

Le déficit en alpha-1 antitrypsine

Alpha-1 antitrypsin deficiency

J.-F. Mornex

Université Lyon 1, Inra UMR754, hospices civils de Lyon, 50, avenue Tony-Garnier, 69007 Lyon, France

Reçu le 9 février 2016 ; accepté le 10 février 2016

Disponible sur Internet le 16 mars 2016

Mots clés : Déficit en alpha-1 antitrypsine ; Emphysème pulmonaire ; Cirrhose ; Pliage des protéines

Keywords: Alpha-1 antitrypsin deficiency; Pulmonary emphysema; Cirrhosis; Protein folding

L'alpha-1 antitrypsine, principal inhibiteur de l'élastase des neutrophiles, est une glycoprotéine sécrétée par le foie. La mutation déficitaire principale PiZ entraîne un défaut de repliement et une rétention hépatocytaire susceptibles de conduire à une cirrhose hépatique. Le déficit en alpha-1 antitrypsine ne permet pas la protection du poumon profond en cas d'agression élastasique, en particulier chez le fumeur, conduisant au développement d'un emphysème, forme particulière de bronchopneumopathie chronique obstructive.

Les serpins constituent une superfamille de plusieurs centaines de protéines apparentées inhibant les protéases à sérine (d'où le nom de *Serine protease inhibitor*) ; l'alpha-1 antitrypsine est une glycoprotéine sérique codée par le gène *SERPINA1* dont le polymorphisme génétique est reflété par l'hétérogénéité électrophorétique dans un gradient de pH (isoélectrofocalisation). L'alpha-1 antitrypsine a comme seul rôle d'inhiber l'élastase des neutrophiles dont elle est le principal inhibiteur. La diminution de la concentration d'alpha-1 antitrypsine plasmatique et donc alvéolaire ne permet pas d'inhiber l'activité de l'élastase des neutrophiles autorisant ainsi la dégradation du poumon profond et l'emphysème qui est la principale complication du déficit en alpha-1 antitrypsine d'autant plus que le tabagisme augmente l'activité élastasique alvéolaire.

PiM étant l'allèle normal, les homozygotes PiMM ont une concentration sérique supérieure à 1 g/L, PiS et PiZ, sont les 2 allèles les plus fréquemment associés au déficit. Les homozygotes PiZZ présentent un déficit sévère tandis que des déficits

modérés sont associés aux phénotypes PiSZ, PiSS et même PiMZ. Le déficit en alpha-1 antitrypsine est le principal facteur de risque génétique de BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) selon l'importance du déficit ([Tableau 1](#)).

Classiquement, un fumeur jeune déficitaire en alpha-1 antitrypsine développe un emphysème diffus panlobulaire prédominant aux bases avec un déclin rapide du VEMS, un KCO (coefficient de transfert du monoxyde de carbone) bas et une espérance de vie réduite. Le tableau clinique n'est pas toujours aussi caractéristique : KCO [\[1\]](#) ou VEMS peu abaissé [\[2\]](#), emphysème prédominant aux sommets [\[3\]](#). Il est recommandé de chercher un déficit en alpha-1 antitrypsine chez tous les malades atteints d'emphysème pulmonaire (fumeur ou non), de BPCO précoce et d'asthme inhabituel (non allergique, non réversible). Le diagnostic différentiel entre asthme et emphysème pouvant être délicat, d'autant plus que 25 % des déficitaires en alpha-1 antitrypsine emphysémateux rapportent des sibilants et 10 % présentent une réversibilité du TVO, c'est ainsi que 15 % d'entre eux sont traités comme des asthmatiques avant le diagnostic [\[4\]](#) ; enfin 30 % sont allergique compliquant le diagnostic [\[5\]](#).

L'efficacité biologique du traitement substitutif par perfusion d'alpha-1 antitrypsine humaine plasmatique (pour revue [\[6\]](#)) a été montrée par l'augmentation des concentrations sériques et alvéolaires d'alpha-1 antitrypsine et de l'activité antiélastasique. Cliniquement, les perfusions d'alpha-1 antitrypsine humaine plasmatique améliorent la survie et ralentissent le déclin du VEMS dans des études de cohorte menées aux États-Unis. Enfin, elles protègent de la diminution de la densité pulmonaire tomodensitométrique dans une étude randomisée récente [\[7\]](#).

Dans le réticulum endoplasmique rugueux des hépatocytes (pour revue [\[8\]](#)), l'alpha-1 antitrypsine comme toutes les

Adresse e-mail : mornex@univ-lyon1.fr

Tableau 1

Déficit en alpha-1 antitrypsine : lien entre génotype, concentration plasmatique et risque relatif de BPCO (d'après [10]).

Génotype	Nombre estimé en France	Concentration (g/L)	Risque relatif de BPCO
PiMM	> 50 000 000	> 1	1
PiMS	7 750 000	0,88–1,37	
PiMZ	1 250 000	0,66–1,00	2,3
PiSS	300 000	0,73–1,06	
PiSZ	100 000	0,49–0,66	3,26
PiZZ	7750	< 0,4	20

protéines acquière progressivement une structure tertiaire par pliage de la molécule. Mais la molécule PiZ mal pliée reste retenue dans le réticulum endoplasmique rugueux. L'accumulation de protéines mal pliées dans le réticulum endoplasmique rugueux active un ensemble de molécules induisant d'une part, autophagie et d'autre part, apoptose, prolifération cellulaire et réponse pro-inflammatoire responsables de l'installation d'une cirrhose et d'un cancer. Chez les adultes déficitaires PiZZ, la fréquence de l'atteinte hépatique est évaluée entre 15 % et 20 % [9].

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des trois dernières années, Jean-François Mornex a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, projets de recherche, participation à des groupes d'experts de la part de Actelion, Almirall, Bayer, Bioprojet, BoehringerIngelheim, Chiesi, CSL Behring, GSK, LFB Biomédicaments, MundiPharma, Novartis, Pfizer.

Références

- [1] Wilson JS, Galvin JR. Normal diffusing capacity in patients with PiZ alpha (1)-antitrypsin deficiency, severe airflow obstruction, and significant radiographic emphysema. *Chest* 2000;118(3):867–71.
- [2] McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UB, Brantly ML, Schluchter MD, et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1997;111(2):394–403.
- [3] Parr DG, Stoeckel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(11):1172–8.
- [4] 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.
- [5] Eden E, Hammel J, Rouhani FN, Brantly ML, Barker AF, Buist AS, 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.
- [6] Traclet J, Delaval P, Terrioux P, Mornex JF. Augmentation therapy of alpha-1 antitrypsin deficiency associated emphysema. *Rev Mal Respir* 2015;32(4):435–46.
- [7] Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, 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.
- [8] McElvaney NG, Greene CM. Mechanisms of protein misfolding in conformational lung diseases. *Curr Mol Med* 2012;12(7):850–9.
- [9] Dawwas MF, Davies SE, Griffiths WJ, Lomas DA, Alexander GJ. 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.
- [10] Mornex JF. Le déficit en alpha-1 antitrypsine 50 ans après sa découverte. *Bull Acad Natl Med* 2014;198(4–5):757–66.