard (Lyon) ; conseiller en génétique : Barbara Girerd (Le Kremlin-Bicêtre) ; infirmière : Delphine Theron (Isneauville) ; associations de malades : Sandrine Lefrançois (ADAAT, France), Frank Willersinn (Alpha-1 Plus, Belgique).

Étapes d'établissement des recommandations

Les différentes étapes de l'élaboration de ces recommandations ont été les suivantes :

- Rédaction d'une première version du document par le groupe de coordination ;
- Lecture de la première version du document par le groupe de rédaction ;
- Réponses et version révisée par le groupe de coordination ;
- Lecture et votes du groupe de lecture ;
- Réponses et version révisée par le groupe de coordination des questions de niveau de consensus insuffisant ;
- Lecture et votes du groupe de lecture ;

- Réponses et version révisée par le groupe de coordination ;
- Lecture par le conseil scientifique de la SPLF et la RMR ;
- Réponses et version révisée par le groupe de coordination.

Une recommandation figure dans le texte des recommandations si elle a obtenu l'approbation d'au moins 90 % des membres du comité de lecture (≥ 90 % des réponses du comité de lecture dans l'intervalle [5 - 9]) (Annexe 1). Les recommandations ont été formulées de la façon suivante :

- « Il est recommandé de » signifie que la mesure devrait être appliquée chez la majorité des malades (exemple d'un traitement d'efficacité établie) ;
- « Il est proposé de » signifie que la mesure peut être appliquée chez une partie des malades (exemple d'un traitement d'efficacité très vraisemblable) ;
- « Il n'est pas recommandé de » signifie que la mesure ne doit pas être appliquée chez la majorité des malades (exemple d'un traitement inefficace) ;
- « Il est recommandé de ne pas » signifie que la mesure ne doit pas être appliquée (exemple d'un traitement dont l'effet serait délétère).

Les recommandations présentées dans ce texte sont restreintes à l'atteinte pulmonaire du DAAT et leur nombre est volontairement limité. Elles sont complémentaires des recommandations nationales connexes, comme celles de la SPLF sur la BPCO [21-23] ou celles de l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF) [24]. La méthodologie des recommandations a été approuvée par le conseil scientifique de la SPLF le 17 mai 2018. Le texte des recommandations a été approuvé par le conseil scientifique de la SPLF sur le manuscrit soumis à la RMR. Un soutien logistique a été apporté par la société Carely. Les déclarations de liens d'intérêts des experts des différents groupes sont annexées au présent document et publiées sous format électronique.

Physiopathologie

L'AAT est une glycoprotéine capable de diffuser dans les tissus, notamment le poumon, où elle est retrouvée à une concentration équivalente à 10 - 15 % environ de sa concentration circulante [25]. Sa demi-vie est de 4 à 5 jours [3]. Elle est essentiellement synthétisée par les hépatocytes mais il existe aussi une production par les monocytes, les macrophages alvéolaires ainsi que les cellules épithéliales pulmonaires et intestinales.

L'AAT est une protéine polymorphe car le gène *SERPINA1* a de nombreux variants : plus de 300 sont répertoriés dans la base ClinVar du *National Center for Biotechnology Information* (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar) et, récemment, près de 600 ont été identifiés dans la base de données agrégées de séquences *gnomAD* [26] (https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000197249?dataset=gnomad_r2_1). Ces variants font partie des 410 millions de variants identifiés chez l'homme, le génome de chaque personne comportant environ 4 millions de variants. Environ 150 variants du gène *SERPINA1* ont une expression biochimique comme isoformes de la protéine AAT identifiées selon leur migration électrophorétique. es variants sont nommés en fonction de la mobilité électrophorétique de la protéine dans un gradient de pH acide (4,2-4,9) technique appelée isoélectrofocalisation (IEF), qui permet d'identifier le phénotype biochimique de l'AAT. Chacun des allèles du gène *SERPINA1* est exprimé de façon codominante. Ainsi, pour l'AAT, le génotype peut le plus souvent être déduit du phénotype biochimique.

La concentration sérique d'AAT dépend du génotype [3, 27]. M, le variant le plus fréquent (95 % des cas) détermine, en cas d'homozygotie MM, une concentration normale d'AAT [2]. Les variants déficitaires les plus fréquents (S et Z) sont associés à des concentrations significativement diminuées. Les variants Null (ou Q0), très rares, sont associés à l'absence d'AAT détectable à l'état homozygote [28].

En ce qui concerne le variant Z (p.Glu342Lys), le changement d'une base (c.1024G>A) du gène *SERPINA1* entraîne la substitution d'un acide aminé par un autre et un changement de la conformation tridimensionnelle de la protéine, empêchant ainsi son repliement correct. Cette modification conduit à la rétention et à l'agrégation de polymères d'AAT dans le réticulum endoplasmique rugueux des hépatocytes [29, 30]. Il en résulte d'une part la diminution de la quantité sécrétée, donc de la concentration sérique d'AAT, mais également l'induction de différentes voies de stress telles que le stress oxydatif, l'apoptose ou encore l'inflammation [31, 32], qui peuvent entrainer une fibrose hépatique avec un risque de cirrhose et de cancer du foie.

Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire

Le site actif de l'AAT, codé par l'exon 5, est localisé dans la boucle réactive mobile et centré sur une méthionine en position 358 de l'axe peptidique. Une des fonctions majeures de l'AAT est d'inhiber l'élastase des polynucléaires neutrophiles (protéase qui dégrade l'élastine, les collagènes, la fibronectine, la laminine, etc.) dont elle est l'inhibiteur principal [25]. L'interaction du site actif de l'AAT avec l'élastase entraîne une modification de sa conformation tridimensionnelle qui piège et déforme la protéase, aboutissant à son inhibition. En plus de l'élastase, l'AAT inhibe d'autres protéases des polynucléaires neutrophiles, en particulier la protéinase-3 et la cathepsine G. L'AAT est aussi une protéine de la phase aiguë de l'inflammation (sa concentration est augmentée au cours d'évènements infectieux ou inflammatoires) impliquée dans la régulation de la réponse inflammatoire, le contrôle de l'apoptose, ainsi que l'inhibition de l'angiogenèse et de la croissance tumorale [33-37].

L'hypothèse physiopathologique principale évoquée dans la genèse de l'emphysème pulmonaire associé au DAAT fait appel au concept d'« équilibre protéase-antiprotéase » [5, 38, 39] : en cas de DAAT, le poumon profond est insuffisamment protégé contre l'action de

l'élastase leucocytaire dont la concentration locale augmente lors des agressions pulmonaires comme celles associées au tabagisme ou aux infections pulmonaires, conduisant à une destruction du poumon profond. Les études épidémiologiques ont montré que l'expression clinique du DAAT est très variable : par exemple, moins de 60 % des personnes porteuses d'un déficit développent au cours de leur vie une atteinte respiratoire significative [40]. Chez des personnes apparentées porteuses de DAAT ayant grandi dans un même environnement familial, les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires peuvent être très différents [41]. De tels constats suggèrent que le seul DAAT ne suffit pas à expliquer toute la physiopathologie de l'emphysème [42], dont la genèse doit être rattachée à une origine multifactorielle où pourraient intervenir des facteurs d'environnement et des polymorphismes de gènes modificateurs [43]. Par exemple, le tabagisme amplifie le recrutement des polynucléaires neutrophiles dans le poumon et diminue fortement l'activité anti-élastasique de l'AAT par un effet oxydatif [33].

Prévalence

Le DAAT prédomine en Europe et dans les populations d'ascendance européenne, notamment en Amérique du Nord. La prévalence des deux variants pathologiques les plus fréquents (Z et S) varie sensiblement d'un pays à l'autre, voire entre les régions d'un même pays [27, 44, 45]. En Europe, le variant Z atteint une prévalence maximale dans les régions scandinaves du Nord-Ouest du continent et minimale en Europe de l'Est. Le variant S suit une distribution plus homogène avec une prévalence maximale dans la péninsule ibérique [46, 47]. La seule étude systématique à la naissance, réalisée en Suède, a testé prospectivement le statut AAT chez tous les enfants nés dans ce pays entre 1972 et 1974 (soit 200 000 personnes testées) pour déterminer la fréquence et les caractéristiques cliniques du DAAT. La prévalence du variant Z était de 1/1600 nouveau-nés dans ce pays [48, 49]. À partir d'une modélisation de la

fréquence allélique en Europe [50], de résultats britanniques récents [11] et de la base de données *Genome Aggregation Database* (gnomAD) [26], on peut estimer qu'il y a en France 10 000 homozygotes ZZ, 100 000 hétérozygotes SZ et 1 500 000 hétérozygotes MZ et que le DAAT ZZ pourrait concerner 1 à 2 pour 1000 malades présentant une BPCO [11, 51].

Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique du DAAT fait appel à un ensemble de techniques : dosage de l'AAT, détermination de son activité inhibitrice sur l'élastase, phénotypage par IEF, détection ciblée par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) des variants d'intérêt et, enfin, séquençage du gène *SERPINA1* [3]. Le choix et la séquence des examens s'organisent selon des arbres décisionnels qui varient d'un pays à l'autre [52].

Dosage de l'AAT

Le dosage de l'AAT sérique est la première étape de la démarche diagnostique du DAAT. Le principe des tests utilisés (immunoturbidimétrie ou immunonéphélométrie) repose sur la précipitation en milieu liquide de l'AAT par des anticorps spécifiques. Il s'agit d'un test simple et peu onéreux (cotation B30 en France, soit 8,1 €) [3]. Les valeurs de référence sont comprises entre de 0,9 à 2 g/l (soit 17 à 39 µmol/l) [3, 53] [2]. Les concentrations observées varient selon le phénotype (Tableau 1). La concentration de l'AAT circulante peut augmenter, parfois de façon importante au cours des syndromes inflammatoires et infectieux, de la grossesse, de la prise des contraceptifs oraux, et des cancers [3]. Dans ces circonstances, elle pourrait devenir apparemment normale chez certains hétérozygotes MZ. Cependant, elle n'est jamais normalisée chez les homozygotes ZZ. Le dosage doit donc être effectué à distance des épisodes inflammatoires ou infectieux [3]. Il n'est pas utile de l'associer systématiquement à un dosage de la protéine C-réactive [2]. La concentration d'AAT peut être diminuée par un

défaut de synthèse hépatique, une fuite urinaire (syndrome néphrotique), digestive (maladies inflammatoires du tube digestif comme la maladie de Crohn), ou une hyperconsommation au niveau des foyers inflammatoires [3]. Le résultat du dosage d'AAT peut être interprété comme suit : une concentration sérique inférieure à la valeur normale (1,1 g/l) définit un déficit qui peut être léger (entre 0,9 g/l et 1,1 g/l), intermédiaire (0,57 g/l à 0,9 g/l) ou sévère (< 0,57 g/l) [4]. La concentration discriminante de 0,57 g/l, définie empiriquement comme seuil protecteur contre le risque de développement d'un emphysème [54], pose le problème des hétérozygotes SZ dont la concentration sérique d'AAT chevauche cette valeur : en pratique, l'usage de ce seuil n'est pas fondé et la distinction du « déficit sévère » doit être abandonnée au profit d'une définition basée sur le génotype [55].

Phénotypage par isoélectrofocalisation

Le phénotypage, permettant la caractérisation des isoformes de l'AAT, est réalisé par IEF [3]. La nomenclature des différents variants protéiques selon leur profil de migration sur gel d'électrophorèse (M, S, Z, etc.) a été évoquée ci-dessus. Chaque variant protéique se caractérise par cinq isoglycoformes prédominantes dans le sérum, matérialisées par deux bandes majeures et trois bandes mineures [3]. L'interprétation de l'examen peut être délicate : il doit donc être réalisé par des opérateurs expérimentés [56]. Le phénotypage par IEF est l'examen biochimique de référence pour la caractérisation des déficits. Il permet d'identifier le produit des variants les plus courants comme le variant M, les variants déficitaires les plus fréquents (S et Z) et certains variants plus rares (I, F, P) [3, 56, 57]. Les résultats sont exprimés comme PiM par exemple (Pi pour *protease inhibitor*). Les limites de l'IEF tiennent à l'impossibilité d'interpréter les variants Null caractérisés par l'absence de protéine, et les variants M déficitaires qui n'entrainent pas d'altération du point isoélectrique de la protéine AAT (par exemple M_{Malton}) [3, 58]. Leur diagnostic nécessite le recours au séquençage du

gène *SERPINA1*. C'est le cas aussi de toute discordance entre le dosage d'AAT et le résultat de l'IEF [3].

Activité anti-élastasique

L'activité inhibitrice de l'AAT peut être évaluée par un test fonctionnel, la mesure de l'activité anti-élastasique. Les valeurs de référence sont comprises entre 17 500 et 31 500 unités inhibitrices/l. L'activité anti-élastasique est corrélée au dosage de l'AAT [3] mais peut être abaissée chez des personnes ayant un dosage normal ou élevée au cours d'exacerbations des BPCO, car l'AAT est fonctionnellement inactivée par l'oxydation [3] comme c'est aussi le cas avec la fumée de cigarette [59]. Certains variants (F, Z) ont une activité anti-élastasique diminuée.

« Génotypage » par PCR

En France, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne est soumis à une réglementation stricte (article 16-10 du code civil) et ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. Le consentement éclairé de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité au cours d'une consultation de génétique individuelle. Le consentement mentionne la finalité de l'examen. Il est révocable sans forme et à tout moment. Le décret n^{o} 2008-321 du 4 avril 2008 fixe les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et la réalisation de l'analyse dans un laboratoire autorisé, et sa validation par un biologiste agréé. Des règles de bonnes pratiques ont été édictées [60]. Elles comportent l'interdiction de réaliser ces examens chez des enfants mineurs asymptomatiques en l'absence de bénéfice immédiat et l'obligation pour la personne testée d'informer sa parentèle en cas de caractérisation d'une affection grave

ou d'une prédisposition à une affection grave. L'identification du génotype peut être réalisé à partir des globules blancs du sang ou de cellules recueillies par brossage jugal. La PCR permet la détection ciblée de variants spécifiques, notamment les allèles pathologiques les plus fréquents. Jusqu'à 14 variants peuvent être identifiés simultanément [61]. Cependant, ces techniques ne permettent d'identifier que les allèles spécifiquement recherchés, sous forme homozygote ou hétérozygote : elles sont donc exposées au risque de faux négatifs et ne permettent pas de caractériser les autres variants [3].

Séquençage du gène *SERPINA1*

Les conditions de réalisation sont strictement les mêmes que pour le génotypage. Le séquençage des exons codants et des jonctions exon-intron par méthode Sanger ou par séquençage de nouvelle génération permet d'identifier précisément le génotype et de caractériser ainsi non seulement les variants fréquents, déficitaires ou non, mais aussi les variants plus rares, les variants Null, voire des variants non encore décrits [3]. Il s'agit donc de la technique de référence qui sera probablement utilisée de façon courante à l'avenir [62]. La suspicion d'un variant Null ou d'un variant M déficitaire (ex. M_{Malton}) doit faire réaliser un séquençage du gène.

Stratégie diagnostique

Les stratégies pour caractériser le diagnostic biologique de DAAT sont très variables [18, 52, 63, 64]. Par exemple, le séquençage peut être mis en œuvre immédiatement après le phénotypage par IEF, ou après une recherche ciblée des allèles S et Z, lorsque celle-ci s'est avérée négative [3]. Certains laboratoires ne recourent à l'IEF qu'en deuxième intention, en choisissant, dès qu'un DAAT est suspecté, de rechercher la présence des allèles déficitaires les plus fréquents S et Z par génotypage allèle-spécifique [63, 65]. Aucune stratégie n'a

démontré sa supériorité par rapport aux autres et la séquence optimale reste à définir [65, 66]. Un groupe d'experts français propose la séquence suivante : dosage de l'AAT puis phénotypage ou détection des variants Z et S, et séquençage en cas d'ambiguïté [3]. Le déploiement de la démarche de dépistage à large échelle est facilité par la possibilité de réaliser l'ensemble des examens précités sur goutte de sang capillaire séché [4, 67-69].

Recommandation 1. Pour rechercher un DAAT, il est recommandé de réaliser en premier lieu un dosage de la concentration sérique d'AAT.

Recommandation 2. Il est recommandé de réaliser le dosage d'AAT à distance d'un syndrome inflammatoire.

Recommandation 3. 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 4. En cas de discordance entre dosage sérique et phénotypage ou génotypage, il est recommandé de réaliser un séquençage du gène *SERPINA1*.

Atteinte pulmonaire du DAAT

La BPCO est une maladie respiratoire définie par l'existence de symptômes respiratoires chroniques (dyspnée d'exercice, toux, expectoration, infections respiratoires basses répétées ou traînantes) et une obstruction permanente et progressive des voies aériennes, démontrée par la réalisation d'une spirométrie comprenant un test de réversibilité (trouble ventilatoire obstructif [TVO] non complètement réversible). Le DAAT est un des rares endotypes identifiés de la BPCO. Son expression phénotypique prédominante est un emphysème [70-73]. Le TVO est parfois absent [74, 75], comme chez certains fumeurs [76]. L'emphysème peut être associé à des symptômes ou des signes tomodensitométriques de bronchectasies [75] comme au cours de la BPCO [77]. Environ un tiers des malades ayant un DAAT peut présenter des antécédents d'asthme dans l'enfance, des signes cliniques patents d'asthme ou de sifflements isolés, ou une part de réversibilité du TVO [78, 79].

Diagnostic clinique

L'expression clinique du DAAT est très variable en termes de pénétrance et de sévérité [80]. Les symptômes respiratoires apparaissent à un âge variable : exceptionnels chez l'enfant et rares avant 25 ans, ils s'expriment généralement à partir de 30 à 40 ans chez les fumeurs, et entre 50 et 60 ans chez les non-fumeurs [40, 81-84]. Les adultes ZZ non-fumeurs ne présentent pas d'emphysème à l'âge de 40 ans [85]. Selon le registre constitué aux États-Unis par le *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), la présentation typique du DAAT au moment du diagnostic est celle d'un homme, âgé en moyenne de 46 ans, ayant un passé tabagique et des manifestations respiratoires à type de [86] : dyspnée, initialement à l'effort (84 % des cas) puis au repos ; sibilants lors d'épisodes infectieux des voies aériennes supérieures (76 % des cas), voire en dehors de toute exacerbation (65 %) [79] ; toux (42 % des cas) : une toux chronique productive durant trois mois pendant au moins deux années

consécutives, définissant la bronchite chronique, est observée chez 8 % à 40 % des personnes porteuses d'un DAAT [87] ; exacerbations de la toux avec expectoration au moins 3 semaines par an dans 50 % des cas : ce symptôme peut se manifester dès l'âge de 18 ans [87]. Certains malades porteurs d'un DAAT se présentent initialement comme des asthmatiques avec des sibilants et une réversibilité significative du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) [86, 88-91]. Ainsi, au moment du diagnostic de DAAT, environ 35 % des porteurs de ce déficit ont préalablement été considérés comme asthmatiques [86]. Dans la cohorte française CONEDAT, des épisodes dyspnéiques sifflants sont rapportés par environ deux-tiers des malades, soit plus qu'au cours de la BPCO non déficitaire [92]. Pour autant, la prévalence du DAAT chez les malades asthmatiques ne diffère pas de sa prévalence dans la population générale [67, 93] et chez les homozygotes ZZ le risque relatif d'avoir un asthme n'est que modérément augmenté [11]. Beaucoup de porteurs d'un DAAT ne présentent aucun symptôme respiratoire, notamment s'ils n'ont jamais fumé [94, 95].

Explorations fonctionnelles respiratoires

Typiquement, les explorations fonctionnelles respiratoires chez les personnes porteuses d'une atteinte respiratoire du DAAT montrent un profil obstructif avec une diminution des débits expiratoires, une distension pulmonaire et une diffusion du monoxyde de carbone diminuée [96]. La spirométrie montre habituellement un trouble obstructif avec une diminution du VEMS et une capacité vitale forcée (CVF) normale ou diminuée, donc un rapport VEMS/CVF abaissé. La mesure des volumes statiques par pléthysmographie ou technique de dilution à l'hélium montre généralement une distension avec une augmentation du volume résiduel et de la capacité pulmonaire totale [82]. Les résultats spirométriques peuvent rester dans les limites de la normale jusqu'à un âge avancé chez une proportion élevée de porteurs d'un DAAT non-fumeurs (jusqu'à 50 %), voire fumeurs [97, 98]. Inversement, le VEMS peut

être substantiellement diminué chez des personnes porteuses d'un DAAT d'âge moyen et n'ayant jamais fumé [97]. Le degré d'obstruction est souvent hors de proportion avec le tabagisme du malade [89].Une réversibilité significative mais incomplète du TVO après administration d'un bronchodilatateur est souvent observée au cours du DAAT [86, 88], comme c'est parfois le cas chez les malades ayant une BPCO [99].

La diminution du VEMS et celle de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) ne sont pas toujours bien corrélées au cours de la progression de l'atteinte respiratoire du DAAT, alors qu'elles reflètent un même processus pathologique (emphysème) : en effet, la DLCO est corrélée à la destruction du parenchyme pulmonaire de façon plus sensible et plus spécifique que le VEMS [74, 100]. La baisse de la DLCO est plus précoce et plus rapide que celle du VEMS, la discordance entre les deux mesures devenant flagrante aux stades évolués de la maladie [101, 102]. Inversement, la DLCO est parfois normale alors que le VEMS est diminué [103] : cette discordance pourrait refléter l'absence de prédominance basale de l'emphysème [74, 75]. Ainsi, le DAAT se présente comme une atteinte pulmonaire emphysémateuse prédominante mais parfois l'atteinte des voies aériennes est plus marquée que l'atteinte emphysémateuse [13] et on observe des discordances entre des malades ayant une réduction de la DLCO et d'autres ayant surtout des anomalies spirométriques [101]. L'index de clairance pulmonaire semble être un outil intéressant de détection précoce de l'atteinte respiratoire [104].Le bilan fonctionnel initial associe une spirométrie (pré- et post-bronchodilatateur) à une mesure du transfert du CO.

Imagerie

Habituellement normale aux stades débutants de l'atteinte, la radiographie thoracique - peu sensible et non contributive au diagnostic - montre à un stade avancé de la maladie un aspect d'emphysème : une hyperclarté parenchymateuse ; une distension qui se traduit par

l'abaissement et l'aplatissement des coupoles diaphragmatiques, une verticalisation exagérée du cœur et une augmentation du diamètre thoracique antéro-postérieur, avec élargissement des espaces clairs rétro-sternal et rétrocardiaque.

Le diagnostic tomodensitométrique de l'emphysème est qualitatif mais aussi quantitatif par la mesure de la densité pulmonaire [105, 106]. Pour mémoire, la définition de l'emphysème est anatomique : il s'agit d'un élargissement anormal et permanent des espaces aériens au-delà des bronchioles terminales, associé à la destruction des parois alvéolaires. On distingue deux types anatomiques d'emphysème, souvent associés chez un même malade : l'emphysème centro-lobulaire et l'emphysème pan-lobulaire (pan-acinaire), Chez les malades ayant un DAAT, le scanner thoracique (Figure 1) montre habituellement un emphysème pan-lobulaire avec une atténuation uniforme des lobules, prédominant aux lobes inférieurs. Les vaisseaux des zones concernées sont raréfiés [75]. Le tableau n'est pas toujours aussi caractéristique car le scanner peut montrer une prédominance apicale de l'emphysème [75], voire des altérations discrètes.

La majorité des malades atteints d'un DAAT présentent des bronchectasies sur le scanner thoracique, et un quart ont aussi des symptômes cliniques de bronchectasies [18, 107]. Ces bronchectasies pourraient résulter davantage des remaniements secondaires à l'emphysème qu'être provoquées par le DAAT lui-même [108]. Leur prévalence est comparable chez les personnes porteuses d'un DAAT et chez les malades atteints d'une BPCO [89]. Des infections peuvent compliquer l'évolution (mycobactéries non tuberculeuses, aspergillose) [109, 110].

Le scanner est une technique sensible pour identifier les zones d'emphysème grâce à la mesure de la densité pulmonaire. En ce qui concerne les analyses quantitatives, les deux paramètres les plus sensibles sont la densité du 15^{e} percentile qui permet de déduire la densité pulmonaire exprimée en g/l [111] et le pourcentage de zone de faible densité (*low attenuation*

area [LAA], voxel dont la densité est inférieure à -950 HU) (Figure 2). Selon la *Fleischner Society* [105], plus de 6 % de LAA sur le scanner fait porter le diagnostic d'emphysème. Il peut exister des discordances entre analyses qualitative et quantitative du scanner [112] et entre analyse du scanner et mesure de la diffusion du CO. Au cours du DAAT, le pourcentage de LAA au scanner thoracique est corrélé à l'évolution de la fonction pulmonaire (VEMS et DLCO) à long terme [113-116], à l'état de santé global [115], à la qualité de vie [115-118] et à la mortalité [118]. Les études observationnelles prospectives ont montré que, dans le cadre du DAAT, l'évolution de la densité pulmonaire au scanner reflète la progression de l'emphysème de façon plus sensible que la spirométrie [102, 119-122]. Ainsi, à court terme, le scanner peut montrer une aggravation de la sévérité de l'emphysème alors que le VEMS reste stable [74, 102, 103, 123]. Le taux annuel de dégradation de la densité pulmonaire tomodensitométrique est un reflet direct de la progression des lésions emphysémateuses [38, 124] et prédit la mortalité de façon indépendante du VEMS [18, 122, 125].

Recommandation 5. Il est recommandé de réaliser chez les adultes homozygotes ZZ un bilan initial associant une spirométrie, une mesure du transfert du monoxyde de carbone et un scanner thoracique à la recherche d'un emphysème.

Facteurs de risque d'atteinte pulmonaire

Le tabagisme est un élément-clé de l'histoire naturelle de l'emphysème chez les malades ayant un DAAT, avec une progression plus rapide et une mortalité accrue chez le fumeur. Les études épidémiologiques ont suggéré que la prévalence de l'emphysème est augmentée par des facteurs tels que l'âge, le sexe masculin, l'exposition à des polluants respiratoires

(poussières, fumées, etc.) d'origine professionnelle ou pas, et par l'existence de cas index dans la famille.

Au niveau pulmonaire, la fumée de tabac induit un recrutement des cellules inflammatoires et inhibe l'activité anti-élastasique de l'AAT [59]. Chez les personnes atteintes de DAAT le tabagisme agit défavorablement sur les paramètres suivants [126] : l'âge de début de la dyspnée [40] ; les symptômes de bronchite chronique [127, 128] ; l'altération du VEMS (cf. ci-dessus) ;l'apparition de l'emphysème [129, 130] et de la BPCO [58] ; la mortalité [40, 98, 129].Néanmoins, les homozygotes ZZ n'ayant jamais fumé peuvent être indemnes de toute anomalie fonctionnelle pulmonaire [131] et avoir une durée de vie normale [18, 130]. Le tabagisme passif semble aussi être associé à des effets délétères sur la fonction et les symptômes pulmonaires [42, 87, 132, 133]. Plusieurs études ont observé que l'arrêt du tabac permet de ralentir le déclin annuel moyen du VEMS [86, 134], de sorte que le déclin des ex-fumeurs devient comparable à celui des personnes n'ayant jamais fumé [123, 134, 135]. Cependant, à lui seul, le tabagisme ne permet pas d'expliquer toute la variabilité de l'évolution clinique des personnes porteuses du DAAT [81, 89]. Ce constat suggère l'intervention d'autres facteurs, liés à l'environnement et d'origine génétique [41, 42, 127].

Le déclin de la fonction respiratoire a été diversement associé selon les études à plusieurs autres facteurs d'environnement, dont l'exposition aux polluants de l'air [42, 87, 133, 136, 137]. Par exemple, une exposition professionnelle prolongée (≥ 3 mois) à des irritants des voies aériennes (fumées, poussières) est apparue comme un facteur indépendant de progression de l'atteinte respiratoire dans une étude ayant inclus des homozygotes ZZ non-fumeurs [97]. Ont également été associés à un effet délétère sur la santé respiratoire des personnes porteuses d'un DAAT, l'exposition à un système de chauffage au pétrole, un travail

prolongé (> 10 ans) dans un environnement agricole [132], et l'exposition professionnelle aux poussières minérales [126].

Recommandation 6. Il est recommandé aux homozygotes ou hétérozygotes Z de ne pas fumer.

Recommandation 7. II 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.

Histoire naturelle du DAAT

Bien qu'elle soit actuellement mieux connue, l'histoire naturelle du DAAT n'est pas pleinement comprise, en particulier du fait de la forte variabilité de son expression clinique. Par ailleurs, il n'existe qu'un nombre limité d'études prospectives qui permettraient de préciser l'évolution, notamment des études contrôlées incluant des malades atteints de BPCO mais sans DAAT.

Sources de données

Les sources de données principales ayant permis de décrire l'histoire naturelle du DAAT sont les cohortes de naissance et les registres de malades atteints d'un DAAT avéré. De très rares études ont analysé des échantillons aléatoires de personnes de la population générale [138, 139]. La cohorte de naissance suédoise a été assemblée par le dépistage néonatal du DAAT

chez tous les enfants nés dans ce pays entre 1972 et 1974 (soit 200 000 nouveau-nés environ) [140]. Ces enfants ont ensuite été suivis prospectivement, permettant de comparer l'évolution des personnes avec un DAAT à celle des témoins indemnes de ce déficit. Dans les publications les plus récentes, les participants étaient âgés de près de 40 ans [141]. Une autre cohorte de naissance, recrutée entre 1971 et 1974 dans l'Oregon (États-Unis), a analysé le statut AAT chez plus de 100 000 nouveau-nés [142]. Comme cela a été recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé [143], des registres nationaux ont été constitués pour suivre prospectivement les malades ayant un DAAT. Le registre créé aux États-Unis à l'initiative du NHLBI inclut des personnes ayant un DAAT [86, 144]. Le registre national suédois, établi depuis 1991, inclut également des personnes ayant un DAAT [145, 146] identifiées par dépistage familial ou dans la population générale [130]. Le registre national du Royaume-Uni a été établi en 1996 et inclut plus de 1000 personnes ayant un DAAT [147]. Le mode de recrutement du registre danois, établi depuis 1978, a permis d'inclure une forte proportion de personnes avec un DAAT apparentées aux cas index [14, 131]. En France, la cohorte CONEDAT a été débutée en 2005 et comprend 400 malades en 2021. Cette étude multicentrique vise à préciser les caractéristiques cliniques et fonctionnelles, ainsi que les facteurs associés à l'évolution de la maladie chez des personnes porteuses d'un DAAT, suivies tous les 6 mois pendant 5 ans [148]. Enfin, plus récemment a été créé un registre européen, dénommé eARCO [149].

Évolution de la symptomatologie pulmonaire

L'histoire naturelle de la maladie pulmonaire s'est progressivement dessinée grâce à toutes ces sources : elles montrent une longue période asymptomatique chez les personnes jeunes non-fumeuses [96], l'apparition des premières manifestations cliniques dominées par des sifflements voire un diagnostic d'asthme à l'adolescence ou chez l'adulte jeune [150, 151],

puis celle d'un emphysème pulmonaire (de type pan-lobulaire prédominant souvent aux bases, associé à un déclin rapide du VEMS) vers l'âge de 40 ans, d'un TVO vers l'âge de 50 ans, l'ensemble de ces signes survenant (beaucoup) plus précocement en cas de tabagisme [87]. La moitié des personnes avec un DAAT qui fument présente une BPCO à l'âge de 40 ans, ou plus tôt [152]. Néanmoins, l'évolution est très variable d'une personne à l'autre, notamment selon le génotype et l'exposition aux facteurs de risque : par exemple, la plupart des homozygotes ZZ n'ayant jamais fumé ont une fonction pulmonaire préservée à l'âge de 40 ans [97], de même qu'une espérance de vie similaire à celle de la population générale [130], alors que la prise en compte de l'ensemble des homozygotes ZZ symptomatiques, y compris les fumeurs, montre une espérance de vie significativement diminuée [84].

Évolution de la fonction respiratoire

Globalement, la fonction respiratoire reste dans les limites de la normale au cours des 20 à 30 premières années de vie [91, 95, 150, 153]. Débutant vers l'âge de 35 ans, la dégradation est ensuite plus rapide chez les fumeurs, et plus précoce en termes de diminution de la DLCO que de diminution du VEMS [74, 100, 154]. Le taux de déclin annuel moyen du VEMS est de l'ordre de 20 mL/an chez l'adulte sain, contre 40-50 mL/an en cas de BPCO. Il est de 46,4 mL/an dans la cohorte française CONEDAT [155] et diffère selon le tabagisme : 70 mL/an chez les fumeurs et 47 ml/an chez les non-fumeurs dans le registre suédois de déficitaires [135]. Les facteurs qui accentuent le déclin du VEMS sont : le tabagisme persistant (principal facteur) [18, 82] : dans la cohorte de naissance suédoise, la moitié des personnes porteuses de DAAT qui continuent à fumer souffrent d'une BPCO avérée à l'âge de 37-40 ans [152] ; le sexe masculin [101, 144, 155], un indice de masse corporelle bas [101], un âge croissant [97] ; une diminution initiale modérée du VEMS (entre 30 % et 80 % de la valeur théorique) [101, 134, 156] ou un VEMS initial élevé (dans la cohorte française CONEDAT) [155] ;

l'hyperréactivité bronchique et la réversibilité aux bronchodilatateurs [97, 101, 120, 144]. Le déclin du VEMS est cependant très variable d'une personne à l'autre, y compris chez des malades qui partagent le même phénotype déficitaire, éventuellement issus de la même fratrie [89].

Autres manifestations du DAAT

L'atteinte hépatique du DAAT est une fibrose hépatique pouvant évoluer jusqu'à la cirrhose. Dix pourcents des enfants ZZ ont comme présentation de l'atteinte hépatique une cholestase néonatale, le plus souvent résolutive [157, 158]. La proportion des enfants avec DAAT qui développe une cirrhose et qui vont nécessiter une greffe de foie est d'environ 10% [6, 159]. Chez l'adulte, une fibrose hépatique est retrouvée par élastographie ou biopsie hépatique chez 10 % à 35 % des homozygotes ZZ avec maladie respiratoire [160-164]. Les facteurs de risque d'atteinte hépatique sont l'obésité, le syndrome métabolique et le sexe masculin [160]. Les facteurs de risque de greffe hépatique sont l'indice de masse corporelle élevé, la consommation d'alcool et la présence d'un cofacteur (hépatite virale notamment). L'incidence du cancer primitif hépatique en cas de cirrhose chez l'adulte est similaire à l'incidence chez des malades avec cirrhose d'une autre cause [161]. La prévalence de l'atteinte hépatique justifie de proposer aux homozygotes ou hétérozygotes Z un suivi par un hépatologue afin de 1) surveiller l'apparition et l'évolution d'une fibrose hépatique et ses complications (cirrhose, cancer) ; 2) dépister et traiter les potentiels cofacteurs hépatiques (alcool, syndrome métabolique, hépatite virale...). Les anomalies biologiques hépatiques sont inconstantes [165]. La fibrose hépatique est dépistée et évaluée par élastographie hépatique [160, 166]. La stéatose, la cirrhose et le cancer du foie sont recherchés par échographie hépatique. L'élasticité hépatique peut être anormale chez l'homme dès l'âge de 40 ans [167]. Le risque de cancer du foie est augmenté chez les homozygotes ZZ [168]. Des recommandations pour la

prise en charge de l'atteinte hépatique ont été récemment publiées par l'Association Française pour l'Étude du Foie [24].

De rares malades présentent une panniculite [169]. Le rôle du DAAT dans la physiopathologie des vascularites avec antiprotéinase-3 [170] reste discuté. Cependant, une étude britannique [11] ayant inclus près de 500 000 personnes montre que les maladies dont l'association au génotype ZZ est statistiquement significative sont, par ordre croissant de risque relatif de 7 à 70 : bronchectasies, BPCO, cancer du foie, granulomatose avec polyangéite, et panniculite. La présence du variant Z augmente le risque de vascularite [171], particulièrement de granulomatose avec polyangéite [11] et de vascularite avec auto-anticorps antiprotéinase-3 [172]. Un excès de risque de maladie thrombo-embolique veineuse a aussi été récemment décrit [173]. L'analyse rétrospective d'une base de données allemande a suggéré que la prévalence de l'hypertension artérielle, du diabète et de l'insuffisance rénale chronique serait plus élevée chez les malades avec un DAAT que chez les malades non déficitaires atteints d'un emphysème ou d'un asthme [174]. Des anévrismes ont aussi été décrits [175, 176].

Autres situations génétiques

Les variants pathogènes de l'AAT font partie des facteurs génétiques qui favorisent la BPCO et particulièrement l'emphysème [177]. Quoique rares, ils sont associés à une diminution de la concentration en AAT, ce qui explique la destruction du poumon profond. Chaque génotype est associé à une concentration d'AAT (Tableau 1) et à un risque propre de développer un emphysème. Il est difficile d'estimer précisément l'augmentation du risque de maladie pulmonaire ou hépatique associée à chaque génotype : en effet, les résultats diffèrent selon qu'il s'agit d'une étude chez les apparentés avec DAAT, de la recherche systématique du

déficit chez des malades ou, bien plus récemment, de la recherche systématique de variants génétiques (*Genome-Wide Association Study*) [26].

Variants M

Le variant M1, le plus fréquent dans toutes les populations, est associé à une concentration normale d'AAT et à l'absence d'augmentation du risque de maladie pulmonaire ou hépatique. Il en est de même des sous-types M2, M3 et M4.

Variant S

Dû à la substitution d'un acide aminé en position 264 de l'axe peptidique (p.Glu264Val) [28], ce variant est plus fréquent que le variant Z. Les homozygotes SS présentent des concentrations d'AAT diminuées à 60 % des valeurs normales et ne sont pas exposés à un risque accru d'emphysème pulmonaire [2, 25, 28].

Hétérozygotes SZ

Chez les hétérozygotes SZ, la concentration d'AAT est nettement abaissée : 20 % environ d'entre elles présentent une concentration sérique d'AAT inférieure au seuil de 11 µmol/l (0,57 g/l) [25, 178]. L'importance du risque d'emphysème chez ces personnes reste discutée en raison de résultats contradictoires. Le rapport VEMS/CV, la DLCO et la densité pulmonaire sont abaissés [179]. Le risque de BPCO ou d'emphysème est augmenté, surtout chez les fumeurs [180, 181], et il est sensible à l'arrêt du tabac [180]. Les hétérozygotes SZ sont plus rarement détectés quoique plus fréquents dans la population que les homozygotes ZZ [182, 183]. Certains se présentent ainsi comme une BPCO « habituelle » mais semblent

s'aggraver plus rapidement [184]. Au total, en ce qui concerne les atteintes pulmonaires, les hétérozygotes SZ semblent être plus proches des MZ que des ZZ [185, 186].

Hétérozygotes MZ

Le risque de BPCO et d'emphysème des hétérozygotes MZ est augmenté [179, 187-189], essentiellement chez les fumeurs [190]. Ces personnes présentent un risque accru de dégradation accélérée de la fonction pulmonaire, comparativement aux MM [187, 191, 192] faisant proposer les MZ comme un autre endotype de BPCO plus sévère [193], notamment en cas d'antécédents familiaux de BPCO [194] et, surtout, de tabagisme, obésité ou syndrome inflammatoire [188, 195, 196]. Les hétérozygotes MZ ont des signes élastographiques de fibrose moins importante que les ZZ mais plus marquée que les personnes non-Z [197], surtout en présence d'obésité, de syndrome métabolique ou d'alcoolisme. L'hétérozygotie MZ favorise ou aggrave les hépatopathies alcooliques, non alcooliques, et celles dues à la mucoviscidose [198]. Le variant Z est un des facteurs de risque génétique d'hépatopathie non alcoolique [199] et alcoolique [199, 200]. Il est souvent trouvé (jusqu'à 20 % des cas) chez les malades ayant eu une greffe de foie pour hépatopathie non alcoolique ou alcoolique, ou pour cirrhose cryptogénétique [166, 201]. Le variant Z est plus fréquent chez les personnes atteintes de cancer du foie et singulièrement de cholangiocarcinome [202, 203].

Recommandation 8. Il est recommandé de réaliser chez les adultes 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 9. Il est recommandé aux homozygotes ou hétérozygotes Z de prendre un avis spécialisé visant à détecter une maladie hépatique.

Recommandation 10. Il est recommandé aux homozygotes ou hétérozygotes Z de limiter la consommation d'alcool et d'éviter le surpoids.

Le cas particulier du variant M_{Malton}

Le variant M_{Malton} entraine de façon similaire au variant Z un mauvais repliement de la protéine et sa rétention intra-hépatocytaire. Les conséquences pour les MM_{Malton} [204] et $M_{Malton}M_{Malton}$ [205] sont strictement les mêmes que pour les MZ et ZZ, respectivement, les ZM_{Malton} étant dans la même situation que les ZZ.

La présentation biochimique est trompeuse : les MM_{Malton} ont un déficit intermédiaire avec un phénotype PiM ; les $M_{Malton}M_{Malton}$ ont un déficit sévère contrastant avec un phénotype PiM ; les ZM_{Malton} ont un déficit sévère contrastant avec un phénotype PiMZ [205].

Recommandation 11. Toutes les recommandations concernant les homozygotes ou hétérozygotes Z s'appliquent aux homozygotes ou hétérozygotes M_{Malton}.

Variants Null (Q0)

Très rares, les variants Null (Q0) sont caractérisés par l'absence totale de production hépatocytaire d'AAT et sont associés à un haut risque de maladie pulmonaire, sans atteinte hépatique [15, 206, 207].

Concertation pluridisciplinaire, conseil génétique, suivi, pronostic

Réunion de concertation pluridisciplinaire

Les prises en charge médicales complexes relèvent d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire [208] et le DAAT en fait partie [209]. Une telle réunion rassemble des praticiens expérimentés dans la prise en charge du DAAT et pouvant appartenir aux disciplines suivantes : pédiatrie, hépatologie, pneumologie, génétique médicale, biochimie, biologie moléculaire, pharmacie, radiologie, chirurgie thoracique. Les objectifs sont les suivants :

- Valider les indications conformes aux présentes recommandations ;
- Discuter l'indication du traitement substitutif ou de modalités d'administration divergeant des présentes recommandations ;
- Discuter la prise en charge des variants rares ;
- Rappeler la prévention des pathologies pulmonaires et hépatiques ;
- Orienter le dépistage dans la famille ;
- Conseiller une surveillance hépatique et pulmonaire ;
- Proposer l'inclusion dans des études.

Conseil génétique

Compte tenu de la transmission héréditaire du DAAT, il peut être proposé une consultation de génétique présymptomatique à l'entourage familial des *propositus*. L'enquête génétique ne peut être effectuée qu'avec le consentement éclairé des personnes concernées, après qu'elles ont reçu une information adéquate. Les méthodes, bénéfices et risques de la démarche sont détaillés dans le chapitre consacré au dépistage, ci-dessous.

La transmission des anomalies génétiques du DAAT est autosomique récessive : les parents et les enfants d'un sujet homozygote sont obligatoirement hétérozygotes, les frères et les sœurs ont un risque de 25 % d'être homozygotes aussi et un risque de 50% d'être hétérozygotes.

Information sur les risques

Le porteur (*propositus* ou apparenté) des variants Z à l'état homozygote ou hétérozygote :

- Doit être informé de la nécessité de ne pas fumer, de ne pas boire d'alcool et de contrôler son poids. L'efficacité d'une telle recommandation varie : dans la cohorte suédoise de personnes ZZ ou SZ dépistées après la naissance, alors que 32 % de la population contrôle fumait, seulement 21 % des porteurs de ces variants fumaient ou avaient fumé [152]. Cependant, si la connaissance du fait d'être homozygote ZZ est associée à l'arrêt du tabac, la connaissance d'être simple hétérozygote pour le variant Z ne l'est pas [210].

- Doit informer sa parentèle (parents, enfants, petits-enfants, fratrie) de l'existence d'une prédisposition génétique aux maladies respiratoires et hépatiques, de la possibilité de bénéficier d'une consultation de génétique et/ou d'un dépistage génétique/médicale, et de la nécessité de ne pas fumer, de ne pas boire d'alcool et de

contrôler son poids. Il s'agit là de recommandations de prévention similaires aux recommandations générales de santé publique, conformément à l'Article L1131-1-2 du Code de la santé publique « *La personne est tenue d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés dont elle ou, le cas échéant, son représentant légal possède ou peut obtenir les coordonnées, dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées. Si la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander par un document écrit au médecin prescripteur, qui atteste de cette demande, de procéder à cette information. Elle lui communique à cette fin les coordonnées des intéressés dont elle dispose.* » (https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024324094).

Dans l'état actuel des connaissances, aucun conseil pratique concernant l'activité professionnelle ne peut être donné. Il en est de même pour la pollution atmosphérique - quoiqu'elle soit associée au déclin du VEMS et du coefficient de transfert du CO [211] - et pour la pollution en milieu intérieur. L'exposition professionnelle aux vapeurs, fumées ou gaz est un facteur de risque d'emphysème [212] et de progression du TVO [97, 126] chez les malades présentant un DAAT, comme chez les hétérozygotes MZ fumeurs [213]. En ce qui concerne l'obligation d'information des membres de la famille, le Comité consultatif national d'éthique a rendu un avis très modéré, soulignant l'importance de l'approche clinique [214].

Recommandation 12. 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.

Examens de suivi

Dans les études prospectives, la méthode de suivi de la progression de l'emphysème associé au DAAT est la mesure du VEMS par spirométrie parce qu'il s'agit d'une technique simple, accessible, facile à répéter et reproductible. Certains groupes d'experts soulignent que le bénéfice de la spirométrie annuelle (comparativement à d'autres stratégies de suivi) n'est pas bien évalué, de même que sa périodicité optimale [18]. D'autres préconisent d'y adjoindre une mesure annuelle de la DLCO [18, 215], voire un test de marche de six minutes et une mesure de la qualité de vie [15]. Globalement, rien ne justifie une surveillance différente de celle qui est proposée pour la BPCO, la fréquence étant à adapter à la gravité clinique.

Pour quantifier la progression de l'emphysème, le suivi de la densité pulmonaire tomodensitométrique donnerait des résultats plus précis que les mesures répétées du VEMS [216, 217]. Cependant, à ce jour, aucune étude n'a montré un bénéfice clinique associé à l'utilisation du scanner pulmonaire dans le suivi des personnes atteintes de DAAT.

Exacerbations

Des exacerbations peuvent émailler l'évolution du DAAT [89]. Selon une étude ayant suivi des malades atteints de DAAT pendant un à trois ans, au moins une exacerbation annuelle est observée dans la moitié des cas. Les exacerbations durent 14 jours en moyenne et sont associées à une dégradation significative de l'état de santé, avec une corrélation discutée avec la dégradation du VEMS (et une corrélation faible avec celle de la DLCO) [120, 218].

Pronostic

Selon les données du registre du NHLBI, 72 % des décès des malades ayant un DAAT sont dus à l'emphysème [86]. Si l'emphysème est la cause principale de décès des porteurs de DAAT non-fumeurs (environ 45 % des cas) [64], l'atteinte hépatique (cirrhose, cancer primitif du foie) est aussi une cause de décès fréquente (environ 28 % des cas) chez les homozygotes ZZ [129, 130, 168]. La valeur du VEMS semble être le meilleur facteur prédictif de la survie des malades atteints de DAAT emphysémateux. En effet, le taux de mortalité à deux ans augmente de façon exponentielle quand le VEMS devient inférieur à 35 % de la valeur théorique. La durée de survie médiane est de six ans environ quand le VEMS est inférieur à 25 % de la valeur théorique, contre 10 ans et 14 ans environ quand il dépasse 25 % et 50 %, respectivement [219, 220].

Globalement, les malades ayant un DAAT sont exposés à un risque de décès prématuré comparativement à la population générale : en l'absence de traitement substitutif, la survie médiane est estimée à 14 ans après le diagnostic (avec, par exemple, 24 % de mortalité à cinq ans dans le registre français CONEDAT). Le taux moyen de mortalité globale est de 3 % à 3,5 % par an [144, 221]. L'espérance de vie des personnes porteuses de DAAT non-fumeuses n'est pas différente de celle de la population générale [15, 98, 130, 131]. Le registre suédois fait état d'un âge moyen de décès de 68 ans, dont 65 ans chez les fumeurs et 74 ans chez les non-fumeurs [146]. Par ailleurs, cette étude ayant inclus plus de 1500 homozygotes ZZ suivies prospectivement entre 1991 et 2014, a observé que, comparativement à des témoins appariés pour l'âge et le sexe, les personnes ayant un DAAT présentaient :

- Une augmentation significative du risque relatif de mortalité globale (taux de mortalité standardisé [TMS] moyen : 3,6) et, surtout, de la mortalité par maladie respiratoire

(TMS : 48,4), par cancer primitif du foie (TMS : 90), diverticulite colique compliquée (TMS : 20,8) et embolie pulmonaire (TMS : 6,9).

- Une diminution significative de la mortalité par cardiopathie ischémique (TMS : 0,5).
- Un risque comparable de décès par cancer pulmonaire.

Prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive du DAAT

En dehors du traitement substitutif, le traitement de l'emphysème associé au DAAT est celui de toute BPCO : il associe donc une prise en charge pharmacologique et non pharmacologique. La SPLF a émis des recommandations pour la prise en charge de la BPCO [21, 22], y compris les épisodes d'exacerbation [23]. Il n'y a pas lieu de répéter ces recommandations dans le présent document, où il suffira de rappeler quelques aspects particuliers, et la rareté d'études spécifiques au DAAT [222, 223]. Dans la BPCO non déficitaire, l'arrêt du tabac est la principale mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire. Les stratégies d'aide au sevrage tabagique (pharmacologiques, cognitivo-comportementales) sont similaires à celles utilisées en population générale [21]. La prévention de l'exposition (professionnelle) aux irritants respiratoires (fumées, poussières, etc.) est généralement citée, au même titre que celle au tabac, comme une mesure utile, voire indispensable pour prévenir ou limiter le développement de l'emphysème associé au DAAT, mais il n'existe pas de preuve de l'efficacité de cette mesure. En particulier il n'y a pas de base pour guider efficacement l'activité professionnelle.

Les résultats de la chirurgie de réduction du volume pulmonaire chez les emphysémateux avec DAAT sont inférieurs à ceux des malades atteints d'emphysème non déficitaire [223, 224]. Cependant, la réduction par voie endoluminale peut donner des résultats satisfaisants chez les malades porteurs de DAAT [225-227].

La transplantation pulmonaire peut être envisagée avant 65 ans chez les malades ayant une insuffisance respiratoire chronique terminale (ex. VEMS < 30 %) et une dégradation fonctionnelle en dépit d'un traitement optimal [131, 228]. Les critères sont les mêmes que dans la BPCO [229] mais le score BODE (*Body mass index, airflow Obstruction, functional Dyspnoea, Exercise capacity*) reste conservé plus longtemps [230]. Le DAAT représente environ 5 % des indications de transplantation pulmonaire [231]. Une étude suédoise a comparé 83 malades avec un DAAT greffés à 70 malades avec un DAAT appariés (pour le déclin du VEMS, l'âge, le sexe et les antécédents tabagiques) non greffés et a observé que la survie moyenne était de 11 ans dans le premier groupe contre 5 ans dans le second [232]. Les infections étaient la cause principale de décès des malades greffés, alors que les malades non greffés mouraient principalement d'insuffisance respiratoire. Au contraire, une étude britannique a observé que la durée de survie des malades greffés n'était pas significativement améliorée comparativement à celle des témoins si l'appariement prenait en compte aussi la DLCO et la qualité de vie, même si la transplantation se traduisait par une amélioration importante de la qualité de vie [233]. Globalement, les résultats de la transplantation sont analogues à ceux obtenus chez les malades ayant une BPCO non déficitaire [234, 235]. La durée de vie des malades atteints de DAAT greffés comparativement aux malades greffés pour une BPCO non déficitaire est discutée. Certaines études ont rapporté un excès de mortalité précoce [236] et un moindre bénéfice de survie à long terme en cas de DAAT [236, 237]. La surmortalité précoce et tardive n'a pas été confirmée par d'autres études [234, 238] et la survie pourrait être comparable dans ces deux populations [223, 231].

Recommandation 13. 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, le suivi, la prise en charge des exacerbations, la réadaptation respiratoire, la réduction pulmonaire et la transplantation pulmonaire.

Traitement substitutif

Le traitement substitutif du DAAT consiste à compenser l'AAT manquante par des perfusions intraveineuses de la protéine purifiée à partir du plasma de donneurs de sang. Cette dernière est un médicament dérivé du sang obtenu par fractionnement plasmatique à l'aide de différentes étapes de précipitation, de chromatographie et d'ultrafiltration. Ces procédés de fabrication comportent par ailleurs des étapes spécifiques d'inactivation virale telles que la pasteurisation. L'objectif est de restaurer une concentration en AAT circulante supérieure au « seuil protecteur », donc de rétablir l'activité anti-élastasique alvéolaire et le mécanisme de protection du poumon profond vis-à-vis de la progression de l'emphysème. Cette approche s'est progressivement développée depuis les années 1980, les études préliminaires ayant permis de montrer son effet biologique (augmentation des concentrations circulantes et alvéolaires d'AAT, et de son activité anti-élastasique) [54, 239]. Elle représente actuellement le seul traitement spécifique du DAAT.

Les effets du traitement substitutif ont été évalués par une série d'études cliniques, recensées par une revue [15] qui a identifié huit essais contrôlés randomisés (ECR), dont trois ont comparé les perfusions d'AAT à un placebo [38, 217, 240, 241], six études observationnelles

contrôlées [144, 242-246], et 11 études observationnelles non contrôlées. Deux revues systématiques ont déjà été publiées, l'une n'ayant inclus que les ECR [247], l'autre toutes les études contrôlées, randomisées ou pas [248]. Enfin, une autre étude a analysé les données tomodensitométriques individuelles des personnes incluses dans deux des huit ECR [125].

Efficacité

Pour l'essentiel, les études observationnelles rétrospectives ont montré que les perfusions d'AAT humaine :

- Ralentissent le déclin du VEMS ;
- Diminuent la fréquence des exacerbations ;
- Diminuent la mortalité des malades atteints de formes sévères (VEMS < 50 %) d'emphysème [144, 249].

Ces résultats n'ont pas été confirmés par les études prospectives, celles-ci n'ayant pas été réalisées dans cet objectif en raison de la rareté de la maladie. La comparaison rétrospective d'une cohorte de malades américains substitués avec une cohorte de malades britanniques non substitués suggère une prolongation de la survie des malades traités [250].

Les exacerbations s'associent à une augmentation de la production de protéases et de molécules pro-inflammatoires dont certaines sont modulées par l'AAT [251]. L'effet du traitement substitutif sur l'incidence et/ou la sévérité des exacerbations est mal connu, deux ECR ayant montré des résultats contradictoires [38, 240], alors qu'une étude observationnelle rétrospective a suggéré une diminution de leur incidence [246]. Récemment, il a été observé en Irlande que l'arrêt de l'administration d'AAT était associé à une augmentation du nombre d'exacerbations chez les 19 malades concernés [252].

Les ECR publiés n'ont pas montré que le traitement substitutif ralentit le déclin du VEMS : en revanche, il protège contre le déclin de la densité pulmonaire tomodensitométrique [38, 125, 217, 240, 241, 248]. Le principal ECR publié est l'essai RAPID qui a inclus 180 malades atteints de DAAT sévère, non-fumeurs, âgés de 18 à 70 ans (en moyenne 53 ans), ayant un VEMS initial compris entre 35 % et 70 % de la valeur théorique. Le traitement substitutif administré à la dose de 60 mg/kg selon un rythme hebdomadaire pendant 24 mois était significativement supérieur au placebo sur la variation annuelle de la densité pulmonaire (PD15 ; moyenne ([écart-type] de -1,45 [0,23] contre -2,19 [0,25] g/l/an). La différence (0,74 g/l/an) ; p = 0,03) correspond à une réduction relative de 34 % du risque de déclin de la densité parenchymateuse pulmonaire ajustée au volume pulmonaire (critère principal) [38]. Une revue ultérieure des ECR complétée par une méta-analyse des données a confirmé que le traitement substitutif diminue de façon significative le taux de déclin annuel de la densité pulmonaire au scanner, comparativement au placebo (différence 0,79 g/l/an ; p = 0,002) [223]. Si la pertinence clinique de ce critère radiologique est discutée [253], une analyse post-hoc de l'essai RAPID, ayant inclus un nombre limité de participants, a suggéré qu'en moyenne le délai jusqu'à l'installation d'une insuffisance respiratoire terminale (marquée par le décès ou la nécessité d'une transplantation) était de 18,1 ans dans le groupe traité contre 12,3 ans dans le groupe placebo, suggérant un réel ralentissement du processus emphysémateux [38]. La densité pulmonaire tomodensitométrique est corrélée à la qualité de vie et à la mortalité dans les études prospectives et transversales [115, 117, 118], suggérant qu'il s'agit d'un critère cliniquement pertinent. Le ralentissement du déclin de la densité pulmonaire observé dans les ECR pourrait se traduire par un bénéfice de survie, déjà suggéré par les études observationnelles à long terme [144]. Une étude pharmacodynamique post-hoc de l'essai RAPID a montré que le taux de déclin de la densité pulmonaire était inversement proportionnel à la concentration minimale d'AAT circulante obtenue sous traitement, sans

stabilisation en plateau de cet effet, suggérant l'existence d'une relation dose-effet et la possibilité que la posologie utilisée (60 mg/kg/semaine) puisse être insuffisante chez certains malades [38]. Dans une phase d'extension de l'essai RAPID, réalisée en ouvert, 64 malades ayant initialement reçu le placebo ont reçu le traitement substitutif pendant deux ans (groupe « Instauration retardée »). Le traitement substitutif était poursuivi à l'identique pendant deux ans supplémentaires chez 76 malades qui l'avaient reçu dès le départ (groupe « Instauration immédiate »). Dans le groupe « Instauration retardée », le taux de déclin de la densité pulmonaire a été substantiellement ralenti pendant la phase d'extension de l'étude, comparativement à son évolution pendant la phase initiale sous placebo (-1,3 g/l/an vs. -2,3 g/l/an, respectivement). Le taux de déclin devenait ainsi comparable à celui observé chez les malades ayant reçu le traitement substitutif dès le départ (-1,5 g/l/an) puis pendant la phase d'extension (-1,6 g/l/an) [241]. Néanmoins, le début retardé du traitement substitutif n'a pas permis de rattraper la densité parenchymateuse déjà perdue : ce constat est interprété par les auteurs comme un argument pour débuter précocement le traitement substitutif du DAAT [241].

Tolérance

Une analyse cumulée des données de pharmacovigilance françaises recueillies entre juillet 2003 et juillet 2013 (10 ans) - recouvrant plus 400 500 administrations, soit environ 7 700 malades-années - n'a observé aucune transmission de maladie infectieuse par le traitement substitutif comme c'est le cas pour l'ensemble des médicaments dérivés du sang depuis la mise en œuvre des techniques de fractionnements plasmatiques comportant des étapes d'inactivation et d'élimination virales. La transmission d'agents infectieux notamment émergents demeure néanmoins possible. Dans l'essai RAPID la proportion de malades ayant eu un évènement indésirable (EI) au cours du traitement a été comparable dans les bras

traitement substitutif et placebo (99 %), de même que la proportion de malades ayant eu un EI sévère (27 % et 31 %, respectivement). La céphalée était le plus fréquent des EI considérés comme imputables au traitement, observé chez 10,8 % des malades du bras traitement substitutif, contre 5,7 % des malades du bras placebo. La fréquence des EI imputables au traitement ayant conduit à la sortie de l'étude était de 1 % et 5 % dans les deux groupes, respectivement. Quatre décès, dont aucun n'a été considéré comme imputable au traitement, ont été observés, dont 1 décès (par insuffisance respiratoire) dans le bras traitement substitutif et 3 décès (par sepsis, pneumonie et cancer du sein métastatique) dans le bras placebo [38]. Au total, dans l'essai RAPID, le profil de tolérance global du traitement substitutif a été comparable à celui du placebo. Un constat similaire a été dressé par un ECR plus ancien [240]. Selon une méta-analyse ultérieure des ECR, le traitement substitutif est associé à une augmentation paradoxale, faible mais significative, des exacerbations comparativement au placebo (0,29/an ; $p = 0,02$) [223].

Rappel des indications

D'après l'essai RAPID, le traitement substitutif a une efficacité démontrée chez les malades ayant un DAAT de génotype ZZ non-fumeurs ou ex-fumeurs, âgés de moins de 70 ans, présentant un emphysème et un VEMS compris entre 35 % et 70 % de la valeur théorique. Il n'y a aucune étude concernant les hétérozygotes MZ ou SZ, la concentration en AAT de ces derniers se situant spontanément au niveau obtenu par le traitement substitutif chez les homozygotes ZZ [55]. Trois spécialités pharmaceutiques sont disponibles en France. La pharmacocinétique et l'efficacité biochimique de ces spécialités pharmaceutiques [254-256], de même que les indications, telles qu'accessibles sur https://www.has-sante.fr/, sont peu différentes :

- *Alfalastin®[1] est indiqué dans le traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en AAT chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire.*

- *Respreeza®[2] est indiqué dans le traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en AAT chez les adultes, afin de ralentir la progression de l'emphysème. Les patients doivent aussi recevoir un traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal et montrer des signes de maladie pulmonaire évolutive (ex : diminution du volume expiratoire maximum seconde [VEMS] attendu, réduction de la capacité de marche ou augmentation du nombre d'exacerbations) évalués par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement du DAAT.*

- *Prolastin®[3] est indiqué comme traitement adjuvant à long terme de patients souffrant d'un déficit en AAT [phénotypes PiZZ, PiZ (Null), Pi (NullNull), et PiSZ] dans les limites d'une obstruction modérée à sévère des voies respiratoires (VEMS de 35 à 60 %) et de l'évaluation de l'état clinique (handicap).*

Il s'agit de médicaments dérivés du sang : à ce titre, ils sont soumis à une traçabilité qui permet d'identifier l'historique des traitements au moyen du numéro de lot, information utilisée en cas de retrait lors de la survenue d'une alerte sanitaire. Les malades doivent par ailleurs être systématiquement informés a priori de l'origine plasmatique de ces médicaments et des risques résiduels attenants à leur utilisation, bien que ces derniers se soient considérablement amenuisés au cours du temps (Circulaire DGS/SQ 4 n° 98-231). Les résumés des caractéristiques des trois spécialités pharmaceutiques mentionnent qu'une vaccination appropriée (hépatite A et B) des malades recevant régulièrement ou de façon

[1] LFB-biomedicaments - 3, avenue des Tropiques, ZA de Courtaboeuf, 91940 Les Ulis.
[2] CSL Behring France - Tour Cristal, 7,11 Quai André Citroën, 75015 Paris.
[3] Grifols France - 24 rue de Prony, 75017 Paris.

répétée de l'AAT est recommandée. La délivrance de ces médicaments utilisés en ambulatoire s'effectue dans le cadre de la rétrocession hospitalière, la prescription étant réservée à un médecin hospitalier. En raison de la diminution de l'activité anti-élastasique de l'AAT par la fumée de cigarette [59], le tabagisme doit être arrêté avant l'instauration d'un traitement substitutif. La première perfusion doit être administrée sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement du DAAT : c'est pourquoi il est recommandé qu'elle soit réalisée en milieu hospitalier. Les perfusions suivantes peuvent être administrées en ambulatoire par la personne chargée des soins ou, dans certains cas, par le malade. Ces médicaments sont soumis à des tensions d'approvisionnement au niveau national et international du fait de l'origine de leur matière première. Ces difficultés imposent parfois, de manière concertée avec l'ensemble des professionnels de santé concernés, un changement de spécialité pharmaceutique en fonction des disponibilités. La posologie recommandée est de 60 mg/kg de poids, administrée une fois par semaine. L'état clinique du malade (y compris les signes vitaux) doit être surveillé tout au long des premières perfusions, ces dernières pouvant durer environ 30 minutes selon le poids du malade (débit d'administration maximum égal à 4 ml/min). L'utilisation de posologies plus élevées est discutée [257]. Il n'est pas utile de doser la concentration résiduelle en AAT au cours du traitement en l'absence de cible validée : l'idée générale est de dépasser 0,57 g/l [55].

Le traitement substitutif du DAAT est coûteux (plus de 100 000 €/an en France) : il représentait 60 % des coûts médicaux des emphysèmes associés à un DAAT aux États-Unis d'Amérique en 1998 [258]. Selon des études fondées sur des coûts constatés aux Etats-Unis sur la base de l'amélioration de la survie, le traitement substitutif apparait comme coût-efficace [259-262].

Au total, la contrainte de mise en œuvre, le coût, le risque infectieux résiduel et les tensions d'approvisionnent de ces médicaments dérivés du plasma [263] conduisent à limiter les indications aux situations cliniques ayant fait l'objet d'étude.

Recommandation 14. Il est recommandé de débuter un traitement substitutif chez les homozygotes ZZ 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 15. Il est recommandé de ne pas prescrire de traitement substitutif en l'absence d'emphysème.

Recommandation 16. Il est recommandé de ne pas prescrire de traitement substitutif aux hétérozygotes MZ.

Recommandation 17. Il est recommandé que l'indication de traitement substitutif du DAAT soit validée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Dépistage

Le dépistage du DAAT peut relever de plusieurs stratégies ou circonstances différentes :

- Exploration ciblée de personnes ayant un risque augmenté de DAAT, comme une maladie évocatrice ou des antécédents familiaux de DAAT ;
- Dépistage non ciblé en population générale ;
- Découverte fortuite du DAAT lors d'une électrophorèse des protéines sériques : par exemple, une évaluation rétrospective de l'activité d'un hôpital général français a montré que 14 porteurs de DAAT ont été découverts de cette façon dans un groupe de 68 malades présentant une diminution des alpha-1 globulines (dont deux DAAT homozygotes ZZ chez des malades présentant un emphysème) [264].

La proposition de dépistage chez les personnes apparentées à un *propositus* doit se positionner de façon équilibrée avec le risque de la trace d'un résultat d'examen génétique anormal (hétérozygote MZ par exemple) [265, 266]. Le bénéfice d'une détection systématique de la situation des membres de la famille au regard du gène *SERPINA1* n'est pas établi [267].

Arguments

L'objectif du dépistage du DAAT est d'identifier - le plus tôt possible - les personnes qui pourraient tirer bénéfice de conseils, mesures préventives et traitements qui découlent de la mise en évidence du variant Z à l'état homozygote ou hétérozygote [18]. En effet, en l'absence de diagnostic, les personnes peuvent continuer à encourir le risque d'exposition au tabac et à d'autres polluants respiratoires (voire d'autres comportements à risque, comme la consommation d'alcool) [14].

La proposition de dépistage élargi - sans limite d'âge, de sexe ou d'origine ethnique - devant un emphysème pulmonaire ou une BPCO symptomatique repose sur le fait qu'aucune caractéristique démographique ou clinique ne permet d'éliminer la possibilité d'un DAAT

sous-jacent [18, 268-270]. En effet, chez les malades ayant une BPCO, la proportion des homozygotes ZZ est estimée autour de 1,7 ‰ et celle des hétérozygotes MZ autour de 1,3 % [11, 51].

Effets de la prévention du tabagisme

Un ensemble cohérent de données plaide en faveur du diagnostic précoce du DAAT grâce au dépistage. Les arguments reposent essentiellement sur les bénéfices associés à la prévention primaire et secondaire du tabagisme :

- Les personnes avec un DAAT fumeuses ayant une mortalité accrue [98], l'identification du DAAT facilite le succès du sevrage tabagique [188, 210] ;
- Le sevrage tabagique est associé à une diminution significative de la vitesse du déclin du VEMS [271] ;
- Les ex-fumeurs porteurs d'un DAAT ont une espérance de vie plus longue que ceux qui continuent à fumer [272, 273] ;
- Les porteurs d'un DAAT dépistés par des enquêtes familiales ont une espérance de vie normale s'ils n'ont jamais fumé [98, 131] ;
- Le tabagisme est moins fréquent chez les personnes ayant un DAAT identifiées par dépistage néonatal que chez les personnes du même âge de la population générale [95, 152, 274] ;
- L'espérance de vie des homozygotes ZZ dans leur ensemble reste inférieure à celle de la population générale, y compris après ajustement pour le tabagisme ; en revanche, celle des homozygotes ZZ identifiés par dépistage, n'ayant par conséquent jamais fumé, est identique à celle des non-fumeurs de la population générale [275].

Limites

En Suède, le dépistage néonatal n'a pas eu de conséquences psychologiques négatives chez les porteurs de DAAT eux-mêmes, mais un impact négatif a été observé sur leurs mères avec, pour conséquence, une altération des relations mère-enfant [276]. Ces femmes restaient significativement et durablement plus anxieuses que des mères témoins [277].

Recommandation 18. Il est recommandé de rechercher un DAAT chez les malades présentant un emphysème.

Recommandation 19. Il est recommandé de rechercher un DAAT chez les malades présentant une BPCO.

Recommandation 20. Il est proposé de rechercher un DAAT chez les parents, enfants, frères et sœurs d'une personne ayant un DAAT.

Remerciements

Les auteurs remercient monsieur Benoit Bouquillon (Carely, Lille) pour son aide à la coordination et l'établissement des recommandations et le professeur Jean-Jacques Lafitte pour la veille bibliographique.

Déclarations des liens d'intérêt

Jean-François MORNEX : Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CSL Behring, Grifols, GSK, Isis, Ixair Médical, LFB Biomédicaments, Linde Healthcare, MSD, Mundi Pharma, Novartis, Oxyvie, Roche, Vitalaire, Vivisol.

Malika BALDUYCK : LFB Biomédicaments.

Marion BOUCHECAREILH : Association ADAAT Alpha1-France, association Suisse Alpha-1, CSL Behring (France), *European Association for the Study of the* Liver (EASL), Daniel Alagille Award, Région Nouvelle-Aquitaine (France), Grifols, LFB Biomédicaments.

Mallorie KERJOUAN : CSL Behring, Grifols.

Olivier LE ROUZIC : CSL Behring.

Christophe PISON : CSL Behring, LFB Biomédicaments.

Marie-Christine PUJAZON : CSL Behring.

Marie-Capucine WILLEMIN : CSL Behring.

Maeva ZYSMAN : CSL Behring.

Magali DECHOMET : Grifols, LFB Biomédicaments

Bernard MAITRE : LFB Biomédicaments.

Audrey PAYANCÉ : CSL Behring.

Didier REVEL : CSL Behring, Grifols.

Vincent COTTIN : CSL Behring.

Hervé MAL : CSL Behring, Grifols, LFB Biomédicaments.

Antoine CUVELIER, Ralph EPAUD, Laurent PLANTIER, Martine REYNAUD-GAUBERT, Annick TOUTAIN, Bruno TRUMBIC, Olivier BRUN, Marion CAMPANA, François CHABOT, Valérie CHAMOUARD, Jean FAUVE, Barbara GIRERD, Claudine GNAKAMENE, Sandrine LEFRANÇOIS, Jean-Noël LOMBARD, Christine MAYNIÉ-FRANÇOIS, Alexandre MOERMAN, Philippe REIX, Marie-Pierre REVEL, Matthieu SCHUERS, Philippe TERRIOUX, Delphine THERON et Frank WILLERSINN déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. 1963. *COPD*. 2013;10 Suppl 1:3-8.

2. Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M, et al. Serum levels and genotype distribution of alpha1-antitrypsin in the general population. *Thorax*. 2012;67(8):669-74.

3. Balduyck M, Odou MF, Zerimech F, et al. Diagnostic du déficit en alpha-1 antitrypsine : les moyens, les indications et la stratégie diagnostique. *Rev Mal Respir*. 2014;31(8):729-45.

4. Chapuis Cellier C, Narjoz C, Zerimech F, et al. Dépistage du déficit en alpha1-antitrypsine sur sang capillaire recueilli sur papier-filtre : bilan des 20 premiers mois. *Rev Mal Respir*. 2020;37(8):633-43.

5. Cuvelier A, Mornex JF. Le déficit en alpha-1 antitrypsine : avancées des connaissances et questions restantes. *Rev Mal Respir*. 2014;31(4):295-9.

6. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1443-55.

7. Cazzola M, Stolz D, Rogliani P, et al. alpha1-Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):190073.

8. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:16.

9. Blanco I, Bueno P, Diego I, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:561-9.

10. Martinez-González C, Blanco I, Diego I, et al. Estimated Prevalence and Number of PiMZ Genotypes of Alpha-1 Antitrypsin in Seventy-Four Countries Worldwide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2617-30.

11. Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, et al. The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2001441.

12. Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, et al. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest*. 2005;128(4):1989-94.

13. Piras B, Ferrarotti I, Lara B, et al. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2013;42(1):54-64.

14. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818-900.

15. Miravitlles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700610.

16. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2012;19(2):109-16.

17. Casas F, Blanco I, Martinez MT, et al. Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic pulmonary obstructive disease: an update. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(4):185-92.

18. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;3(3):668-82.

19. Attaway A, Majumdar U, Sandhaus RA, et al. An analysis of the degree of concordance among international guidelines regarding alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2089-101.

20. Haute Autorité de Santé. Recommandations pour la pratique clinique (RPC). Méthode d'élaboration de recommandations de bonne pratique. Saint-Denis: HAS; 2020 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_431294/fr/recommandations-pour-la-pratique-clinique-rpc.

21. Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la Pratique Clinique : Prise en charge de la BPCO. *Rev Mal Respir*. 2010;27(5):522-48.

22. Zysman M, Chabot F, Devillier P, et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Propositions de la Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir*. 2016;33(10):911-36.

23. Jouneau S, Dres M, Guerder A, et al. Prise en charge des exacerbations de la bronchopneumopathie chroniqueobstructive (BPCO). Recommandations de la Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir*. 2017;34(4):282-322.

24. Association Française pour l'Étude du Foie. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie 2020 [Available from: https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf.

25. Crystal RG. Alpha 1-antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. Genetic basis and strategies for therapy. *J Clin Invest*. 1990;85(5):1343-52.

26. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434-43.

27. Luisetti M, Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004;59(2):164-9.

28. Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, et al. The alpha 1-antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. *Chest*. 1989;95(1):196-208.

29. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency--a model for conformational diseases. *N Engl J Med*. 2002;346(1):45-53.

30. Lomas DA. The selective advantage of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1072-7.

31. Hidvegi T, Mirnics K, Hale P, et al. Regulator of G Signaling 16 is a marker for the distinct endoplasmic reticulum stress state associated with aggregated mutant alpha1-antitrypsin Z in the classical form of alpha1-antitrypsin deficiency. *J Biol Chem*. 2007;282(38):27769-80.

32. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*. 2011;334(6059):1081-6.

33. Lomas DA, Parfrey H. Alpha1-antitrypsin deficiency. 4: Molecular pathophysiology. *Thorax*. 2004;59(6):529-35.

34. Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR, et al. alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. *Am J Pathol*. 2006;169(4):1155-66.

35. Kalsheker NA. alpha1-Antitrypsin deficiency: best clinical practice. *J Clin Pathol*. 2009;62(10):865-9.

36. Bergin DA, Reeves EP, Meleady P, et al. alpha-1 Antitrypsin regulates human neutrophil chemotaxis induced by soluble immune complexes and IL-8. *J Clin Invest*. 2010;120(12):4236-50.

37. Jonigk D, Al-Omari M, Maegel L, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of alpha1-antitrypsin without inhibition of elastase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(37):15007-12.

38. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9991):360-8.

39. Gadek JE, Fulmer JD, Gelfand JA, et al. Danazol-induced augmentation of serum alpha 1-antitrypsin levels in individuals with marked deficiency of this antiprotease. *J Clin Invest*. 1980;66(1):82-7.

40. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha1-antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand*. 1978;204(5):345-51.

41. Wood AM, Needham M, Simmonds MJ, et al. Phenotypic differences in alpha 1 antitrypsin-deficient sibling pairs may relate to genetic variation. *COPD*. 2008;5(6):353-9.

42. Silverman EK, Pierce JA, Province MA, et al. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med*. 1989;111(12):982-91.

43. Hobbs BD, Cho MH. Why is Disease Penetration So Variable? Role of Genetic Modifiers of Lung Function in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020;7(3):214-23.

44. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, et al. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J*. 2006;27(1):77-84.

45. de Serres FJ, Blanco I. Prevalence of alpha1-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(5):277-95.

46. Blanco I, Bueno P, Diego I, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:561-9.

47. Blanco I, Bueno P, Diego I, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*SZ genotype: estimated prevalence and number of SZ subjects worldwide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1683-94.

48. Sveger T. alpha 1-antitrypsin deficiency in early childhood. *Pediatrics*. 1978;62(1):22-5.

49. Laurell CB, Sveger T. Mass screening of newborn Swedish infants for alpha antitrypsin deficiency. *Am J Hum Genet*. 1975;27(2):213-7.

50. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in southern Europe: France, Italy, Portugal and Spain. *Clin Genet*. 2003;63(6):490-509.

51. Blanco I, Diego I, Bueno P, et al. Prevalence of α(1)-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2020;29(157):200014.

52. Miravitlles M, Herr C, Ferrarotti I, et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur Respir J*. 2010;35(5):960-8.

53. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med*. 1988;84(6A):13-31.

54. Gadek JE, Klein HG, Holland PV, et al. Replacement therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency. Reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PiZ subjects. *J Clin Invest*. 1981;68(5):1158-65.

55. Franciosi AN, Fraughen D, Carroll TP, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: clarifying the role of the putative protective threshold. *Eur Respir J*. 2021:2101410.

56. Greene DN, Elliott-Jelf MC, Straseski JA, et al. Facilitating the laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(2):184-91.

57. Zerimech F, Hennache G, Bellon F, et al. Evaluation of a new Sebia isoelectrofocusing kit for alpha 1-antitrypsin phenotyping with the Hydrasys System. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(2):260-3.

58. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*. 2004;59(3):259-64.

59. Taggart C, Cervantes-Laurean D, Kim G, et al. Oxidation of either methionine 351 or methionine 358 in alpha 1-antitrypsin causes loss of anti-neutrophil elastase activity. *J Biol Chem*. 2000;275(35):27258-65.

60. Haute Autorité de Santé. Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (hors diagnostic prénatal). 2013 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1360718/fr/regles-de-bonnes-pratiques-en-genetique-constitutionnelle-a-des-fins-medicales-hors-diagnostic-prenatal.

61. Ottaviani S, Barzon V, Buxens A, et al. Molecular diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: A new method based on Luminex technology. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(7):e23279.

62. Joly P, Francina A, Lacan P, et al. Place de l'analyse génotypique en complément du phénotype et du dosage de l'α-1 antitrypsine sérique *Ann Biol Clin (Paris)*. 2011;69(5):571-6.

63. Snyder MR, Katzmann JA, Butz ML, et al. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: An algorithm of quantification, genotyping, and phenotyping. *Clin Chem*. 2006;52(12):2236-42.

64. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):246-59.

65. Mattman A, Gilfix BM, Chen SX, et al. Alpha-1-antitrypsin molecular testing in Canada: A seven year, multi-centre comparison. *Clin Biochem*. 2020;81:27-33.

66. Balderacchi AM, Barzon V, Ottaviani S, et al. Comparison of different algorithms in laboratory diagnosis of Alpha1-antitrypsin deficiency. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(8):1384-91.

67. Wencker M, Marx A, Konietzko N, et al. Screening for alpha1-Pi deficiency in patients with lung diseases. *Eur Respir J*. 2002;20(2):319-24.

68. Costa X, Jardi R, Rodriguez F, et al. Simple method for alpha1-antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur Respir J*. 2000;15(6):1111-5.

69. Greulich T, Nell C, Herr C, et al. Results from a large targeted screening program for alpha-1-antitrypsin deficiency: 2003 - 2015. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):75.

70. Celli BR, Agustí A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res*. 2018;4(1):00132-2017.

71. Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1257-66.

72. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1248-56.

73. Garudadri S, Woodruff PG. Targeting Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes, Endotypes, and Biomarkers. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(Supplement_4):S234-S8.

74. Holme J, Stockley RA. Radiologic and clinical features of COPD patients with discordant pulmonary physiology: lessons from alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2007;132(3):909-15.

75. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, et al. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(11):1172-8.

76. Clark KD, Wardrobe-Wong N, Elliott JJ, et al. Patterns of lung disease in a "normal" smoking population: are emphysema and airflow obstruction found together? *Chest*. 2001;120(3):743-7.

77. Dou S, Zheng C, Cui L, et al. High prevalence of bronchiectasis in emphysema-predominant COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2041-7.

78. Stringer WW, Porszasz J, Bhatt SP, et al. Physiologic Insights from the COPD Genetic Epidemiology Study. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(3):256-66.

79. Eden E, Hammel J, Rouhani FN, et al. Asthma features in severe alpha1-antitrypsin deficiency: experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest*. 2003;123(3):765-71.

80. Kelly E, Greene CM, Carroll TP, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2010;104(6):763-72.

81. Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest*. 1983;77(1):14-27.

82. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 1985;1(8421):152-4.

83. Rawlings W, Jr., Kreiss P, Levy D, et al. Clinical, epidemiologic, and pulmonary function studies in alpha,-antitrypsin-deficient subjects of Pi Z type. *Am Rev Respir Dis*. 1976;114(5):945-53.

84. Brantly ML, Paul LD, Miller BH, et al. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(2):327-36.

85. Mostafavi B, Diaz S, Piitulainen E, et al. Lung function and CT lung densitometry in 37- to 39-year-old individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3689-98.

86. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest*. 1997;111(2):394-403.

87. Piitulainen E, Sveger T. Effect of environmental and clinical factors on lung function and respiratory symptoms in adolescents with alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr*. 1998;87(11):1120-4.

88. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, et al. Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe alpha-1-antitrypysin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):68-74.

89. Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax*. 2004;59(5):441-5.

90. Tanash HA, Nystedt-Duzakin M, Montero LC, et al. The Swedish alpha1-Antitrypsin Screening Study: Health Status and Lung and Liver Function at Age 34. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(6):807-12.

91. Bernspang E, Sveger T, Piitulainen E. Respiratory symptoms and lung function in 30-year-old individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2007;101(9):1971-6.

92. Thabut G, Mornex JF, Cuvelier A, et al. Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte française de patients emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrypsine. *Rev Mal Respir*. 2008;25(9):1115-22.

93. Miravitlles M, Vila S, Jardi R, et al. Emphysema due to alpha-antitrypsin deficiency: familial study of the YBARCELONA variant. *Chest*. 2003;124(1):404-6.

94. Stoller JK, Smith P, Yang P, et al. Physical and social impact of alpha 1-antitrypsin deficiency: results of a survey. *Cleve Clin J Med*. 1994;61(6):461-7.

95. Wall M, Moe E, Eisenberg J, et al. Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr*. 1990;116(2):248-51.

96. Sveger T, Thelin T. Four-year-old children with alpha 1-antitrypsin deficiency. Clinical follow-up and parental attitudes towards neonatal screening. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70(2):171-7.

97. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 1997;52(3):244-8.

98. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, et al. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir Res*. 2010;11:44.

99. Janson C, Malinovschi A, Amaral AFS, et al. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies. *European Respiratory Journal*. 2019;54(3):1900561.

100. Piitulainen E, Montero LC, Nystedt-Duzakin M, et al. Lung Function and CT Densitometry in Subjects with alpha-1-Antitrypsin Deficiency and Healthy Controls at 35 Years of Age. *COPD*. 2015;12(2):162-7.

101. Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM, et al. Rate of progression of lung function impairment in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1338-44.

102. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, et al. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2006;61(6):485-90.

103. Ward H, Turner AM, Stockley RA. Spirometric and gas transfer discordance in a alpha1 -antitrypsin deficiency. patient characteristics and progression. *Chest*. 2014;145(6):1316-24.

104. Fuchs SI, Schwerk N, Pittschieler K, et al. Lung clearance index for monitoring early lung disease in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2016;116:93-9.

105. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015;277(1):192-205.

106. Crossley D, Renton M, Khan M, et al. CT densitometry in emphysema: a systematic review of its clinical utility. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:547-63.

107. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1215-21.

108. Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2000;117(2):415-9.

109. Eden E, Choate R, Barker A, et al. The Clinical Features of Bronchiectasis Associated with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, Common Variable Immunodeficiency and Primary Ciliary Dyskinesia--Results from the U.S. Bronchiectasis Research Registry. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(2):145-53.

110. De Smet S, Dierick J, Steyaert S, et al. Alfa-1-antitrypsin deficiency: a predisposing factor leading to invasive infections? . *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(2):130-4.

111. Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, et al. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir Res*. 2009;10:75.

112. Park J, Hobbs BD, Crapo JD, et al. Subtyping COPD by Using Visual and Quantitative CT Imaging Features. *Chest*. 2020;157(1):47-60.

113. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J*. 1991;4(2):141-6.

114. Kinsella M, Muller NL, Abboud RT, et al. Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests. *Chest*. 1990;97(2):315-21.

115. Dowson LJ, Guest PJ, Hill SL, et al. High-resolution computed tomography scanning in alpha1-antitrypsin deficiency: relationship to lung function and health status. *Eur Respir J*. 2001;17(6):1097-104.

116. Crossley D, Stockley J, Bolton CE, et al. Relationship of CT densitometry to lung physiological parameters and health status in alpha-1 antitrypsin deficiency: initial report of a centralised database of the NIHR rare diseases translational research collaborative. *BMJ Open*. 2020;10(6):e036045.

117. Dawkins P, Wood A, Nightingale P, et al. Mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency in the United Kingdom. *Respir Med*. 2009;103(10):1540-7.

118. Green CE, Parr DG, Edgar RG, et al. Lung density associates with survival in alpha 1 antitrypsin deficient patients. *Respir Med*. 2016;112:81-7.

119. Stolk J, Cooper BG, Stoel B, et al. Retinoid treatment of Emphysema in Patients on the Alpha-1 International Registry. The REPAIR study: study design, methodology and quality control of study assessments. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4(6):319-32.

120. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 1):1805-9.

121. Stolk J, Putter H, Bakker EM, et al. Progression parameters for emphysema: a clinical investigation. *Respir Med*. 2007;101(9):1924-30.

122. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, et al. Predictors of mortality in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2003;58(12):1020-6.

123. Stockley RA, Edgar RG, Pillai A, et al. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1745-56.

124. Crystal RG. Augmentation treatment for alpha1 antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2015;386(9991):318-20.

125. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, et al. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res*. 2010;11:136.

126. Mayer AS, Stoller JK, Bucher Bartelson B, et al. Occupational exposure risks in individuals with PI*Z alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):553-8.

127. Demeo DL, Sandhaus RA, Barker AF, et al. Determinants of airflow obstruction in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2007;62(9):806-13.

128. Castaldi PJ, DeMeo DL, Kent DM, et al. Development of predictive models for airflow obstruction in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Epidemiol*. 2009;170(8):1005-13.

129. Elzouki AN, Eriksson S. Risk of hepatobiliary disease in adults with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ): is chronic viral hepatitis B or C an additional risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(10):989-94.

130. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, et al. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 2008;63(12):1091-5.

131. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax*. 1994;49(7):695-8.

132. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 1998;53(11):939-43.

133. Senn O, Russi EW, Imboden M, et al. alpha1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants. *Eur Respir J*. 2005;26(5):909-17.

134. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency type PiZ. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(6 Pt 1):1922-5.

135. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J*. 1999;13(2):247-51.

136. Silverman EK, Province MA, Campbell EJ, et al. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: residual family resemblance beyond the effect of the Pi locus. *Hum Hered*. 1990;40(6):340-55.

137. Silverman EK, Province MA, Rao DC, et al. A family study of the variability of pulmonary function in alpha 1-antitrypsin deficiency. Quantitative phenotypes. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(5):1015-21.

138. Carroll TP, O'Connor CA, Floyd O, et al. The prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in Ireland. *Respir Res*. 2011;12:91.

139. Kaczor MP, Sanak M, Libura-Twardowska M, et al. The prevalence of alpha(1)-antitrypsin deficiency in a representative population sample from Poland. *Respir Med*. 2007;101(12):2520-5.

140. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. 1976;294(24):1316-21.

141. Mostafavi B, Piitulainen E, Tanash HA. Survival in the Swedish cohort with alpha-1-antitrypsin deficiency, up to the age of 43-45 years. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:525-30.

142. O'Brien ML, Buist NR, Murphey WH. Neonatal screening for alpha1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr*. 1978;92(6):1006-10.

143. World Health Organization. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(5):397-415.

144. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):49-59.

145. Piitulainen E, Tanash HA. The Clinical Profile of Subjects Included in the Swedish National Register on Individuals with Severe Alpha 1-Antitrypsin deficiency. *COPD*. 2015;12 Suppl 1:36-41.

146. Tanash HA, Ekstrom M, Wagner P, et al. Cause-specific mortality in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency in comparison with the general population in Sweden. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1663-9.

147. Stockley RA. Antitrypsin Deficiency Assessment and Programme for Treatment (ADAPT): The United Kingdom Registry. *COPD*. 2015;12 Suppl 1:63-8.

148. Thabut G. Cohorte nationale de patients emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrypsine *Rev Mal Respir*. 2005;22(6 Pt 1):1053-7.

149. Miravitlles M, Chorostowska-Wynimko J, Ferrarotti I, et al. The European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO): a new ERS Clinical Research Collaboration to promote research in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2019;53(2):1900138.

150. Sveger T, Piitulainen E, Arborelius M, Jr. Lung function in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr*. 1994;83(11):1170-3.

151. Piitulainen E, Carlson J, Ohlsson K, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency in 26-year-old subjects: lung, liver, and protease/protease inhibitor studies. *Chest*. 2005;128(4):2076-81.

152. Piitulainen E, Mostafavi B, Tanash HA. Health status and lung function in the Swedish alpha 1-antitrypsin deficient cohort, identified by neonatal screening, at the age of 37-40 years. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:495-500.

153. Piitulainen E, Sveger T. Respiratory symptoms and lung function in young adults with severe alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 2002;57(8):705-8.

154. Bernspang E, Wollmer P, Sveger T, et al. Lung function in 30-year-old alpha-1-antitrypsin-deficient individuals. *Respir Med*. 2009;103(6):861-5.

155. Thabut G, Gauvain C, Mornex J, et al. Déclin du VEMS des emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrysine. *Rev Mal Respir*. 2016;33:A18.

156. Wu MC, Eriksson S. Lung function, smoking and survival in severe alpha 1-antitrypsin deficiency, PiZZ. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(12):1157-65.

157. Ruiz M, Lacaille F, Berthiller J, et al. Liver disease related to alpha1-antitrypsin deficiency in French children: The DEFI-ALPHA cohort. *Liver Int*. 2019;39(6):1136-46.

158. Teckman J, Rosenthal P, Hawthorne K, et al. Longitudinal Outcomes in Young Patients with Alpha-1-Antitrypsin Deficiency with Native Liver Reveal that Neonatal Cholestasis is a Poor Predictor of Future Portal Hypertension. *J Pediatr*. 2020;227:81-6.e4.

159. Couchonnal E, Jacquemin E, Lachaux A, et al. Long-term results of pediatric liver transplantation for autoimmune liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020:101537.

160. Clark VC, Marek G, Liu C, et al. Clinical and histologic features of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency in a non-cirrhotic cohort. *J Hepatol*. 2018;69(6):1357-64.

161. Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, et al. Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):877-85.

162. Dawwas MF, Davies SE, Griffiths WJ, et al. Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):502-8.

163. Morer L, Choudat L, Dauriat G, et al. Liver Involvement in Patients With PiZZ-Emphysema, Candidates for Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(5):1389-95.

164. Guillaud O, Dumortier J, Traclet J, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan(®)) in patients with A1AT deficiency. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019;43(1):77-81.

165. Clark VC, Dhanasekaran R, Brantly M, et al. Liver test results do not identify liver disease in adults with α(1)-antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(11):1278-83.

166. Abbas SH, Pickett E, Lomas DA, et al. Non-invasive testing for liver pathology in alpha-1 antitrypsin deficiency. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000820.

167. Mostafavi B, Diaz S, Tanash HA, et al. Liver function in alpha-1-antitrypsin deficient individuals at 37 to 40 years of age. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(12):e6180.

168. Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha 1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. 1986;314(12):736-9.

169. Blanco I, Lipsker D, Lara B, et al. Neutrophilic panniculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: an update. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):753-62.

170. Sun BB, Maranville JC, Peters JE, et al. Genomic atlas of the human plasma proteome. *Nature*. 2018;558(7708):73-9.

171. Bonatti F, Reina M, Neri TM, et al. Genetic Susceptibility to ANCA-Associated Vasculitis: State of the Art. *Frontiers in immunology*. 2014;5:577.

172. Merkel PA, Xie G, Monach PA, et al. Identification of Functional and Expression Polymorphisms Associated With Risk for Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(5):1054-66.

173. Riis J, Nordestgaard BG, Afzal S. α(1) -Antitrypsin Z allele and risk of venous thromboembolism in the general population. *J Thromb Haemost*. 2022;20(1):115-25.

174. Greulich T, Nell C, Hohmann D, et al. The prevalence of diagnosed alpha1-antitrypsin deficiency and its comorbidities: results from a large population-based database. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600154.

175. Turhan Caglar FN, Ksanski V, Polat V, et al. The Association Between α(1)-Antitrypsin and Coronary Artery Ectasia. *Angiology*. 2016;67(10):927-31.

176. Schievink WI, Prakash UB, Piepgras DG, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency in intracranial aneurysms and cervical artery dissection. *Lancet*. 1994;343(8895):452-3.

177. Qiao D, Ameli A, Prokopenko D, et al. Whole exome sequencing analysis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mol Genet*. 2018;27(21):3801-12.

178. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, et al. Clinical features of individuals with PI*SZ phenotype of alpha 1-antitrypsin deficiency. alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(6 Pt 1):1718-25.

179. Gupta N, Gaudreault N, Theriault S, et al. Granularity of SERPINA1 alleles by DNA sequencing in CanCOLD. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2000958.

180. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, et al. Clarifying the Risk of Lung Disease in SZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):73-82.

181. Ortega VE, Li X, O'Neal WK, et al. The Effects of Rare SERPINA1 Variants on Lung Function and Emphysema in SPIROMICS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(5):540-54.

182. Lara B, Miravitlles M. Spanish Registry of Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency; Comparison of the Characteristics of PISZ and PIZZ Individuals. *COPD*. 2015;12 Suppl 1:27-31.

183. Choate R, Mannino DM, Holm KE, et al. Comparing Patients with ZZ Versus SZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Findings from AlphaNet's Disease Management Program. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018;6(1):29-39.

184. Green CE, Vayalapra S, Hampson JA, et al. PiSZ alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD): pulmonary phenotype and prognosis relative to PiZZ AATD and PiMM COPD. *Thorax*. 2015;70(10):939-45.

185. McElvaney GN, Sandhaus RA, Miravitlles M, et al. Clinical considerations in individuals with α(1)-antitrypsin PI*SZ genotype. *Eur Respir J*. 2020;55(6):1902410.

186. Franciosi AN, Carroll TP, McElvaney NG. SZ alpha-1 antitrypsin deficiency and pulmonary disease: more like MZ, not like ZZ. *Thorax*. 2021;76(3):298-301.

187. Sorheim IC, Bakke P, Gulsvik A, et al. alpha(1)-Antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow obstruction in two large cohorts. *Chest*. 2010;138(5):1125-32.

188. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(4):419-27.

189. Li X, Ortega VE, Ampleford EJ, et al. Genome-wide association study of lung function and clinical implication in heavy smokers. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):134.

190. Foreman MG, Wilson C, DeMeo DL, et al. Alpha-1 Antitrypsin PiMZ Genotype Is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Two Racial Groups. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(8):1280-7.

191. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, et al. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: A longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med*. 2002;136(4):270-9.

192. Hersh CP, Dahl M, Ly NP, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(10):843-9.

193. Ghosh AJ, Hobbs BD, Moll M, et al. Alpha-1 Antitrypsin MZ Heterozygosity is an Endotype of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(3):313-23.

194. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, et al. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):469-73.

195. Thun GA, Ferrarotti I, Imboden M, et al. SERPINA1 PiZ and PiS heterozygotes and lung function decline in the SAPALDIA cohort. *PLoS One*. 2012;7(8):e42728.

196. Silverman EK, Province MA, Campbell EJ, et al. Family study of alpha 1-antitrypsin deficiency: effects of cigarette smoking, measured genotype, and their interaction on pulmonary function and biochemical traits. *Genet Epidemiol*. 1992;9(5):317-31.

197. Schneider CV, Hamesch K, Gross A, et al. Liver Phenotypes of European Adults Heterozygous or Homozygous for Pi∗Z Variant of AAT (Pi∗MZ vs Pi∗ZZ genotype) and Noncarriers. *Gastroenterology*. 2020;159(2):534-48.e11.

198. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009;302(10):1076-83.

199. Strnad P, Buch S, Hamesch K, et al. Heterozygous carriage of the alpha1-antitrypsin Pi*Z variant increases the risk to develop liver cirrhosis. *Gut*. 2019;68(6):1099-107.

200. Schwantes-An TH, Darlay R, Mathurin P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis on alcohol-related liver cirrhosis identifies novel genetic risk factors. *Hepatology*. 2021;73(5):1920-31.

201. Mandorfer M, Bucsics T, Hutya V, et al. Liver disease in adults with α1-antitrypsin deficiency. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(5):710-8.

202. Zhou H, Ortiz-Pallardó ME, Ko Y, et al. Is heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency type PIZ a risk factor for primary liver carcinoma? *Cancer*. 2000;88(12):2668-76.

203. Mihalache F, Höblinger A, Grünhage F, et al. Heterozygosity for the alpha1-antitrypsin Z allele may confer genetic risk of cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(3):389-94.

204. Aiello M, Fantin A, Longo C, et al. Clinical manifestations in patients with PI*MM(Malton) genotypes. A matter still unsolved in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respirol Case Rep*. 2020;8(3):e00528.

205. Joly P, Guillaud O, Hervieu V, et al. Clinical heterogeneity and potential high pathogenicity of the Mmalton Alpha 1 antitrypsin allele at the homozygous, compound heterozygous and heterozygous states. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:130.

206. Ferrarotti I, Carroll TP, Ottaviani S, et al. Identification and characterisation of eight novel SERPINA1 Null mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:172.

207. Renoux C, Odou MF, Tosato G, et al. Description of 22 new alpha-1 antitrypsin genetic variants. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):161.

208. Haute Autorité de Santé. Réunion de concertation pluridisciplinaire 2017 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806878/fr/reunion-de-concertation-pluridisciplinaire.

209. Mornex JF. Le déficit en alpha-1 antitrypsine 50 ans parès sa découverte. *Bull Acad Natl Med*. 2014;198(4-5):757-66.

210. Carpenter MJ, Strange C, Jones Y, et al. Does genetic testing result in behavioral health change? Changes in smoking behavior following testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Behav Med*. 2007;33(1):22-8.

211. Wood AM, Harrison RM, Semple S, et al. Outdoor air pollution is associated with rapid decline of lung function in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Occup Environ Med*. 2010;67(8):556-61.

212. Paulin LM, Smith BM, Koch A, et al. Occupational Exposures and Computed Tomographic Imaging Characteristics in the SPIROMICS Cohort. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(12):1411-9.

213. Mehta AJ, Thun GA, Imboden M, et al. Interactions between SERPINA1 PiMZ genotype, occupational exposure and lung function decline. *Occup Environ Med*. 2014;71(4):234-40.

214. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis n°76. A propos de l'obligation d'iformation génétique familiale en cas de nécessité médicale 2003 [Available from: https://www.ccne-ethique.fr/fr/publications/propos-de-lobligation-dinformation-genetique-familiale-en-cas-de-necessite-medicale.

215. Tonelli AR, Brantly ML. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: advances and controversies. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4(5):289-312.

216. Flenley DC. Diagnosis and follow-up of emphysema. *Eur Respir J Suppl*. 1990;9:5s-8s.

217. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1468-72.

218. Needham M, Stockley RA. Exacerbations in {alpha}1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2005;25(6):992-1000.

219. Seersholm N, Dirksen A, Kok-Jensen A. Airways obstruction and two year survival in patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 1994;7(11):1985-7.

220. Seersholm N, Kok-Jensen A. Survival in relation to lung function and smoking cessation in patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(2 Pt 1):369-73.

221. Stoller JK, Tomashefski J, Jr., Crystal RG, et al. Mortality in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest*. 2005;127(4):1196-204.

222. Corda L, Bertella E, La Piana GE, et al. Inhaled corticosteroids as additional treatment in alpha-1-antitrypsin-deficiency-related COPD. *Respiration*. 2008;76(1):61-8.

223. Edgar RG, Patel M, Bayliss S, et al. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1295-308.

224. Dauriat G, Mal H, Jebrak G, et al. Functional results of unilateral lung volume reduction surgery in alpha1-antitrypsin deficient patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(2):201-6.

225. Tuohy MM, Remund KF, Hilfiker R, et al. Endobronchial valve deployment in severe α-1 antitrypsin deficiency emphysema: a case series. *Clin Respir J*. 2013;7(1):45-52.

226. Perotin JM, Leroy S, Marquette CH, et al. Endobronchial coil treatment in severe emphysema patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3645-9.

227. Hillerdal G, Mindus S. One- to four-year follow-up of endobronchial lung volume reduction in alpha-1-antitrypsin deficiency patients: a case series. *Respiration*. 2014;88(4):320-8.

228. Trulock EP, 3rd. Lung Transplantation for COPD. *Chest*. 1998;113(4 Suppl):269S-76S.

229. Falque L, Gheerbrant H, Saint-Raymond C, et al. Sélection des candidats à la transplantation pulmonaire en France en 2019. *Rev Mal Respir*. 2019;36(4):508-18.

230. Thabut G, Mornex JF, Pison C, et al. Performance of the BODE index in patients with alpha1-antitrypsin deficiency-related COPD. *Eur Respir J*. 2014;44(1):78-86.

231. Hayes D, Jr., Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric lung and heart-lung transplantation report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1015-27.

232. Tanash HA, Riise GC, Hansson L, et al. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe alpha1-anti-trypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(12):1342-7.

233. Stone HM, Edgar RG, Thompson RD, et al. Lung Transplantation in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. *COPD*. 2016;13(2):146-52.

234. Banga A, Gildea T, Rajeswaran J, et al. The natural history of lung function after lung transplantation for alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):274-81.

235. Gulack BC, Mulvihill MS, Ganapathi AM, et al. Survival after lung transplantation in recipients with alpha-1-antitrypsin deficiency compared to other forms of chronic obstructive pulmonary disease: a national cohort study. *Transpl Int*. 2018;31(1):45-55.

236. de Perrot M, Chaparro C, McRae K, et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(5):1493-501.

237. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1156-63.

238. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2059-73.

239. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*. 1987;316(17):1055-62.

240. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1345-53.

241. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):51-60.

242. Seersholm N, Wencker M, Banik N, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2260-3.

243. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest*. 2003;123(5):1425-34.

244. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, et al. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest*. 2001;119(3):737-44.

245. Tonelli AR, Rouhani F, Li N, et al. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:443-52.

246. Barros-Tizon JC, Torres ML, Blanco I, et al. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(2):67-78.

247. Gotzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7):CD007851.

248. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, et al. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD*. 2009;6(3):177-84.

249. Rahaghi FF, Monk R, Ramakrishnan V, et al. Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy Improves Survival in Severely Deficient Patients with Predicted FEV1 Between 10% and 60%: A Retrospective Analysis of the NHLBI Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:3193-9.

250. Ellis P, Holm K, Choate R, et al. Comparison of outcomes in augmentation naïve and augmented patients with alpha-1 antitrypsin deficiency related lung disease. *Eur Respir J*. 2019;54(suppl 63):PA3383.

251. Smith DJ, Ellis PR, Turner AM. Exacerbations of Lung Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2021;8(1):162-76.

252. McElvaney OJ, Carroll TP, Franciosi AN, et al. Consequences of Abrupt Cessation of Alpha(1)-Antitrypsin Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1478-80.

253. Gotzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD007851.

254. Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha(1)-antitrypsin, Respitin. *Chest*. 2002;122(1):66-74.

255. Stocks JM, Brantly M, Pollock D, et al. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD*. 2006;3(1):17-23.

256. Campos MA, Kueppers F, Stocks JM, et al. Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1 antitrypsin deficiency: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study (SPARK). *COPD*. 2013;10(6):687-95.

257. Campos MA, Geraghty P, Holt G, et al. The Biological Effects of Double-Dose Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy. A Pilot Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):318-26.

258. Mullins CD, Wang J, Stoller JK. Major components of the direct medical costs of alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2003;124(3):826-31.

259. Hay JW, Robin ED. Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Public Health*. 1991;81(4):427-33.

260. Alkins SA, O'Malley P. Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency? A critical review and cost-effectiveness analysis. *Chest*. 2000;117(3):875-80.

261. Sclar DA, Evans MA, Robison LM, et al. alpha1-Proteinase inhibitor (human) in the treatment of hereditary emphysema secondary to alpha1-antitrypsin deficiency: number and costs of years of life gained. *Clin Drug Investig*. 2012;32(5):353-60.

262. Gildea TR, Shermock KM, Singer ME, et al. Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1387-92.

263. Strengers PF, Klein HG. Plasma is a strategic resource. *Transfusion*. 2016;56(12):3133-7.

264. Kherouf H, De Faverges G, Dumont P, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency in a French General Hospital: fortuitous detection rather than efficient screening. *Adv Respir Med*. 2018;86(4):179–82.

265. May T. Sociogenetic Risks - Ancestry DNA Testing, Third-Party Identity, and Protection of Privacy. *N Engl J Med*. 2018;379(5):410-2.

266. Vassy JL, Christensen KD, Schonman EF, et al. The Impact of Whole-Genome Sequencing on the Primary Care and Outcomes of Healthy Adult Patients: A Pilot Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(3):159-69.

267. Chorostwska-Wynimko J, Jezela-Stanek A. Genetic counseling In: Strnad P, Brantly ML, Bals R, editors. α_1–Antitrypsin Deficiency. Sheffield: European Respiratory Society; 2019. p. 143-9.

268. Aboussouan LS, Stoller JK. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: a review. *Respir Med*. 2009;103(3):335-41.

269. Stoller JK, Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2013;10 Suppl 1:26-34.

270. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*. 2002;122(5):1818-29.

271. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272(19):1497-505.

272. Hutchison DC. Epidemiology of alpha 1-protease inhibitor deficiency. *Eur Respir J Suppl*. 1990;9:29s-34s.

273. Evald T, Dirksen A, Keittelmann S, et al. Decline in pulmonary function in patients with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lung*. 1990;168 Suppl:579-85.

274. Thelin T, Sveger T, McNeil TF. Primary prevention in a high-risk group: smoking habits in adolescents with homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency (ATD). *Acta Paediatr*. 1996;85(10):1207-12.

275. Tanash HA, Ekstrom M, Ronmark E, et al. Survival in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison to a general population with known smoking habits. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700198.

276. McNeil TF, Sveger T, Thelin T. Psychosocial effects of screening for somatic risk: the Swedish alpha 1 antitrypsin experience. *Thorax*. 1988;43(7):505-7.

277. Sveger T, Thelin T, McNeil TF. Neonatal alpha1-antitrypsin screening: parents' views and reactions 20 years after the identification of the deficiency state. *Acta Paediatr*. 1999;88(3):315-8.

Tableaux

Tableau 1. Concentration sérique de l'AAT selon le phénotype (d'après Balduyck, et al. [3])

	Phénotype					
Concentration	PiM	PiMS	PiMZ	PiS	PiSZ	PiZ
µmol/l	17 - 39	15 - 35	10 - 27	12 - 25	8 - 15	2 - 6
g/l	0,9 - 2,0	0,8 - 1,8	0,5 - 1,4	0,6 - 1,3	0,4 - 0,8	0,1 - 0,3

Légende des figures

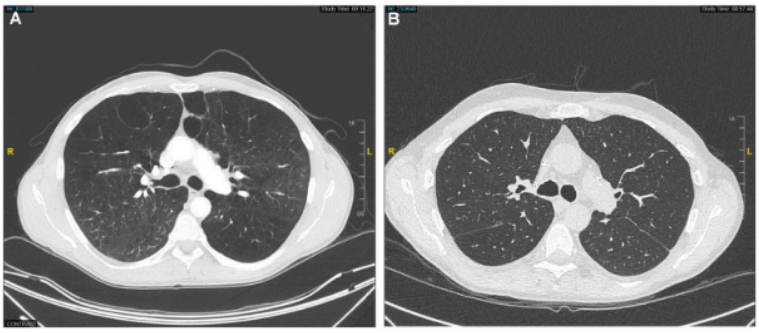


Figure 1. Scanners thoraciques sans injection de produit de contraste. A : pré-greffe ; B : six mois après greffe bipulmonaire chez un homme de 50 ans présentant un emphysème sévère (VEMS 23 % de la théorique, VEMS/CV 24 %, KCO 29 % de la théorique) et un DAAT ZZ. L'importance de l'emphysème est appréciée par le pourcentage de voxel dont la densité est inférieure à -950 HU ou %LAA (*low attenuation area*). Figure 1A : %LAA = 31 ; Figure 1B %LAA = 0,2.

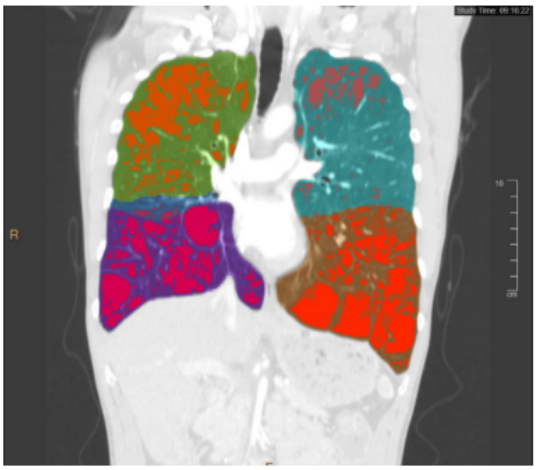


Figure 2. Coupe frontale du scanner de la Figure 1A, les lobes supérieurs et inférieurs sont colorés différemment, les voxels dont la densité est < -950HU sont colorés en rouge (lobe supérieur droit : 30 % LAA ; lobe inférieur droit : 23 % LAA ; lobe supérieur gauche : 20 % LAA ; lobe inférieur gauche : 46 % LAA).

1 Annexes

Annexe 1. Détail des cotations de vote.

Recommandations	Nombre de votants	Nombre de votants [5-9]	% votants [5-9]	**Statuts** validation = 90% des votes entre [5-9]
Reco 1	11	11	100%	Validé
Reco 2	11	11	100%	Validé
Reco 3	8	8	100%	Validé
Reco 4	9	9	100%	Validé
Reco 5*	23	23	100%	Validé
Reco 6	10	10	100%	Validé
Reco 7	7	7	100%	Validé
Reco 8*	24	23	96%	Validé
Reco 9	10	10	100%	Validé
Reco 10	10	10	100%	Validé
Reco 11	8	8	100%	Validé
Reco 12	10	10	100%	Validé
Reco 13	8	8	100%	Validé
Reco 14*	24	24	100%	Validé
Reco 15	7	7	100%	Validé
Reco 16	7	7	100%	Validé
Reco 17	8	8	100%	Validé
Reco 18*	25	24	96%	Validé
Reco 19*	23	22	96%	Validé
Reco 20*	24	23	96%	Validé

*Recommandations ayant nécessité un second tour de votes auprès des trois groupes.
Une recommandation est validée si au moins 90% des votants du groupe de lecture ont répondu dans l'intervalle [5 - 9].

2

3