

Mise au point: déficit en alpha 1 antitrypsine

Sabri Denden¹, Ramzi Lakhdar¹, Nadia Leban¹, Houria Daimi¹, Donia El Hayek, Jalel Knani², Pascale Perrin³, Gérard Lefranc⁴, Jemni Ben Chibani¹, Amel Haj Khelil¹.

¹Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire, Faculté de Pharmacie, Monastir, Tunisie.

²Service de pneumologie, CHU Tahar Sfar, Mahdia, Tunisie.

³Centre de génétique moléculaire et cellulaire, CNRS, Université Claude Bernard, Lyon I, France.

⁴Laboratoire d'immunogénétique moléculaire, CNRS, Institut de Génétique Humaine Université Montpellier 2, France.

RÉSUMÉ

Le déficit en alpha 1 antitrypsine (AAT) est un désordre génétique commun qui se manifeste principalement par des maladies pulmonaires obstructives et plus rarement par une atteinte hépatique. La découverte de l'alpha 1 antitrypsine en tant qu'inhibiteur de protéases a abouti à la théorie du déséquilibre de la balance protéase-antiprotéase, qui demeure encore la clé de voute de la physiopathologie de l'emphysème pulmonaire. Cet article fait le point sur la pathogénèse, les facteurs de risque environnementaux et les manifestations cliniques du déficit en AAT. Des informations concernant la distribution mondiale, le diagnostic et les stratégies thérapeutiques de la maladie sont également apportées. Nous avons insisté sur l'épidémiologie du déficit en AAT dans les pays du bassin méditerranéen.

ABSTRACT

Alpha 1 antitrypsin (AAT) deficiency is a common genetic disorder that mainly manifests as obstructive lung diseases and less common liver diseases. The discovery of alpha 1 antitrypsin and its function as an antiprotease led to the protease-antiprotease balance hypothesis, which can contribute to explain the emphysema pathogenesis. This article reviews the pathogenesis, the environmental risk factors and the clinical manifestations of alpha 1 antitrypsin deficiency. Data on the worldwide distribution, the diagnosis and the specific treatments of the disease are also reported, with special interest to alpha 1 antitrypsin epidemiology in the Mediterranean basin countries.

*Auteur correspondant: Sabri Denden
Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire, Faculté de Pharmacie, 1, Avenue Avicenne, 5019, Monastir, Tunisie.
Téléphone: 0021673461000
Fax: 0021673461830
Courriel: denden_sabri@yahoo.fr

INTRODUCTION

Le déficit en alpha 1 antitrypsine (AAT) est un désordre héréditaire commun caractérisé par une réduction de la concentration plasmatique en AAT, l'emphysème pulmonaire et les maladies du foie. L'AAT est une molécule de 52 kDa synthétisée essentiellement par les hépatocytes. C'est le principal inhibiteur de protéases du plasma humain, avec des concentrations circulantes normales de 0,9 à 2 g/L (Fagerhol et Laurell, 1967). Malgré la diffusion de l'AAT dans tous les organes du corps, sa fonction principale s'exerce dans le parenchyme pulmonaire, où elle sert à protéger le tissu alvéolaire fragile de la destruction par l'élastase des polynucléaires neutrophiles (NE), une protéase très puissante capable de détruire les protéines structurales majeures des alvéoles. Les mutations au niveau du gène *SERPINA1*, qui code l'AAT, sont à l'origine d'anomalies de synthèse et de sécrétion d'AAT. Les mutations ponctuelles PiS : Glu 264 Val (GAA → GTA) et PiZ : Glu 342 Lys (GAG → AAG) sont les plus communément rencontrées. L'allèle PiS code pour une protéine sécrétée en plus faible quantité que la normale (50 à 70% de la valeur normale du taux circulant d'AAT chez les homozygotes PiSS), mais qui inhibe correctement l'élastase. L'allèle PiZ code pour une protéine très faiblement sécrétée (10 à 15% de la valeur normale du taux circulant d'AAT chez les homozygotes PiZZ) et qui présente une activité inhibitrice réduite de la protéase. D'autres mutations plus rares (mutations ponctuelles, délétions, insertions) ont également été décrites (Luisetti et Seersholm, 2004). Lorsque le gène muté est hérité à partir des deux parents, et que la concentration d'AAT plasmatique est inférieure à 0,8 g/L, la quantité d'AAT présente pour diffuser à travers les poumons est insuffisante pour effectuer son rôle protecteur : cette baisse drastique de la concentration est à l'origine de la destruction progressive du parenchyme pulmonaire et de l'apparition d'emphysème pulmonaire entre 35 et 50 ans (Crystal et al., 1989). Chez un petit nombre d'individus atteints, l'AAT mutée s'accumule dans les hépatocytes et est alors à l'origine d'hépatite et de cirrhose chez l'enfant et l'adulte. Très rarement, d'autres manifestations cliniques associées au déficit en AAT ont été rapportées telle que la panniculite récidivante (Needham et Stockley, 2004).

PHYSIOPATHOLOGIE

La première hypothèse pour le développement de l'emphysème chez les sujets déficitaires en AAT était basée sur une notion de déséquilibre de la balance protéases-antiprotéases au niveau pulmonaire où la quantité d'élastase libérée localement dépasserait celle de l'AAT présente chez le sujet déficitaire. Le résultat net serait la persistance de l'activité élastase induisant la destruction du parenchyme pulmonaire et les changements pathologiques relatifs à l'emphysème.

Cependant, les expérimentations portant sur la biologie des polynucléaires neutrophiles ont permis de préciser le mécanisme responsable. L'AAT est une protéine sérique qui pénètre dans les poumons par diffusion passive. Les premières études physiologiques ont montré que l'endothélium est relativement perméable avec des concentrations protéiques interstitielles d'environ 80 % de celles présentes dans le plasma. D'autre part, l'épithélium présente une barrière relativement imperméable pour les mouvements protéiques, comme le montrent les concentrations en protéines du fluide de la muqueuse épithéliale, qui représentent environ le dixième de celles du plasma (Gorin et Stewart, 1979). Il est généralement reconnu que la destruction de l'élastine pulmonaire de l'espace interstitiel est la clé du développement de l'emphysème (Stockley, 1995). Pour cette raison, la concentration en inhibiteurs de protéases au niveau de ce compartiment est particulièrement critique dans la protection de l'élastine et elle est proportionnelle à celle du plasma.

L'élastase leucocytaire est stockée dans des granules azurophiles au niveau des polynucléaires neutrophiles matures. Le contenu de ces granules est libéré par exocytose durant l'activation des cellules. Le contenu protéasique est libéré sous une forme active et diffuse graduellement à partir des granules. La concentration initiale de l'élastase au niveau des granules est de l'ordre de 5,3 mM, mais la quantité libérée dans l'espace péricellulaire en 10 ms est au maximum de 30 μ M dans un rayon de 1,38 μ m, mais décroît très rapidement (15 μ M au bout de 20 ms et inférieure à 15 μ M en 28 ms) (Campbell et al., 1999). Ce processus explique la capacité des neutrophiles à digérer les tissus conjonctifs même en présence d'une concentration élevée d'AAT. Liou et Campbell (1995) ont développé un modèle mathématique pour déterminer la concentration en élastase qui diffuse à partir des granules des polynucléaires neutrophiles. Dans leurs études, ils ont démontré que l'enzyme retient son activité protéolytique des tissus connectifs jusqu'à ce que sa concentration s'effondre à un tel niveau qu'elle devient égale à celle des inhibiteurs environnants. Les expérimentations réalisées ont démontré que la concentration de l'élastase suit une courbe exponentielle dès qu'elle diffuse de la cellule. Au début, la concentration chute rapidement à proximité du granule. Des concentrations en élastase au dessous de 0,8 g/L sont toutefois retenues sur de grandes surfaces (Liou et Campbell, 1996). Ces différentes observations montrent que la concentration en élastase retombe rapidement à la sortie des granules jusqu'à atteindre une concentration similaire à celle de l'AAT, et ceci pour la majorité des patients qui présentent un taux normal ou un déficit intermédiaire en AAT. La destruction protéolytique demeure par conséquent localisée à la surface, directement à proximité des granules d'élastase, même chez les sujets partiellement déficitaires. Cependant, le seul phénotype commun avec une concentration plasmatique en

AAT au dessous de 0,8 g/L est le phénotype PiZ qui présente un risque important pour le développement et la progression rapide de l'emphysème. La concentration plasmatique moyenne en AAT chez ces sujets est de 0,35 g/L, induisant théoriquement une concentration interstitielle de 0,3 g/L, se trouvant largement au dessous du seuil protecteur contre l'élastase des polynucléaires neutrophiles (Stockley, 2000).

D'autres agents interviennent dans l'accentuation de cet état de déséquilibre. Les polynucléaires neutrophiles des espaces aériens activés face à l'effet d'une activité inhibitrice réduite par l'AAT à faible concentration stimulent la production du Leucotriène B4 (LTB4) médiateur de l'inflammation par les macrophages alvéolaires induisant le recrutement d'autres polynucléaires neutrophiles (Hubbard et al., 1991) qui causent la destruction du tissu conjonctif (en particulier l'élastine). Le domaine de la destruction est augmenté, conséquence directe de l'insuffisance en AAT. Le résultat net de ces phénomènes étant la perpétuation et l'amplification du cycle de destruction du tissu pulmonaire.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Divers facteurs peuvent contribuer au développement de la pathologie associée au déficit en AAT. Le tabagisme, très répandu, représente le principal facteur de risque.

Le tabagisme augmente le taux d'oxydants alvéolaires, d'une part parce que la fumée de cigarette elle-même contient une énorme quantité de radicaux libres et d'autre part parce qu'elle augmente, au niveau alvéolaire, le nombre de cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles et macrophages) qui libèrent spontanément des oxydants (Koyama et Geddes, 1998). Le peroxyde d'hydrogène contenu dans la fumée de tabac, les radicaux hydroxyles, les hypochlorures et les chloramines des systèmes biologiques sont des agents oxydant la méthionine 358 de la boucle réactive de l'AAT. Cette méthionine ainsi oxydée se transforme en méthionine sulfoxyde provoquant l'inactivation de l'AAT (Taggart et al., 2002). En outre, les cellules inflammatoires recrutées augmentent également le fardeau de protéases, renforçant le déséquilibre dans la balance protéase-antiprotéase. L'AAT oxydée semble aussi jouer le rôle d'agent pro-inflammatoire dans le site de l'inflammation (Moraga et Janciauskiene, 2000). De plus, les oxydants dans la fumée de cigarette peuvent directement endommager des composants de la matrice extracellulaire du poumon telle que l'élastine et le collagène ou modifier la matrice pour la rendre plus susceptible à l'attaque des protéases. Cette inflammation persistante dans les poumons suite à l'inhalation journalière et répétée des oxydants de la fumée de tabac mène peu à peu à la destruction du tissu pulmonaire et l'accentuation du trouble ventilatoire.

D'après plusieurs études de suivi, le tabagisme présente un important facteur prédictif de mortalité précoce

dans la maladie pulmonaire associée au déficit en AAT. Dans une étude réalisée en Suède chez des sujets déficitaires en AAT ayant une histoire tabagique, il a été démontré que seuls 30 % des hommes et 18 % des femmes étaient encore en vie à l'âge de 55 ans, comparés à 65 % des hommes et 98 % des femmes non fumeurs (Larsson, 1978). Une étude effectuée aux Etats Unis sur des sujets fumeurs déficitaires en AAT a démontré que la probabilité de leur survie n'est que de 52 % à 50 ans et de 16 % à 60 ans alors qu'elle atteint 92 % à 50 ans et 85 % à 60 ans dans la population générale (Brantly et al., 1988). La réduction de l'espérance de vie chez les individus déficitaires ayant une histoire tabagique a été confirmée par une étude réalisée en Angleterre avec une analyse de régression linéaire multiple. Cette étude a montré que le tabagisme représente le seul facteur d'importance dans la réduction de la durée de vie, et non d'autres facteurs tels que l'âge, le sexe, l'exposition aux fumées de fuel domestique en atmosphère confinée, l'exposition professionnelle à certaines poussières minérales (charbon, silice), organiques (coton, cèdre rouge), ou solvants (Tobin et al., 1983).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Il est évident que seule une fraction (environ 80 %) des individus présentant un déficit en AAT développe les symptômes d'une maladie pulmonaire (Stoller et al., 2005). Cependant, il est clair que le tabagisme joue un rôle majeur dans la pathogenèse de la maladie pulmonaire associée au déficit en AAT, avec la majorité des individus atteints ayant une histoire tabagique. La maladie pulmonaire associée au déficit en AAT débute rarement avant l'âge de 30 ans. Elle peut se manifester à un âge précoce sous forme d'emphysème pulmonaire panlobulaire qui se caractérise par la destruction des lobes inférieurs des poumons. Dans ce cas, l'apparition de la maladie est indépendante du statut tabagique du patient. Le déficit en AAT peut aussi se manifester vers l'âge de 40 à 50 ans, sous différentes formes (bronchite chronique, emphysème centrolobulaire ou formes mixtes). Dans ce cas, l'apparition de la maladie est généralement associée au tabagisme. La pathologie pulmonaire associée au déficit en AAT évolue généralement vers la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Typiquement, les symptômes associés à la destruction des poumons commencent par l'apparition de dyspnée d'exercice. Ceci est progressif, évoluant vers une insuffisance respiratoire. Le radiogramme thoracique montre une perte de la vascularité au niveau des bases des poumons et son augmentation au niveau des parties supérieures, un diaphragme aplati et un espace aérien rétrosternal élargi (McElvaney et al., 1992). La scanographie beaucoup plus sensible pour détecter l'emphysème que la conventionnelle radiologie thoracique, détecte une destruction du parenchyme pulmonaire au niveau des lobes inférieurs avec ou sans formation de

Diagnostic recommandé chez:

les adultes symptomatiques présentant un emphysème, une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou un asthme avec une obstruction bronchique incomplètement réversible sous bronchodilatateurs;

- les individus asymptomatiques présentant une obstruction persistante mise en évidence suite à l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), avec des facteurs de risque identifiables (tabagisme, exposition professionnelle à certains agents irritants);
- fratrie d'un individu homozygote pour le déficit en AAT;
- les individus (nouveau-nés, enfants, adultes) présentant une maladie hépatique inexpliquée.
- les adultes présentant une panniculite nécrosante;

Diagnostic discuté, mais raisonnablement accepté chez:

les individus des pays en dehors de ceux du Nord de l'Amérique et de l'Europe (supposés avoir une prévalence faible du déficit en AAT);

- les adultes avec bronchiectasie sans étiologie évidente;
- les adolescents avec une obstruction bronchique persistante;
- la fratrie, les parents, les descendants et parents lointains d'un individu hétérozygote pour le déficit en AAT.

Tableau 1 : Directives de "the American Thoracic Society / the European Respiratory Society" (2003) pour le diagnostic du déficit en AAT.

bulles d'emphysème (McElvaney et al., 1992). Les résultats de l'exploration des fonctions pulmonaires sont typiques pour les individus atteints de BPCO, témoignant de l'installation d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO), avec une perte de la capacité vitale, une capacité pulmonaire totale normale ou légèrement élevée, une augmentation du volume résiduel et de la capacité de diffusion, une réduction du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) et du dépit expiratoire de pointe (DEP) à tous les volumes. La pression artérielle en oxygène (PaO₂) est réduite avec un pH normal. La pathogenèse du trouble ventilatoire obstructif chez un individu déficitaire n'est pas parfaitement élucidée, mais l'obstruction bronchique est généralement incomplètement réversible sous bronchodilatateurs (β 2-agonistes) (Brantly et al., 1988).

Les individus ayant un déficit en AAT présentent souvent une histoire d'allergie ou d'asthme pendant leur jeune âge, d'autant plus que des études ont fait état de 25 % des individus déficitaires présentant un syndrome d'irritation bronchique (Brantly et al., 1988). Ce trouble caractéristique de l'asthme est défini comme une hyperréactivité bronchique en réponse à des agents non spécifiques tels que la méthacholine, l'histamine, l'air froid ou l'exercice et une réversibilité complète de l'obstruction bronchique sous bronchodilatateur. Les raisons du développement de cette irritation bronchique ne sont pas claires, mais ceci semble lié au manque de protection antiprotéasique dans les poumons des individus déficitaires. Le déficit en AAT a été aussi rapporté en cas de bronchiectasie ; toutefois, l'association avec le développement de la maladie est controversée (Needham et Stockley, 2004).

La principale cause de la maladie hépatique associée au déficit en AAT est l'accumulation de la protéine mutée dans les hépatocytes. Celle-ci se manifeste sous forme d'inclusions intra-cytoplasmiques PAS positives (acide-schiff périodique positif) et diastase-résistantes localisées principalement au niveau des hépatocytes périportales. La maladie hépatique associée au déficit en AAT survient durant

la période néonatale sous forme d'ictère obstructif. Elle se manifeste plus tard dans l'enfance ou pendant l'âge adulte par une hépatite ou une cirrhose (Fairbanks et Tavill, 2008).

L'atteinte cutanée à type de panniculite associée au déficit en AAT a été très rarement rapportée. Cette maladie se manifeste sous forme de lésions cutanées, douloureuses, infiltrées, de type inflammatoire. Ces lésions peuvent évoluer vers la fistulisation et la nécrose avec présence d'un écoulement séro-sanguinolent en leur centre. L'origine de la panniculite associée au déficit en AAT a été attribuée à la nécrose du tissu adipeux due au déséquilibre de la balance protéases-antiprotéases à ce niveau induisant l'hyperactivation des neutrophiles et leur infiltration dans le derme réticulaire (Valverde et al., 2008).

DIAGNOSTIC

D'après les directives de la Société Américaine Thoracique et de la Société Européenne Respiratoire, «The American Thoracic Society et de the European Respiratory Society» (2003), concernant le dépistage ciblé du déficit de l'AAT, le diagnostic de la maladie est soit recommandé soit discuté selon les différentes situations (tableau 1).

Le Diagnostic du déficit en AAT chez un patient repose sur un algorithme particulier moyennant un ensemble de techniques biochimiques et de biologie moléculaire, ayant pour but de déceler sans ambiguïté l'état du déficit en la protéine et de mettre en évidence la ou les aberrations génétiques en cause. La quantification de l'AAT plasmatique, actuellement réalisée par turbidimétrie ou néphélométrie (Gorriani et al., 2006), permet de mettre en évidence le déficit protéique. Cependant, certains états pathologiques tels que l'inflammation, peuvent faire varier la concentration plasmatique de base en AAT, qui augmente en réponse aux stimuli inflammatoires. L'existence d'une telle condition pourrait fausser les résultats du dosage de l'AAT obtenus et surtout masquer la détection

des sujets présentant un déficit intermédiaire en la protéine déficiente (sujets hétérozygotes pour un allèle muté). Pour pallier ce problème, les centres de diagnostic ont eu recours à l'exploration simultanée de l'état inflammatoire des patients qui se présentent pour un diagnostic du déficit en AAT, au moyen du dosage de la protéine C réactive (CRP) qui est un marqueur de l'inflammation. Une concentration plasmatique en CRP > 0,8 mg/L, témoignant de l'installation d'une inflammation, indique la non fiabilité de la valeur de l'AAT plasmatique mesurée (Zorzetto et al., 2008). Après dosage de l'AAT, l'état de déficit est conclu après confrontation de la valeur mesurée au seuil critique (cut-off) de diagnostic du déficit en AAT établi dans le laboratoire, sur la base des valeurs usuelles de l'AAT déterminées dans un échantillon de témoins sains représentatifs de la population générale.

Comme première approche dans l'analyse des sujets déficitaires, l'isoélectrofocalisation du sérum sur gel de polyacrylamide à gradient de pH (4,2-4,9) (Lee et al., 2001) permet l'identification des phénotypes de l'AAT, sur la base de la différence des points isoélectriques entre les différents variants. Cette technique, maintenant commercialisée (CCLM), permet d'identifier les variants les plus courants (Zerimech et al., 2008). L'allèle normal PiM est caractérisé par une mobilité électrophorétique à vitesse moyenne (Middle), l'allèle déficient PiS est plus lent (Slow), l'allèle PiZ est très lent. Malgré l'établissement de cette technique comme référence dans l'exploration de l'AAT, des moyens d'analyse complémentaires offerts par les techniques de biologie moléculaire sont de plus en plus utilisés dans le diagnostic du déficit en AAT. La première approche moléculaire consiste à rechercher les deux allèles déficitaires PiS et PiZ qui sont les plus communément rapportés dans les cas de déficit en AAT. Le génotypage de ces allèles est réalisable par TaqI PCR-RFLP (Sandford et al., 1999) ou par SexAI/Hpy99I PCR-RFLP (Ferrarotti et al., 2007). En cas de patients négatifs pour les mutations PiS et PiZ, la recherche des mutations rares associées au déficit en AAT est conduite par le biais du séquençage des exons codants du gène *SERPINA1* (Ferrarotti et al., 2007). Toutefois, des cas déficitaires ne présentant aucune mutation au niveau des exons codants de l'AAT ont déjà été rapportés (Zorzetto et al., 2008). Dans ces cas particuliers, l'analyse des polymorphismes du gène de l'AAT (exons non codants, introns, régions en 3' et 5') et/ou des gènes d'autres serpins à proximité pourrait élucider la cause du déficit pour le moment inexpliqué.

DISTRIBUTION MONDIALE

Le déficit en AAT est une maladie génétique commune qui affecte un individu sur 2000-5000 personnes (Stoller et al., 2005). Les diverses études sur la prévalence du déficit en AAT dans le monde sont basées sur la répartition des fréquences

des allèles déficitaires communs PiS et PiZ, vu la rareté de la rencontre d'autres allèles déficitaires par les laboratoires de diagnostic spécialisés.

Les premières études ont montré que la fréquence allélique du variant déficient aigu PiZ est relativement élevée (0,01-0,02) chez les Caucasiens, tandis que ce variant a été reconnu comme très rare ou complètement absent dans les autres populations. L'une des explications pourrait être le très petit nombre de laboratoires de diagnostic spécialisés dans certains pays en dehors de l'Europe et de l'Amérique. Cependant, dans quelques pays, telles que la Corée du Sud et le Japon, possédant des laboratoires de diagnostic sophistiqués, seulement quelques cas de déficit en AAT ont été répertoriés chez des descendants de caucasiens présentant le variant déficient PiZ : 12 cas ont été décrits au Japon, un variant Null (null_{hongkong} dû à une délétion de deux nucléotides au niveau du codon 318 amenant la survenue d'un codon stop prématuré en position 334 : Leu318LeufsX17) a été rapporté chez une famille en Chine (Nukiwa et al., 1996). Les études réalisées sur des noirs Américains et Africains ont aussi démontré la rareté ou l'absence totale de l'allèle PiZ dans ces populations. La fréquence de l'allèle PiZ chez 204 Américains Noirs analysés dans une étude était seulement de 0,005 (2 sujets hétérozygotes pour le variant Z) (Pierce et al., 1975). Récemment, les méta-analyses réalisées par de Serres et al (2007) sur la base des données recueillies à partir de différentes cohortes étudiées pour le déficit en AAT dans le monde, ont montré que celui-ci n'affecte pas uniquement les populations caucasoïdes mais aussi les Noirs Africains, les Arabes, les Juifs du Moyen-Orient et les Asiatiques. Toutefois, la prévalence de la maladie reste plus élevée chez les Caucasoïdes et leurs descendants en Australie, en Nouvelle Zélande, en Afrique du Sud et en Amérique du Nord (tableau 2).

Région géographique	PiS	PiZ
Australie/Nouvelle Zélande	0,0794	0,0286
Asie Centrale	0,2560	0,0145
Europe Centrale	0,0947	0,0181
Europe de l'Est	0,0172	0,0144
Extrême Orient	0,0024	0,0004
Moyen-Orient/Afrique du Nord	0,0408	0,0161
Amérique du Nord	0,0487	0,0213
Europe du Nord	0,0217	0,0157
Asie Centrale du Sud	0,0053	0,0030
Asie du Sud-Est	0,0119	0,0050
Europe du Sud	0,1348	0,0239
Afrique sub-saharienne	0,0735	0,0040
Europe Occidentale	0,0851	0,0264
Monde	0,0291	0,0063

Tableau 2: Estimation de la fréquence des allèles déficitaires PiS et PiZ dans 13 régions géographiques et dans le monde (de Serres et al., 2002).

EPIDÉMIOLOGIE DANS LES PAYS DU POURTOUR MÉDITERRANÉEN

Le déficit en AAT demeure encore une maladie sous diagnostiquée partout dans le monde, même dans les pays qui présentent une fréquence relativement importante des allèles communs PiS et PiZ. Beaucoup de régions du monde sont encore inexplorees ou l'ont été au cours d'études réalisées sur des cohortes de petites tailles. De plus, les variants rares de l'AAT demeurent une condition non explorée partout dans le monde. Plus de cent études sur la prévalence des allèles communs PiS et PiZ dans des pays du Bassin Méditerranéen sont répertoriées dans les bases de données publiques. Seules sept études ont été réalisées dans les pays du sud de la Méditerranée (tableau 3). La méta-analyse de ces données indique une prévalence

Pays	n cohortes	n individus	PiS	PiZ	Références
France	20	11978	0,0690	0,0109	(de Serres et al., 2003)
Italie	40	17453	0,0240	0,0128	(de Serres et al., 2003)
Espagne	28	7763	0,1090	0,0090	(de Serres et al., 2003)
Grèce	9	504	0,0298	0,0030	(de Serres et al., 2003)
Maroc	2	361	0,0249	0,0013	(Harich et al., 2002; Ezzikouri et al., 2008)
Tunisie	3	1078	0,0070	0,0000	(Chaabani et al., 1984; Makni et al., 1997; Denden et al., 2008)
Libye	1	110	0,0050	0,0000	(Sebetan et al., 1992)
Egypte	1	70	0,0570	0,0286	(Settin et al., 2006)

Tableau 3: Fréquence des allèles déficitaires PiS et PiZ dans 8 pays du pourtour méditerranéen.

plus élevée des allèles PiS et PiZ dans les populations du nord de la Méditerranée par rapport aux populations du nord de l'Afrique et du Moyen Orient. L'interprétation de ces résultats reste tout de même limitée par la grande différence dans le nombre et la taille des cohortes analysées de part et d'autre des deux rives, d'autant plus que certaines régions sont encore inexplorées.

Par ailleurs, il semble très probable que les programmes de dépistage ciblé présentent un taux de détection plus élevé du déficit en AAT par rapport aux études de populations générales, grâce aux moyens d'échantillonnage plus simples et plus efficaces (Aboussouan et Stoller, 2009). Récemment, nous avons étudié des patients tunisiens atteints de pathologies pulmonaires obstructives pour le dépistage du déficit en AAT (Denden et al., 2009). Nos résultats préliminaires portant sur 215 patients ont relevé une fréquence des allèles déficitaires rares (7/215) aussi importante que celle rapportée au cours du programme de dépistage ciblé du déficit en AAT en Italie (37/2922) (Ferrarotti et al., 2005), tandis que les allèles déficitaires communs ont été faiblement rapportés (détection à l'état hétérozygote : 2 PiMS et 1 PiMZ). Ce constat de la fréquence relativement élevée des variants déficitaires rares de l'AAT est établi dans les régions du Centre et du Sud de l'Italie où la fréquence des allèles PiMmalton et PiMprocida est supérieure à celle des allèles communs PiS et PiZ (Ferrarotti et al., 2005). L'allèle PiMmalton, qui représente 5/7 des cas de variants rares déterminés dans notre échantillon, est le variant le plus fréquent en Sardaigne où l'allèle PiZ est très rarement rencontré (Orrù et al., 2005). Un nouveau variant null PiQ0cairo (Zorzetto et al., 2005), décrit pour la première fois chez une famille égyptienne, a été détecté à plusieurs reprises chez des individus non apparentés du sud de l'Italie. Le mélange des populations dû à l'émigration au cours des périodes antérieures ainsi qu'à des contacts pour le commerce durant les derniers siècles, semble être responsable de la dissémination de variants déficitaires rares de l'AAT dans le bassin méditerranéen.

TRAITEMENT

Les essais thérapeutiques majeurs dans le cas du déficit en AAT ont porté sur la correction de l'état de déficit et la prévention de la destruction des poumons. Le traitement de la pathologie pulmonaire s'est concentré sur l'augmentation de la concentration plasmatique en AAT et le rétablissement d'une défense anti-neutrophiles pour les structures alvéolaires. En se basant sur le fait que la concentration plasmatique de l'AAT augmente au cours des réactions inflammatoires, lors de stress et pendant la grossesse chez la femme enceinte, des stratégies ont été développées en vue de rétablir la concentration plasmatique de l'AAT chez l'hétérozygote pour l'allèle PiZ par un traitement à base de Danazol ou d'œstrogène. Cependant,

aucune de ces stratégies n'a abouti à des résultats (Crystal et al., 1989). Au final, toutes les stratégies de traitement ciblant l'induction de la sécrétion de l'AAT par le foie ont échoué, mais cela est probablement lié à l'accumulation de l'AAT de type Z au niveau des hépatocytes et à la formation d'agrégats (Wu Y et al., 1994).

La compréhension des mécanismes moléculaires de la biologie et de la pathobiologie de la déficience en AAT ont contribué au développement de la thérapie du déficit en AAT, sur la base de l'augmentation de sa concentration plasmatique par administration par voie intraveineuse d'AAT humaine purifiée préparée par fractionnement plasmatique (Alfalastin). Les études de Gadek et al (1981) ont montré que la concentration plasmatique de l'AAT, ainsi que sa fonction, peuvent être restaurées suite à une administration intraveineuse une fois par semaine de 60 mg/kg d'AAT humaine. Cette étude a été suffisante pour l'obtention d'une licence pour la production de l'AAT purifiée à partir du sérum humain. Depuis 1988, la Prolastin® et depuis 2005, l'Alfalastin®, inhibiteurs d'alpha 1 protéinase, sont disponibles pour la thérapie de remplacement des individus qui présentent un déficit héréditaire en AAT. Plusieurs autres approches ont aussi été utilisées pour augmenter le taux d'anti-NE pulmonaires chez des déficitaires par l'administration, dans les aérosols, de l'AAT humaine purifiée, d'AAT recombinante et de plusieurs autres molécules possédant une activité anti-NE (Hubbard et al., 1989).

Les stratégies les plus récentes en cours de développement dans le traitement du déficit en AAT sont les thérapies ciblant la polymérisation de l'AAT mutée et sa sécrétion, la thérapie génique et la thérapie cellulaire à l'aide de cellules souches (Wood et Stockley, 2007).

CONCLUSION

Dans les populations européennes, le déficit en AAT représente le principal facteur de risque génétique responsable de 2 à 3 % des maladies pulmonaires obstructives diagnostiquées. Le tabagisme est responsable à lui seul d'environ 90 % des cas de maladie. L'association des facteurs environnementaux aux facteurs de risque génétiques présente d'importantes répercussions sur l'âge d'apparition de la maladie, sa sévérité et l'espérance de vie chez le malade. Malgré la fiabilité et les grands progrès des méthodes de diagnostic de la maladie, le déficit en AAT demeure une condition sous estimée et sous diagnostiquée partout dans le monde, surtout dans les pays du Bassin Sud-Méditerranéen. Actuellement, le déficit en AAT bénéficie de la thérapie de substitution. Cependant, celle-ci est coûteuse et ne répond pas à l'importante demande. Les stratégies du futur dans le traitement du déficit en AAT par les thérapies géniques et cellulaires sont prometteuses.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- LS Aboussouan, JK Stoller. Detection of alpha 1 antitrypsin deficiency: a review. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 335-341.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 168: 818-900.
- ML Brantly, LD Paul, BH Miller, RT Falk, M Wu, RG Crystal. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha 1 antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *The American Review of Respiratory Disease* 1988; 138: 327-336.
- H Chaabani, JP Martin, RR Frants, G Lefranc. Genetic study of Tunisian Berber. Alpha 1 antitrypsin (Pi) polymorphism. Report of a new allele (Pi S berber). *Experimental and Clinical Immunogenetics* 1984; 1: 19-24.
- EJ Campbell, MA Campbell, SS Boukedes, CA Owen. Quantum proteolysis by neutrophils: implications for pulmonary emphysema in alpha 1-antitrypsin deficiency. *The Journal of Clinical Investigations* 1999; 104: 337-344.
- RG Crystal, ML Brantly, RC Hubbard, DT Curiel, DJ States, MD Holmes. The alpha 1 antitrypsin gene and its mutations: clinical consequences and strategies for therapy. *Chest* 1989; 95: 196-208.
- S Denden, A Haj Khelil, P Perrin, H Daimi, N Leban, A Ouaja, K Mahdouani, L Hlioui, G Lefrance, J Ben Chibani. Alpha 1 antitrypsin polymorphism in the Tunisian population with special reference to pulmonary disease. *Pathologie Biologie* 2008; 56: 106-110.
- S Denden, M Zorzetto, F Amri, J Knani, S Ottaviani, R Scabini, M Gorrini, I Ferrarotti, J Ben Chibani, I Campo, A Haj Khelil, M Luisetti. Screening for Alpha 1 antitrypsin deficiency in Tunisian subjects with obstructive lung disease: a feasibility report. *Orphanet journal of rare diseases* 2009; 4: 12.
- FJ de Serres. Worldwide racial and ethnic distribution of α 1-antitrypsin deficiency. Summary of an analysis of published genetic epidemiology surveys. *Chest* 2002; 122: 1818-1829.
- FJ de Serres, I Blanco, E Fernandez-Bustillo. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in southern Europe: France, Italy, Portugal and Spain. *Clinical Genetics* 2003; 63: 490-509.
- FJ de Serres, I Blanco, E Fernández-Bustillo. PI S and PI Z Alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Archives of Chest Disease* 2007; 67: 184-208.
- S Ezzikouri, AE El Feidi, L El Kihal, R Affi, R Bennazzou, M Hassar, A Chafik, P Pineau, S Benjelloun. Prevalence of common HFE and SERPINA1 mutations in patients with hepatocellular carcinoma in a Moroccan population. *Archives of Medical Research* 2008; 39: 236-241.
- MK Fagerhol, CB Laurell. The polymorphism of "prealbumins" and alpha 1 antitrypsin in human sera. *Clinica Chimica Acta* 1967; 16: 199-203.
- KD Fairbanks, AS Tavill. Liver Disease in Alpha 1-Antitrypsin Deficiency: A Review. *The American Journal of Gastroenterology* 2008; 103: 2136-2141.
- I Ferrarotti, J Baccheschi, M Zorzetto, C Tinelli, L Corda, B Balbi, I Campo, E Pozzi, G Faa, P Coni, G Massi, G Stella, M Luisetti. Prevalence and phenotype of subjects carrying rare variants in the Italian registry for alpha1-antitrypsin deficiency. *Journal of Medical Genetics* 2005; 42: 282-287.
- I Ferrarotti, R Scabini, I Campo, S Ottaviani, M Zorzetto, M Gorrini, M Luisetti. Laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Translational Research* 2007; 150: 267-274.
- JE Gadek, HG Klein, PV Holland, RG Crystal. Replacement therapy of alpha 1 antitrypsin deficiency: reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PiZ subjects. *The Journal of Clinical Investigation* 1981; 68: 1158-1165.
- AB Gorin, PA Stewart. Differential permeability of endothelial and epithelial barriers to albumin flux. *Journal of Applied Physiology* 1979; 47: 1315-1324.
- M Gorrini, I Ferrarotti, A Lupi, T Bosoni, P Mazzola, R Scabini, I Campo, M Zorzetto, F Novazi, M Luisetti. Validation of a rapid, simple method to measure α 1-antitrypsin in human dried blood spots. *Clinical Chemistry* 2006; 52: 899-901.
- N Harich, E Esteban, A Chafic, A López-Alomar, G Vona, P Moral. Classical polymorphisms in Berbers from Moyen Atlas (Morocco): genetics, geography, and historical evidence in the Mediterranean peoples. *Annals of Human Biology* 2002; 29: 473-487.
- RC Hubbard, ML Brantly, SE Sellers, ME Mitchell, RG Crystal. Delivery of proteins for therapeutic purposes by aerosolization: direct augmentation of anti-neutrophil elastase defenses of the lower respiratory tract in deficiency with an aerosol of alpha 1 antitrypsin. *Annals of Internal Medicine* 1989; 111: 206-212.
- RC Hubbard, G Fells, S Gadek, S Pacholok, J Humes, RG Crystal. Neutrophil accumulation in the lung in alpha 1 antitrypsin deficiency: spontaneous release of leukotriene B4 by alveolar macrophages. *The Journal of Clinical Investigation* 1991; 88: 891-897.
- H Koyama, DM Geddes. Genes, oxidative stress, and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 10-14.
- C Larsson. Natural history and life expectancy in severe alpha 1 antitrypsin deficiency, PiZ. *Acta Medica Scandinavica* 1978; 204: 345-351.
- SS Lee, JWM Lawton, KH Ko, KM Lam, CK Lin. Alpha 1 antitrypsin phenotypes by isoelectric focusing in a metropolitan southern Chinese population. *Journal of Clinical Pathology* 2001; 54: 798-800.
- TJ Liou, EJ Campbell. Non-isotropic enzyme-inhibitor interactions: a novel non-oxidative mechanism for quantum proteolysis by human neutrophils. *Biochemistry* 1995; 34: 16171-16177.
- TJ Liou, EJ Campbell. Quantum proteolysis resulting from release of single granules by human neutrophils. *The Journal of Immunology* 1996; 157: 2624-2631.
- M Luisetti, N Seersholm. Alpha-1antitrypsin deficiency. 1: Epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004; 59: 164-169.
- S Makni, M Zitouni, K Ayed, S Mhirii, S Azabi, F Cherif, Maalej M, JP Martin, R Seboue. Absence of the alpha 1 antitrypsin PiZ allele in Tunisia substantiates the particular genetic structure of African populations. *American Journal of Human Biology* 1997; 9: 223-224.
- NG McElvaney, P Birrer, LM Chang-Stroman, RG Crystal. In: C Grassi, J Travis, L Casali. M Luisetti, eds. *Current concepts in the biochemistry of pulmonary emphysema*. Italy: B1 & G1 publishers; 1992: 1478-1484.
- F Moraga, S Janciauskiene. Activation of primary human monocytes by the oxidized form of α 1-antitrypsin. *The Journal of Biological Chemistry* 2000; 275: 7693-7700.
- M Needham, RA Stockley. α 1-antitrypsin deficiency * 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004; 59: 441-445.
- T Nukiwa, K Seyama, S Kira. The prevalence of AAT deficiency outside the united states and Europe. In: RG Crystal, ed. *Alpha1-antitrypsin deficiency*. New York: Marcel Dekker; 1996: 227-243.
- G Orrù, G Faa, S Pillai, L Pilloni, C Montaldo, G Pusceddu, V Piras, Coni P. Rapid PCR real-time genotyping of M-Malton alpha1-antitrypsin deficiency alleles by molecular beacons. *Diagnostic Molecular Pathology* 2005; 14: 237-242.
- JA Pierce, B Eradio, TA Dew. Antitrypsin phenotypes in St. Louis. *The Journal of the American Medical Association* 1975; 231: 609-612.
- A Sandford, T Weir, J Spinelli, P Paré. Z and S mutations of the alpha 1 antitrypsin gene and the risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 1999; 20: 287-291.
- IM Sebetan. Pi*E Tripoli: a new allele in the alpha -1-antitrypsin system. *Human Heredity* 1992; 42: 206-208.
- A Settini, M El-Bendary, R Abo-Al-Kassem, R El Baz. Molecular Analysis of A1AT (S and Z) and HFE (C282Y and H63D) Gene Mutations in Egyptian Cases with HCV Liver Cirrhosis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2006; 15: 131-135.
- RA Stockley. Cellular and biochemical mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease. In: Calverley P, Pride N, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 93-133.
- RA Stockley. Alpha-1-antitrypsin deficiency: what next? *Thorax* 2000; 55: 614-618.
- JK Stoller, LS Aboussouan. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365: 2225-2236.
- C Taggart, D Cervantes-Laurean, G Kim, NG Mc Elvaney, N Wehr, J Mossi, RL Levine. Oxidation of either methionine 351 or methionine 358 in α 1-antitrypsin causes loss of anti-neutrophil elastase activity. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 275: 27258-27265.
- MJ Tobin, PJL Cook, DCS Hutchison. Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. *British Journal of Disease of the Chest* 1983; 77: 14-27.
- R Valverde, B Rosales, FJ Ortiz-de Frutos, JL Rodríguez-Peralto, P L Ortiz-Romero. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Panniculitis. *Dermatologic Clinics* 2008; 26: 447-451.
- AM Wood, RA Stockley. Alpha One Antitrypsin Deficiency: From Gene to Treatment. *Respirology* 2007; 74: 481-492.
- Y Wu, I Whitman, E Molmenti, K Moore, P Hippenmeyer, DH Perlmutter. A lag in intracellular degradation of mutant α 1-antitrypsin correlates with the liver disease phenotype in homozygous Pi ZZ α 1-antitrypsin deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 1994; 91: 9014-9018.
- F Zerimech, G Hennache, F Bellon, G Barouh, JJ Lafitte, N Porchet, M Balduyck. Evaluation of a new Sebia isoelectrofocusing kit for alpha 1-antitrypsin phenotyping with the Hydrasys System. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2008; 46: 260-263.
- M Zorzetto, I Ferrarotti, I Campo, A Balestrino, S Nava, M Gorrini, R Scabini, P Mazzola, M Luisetti. Identification of a novel alpha1-antitrypsin null variant (Q0cairo). *Diagnostic of Molecular Pathology* 2005; 14: 121-124.
- M Zorzetto, E Russi, O Senn, M Imboden, I Ferrarotti, C Tinelli, I Campo, S Ottaviani, R Scabini, A von Eckardstein, W Berger, O Brandli, T Rochat, M Luisetti, N Probst-Hensch, Sapaldia Team. SERPINA1 gene variants in individuals from the general population with reduced α 1-antitrypsin concentrations. *Clinical Chemistry* 2008; 54: 1331-1338.