



# Le déficit en $\alpha$ 1-antitrypsine : hier, aujourd'hui et demain

*Alpha-1 antitrypsin deficiency from yesterday to tomorrow*

J.F. Mornex\*

Le déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine est une situation génétique découverte il y a un demi-siècle (1), exposant au risque d'emphysème pulmonaire chez l'adulte et d'hépatopathie chez l'adulte et l'enfant (2). Rarement recherché (3), il n'est que rarement détecté (moins de 2 % des emphysèmes) [4]. Tandis que les indications thérapeutiques ont été précisées, des connaissances récentes ont été acquises concernant le mécanisme du déficit, de l'atteinte hépatique et de l'atteinte pulmonaire. La pathologie moléculaire du déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine est commune à de nombreuses maladies plus connues ou mieux reconnues comme la mucoviscidose, l'hémochromatose et la maladie d'Alzheimer; la voie est ainsi ouverte à des perspectives thérapeutiques partagées. Depuis un précédent numéro de *La Lettre du Pneumologue* (5), de nombreuses revues générales ont abordé ce sujet (par exemple [6]) et une série d'article paraît cette année en langue française (7). L'objectif du présent article est d'aider le pneumologue à détecter le déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine, à le prendre en charge et à répondre aux questions que posent les patients déficitaires.

## Déficit en $\alpha$ 1-antitrypsine modéré ou sévère ? Pourquoi un déficit ?

L' $\alpha$ 1-antitrypsine est une glycoprotéine sérique produite par le foie. Le déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine est défini par une diminution de la concentration sérique; le dosage en est simple et peu coûteux. On distingue des déficits modérés (la concentration est entre 0,5 g/l et 0,9 g/l) et des déficits sévères (la concentration est alors inférieure à 0,5 g/l). L' $\alpha$ 1-antitrypsine est polymorphe, la plupart des variants alléliques peuvent être identifiés par une technique biochimique classique mais d'interprétation parfois délicate, l'isoélectrofocalisation; ainsi, en raison de sa position migratoire, le variant le plus commun est dénommé PiM (Pi pour *protease*

*inhibitor*). Le gène de l' $\alpha$ 1-antitrypsine est nommé SERPINA1 ("serpine" pour *serine protease inhibitor*). Au cours du Néolithique, de nombreuses mutations ont introduit des variations du génome humain; en particulier dans la péninsule ibérique puis en Lettonie, le changement d'une base a fait apparaître respectivement les allèles PiS et PiZ. Chacun des 2 parents transmet 1 des 2 allèles du gène SERPINA1 à son enfant. La situation commune est PiMM; certaines situations sont associées à un déficit modéré (PiMS, PiMZ, PiSS sont les phénotypes les plus fréquents), d'autres à un déficit sévère (PiSZ, PiZZ sont les principaux phénotypes).

## Que se passe-t-il dans le foie des déficitaires PiZ ?

Le changement d'une base du gène SERPINA1 entraîne la substitution d'un acide aminé de la protéine d' $\alpha$ 1-antitrypsine PiZ (lysine pour acide glutamique en position 342), qui ne peut alors pas se replier correctement et reste retenu puis agrégé dans le réticulum endoplasmique rugueux des hépatocytes (8). La conséquence directe est une diminution de la quantité sécrétée et donc de la concentration sérique. L'anomalie de repliement est partagée par les formes génétiques les plus fréquentes de la mucoviscidose et de l'hémochromatose, l'agrégation intracellulaire est commune à de nombreuses maladies. L' $\alpha$ 1-antitrypsine retenue et agrégée est mal tolérée par les hépatocytes; la dégradation par le protéasome est probablement suffisante, mais, parfois, la distension du réticulum endoplasmique rugueux et la réaction aux protéines mal repliées induisent l'apoptose ou la prolifération des hépatocytes et une inflammation. La conséquence en est une hépatopathie. Chez l'enfant, le déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine peut être découvert au cours d'un épisode d'ictère ou lors d'une hépatomégalie ou de perturbations biologiques hépatiques; l'évolution est alors le plus souvent bénigne, mais une hypertension portale peut néanmoins conduire à une greffe de foie.

\* Centre de référence des maladies rares pulmonaires, Hospices civils de Lyon; INRA, UMR754, université de Lyon-I.



## Points forts<sup>+</sup>

- » Le déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine est une situation génétique exposant au risque d'emphysème pulmonaire et d'hépatopathie.
- » Il n'y a pas d'alternative au traitement substitutif du déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine, dont l'efficacité clinique a été montrée.
- » La compréhension de la pathologie moléculaire permet de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques qui préserveront du risque hépatique.

## Mots-clés

$\alpha 1$ -antitrypsine  
Emphysème  
Traitement substitutif  
Repliement

Dix pour cent des adultes déficitaires emphysémateux présentent des anomalies morphologiques, 15 % avec des tests sensibles; le risque est alors de développer une cirrhose ou un cancer. Des perspectives thérapeutiques existent (encadré 1).

**Encadré 1.** Perspectives de modulation de la sécrétion de l' $\alpha 1$ -antitrypsine.

La connaissance de la pathologie moléculaire du déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine permet d'envisager des stratégies thérapeutiques nouvelles destinées à diminuer l'accumulation hépatique de la molécule mal repliée. Ainsi, une chaperone chimique pourrait aider la sortie de la molécule du réticulum endoplasmique rugueux. La carbamazépine peut stimuler l'autophagie; des peptides pourraient empêcher l'agrégation des molécules mal repliées. Le blocage de l'expression génique par de l'ARN dit "silencant" peut être efficace pour protéger le foie, mais laissera le malade totalement dépourvu d' $\alpha 1$ -antitrypsine.

## Et dans le poumon des déficitaires PiZ ?

La principale fonction de l' $\alpha 1$ -antitrypsine dans l'organisme humain est d'inhiber l'élastase des neutrophiles (une des protéases à sérine, d'où le nom de serpène); l'élastase est produite par les neutrophiles lors d'épisodes infectieux mais surtout sous l'effet du tabagisme. Pour simplifier (encadré 2), en cas de déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine, l'élastase produite n'est plus inhibée et dégrade la trame conjonctive alvéolaire, entraînant un emphysème, qui est observé chez les déficitaires PiZZ fumeurs vers 40-50 ans et 2 décennies plus tard chez les non-fumeurs. Le risque relatif de développer une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est de 20 pour les PiZZ et estimé à 3 environ pour les PiSZ et à 2 pour les PiMZ. La perfusion intraveineuse hebdomadaire d' $\alpha 1$ -antitrypsine produite à partir du plasma de donneurs de sang inhibe complètement l'élastase alvéolaire, bien qu'elle ne permette pas de restaurer une concentration sérique normale. L'efficacité clinique du traitement substitutif en  $\alpha 1$ -antitrypsine chez les emphysémateux déficitaires est illustrée par une étude rétrospective de cohorte montrant l'amélioration significative de la survie, 2 études rétrospectives de cohorte montrant le ralentissement du déclin du VEMS et 2 études prospectives randomisées montrant le ralentissement de la perte de densité pulmonaire sur le scanner. Pour ces raisons,

le traitement substitutif est recommandé chez les emphysémateux PiZZ ou PiSZ ayant arrêté de fumer et dont le VEMS est entre 25 et 65 % de la valeur théorique. Toutes les autres situations relèvent d'une proposition de réunion pluridisciplinaire (encadré 3). Il n'y a pas d'alternative thérapeutique au traitement substitutif (encadré 4).

**Encadré 2.** Au cours du déficit PiZ, la physiopathologie de l'emphysème est plus complexe.

La simple baisse de la protection antiélastasique favorise l'emphysème mais:

- » les pneumocytes de type 2 produisent de l' $\alpha 1$ -antitrypsine avec, comme pour les hépatocytes, une rétention et une agrégation conduisant à une apoptose;
- » il y a dans le sang et donc dans le poumon des agrégats d' $\alpha 1$ -antitrypsine qui sont pro-inflammatoires;
- » PiZ est dysfonctionnel;
- » enfin, la fumée de cigarette diminue l'activité antiélastasique de l' $\alpha 1$ -antitrypsine.

**Encadré 3.** De l'intérêt de réunions de concertation pluridisciplinaire pour le déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine.

Les prises en charge médicales complexes relèvent de la discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (<http://www.has-sante.fr>): le déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine en fait partie. Une telle réunion rassemble des praticiens ayant une expérience du déficit appartenant aux spécialités suivantes: pédiatre, hépatologue, pneumologue, généticien médical, biochimiste, biologiste moléculaire, pharmacien. Elle doit être ouverte à tous les praticiens et permettre de:

- » valider les indications conformes aux recommandations;
- » discuter les situations rares (PiF, PiNull...);
- » discuter l'indication du traitement substitutif ou ses modalités d'administration divergeant des recommandations émises dans l'un ou l'autre texte, du texte de l'autorisation de mise sur le marché ou du résumé des caractéristiques du produit;
- » 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.

**Encadré 4.** Y a-t-il des alternatives à la perfusion intraveineuse d' $\alpha 1$ -antitrypsine plasmatisée humaine pour restaurer la protection antiélastasique alvéolaire ?

La voie aérosol est en cours d'étude; de l' $\alpha 1$ -antitrypsine humaine recombinante produite en bioréacteur (chèvre transgénique) sera peut-être utilisée si le nombre de malades traités augmente. La thérapie génique, quoique potentiellement efficace, ne sera pas développée dans cette indication; la thérapie cellulaire le sera en revanche probablement dans le futur.

## Highlights

- »  $\alpha 1$  antitrypsin deficiency is a genetic condition predisposing to emphysema and liver disease
- » Clinical efficacy of augmentation therapy has been shown and there is no other option
- » Understanding the molecular pathogenesis opens the way to new strategies aiming at decreasing the risk of liver disease.

## Keywords

$\alpha 1$  antitrypsin  
Emphysema  
Augmentation therapy  
Folding





Un dosage d' $\alpha 1$ -antitrypsine devrait être prescrit à tous les malades présentant un emphysème. Le diagnostic d'emphysème chez un malade présentant une BPCO, évoqué par une augmentation de la capacité pulmonaire totale et du volume résiduel, nécessite la mesure du coefficient de transfert du monoxyde de carbone, inconstamment disponible, et un scanner thoracique, qui n'est pas recommandé chez tous les patients souffrant de BPCO. L'attention peut être attirée par un malade présentant une BPCO trop précoce ou trop sévère au regard du tabagisme, de même qu'un asthme non allergique, non réversible. Un déficit doit être recherché dans la fratrie des patients déficitaires et éventuellement chez les enfants. La recherche du déficit fait partie du bilan étiologique d'une hépatopathie ou d'une panniculite. Lorsqu'un déficit est détecté, il faut que soit réalisée la détection de certains allèles déficitaires, ou plutôt une isoélectrofocalisation. Le porteur d'un déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine doit ensuite être conseillé (encadré 5).

### Encadré 5. Que conseiller à une personne porteuse de l'allèle PiZ (PiZZ, PiSZ ou PiMZ) ?

- Informer les membres de sa fratrie.
- Adhérer à l'association française des déficitaires ([www.alpha1-france.org](http://www.alpha1-france.org)).
- Consulter les sites Internet présentant des informations adaptées ([www.alpha1portal.org](http://www.alpha1portal.org); [www.orpha.net](http://www.orpha.net); [www.alphanet.org](http://www.alphanet.org)).
- Ne pas fumer du tout.
- Consulter un pneumologue, qui établira les risques d'emphysème et proposera un éventuel suivi.
- Ne pas boire d'alcool.
- Recevoir une vaccination contre les virus des hépatites.
- Consulter un hépatologue, qui établira les risques d'hépatopathie et proposera un éventuel suivi.

L'auteur déclare recevoir des crédits de recherche de LFB Biomédicaments et avoir reçu des honoraires pour des conférences ou un soutien financier pour participer à des réunions médico-scientifiques de Pierre Fabre, Boehringer Ingelheim, Actélion, LFB Biomédicaments, Pfizer, GSK, Sanofi-Aventis, Chiesi, Almirall.

## Conclusion

Le déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine est une situation génétique qui doit être recherchée dans l'emphysème pour discuter un traitement substitutif, seule alternative thérapeutique dont l'efficacité est montrée, et, plus largement, pour conseiller les déficitaires, leur proposer de participer à des études (encadré 6) et, à terme, leur proposer de futures stratégies thérapeutiques. Des questions non résolues persistent néanmoins (encadré 7).

### Encadré 6. Quelle recherche en France ?

Deux études de cohorte ont été mises en place en France, l'une chez l'adulte emphysémateux déficitaire (CONEDAT, [www.a1at.fr](http://www.a1at.fr)) et l'autre chez l'enfant déficitaire (Defi-Alpha). Elles ont pour objectif de décrire l'histoire naturelle du déficit. C'est ainsi que le pronostic de l'emphysème par déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine est meilleur que celui de la BPCO, à score de BODE égal (9). Les 2 cohortes explorent aussi des éléments biologiques ou génétiques modulant cette histoire naturelle (Polygen Defi-Alpha). L'équipe "Analyse fonctionnelle des amyloïdes" de l'UMRS095 (Institut de biochimie et génétique cellulaires du CNRS et de l'université de Bordeaux) est la seule équipe en France travaillant sur les mécanismes du déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine (10).

### Encadré 7. Les questions d'actualité concernant le déficit en $\alpha 1$ -antitrypsine.

Certains malades présentent un phénotype caractéristique d'un emphysème par déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine, pourtant leur concentration sérique est normale. Comme pour certains allèles (PiZ, PiF...), la molécule d' $\alpha 1$ -antitrypsine est peut-être dysfonctionnelle; cette éventualité est en cours d'étude. La posologie du traitement substitutif établie il y a longtemps n'a jamais été revisitée; un essai en cours l'aborde. Moins de la moitié des malades reçoivent une perfusion hebdomadaire; d'autres schémas sont utilisés, toutes les 2, 3 ou 4 semaines, mais leur efficacité respective n'a jamais été étudiée. La pertinence de l'instauration d'un traitement substitutif chez des malades peu obstructifs n'a jamais été explorée et les différentes recommandations divergent sur ce point. Enfin, comme pour d'autres maladies respiratoires, des recommandations françaises prenant en compte les particularités du système de santé français et apportant des éléments de réponse à certaines des questions en suspens sont nécessaires et seront élaborées au cours de l'année à venir.

## Références bibliographiques

1. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic  $\alpha 1$ -globulin pattern of serum in  $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. 1963. *COPD* 2013;10(Suppl. 1):3-8.
2. Mornex JF. Le déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine 50 ans après sa découverte. *Bull Acad Natl Med* 2014 (à paraître). [www.academie-medecine.fr/articles-du-bulletin/publication/?idpublication=100302](http://www.academie-medecine.fr/articles-du-bulletin/publication/?idpublication=100302)
3. Mornex J, Balduyck M, Curran Y et al. Évaluation des pratiques de prescription du dosage pondéral de l' $\alpha 1$ -antitrypsine. *Rev Mal Respir* 2014;31:A71-A72.
4. Mittman C, Barbela T, Lieberman J. Alpha 1-antitrypsin deficiency as an indicator of susceptibility to pulmonary disease. *J Occup Med* 1973;15:33-8.
5. Mornex JF. Les essais thérapeutiques récents chez les malades ayant un déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine. *La Lettre du Pneumologue* 2001;4:236-8.
6. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:246-59.
7. Cuvelier A, Mornex JF. Le déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine: avancées des connaissances et questions restantes. *Rev Mal Respir* 2014;31:295-9.
8. Carrell RW, Lomas DA. Alpha 1-antitrypsin deficiency—a model for conformational diseases. *N Engl J Med* 2002; 346:45-53.
9. 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.
10. Bouhecareilh M, Hutt DM, Szajner P, Flotte TR, Balch WE. Histone deacetylase inhibitor (HDACI) suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)-mediated correction of alpha1-antitrypsin deficiency. *J Biol Chem* 2012; 287:38265-78.

