L'emphysème pulmonaire par déficit en alpha-1 antitrypsine, quand y penser ? A propos de trois cas cliniques

Christine Higuet

▶ **To cite this version:**

Christine Higuet. L'emphysème pulmonaire par déficit en alpha-1 antitrypsine, quand y penser ? A propos de trois cas cliniques. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01566892

HAL Id: dumas-01566892

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01566892

Submitted on 21 Jul 2017

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.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017 N° 99

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par **HIGUET Christine**

Née le 28 juillet 1972 à Saint-Cyr-l'Ecole (Yvelines)

Le 05 juillet 2017

L'EMPHYSEME PULMONAIRE PAR DEFICIT EN ALPHA-1 ANTITRYPSINE, QUAND Y PENSER ?

- A PROPOS DE TROIS CAS CLINIQUES -

Directeur de thèse

Docteur S. LACROIX

Jury

Mme C. RAHERISON-SEMJEN	Professeur	Président
M. F. LAURENT	Professeur	Membre
M. J.P. JOSEPH	Professeur	Membre
Mme C. DROMER	Docteur	Membre
M. S. LACROIX	Docteur	Membre

REMERCIEMENTS

A la Présidente du jury

A Madame le professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Aux Membres du jury

A Monsieur le Professeur François LAURENT

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH

A Madame le Docteur Claire DROMER

Je vous remercie d'avoir accepté de permettre la finalisation et la présentation de ce travail sans me connaitre précédemment. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et tout mon respect.

A mon Directeur de thèse et membre du jury

A Monsieur le Docteur Serge LACROIX

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service pendant mon internat et d'avoir par la suite accepté d'être le directeur de cette thèse « longue durée », de m'avoir guidée et conseillée. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de mon plus profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Rapporteur de thèse

A Monsieur le Professeur Boris MELLONI

Vous avez accepté d'être rapporteur de cette thèse et avez permis que ce travail soit rendu à temps. Je vous en remercie sincèrement. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect.

REMERCIEMENTS

A tous mes collègues médicaux et paramédicaux du Centre Hospitalier de Périgueux pour leur professionnalisme et leur dévouement, avec qui j'ai le plaisir de travailler depuis plusieurs années.
Je remercie notamment les Docteurs Bui-Dinh, Cailleret, Constant, Juchs, Lacombe, Lataste, Monseau et Roques pour leur soutien et leur bienveillance depuis ces nombreuses années.

A William, mon mari, à mes côtés depuis plus de 20 ans, qui m'a accompagnée pendant mes études et qui a été fort patient puis impatient que je les termine enfin… Merci d'être là, toujours solide et courageux malgré l'adversité.

A mes enfants, Florine (ma Choupette devenue étudiante, qui m'a été d'une grande aide pour le maniement un peu retord du traitement de texte), Maxence (mon Loulou calme et tranquille), Lucile (ma Pupuce aquatique pleine de vie) et Cassandre (ma Biquette toujours souriante, reine des massages). Vous êtes ma tribu qui anime et enrichie ma vie quotidiennement.

A ma mère, mon père et mon beau-père.

A ma belle-mère.

A ma Mémie, avec moi tous les jours.

A mes amis.

L’EMPHYSEME PULMONAIRE PAR DEFICIT EN ALPHA-1 ANTITRYPSINE, QUAND Y PENSER ?

- A PROPOS DE TROIS CAS CLINIQUES -

I. INTRODUCTION……..…9

II. OBSERVATIONS……...….11

A.CAS CLINIQUE N°1…….……12

1. ANTECEDENTS…….....12
2. HISTOIRE DE LA MALADIE……12
3. TABLEAU CLINIQUE……....13
4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES……...…13
   a. Biologie…..……...…….13
   b. Explorations fonctionnelles respiratoires…….....13
   c. Imagerie…….……...…….14
5. TRAITEMENT ET EVOLUTION……...……14

B.CAS CLINIQUE N°2……18

1. ANTECEDENTS……..18
2. HISTOIRE DE LA MALADIE……18
3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES……..…..19
4. TRAITEMENT ET EVOLUTION……...…20

C.CAS CLINIQUE N°3……22

1. ANTECEDENTS…….…22
2. HISTOIRE DE LA MALADIE……22
3. TABLEAU CLINIQUE……23
4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES……..……23
5. TRAITEMENT ET EVOLUTION……...23

III. REVUE DE LA LITTERATURE ET DISCUSSION……..….27

A.L'ALPHA-1 ANTITRYPSINE……..……28
1. CARACTERISTIQUES……...28
2. L'ELASTASE NEUTROPHILE……..29
3. LES VARIANTS DE L'ALPHA-1 ANTITRYPSINE.30
   a. Les variants normaux……....31
   b. Les variants déficitaires……33
      i. Variant Pi Z……...…..33
      ii. Variant Pi S……..…33
      iii. Autres variants rares……...34
   c. Les variants nuls……...……35
   d. Les variants dysfonctionnels……...……..36

B.EPIDEMIOLOGIE……..……..38
1. EUROPE……..……38
2. AMERIQUE DU NORD……..40
3. ASIE……41
4. AUTRES REGIONS GEOGRAPHIQUES…..……42
5. DISCUSSION……...44

C.PHYSIOPATHOLOGIE……47
1. VARIANT NORMAL M……...……..47
2. VARIANT DEFICIENT Z…….……..49
3. AUTRES VARIANTS DEFICIENTS…….…54

D.SYMPTOMATOLOGIE RESPIRATOIRE……...55

E. EXAMENS COMPLEMENTAIRES……....57
1. BIOLOGIE……...57
a. Electrophorèse des protéines sériques……..…….57
b. Dosage du taux d'AAT…….58
c. Phénotypage……..…60
d. Génotypage…….……..62
2. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES……...…….65
3. IMAGERIE……..……68
a. Radiographie thoracique……...……68
b. Tomodensitométrie…….……..69

F. TRAITEMENTS……..……..73
1. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES…….73
2. TRAITEMENT SUBSTITUTIF……..….77
3. TRAITEMENT CHIRURGICAL……82
a. La transplantation pulmonaire……...……82
b. La réduction de volume pulmonaire chirurgicale……82

G. EVOLUTION……84
1. EVOLUTION NATURELLE…….……..84
2. FACTEURS DE RISQUE……..……..90
a. Tabac…….90
b. Facteurs environnementaux…….……92
3. EVOLUTION SOUS TRAITEMENT SUBSTITUTIF …….……93

H. MANIFESTATIONS HEPATIQUES……....97
1. CHEZ L'ENFANT……...…97
2. CHEZ L'ADULTE…….101
3. TRAITEMENT……...104
4. NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES.105

I. AUTRES MANIFESTATIONS……..……106
1. VASCULARITES SYSTEMIQUES……..106
2. NEPHROPATHIES……107
3. MALADIES ANEVRYSMALES……..108
a. Anévrysme de l'aorte abdominale……..108
b. Anévrysmes intracrâniens……...108
4. MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES…..…109
a. Panniculite nécrosante……...…..109
b. Autres désordres cutanés…….110
5. PANCREATITE……..……..111

J. DISCUSSION……...112

IV. CONCLUSION……...120

V. BIBLIOGRAPHIE……..……..122

VI. SERMENT MEDICAL……..133

VII. ABSTRACT……....134

I. INTRODUCTION

Le déficit en alpha 1 antitrypsine (AAT) est une maladie génétique qui se traduit essentiellement par des manifestations pulmonaires (emphysème pan lobulaire principalement) et hépatiques.

Sa fréquence est comparable à celle de la mucoviscidose mais la maladie reste rare puisqu'elle n'apparaît que dans un sous-groupe de sujets porteurs de l'anomalie génétique, en particuliers les fumeurs et les individus exposés à des facteurs de risque respiratoires professionnels.

La rareté de la maladie est aussi due au fait que le déficit en AAT est sous diagnostiqué et lorsque le diagnostic est fait, celui-ci est souvent tardif.

Ce sous diagnostic est surtout dû à l'absence de critères de dépistage précis et validés par les différentes sociétés internationales et françaises indiquant chez qui il faut demander un dosage (et un phénotype) de l'AAT.

Ce dépistage est pourtant justifié car d'une part les individus affectés peuvent bénéficier de conseils de prévention pour le tabagisme et l'alcoolisme.
D'autre part, en cas d'atteinte respiratoire, l'existence d'un traitement substitutif permet de réduire la progression du déclin de la fonction respiratoire.

En France, une cohorte nationale prospective de patients emphysémateux et déficients en AAT a été mise en place en 2005 afin de décrire les caractéristiques de ces patients et d'étudier les facteurs associés à l'évolution de leur pathologie.

Les trois cas cliniques présentés reflètent les difficultés de diagnostic, l'évolution de la maladie et le suivi sous traitement substitutif.

II. OBSERVATIONS

A.CAS CLINIQUE N°1

1. ANTECEDENTS

Madame R., née en 1958, a pour antécédents chirurgicaux une appendicectomie et une fracture plurisegmentaire de L1 en 1999 suite à un accident de la voie publique.

Au niveau médical, on note simplement une hospitalisation en 1987 pour syndrome fébrile isolé en rapport avec une septicémie à Salmonelle Wirchow.
Elle n'a pas d'allergie connue personnelle ou familiale.

Au niveau gynéco-obstétrical, la patiente a eu deux grossesses avec accouchements par césarienne, une aspiration d'œuf clair en 1987, une hystérectomie en 1993 et une ménopause précoce.

Madame R. est employée dans une usine de fabrique de gâteaux.
C'est une ancienne fumeuse avec un tabagisme modéré stoppé vers l'âge de 30 ans.

2. HISTOIRE DE LA MALADIE

La patiente décrit une dyspnée d'effort isolée évoluant depuis au moins 1997, qui va progressivement en se majorant.
Elle avait d'ailleurs signalé une dyspnée à la marche lors de son hospitalisation en chirurgie en 1999.

Cette dyspnée ne s'accompagne pas de toux, ni d'expectoration et n'a pas de caractère douloureux.

Devant la majoration de cette dyspnée, le médecin traitant de Madame R. lui prescrit un bilan biologique qui est normal.

La radiographie thoracique réalisée retrouve des images très évocatrices de bulles d'emphysème dans les bases, un aplatissement des coupoles et un aspect de distension débutante.

Madame R est adressée par la suite en consultation de pneumologie en juillet 2001.

3. TABLEAU CLINIQUE

La patiente, âgée de 43 ans, est en bon état général malgré un petit état grippal avec un jetage nasal lors de l'examen.

L'auscultation pulmonaire est libre mais nettement assourdie dans les bases. Il n'y a pas de sibilants. On ne retrouve pas de cyanose ni d'hippocratisme digital.

L'auscultation cardiaque est normale. La tension artérielle est à 11/7.

4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

a. Biologie

L'électrophorèse des protéines sériques montre des alpha-1 globulines diminuées à 1,7 g/l pour une normale allant de 2 à 4 g/l.
Le dosage de l'AAT est à 0,17 g/l pour une normale allant de 0,9 à 2 g/l.
Le dépistage d'une allergie respiratoire est négatif.

b. Explorations fonctionnelles respiratoires

On retrouve un syndrome obstructif franc avec une capacité vitale forcée (CVF) à 1,99 l (73% de la normale) passant à 2,1 l puis à 2,43 l après atropinique puis béta 2

mimétique, et un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) à 1,22 l/s (52% de la normale) passant à 1,57 l/s puis 1,65 l/s après traitement bronchodilatateur.
La capacité pulmonaire totale (CPT) est à 4,47 l (105% de la normale) avec un volume résiduel (VR) à 2,48 l (172% de la normale) traduisant une certaine distension.

La diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO) rapportée à la ventilation alvéolaire est à 62% de la normale traduisant une amputation de la surface d'échange alvéolaire par l'emphysème.

La gazométrie sanguine est correcte (PO2 : 77,6 mmHg, PCO2 : 30,9 mmHg, pH : 7,47).

c. Imagerie

Le scanner thoracique retrouve des lésions emphysémateuses de type panlobulaire prédominant nettement aux bases avec des lésions bulleuses, un épaississement des parois bronchiques, mêmes des bronchectasies et quelques lignes fibreuses.

5. TRAITEMENT ET EVOLUTION

Le diagnostic d'emphysème par déficit en AAT avec une certaine réversibilité aux béta 2 mimétiques est donc établi.

Un traitement bronchodilatateur par fénotérol/ipratropium (BRONCHODUAL®) et fluticasone / salmétérol (SERETIDE®) est prescrit à la patiente.
Il lui est conseillé par ailleurs l'absence de tout tabagisme actif ou passif, de s'exposer le moins possible à une quelconque pollution respiratoire et de traiter de façon très précoce toutes les infections bronchiques.

L'état respiratoire de la patiente reste stable jusqu'en 2004 où elle est revue en consultation pour une aggravation de sa dyspnée suite à un épisode infectieux.

Les explorations fonctionnelles respiratoires montrent effectivement une diminution du VEMS à 1,18 l (51% de la normale) passant à 1,42 l après bronchodilatation.
Les gaz du sang sont normaux, ainsi que le bilan hépatique.
Le contrôle scannographique montre une accentuation des lésions.

Suite à cette aggravation, un avis thérapeutique spécialisé est demandé au CHU de Toulouse.
Le dosage de l'AAT est recontrôlé à 0.21 g/l ce qui correspond au dosage d'un groupe Pi ZZ.
L'enquête familiale retrouve une sœur ainée faisant des bronchites à répétition et deux filles en bonne santé.

Suite à cette consultation, un traitement substitutif par ALFALASTIN® est débuté en juin 2004, à raison de 60 mg/kg ce qui correspond pour la patiente à 3g par perfusions hebdomadaires. Au bout de 9 mois, le traitement est modifié avec perfusion de 8g tous les 15 jours.
Les perfusions se font à domicile sur site implantable.
Le traitement substitutif est dans l'ensemble bien toléré. La patiente a présenté initialement quelques pics fébriles et une réaction cutanée généralisée après perfusion. Sous bétaméthasone (CELESTENE®) et lévocétirizine (XYZALL®), ceci ne s'est pas reproduit et la patiente a présenté de temps en temps une plaque érythémateuse sur la joue droite le lendemain de sa perfusion.
Actuellement, la patiente ne prend plus de prémédication et ne présente plus de réaction allergique.
En raison d'une obstruction du site implantable, celui-ci a dû être déposé avec mise en place d'un autre site en juin 2016.

Sous traitement substitutif et bronchodilatateurs (tiotropium (SPIRIVA RESPIMAT®) et budésonide/formotérol (SYMBICORT 400®)), l'état de Madame R. est dans l'ensemble stable avec toujours persistance d'une dyspnée d'effort mais sans symptomatologie bronchitique.
Il a été essayé de remplacer le SPIRIVA® par l'association tiotropium/glycopyrronium (ULTIBRO®) qui contient un béta2 mimétique de longue durée d'action mais du fait d'une

tolérance moyenne (patiente dit que ça l'irrite et la fait tousser), retour au SPIRIVA RESPIMAT® au bout de quelques mois.
Elle prend également depuis juillet 2014 de l'azythromycine 250 (ZYTHROMAX®) à visée anti-inflammatoire bronchique à raison de 3 comprimés par semaine.

La dyspnée se majore occasionnellement lors d'épisodes infectieux nécessitant des cures de corticoïdes mais elle présente moins de deux épisodes de surinfection bronchique par an.

La patiente bénéficie également d'une vaccination anti-grippale annuelle et d'une vaccination anti-pneumococcique tous les cinq ans.
Une oxygénothérapie d'effort et nocturne a commencé à être discutée avec la patiente mais celle-ci ne la souhaite pas, d'autant qu'elle n'a pas de retentissement cardiaque de son insuffisance respiratoire (échographie cardiaque trans-thoracique normale en février 2016).

Un bilan respiratoire est réalisé tous les six mois.
Le dernier fait en janvier 2017 (patiente âgée de 59 ans) montre un état stable depuis environ 3 ans avec un VEMS à 1,07 l (56% de la normale), une CVF à 1,87 l (82% de la normale), une CPT à 135% de la normale et un VR à deux fois la normale.
La gazométrie en air ambiant retrouve une hypoxie à 72 mmHg, une PCO2 à 32 mmHg et SAO2 à 97,2%.
Le test de marche de 6 minutes est dans l'ensemble stable (fait entre 360 et 400 mètres, désaturation moyenne entre 85 et 90%).
La biologie standard est normale. Le dosage de l'AAT est à 2,40 g/l.

Le dernier scanner thoracique réalisé en septembre 2014 montre des poumons emphysémateux avec distension thoracique et lésions d'emphysème prédominant dans les régions inférieures mais pas de lésion d'allure évolutive.

Par ailleurs, madame R. bénéficie tous les printemps depuis 2008 d'un séjour dans les Pyrénées en centre de rééducation pour une réadaptation à l'effort.

Au niveau professionnel, la patiente est d'abord passée à mi-temps compte-tenu de la gêne occasionnée par l'empoussiérage discret mais se disait de plus en plus gênée dans son travail malgré un changement de poste.
Elle est donc passée en invalidité de deuxième catégorie début 2013 (à l'âge de 55 ans) et a arrêté son activité professionnelle.
Du fait de l'arrêt du travail, il y a eu une majoration de la dyspnée d'effort du fait d'un déconditionnement à l'effort, justifiant d'autant plus la poursuite des séjours de réadaptation à l'effort.

A noter que la patiente a été inscrite dans la cohorte française des déficits en AAT.

B. CAS CLINIQUE N°2

1. ANTECEDENTS

Madame M., née en 1944, a pour principaux antécédents médicaux une primo-infection tuberculeuse en 1960 et une dépression sévère en 1974 (plusieurs hospitalisations et sismothérapie).

Au niveau chirurgical, on retient une appendicectomie, un stripping de varices et une trabéculectomie bilatérale (glaucome familial).

Au niveau gynéco-obstétrical, on note 2 grossesses, 4 fausses couches spontanées suivies de curetage et une hystéroscopie/curetage pour méno-métrorragies.

Madame M. a fumé ponctuellement entre 1987 et 1992, tabagisme léger estimé à 3 paquets-années.

Au niveau professionnel, la patiente a travaillé dans une usine de chaussures, puis dans la confection et ensuite dans une repasserie.

2. HISTOIRE DE LA MALADIE

Madame M. a commencé à présenter des crises de dyspnée vers l'âge de 46 ans (vers 1990), peu de temps après avoir débuté son tabagisme.
Ces crises de dyspnées, associées à une toux, ont été étiquetées asthme de la ménopause pour lequel la patiente a bénéficié d'un traitement par bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés.

Puis la patiente s'est plainte d'une dyspnée d'effort stade 2 avec des exacerbations favorisées par des épisodes infectieux.

Elle a également décrit, lors d'efforts modérés, des épisodes douloureux rétro sternaux associés à une sensation de manque d'air.

Madame M. est hospitalisée en cardiologie en 1992 pour douleur thoracique et présente un accès de dyspnée importante durant son hospitalisation sans anomalie biologique ou électro cardiographique retrouvée.

Madame M. est hospitalisée pour la première fois en pneumologie en 1993 pour une dyspnée sévère au décours d'une bronchite asthmatiforme.
Le VEMS était à 64% de la théorique.

3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Le dosage de l'AAT est réalisé pour la première fois début 1994 (soit à l'âge de 50 ans). Le taux est fortement abaissé à 0,397 g/l (normale : 1,90 à 3,50 g/l).

Le phénotype est du type Pi ZZ.

La gazométrie sanguine est normale avec une PO2 à 73,2 mmHg, une PCO2 à 31,9 mmHg, un pH à 7,44 et une saturation à 94,5%.

Les EFR retrouvent un VEMS à 1,82 l (49% de la normale), une capacité vitale forcée à 3,11 l (103% de la normale) et un volume résiduel à 163% de la normale.
La DLCO est à 14,4 pour une valeur théorique de 25,7 traduisant une amputation de la surface d'échange alvéolaire considérable.

La radiographie pulmonaire montre un aspect de distension et des images emphysémateuses bulleuses des 2 bases.

Par contre, le scanner thoracique ne retrouve pas de lésions emphysémateuses sur les coupes millimétriques. Il existe un aspect légèrement dilaté aux parois épaissies des troncs bronchiques des lobes inférieurs.

4. TRAITEMENT ET EVOLUTION

Le diagnostic de déficit en AAT est donc établi mais la présentation clinique est « bâtarde » avec une obstruction bronchique mais sans emphysème évident.

Le traitement par bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés est donc poursuivi, associé à des conseils d'éviction de tout tabagisme et d'environnement polluant.

Malgré cela, l'état de madame M. se dégrade progressivement avec des accès de dyspnée lors d'épisodes infectieux, cédant sous corticothérapie orale.
Il existe une dyspnée d'effort qui varie dans le temps et s'associe de manière variable à une toux grasse peu productive plus ou moins importante.

Après plusieurs hospitalisations pour crises dyspnéiques paroxystiques associées à une toux et un tableau d'inflammation bronchiolique, le traitement substitutif est débuté en février 1995 à la dose de 60 mg/kg en perfusions hebdomadaires, puis bi mensuelles au bout de 6 mois.
Malgré ce traitement, la dyspnée se majore, devenant invalidante pour les gestes de la vie quotidienne et nécessitant une oxygénothérapie à domicile et une corticothérapie orale.
Madame M est régulièrement hospitalisée pour des crises dyspnéiques liées ou non à des épisodes infectieux.

Un bilan est réalisé en chirurgie thoracique et la patiente est inscrite en novembre 1995 sur la liste d'attente (en deuxième position) pour transplantation bi-pulmonaire.

Les EFR montrent une diminution importante du VEMS qui est à 1 l (39% de la théorique) en octobre 1996, capacité vitale forcée à 1,66 l (54% de la théorique)

Par ailleurs, la patiente présente des effets secondaires importants de la corticothérapie au long cours : prise de poids, faciès cushingoïde, cataracte, ostéoporose avec tassement vertébral et fracture de côte, sécheresse cutanée, poussées tensionelles,…….

Les hospitalisations sont de plus en plus fréquentes et entre temps, à domicile, madame M. ne peut même plus se déplacer seule à cause de cette dyspnée majeure et d'une tachycardie par cœur pulmonaire chronique.

Finalement, la patiente décède en février 1998 (à presque 54 ans) à l'hôpital, suite à des troubles du rythme entrainant un collapsus vasculaire et une détresse respiratoire aiguë.

C. CAS CLINIQUE N°3

1. ANTECEDENTS

Monsieur P., né en 1953, a pour antécédent chirurgical un adénome de prostate opéré en 2013 et une cataracte de l'œil droit opérée en 2015.

Au niveau médical, on note une valvulopathie mitrale de grade II à II+ diagnostiquée en 2007 et bénéficiant d'un suivi cardiologique régulier (avec notamment une échographie cardiaque d'effort annuelle).
Il est traité par bétabloquant et acétylsalicylate de lysine (KARDEGIC 75®).

Monsieur P. travaille dans un bar PMU depuis 1972. Il a été exposé à un tabagisme passif important.
On note aussi un tabagisme actif à raison de 40 paquets-années, sevré depuis 2009.
Monsieur P. a également fait beaucoup de travaux de bâtiment.

2. HISTOIRE DE LA MALADIE

En 2009 (soit à l'âge de 56 ans), au cours d'un bilan cardiologique pour dyspnée d'effort, il est mis en évidence un syndrome obstructif sévère avec un VEMS à 29% de la théorique associé à un emphysème radiologique (radio thoracique).

Cette découverte d'emphysème motive un suivi chez un pneumologue et l'arrêt du tabagisme actif. Un traitement broncho-dilatateur est mis en route.
Par la suite, il est fait un dosage d'AAT qui retrouve un taux déficitaire à 0.48g/l.

En 2011, le patient est vu en consultation en pneumologie au CHU de Toulouse pour avis sur l'indication à un traitement substitutif

3. TABLEAU CLINIQUE

Au niveau fonctionnel, le patient se plaint d'une dyspnée d'effort qui le gène dans ses activités professionnelles. Il a d'ailleurs été reconnu travailleur handicapé.
Cette dyspnée lui permet malgré tout d'avoir une vie quasiment normale par ailleurs.

L'examen clinique est sans particularités.

4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Le dosage de l'AAT est recontrôlé à 0.61g/l. Le dosage phénotypique retrouve un phénotype Pi SZ.

La spirométrie retrouve un VEMS à 60% de la normale (amélioration suite à l'arrêt du tabac et l'instauration du traitement broncho-dilatateur).

Le test de marche est correct avec une distance parcourue de 592 mètres en air ambiant (118% de la théorique), une saturation en oxygène qui se maintient (partant de 97% et revenant à 95% après une minute d'arrêt du test) et saturation qui chute jusqu'à 89% à 6 minutes.

Le scanner thoracique confirme l'emphysème, surtout au niveau des sommets, qui n'apparaît pas comme étant majeur mais qui est présent.

5. TRAITEMENT ET EVOLUTION

A la vue de ces différents résultats (taux d'AAT au-dessus du seuil protecteur de 0.5g/l et VEMS à 60% de la théorique), l'indication à débuter un traitement substitutif n'est pas retenue bien que le phénotype Pi SZ soit un critère de mise en route.

Il est cependant préconisé une surveillance rapprochée avec une mesure trimestrielle de la fonction respiratoire pour s'assurer que le VEMS se stabilise.
Par contre si le VEMS a tendance à chuter, ce traitement substitutif pourra être mis en place, et ce malgré un taux sérique limite mais protecteur, dans le but de limiter les épisodes d'exacerbation, d'améliorer le confort de vie et de limiter le déclin de la fonction respiratoire.

Par ailleurs, lors de cette consultation, il a été proposé au patient de l'inclure dans la cohorte nationale des patients déficitaires.

Le patient a donc poursuivi son traitement broncho-dilatateur par tiotropium (SPIRIVA®) et budésonide/formotérol (SYMBICORT 400®) et le suivi pneumologique régulier.
S'associent également la vaccination anti-grippale annuelle et la vaccination anti-pneumococcique.

Devant un déclin régulier du VEMS et surtout des hivers difficiles avec des surinfections bronchiques et ORL fréquentes (avec même fractures de côtes sur toux, prolongeant les surinfections), il a finalement été décidé de mettre en route le traitement substitutif par ALFALASTIN®.
Ce traitement est débuté en décembre 2013 à la posologie de 60 mg/kg (soit 4g pour monsieur P.) en perfusion hebdomadaire sur voie périphérique, initialement en hôpital de jour puis à domicile. La tolérance immédiate est bonne.
Puis devant une tolérance psychologique pas très bonne des perfusions hebdomadaires, le traitement est passé à des perfusions tous les 15 jours.
Il est mis en place une chambre implantable au bout d'un an de traitement.

Les hivers qui suivent la mise en route du traitement substitutif se passent bien avec absence d'épisode de surinfection.

Sous traitement substitutif, l'état clinique se stabilise avec stabilisation de la spirométrie avec un VEMS aux alentours de 40% de la théorique et stabilisation du test de marche.

Le patient a également fait plusieurs séjours de réhabilitation respiratoire.

Cependant, le patient se pose beaucoup de questions sur ce traitement substitutif et a donc bénéficié d'une consultation en pneumologie au CHU de Bordeaux en mars 2015 pour nouvel avis.
Il en est ressorti que le traitement par ALFALASTIN® est à poursuivre mais qu'il est possible de l'interrompre pendant les mois d'été et qu'en cas d'infection durant cette période, faire une perfusion dès le début de l'infection pour protéger le poumon de cette agression.
Il est également demander de vérifier l'état du foie afin de dépister d'éventuelles atteintes hépatiques liées au déficit. Le fibro-scan réalisé montre qu'il n'existe pas de fibrose hépatique.

Le bilan respiratoire réalisé en septembre 2016 retrouve une dégradation de l'état respiratoire par rapport au printemps avec une dyspnée d'effort plus marquée, parfois sifflante. La spirométrie est dégradée avec un VEMS à 0.80 l (31% de la théorique).
Se pose la question d'un terrain allergique (asthme) associé, d'autant plus que la fille de Monsieur P a des antécédents d'allergie. Un test thérapeutique à la prednisolone (SOLUPRED®) associé à une augmentation du budésonide/formotérol (SYMBICORT 400®) est tenté qui n'entraine pas d'amélioration clinique flagrante mais permet une amélioration fonctionnelle avec augmentation du VEMS à 1.02 l (40% de la théorique).
Le bilan biologique allergologique prélevé retrouve un phadiatop positif, des IgE totales augmentées mais la recherche d'IgE spécifiques est négative pour les principaux allergènes.
Monsieur P a donc été adressé à un allergologue pour avis complémentaire. Celui-ci retrouve bien une participation allergique à son obstruction bronchique (tests cutanés allergologiques positifs pour deux acariens).

Le dernier bilan réalisée en mars 2017 retrouve un patient en plutôt bon état général avec reprise d'une activité physique plus importante qui lui permet de se sentir beaucoup plus à l'aise pendant les efforts.

Les EFR montrent un VEMS stable à 1.07 l (41% de la théorique), une CPT à 7.5 l (131% de la théorique), un VR à 190% de la normale et une CVF à 2.43 l (75% de la théorique). La TLCO est satisfaisante à 73%.
La gazométrie au repos est normale.
Le test de marche est en amélioration avec 480 mètres parcourus (100% de la distance théorique) avec une saturation moyenne de 92%.
La biologie standard est normale. Le dosage de l'AAT est à 0.94 g/l.

III. REVUE DE LA LITTERATURE ET DISCUSSION

A.L’ALPHA-1 ANTITRYPSINE

1. CARACTERISTIQUES

L’AAT (aussi connue sous le nom de Protease Inhibitor (12)) est une glycoprotéine simple chaîne de 52 kD, composée de 394 acides aminés et de 3 chaînes latérales d’hydrates de carbone (14).
Elle est synthétisée et secrétée principalement par les hépatocytes mais d’autres cellules, telles que les macrophages mononucléaires (en particulier les macrophages alvéolaires (28)), les cellules épithéliales pulmonaires et intestinales synthétisent et sécrètent également cette protéine (9).

L’AAT appartient à la famille des « SERPIN » (SERine Protease INhibitor) dont la fonction est l’inhibition des enzymes protéolytiques possédant un résidu sérine dans leur site actif.
Cette famille comprend également, entre autres, l’alpha1-antichymotrypsine, l’antithrombine, l’antiplasmine, la neuroserpine, le C1 inhibiteur (ou inhibiteur de la C1 estérase), … (9, 12).

L’AAT a été appelée ainsi au départ pour sa capacité à inhiber la trypsine pancréatique (9) mais sa fonction majeure est en réalité l’inhibition de l’élastase neutrophile (10).
Elle a par ailleurs un large spectre d’activité puisqu’elle inhibe également d’autres protéinases, telles que la cathepsine G (9,14), la protéinase 3 (9), la plasmine, la thrombine, la kallicréine tissulaire, le facteur Xa et la plasminogène (14).

L’AAT est la protéase inhibitrice la plus répandue dans le sérum avec un taux plasmatique normal de 0.9 à 2 g/l (ou 17 à 39 µmol/l) (1 µmol = 52 mg) (10, 109). Elle contribue ainsi à plus de 90% à la protection du parenchyme pulmonaire contre les agressions protéolytiques (102).
Sa demi-vie est de 4 à 5 jours (45, 109).

Elle est également impliquée dans la régulation de la réponse inflammatoire (102). C’est une protéine positive de la phase aiguë de la réaction inflammatoire. Son activité anti-inflammatoire s’exerce par son activité inhibitrice de l’élastase et de la protéinase 3 leucocytaire mais également par une activité de régulation de l’expression des cytokines pro-inflammatoires, en particulier l’interleukine 6 (IL6), l’interleukine 8 (IL8), et le tumor necrosis factor (TNFalpha) (102).
Sa concentration plasmatique augmente donc de trois à cinq fois durant la réaction de l’hôte à une inflammation ou une lésion tissulaire (8).

L’AAT interviendrait aussi dans d’autres processus : contrôle de l’apoptose, inhibition de l’angiogenèse et de la croissance tumorale (102).

De par sa taille relativement faible, l’AAT est capable de diffuser dans la plupart des organes, mais sa masse moléculaire entraine de faibles concentrations (14, 102).
Par exemple, l’AAT diffuse à travers les barrières endothéliales et épithéliales et est présente dans le fluide bordant l’épithélium pulmonaire à des taux environ de 10 /15% du taux plasmatique (13).

Le seuil protecteur en dessous duquel il existe un risque de développer un emphysème pulmonaire est de 11 µmol/l (soit 0.6 g/l) (13).

2. L’ELASTASE NEUTROPHILE

Le rôle principal de l’AAT est de protéger le tissu conjonctif pulmonaire de l’élastase neutrophile.

Cette protéase est une endopeptidase extracellulaire omnivore de 29 kD (13). Elle est codée par un gène situé sur le chromosome de 11q14 qui ne s’exprime que dans les cellules précurseur myéloïdes de la moelle osseuse.
L’élastase est par la suite stockée dans les granules azurophiles des neutrophiles matures et est relâchée quand le neutrophile est activé ou quand il est détruit à la fin de sa durée de vie (14).

L’élastase neutrophile est une des quelques enzymes humaines capables de fendre l’insoluble et réticulée élastine (macromolécule « caoutchouc » qui module la rétraction élastique des tissus, incluant les parois alvéolaires du tractus respiratoire bas) (14).
Malgré son nom, l’élastase neutrophile est relativement non spécifique par rapport à ses cibles et attaque aussi l’ensemble des autres composants majeurs du tissu conjonctif. Elle peut ainsi rapidement dégrader la matrice fournissant l’architecture de support des cloisons alvéolaires (13).
Mais si on lui donne le choix, la NE préfère l’AAT à son substrat naturel. C’est cette association étroite qui permet à l’AAT de protéger le poumon de la puissante capacité destructrice de la NE (13).

L’élastase neutrophile est donc principalement inhibée par l’AAT (qui contribue à plus de 90% de la protection anti-élastase neutrophile des cloisons alvéolaires) mais également par d’autres antiprotéases contenues dans les poumons, telle que l’alpha 2 magroglobuline et l’inhibiteur de la leucoprotéase sécrétoire (13).

3. LES VARIANTS DE L’ALPHA-1 ANTITRYPSINE

L’AAT est encodée par le gène SERPINA1 situé sur le chromosome 14 au locus 14q32.1 aussi appelé locus PI (Protease Inhibitor) (12).
Le gène de l’AAT fait partie d’un ensemble de gènes appelé SERPIN supergène, qui inclut également le gène de la transcortine (ou CBG : Corticosteroid Binding Globulin), le pseudogène AAT-like, le gène de l’inhibiteur de la protéine C et le gène de l’alpha1-antichymotrypsine (AACT) (2).
Il existe un lien génétique proche entre les gènes de l’AAT et de l’AACT (2).

Le gène a été cloné et séquencé. Il s’entend sur une longueur de 12,2 kb (12) et comporte 6 introns (6) et 7 exons : 3 exons non codants (1a, 1b, 1c) et 4 exons codants (2, 3, 4, 5) (1).
L’exon 5 contient la séquence codant pour le site réactif de la protéine (Met^{358}, Ser^{359}) (2).

L’AAT est une protéine hautement polymorphe, reflétant un locus du gène polymorphe avec plus de 100 allèles identifiés à ce jour (1).
La nomenclature non conventionnelle des allèles de SERPINA1 est basée sur les variants électrophorétiques de la protéine qui furent identifiés bien avant que le gène SERPINA1 ne soit connu. Les allèles furent nommés avec le préfixe PI (Protease Inhibitor) servant d’alias pour le gène (8).

Les variants sont donc caractérisés par leur vitesse de migration sur des gels d’isoelectrofocalisation (IEF). Ces différences de vitesse de migration se rapportent aux variations de charge de la protéine résultant d’altération d’acides aminés (6).
L’allèle M, qui est le plus répandu, a pour résultat une protéine avec un rythme moyen de migration.
L’allèle Z a pour résultat la protéine qui a le rythme le plus lent de migration (6).
Les mutations qui causent une migration plus rapide de l’AAT sont étiquetées de A à L (9).

Chaque variant est associé à un taux plasmatique spécifique d’AAT et est hérité sur un mode co-dominant.
Le taux plasmatique d’AAT est donc déterminé par les deux allèles du gène, indépendant l’un de l’autre (2).
Certains allèles du locus PI ont pour résultat un taux déficient d’AAT (6).

Les variants peuvent donc être classée en 4 catégories en accord avec leur taux sérique d’AAT et leur fonction (10) :

- variants normaux
- variants déficients
- variants nuls
- variants dysfonctionnels

a. Les variants normaux

Ils entrainent un taux plasmatique normal d’AAT (>20 µmol/l) (1).

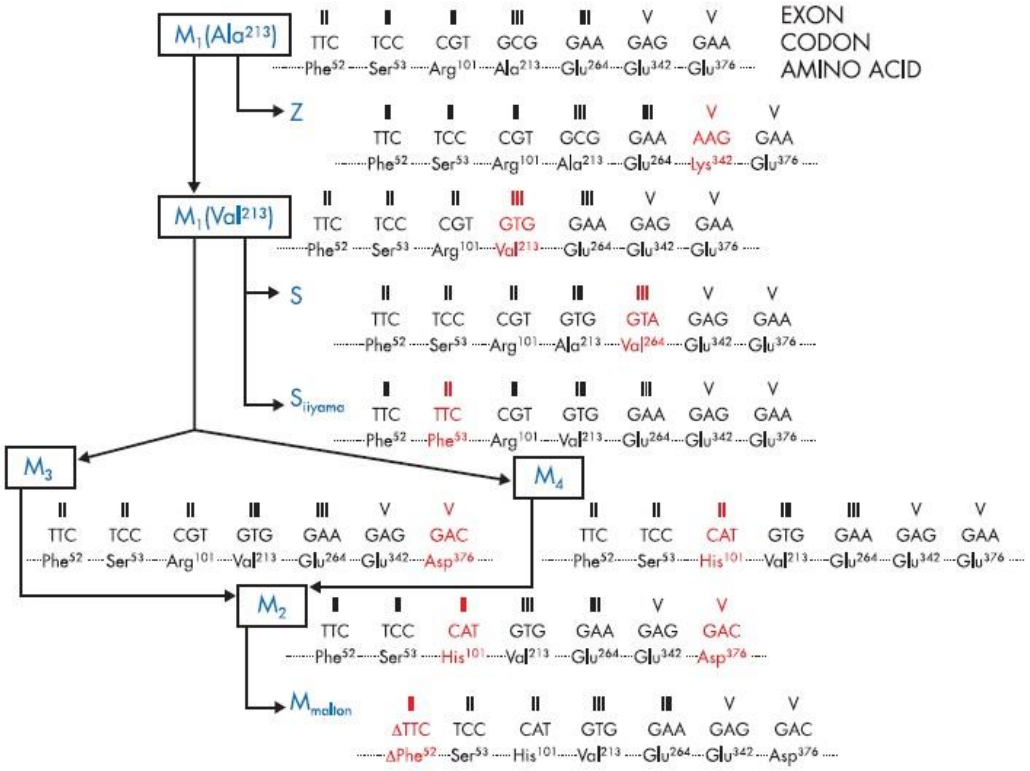
Il s’agit principalement de l’allèle M (mobilité médiane) qui est l’allèle le plus commun dans toutes les populations décrit à ce jour (8).

Cette catégorie inclut les 4 variants les plus communs M1, M2, M3, M4 et un nombre de variants moins communs, identifiés avec les lettres de l’alphabet et le nom de la ville où vit le premier porteur découvert de chaque variant (2).

Le variant M1 (Ala^{213}) est considéré comme le plus vieux allèle humain de l’AAT, dont les autres variants M1 (Val^{213}), M2, M3, M4 dérivent par substitutions d’une seul base (12).

Les 4 allèles communs normaux sont considérés comme « la base » à partir de laquelle tous les autres allèles ont dérivés (12).

ARBRE PHYLOGENIQUE DE L’AAT (2)



Les allèles normaux rares sont entre autre : Balhambra, F, Psaintalbans, Xchristchurch (13).

b. Les variants déficitaires

Ils sont caractérisés par un taux plasmatique réduit mais détectable d'AAT. Le variant doit avoir un taux plasmatique d'AAT inférieur à 20 µmol/l (ou 80 mg/l) pour être inclus dans cette catégorie (1, 2).
Ces variants sont associés à un risque accru de développement d'une maladie pulmonaire ou hépatique (2).
Les deux allèles les plus fréquents de cette catégorie sont Pi Z et Pi S mais il existe également d'autres variants déficients plus rares.

i. Variant Pi Z

C'est le variant déficient responsable de manifestations cliniques le plus fréquent.
Il est dû à une altération d'une seule base dans l'exon V du variant M1 (Ala213), entrainant la substitution d'un acide aminé en position 342 : Glu → Lys (14).

Les individus homozygotes Pi ZZ ont un taux sérique d'AAT à environ 10% de la normale, soit 5 à 6 µmol/l (1).
Le taux est en dessous du seuil protecteur de 11 µmol/l et les individus homozygotes sont donc à fort risque d'emphysème pulmonaire.

Les individus hétérozygotes Pi*MZ ont un taux sérique d'AAT à environ 60% de la normale (50% pour l'allèle M, 10% pour l'allèle Z) (9), soit 17 à 33 µmol/l (1).

ii. Variant Pi S

Il est plus commun que le variant Z.
Il est dû à une altération d'une base dans l'exon III du variant M1 (Val 213) entrainant la substitution d'un acide aminé en position 264 : Glu → Val (14).

Le taux sérique d'AAT chez les individus homozygotes est d'environ 60% de la normale soit 15 à 33 µmol/l. Ils ne sont donc pas à risque plus élevé d'emphysème pulmonaire (13).

Par contre, les individus hétérozygotes Pi*SZ ont un taux sérique d'AAT entre 8 et 19 µmol/l et ont donc un risque moyennement élevé d'emphysème pulmonaire (1,13).

iii. Autres variants rares

Ils sont groupés sous les termes : types « M-Like » ou « S-Like » (1).
Ils ont une mobilité électrophorétique similaire aux allèles M et S mais ont des taux sériques d'AAT très bas (6).

Il existe notamment :

- Le variant Mmalton qui a été évalué en particulier dans deux familles : une d'Amérique du nord et une Britannique. Il résulte de la délétion d'un codon entier (TTC) au niveau de l'exon II du variant normal M2, entrainant la perte de l'acide aminé Phe en position 52 (36).

- Le variant Mheerlen a été retrouvé chez un patient ayant un taux sérique d'AAT de seulement 5 mg/dl et un phénotype PI M-like. Il résulte de l'altération d'une base au niveau de l'exon V de l'allèle M1 (Ala 213) entrainant une substitution de l'acide aminé en position 369 : Pro → Leu (38).

- Le variant Mprocida_a été identifié chez un patient emphysémateux ayant un taux sérique d'AAT de 8 mg/dl et un phénotype hétérozygote PI Mprocida null permettant une caractérisation de la protéine Mprocida. Le variant Mprocida résulte d'une modification d'une base au niveau du codon II de l'allèle M1 (Val 213) entrainant une substitution de l'acide aminé en position 41 : Leu → Pro (34).

- Le variant Mminéral springs est unique parmi les allèles déficients d'AAT car il a été observé chez deux membres d'une famille noire, alors que la plupart des mutations sont

confinées aux populations caucasiennes de descendance européenne (12). Un des deux patients était homozygote et avait un emphysème sévère. Le taux sérique d'AAT était de 9 µmol/l. Le second (mère du premier) était hétérozygote M1 Mminéral springs et avait un taux sérique de 21 µmol/l. Le variant diffère du variant commun M1 (Ala 213) par la substitution d'une seule base au niveau de l'exon II causant la substitution de l'acide aminé en position 67 : Gly → Glu (37).
La protéine issue de ce variant a également des caractéristiques dysfonctionnelles qui limitent son efficacité à l'inhibition de l'élastase neutrophile (6).

- Le variant Siiyama a été mis en évidence chez un patient japonais de 38 ans porteur d'un emphysème pulmonaire. Le patient, issu d'un mariage consanguin, était homozygote et avait un taux sérique d'AAT de 14,5 mg/dl. Le variant Siiyama résulte de la substitution d'une base au niveau de l'exon II de l'allèle M1 (Val 213) entrainant la substitution de l'acide aminé en position 53 : Ser → Phe (39).

- Le variant Mnichinan a été retrouvé en 1980 chez une japonaise de 42 ans sans atteinte pulmonaire, ni hépatique. Elle était issue d'un mariage consanguin. Son taux sérique d'AAT était de 17,9 mg/dl. Ce variant résulte de deux modifications de l'allèle M1 (Val 213) : délétion d'un codon de l'exon II codant pour l'acide aminé en position 52 (Phé) et substitution d'une base entrainant la substitution de l'acide aminé en position 48 Gly → Arg (12).

c. Les variants nuls

Ils sont caractérisés par un taux plasmatique d'AAT indécelable et sont associés à un risque accru de développer un emphysème pulmonaire. Ce sont des variants très rares (14).
Ces allèles ne sont pas facilement identifiables par l'utilisation de l'isoélectrofocalisation du sérum (6).

Ils peuvent être désignés de deux façons : soit Null, soit QO.

Un certain nombre de variants nuls a été décrit et résultent d'un large éventail de mécanismes moléculaires (6).
Parmi eux, on retrouve :

- Le variant QOisola di procida : délétion d'un fragment de 17 kb incluant les exons II et V (12).

- Le variant QObellingham : substitution d'une base au niveau de l'exon III de l'allèle M1 (Val 213) entrainant la substitution de l'acide aminé en position 217 (Lys) pour un stop codon (13).

- Le variant QOgranite falls : délétion d'une base au niveau de l'exon II codant pour l'acide aminé en position 160 (Tyr) et entrainant un décalage du cadre de lecture et un nouveau stop codon (12).

d. Les variants dysfonctionnels

Ils sont caractérisés par la formation d'une protéine d'AAT dont les fonctions sont altérées.
C'est le cas du variant Pittsburgh qui donne une protéine d'AAT avec une activité similaire à l'antithrombine (6).

Il avait été décrit le cas clinique d'un garçon décédé à 14 ans d'un énorme hématome de la jambe et de l'abdomen. Il avait eu tout le long de sa vie des épisodes hémorragiques apparaissant après un trauma et nécessitant de multiples hospitalisations. Il avait été identifié chez lui un variant de l'antithrombine appelé antithrombine Pittsburg (12).
Cependant, il avait été noté que ce variant avait les aspects électrophorétique et antigénique de l'AAT. Les analyses ultérieures ont montré une substitution de base entrainant la substitution de l'acide aminé en position 358 : Met → Arg (6).

Cette découverte a indiqué que le centre réactif de l’AAT est Met 358 (qui agit comme un appât pour l’élastase), comme le centre réactif normal de l’antithrombine III est Arg 393 (qui agit comme un appât pour la thrombine) (11).

Cette protéine d’AAT Pittsburgh qui a perdu son activité anti-élastase est un puissant inhibiteur de la kallicréine plasmatique et active le facteur XII (6, 12).

B. EPIDEMIOLOGIE

Selon les données des enquêtes génétiques épidémiologiques, le déficit en AAT est probablement un des désordres héréditaires sévères les plus communs dans le monde (2,3).

Selon De Serres (3), (qui a repris en 2002 l'ensemble des études génétiques épidémiologiques réalisées jusqu'alors afin d'estimer les nombre d'individus porteurs et déficients), il y aurait au moins 116 millions d'individus porteurs (Pi MS et Pi MZ) et 3,4 millions d'individus avec une combinaison d'allèles déficientes (Pi SS et Pi SZ, Pi ZZ) à travers le monde.

1. EUROPE

La prévalence des deux allèles déficients les plus communes (Pi S et Pi Z) varie nettement d'un pays à l'autre, et même d'une région à l'autre dans un pays donné (4).

Pour le variant Pi Z, la prévalence la plus élevée a été enregistrée dans les régions du nord (notamment en Scandinavie), avec une fréquence moyenne du gène à 0,0153 (3).
C'est en Lettonie que la fréquence la plus élevée a été retrouvée (0,0409 selon De Serres (3), 0,0450 selon Blanco & Co (4)).
En France, la fréquence du gène Pi Z a été estimée à 0,0114 (3) ou 0,0128 (4) selon les études, ce qui correspond à 9982 patients hétérozygotes (Pi ZZ) et 1 415 176 patients hétérozygotes (Pi MZ) selon l'estimation la plus récente (2006)(4).
La fréquence du gène Pi Z décroit graduellement à travers l'Europe selon une direction NO-->SE (15) avec les plus basses fréquences retrouvées en Europe de l'Est (Pologne et Russie: 0,0030 (4)).

Pour le variant Pi S la distribution est plus homogène (2). La fréquence la plus élevée a été retrouvée dans la péninsule Ibérique avec pour l'Espagne, une fréquence à

0,1116 (3) ou 0,1040 (4) selon les études et pour le Portugal, une fréquence à 0,0944 (3) ou 0,1290 (4).

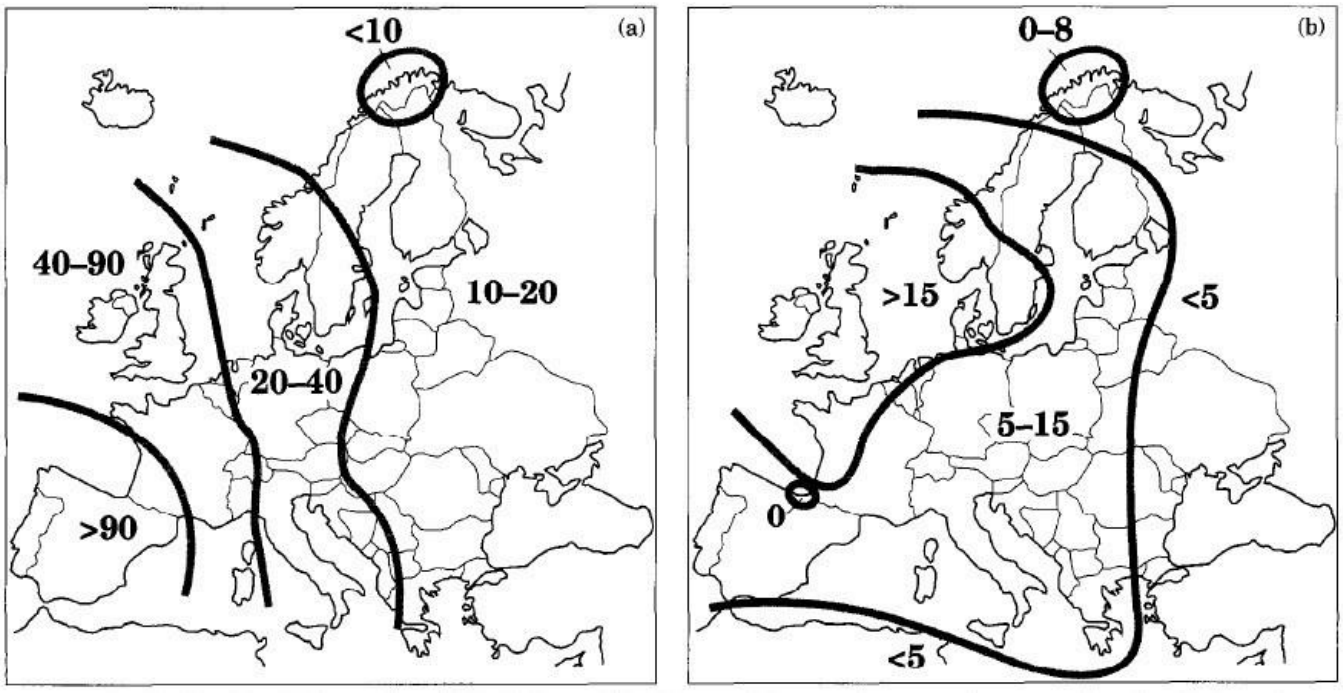
En France, la fréquence du gène Pi S est estimée à 0,0698 (3) ou 0,0760 (4) ce qui correspond à 349 296 patients homozygotes (Pi SS) et 8 371 550 patients hétérozygotes (Pi MS) selon l'estimation la plus récente (2006) (4).

Le nombre de patients hétérozygotes Pi SZ est estimé à 1118 094 selon cette même étude.

Bien que la fréquence de Pi S soit plus homogène, la distribution décroit graduellement selon un gradient SO-->NE (2) avec les fréquences les plus basses retrouvées en Finlande et Serbie (fréquence à 0,0070) (4).

DISTRIBUTION DES TYPES Pi S (a) ET Pi Z (b) EN EUROPE (15)

La fréquence du gène est exprimée comme le nombre total de gène S ou Z pour 1000 gènes de tous les types Pi.



Il existe cependant des populations européennes où les fréquences des gènes Pi Z et Pi S sont nettement différentes de celles des populations environnantes. C'est le cas par exemple des Lapons de Finlande et de Suède, où les fréquences de Pi Z et Pi S sont parmi les plus basses d'Europe.

En Italie, les fréquences de Pi Z et Pi S baissent graduellement du Nord au Sud (16) mais en Sardaigne, la fréquence du gène Pi S est plus élevée que sur le continent italien alors que celle de Pi Z est plus basse (2).
Au pays Basque, la fréquence du gène Pi S est aussi plus élevée que dans le reste de la péninsule Ibérique alors que celle du gène PiZ est beaucoup plus basse (2).
La diversité des fréquences des gènes Pi Z et Pi S dans ces populations lapones, sardes et basques est expliquée du fait de leur grande isolation des autres influences génétiques (2).

Âge estimé des variants et origine géographique :
Différentes analyses des variants alléliques estiment que la mutation Pi Z serait apparue il y a entre 7000 et 2000 ans selon les études (2,3). Les études de la cartographie génétique ont montré que l'allèle Pi Z provient probablement d'Europe du Nord (et peut-être plus précisément de Scandinavie du Sud) (3,15).
L'allèle Pi S serait beaucoup plus ancien, avec une estimation de son apparition il y a 15000 à 10000 ans et serait originaire de la péninsule Ibérique (et peut-être plus précisément de la population portugaise) (2,15).

2. AMERIQUE DU NORD

Depuis qu'il est largement admis que le déficit en AAT soit survenu dans les populations européennes, il n'est pas surprenant que ce désordre se soit propagé dans les régions où les habitants ont des origines européennes (2).

La fréquence moyenne estimée du gène Pi Z en Amérique du Nord est à 0,0092 (à l'extrémité la plus basse de la fourchette rapportée en Europe) ; ce qui correspond à une estimation de 53 173 individus homozygotes (Pi ZZ) et 7 155 901 individus porteurs hétérozygotes (Pi MZ) (3).

Pour l'allèle Pi S, la fréquence moyenne est estimée à 0,0328, ce qui est plus élevé que celle rapportée en Europe du Nord et qui est probablement dû à la grande mixité de la population en Amérique du Nord. Cette fréquence correspond à une estimation de 346 047 individus déficients (homozygotes Pi SS) et 18 469 434 individus porteurs (hétérozygotes Pi MS) (3).

Les individus hétérozygotes Pi SZ seraient estimés à 257 708 (3).

3. ASIE

Une étude en 2006 a repris l'ensemble des données disponibles à partir d'études épidémiologiques réalisées auparavant afin d'estimer le nombre d'individus porteurs et déficients ainsi que la prévalence des deux allèles Pi S et Pi Z dans 20 pays d'Asie (5).

Les deux allèles sont retrouvés dans 18 pays sur 20 avec des différences de fréquence importantes. Par contre, il n'a pas été mis en évidence de variations de prévalence des allèles selon un courant géographique comme en Europe (5).

Pour le gène Pi Z, la fréquence moyenne en Asie a été estimée à 0,0022 avec la fréquence la plus élevée retrouvée au Tajikistan (0,0153), en Arabie Saoudite (0,0150) et en Thaïlande (0,0132) (3, 5).
Par contre, dans certains pays comme la Jordanie, le Népal, l'Indonésie, les Philippines, la Chine, la Mongolie, Singapour, le gène Pi Z n'a pas été retrouvé (3, 5).

La fréquence est également très faible au Japon (0,0002) (3). A noter que le variant M1 (Ala^{213}) retrouvé chez approximativement 20-23% des sujets blancs déficients n'a été détecté chez aucun des 156 sujets japonais d'une étude. Dès lors que le variant Z s'est développé sur la base de l'allèle M1 (Ala^{213}), ceci peut expliquer l'extrême rareté du gène PI Z dans les populations japonaise et d'Extrême-Orient (2).

Concernant le gène Pi S, la fréquence moyenne en Asie a été estimée à 0,0054 avec la fréquence la plus élevée en Arabie Saoudite (0,0312), en Malaisie (0,0241) et en Thaïlande (0,0226) (5).
Au Népal, en Mongolie et au Kazakhstan, le gène n'a pas été retrouvé (3, 5).
Au Japon, la fréquence est très basse à 0,0003 (5). Par contre, on retrouve une prévalence relativement courante du variant Siiyama chez les patients japonais déficitaires (40).

4. AUTRES REGIONS GEOGRAPHIQUES

En Australie et Nouvelle Zélande, les fréquences des gènes Pi S et Pi Z sont proches de celles d'Amérique du Nord (17).

Pour l'Amérique du Sud, il n'y a eu que très peu d'études rapportées ne permettant pas de présenter des données correctes (3).

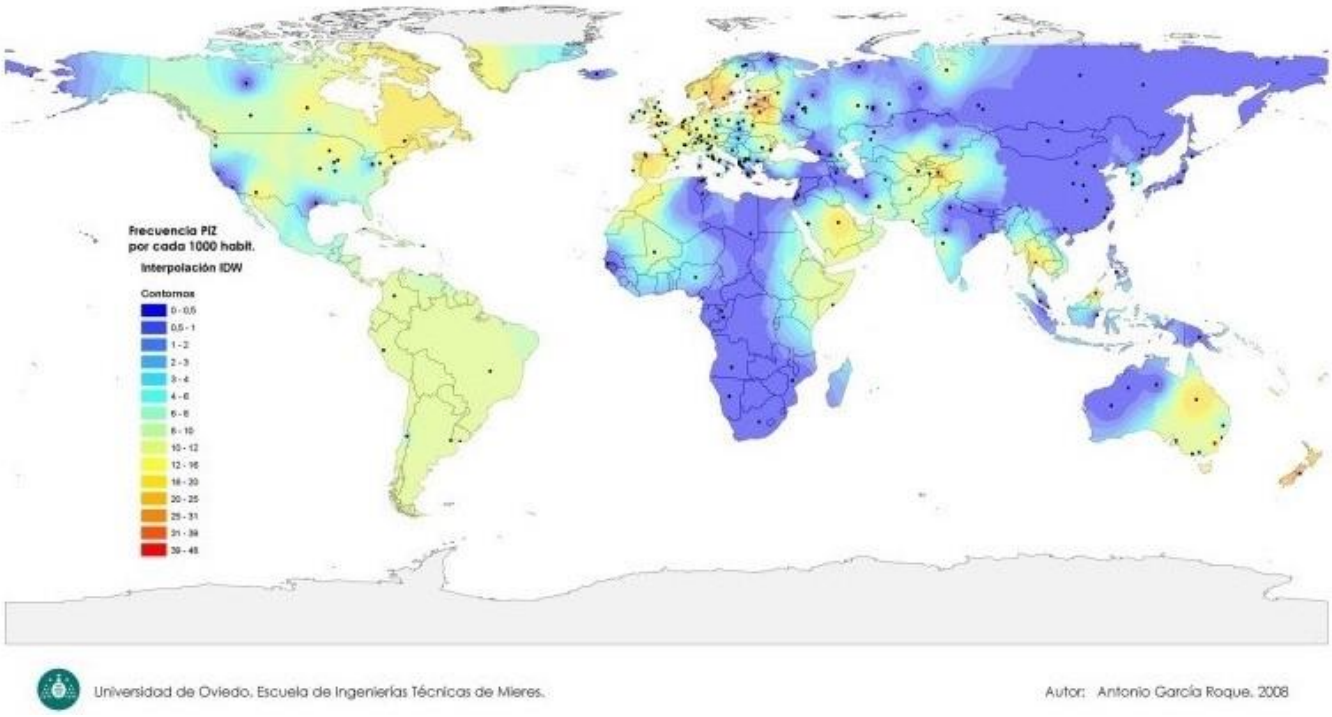
En Afrique sub-saharienne, il existe une prévalence significative des allèles Pi S et Pi Z dans ces populations mais avec des différences frappantes (3).

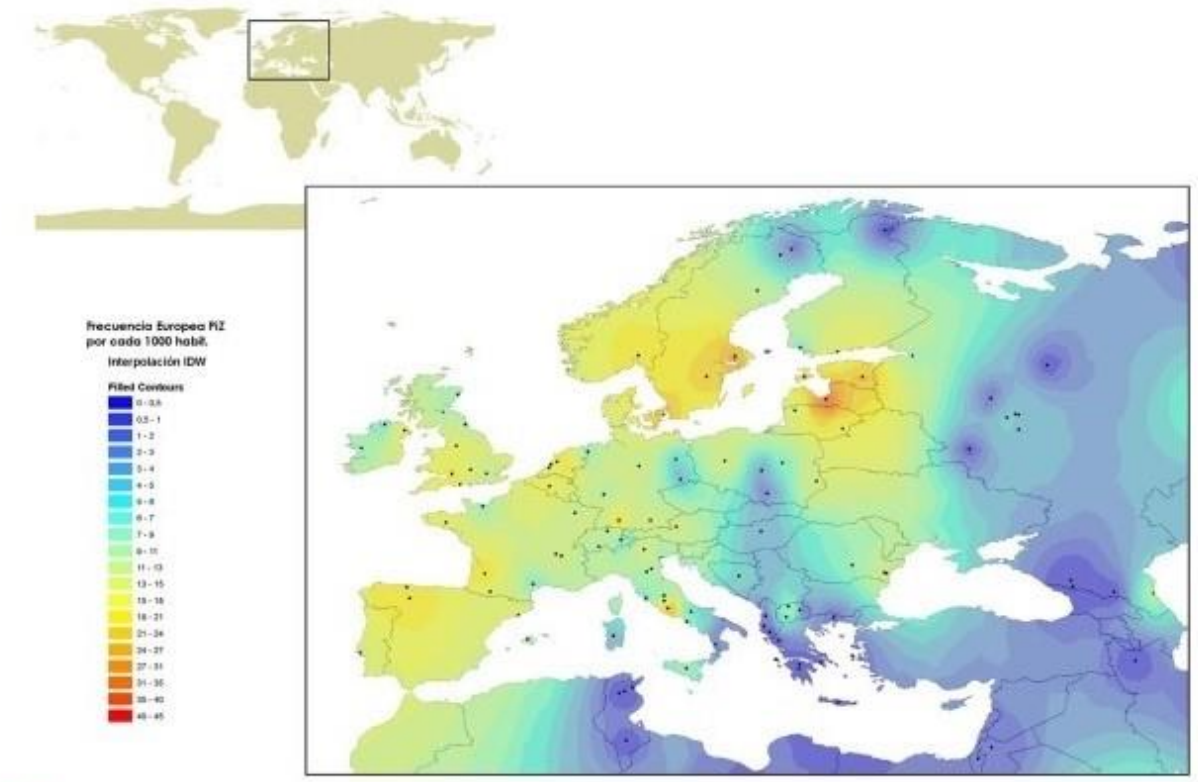
Les deux allèles sont retrouvés au Nigéria, en République d'Afrique du Sud et en Somalie (18).

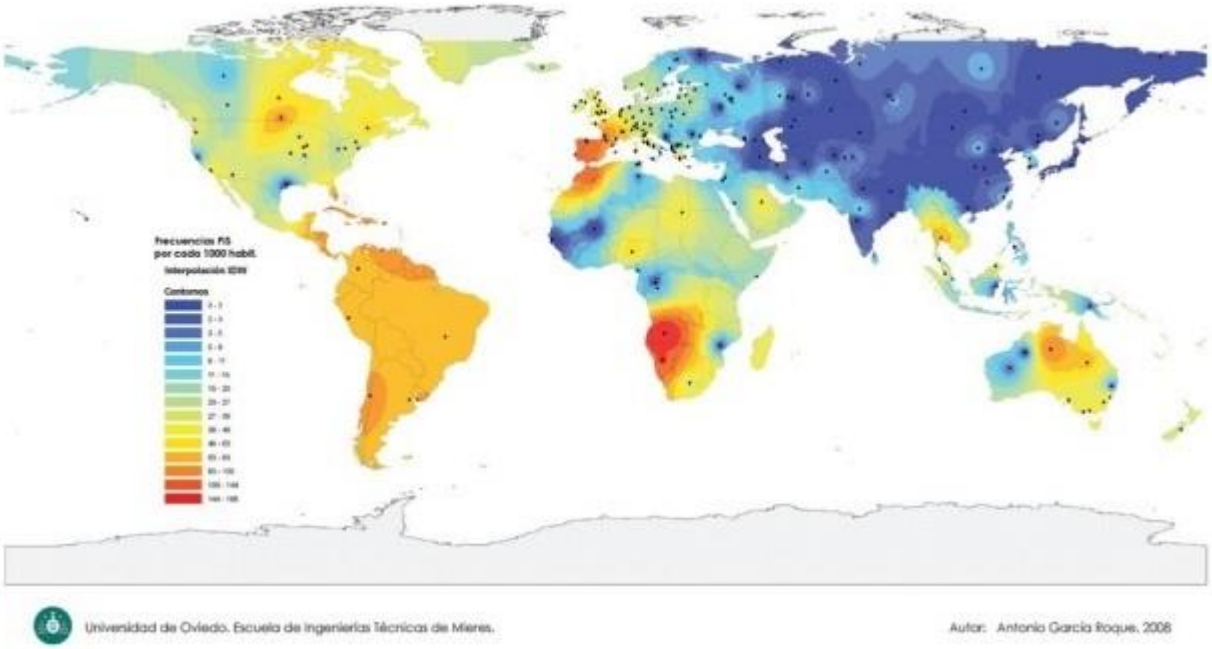
Au Mali, il n'a été retrouvé que l'allèle Pi Z (18).

Dans les autres pays (Angola, Botswana, Cameroun, Mozambique, Namibie, République du Congo), seul l'allèle Pi S est retrouvé (18) avec une fréquence élevée en Namibie (0,1465) (3).

CARTES DE DISTRIBUTION DE LA FREQUENCE DES GENES Pi Z ET Pi S A TRAVERS LE MONDE (19)




Frecuencia Europea FIZ
por cada 1000 habit.
Interpolación IDW
Filled Contours
Universidad de Oviedo. Escuela de Ingenierías Técnicas de Mieres.
Autor: Antonio García Roque. 2008


Frecuencias FIS
por cada 1000 habit.
Interpolación IDW
Contornos
Universidad de Oviedo. Escuela de Ingenierías Técnicas de Mieres.
Autor: Antonio García Roque. 2008

5. DISCUSSION

Toutes ces données des différentes études génétiques épidémiologiques montrent que le déficit en AAT n'est pas juste une maladie des blancs en Europe mais affecte les individus des tous les sous-groupes raciaux à travers le monde (3).
Il faut malgré tout prendre en considération que ces chiffres ne sont que des estimations car dans plusieurs pays, il y a un manque d'études épidémiologiques et certaines études ont des échantillons de faible taille.

Une des études les plus complètes est celle réalisée en Suède par Sveger qui a fait une étude prospective sur tous les nouveaux nés entre novembre 1972 et septembre 1974 pour déterminer la fréquence et les caractéristiques cliniques du déficit en AAT. Sur 200 000 enfants testés, 127 Pi ZZ, 54 Pi SZ, 2 Pi Znul et 1 Pi Snul enfants furent identifiés, ce qui donne une prévalence approximative de Pi ZZ de 1/1 500 nouveau-nés et une fréquence de l'allèle PiZ à 0.0.26 (20, 33).

Bien que les chiffres cités ne soient que des estimations, ils sont beaucoup plus élevés que le nombre d'individus diagnostiqués à travers le monde.
Par exemple, aux Etats-Unis, 5 000 individus ont été diagnostiqués sur les 80 000 à 100 000 individus symptomatiques et asymptomatiques estimés, ce qui représente 5% des cas estimés (25).
Le déficit en AAT, bien qu'il soit un des désordres immunitaires sévères les plus communs dans le monde, est une maladie sous reconnue.

Les études de la cartographie génétique ont montré que l'allèle Pi Z est issu de l'Europe du Nord. L'estimation de l'âge des variants basée sur la variation de microsatellite suggère que l'allèle Z serait apparu il y a 107 à 135 générations et aurait pu se propager au temps néolithique (2, 3).
L'allèle S serait plus vieux avec une apparition il y a 279 à 470 générations, et devant sa forte incidence dans la péninsule ibérique, il a été suggéré que l'allèle S pourrait être originaire de cette région (2, 3).

La présence des allèles déficients dans tous les sous-groupes raciaux s'explique en grande partie par leurs propagations de l'Europe vers les autres populations.
La propagation de l'allèle Z, originaire d'Europe du Nord, peut s'explique en partie par les voyages des Vikings vers différents pays d'Europe au IX^{ème} siècle et plus tard vers les pays du pourtour méditerranéen (3).
Ces voyages, associés à ceux tardifs des Croisades à partir de France et d'Angleterre vers le Moyen-Orient aux X^{ème} et XI^{ème} siècles, peuvent expliquer la propagation des deux allèles déficientes vers les autres cultures européennes, du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord (3).
Il faut également prendre en considération le mouvement des armées des différents pays européens à travers l'Europe et la Méditerranée au cours des nombreuses guerres des Papes catholiques entre les IX^{ème} et XVI^{ème} siècles (3).
Par contre, il n'y a pas de traces pour confirmer la propagation de ces deux allèles déficients vers l'Asie centrale, du sud-est ou d'Extrême Orient par les Vikings, les croisades ou les armées du Pape (3).
Pour la Thaïlande, l'incidence élevée est probablement due à sa position géographique sur une route commerciale majeure entre l'Europe et l'extrême Orient (5).
Pour le Japon, la prévalence pourrait être attribuée aux colonies dans des villes sélectionnées par les Portugais au XVI^{ème} siècle (5).

Ainsi les mouvements de populations dans le passé apparaissent comme l'explication la plus raisonnable pour le transport des deux allèles déficients de différents pays européens vers des pays choisis d'Asie (5).

Pour l'Afrique centrale et du Sud, il n'y a pas de compte-rendu historique d'aucun de ces groupes (Vikings, croisades,…) pour expliquer la prévalence de ces deux allèles déficients, comme par exemple dans les tribus noires indigènes du Nigéria ou d'Afrique du Sud (3).

La présence de ces deux allèles déficients dans différentes régions géographiques n'est peut-être pas due qu'à la propagation des deux allèles originaux de l'Europe antique vers les autres pays.

Les prévalences élevées dans les régions non européennes sont peut-être dues à des cas de mutations spontanées indépendantes aux mêmes sites de l'AAT que celles qui ont donné lieu aux allèles Pi S et Z originaux (3).

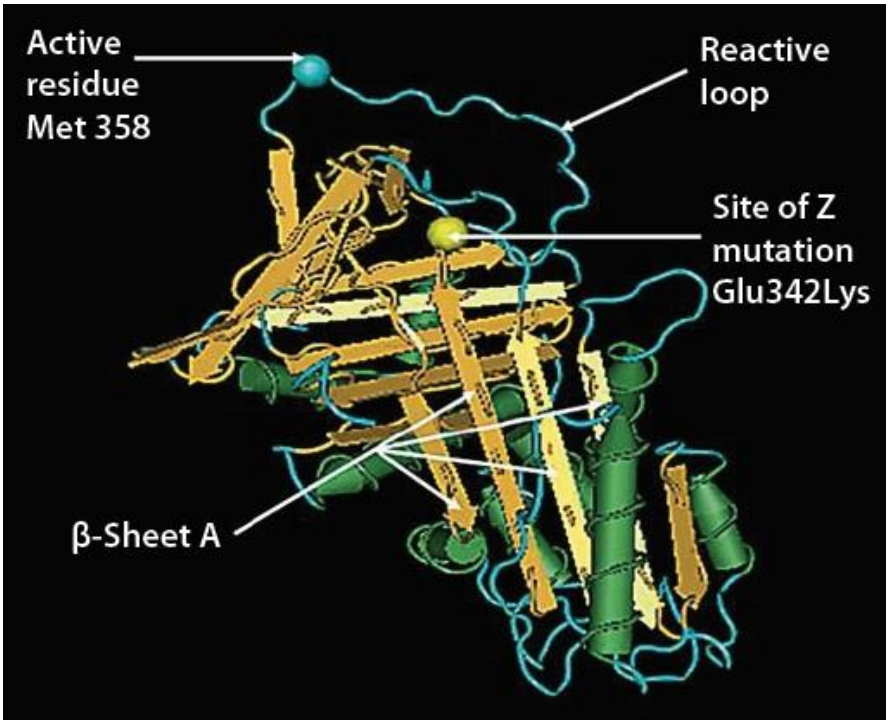
C. PHYSIOPATHOLOGIE

1. VARIANT NORMAL M

L'AAT fait partie de la super famille des SERPINES et en est l'archétype (42).

Les serpines partagent toutes la même structure modèle relativement complexe qui a la propriété inhabituelle d'être capable de passer d'une forme conformationnelle à une autre. Cette mobilité conformationnelle apporte un avantage évolutif aux serpines et elles sont devenues les protéases inhibitrices prédominantes dans le plasma humain (41).

La structure des serpines est organisée en structure tertiaire qui prend la forme d'un globule, comportant 3 feuillets plissés béta (A-B-C) et 9 hélices alpha (42, 45).
L'aspect dominant de la molécule est le brin 5 du feuillet béta A avec une boucle contenant le site actif qui est exposé et qui présente une séquence peptique agissant comme un pseudo-substrat pour la protéinase cible (9, 41).



L'activité inhibitrice des serpines a été comparée à celle d'une souricière standard (41).
Les serpines, comme une souricière, existent à un état métastable et leur énergie est libérée par le clivage de leur centre réactif (43).

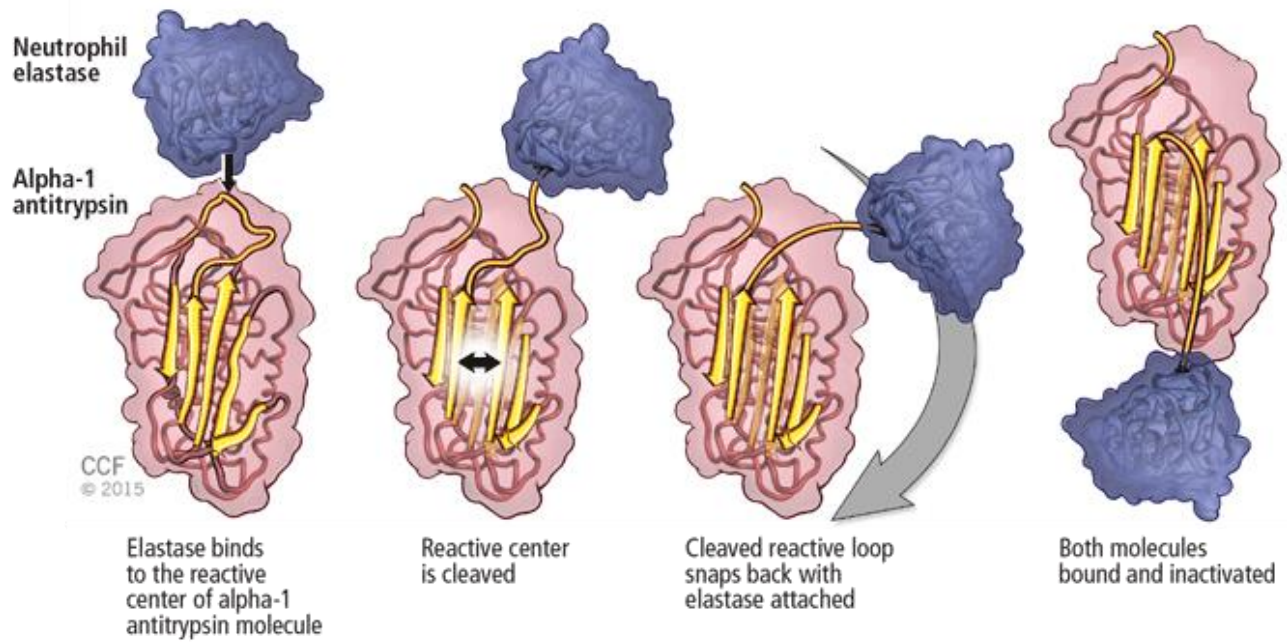
Dans le cas de l'AAT, la boucle présente les résidus P1-P1' méthionine-sérine qui agissent comme un « appât » pour l'élastase neutrophile (9, 42).
Après amarrage à l'AAT, l'élastase neutrophile clive le pont peptique P1-P1' de l'AAT. Puis la protéinase est inactivée par une action de « souricière » de l'AAT qui la balance du haut vers le bas de sa structure en association avec l'insertion de la boucle active comme brin supplémentaire dans le feuillet béta A (9, 42).
Dans ce processus, la protéase est écrasée contre la serpine, avec perte de son intégrité structurelle ce qui garantit sa destruction (43).
Le facteur crucial dans cette destruction est l'étroitesse de la fixation de la protéase par la serpine, qui disloque et inactive le site actif de la protéase (43).
Ce mouvement bloque la protéase et l'inhibiteur ensemble pour donner formation au complexe protéase-inhibiteur (41).

Cette conformation altérée de l'AAT attachée à son enzyme cible est ensuite reconnue par les récepteurs hépatiques et nettoyée de la circulation (42).

Le changement conformationnel dans les serpines non seulement inhibe la protéase mais aussi la prépare à la destruction.
Ainsi, les serpines apportent l'inhibition irréversible requise pour le contrôle efficace des cascades protéolytiques (43).

En résumé, les serpines peuvent subir deux changements conformationnels : de la conformation circulante quiescente à la conformation qui bloque le complexe avec la protéase à la conformation entièrement incorporée latente (41).

MECANISME DE « SOURICIERE » PAR LEQUEL L'AAT SE LIE A L'ELASTASE NEUTROPHILE ET L'INACTIVE (111)

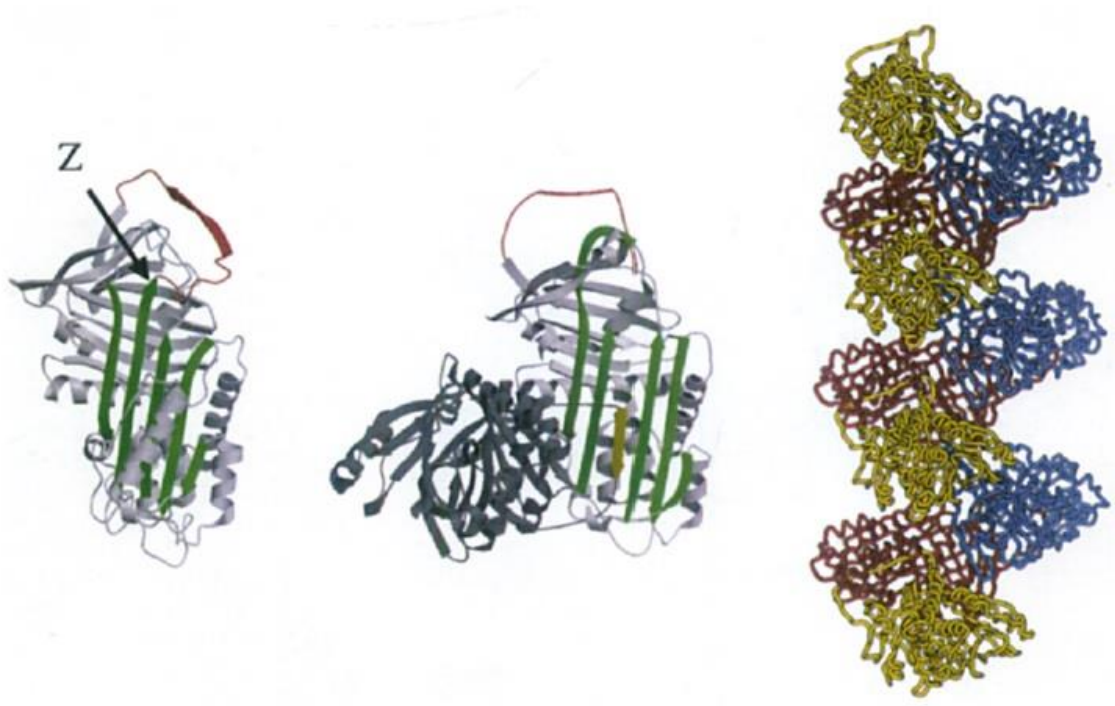


2. VARIANT DEFICIENT Z

Les serpines ont un mécanisme moléculaire mobile qui a l'inconvénient de les rendre encore plus que d'habitude vulnérable aux mutations dysfonctionnelles (41).
En particulier, les mutations qui affectent le domaine mobile initial de la molécule peuvent soit empêcher les changements de conformation et par conséquent causer une perte de l'activité inhibitrice, ou soit peuvent permettre l'apparition de changements spontanés et inappropriés de conformation (41).
La connaissance du mécanisme de l'inhibition de protéase par les serpines apporte une compréhension claire de la manière dont un changement même mineur dans la structure des serpines peut modifier leur fonction et donner lieu à une variété de présentations cliniques (43).

Dans le cadre du variant Z de l'AAT, la mutation se produit au niveau du résidu P17 (c'est-à-dire 17 résidus proximal du centre actif P1) au sommet du brin 5 du feuillet béta A et à la base de la boucle réactive mobile (9, 42).
Cette mutation modifie la conformation de la protéine en perturbant le pliage et la structure de la protéine et entraine la formation d'un intermédiaire instable appelé M* dans lequel le feuillet béta A s'ouvre et la partie supérieure de l'hélice F se déroule, favorisant ainsi l'insertion de la boucle réactive d'une seconde molécule d'AAT pour former un dimère feuillet-boucle (9, 42, 45).
Ceci peut ensuite se prolonger pour former des polymères (9, 42) où chaque molécule est liée par sa boucle réactive au feuillet de la suivante (43).

FORMATION DES POLYMERES (42)



Ces polymères sont résistants aux processus de dégradation usuels du réticulum endoplasmique de l'hépatocyte car chaque molécule individuelle garde sa structure régulière et donc ne réussit pas à provoquer la fixation du chaperon nécessaire pour activer la dégradation. Il y a donc une accumulation intracellulaire progressive de l'AAT aberrant (43).

Ces polymères accumulés dans le réticulum endoplasmique s'entremêlent pour former des corps d'inclusion PAS +, caractéristiques de la maladie hépatique liée au variant Z de l'AAT (44).
Une partie de ces protéines polymérisées est cependant prise en charge par un processus d'autophagie : les composants cytoplasmiques à détruire sont enfermés dans des vésicules, les autophagosomes qui fusionnent avec les lysosomes, conduisant à leur dégradation (45).

Par ailleurs, une faible partie des protéines anormales, correctement repliée grâce à l'action de molécules chaperonnes agissant comme un contrôle de qualité interne, va être excrétée hors de l'hépatocyte (45).
Une autre partie des protéines Z incorrectement repliée va se lier à la calnexine, puis être conjuguée à l'ubiquitine et enfin se diriger dans le cytoplasme pour être dégradée dans le protéasome. L'ensemble de ce mécanisme est dénommé *endoplasmic reticulum associated degradation* (ERAD) (45).

Seulement 15% de la production d'AAT est donc relâchée dans la circulation entrainant un taux sérique bas (1) et donc un déséquilibre de la balance protéase/antiprotéase dans les poumons.
Le taux sérique bas n'est donc pas dû à un manque de synthèse du variant de l'AAT mais dû au blocage dans son traitement et dans sa sécrétion (43).
La transition conformationnelle de monomère à polymère inactivant l'AAT comme protéine inhibitrice, réduit ainsi plus profondément le taux déjà diminué d'AAT apte à protéger les alvéoles (9,44).

Par ailleurs, l'instabilité conformationnelle de l'AAT Z est hautement sensible aux changements de température et le rythme de polymérisation est accéléré par une augmentation de température (43).
L'AAT étant une protéine de phase aiguë, sa concentration augmente pendant les épisodes d'inflammation. La formation de polymères lors de ces épisodes est susceptible de submerger les voies de dégradation de l'hépatocyte et ainsi exacerber la formation d'inclusions hépatiques et les lésions hépatocellulaires associées (42).

Dans les poumons, l'AAT est présente par diffusion passive à partir de la circulation sanguine mais également par sécrétion locale par les macrophages et les cellules épithéliales bronchiques et alvéolaires (44, 46).
Dans chaque cas, la protéine secrétée contient la mutation Z et a donc la propension à former spontanément des polymères (44).
La présence de ces polymères d'AAT a effectivement été mise en évidence dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et à l'intérieur des alvéoles de tissus explantés à partir de patients porteur d'emphysème associé à un phénotype Pi Z mais pas dans les échantillons provenant d'individus emphysémateux mais de phénotype Pi M (44).
Les polymères sont particulièrement nombreux autour des capillaires (source circulante de polymères) et des pneumocytes de type II (synthèse locale) (46).
Le tissu interstitiel est celui offrant la plus grande résistance à la diffusion et dans lequel l'AAT Z est concentrée et forme des polymères. La propriété chimiotactique des polymères de l'AAT va retarder ou arrêter les neutrophiles au niveau du tissu interstitiel lors de leur migration depuis l'espace vasculaire vers le compartiment alvéolaire (46).
Une fois séquestrés dans le tissu interstitiel, les polymères permettent aux neutrophiles d'adhérer et induisent leur dégranulation et la libération d'enzymes protéolytiques, maximisant ainsi les dommages causées à la matrice extracellulaire et propageant le foyer d'inflammation dans les lobules pulmonaires (46).

La conversion de l'AAT de monomère en polymère la convertit donc de protéase inhibitrice en une substance chémio-attractive pour les neutrophiles, représentant une source continue d'inflammation dans les poumons (44).

L'AAT Z est une antiprotéase à son état natif mais moins compétente que l'AAT M. Il a été observé que les complexes AAT Z-élastase sont moins stables que les complexes AAT M1-élastase, et que des élastases sont libérées des complexes formés avec l'AAT Z, permettant à la protéase de continuer son activité (6).
Il a également été observé que, comparée à l'AAT type M1, l'AAT type Z demandait deux fois plus de temps pour inhiber l'élastase neutrophile (1, 6).
L'AAT Z monomérique est approximativement cinq fois moins efficace pour inhiber l'élastase neutrophile que l'AAT normale M (9).

Cette activité inhibitrice peut également être encore plus réduite car l'AAT Z est prédisposée à l'inactivation par oxydation par les radicaux libres superoxydes des leucocytes, du résidu P1 méthionine en méthionine sulfoxyde, avec une diminution de la constante d'association pour l'élastase neutrophile d'environ 2000 fois (1,9, 46).

Les individus Pi Z sont donc susceptibles de développer un emphysème en raison à la fois de taux d'AAT déficients et d'une dysfonction de la protéine qui a perdu sa fonction antiprotéase combiné à des propriétés pro-inflammatoires des polymères intra pulmonaires (6, 47).

Cette oxydation peut se faire également par oxydation directe par la fumée de cigarette (9).
De plus, la fumée de cigarette est légèrement acide et il a été montré que la polymérisation de l'AAT est accélérée à un pH bas (9).
La fumée de cigarette agit donc de plusieurs façons pour promouvoir l'inactivation de l'AAT.

La présence des polymères peut expliquer la progression de la maladie pulmonaire chez les homozygotes AAT Z après l'arrêt du tabac et malgré un traitement substitutif intraveineux adapté (9).

Au total, les effets délétères des enzymes sont amplifiés chez les individus présentant un déficit en AAT par (46) :

- l'absence d'AAT plasmatique infiltrant le tissu interstitiel.
- une capacité réduite de l'AAT monomérique à inhiber l'élastase produite par les neutrophiles par rapport à la protéine sauvage
- une réduction de l'activité de l'AAT suite à une oxydation du résidu principal 358Met par les radicaux superoxydes
- la polymérisation et l'inactivation locale de l'AAT.

La destruction de la structure collagène et élastique du poumon entraine une diminution de la force de rétractation élastique et un collapsus bronchiolaire expiratoire, une ventilation en haut volume pulmonaire conduisant à une distension pulmonaire (63).

En plus d'exacerber la protéolyse, l'absence d'activité de l'AAT induit une activation incontrôlée de la caspase-3 intracellulaire et par conséquent l'apoptose des cellules alvéolaires favorisant l'emphysème (46).

Le taux anormal d'AAT représente donc un syndrome d'entités cliniques de la maladie, certaines relatives au déficit alors que d'autres reflètent une surcharge (22).

3. AUTRES VARIANTS DEFICIENTS

Les variants Mmalton et Siiyama entrainent le même processus de polymérisation intrahépatique que celui décrit avec le variant Z et sont à la base d'un déficit plasmatique sévère en AAT (42, 43).
Ces deux variants déstabilisent aussi le béta feuillet A pour permettre la formation de polymère boucle-feuillet (42).

C'est aussi le cas pour les variants S et I mais les mutations responsables ont un effet moindre sur le feuillet béta A que le variant Z. Le taux de formation de polymères est donc plus bas et a pour résultat une rétention intrahépatique moindre, un déficit plasmatique modéré et une absence de phénotype clinique (9, 42).

Cependant, si un variant I ou S est hérité avec un variant Z, alors les deux polymères peuvent interagir pour former des hétéropolymères à l'intérieur des hépatocytes et des inclusions, conduisant vers la cirrhose (9, 42).

D.SYMPTOMATOLOGIE RESPIRATOIRE

En général, les patients déficitaires en AAT présentent un essoufflement ainsi que d'autres symptômes communs tels que la toux, une expectoration, un wheezing (avec ou sans infection) et une asthénie (7).
L'âge de début des symptômes respiratoires est très variable, bien qu'ils apparaissent rarement chez des individus de moins de 25 ans (1, 100).

Selon le National Registry of Patients with Severe Deficiency of AAT débuté en 1988 par le NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) dont le but est de caractériser l'histoire naturelle des individus déficitaires en AAT, la présentation clinique la plus classique au moment du diagnostic est celle d'un homme de race blanche, âgé en moyenne de 46 ans, avec un passé tabagique et présentant des manifestations respiratoires à type de :

- dyspnée à l'effort dans 84% des cas
- wheezing lors d'épisodes infectieux des voies aériennes supérieures dans 76% des cas
- toux dans 42% des cas
- exacerbations de la toux avec expectoration au moins 3 semaines par an dans 50% des cas (24).

Les patients peuvent également présenter une symptomatologie asthmatiforme avec wheezing épisodique, sensibilité aux bronchodilatateurs et atopie (51).
Les patients peuvent souvent avoir ce diagnostic dans l'enfance ou à l'âge adulte jeune (7).
Dans la cohorte suédoise des patients dépistés par dépistage néonatal, à l'âge de 22 ans, 15% des patients déficitaires avaient été diagnostiqués asthmatique et 22% rapportaient un wheezing récurrent (7).
Dans le registre du NHLBI, 21% du groupe total et 12.5% du groupe avec un VEMS normal avaient un asthme défini comme une réversibilité du syndrome obstructif, un wheezing récurrent et un diagnostic rapporté d'asthme ou d'allergie avec ou sans augmentation du taux d'IgE (7).

Dans une étude évaluant la présence de wheezing, réponse aux broncho-dilatateurs, atopie et augmentation sérique des IgE, trois ou plus de ces marqueurs d'asthme étaient retrouvés chez 22% des patients déficitaires en AAT comparé à 5% chez les patients BPCO sans déficit en AAT (1).
Dans la cohorte française, les caractéristiques à l'inclusion retrouvent une fréquence élevée d'épisodes dyspnéiques sifflants rapportés par environ deux tiers des patients et pouvant orienter à tort vers une pathologie asthmatique, fréquence plus élevée que celle classiquement rapportée dans les populations de patients emphysémateux non déficitaires (77).

Les patients peuvent présenter également un tableau de bronchite chronique avec expectorations chronique de crachats, même chez les non-fumeurs (7).
La présence de bronchectasie chez les patients déficitaires en AAT est également bien reconnue (7).

Le diagnostic est donc difficile chez ces patients pouvant présenter une symptomatologie classique de BPCO, mais celle-ci est frappante par l'âge précoce auquel elle apparait, par une haute prévalence de bronchite chronique et par la discordance entre la consommation tabagique et la sévérité des symptômes (7, 23).
Mais également, un certain nombre de patients déficitaires se présentent initialement comme des asthmatiques avec même une réversibilité significative du VEMS chez la moitié des patients, témoignant d'une hyperréactivité bronchique (103).

Par ailleurs, de nombreux individus déficitaires en AAT ne présentent aucun symptôme.

E. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1 BIOLOGIE

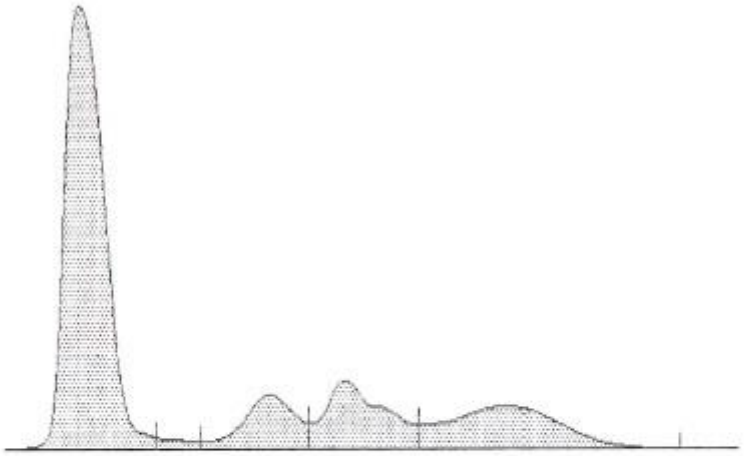
a. Electrophorèse des protéines sériques

L'association entre le déficit en AAT et l'emphysème pulmonaire a été rapportée pour la première fois au début des années 60.
En effet, en 1962 à Malmö en Suède, Carl-Bertil Laurell (1919-2001), biochimiste médical, chef du Département de chimie clinique, expert en électrophorèse des protéines (22, 106), passe en revue 1500 électrophorèses réalisées les mois précédents et observe sur cinq d'entre elles l'absence d'une bande électrophorétique aux alpha-1 globulines (103).
En se basant sur des travaux précédents, il déduit que la fraction manquante correspond à l'alpha-1 antitrypsine et nomme donc cette anomalie « déficit en alpha-1 antitrypsine » (107).
C-B Laurell demande à Sten Eriksson, résidant au département de médecine à Malmö et qui a quelques expériences en chimie de protéine, de coopérer avec lui pour caractériser cliniquement ces cinq patients. Celui-ci décrit un emphysème pulmonaire chez trois d'entre eux, tous les trois étant âgés de moins de 44 ans au moment de l'examen. Le quatrième est une jeune femme en bonne santé et le cinquième, une vielle dame avec une arthrite rhumatoïde mais sans signe objectif de maladie pulmonaire obstructive (107).

Dans leur premier article, « The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency » publié en 1963 dans le *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory*, Laurell et Eriksson concluent qu'il existe une association entre le déficit en AAT et une maladie respiratoire chronique de survenue précoce, et suggèrent que la cause principale est une erreur métabolique congénitale (103, 107,108).

En pratique, l'observation d'une bande d'alpha-1 globulines réduite ou absente sur l'électrophorèse des protéines sériques doit éveiller la suspicion de déficit en AAT (1).

ELECTROPHORESE DES PROTEINES CAS CLINIQUE N°2



FRACTION	%	G/L	Valeurs usuelles G/L
ALBUMINE	58.5	41.5	32.0 - 50.0
ALPHA 1	1.2	0.8-	2.0 - 4.0
ALPHA 2	10.0	7.1	5.0 - 8.0
BETA	13.9	9.9	6.0 - 10.0
GAMMA	16.4	11.7	8.0 - 15.0
TOTAL		71.0	65.0 - 78.0

Rapport Albumine/Globulines 1.41

Les techniques biologiques s'étant développées depuis les années 60, actuellement le diagnostic de déficit en AAT repose sur la démonstration d'une concentration sérique basse en AAT et l'identification du phénotype et/ou du génotype (8).
Par convention, le phénotype fait référence à l'expression de la protéine et le génotype reflète la combinaison d'allèles spécifiques (102).

b. Dosage du taux d'AAT

Le dosage de l'AAT est généralement réalisé sur sérum ou plasma.
Les techniques les plus utilisées sont représentées par l'immunoturbimétrie et l'immunonéphélémétrie. Le principe de ces tests repose sur la précipitation en milieu liquide de l'AAT par des anticorps spécifiques (109).

Des trousses de dosage validées pour l'AAT sont disponibles pour la plupart des automates multiparamétriques de biochimie au même titre que d'autres protéines spécifiques (109).
Le taux d'AAT peut aussi être mesuré sur sang capillaire collecté sur carte de papier filtre (105).

Les valeurs de référence sont comprises entre 0.9 et 2.0 g/l, soit 17 à 39 µmol/l (1 µmol = 52 mg) (109) ou 1 à 2.2 g/l soit 20 à 53 µmol/l (8).
Le taux sérique d'AAT chez les enfants est inférieur à celui des adultes (100).

Un taux sérique proche ou supérieur à 1.5 g/l exclut le déficit en AAT comme principale cause d'une maladie pulmonaire symptomatique ou hépatique (105).
Les taux observés chez les déficitaires en AAT avec une maladie pulmonaire sont habituellement inférieurs à 0.57 g/l (8).

La valeur seuil de l'AAT sérique utilisée pour identifier les sujets à risque de déficit en AAT est sujet à débattre.
Pour certains, le seuil est le taux inférieur à la valeur référence du laboratoire (41) ou un taux inférieur à 1 g/l (102).
Pour d'autres, un programme d'identification devrait idéalement identifier tous les patients porteurs des génotypes ZZ, Znul et SZ.
Les taux sériques d'AAT les plus élevés parmi ces trois groupes devraient être constatés chez les patients SZ chez qui le taux sérique médian est de 0.6 g/l avec un 97.5^{ème} percentile à 0.82 g/l. Les patients MZ ont un taux sériques moyen de 0.85 g/l avec un 97ème percentile à 1.25 g/l.
Par conséquent, un seuil approximativement à 1.20 g/l devrait identifier tous les patients déficitaires symptomatiques et la plupart des patients porteurs asymptomatiques (105).

Il faut cependant prendre en compte que l'AAT étant un réactif de phase aigüe, sa concentration sérique peut être augmentée dans les processus infectieux et/ou inflammatoires (100), et les cancers.
Le taux sérique d'AAT chez les hétérozygotes MZ peut donc, dans ces circonstances, s'élever à un taux normal (8).

Des concentrations élevées d'AAT ont aussi été rapportées durant la grossesse et après la consommation de contraceptifs oraux (100).
Cependant, malgré l'augmentation des taux sériques d'AAT observée dans ces circonstances, les taux sériques normalement diminués d'AAT chez les individus avec un sévère déficit en AAT ont peu de chance d'augmenter suffisamment pour être considérés comme des taux normaux (8).
La mesure de la concentration sérique de l'AAT doit donc être effectuée à distance des épisodes inflammatoires et/ou infectieux et l'interprétation du dosage pondéral doit tenir compte de la valeur de la protéine C-réactive, a fortiori chez les patients présentant un processus inflammatoire systémique associé à une BPCO (109).

Il faut noter également que la concentration d'AAT circulante est diminuée par défaut de synthèse hépatique, par perte urinaire (syndrome néphrotique), digestive (maladies inflammatoires du tube digestif comme la maladie de Crohn), par hyperconsommation au niveau des foyers inflammatoires (109) ou par malnutrition protéino-énergétique (105).
Dans la plupart de ces cas, est associé un déficit général des taux plasmatiques des protéines hépatiques (105).

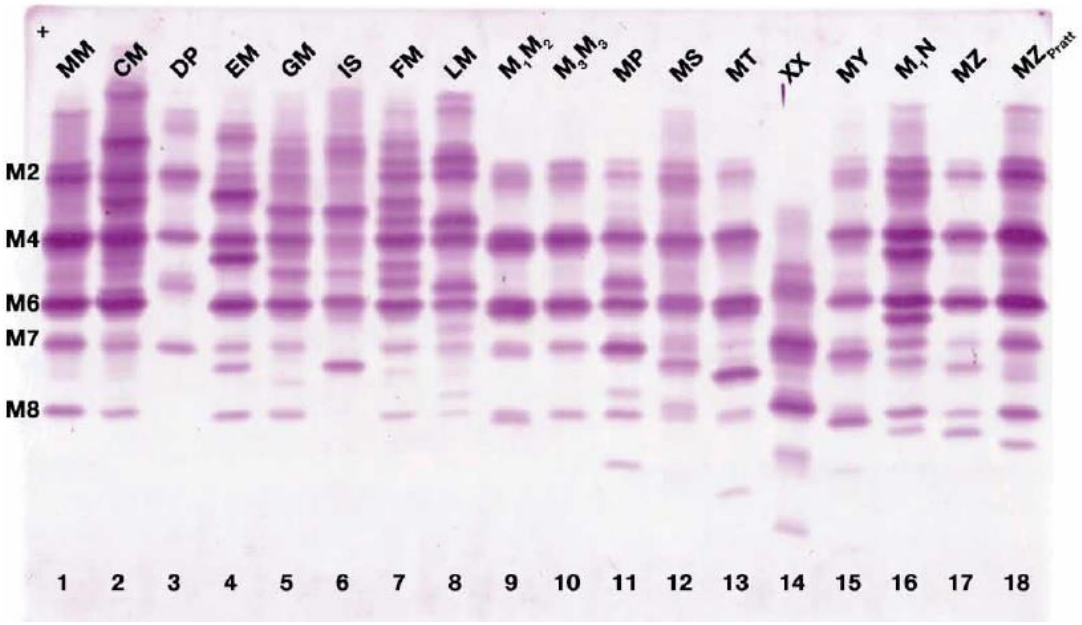
c. Phénotypage

Le phénotypage (caractérisation des isoglycoformes de l'AAT) de l'AAT permet d'identifier les variants les plus courants, les variants déficitaires les plus fréquents et quelques variants plus rares (109).
Le haut degré de polymorphisme du gène de l'AAT explique le nombre élevé de variants de la protéine et de phénotype (100).

La méthode la plus largement utilisée est l'isoélectrofocalisation sur sérum.
Cette technique utilise l'électrophorèse pour séparer les protéines par leur point isoélectrique sur un gel acrylamide/bisacrylamide (100) ou plus récemment sur un gel d'agarose avec révélation immunoenzymatique (109).

L'IEF est basée sur le principe que les mutations dans le gène de l'AAT confèrent des changements du point isoélectriques de la protéine d'AAT (105).
Chaque variant protéique de l'AAT se caractérise par cinq isoformes représentés par deux bandes majeures et trois bandes mineures (109).
L'IEF sépare les diverses isoformes de l'AAT en se basant sur leur migration sur un gradient de pH. Chaque protéine va migrer à travers le gel du point d'application vers le pH qui est égal à son point isoélectrique où elle s'arrête (105).
Le phénotypage de l'AAT permet l'identification des variants les plus courants comme le variant Pi M, des variants déficitaires les plus fréquents Pi S et Pi Z mais aussi des variants plus rares comme Pi I, Pi F, Pi E et Pi P (109).
L'IEF est le «gold standard » biochimique pour le phénotypage mais son interprétation est complexe. En 2013, un guide a été établi pour aider les biologistes dans l'identification du plusieurs phénotypes d'AAT.
Ce compendium illustre plus de 98% des phénotypes rencontrés dans les laboratoires, et inclut 13 variants communs et 5 variants rares (110).

COMPENDIUM DES PHENOTYPES D'AAT (110)



Les limites de l'IEF incluent l'incapacité à interpréter un profil électrophorétique atypique résultant de variants protéiques rares et une absence de protéine résultant d'un allèle *null* (8).
L'IEF ne détecte pas non plus les mutations qui n'entrainent pas d'altération du point isoélectrique de la protéine d'AAT (tel que l'allèle Mmalton) (105).
Leur identification nécessite le recours au génotypage (109).

Il a été établi des correspondances entre la concentration plasmatique d'AAT et les différents phénotypes majeurs présumés, à savoir (109) :

- Phénotype PI MM : 0,9 – 2,0 g/l
- Phénotype PI MS : 0,8 – 1,8 g/l
- Phénotype PI MZ : 0,5 – 1,4 g/l
- Phénotype PI SS : 0,6 – 1,3 g/l
- Phénotype PI SZ : 0,4 – 0,8 g/l
- Phénotype PI ZZ : 0,1 – 0,3 g/l

Quand il y a discordance entre le phénotype présumé en fonction du taux sérique d'AAT et le résultat de l'IEF, il faut également recourir au génotypage.

d. Génotypage

L'analyse moléculaire du gène d'AAT ou génotype est la référence absolue pour l'identification de variants alléliques rares et caractériser des nouveaux variants (100). C'est également la méthode la plus appropriée pour identifier les variants nuls (100).
Depuis 1963, plus de 100 polymorphismes alléliques du gène de l'AAT ont été décrits. Les allèles S et Z ont été les premiers allèles déficitaires à être identifiés grâce à la technique de l'IEF mais d'autres allèles déficitaires identifiables uniquement par un séquençage du gène sont régulièrement identifiés depuis une dizaine d'années (103).

En France, l'analyse génomique est soumise à une réglementation stricte dictée par la loi de bioéthique qui impose notamment la signature d'un consentement éclairé par tout

patient acceptant de se soumettre à ce type d'examen et la réalisation de l'analyse dans un laboratoire agréé, validée par des biologistes disposant d'un agrément spécifique (109).
Les prélèvements nécessaires pour le génotypage de l'AAT sont des prélèvements sanguins : il peut s'agir de sang prélevé sur anticoagulant ou de sang capillaire recueilli sur papier buvard. A partir du sang total, l'ADN leucocytaire est alors extrait (109).

Pour l'analyse génotypique, plusieurs approches méthodologiques sont possibles.
Le dépistage génétique moléculaire peut commencer par une approche ciblée pour les variants pathogéniques les plus fréquents de SERPINA1, suivie par l'analyse de séquence et/ou l'analyse de délétion/duplication (8).

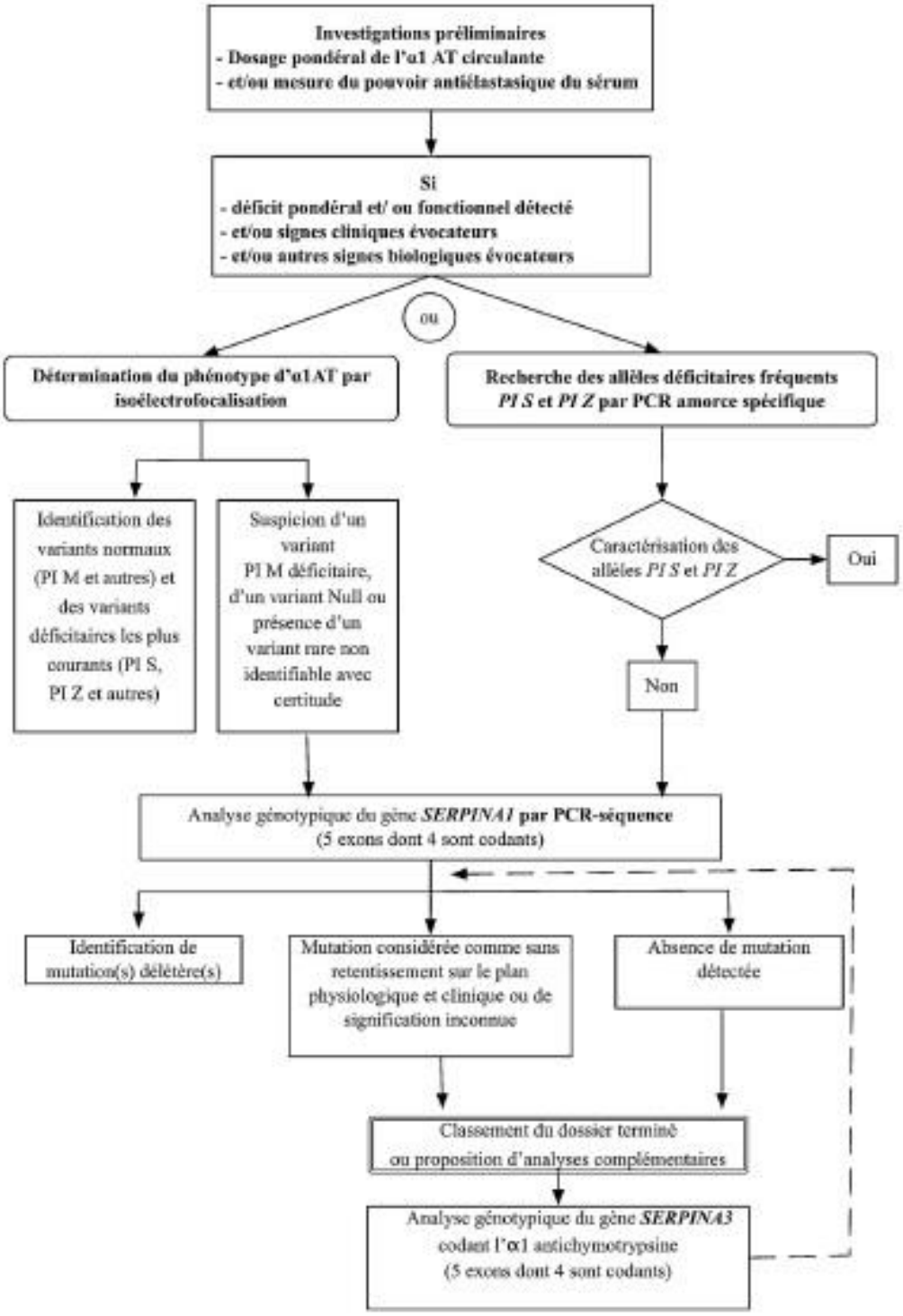
Les techniques génotypiques faisant appel à la PCR allèle-spécifique ne permettent de dépister que la présence des allèles les plus courants Pi M, Pi S et Pi Z, définis sous forme homozygote ou hétérozygote (109).
Il existe des kits commerciaux permettant de dépister les allèles Z et S (41).
Ces techniques ne permettent de dépister que la présence de variants définis mais ne permettent pas de caractériser d'autres variants.

L'identification précise du génotype fait donc appel au séquençage complet des exons codants du gène SERPINA1. Le séquençage permet de caractériser les variants fréquents, déficitaires ou non, les variants plus rares, les variants *null* mais également des variants non encore décrits (109).

La stratégie diagnostique peut varier selon les pays et les laboratoires. Certains laboratoires ne recourent à l'IEF qu'en deuxième intention, en choisissant dès qu'un déficit en AAT est suspecté, de rechercher la présence des allèles déficitaires les plus fréquents Pi S et Pi Z par génotypage allèle-spécifique (104).
Si cette recherche est négative, ils peuvent alors avoir recours à l'IEF et/ou à une analyse génotypique plus large.
De nombreux praticiens préconisent l'évaluation simultanée du taux sérique d'AAT et le génotypage, ce qui est disponible par le biais de kits commerciaux sur tache de sang séché (102).

Les individus peuvent également s'autotester avec un kit gratuit confidentiel de dépistage domicile (http://www.alpha-1foundation.org) (111).

En France, il a été établi un arbre décisionnel prenant en compte ces différentes approches (109).



2. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) doivent inclure une spirométrie (pré et post bronchodilatateurs), une mesure des volumes pulmonaires par dilution à l'hélium ou par pléthysmographie corporelle et la mesure de la capacité de diffusion/transfert du monoxyde de carbone (DLCO) (1).
Les EFR montrent habituellement un aspect typique de BPCO habituelle tel qu'un syndrome obstructif avec ou sans basse DLCO, et des volumes pulmonaires augmentés (23).

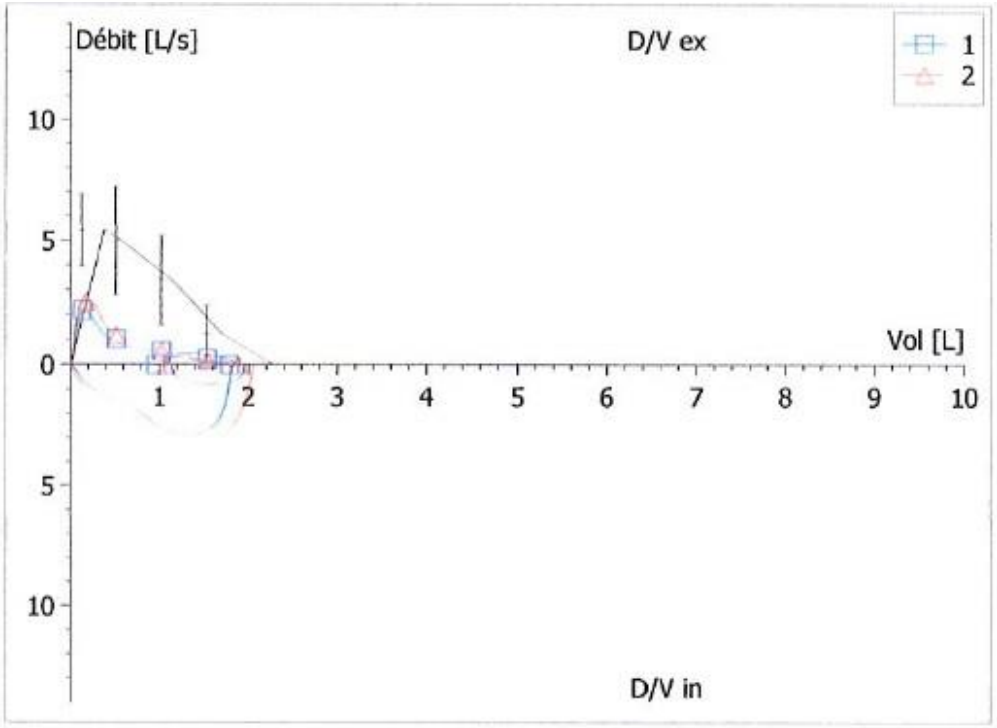
Le trouble ventilatoire obstructif est défini en spirométrie par un rapport VEMS/CVF < 70% après administration d'un bronchodilatateur (48).
Par convention, il existe 4 stades de sévérité de la BPCO dépendant du VEMS (48) :

- Stade I ou léger : VEMS ≥ 80% de la valeur prédite
- Stade II ou modéré : 50% ≤ VEMS < 80% de la valeur prédite
- Stade III ou sévère : 30% ≤ VEMS < 50% de la valeur prédite
- Stade IV ou très sévère : VEMS < 30% de la valeur prédite ou VEMS < 50% de la valeur prédite avec insuffisance respiratoire grave

Même si la quantité de limitation du flux d'air mesurée peut tomber n'importe où dans la gamme entre pas d'obstruction et obstruction sévère, c'est souvent hors de proportion avec l'histoire tabagique du patient (7).

La spirométrie est le test fonctionnel le plus souvent effectué chez les individus déficitaires en AAT car il est reproductible et reflète un aspect important de la maladie (1).
La spirométrie retrouve donc en général une diminution du VEMS et une CVF normale ou réduite, et donc un rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) diminué.
La courbe débit-volume montre généralement une diminution marquée du débit avec des volumes pulmonaires décroissants typiquement mis en évidence par la concavité de la portion expiratoire de la courbe de débit (1).

SPIROMETRIE CAS CLINIQUE N°1



Comme chez la plupart des patients BPCO, une réversibilité partielle de l'obstruction du flux d'air est courante chez les patients déficitaires en AAT (102).
Dans le NHLBI Registry, 35% des participants rapportent eux-mêmes une histoire d'asthme et plus de 50% démontrent une réversibilité significative post-bronchodilatateurs de l'obstruction du flux d'air (plus de 12% et 200 ml) (24).

Les mesures des volumes pulmonaires montrent une augmentation de VR et de la CPT, consécutive de la réduction de la rétraction élastique et donc augmentation de la compliance pulmonaire avec hyperinflation (1).
En raison de zones pulmonaires mal ventilées (« air trapping »), les volumes pulmonaires statiques mesurés par pléthysmographie corporelle sont généralement plus importants que ceux mesurés par dilution avec gaz indicateurs (1).

Il existe également une détérioration des échanges gazeux avec une diminution de la capacité de diffusion et un accroissement du gradient alvéolo-artériel pour l'oxygène (1).

Une DLCO diminuée est considérée correspondre à la dyspnée, symptôme prédominant dans la BPCO associée au déficit en AAT (35).
La DLCO a été recommandée comme un moyen d'aide pour distinguer l'asthme de l'emphysème. De tous les tests fonctionnels pulmonaires de routine, la DLCO a la plus haute corrélation avec la classification pathologique de l'emphysème (114).
La DLCO diminue comme l'emphysème progresse (35).
La diminution du VEMS et la diminution de la DLCO ne sont pas toujours bien corrélées, bien qu'ils soient des aspects différents du même processus pathologique (emphysème) (1).
On doit donc déterminer le VEMS et la DLCO quand on veut estimer la sévérité globale d'une altération pulmonaire dans le déficit en AAT (1).

Les gaz du sang sont relativement préservés chez la plupart des individus (24).

On peut également évaluer le statut cardio-pulmonaire par des tests d'exercice avec mesure de la fréquence respiratoire et de la PaO2 à l'effort (1).
Le test de marche à 6 minutes est facile à mettre en œuvre et à répéter.
Le test d'effort avec mesure de la VO2 max est surtout utiliser lors des séjours de réhabilitation respiratoire (test au début et à la fin du séjour).

En résumé, les EFR montrent un flux expiratoire diminué, des volumes pulmonaires augmentés et une capacité de diffusion diminuée (8).
Une fonction pulmonaire normale peut également se voir, le plus souvent mais pas exclusivement, chez les sujets asymptomatiques (23).

Pour documenter complètement l'état du patient avec une maladie pulmonaire obstructive, il faut un niveau de référence avec des tests fonctionnels complets comprenant : une spirométrie, une mesure des volumes pulmonaires statiques, des gaz du sang et une mesure des transferts gazeux (1).
Pour le suivi chez ces patients développant principalement un trouble obstructif fixé, il est recommandé une spirométrie annuelle (1).

La spirométrie est simple à réaliser et peut être facilement répétée fréquemment. Le taux de déclin du VEMS est la mesure le plus communément utilisée dans les études longitudinales (1).

3. IMAGERIE

a. Radiographie pulmonaire

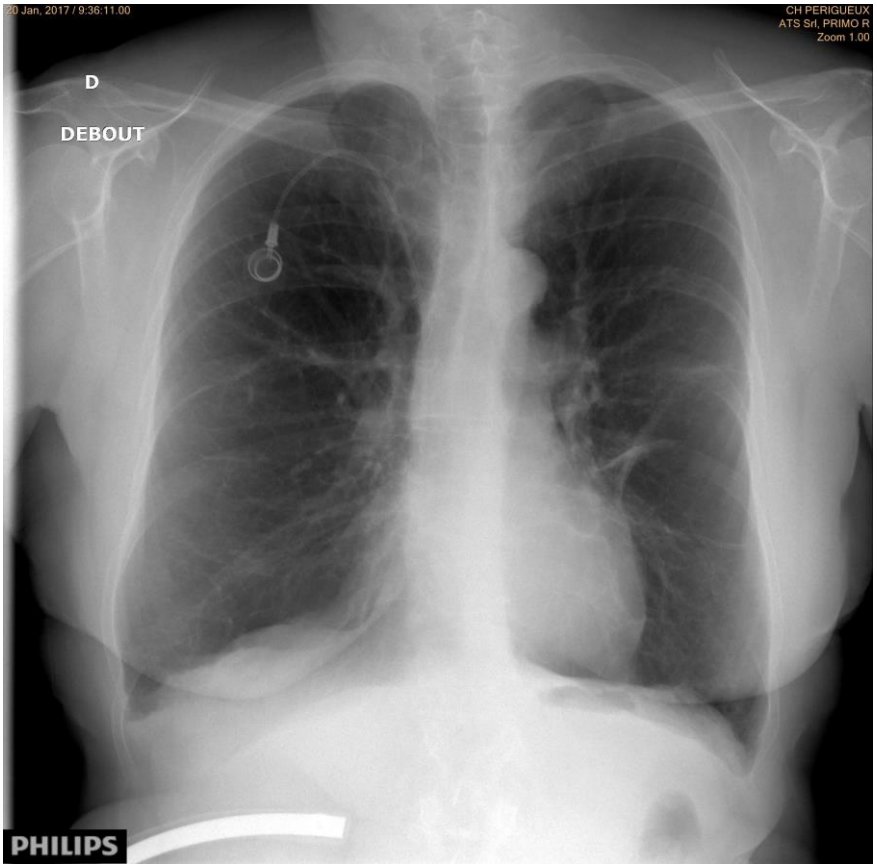
La radiographie thoracique (RT) est habituellement normale au stade précoce de la maladie.

A un stade avancé de la maladie, on retrouve des critères d'emphysème, à savoir (1) :

- une hyperinflation
- une augmentation de la radio transparence pulmonaire, particulièrement aux bases
- des diaphragmes bas et plats
- une verticalité exagérée du cœur
- une augmentation du diamètre thoracique antéro-postérieur
- un élargissement de l'espace rétro-sternal

De tous ces critères, l'aplatissement diaphragmatique sur un cliché de profil est probablement le plus spécifique.
La trame vasculaire est diminuée, principalement dans les zones inférieures, par contraste avec la prépondérance des atteintes dans les zones supérieures dans les emphysèmes non dus au déficit en AAT (1).
Un élargissement concomitant du hile pulmonaire est une preuve de possible hypertension artérielle pulmonaire.

RADIO THORACIQUE CAS CLINIQUE N°1



b. Tomodensitométrie

La tomodensitométrie (TDM) a deux avantages majeurs sur la RT :
- une image anatomique en coupe transversale sans superposition d'organes
- un contraste plus élevé car les structures avoisinantes ou superposées n'ont pas ou peu d'influence sur la résolution de contraste des structures (112).

Considéré plus sensible que la spirométrie pour révéler les anomalies petites et précoces du parenchyme pulmonaire, le scanner a été depuis 1992 utilisé pour évaluer la maladie pulmonaire chez les individus déficitaires en AAT (50).

Les images de scanner peuvent être utilisées pour diagnostiquer un emphysème ou une bronchectasie, ainsi que pour réaliser une mesure objective de leur sévérité basée sur la densité de l'image (23).

L'American Thoracic Society (ATS) définit l'emphysème comme « un état caractérisé par un élargissement anormal et permanent des espaces aériens situés au-delà des bronchioles terminales, et accompagné d'une destruction des cloisons interalvéolaires sans remaniement fibrotique majeur ».
Il existe selon l'ATS trois grands types d'emphysème (115) :

- l'emphysème panlobulaire (ou panacinaire)
- l'emphysème centrolobulaire (ou centracinaire)
- l'emphysème paraseptal

L'examen tomodensitométrique permet de bien apprécier le type et l'étendue de l'emphysème (115).
Les zones d'emphysème se traduisent par des zones d'atténuation diminuée du parenchyme pulmonaire qui n'ont pas de paroi propre, ce qui permet de les différencier des kystes pulmonaires (116).

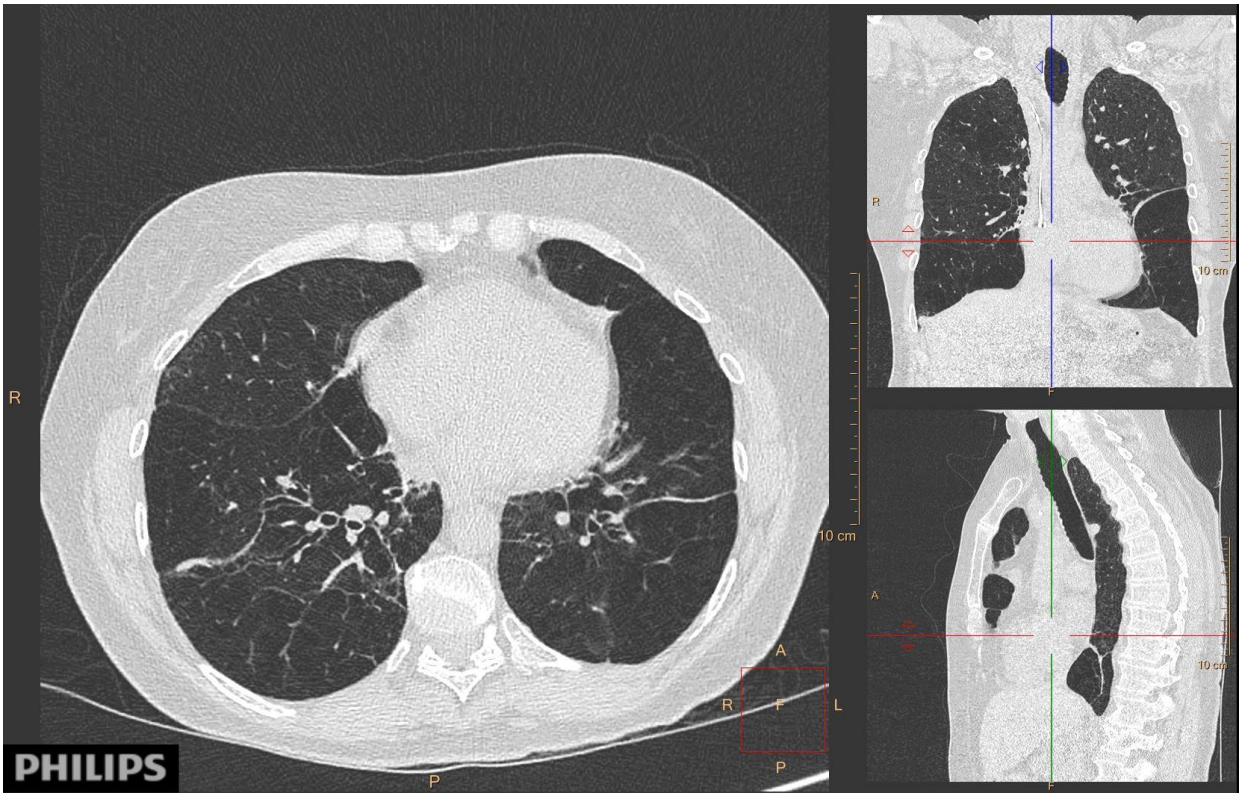
Dans le déficit en AAT, on constate classiquement un emphysème panacinaire avec une atténuation uniforme anormalement basse des lobules et prédominant aux lobes inférieurs. Les vaisseaux pulmonaires dans les zones affectées apparaissent plus petits et moins nombreux que la normale (1).
Alors que les zones focales d'emphysème manquent habituellement de parois distinctes, les bulles par définition sont bien délimitées par une paroi mince et mesurent 1 cm ou plus de diamètre. Les bulles sont plus habituelles dans l'emphysème classique (non lié à un déficit en AAT) (1).

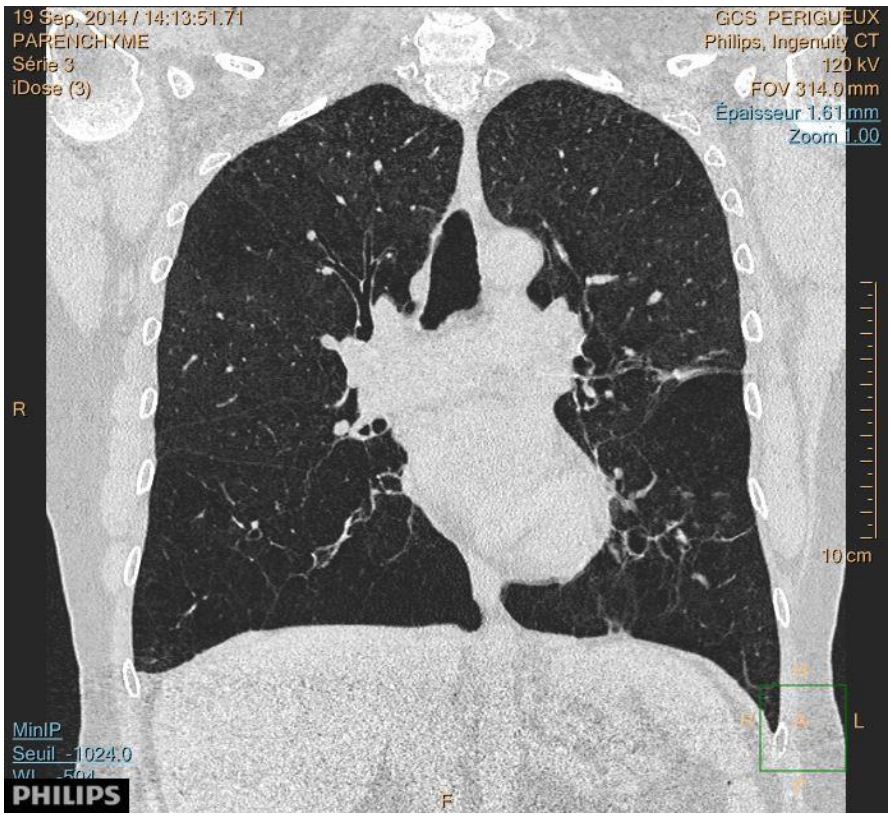
Le scanner multicoupes est hautement sensible pour la détection de petites régions d'emphysème par la mesure de la densité pulmonaire (50).
Le grand avantage de la technique du scanner multicoupes est que le thorax entier est imagé en une seule apnée et que l'on peut obtenir des reconstructions en trois dimensions,

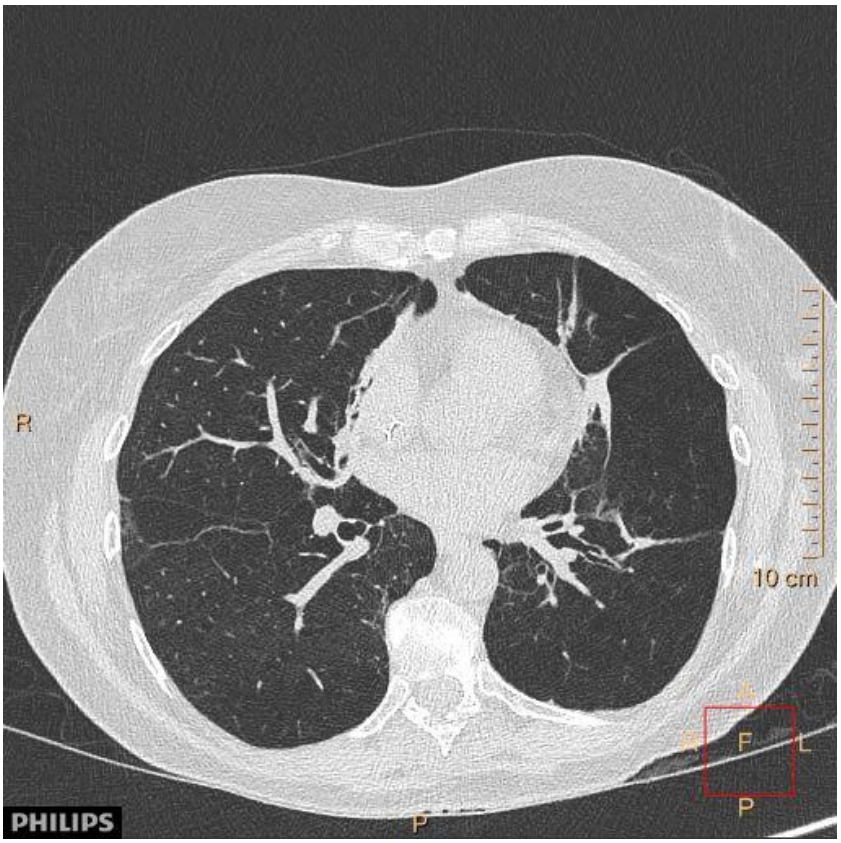
des mesures des volumes pulmonaires et une quantification des désordres pulmonaires (50).
Pour les analyses quantitatives, les paramètres les deux plus sensibles sont la densité du percentile et le pourcentage d'emphysème ou technique du masque de densité (50)

On peut également retrouver la présence de bronchectasies avec une incidence variant de 41-43% à 26% selon les études, 26% étant une incidence similaire à celle de la BPCO usuelle suggérant que l'incidence n'est pas augmentée chez les patients déficitaires en AAT (7).
Par rapport à la clinique, le scanner reste l'outil le plus fiable pour détecter la présence de bronchectasies (7).

TOMODENSITOMETRIE CAS CLINIQUE N°1




19 Sep, 2014 / 14:13:51.71
PARENCHYME
Série 3
iDose (3)
GCS PERIGUEUX
Philips, Ingenuity CT
120 kV
FOV 314.0 mm
Épaisseur 1.61 mm
Zoom 1.00
R
10 cm
MinIP
Seuil -1024.0
PHILIPS
F
L


R
10 cm
PHILIPS
P
F
L

F. TRAITEMENTS

1. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Les recommandations de traitement pour les patients avec une BPCO non liée au déficit en AAT sont applicables à la maladie pulmonaire associée au déficit en AAT (1).

Une des principales recommandations est l'arrêt du tabagisme s'il est présent. Les stratégies d'aide au sevrage sont similaires à celles utilisées en population générale (48).
Trois traitements d'aide au sevrage tabagique sont recommandés : les substituts nicotiniques en première intention, la varénicline en deuxième intention et le bupropion en troisième intention (48).
Des thérapies cognitivo-comportementales peuvent également être proposées pour augmenter l'efficacité des traitements et prévenir les rechutes (48).

En dehors du sevrage tabagique, les thérapies classiques de la BPCO prescrites comportent entre autres l'utilisation de thérapies inhalées (bronchodilatateurs, corticostéroïdes), la réhabilitation pulmonaire et la vaccination (47).

La plupart des patients déficitaires en AAT et présentant une maladie pulmonaire obstructive trouvent un bénéfice symptomatique au traitement bronchodilatateur même en l'absence d'une sensibilité objective aux bronchodilatateurs (1).
Beaucoup utilisent ces traitements pour diminuer la dyspnée d'effort mais la surutilisation est fréquente entrainant des trémulations et une anxiété (1).
Sous le terme de bronchodilatateurs sont regroupées deux classes de médicaments : les bêta-2 agonistes de courte (4 à 6 heures) ou longue (12 heures ou plus) durée d'action et les anticholinergiques de courte (plus de 8 heures) ou longue (plus de 24 heures) durée d'action (48).
Ils peuvent être administrés soit à la demande pour soulager les symptômes ou lors d'aggravation, soit de façon régulière en traitement de fond pour prévenir ou réduire les

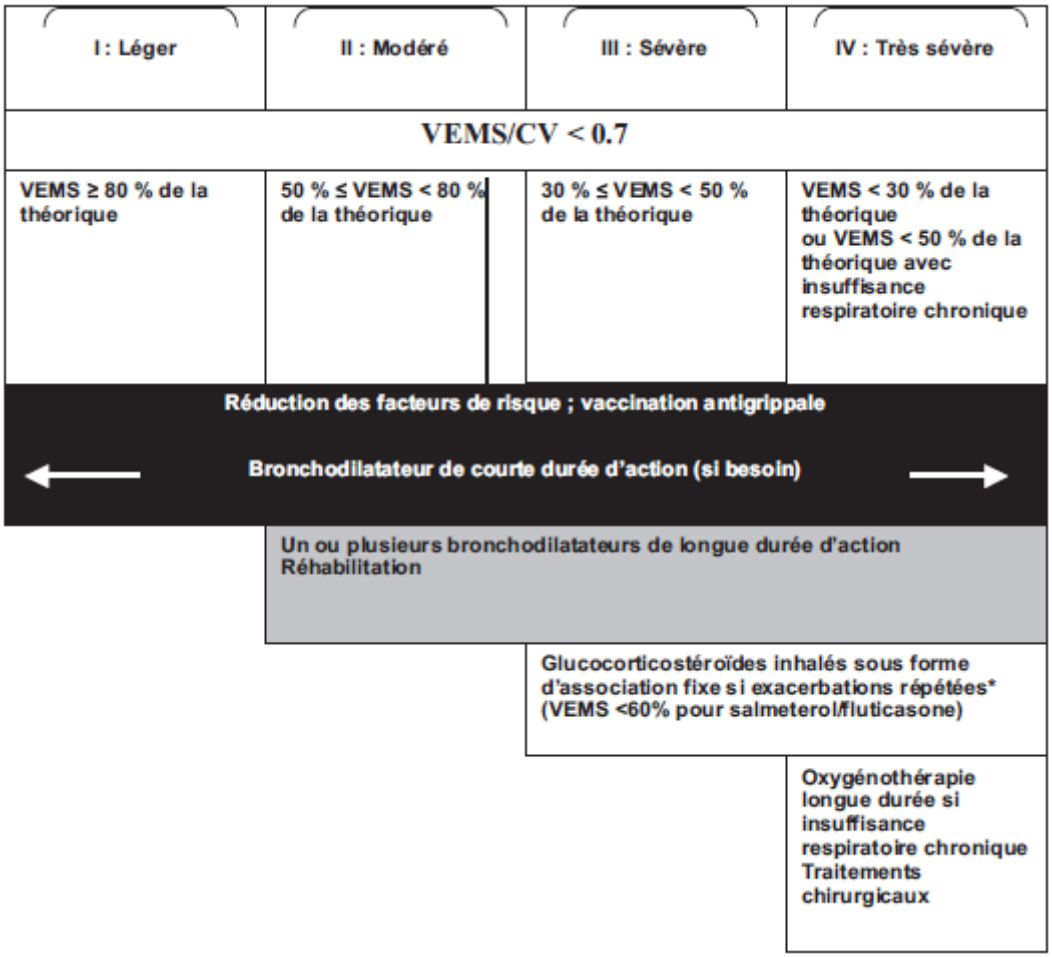
symptômes. Dans ce dernier cas, il est recommandé d'utiliser un traitement de fond par un bronchodilatateur de longue durée d'action (48).

La corticothérapie inhalée peut être indiquée dans le cadre d'une hyperréactivité bronchique avec la présomption que la diminution de l'inflammation bronchique pourrait diminuer la baisse du VEMS au fil du temps (1).
La corticothérapie inhalée permettrait d'obtenir une réduction de la fréquence des exacerbations (48).
L'association d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action inhalé est plus efficace qu'un seul de ces traitement dans la réduction des exacerbations et l'amélioration de la qualité de vie (48).

La corticothérapie orale est utile chez les patients qui présentent une composante asthmatique évidente dans la maladie, mais elle doit être utilisée avec précaution sur le long terme en raison de ses effets secondaires notamment osseux.
La perte de hauteur vertébrale par tassement vertébral contribue à la perte du volume pulmonaire et à l'invalidité par douleur rachidienne (1).

L'oxygénothérapie de longue durée est recommandée dans les cas d'hypoxémie sévère, à savoir lorsque deux mesures des gaz du sang au repos, en état stable, sous traitement médical optimal et à au moins trois semaines d'intervalle montrent une $PaO2 \leq 55$ mmHg (1,48).
L'oxygénothérapie doit avoir une durée qui ne doit pas être inférieure à 15 heures par jour et avoir un débit nécessaire pour préserver un $SaO2 \geq 92\%$ (48).
L'oxygénothérapie de déambulation est indiquée dans les cas de désaturation à l'effort. La supplémentation en oxygène augmente la capacité à l'effort chez les patients qui désaturent mais il n'a pas été montré d'effet significatif sur la qualité de vie (1).

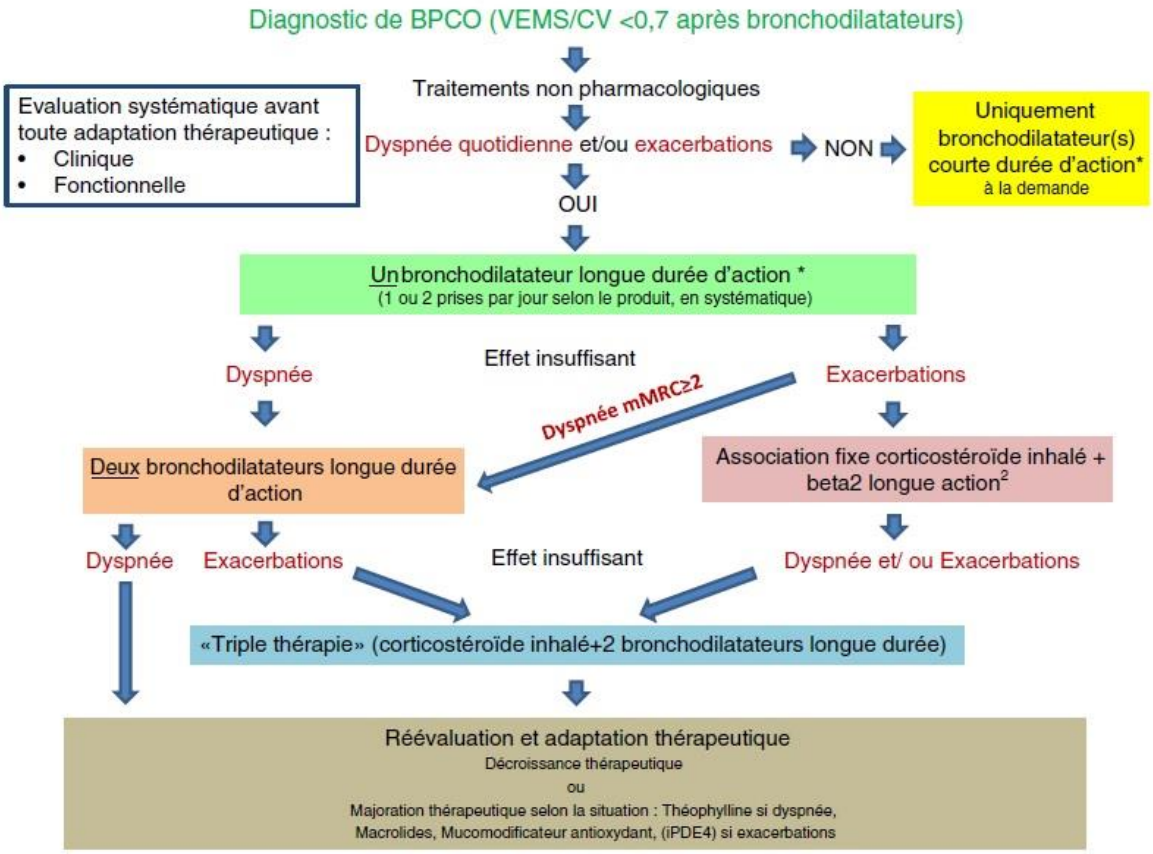
TRAITEMENT EN FONCTION DU STADE DE LA BPCO (48)



Suite à une nouvelle classification des typologies des patients atteints de BPCO par le comité GOLD (Global Initiative for Chronic ObstructiveLung Disease) en 2011, les propositions thérapeutiques qui en découlent sont différentes de celles préalablement utilisées.

La Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) a décidé de proposer une alternative à ces recommandations internationales, plus simple d'utilisation et en adéquation avec les résultats des essais thérapeutiques (49).

PROPOSITION D'ALGORITHME DE LA PRISE EN CHARGE DE LA BPCO (49)



L'antibiothérapie doit être utilisée en cas d'infection bronchique ou des voies aériennes supérieures (1).
Dans le cas des patients avec bronchectasies ou exacerbateurs fréquents, l'indication de macrolides à faible dose à visée anti-inflammatoire peut se discuter (1).

La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée ainsi que la vaccination anti pneumococcique tous les 5 ans (8,48).

Le traitement médicamenteux peut également comporter un traitement psychotrope avec un traitement antidépresseur et/ou un traitement anxiolytique.

La dépression apparait fréquemment chez les patients ayant une maladie pulmonaire chronique. Des signes précoces tels que la perte d'appétit doivent être dépistés et traités (1).
L'anxiété est aussi un trouble fréquent chez les emphysémateux et peut être traitée par des anxiolytiques de courte durée d'action (1).
Ces traitements dépresseurs respiratoires doivent cependant être utilisés avec prudence, notamment en cas d'insuffisance respiratoire chronique (48).

En dehors des traitements médicamenteux, la prise en charge symptomatique inclut également la réhabilitation respiratoire.
La réhabilitation est un ensemble de moyens proposés au patient pour réduire le handicap et améliorer la qualité de vie (48).
Elle combine plusieurs thérapeutiques concernant le développement de l'aptitude cardio-vasculaire, de la confiance en soi et du contrôle du stress (1).
Il est reconnu par la plupart des autorités que la réhabilitation améliore l'endurance, diminue la dyspnée et réduit le nombre d'hospitalisations (1).
Comme les patients déficitaires en AAT sont habituellement plus jeunes et souffrent de moins de comorbidités que la plupart des patients BPCO, des rythmes de travail d'exercice plus élevées sont bien tolérés (1).
Cependant les effets de l'entrainement diminuent avec le temps une fois la thérapie terminée (1).

2. TRAITEMENT SUBSTITUTIF

Dans le contexte de preuve évidente que la pathogénèse de la destruction pulmonaire dans le déficit en AAT était le résultat d'une quantité insuffisante d'AAT disponible pour protéger les alvéoles de l'attaque de l'élastase neutrophile, les stratégies pour prévenir l'emphysème associé au déficit en AAT se sont focalisées sur l'augmentation de l'écran anti élastase neutrophile dans le tractus respiratoire bas (14).
En 1979, le problème de la prévention de l'emphysème associé au déficit en AAT a été approché avec la même stratégie que celle utilisée pour traiter l'hémophilie et donc pourquoi ne pas augmenter le taux d'AAT par des perfusions intermittentes d'AAT (14) ?

En utilisant de l'AAT partiellement purifiée à partir de plasma combiné, il a été démontré qu'une perfusion intraveineuse hebdomadaire d'approximativement 4 grammes d'AAT maintiendrait un taux sérique d'AAT acceptable et que l'AAT perfusée diffuserait dans les poumons (14).

Quand une quantité suffisante d'AAT purifiée fut disponible, il a été fait un essai clinique avec 21 individus ayant un déficit sévère en AAT traités par perfusion intraveineuse hebdomadaire de 60 mg/kg d'AAT, pendant 6 mois (14).
Il en est ressorti que :

- Les taux sériques d'AAT peuvent être chroniquement maintenus à des niveaux suffisants pour mettre le patient hors du groupe « à risque » d'emphysème.
- L'AAT perfusé diffuse dans le tractus respiratoire bas et les niveaux d'AAT dans le fluide bordant l'épithélium pulmonaire sont à un taux protecteur.
- L'AAT qui a diffusé dans le poumon est fonctionnelle et capable d'inhiber l'élastase neutrophile (la capacité anti élastase neutrophile dans le fluide bordant l'épithélium pulmonaire, obtenue par lavage broncho alvéolaire, augmente à 60-70% de la normale (1)).
- Cette thérapie est sans danger avec absence de réactions immunes ou de maladie virale (incluant hépatite et l'infection à VIH) (14, 16).

Avec les preuves que la thérapie d'augmentation avec de l'AAT plasmatique purifiée humaine renverse les anomalies biochimiques au site de l'organe cible, la USA Food and Drug Admistration a autorisé une utilisation générale de la thérapie d'augmentation de l'AAT aux Etats-Unis en décembre 1987 sous le nom de Prolastin.
Cette autorisation fut suivie par la suite par l'autorisation par les agences de réglementation du Canada, de l'Allemagne, de l'Espagne et de l'Italie (1).
D'autres laboratoires ont par la suite présenté des préparations à base d'AAT purifiée sous les noms de Respitin, Aralast ou encore Zemaira (30, 55).

Par la suite, deux principales études ont démontrés l'efficacité de la thérapie d'augmentation.

La première étude est celle de Seersholm et associés en 1997 dont le but était de comparer le déclin du VEMS chez des individus déficitaires en AAT entre un groupe de 97 patients danois ex fumeurs qui n'avaient jamais reçu de thérapie d'augmentation et un groupe de 198 patients allemands ex fumeurs recevant la thérapie d'augmentation à raison de 60 mg/kg de Prolastin en perfusion hebdomadaire.
Chaque groupe ayant initialement un VEMS à environ 40% de la valeur prédite.
Les résultats montraient que le taux de déclin du VEMS était significativement plus bas dans le groupe traité en comparaison au groupe non traité (-53 ml/an versus -74,5 ml/an). Mais en analysant les sous-groupes selon le VEMS initial, il était retrouvé cet effet que dans le groupe dont le VEMS initial était de 31-65% de la valeur prédite (-62 ml/an dans le groupe traité versus -83 ml/an dans le groupe non traité).
Cette étude non randomisée indiquait donc un effet bénéfique de la thérapie d'augmentation chez les patients avec un VMS initial de 31-65% de la valeur prédite (56).

La seconde étude est une étude observationnelle de 1129 individus inscrits entre mars 1989 et octobre 1992 au registre des individus avec un déficit sévère en AAT de la NHLBI. Ils ont été suivis jusqu'en avril 1996.
Parmi les 1129 inscrits, la mortalité à 5 ans était de 19% mais le taux de mortalité était plus bas chez les sujets recevant un traitement d'augmentation en comparaison avec ceux ne recevant pas de traitement.
Le déclin moyen du VEMS était de 54 ml/an et il n'y avait pas de différence dans l'ensemble entre les patients recevant la thérapie d'augmentation et ceux ne la recevant pas. Cependant, dans le sous-groupe de sujets avec un VEMS à 35-49% de la valeur prédite, le déclin était significativement plus lent chez les sujets recevant la thérapie d'augmentation (57).

Ces deux études observationnelles suggèrent que la progression de l'emphysème peut être ralentie chez les patients ayant un emphysème modéré (VEMS à 31-65% de la valeur prédite) (1).

En France, le traitement a été disponible sous une autorisation temporaire d'utilisation en 1995 puis sous une autorisation de mise sur le marché en 2005, sous le nom d'Alfalastin (52).

A noter que pour la Haute Autorité de Santé (HAS), le service médical rendu est faible et l'amélioration du service médical rendu n'est que de niveau V (53).
Depuis 08/2015, ce traitement est également disponible sous le nom de Respreeza qui a également un service médical rendu faible et une amélioration du service médical rendu de niveau V (54).
Le médicament contient de l'AAT humaine purifiée en plusieurs étapes à partir de plasma de donneurs de sang, conduisant à un médicament « sécurisé » conservant les propriétés d'inhibition de l'élastase des neutrophiles (52).
Il s'agit d'un médicament dérivé du sang, ce qui doit être systématiquement évoqué avec le patient (52).
Il est recommandé de restreindre la prescription aux malades ne fumant plus, car le tabac oxyde et inactive l'AAT (52).

L'administration est réalisée par voie intraveineuse à la posologie de 60 mg/kg chaque semaine. Quelques patients sont traités bimensuellement à la dose de 120 mg/kg ou mensuellement à une quadruple posologie (52).

Les effets secondaires de ce traitement sont rares et les principaux sont des céphalées et d'exceptionnelles réactions d'allure « allergique » (52).

Une des premières études décrivant les effets secondaires s'est basée sur l'observation de la cohorte du registre du NHLBI. Sur les 1129 inscrits, 747 participants ont reçu la thérapie d'augmentation au moins à un moment du suivi (390 participants ont été classés comme recevant toujours la thérapie et 357 participants ont été classés comme recevant par moments la thérapie).
Au total, 720 épisodes d'effet secondaire ont été rapportés. Les quatre plus courants furent les céphalées (47%), les malaises/vertiges (17%), les nausées (9%) et la dyspnée (5,5%).
Le taux global des effets secondaires étaient de 0.02 par patient-mois avec 16% d'évènements considérés légers, 76% considérés modérés et 9% considérés sévères (dyspnée, wheezing).
Il n'y a eu aucun cas rapporté de contraction d'hépatite, d'HIV ou de maladie à prion (58).

Une autre étude entre février 1989 et décembre 1995 sur 443 patients traités par Prolastin (soit approximativement 58 000 perfusions) rapportait 124 effets secondaires sur

65 patients. Les réactions secondaires les plus fréquentes étaient fièvre/frissons, urticaire, nausées et vomissements et fatigue.
Trois patients ont arrêté le traitement en raison de frissons et fièvre répétés immédiatement après les perfusions.
Cinq réactions secondaires sévères ont nécessité une intervention médicale ou une hospitalisation : 4 patients ont présenté une réaction anaphylactique et un patient a présenté une insuffisance cardiaque et respiratoire. Dans les cinq cas, il a eu une récupération totale. Aucun décès ou transmission virale (particulièrement le VIH ou l'hépatite) directement lié à la thérapie d'augmentation n'a été observé durant la période de l'étude (59).

Il n'y a aucun argument pour interrompre un traitement substitutif, ainsi des patients ont été ou sont traités depuis plus de 20 ans (52).

Il n'est généralement pas recommandé d'instaurer un traitement substitutif lorsque le VEMS est inférieur à 25% ou lorsqu'il est supérieur à 60% de la valeur prédite (52).
Cependant, le VEMS est un mauvais reflet de la progression de la pathologie pulmonaire et les déficitaires non-fumeurs développent un emphysème très peu obstructif. Certains praticiens ne proposent donc l'initiation du traitement qu'aux patients présentant une chute rapide du VEMS (52).

L'administration intraveineuse du traitement pouvant être contraignante, plusieurs études se sont focalisées sur l'administration par inhalation (71).
Il a été montré que les voies aériennes des individus ayant un déficit en AAT sont une pluie inflammatoire constante et que l'administration d'AAT exogène inhalée peut reconstituer l'écran anti protéase du tractus respiratoire bas et potentiellement réduire l'inflammation (71).
Des essais sont donc en cours pour l'administration par aérosols (52).

3. TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

a. La transplantation pulmonaire

La greffe pulmonaire est le traitement de référence de l'emphysème grave par déficit en AAT (52).
Selon le registre de la Société internationale de transplantation cœur-poumon, l'emphysème par déficit en AAT représente 5.8% des indications de transplantations pulmonaires réalisées entre janvier 1995 et juin 2012, et 1.9% des indications de transplantations cœur-poumon réalisées entre janvier 1982 et juin 2012 (62).
Le déficit en AAT est la quatrième cause de transplantation pulmonaire (62).
En moyenne, les patients emphysémateux déficitaires en AAT transplantés sont 6-7 ans plus jeune que les transplantés emphysémateux non déficitaires (27).

L'objectif de la transplantation pulmonaire est de prolonger la vie, mais le bénéfice de survie pour les patients avec un déficit sévère en AAT et un emphysème est encore incertain.
Selon une étude suédoise, la transplantation pulmonaire augmente significativement la survie à long terme des patients ayant un déficit sévère en AAT et un emphysème (60).
Mais selon une étude du registre britannique des déficitaires en AAT, la transplantation pulmonaire augmente significativement la qualité de vie mais pas la survie (61).
La bronchiolite oblitérante reste la cause majeure de décès après transplantation pulmonaire (1).

b. La réduction de volume pulmonaire chirurgicale

La réduction de volume pulmonaire chirurgicale (RVPC) est une chirurgie fonctionnelle, dont l'objectif est d'améliorer la qualité via l'amélioration de la fonction respiratoire et de la capacité d'exercice mais également la survie globale (63).

L’essai prospectif randomisé de grande taille NETT (National Emphysema Treatment Trial) est devenu la référence en termes de définition des indications et des contre-indications de la RPVC.

Dans cet essai, parmi les 1218 patients randomisés, on comptait 16 patients avec un déficit sévère en AAT. Dix ont été opérés et ont eu une mortalité de 20% après 2 ans, contre 0% chez les non-opérés. Le bénéfice sur le VEMS et la capacité à l’exercice étaient inférieurs à celui des autres patients opérés.

Il en a été conclu que les résultats de la RPVC étaient défavorables dans la population spécifique des patients atteints de déficit sévère en AAT (63).

G.EVOLUTION

L'évolution de la maladie tient compte des signes cliniques aussi bien respiratoires que généraux, et de la qualité de vie qui en découle, mais aussi des modifications des résultats des EFR (notamment le VEMS et la DLCO) et des modifications tomodensitométriques.

Pendant longtemps, la progression de l'emphysème a été estimée par la fonction pulmonaire mais il a été montré qu'il y avait des différences de progression dépendant de la sévérité de la maladie.

La densitométrie mesurée par scanner est une mesure validée et plus directe de l'emphysème qui se rapporte bien aux aspects cliniques et physiologiques de la maladie, qui progresse uniformément selon la sévérité de la maladie et qui a été spécifiquement démontrée être le meilleur prédicteur indépendant de mortalité (81).

1. EVOLUTION NATURELLE

L'étude suédoise de Sveger permet de décrire l'évolution naturelle respiratoire dans l'enfance, l'adolescence et jusqu'à 40 ans à l'heure actuelle.

En effet, il a été réalisé entre novembre 1972 et septembre 1974 un dépistage du déficit en AAT chez environ 200 000 nouveau-nés permettant d'identifier 120 sujets Pi ZZ, 2 sujets Pi Znull, 48 sujets Pi SZ et 1 sujet Pi Snull (21).

Les sujets ont été suivis régulièrement cliniquement et ont réalisé des épreuves fonctionnelles respiratoires à partir de l'âge de 16 ans. Ils étaient comparés à un groupe contrôle.

Dans la petite enfance, les sujets déficitaires n'ont pas présenté plus d'infections respiratoires hautes ou basses que les enfants non déficitaires (23).

A 16 ans, il n'y a pas de différences significatives retrouvées dans les symptômes respiratoires entre les sujets déficitaires et les sujets contrôle.

Par contre, l'asthme est présent chez 10.7% des sujets Pi ZZ et 6.5% des sujets Pi SZ contre 4% chez les sujets contrôle (28).

A 18 ans, plus de fumeurs que de non-fumeurs rapportent significativement la présence d'expectorations.
Il est retrouvé un VEMS et un VEMS/VC significativement plus bas chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (74).

A 22 ans, on retrouve une prévalence significativement augmentée des symptômes respiratoires auto-rapportés chez les fumeurs.
Le wheezing récurrent auto-rapporté a une prévalence de 29% chez les déficitaires Pi ZZ (contre 10.7% à 16 ans) et 15% des sujets Pi ZZ ont un diagnostic d'asthme déclaré par un médecin (alors que la prévalence de l'asthme varie de 5 à 11% dans la population générale suédoise).
Les rapports précédents avaient déjà suggéré que les symptômes et le diagnostic d'asthme sont surreprésentés dans le déficit en AAT.
L'ensemble des résultats des tests fonctionnels indiquent que la fonction pulmonaire est encore essentiellement normale. Cependant, quand ces résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs référence, ils sont significativement plus bas qu'aux précédents bilans à 16 et 18 ans (31).

A 26 ans, 14 à 16% des sujets déficitaires ont de l'asthme. Les tests fonctionnels respiratoires sont normaux (32).
A 30 ans, les sujets déficitaires ont dans l'ensemble plus de symptômes respiratoires que les sujets contrôle, notamment les fumeurs Pi ZZ qui ont une prévalence de la dyspnée d'effort significativement plus élevée que les fumeurs non déficitaires.
Huit à 11% ont un diagnostic d'asthme ou d'allergie (33).
Les fumeurs Pi ZZ ont des changements dans leur fonction pulmonaire (augmentation de la CV, de la CPT et de la capacité fonctionnelle résiduelle, diminution de la DLCO) pouvant témoigner d'un emphysème précoce. Le VEMS moyen est cependant normal (35).

A 37-40 ans, les fumeurs Pi ZZ ont déjà des symptômes de BPCO alors que les non-fumeurs Pi ZZ non. Parmi les sujets Pi SZ et les sujets contrôle, il n'y a pas de différence de fonction pulmonaire entre les groupes fumeurs et non-fumeur.
Les sujets Pi ZZ sont donc plus vulnérables au tabac que la population générale (72).

Cette étude qui suit la seule cohorte existante d'individus déficitaires en AAT identifiés par un programme national de dépistage néonatal offre donc l'opportunité d'étudier la course naturelle du déficit sévère et modéré en AAT (72).

En dehors de cette principale cohorte, il existe des registres nationaux qui ont été mis en place progressivement dans plusieurs pays afin d'aider à définir l'histoire naturelle et l'évolution clinique de la maladie.

Une réunion de l'OMS s'est tenue à Genève en mars 1996 sur le déficit en AAT, pour faire le point des connaissances sur cette affection génétique très fréquente, pour mettre au point une stratégie afin de sensibiliser les prestateurs de soins et la population générale, et pour rechercher des stratégies nouvelles de dépistage et de prévention de la maladie (27).
Parmi les recommandations formulées, on retrouve notamment la mise en place d'un registre international de coordination pour l'AAT (27).
Ce registre, *l'Alpha One International Registry* (AIR), a été fondé en 1997 et incluait initialement 11 pays de 4 continents (201).
Ses principaux objectifs sont (78) :

- l'établissement d'une base de données internationale de patients et leurs détails démographiques
- la promotion de la recherche dans le déficit en AAT et la coordination de l'activité
- la collection, l'évaluation et la diffusion concernant tous les aspects du déficit en AAT
- l'encouragement au soutien et à la reconnaissance du déficit en AAT.

Le registre danois est un des premiers et a été initié en 1978 (1).

Le registre américain *Registry of apha-1 antitrypsin deficiency* du NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) a été initié en 1988.
Dans ce registre sont inscrits les patients déficitaires en AAT dépistés dans un des 37 centres cliniques participant (36 centres aux USA et 1 centre au Canada).
Les critères d'inclusion sont un âge de 18 minimum et un taux sérique d'AAT ≤ 11 µmol/l ou un génotype ZZ ou Znull.
Les sujets inclus ont eu un suivi clinique et spirométrique pendant 3,5 à 7 ans après l'inclusion (24).
Selon les données de ce registre sur le suivi jusqu'en avril 1996 de 1129 sujets inscrits entre mars 1989 et octobre 1992 (sujets recevant ou non la thérapie d'augmentation), le

déclin moyen du VEMS est de 54 ml/an avec un déclin plus rapide chez les hommes, ceux âgés de 30 à 44 ans, les fumeurs, ceux avec un VEMS initial entre 35 et 49% de la valeur prédite et ceux qui ont une réponse aux bronchodilatateurs.
Le taux de mortalité annuelle est approximativement de 3.5% avec pour causes principales l'emphysème (72%) et la cirrhose (10%) (57).
Le point fait en 2005 retrouve 204 décès sur les 1129 inscrits, décès à un âge moyen de 54 ans. Le taux global moyen de mortalité est de 3% par an. Les causes principales du décès sont l'emphysème (72%) et la cirrhose (10%) (85).

En Suède, le registre national a été établi en 1991 avec les mêmes objectifs, à savoir : étudier prospectivement l'histoire naturelle du déficit sévère en AAT et améliorer la connaissance du déficit (75).
Les critères d'inclusion sont identiques. Les patients sont été identifiés suite à l'exploration de symptômes pulmonaires, l'exploration de maladie hépatique, l'exploration d'autres pathologies ou par dépistage familial ou de la population générale (82).
Le registre est tenu à jour par des questionnaires répétés permettant d'obtenir des données pour analyser le mode d'identification, la fonction pulmonaire et hépatique, les habitudes tabagiques, les symptômes respiratoires et les diagnostics rapportés par les médecins (75).
Depuis 1999, tous les nouveaux sujets diagnostiqués sont aussi inclus dans le registre AIR (82).
Le point fait en 2008 sur 568 inscrits n'ayant jamais fumé (sur un total 1297 sujets inscrits au registre) montre que les individus identifiés par dépistage n'ont pas de risque de mortalité plus élevé que la population générale (82).
La plupart des sujets non-fumeurs semblent avoir une fonction pulmonaire normale jusqu'à l'âge de 50 ans et la détérioration de la fonction pulmonaire semble débuter après cet âge chez les sujets identifiés par l'exploration de symptômes respiratoires. Les sujets identifiés autrement ont une fonction pulmonaire normale préservée après 50 ans (82).
L'emphysème reste la cause principale de décès (45%) chez les sujets non-fumeurs.
La cirrhose (et ses complications) est la deuxième cause de décès (28%) avec une transformation maligne retrouvée chez 38% des sujets cirrhotiques, mais est une cause de décès prédominante chez les sujets non-fumeurs plus vieux.
Ceci confirme des données précédentes comme quoi la cirrhose et le carcinome hépatique affectent 30 à 40% des individus Pi ZZ après 50 ans (82).

En 2010, les données de ce registre montrent que les sujets déficitaires identifiés par dépistage n'ayant jamais fumé n'ont pas de risque de mortalité plus élevé que la population générale (83).
Le point fait en 2016 montre que sur 1561 inclus (entre1991 et avril 2014), 524 sont décédés (soit 34%). L'âge moyen de décès est 68 ans mais avec un âge plus bas chez les fumeurs (65 ans) que chez les non-fumeurs (74 ans) (84).

Selon la banque de données britannique (programme ADAPT *Antitrypsin Deficiency Assessment and Programme for Treatment* crée en 1996) concernant des sujets déficitaires Pi ZZ non traités par la thérapie d'augmentation, le déclin moyen du VEMS est de 49.9 ml/an (56 ml/an dans le NHLBI (79)).
Le déclin est cependant dépendant de plusieurs facteurs. Le premier est le VEMS initial et les données montrent que le déclin le plus important (-90.1 ml/an) est chez les patients qui ont une diminution initiale modérée (50 à 80% de la valeur prédite).
Les autres facteurs associés à un déclin plus élevé sont la réversibilité aux bronchodilatateurs, le sexe masculin et un indice de masse corporelle bas (80).
Quant au déclin de la DLCO, on le retrouve plus élevé chez les patients ayant une maladie sévère et très sévère (80).

En France, la cohorte nationale des patients emphysémateux déficitaires en AAT (CONEDAT) a été lancée en janvier 2005 avec pour objectifs la description des caractéristiques cliniques et fonctionnelles de ces patients et l'étude des facteurs associés à l'évolution de la pathologie.
Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique en France métropolitaine.
Les patients inclus sont suivis tous les 6 mois pendant 5 ans.
A terme, il est prévu d'incorporer cette cohorte au registre international (76).
Fin 2015, selon les données sur les 229 patients inclus avec un suivi de 2.9 années en moyenne, le déclin moyen du VEMS est de 46.4 ml/an. La valeur du VEMS à l'inclusion est le facteur le plus corrélé au déclin du VEMS, avec un déclin plus rapide chez les patients ayant le VEMS le plus élevé. L'indice de masse corporelle et le genre sont les deux autres facteurs associés au déclin. La fréquence des exacerbations est aussi au déclin.
Le déclin du VEMS des patients emphysémateux déficitaires en AAT est donc très variable d'un patient à l'autre (86).

En 2001, une étude prospective américaine de 43 patients, déficitaires emphysémateux ne recevant pas de traitement substitutif, apportent également des informations sur l'évolution naturelle de la pathologie.
Il est retrouvé un déclin moyen du VEMS de 67 ml/an. Le VEMS décline plus rapidement chez les sujets ayant la plus grande réversibilité aux bronchodilatateurs (99).

L'histoire naturelle de la maladie s'est donc progressivement dessinée avec une longue période asymptomatique chez les sujets jeunes non-fumeurs, un début de manifestations cliniques dominées par des sifflements voire un diagnostic d'asthme à l'adolescence puis l'apparition d'emphysème pulmonaire vers l'âge de 40 ans et d'un trouble obstructif vers l'âge de 50 ans, l'ensemble de ces signes survenant plus précocement en cas de tabagisme (103).
L'espérance de vie des patients déficitaires Pi ZZ est de 48-52 ans pour des fumeurs et 60-68 ans pour des non-fumeurs (103).
La cause la plus courante de décès est l'insuffisance respiratoire (45 à 72% des décès), suivie par la cirrhose hépatique (10 à 13% des décès). Parmi les sujets non-fumeurs, l'emphysème compte pour moins de décès (45%) et la cirrhose pour plus de décès (28%) (102).

Les infections du tractus respiratoire bas peuvent aussi affecter l'évolution clinique de la maladie (7).
Les exacerbations apparaissent fréquemment chez les patients déficitaires en AAT et un tiers ont 3 ou plus épisodes par an. La durée moyenne des symptômes est de 14 jours. L'expectoration chronique est associée à une fréquence augmentée des exacerbations (87).
Les exacerbations sont associées à un déclin de la DLCO au fil du temps mais il n'y a pas de relation montrée avec le changement du VEMS (87). La charge inflammatoire accrue associée aux exacerbations dans les voies aériennes est associée à des plus gros dégâts pulmonaires (99).
Un nombre accru d'exacerbations ayant été corrélé à un déclin de la capacité de diffusion, il est donc probable que les interventions qui réduisent la fréquence des exacerbations peuvent aussi réduire le déclin de la capacité de diffusion (7).

Depuis quelques années, l'évaluation de l'évolution de la maladie se base aussi sur l'évaluation de la qualité de vie, avec la reconnaissance de l'importance de la dyspnée

comme déterminant du handicap respiratoire, et l'importance du handicap respiratoire comme déterminant du « vécu » global des patients.
L'auto-évaluation de la qualité de vie fait donc maintenant partie intégrante des outils de mesure de l'évolution.
Divers questionnaires sont disponibles mais le plus répandu est le questionnaire du St George's hospital (SGRQ) qui prend en compte les symptômes, les activités et les impacts (88).

Le risque de BPCO chez les individus ayant un déficit modéré en AAT (Pi SZ) est considéré plus faible que celui chez les sujets avec un déficit sévère (Pi Z) mais est en aucun cas négligeable (33).

2. FACTEURS DE RISQUE

Le degré de détérioration de la fonction pulmonaire peut varier grandement parmi les patients avec le même phénotype pour le déficit en AAT, et peut être significativement différent dans une fratrie au même phénotype (7).
Il a été montré que des facteurs environnementaux affectent le développement et la progression de la maladie chez les patients déficitaires mais il est probable que d'autres facteur hôte sont aussi importants (7).
De nombreuses études ont démontré le rôle de facteurs de risque variés dans le développement de la BPCO chez les patients qui ont un phénotype Pi ZZ. Il est clair que le tabac est le facteur de risque le plus important pour le développement de l'emphysème dans le déficit en AAT de type Pi ZZ (1).

a. Tabac

Le tabagisme est le facteur de risque environnemental majeur identifié pour le développement de l'emphysème chez les déficitaires en AAT, qui commence beaucoup plus tôt que l'emphysème habituel qui apparait chez les individus non déficitaires (82).

Dans l'ensemble, les individus Pi Z qui fument développent une maladie pulmonaire obstructive à un âge plus précoce que les individus Pi Z non-fumeurs (6).
Cependant, il existe une variabilité dans le développement et l'âge de début du syndrome obstructif associé au tabac avec des individus Pi Z anciens ou actuels fumeurs ayant une fonction pulmonaire normal (6).

Des anciennes études ont montré un déclin annuel du VEMS chez les fumeurs déficitaires en AAT d'environ 130 ml, et de 70 ml chez les non-fumeurs (1).
Puis une autre étude un peu plus récente (89) a montré un déclin moyen du VEMS de 70 ml par an chez les fumeurs, 47 ml par an chez les non-fumeurs et 41 ml par an chez les ex-fumeurs, indiquant des taux similaires chez les non et ex-fumeurs (1).

Le tabagisme actif peut affecter la fonction pulmonaire dès l'âge de 18 ans, avec un VEMS et un rapport de Tiffeneau significativement plus bas que chez les non-fumeurs (21).

Cependant, le tabagisme actif ne peut pas expliquer toutes les variabilités et les patients qui n'ont jamais fumé montrent aussi des variations dans leur évolution clinique (7).
La variabilité et la dose-réponse à cette exposition suggère l'importance de facteurs génétiques et autres facteurs environnementaux (90).

Le tabagisme passif avec une exposition de plus de 10 ans a été associé à une bronchite chronique chez les individus non-fumeurs, mais il n'y a pas de preuve pour supporter une association entre tabagisme passif à l'âge adulte et déclin de la fonction pulmonaire (92).
Cependant, le tabagisme parental a été associé avec des changements dans la fonction pulmonaire des adolescents déficitaires, et il se peut que ce tabagisme passif dans l'enfance réduise le potentiel maximum de la capacité pulmonaire à l'âge adulte jeune (7).

b. Facteurs environnementaux

Plusieurs études ont eu pour but d'identifier des facteurs de risque autres que le tabagisme.

Selon les données sur 225 individus suédois déficitaires en AAT non-fumeurs inclus dans le registre national, la fonction pulmonaire décline avec l'augmentation de l'âge, spécialement après 50 ans, les hommes sont à plus haut risque de détérioration de la fonction pulmonaire que les femmes. Les symptômes asthmatiques et exposition professionnelles à des irritants des voies aériennes semblent constituer des facteurs de risque additionnels (91).

Une autre étude toujours à partir des données des mêmes patients déficitaires suédois non-fumeurs retrouve que l'usage de chauffage à pétrole à domicile semblent être un facteur environnemental associés à une fonction pulmonaire diminuée (92).
Il est décrit également que chez les sujets ayant travaillé pendant plus de 10 ans dans un environnement agricole, la prévalence de wheezing et de dyspnée à l'effort est augmentée (92).

Une étude américaine a montré que l'exposition professionnelle aux poussières minérales des individus déficitaires Pi ZZ est associée à une prévalence dose-dépendante augmentée de toux chronique, de VEMS plus bas et de VEMS/CFV plus bas.
L'exposition aux inhalations professionnelles affecte également la qualité de vie mesurée en ayant dû quitter un emploi en raison de l'essoufflement (93).

En 2005, Senn et al. a passé en revue plusieurs études portant sur les effets du tabagisme passif et des expositions professionnelles chez les sujets déficitaires en AAT. Il en est ressorti que des inhalations professionnelles variées et le tabagisme passif ont un impact sur les paramètres de santé respiratoire chez les sujets ayant un déficit sévère en AAT (94).
Pour les études chez les sujets ayant un déficit intermédiaires, l'interaction avec des facteurs environnementaux n'est rapportée que dans certaines études. Il est surtout ressorti que de larges études épidémiologiques basées sur la population sont nécessaires pour

formellement examiner l'interaction entre le déficit modéré en AAT et les inhalants environnementaux courants tels que le tabagisme passif et les polluants de l'air, chez les enfants et les adultes (94).

En résumé, les facteurs environnementaux tels que le tabagisme, les exacerbations et l'exposition aux poussières sont des facteurs de risque additionnels et sont liés à un déclin accéléré dans le déficit en AAT (7).
Des facteurs hôtes tels que l'âge, la réversibilité aux bronchodilatateurs et autres facteurs génétiques influencent également le développement de la maladie (7).

3. EVOLUTION SOUS TRAITEMENT SUBSTITUTIF

La thérapie d'augmentation a été mise sur le marché après qu'il ait été démontré son efficacité biochimique mais sans la réalisation d'essai randomisé contrôlé prouvant son efficacité clinique.
En effet, la réalisation de ce genre d'essai nécessite un large nombre de sujets et une durée importante, ce qui rendrait cette étude logistiquement difficile et à un coût prohibitif (95).
Les premiers résultats sur l'efficacité du traitement substitutif ont donc été fournis par les données des différents registres nationaux.

Les données du registre du NHLBI montraient chez les sujets ayant un VEMS initial entre 35 et 49% de la valeur prédite, un déclin moindre chez les sujets recevant la thérapie que chez ceux ne la recevant pas (57).
La mortalité des sujets qui n'avaient jamais reçu de traitement substitutif était le double de celle des sujets, avec une fonction pulmonaire similaire, qui recevaient la thérapie d'augmentation (57).

Les données de l'étude entre 97 sujets danois déficitaires non traités et 198 sujets allemands déficitaires traités retrouvent un résultat similaire à savoir que le déclin du VEMS est significativement plus bas dans le groupe traité dont le VEMS initial était de 31 à 65% de la valeur prédite (56).

Le premier essai randomisé en double aveugle a été réalisé dans les années 1990.
Il y avait initialement 58 sujets participant avec un emphysème modéré à sévère (VEMS entre 30 et 80% de la valeur prédite) : 26 patients danois ex-fumeurs issus du registre national qui ont participé de 1991 à 1995 et 32 patients allemands ex-fumeurs issus d'un similaire de registre national qui ont participé de 1993 à 1997 (2 sujets ont été exclus au bout de 2 ans suite à une reprise du tabagisme).
Les sujets traités avaient une perfusion d'AAT toutes les 4 semaines.
Les sujets réalisaient une mesure du VEMS à domicile tous les jours matin et soir et des EFR complètes étaient réalisées tous les 3 mois, ainsi qu'une évaluation scannographique annuelle.
Les résultats n'ont pas démontré d'effets significatifs de la thérapie d'augmentation sur la fonction pulmonaire chez les patients avec un emphysème modéré à sévère.
Cependant, les analyses de scanner ont montré une tendance vers un effet favorable du traitement substitutif, suggérant une protection contre la perte de tissu pulmonaire (79).

En 2009, le second essai randomisé nommé EXACTLE (EXAcerbations and Computed Tomography scan as Lung End-points) ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes pour le déclin du VEMS ou de la DLCO. Par contre, les analyses tomodensitométriques montrent une tendance vers une décélération de la progression de l'emphysème dans le groupe recevant la thérapie d'augmentation.
Ceci confirme que la tomodensitométrie est une mesure plus sensible pour la détection de la progression de l'emphysème que les indices physiologiques et d'état de santé (101).

Une analyse combinée de ces deux essais randomisés confirme que la thérapie d'augmentation réduit significativement le déclin de la densité pulmonaire et peut par conséquent réduire le risque futur de mortalité (81).

Un des derniers essais randomisé en double-aveugle est l'essai RAPID réalisé entre mars 2006 et novembre 2010 avec estimation de l'efficacité du traitement par des mesures tomodensitométriques.
Il en résulte que les mesures de la densité pulmonaire fournissent la preuve la thérapie d'augmentation ralentie la progression de l'emphysème (118).
Cet essai a été poursuivi pour examiner l'effet d'un traitement prolongé sur la progression de l'emphysème, toujours estimée par la mesure de la densité pulmonaire. Les résultats

soutiennent l'efficacité continue du traitement substitutif dans le ralentissement de la progression de la maladie pendant 4 ans de traitement. La densité pulmonaire perdue n'a jamais été récupérée, soulignant l'importance de l'intervention précoce avec d'un traitement substitutif (119).

Une étude rétrospective de cohorte allemande a comparé le déclin de la fonction pulmonaire chez 96 patients déficitaires avant qu'ils reçoivent le traitement substitutif à la période pendant laquelle ils ont reçu cette thérapie.
Il a été trouvé un déclin du VEMS significativement plus bas pendant la période de traitement (-34.3 ml/an) comparé à la période sans traitement spécifique (-49.2 ml/an) reflétant un progrès plus lent de leur emphysème pulmonaire.
Les patients avec un VEMS initial > 65% de la valeur prédite et ayant un déclin rapide de leur VEMS avant la thérapie d'augmentation sont ceux qui ont la plus haute réduction de déclin du VEMS (-255.7 ml/an avant et -52.7 ml/an après, soit une différence de 203 ml).
Contrairement à des études précédentes, ce n'est donc pas chez les patients avec un VEMS initial de 30 à 65% qu'est retrouvée la plus forte réduction de déclin (différence de déclin que de 11.6 ml) (96).

En 2009, une méta-analyse de plusieurs études précédentes a cependant retrouvé ce résultat comme quoi le groupe de patients bénéficiant le plus probablement de la thérapie d'augmentation est celui avec un VEMS de base de 30 à 65% de la valeur prédite.
Dans ce sous-groupe, la thérapie d'augmentation est associée à une réduction de 26% du taux de déclin du VEMS.
La réduction pour l'ensemble des patients traités est de 23 % (97).

Concernant les exacerbations, des preuves limitées soutiennent l'hypothèse que la thérapie d'augmentation diminue l'incidence des infections pulmonaires (98).
Il a été montré que les perfusions d'AAT réduisent les concentrations de leucotriène B4 dans les voies respiratoires et que ce facteur chémiotactique neutrophile est considéré comme central dans les épisodes d'exacerbation (7).
Les effets de la thérapie d'augmentation sur les exacerbations ont été évalués en 2000 via un questionnaire adressé à des patients sous traitement depuis 1 à 10 ans et à des patients non traités. Il en est conclu que la thérapie d'augmentation semble être associée à une diminution marquée de la fréquence et de la sévérité des infections pulmonaires (113).

L'essai EXACTLE de 2009 montre que la fréquence des exacerbations est inchangée par le traitement mais il est observé une réduction de la sévérité de ces exacerbations (101).
Une autre étude plus récente démontre que la thérapie d'augmentation est associée à une incidence et une sévérité réduites des exacerbations, ce qui a entrainé des économies significatives en matière d'hospitalisation (98).

Le traitement substitutif peut être poursuivi pendant de nombreuses années, comme c'est le cas pour trois patients en France traités depuis plus de 20 ans, sans effet secondaire majeur (120).

Au total, les trois objectifs clé de la thérapie d'augmentation sont (98) :

- retarder la progression de l'emphysème
- réduire la fréquence des exacerbations
- améliorer la qualité de vie liée à la santé

Concernant les sujets hétérozygotes Z (Pi MZ et Pi SZ), qui peuvent avoir une BPCO, la thérapie d'augmentation n'est pas recommandée en raison de l'absence de preuve d'efficacité et du fait que le niveau sérique du nadir cible de la thérapie d'augmentation chez les homozygotes Pi ZZ est inférieur au taux sérique d'AAT habituel des individus Pi MZ (102).

H.MANIFESTATIONS HEPATIQUES

C'est à la fin des années 60 que la cirrhose dans le déficit en AAT a été décrite pour la première fois par Sharp et associés, description chez 10 enfants de 6 familles différentes (1).

Les atteintes hépatiques dans le déficit en AAT ne sont retrouvées que chez les patients avec des variants qui s'agrègent à l'intérieur des cellules hépatiques, et la sévérité de la maladie hépatique reflète l'ampleur de l'accumulation (43).
Cette situation est observée uniquement chez les sujets homozygotes Pi ZZ et Pi Malton et exceptionnellement chez les hétérozygotes composites Pi Znull, Pi SZ ou des allèles mutantes (Malton) (45).
Ceci est supporté par la reconnaissance que les variants nuls, qui ne produisent pas d'AAT, ne sont pas associés à la cirrhose (9).
La maladie hépatique associée au variant Z de l'AAT est donc due à l'accumulation de protéines agrégées plutôt qu'à un déficit plasmatique (9).

Les dégâts hépatiques associés au déficit génétique en AAT sont un exemple de maladie hépatocellulaire à corps d'inclusion (43).

1. CHEZ L'ENFANT

L'évolution de la maladie hépatique dans l'enfance est surtout connue par l'étude suédoise de Sveger qui a fait un dépistage pour le déficit en AAT chez 200 000 nouveau-nés entre novembre 1972 et septembre 1974 (dépistage fait en association au dépistage de routine de la phénylcétonurie) (20, 21).
Les premiers résultats ont permis de dénombrer 120 enfants Pi ZZ, 2 enfants Pi Znull, 48 enfants Pi SZ et 1 enfant Pi Snull (21).

A la naissance, 22 enfants Pi ZZ (soit 18%) avaient des anomalies hépatiques.

Quatorze d'entre eux ont eu un ictère cholestatique prolongé dont 9 avec des preuves cliniques et biologiques de maladie hépatique sévère, et 5 avaient seulement des preuves biologiques d'atteinte hépatique. Les 8 autres enfants Pi ZZ avaient des anomalies minimes de la bilirubine et une hépatosplénomégalie variable (21).
Sur ces 22 enfants, les 2/3 paraissaient en bonne santé à 6 mois (21).
Les 98 autres enfants Pi ZZ n'avaient pas de manifestations cliniques d'atteinte hépatique mais les tests de la fonction hépatiques ont montré des résultats anormaux chez 44 enfants sur 84 à 3 mois et chez 36 enfants sur 60 à 6 mois (21).

Quatre des 14 enfants présentant un ictère cholestatique à la naissance sont décédés avant l'âge de 8 ans : 2 de cirrhose hépatique, 1 d'anémie aplasique mais présentant à l'autopsie une cirrhose hépatique et 1 d'accident mais avec à la microscopie une augmentation modérée du tissu fibreux périportal (26).
Un 5ème enfant Pi ZZ est décédé avant l'âge de 8 ans de choc anaphylactique (26).

Les enfants ont été suivis régulièrement et à l'âge de 12 ans, aucun enfant Pi ZZ n'a de symptôme clinique de maladie hépatique (26).
Le dosage des ALAT (alanine transférase) qui était anormal chez environ la moitié des enfants Pi ZZ à la naissance était normalisé aux bilans de 8 et 12 ans sauf chez 3 à 6% des enfants (26).

A 16 et 18 ans, aucun enfant ne présentait de signe clinique de maladie hépatique. On retrouvait des anomalies des ALAT et/ou des GGT (gamma glutamyltranspeptidase) chez 17 puis 12% des enfants Pi ZZ (29).

Au total, seuls 3 enfants (soit 2,5% de la cohorte initiale) ont développé une cirrhose dans les premières années de vie et sont décédés avant l'âge de 8 ans (45).
Les deux enfants décédés de cirrhose ont développé un ictère progressif durant le cours de l'étude, suite à une appendicite aigue chez l'un et suite à une pneumonie sévère chez l'autre (9, 37).

Ainsi, si environ 15% des nouveau-nés déficitaires en AAT présentent un ictère cholestatique, de rares individus développent une maladie hépatique rapidement sévère, se décompensant le plus souvent avant l'âge de 8 ans (45).

En dehors de l'étude suédoise, il y a eu également de nombreuses études et de nombreux cas rapportés qui montrent une grande variabilité de l'atteinte hépatique chez les enfants Pi ZZ (1).
La revue de ces rapports confirme que la présentation de la maladie hépatique chez les enfants Pi ZZ peut varier largement de l'insuffisance hépatique rare, sévère, fatale dans l'enfance à des enfants en bonne santé asymptomatiques sans anomalies physique ou biochimique détectables (1).
Si elle est présente, la dysfonction hépatique est souvent notée les deux premiers mois de la vie en raison d'un ictère prolongé ou d'une hépatomégalie. La biologie révèle des taux de bilirubine conjuguée modérément augmentés et des transaminases augmentées (1).

Un petit nombre d'enfants avec un déficit en AAT présente des manifestations de coagulopathie avec des épisodes d'hémorragie gastro-intestinales, des saignements au niveau du cordon ombilical, des ecchymoses faciles ou rarement une hémorragie cérébrale. Cette coagulopathie représente un déficit en vitamine K dans le cadre d'une dysfonction hépatique légère à modérée (1).
Plus tard dans l'enfance et à l'adolescence, les patients peuvent présenter une hépatosplénomégalie, une ascite, des hémorragies digestives hautes en rapport avec des varices œsophagiennes, une hépatite chronique, une cirrhose ou une insuffisance hépatique (1).
Il est important de noter que l'évolution de la cirrhose est le plus souvent lente et peut être compatible avec une vie normale pendant de nombreuses années (45).

Les présentations cliniques du déficit en AAT peuvent paraitre similaires aux autres maladies hépatiques chroniques telles que les hépatites auto-immunes, les hépatites médicamenteuses, les hépatites chroniques virales ou la maladie de Wilson (1).

Plusieurs auteurs suggèrent donc que le diagnostic de déficit en AAT devrait être considéré chez tous les enfants en bas âge avec une hyperbilirubinémie conjuguée, des transaminases élevées, un syndrome hépatique néonatal ou toute autre preuve de maladie hépatique ou chez les enfants plus âgés des aspects inexpliqués de maladie hépatique chronique (1).

Le déficit en AAT est une cause fréquente de cholestase néonatale dans les régions avec une forte prévalence du déficit en AAT (7).

La variabilité dans la sévérité de l'atteinte hépatique et l'âge à son début peut être expliquée par les variations individuelles dans les épisodes d'inflammation et par conséquent la synthèse accrue d'AAT (43).
Les enfants sévèrement atteints pourraient avoir une insuffisance supplémentaire de protéolyse intracellulaire ou une autre maladie, par exemple une infection, qui occasionne une augmentation aigue dans la synthèse de l'AAT dans le foie (43).
Il semble prudent par conséquent de diminuer la fièvre et la phase aiguë d'inflammation par un traitement actif des infections accidentelles chez les homozygotes ZZ, et particulièrement les enfants (43).

La présence fréquente d'une maladie hépatique manifeste chez les nouveau-nés en contraste avec sa présence occasionnelle chez l'adulte jeune peut être expliquée par le fait que les cellules hépatiques chez les enfants sont moins aptes à dégrader la protéine polymérisée (43).
L'accumulation intra-hépatique de l'AAT Z démarre in utero et chez les nouveau-nés, le foie est sans doute moins apte au traitement de la protéine agrégée mais ceci n'explique pas pourquoi certains enfants ont une hépatite et une cirrhose progressives (42, 43).

Pour les enfants hétérozygotes SZ, l'étude prospective de Sveger a permis également de décrire leur évolution.
A la naissance, aucun des enfants Pi SZ n'a eu de signes cliniques d'atteinte hépatique mais 10 sur 42 à 3 mois et 1 sur 22 à 6 mois avaient une fonction hépatique anormale (21).
Un enfant Pi SZ est décédé de la mort subite du nourrisson (26).
A 12 ans, aucun enfant Pi SZ ne présentait de symptôme clinique de maladie hépatique mais 2% d'entre eux avait un taux d'ALAT anormal contre 20% à la naissance (26).
A 16 et 18 ans, aucun enfant ne présentait de signe clinique de maladie hépatique. On retrouvait des anomalies des ALAT et/ou des GGT (gamma glutamyltranspeptidase) chez 8 puis 15% des enfants (29).

Cependant, l'atteinte hépatique liée au phénotype SZ reste controversée. Dans certains cas rapportés, le phénotype SZ était associé à une maladie hépatique pédiatrique identique à celle des Pi ZZ, alors que non dans d'autres larges séries (1).

Concernant les enfants hétérozygotes, quelques augmentations transitoires des transaminases ont été décrites chez une petite minorité de nouveau-nés Pi MZ (1). Toutefois, il n'apparait pas se développer de problèmes de santé cliniquement significatifs pendant l'enfance chez les individus Pi MZ (1).

2. CHEZ L'ADULTE

La maladie hépatique chez l'adulte peut apparaitre en l'absence d'histoire de maladie hépatique néonatale ou dans l'enfance (8).

Le facteur de risque majeur de cirrhose est l'accumulation accrue de polymères d'AAT qui se produisent chez les patients qui ont deux variant conformationnellement instables d'AAT (43).
Chez l'adulte de phénotype homozygote Z, le risque d'évolution vers une maladie hépatique est bien supérieur à ce qui est observé chez l'enfant (45).
Les études de population confirment que la maladie hépatique se développe systématiquement chez les sujets homozygotes ZZ. C'est souvent limité initialement à une fibrose portale mineure mais progressant fréquemment vers une maladie hépatique manifeste à un âge avancé (43).

L'âge est donc un facteur de risque déterminant de la maladie hépatique chronique chez l'adulte (1).
En effet, le risque de cirrhose est approximativement de 2% à l'âge de 20-40 ans, de 4% à l'âge de 41-50 ans et de 15 à 19% après l'âge de 50 ans (8, 45).

Dans l'étude suédoise de Sveger, le bilan fait à 26 ans montre qu'aucun des sujets Pi ZZ n'a de symptôme clinique de maladie hépatique. Six à 7% d'entre eux ont des augmentations des ALAT et/ou des GGT (32).

A 34 ans puis à 37-40 ans, tous les individus ont des taux plasmatiques normaux des tests de la fonction hépatique avec cependant une bilirubine, des GGT et une rigidité hépatique (estimée par ARFI élastographie) significativement plus élevées chez les hommes Pi ZZ que chez les hommes Pi MM (51, 73).

L'association avec une maladie hépatique chronique est retrouvée chez les patients qui n'ont jamais fumé, mais ceci peut être dû à une survie plus longue de ces patients qui n'ont pas développé de maladie pulmonaire sévère (7).

La cirrhose dans le déficit en AAT peut devenir apparente cliniquement à n'importe quel âge mais le pic d'incidence est attendu chez les non-fumeurs plus vieux (1).
La présentation des patients atteints d'une maladie hépatique chronique par déficit en AAT est impossible à distinguer de celle due à d'autres causes (7), excepté que certains patients peuvent développer cliniquement une maladie pulmonaire en même temps ou avant la manifestation de la maladie hépatique chronique (1).
En dehors d'un taux plasmatique d'AAT bas, les aspects cliniques et biologiques ne sont pas distinguables de ceux des cirrhoses d'autre étiologie (1).
Le pronostic est généralement grave avec une moyenne de survie de 2 ans après le diagnostic (1).

En dehors d'une incidence plus forte chez les hommes que chez les femmes et le surpoids qui pourrait également être un facteur aggravant dans l'évolution vers la cirrhose, il n'y a pas de facteurs hôtes ou environnementaux (hépatite virale et consommation excessive d'alcool inclus) qui ont été reconnus associés au développement d'une maladie hépatique chez les patients adultes homozygotes étudiés (7, 45).

Selon les résultats de plusieurs études sur des séries de patients ayant une maladie hépatique chronique, la prévalence moyenne des homozygotes Pi ZZ est 20 fois plus élevée que la prévalence des homozygotes Pi ZZ dans la population générale estimée à 0.04%, suggérant que l'état homozygote entraine un risque 20 fois plus élevé de maladie chronique hépatique (1).
Seulement une petite sous-population des patients Pi Z développe des lésions hépatiques qui affectent l'état de santé et ceci peut être dû à des différences génétiques ou

environnementales dans la réponse hépatocellulaire à l'accumulation de la protéine Z dans les hépatocytes (7).

En conclusion, la cirrhose due au déficit en AAT chez les adultes homozygotes ZZ est une complication de personnes plus âgées, apparaissant de façon prédominante chez les individus déficitaires qui n'ont jamais fumé et qui ont par conséquent survécu sans développer d'emphysème sévère (1).

Le risque pour l'hépatocarcinome parmi les individus déficitaires en AAT et de génotype Pi ZZ est typiquement associé à la cirrhose hépatique (8).
L'incidence du carcinome hépatocellulaire est estimée à plus de 1,5% par an. Ce risque accru a été attribué à l'inefficacité de l'apoptose des cellules lésées qui retiennent la protéine Z, qui envoient un signal chronique de régénération aux hépatocytes avec une charge moindre de protéine Z retenue (8).
L'hépatocarcinome a également été décrit chez des patients déficitaires sans cirrhose (7).

Concernant les adultes hétérozygotes, l'atteinte hépatique liée aux phénotypes associés à un déficit modéré (SZ en particulier) reste controversée (45).
Différents données laissent penser que l'existence d'un déficit partiel chez un sujet hétérozygote pourrait être un des facteurs expliquant de l'aggravation d'une pathologie hépatique spécifique en favorisant la survenue de la fibrogénèse (45).
Dans certaines situations, le gène de l'AAT devrait ainsi être considéré comme gène « modificateur » (45).
Le risque de carcinome hépatocellulaire chez les hétérozygotes est faible (1).

Au final, chez les sujets déficitaires en AAT, l'atteinte hépatique peut rester longtemps peu symptomatique et méconnue. En effet, en dehors du tableau de cholestase néonatale (environ 15% des nouveau-nés déficitaires), le tableau clinique habituel est celui d'une cirrhose se constituant progressivement dans l'enfance (environ 3% des patients) ou chez l'adulte.
La variabilité inter-individuelle des réponses cellulaires induites par l'accumulation de polymères anormaux dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes est probablement le

facteur prédominant expliquant la grande variabilité observée dans l'expression clinique de la maladie. (45).

3. TRAITEMENT

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'atteinte hépatique dans le déficit en AAT. Compte-tenu de la physiopathologie de l'hépatopathie, le traitement substitutif intraveineux n'a aucune indication dans le traitement de la maladie hépatique (45).

Chez l'enfant, le déficit en AAT est la première cause de de transplantation hépatique pour maladie métabolique (103).
La greffe hépatique est la façon la plus efficace de restaurer une production normale d'AAT (52).
Le patient transplanté acquiert le phénotype du donneur (habituellement MM) et ne développera pas d'atteinte pulmonaire (45).
Chez l'adulte, la transplantation apparait plus exceptionnelle sauf chez ceux présentant une atteinte pulmonaire (45).

L'acide ursodésoxycholique peu améliorer la biologie hépatique chez des enfants peu sévèrement atteints mais on ne sait pas s'il permet d'éviter une évolution vers une cirrhose (45).

L'hypertension portale est contrôlée par bêtabloquants et l'endoscopie digestive qui permet de diagnostiquer les varices œsophagiennes, d'évaluer le risque de saignement et de récidive mais aussi de réaliser un traitement en particulier par ligatures élastiques (45).

Comme dans toute cirrhose, un carcinome hépatocellulaire peut être observé, ce qui justifie un dépistage systématique annuel par échographie et dosage de l'alphafœtoprotéine (45).

4. NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES

Sachant que la polymérisation de l'AAT Z est responsable de son accumulation dans le foie, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été développées pour limiter la polymérisation et traiter la maladie hépatique et pulmonaire qui lui est associée (46).
Ces nouvelles approches thérapeutiques consistent soit à inhiber la polymérisation de l'AAT, soit à induire sa sécrétion hors du réticulum par une « chaperonne » (45).

Il a été identifié une poche hydrophobe dans l'AAT délimitée parle brin 2A et les hélices D et E. Cette cavité est perméable dans la protéine native mais est remplie lorsque le feuillet β A accepte un peptide exogène de la boucle réactive lors de la polymérisation. L'introduction d'une mutation sur le brin2 du feuillet A remplit cette cavité et retarde la formation des polymères(46).
La structure de cette cavité a été utilisée comme cible pour développer des médicaments afin d'inhiber la formation des polymères. Plusieurs petites molécules inhibant la polymérisation ont été trouvées. Les meilleurs agonistes réduisaient l'accumulation intracellulaire de l'AAT Z de 70% dans un modèle cellulaire (46).
Cependant, ces petites molécules inactivent également l'activité inhibitrice des protéases de l'AAT.
Ces médicaments ont donc la capacité de réduire le développement de la maladie hépatique mais ils augmentent potentiellement celui de l'emphysème (46).

Une autre voie d'approche est d'accélérer la dégradation des polymères.
Les polymères de l'AAT Z sont éliminés par autophagie.
Les propriétés de molécules induisant l'autophagie comme la rapamycine et la carbamazépine ont permis d'éliminer les agrégats solubles et insolubles del'AAT Z au sein des lignées cellulaires.
Ces résultats probants ont conduit à la mise en place d'essai clinique pour évaluer l'efficacité de ces agents pro-autophagiques (46).

D'autres pistes sont la thérapie génique, la transplantation d'hépatocytes et la recherche sur les cellules souches pour développer des modèles de la maladie et de nouveaux traitements (45, 46).

I. AUTRES MANIFESTATIONS

1. VASCULARITES SYSTEMIQUES

Il a été montré que le déficit en AAT est impliqué dans des processus auto-immuns. Par exemple, il a été rapporté que les individus hétérozygotes pour l'allèle Z sont à risque de développer une uvéite antérieure et une polyarthrite rhumatoïde, aussi bien qu'une variété de maladies vasculaires du collagène (1).
Mais dans l'ensemble, ces associations apparaissent fragiles, souvent controversées, et semblent manquer d'impact sur le management clinique du patient (1).

Ainsi, le phéno- ou génotypage de l'AAT dans les cohortes de tels patients peut être motivé d'un point de vue de la recherche, mais est rarement justifié par des raisons cliniques (1).

En 1993, les français VL Esnault & coll. ont décrit pour la première fois l'association du déficit sévère et moyen en AAT avec la vascularite systémique anti-PR3 positif (65), et considéré le rôle pathogénétique du déficit en AAT et l'apparition d'ANCA, avec une spécificité pour la PR3 dans le sous-groupe de patients avec une granulomatose de Wegener (65).

La protéinase 3 (PR3) est une sérine protéase élastase neutrophile-like, localisée dans les granules des polynucléaires neutrophiles, et dont l'AAT est l'inhibiteur physiologique majeur dans le liquide extracellulaire (1).
La PR3 est l'antigène cible principal des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) qui sont impliqués dans la pathogénèse des vascularites nécrosantes touchant les petits vaisseaux, particulièrement dans la granulomatose de Wegener (GW) et la polyangéite microscopique (PAM) (66).

Depuis, de nombreuses études ont confirmé la forte relation entre les homo- et hétérozygotes PIZ et les vascularites nécrosantes touchant les petits vaisseaux, en particulier la GW et la PAM (1).

Malgré l'association ferme entre l'allèle Z et la GW ANCA+, il est évident que le déficit en AAT est seulement un facteur de risque génétique mineur pour le développement d'une vascularite.
Cependant, cette association attire l'attention sur l'importance pathogénétique présumée du déséquilibre protéase-antiprotéase (1).

Les homo- et hétérozygotes PIZ étant surreprésentés parmi les patients ayant un syndrome de vascularite anti-PR3, il y a donc une indication pour le test pour le déficit en AAT chez ces patients (1).
Chez les hétérozygotes avec une maladie active, le taux d'AAT est fréquemment normal, raison pour laquelle le dosage quantitatif seul est insuffisant et l'immunoélectrophorèse est obligatoire (1).

2. NEPHROPATHIES

Différents types de glomérulonéphrites (GN) ont été rapportés dans le déficit en AAT, de façon prédominante dans les groupes pédiatriques (1).
La GN seule chez le sujet déficitaire sévère plus âgé semble être rare, l'emphysème et la cirrhose étant aussi présents (1).

Il a été rapporté le cas d'un patient de 30 ans déficitaire ayant développé une cirrhose hépatique dans l'enfance, puis une GN et une HTA à l'âge adulte, sans atteinte pulmonaire (67).

Afin de définir les néphropathies associées au déficit en AAT, une étude a été faite sur 34 enfants porteurs d'une maladie hépatique (20 patients déficitaires en AAT et 14 non déficitaires). Les atteintes glomérulaires ont été constatées chez 79% des patients déficitaires et chez 43% des non déficitaires.

Les atteintes glomérulaires sont hétérogènes avec une forte proportion de GN membranoprolifération (68).

La complication d'une vascularite à ANCA positif est l'explication la plus probable d'une néphropathie chez l'adulte déficitaire en AAT, alors que chez l'enfant, l'association avec une maladie hépatique chronique est plus plausible (1), la GN membranoprolifération étant la conséquence de la maladie hépatique chronique et non directement liée à la présence du variant PiZ de l'AAT (64).

3. MALADIES ANEVRYSMALES

a. Anévrysme de l'aorte abdominale

L'inhibition de plusieurs enzymes protéolytiques, tel que l'élastase neutrophile, par l'AAT peut avoir un rôle important dans le maintien de l'intégrité du tissu conjonctif, y compris les parois vasculaires (1).

Plusieurs auteurs ont essayé d'établir un lien entre le déficit en AAT et la formation d'anévrysme de l'aorte abdominale (AAA).
Différentes études ont été réalisées mais les résultats sont discordants, la preuve d'un lien en le déficit en AAT et l'AAA (1).

En pratique clinique, le dépistage de tels patients pour le déficit en AAT n'est pas garanti (1).

b. Anévrysmes intracrâniens

Plusieurs études se sont focalisées sur le déficit en AAT comme facteur de risque possible pour le développement d'anévrysmes intracrâniens (AI) mais les résultats sont ambigus (1).

Il apparait que le déficit en AAT ne constitue pas un facteur de risque majeur dans la formation d'AI, et donc le dépistage du déficit en AAT comme marqueur asymptomatique de l'AI ne peut être recommandé (1).

Cependant, un possible rôle pathogénétique d'une perturbation de la balance protéase-antiprotéase dans la formation et la rupture d'AI ne peut être exclu et des études supplémentaires semblent nécessaires (1).

4. MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

a. Panniculite nécrosante

Caractérisée par des lésions inflammatoires et nécrotiques de la peau et du tissu sous cutané, la panniculite nécrosante représente la moins commune des complications bien reconnues du déficit en AAT (27). La prévalence de la panniculite parmi les individus déficitaires est de moins d'un cas pour 1000 (27).
Le premier cas a été publié en 1972 (1). Plus de 40 cas ont depuis été décrits avec dans 2/3 des cas la présence d'un déficit sévère PiZZ. Les phénotypes PiMZ, SS et même MS ont également été vus.

La panniculite associée au déficit en AAT peut être considérée comme une forme distinctive de panniculite, entrainant des ulcérations spontanées et le drainage de ces lésions, et ayant des aspects histologiques assez distincts (1).
Typiquement, la panniculite débute par des nodules douloureux, chauds, rouges au niveau des cuisses et/ou des fesses chez l'adulte jeune déficitaire en AAT. Par la suite, les ulcérations permettent le drainage d'un liquide clair, jaune, huileux, inodore et stérile à la culture (7, 69).

A l'histopathologie, la nécrose de la graisse est fréquente, ainsi que la présence de graisse d'apparence normale juxtaposée à du pannicule inflammatoire et nécrotique (1), contenant de nombreux polynucléaires et des histiocytose (69). La destruction du tissu

élastique est plus fréquente et plus étendue (69) mais la vascularite, exceptée celle résultant de la nécrose, est rare (1).

Les options de traitement incluent les corticostéroïdes, la dapsone et les tétracyclines. Le traitement susbstitutif semble particulièrement efficace (7).

Le pronostic chez les patients déficitaires est variable et dépend partiellement de la présence des autres complications liées au déficit en AAT telles que l'emphysème ou la cirrhose. La panniculite peut être létale (1).

Si les recommandations de doser le taux d'AAT dans tous les cas de pannniculites sévères histologiquement prouvées, le taux de prévalence pourrait augmenter considérablement (1).

b. Autres désordres cutanés

Dans une étude concernant le phénotype AAT chez des patients atteint de psoriasis, il a été montré que la fréquence de l'allèle Z est significativement augmenté (1). Ces résultats ont été confirmés par plusieurs rapports.
Le psoriasis avec un phénotype MZ a un début plus précoce et une atteinte plus sévère que celui avec un phénotype non-Z (1).

Il a également été décrit dans une publication un taux d'AAT diminué chez des patients présentant des types variés d'urticaire chronique, particulièrement chez ceux avec un urticaire chronique et chez ceux avec un angioœdème acquis (1).
Ceci a été confirmé par une étude du phénotype de patients présentant un urticaire chronique où l'allèle Z prédomine dans les groupes avec un urticaire au froid et un angioœdème acquis.

Le mécanisme sous-jacent à cette prédisposition chez les individus porteurs de l'allèle Z est inconnu (1).

5. PANCREATITE

Quelques observations de la littérature suggèrent que le déficit en AAT pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de certaines pancréatites aigues ou chroniques (70).

Cependant, peu d'études ont réellement évalué l'association entre le déficit en AAT et d'éventuelles manifestations pancréatiques, et les résultats sont contradictoires (7).

Il a par contre été décrit en France un cas d'insuffisance pancréatique exocrine révélant un déficit en AAT (phénotype Pi SZ) chez un sujet ne présentant pas d'atteinte pulmonaire ou hépatique (70).

J. DISCUSSION

Le déficit en AAT n'est pas à proprement parlé une maladie, mais une prédisposition pour le développement d'un nombre de maladie tout au long de la vie, principalement l'emphysème pulmonaire et plusieurs types d'hépatopathies à la fois chez les enfants et chez les adultes (4).

Si la « maladie » était considérée initialement comme extrêmement rare, il est désormais connu que le déficit sévère en AAT (Pi ZZ) est une des anomalies génétiques autosomiques la plus fréquente chez l'homme avec environ 100 000 individus homozygotes en Europe, dont 10 000 en France et seulement 600 à 700 personnes identifiées dans notre pays (103).
Aux Etats-Unis, parmi les 100 000 individus estimés avoir un déficit en AAT, moins de 10% ont été correctement diagnostiqués (121).
Seulement 20% environ des sujets déficitaires en AAT ont été reconnus en Suède, et c'est le pays qui a le plus haut taux de détection du déficit sévère en AAT (105).

L'identification du déficit en AAT est très insuffisante, dans tous les pays. Elle conduit à une sous-évaluation de cette susceptibilité génétique pourtant fréquente et à un retard au diagnostic chez des individus qui, pour certains, continuent à être exposés à la fumée de tabac ou à des polluants respiratoires divers (103).

Ce sous-diagnostic est le résultat de plusieurs facteurs : présentation clinique très variable, absence de critères de dépistage bien adaptés, méconnaissance de la pathologie et des possibilités thérapeutiques par les praticiens.

Les patients peuvent être diagnostiqués déficitaire en AAT après une présentation de symptômes ou à travers un test de dépistage familial de cas-index. La proportion de patients identifiés par test de dépistage est influencée par les pratiques locales et nationales (7).

Une petite proportion de sujets est identifiée à partir de tests radiologiques, pulmonaires ou sanguins anormaux ou par le développement d'une maladie hépatique (7).

Les symptômes respiratoires classiques chez les sujets déficitaires en AATD comprennent la toux, le wheezing, la production excessive d'expectorations et la dyspnée.
Ces symptômes sont communs à d'autres maladies respiratoires telles que l'asthme et la BPCO liée au tabac, ce qui entraine des patients fréquemment mal diagnostiqués et un long délai entre le début des symptômes et le diagnostic exact de déficit en AAT (121).
Cependant, cette prédisposition génétique est présente dans seulement 1 à 2% des patients BPCO, suggérant que la plupart des BPCO dans la population générale représente probablement une maladie génétique complexe avec de multiples contributions génétiques et environnementales (6).
Même chez les individus avec un déficit sévère en AAT, le développement et les manifestations d'une BPCO sont fortement variables, ce qui suggère que des gènes modificateurs, l'exposition environnementale et l'interaction gène-environnement peuvent être concernés dans l'expression de la maladie (6).

Les résultats d'une étude américaine en 2005 ont montré un délai moyen de diagnostic de 5,3 ans, délai long mais cependant en amélioration par rapport aux résultats de l'étude de 1994 qui montraient un délai de 7,2 ans (122).
Ce délai est variable selon les pays, avec par exemple en Espagne, un délai moyen de 10 ans (100).
Le diagnostic est en général posé par le premier ou second médecin qui suit le patient mais un certain nombre de sujets voient plusieurs médecins avant que le diagnostic ne soit établi (aux Etats-Unis, 10.8% des patients rapporte avoir vu au moins 3 médecins et 9% au moins 6 médecins, avant que le diagnostic ne soit établi (25)).

A l'heure actuelle, les critères de dépistage les plus courants appliqués sont ceux définis en 2003 par le rapport de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society (1).
Les recommandations de type A (test recommandé) de ce rapport sont de dépister :

- les patients adultes symptomatiques présentant un emphysème ou une BPCO ou un asthme avec un syndrome obstructif incomplètement réversible après traitement bronchodilatateur agressif
- les patients présentant des maladies hépatiques inexpliquées (y compris les nouveau-nés, les enfants et les adultes, en particulier les plus âgés)
- les sujets asymptomatiques présentant un syndrome obstructif persistant aux tests fonctionnels respiratoires avec des facteurs de risque identifiés (tabac, exposition professionnelle)
- les patients présentant une panniculite nécrosante
- la fratrie d'un individu déficitaire

Les recommandations de type B (test discuté) s'adressent :

- aux patients avec des bronchectasies sans étiologie évidente
- aux patients adolescents avec une obstruction des voies aériennes persistantes
- aux patients asymptomatiques avec une obstruction des voies aériennes persistantes et sans facteur de risque
- aux adultes avec une vascularite à C-ANCA positifs
- aux individus avec une histoire familiale de BPCO ou de maladies hépatiques non connues pour être dues à un déficit en AAT
- aux parents éloignés d'un individu déficitaire homozygote
- aux enfants ou aux parents d'un individu déficitaire homozygote
- à la fratrie, aux enfants, aux parents ou aux parents éloignés d'un individu hétérozygote pour le déficit en AAT

Suite à ces recommandations, plusieurs travaux ont été réalisés pour évaluer leur pertinence. Il en résulte que les critères de sélection d'une population-cible pour le diagnostic en AAT sont encore loin d'être consensuels (123).

Deux approches générales ont été étudiées : le dépistage basé sur la population (dans lequel les tests sont effectués dans un groupe pour lequel il n'existe aucun risque accru de déficit en AAT) et la détection ciblée ou la recherche de cas (dans lequel les tests sont confinés à ceux avec un état attribuable tel que la BPCO ou une maladie chronique du foie). Les études menées à ce jour ont suggéré que le dépistage basé sur la population n'est

pas rentable, alors que la détection ciblée du déficit en AAT a été préconisée par les recommandations des sociétés officielles (127).

Cependant, malgré ces recommandations, un déficit en AAT n'est que rarement détecté chez les BPCO : moins de 2% des emphysémateux (106).
A l'heure actuelle, seul le déficit sévère en AAT (correspondant au phénotype Pi ZZ) est un facteur étiologique génétique prouvé de BPCO. Ce déficit concerne 1 à 3% des patients BPCO (117).

En France, le déficit n'est souvent évoqué par le pneumologue que dans le contexte d'un emphysème sévère ou devant une BPCO chez un sujet jeune ou non-fumeur (123).
Une majorité de pneumologue pensent toujours à dépister le déficit face à des patients non-fumeurs alors qu'en pratique, la majorité des patients déficitaires symptomatiques sont fumeurs. Il s'agit d'une attitude paradoxale d'autant que le déficitaire fumeur a une mortalité accrue et que l'identification d'un déficit sévère semble faciliter le succès du sevrage tabagique (103).
L'âge de début des symptômes est très variable et le déficit étant par définition présent à tous les âges de la vie, son expression clinique ainsi que ses conséquences fonctionnelles respiratoires peuvent apparaître après 50 ans seulement (103).
La difficulté est également que la BPCO est une maladie elle-même largement sous-estimée et que le diagnostic d'emphysème et de sa sévérité nécessite des explorations tomodensitométriques qui ne sont pas systématiques (123).

La méconnaissance du déficit en AAT a incité les sociétés professionnelles nationales et les organisations dirigées par les patients (Alpha-1 Foundation, Alpha-1 Association) à faire des campagnes d'éducation pour divulguer l'information à propos du déficit en AAT auprès des cliniciens et la communauté intéressée (122).
Le but principal de tels programmes éducationnels est d'améliorer la connaissance des cliniciens sur le déficit en AAT (122).

En effet, une des raisons pouvant expliquer le sous-diagnostic du déficit en AAT est que beaucoup de cliniciens ne savent pas grand-chose à ce sujet ou n'adhèrent pas aux directives cliniques ou nourrissent la perception erronée qu'il n'y a pas de thérapie disponible et donc, il n'y a pas de raison impérieuse à faire le diagnostic (111).

Une étude américaine réalisée en 2010 auprès de résidents de médecine interne rapporte une connaissance du déficit en AAT généralement basse et que la connaissance du déficit n'augmente l'expérience (même score entre les internes et les résidents séniors) (124).
Une autre étude de 2013 auprès d'internes de médecine générale ou de pneumologie retrouve qu'un quart à la moitié d'entre eux déclare qu'ils connaissent soit très peu soit rien du tout sur le déficit en AAT et 7 à 8% sont d'accord avec l'affirmation « il n'y a pas de traitement disponible pour cette maladie » (111).

Une évaluation des pratiques de prescription du dosage pondéral de l'AAT a été faite en France en juillet 2013 par le biais d'une étude ponctuelle en ligne auprès de pneumologues. Chez leurs patients BPCO, 5% des praticiens prescrivent systématiquement ce dosage et 86% au cas par cas d'autant plus qu'il existe un emphysème ou que la BPCO est atypique (malade jeune, tabagisme modéré).
Dans l'emphysème, 97% le prescrivent (30% systématiquement et 67% au cas par cas). Dans l'asthme, 63% le prescrivent (uniquement pour des asthmes non complètement réversibles) et 76% le prescrivent dans le pneumothorax (125).

Le pneumologue et le médecin traitant sont les professionnels de santé les mieux à même de dépister cette susceptibilité génétique, identifier la maladie déficitaire et gérer la surveillance des différentes atteintes thoraciques et extra-thoraciques, ainsi que de décider d'un éventuel traitement substitutif (103). Il en va de même pour apporter au patient et à sa famille les explications adéquates (103).
La mise en évidence d'un déficit en AAT est une réelle motivation à l'abstinence tabagique avec des taux de sevrage plus élevés que dans la population de porteurs sains asymptomatiques (123).

Un diagnostic plus précoce apporterait plusieurs bénéfices, à savoir (122) :

- une observation et une gestion plus rapprochées des individus affectés
- une considération pour tester les membres de la famille, dont certains ont peut-être une affection pulmonaire ou hépatique
- des efforts plus agressifs pour arrêter le tabagisme
- une reconsidération de l'environnement professionnel si nécessaire
- une possible initiation de la thérapie d'augmentation

Réaliser le diagnostic est techniquement facile puisque le dosage de l'AAT se fait sur sérum ou plasma. Il est également peu onéreux (remboursé B30, soit 8,10 euros) (109).

Les efforts visant à améliorer la détection des individus déficitaires en AATD ont inclus diverses approches.

Une de ces approches a consisté par la mise à disposition auprès de pneumologues d'un kit de dépistage.
Le laboratoire LFB a développé un kit permettant de prélever du sang capillaire et de le déposer sur un papier-filtre à partir duquel il est possible de mesurer la concentration en A1AT et de la phénotyper.
Les premiers résultats en France en 2106 après 5 mois d'utilisation montrent que 125 prélèvements ont été réalisés (78% pour emphysème) et a permis d'identifier 10 sujets Pi MS, 1 sujet Pi S, 8 sujets Pi MZ et 3 sujets déficitaires sévères (2 Pi Z et 1 Pi Mmalton).
Ces premiers résultats sont donc très prometteurs quant à l'efficacité de cette méthode (126).

Une autre approche a été d'utiliser le dossier médical électronique pour inciter les médecins à tester les candidats appropriés.
L'installation d'un système d'invite pour rappeler aux médecins de tester pour le déficit en AAT les patients avec un syndrome obstructif non réversible aux bronchodilatateurs a augmenter le taux de candidats appropriés testées de 4.7 à 15.1% (111).

Une autre stratégie est d'autoriser les thérapeutes de la respiration qui réalisent les tests fonctionnels respiratoires à inviter les patients à être dépister si leurs tests fonctionnels respiratoires montrent un syndrome obstructif post bronchodilatateur (111).
Avec cette approche, 0.63% de patients testés furent diagnostiqués avec un déficit sévère en AAT (111).

Améliorer le dépistage a également un intérêt scientifique.
La compréhension du mécanisme moléculaire qui est à la base du déficit en AAT, a permis d'expliquer le déficit des autres membres de la super-famille des SERPIN (incluant le

déficit en anti-trombine, en C1 inhibiteur, en alpha1-antichymotrypsine et en neuroserpine) (9).
Ces pathologies ont été regroupées sous le nom de « serpinopathies » chez qui l'aspect le plus important est le déficit de la serpine dans le plasma mais dont l'anomalie sous-jacente est son instabilité conformationnelle (43).
Il est maintenant clair que les dégâts hépatiques ne proviennent pas du déficit en protéase inhibitrice mais de la polymérisation du variant d'AAT avant sa sécrétion de l'hépatocyte. Cette découverte est le prototype pour ce qui est maintenant reconnu comme une catégorie entière de désordres : les maladies conformationnelles (43).
La réalisation que les maladies conformationnelles sont dues à l'agrégation intermoléculaire aberrante des protéines rend possible une approche générale aussi bien que spécifique de traitement (43).
Les tentatives actuelles sont destinées ou à bloquer la formation des agrégats, ou à augmenter l'écoulement de la protéine accumulée (43).
La conscience que de telles maladies sont dues principalement à l'agrégation de formes aberrantes de protéines individuelles à un intérêt spécial dans les constatations actuelles des désordres neurodégénératifs, incluant la maladie d'Alzheimer et les encéphalopathies spongiformes (43).
En particulier, le modèle fourni par l'apparition de cirrhose chez les patients déficitaires en AAT explique le début tardif qui est un aspect caractéristique des encéphalopathies conformationnelles et des démences (43).

Identifier plus de sujets déficitaires permettrait de découvrir de nouveaux variants alléliques et de mettre en évidence d'autres processus physiopathologiques et ainsi permettre de nouvelles approches thérapeutiques.

L'identification de plus de sujets symptomatiques ou non permettrait d'approfondir les connaissances sur l'évolution naturelle de la maladie et de mettre en évidence d'autres facteurs de risque mais aussi de réaliser des études de plus grande valeur scientifique.
En effet, une limitation des études qui utilisent les registres de patients et les cohortes est le biais de détermination des sujets étudiés. Les groupes de patients ne sont pas entièrement représentatifs du nombre de personnes avec un déficit, car le recrutement par des

pneumologues signifie que les patients symptomatiques sont plus susceptibles d'être inscrits et étudiés (7).
Beaucoup de personnes déficitaires en AAT n'auront de symptômes ni de détérioration fonctionnelle pulmonaire significative et actuellement, ces individus ne sont souvent détectés qu'à travers un dépistage familial (7).

Il est donc important de comprendre que le déficit en AAT n'est pas une maladie en soi mais une condition génétique qui favorise la survenue de maladies respiratoires, hépatiques et cutanées lorsque l'individu est dans une situation donnée (103).

Améliorer l'identification des sujets déficitaires a donc plusieurs intérêts :

- un intérêt thérapeutique : réduire le délai diagnostic pour limiter l'évolution de la maladie pulmonaire, instaurer un traitement substitutif chez les patients BPCO ayant l'indication, limiter les facteurs de risque
- un intérêt préventif : dépister les sujets asymptomatiques (par le biais de dépistage familial ou de dépistage basé sur la population), éviter les facteurs de risque
- un intérêt scientifique : approfondir les connaissances sur l'histoire naturelle de la pathologie, découvrir de nouveaux variants alléliques pouvant permettre de nouvelles approches thérapeutiques, augmenter le nombre d'inscrits dans les registres nationaux et permettre des essais à plus grande valeur scientifique
- un intérêt épidémiologique : évaluer la prévalence des différents allèles à travers le monde.

IV. CONCLUSION

L'emphysème pulmonaire par déficit en AAT a était mis en évidence il y a maintenant plus de 50 ans.
Depuis, des connaissances considérables ont été acquises concernant les propriétés de la protéine, l'identification et le séquençage du gène avec mise en évidence de nombreux allèles, la physiopathologie de la maladie, la thérapie d'augmentation.
Cependant, des lacunes importantes persistent dans la compréhension : mécanismes précis et facteurs de risque de la maladie hépatique, clarification des déterminants de l'emphysème en dehors du tabac et des risques professionnels, le rôle des modificateurs génétiques dans l'expression de la maladie et la thérapie optimale

Les travaux sur la structure moléculaire de l'AAT ont permis de comprendre que l'agrégation des protéines à la suite d'un repliement défectueux de leur structure tridimensionnelle était à l'origine d'une vingtaine de pathologies humaines appelées maladies conformationnelles des protéines et a ouvert le champ à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Cependant, cette pathologie reste à l'heure actuelle méconnue et très largement sous-diagnostiquée.
La présentation clinique respiratoire très variable et évoquant une BPCO plus ou moins classique rend le diagnostic difficile mais ce sous-diagnostic est aussi du à l'absence de critères de dépistage bien définis et à une méconnaissance de la pathologie, mais également à une sous-évaluation de la BPCO en général.

L'instauration de la thérapie d'augmentation, qui a prouvé son efficacité, permet de ralentir l'évolution de la maladie pulmonaire.

Une amélioration du dépistage est le sujet de nombreuses publications depuis une vingtaine d'années et la mise en place de différentes stratégies diagnostiques semblent commencer à être efficaces.

V.BIBLIOGRAPHIE

1- 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 Oct 1;168(7):818-900.

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

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

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

5- de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z deficiency alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in Asia. Eur Respir J. 2006 Dec;28(6):1091-9.

6- DeMeo DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. Thorax. 2004 Mar;59(3):259-64.

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

8- Stoller JK, Lacbawan FL, Aboussouan LS. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2006 Oct 27 [updated 2017 Jan 19].

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

10- Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Med. 1988 Jun 24;84(6A):13-31.

11- Owen MC, Brennan SO, Lewis JH, Carrell RW. Mutation of antitrypsin to antithrombin. alpha 1-antitrypsin Pittsburgh (358 Met leads to Arg), a fatal bleeding disorder. N Engl J Med. 1983 Sep 22;309(12):694-8.

12- OMIM: 107400* - Serpin Peptidase Inhibitor, Clade A, Member 1; SERPINA1 Cytogenetic locations: 14q32.13

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

14- Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, Curiel DT, States DJ, Holmes MD. The alpha 1-antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. Chest. 1989 Jan;95(1):196-208.

15- Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. Respir Med. 1998 Mar;92(3):367-77.

16- Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, Crystal RG. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. N Engl J Med. 1987 Apr 23;316(17):1055-62.

17- de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in North America and Australia/New Zealand: Australia, Canada, New Zealand and the United States of America. Clin Genet. 2003 Nov;64(5):382-97.

18- de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Health implications of alpha1-antitrypsin deficiency in Sub-Sahara African countries and their emigrants in Europe and the New World. Genet Med. 2005 Mar;7(3):175-84.

19- Blanco I, de Serres FJ, Cárcaba V, Lara B, Fernández-Bustillo E. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency PI*Z and PI*S Gene Frequency Distribution Using on Maps of the World by an Inverse Distance Weighting (IDW) Multivariate Interpolation Method. Hepat Mon. 2012 Oct;12(10 HCC):e7434. doi: 10.5812/hepatmon.7434.

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

21- Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. N Engl J Med. 1976 Jun 10;294(24):1316-21.

22- Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin: more than just deficiency. Thorax. 2004 May;59(5):363-4.

23- 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 Mar;70(2):171-7.

24- McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UB, Brantly ML, Schluchter MD, Crystal RD. 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 Feb;111(2):394-403.

25- Campos MA, Wanner A, Zhang G, Sandhaus RA. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with alpha1-antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. Chest. 2005 Sep;128(3):1179-86.

26- Sveger T. The natural history of liver disease in alpha 1-antitrypsin deficient children. Acta Paediatr Scand. 1988 Nov;77(6):847-51.

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

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

29- Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. Hepatology. 1995 Aug;22(2):514-7.

30- Stoller JK, Aboussouan LS. alpha1-Antitrypsin deficiency . 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. Thorax. 2004 Aug;59(8):708-12.

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

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

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

34- Takahashi H, Nukiwa T, Satoh K, Ogushi F, Brantly M, Fells G, Stier L, Courtney M, Crystal RG. Characterization of the gene and protein of the alpha 1-antitrypsin "deficiency" allele Mprocida. J Biol Chem. 1988 Oct 25;263(30):15528-34

35- Bernspång E, Wollmer P, Sveger T, Piitulainen E. Lung function in 30-year-old alpha-1-antitrypsin-deficient individuals. Respir Med. 2009 Jun;103(6):861-5.

36- Curiel DT, Holmes MD, Okayama H, Brantly ML, Vogelmeier C, Travis WD, Stier LE, Perks WH, Crystal RG. Molecular basis of the liver and lung disease associated with the alpha 1-antitrypsin deficiency allele Mmalton. J Biol Chem. 1989 Aug 15;264(23):13938-45.

37- Curiel DT, Vogelmeier C, Hubbard RC, Stier LE, Crystal RG. Molecular basis of alpha 1-antitrypsin deficiency and emphysema associated with the alpha 1-antitrypsin Mmineral springs allele. Mol Cell Biol. 1990 Jan;10(1):47-56.

38- Hofker MH, Nukiwa T, van Paassen HM, Nelen M, Kramps JA, Klasen EC, Frants RR, Crystal RG. A Pro-Leu substitution in codon 369 of the alpha-1-antitrypsin deficiency variant PI MHeerlen. Hum Genet. 1989 Feb;81(3):264-8.

39- Takabe K, Seyama K, Shinada H, Nouchi T, Miyahara Y, Nukiwa T, Miyake K, Tsukimoto K, Ichioka M, Marumo F. A new variant of alpha-1-antitrypsin deficiency (Siiyama) associated with pulmonary emphysema. Intern Med. 1992 May;31(5):702-7.

40- Nukiwa T, Seyama K, Takahashi H, Kira S. Alpha 1-antitrypsin genes in patients with alpha 1AT deficiency in Japan: mutational analysis and allelic background. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1992 Aug;30(8):1420-6.

41- Carrell RW, Lomas DA, Sidhar S, Foreman R. Alpha 1-antitrypsin deficiency. A conformational disease. Chest. 1996 Dec;110(6 Suppl):243S-247S.

42- Lomas DA, Lourbakos A, Cumming SA, Belorgey D. Hypersensitive mousetraps, alpha1-antitrypsin deficiency and dementia. Biochem Soc Trans. 2002 Apr;30(2):89-92.

43- Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency--a model for conformational diseases. N Engl J Med. 2002 Jan 3;346(1):45-53.

44- Lomas DA. The selective advantage of alpha1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2006 May 15;173(10):1072-7.

45- Lachaux A, Dumortier J. Hepatic involvement in hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. Rev Mal Respir. 2014 Apr;31(4):357-64.

46- Duvoix A, Roussel BD, Lomas DA. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency. Rev Mal Respir. 2014 Dec;31(10):992-1002.

47- de Seynes C, Ged C, de Verneuil H, Chollet N, Balduyck M, Raherison C. Identification of a novel alpha1-antitrypsin variant. Respir Med Case Rep. 2016 Nov 18;20:64-67

48- Société de Pneumologie de Langue Française. Recommendation for the clinical practice management of COPD. Rev Mal Respir. 2010 May;27(5):522-48.

49- Zysman M, Chabot F, Devillier P, Housset B, Morelot-Panzini C, Roche N; Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française. Rev Mal Respir. 2016 Dec 33 (10) : 911-936.

50- Bernspång E, Diaz S, Stoel B, Wollmer P, Sveger T, Piitulainen E. CT lung densitometry in young adults with alpha-1-antitrypsin deficiency. Respir Med. 2011 Jan;105(1):74-9.

51- Tanash HA, Nystedt-Düzakin M, Montero LC, Sveger T, Piitulainen E. The Swedish α1-Antitrypsin Screening Study: Health Status and Lung and Liver Function at Age 34. Ann Am Thorac Soc. 2015 Jun;12(6):807-12.

52- Traclet J, Delaval P, Terrioux P, Mornex JF. Augmentation therapy of alpha-1 antitrypsin deficiency associated emphysema. Rev Mal Respir. 2015 Apr;32(4):435-46.

53- http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15852_ALFALASTIN_PIC_REEV_Avis1_CT15852.pdf

54- http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14796_RESPREEZA_PIC_INS_Avis1_CT14796.pdf

55- Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, Shahin S, Dweik RA, Stocks JM, Clausen J, Campbell E, Norton F. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha(1)-antitrypsin, Respitin. Chest. 2002 Jul;122(1):66-74.

56- Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, Konietzko N. 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 Oct;10(10):2260-3.

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

58- Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, O'Neil K, Sandhaus R, Crystal RG. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. Chest. 2003 May;123(5):1425-34.

59- Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. Eur Respir J. 1998 Feb;11(2):428-33.

60- Tanash HA, Riise GC, Hansson L, Nilsson PM, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe α1-anti-trypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. J Heart Lung Transplant. 2011 Dec;30(12):1342-7.

61- Stone HM, Edgar RG, Thompson RD, Stockley RA. Lung Transplantation in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. COPD. 2016;13(2):146-52.

62- Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Lund LH, Rahmel AO, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. J Heart Lung Transplant. 2013 Oct;32(10):965-78.

63- De Wolf J, Bonnette P, Sage É, Hamid A. What place for lung volume reduction surgery for emphysema? Rev Mal Respir. 2017 Feb;34(2):147-154.

64- Strife CF, Hug G, Chuck G, McAdams AJ, Davis CA, Kline JJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and alpha 1-antitrypsin deficiency in children. Pediatrics. 1983 Jan;71(1):88-92.

65- Esnault VL, Testa A, Audrain M, Rogé C, Hamidou M, Barrier JH, Sesboüé R, Martin JP, Lesavre P. Alpha 1-antitrypsin genetic polymorphism in ANCA-positive systemic vasculitis. Kidney Int. 1993 Jun;43(6):1329-32.

66- Esnault VL. ANCA-positive vasculitis and alpha 1-antitrypsin deficiency: could free ANCA antigens released by neutrophils mediate vasculitic lesions? Nephrol Dial Transplant. 1997 Feb;12(2):249-51.

67- Os I, Skjørten F, Svalander C, Berge E. Alpha-1-antitrypsin deficiency associated with hepatic cirrhosis and IgA nephritis. Nephron. 1997;77(2):235-7.

68- Davis ID, Burke B, Freese D, Sharp HL, Kim Y. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. Hum Pathol. 1992 Jan;23(1):57-62.

69- Smith KC, Su WP, Pittelkow MR, Winkelmann RK. Clinical and pathologic correlations in 96 patients with panniculitis, including 15 patients with deficient levels of alpha 1-antitrypsin. J Am Acad Dermatol. 1989 Dec;21(6):1192-6.

70- Deest G, Ahmed SN, Causse X. Exocrin pancreatic deficiency revealing an alpha-1-antitrypsin deficiency. Gastroenterol Clin Biol. 2008 Nov;32(11):906-9.

71- Sandhaus RA. alpha1-Antitrypsin deficiency . 6: new and emerging treatments for alpha1-antitrypsin deficiency. Thorax. 2004 Oct;59(10):904-9.

72- 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 Feb 2;12:495-500.

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

74- 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 Nov;87(11):1120-4.

75- 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 May;12 Suppl 1:36-41.

76- Thabut G. National cohort of patients with emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency. Rev Mal Respir. 2005 Dec;22(6 Pt 1):1053-7.

77- Thabut G, Mornex JF, Cuvelier A, Padrazzi B, Pison C, Neukirch F, Lafitte JJ, Boczkowski J, Balduyck M, Muir JF, Carles P, Fournier M. Characteristics of the patients included in the French cohort of patients with emphysema caused by alpha-1 antitrypsin deficiency. Rev Mal Respir. 2008 Nov;25(9):1115-22.

78- Stockley RA, Luisetti M, Miravitlles M, Piitulainen E, Fernandez P; Alpha One International Registry (AIR) group. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. Eur Respir J. 2007 Mar;29(3):582-6.

79- Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, Skovgaard LT, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Seersholm N, Vrooman HA, Reiber JH, Hansen NC, Heckscher T,

Viskum K, Stolk J. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Nov;160(5 Pt 1):1468-72.

80- Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM, Nightingale PG, Stockley JA, Stockley RA. Rate of progression of lung function impairment in alpha1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2009 Jun;33(6):1338-44.

81- Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of α-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 Oct 5;11:136.

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

83- Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). Respir Res. 2010 Apr 26;11:44.

84- Tanash HA, Ekström M, Wagner P, Piitulainen E. 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 Jul 26;11:1663-9.

85- Stoller JK, Tomashefski J Jr, Crystal RG, Arroliga A, Strange C, Killian DN, Schluchter MD, Wiedemann HP. Mortality in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. Chest. 2005 Apr;127(4):1196-204.

86- G. Thabut, C. Gauvain, J. Mornex, A. Cuvelier, C. Pison, M. Balduyck, M. Pujazon, M. Fournier, B. Aitilalne. Déclin du VEMS des emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrysine. Revue des maladies respiratoires, 2016, Volume 33, Issue null, Pages A18-A19

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

88- http://splf.fr/outils/scores/

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

90- Demeo DL, Sandhaus RA, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, Rennard S, Burchard E, Stocks JM, Stoller JK, Strange C, Turino GM, Campbell EJ, Silverman EK. Determinants of airflow obstruction in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Thorax. 2007 Sep;62(9):806-13.

91- 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 Mar;52(3):244-8.

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

93- Mayer AS, Stoller JK, Bucher Bartelson B, James Ruttenber A, Sandhaus RA, Newman LS. Occupational exposure risks in individuals with PI*Z alpha(1)-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Aug;162(2 Pt 1):553-8.

94- Senn O, Russi EW, Imboden M, Probst-Hensch NM. alpha1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants. Eur Respir J. 2005 Nov;26(5):909-17.

95- Schluchter MD, Stoller JK, Barker AF, Buist AS, Crystal RG, Donohue JF, Fallat RJ, Turino GM, Vreim CE, Wu MC. Feasibility of a clinical trial of augmentation therapy for alpha(1)-antitrypsin deficiency. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Mar;161(3 Pt 1):796-801.

96- Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N; Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen.. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. Chest. 2001 Mar;119(3):737-44.

97- Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. COPD. 2009 Jun;6(3):177-84.

98- Teschler H. Long-term experience in the treatment of α1-antitrypsin deficiency: 25 years of augmentation therapy. Eur Respir Rev. 2015 Mar;24(135):46-51.

99- 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 Nov 15;164(10 Pt 1):1805-9.

100- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravitlles M; Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency. Arch Bronconeumol. 2006 Dec;42(12):645-59.

101- Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2009 Jun;33(6):1345-53.

102- Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Feb 1;185(3):246-59.

103- Cuvelier A, Mornex JF. The alpha-1 antitrypsin deficiency: advances in knowledge and unsolved questions. Rev Mal Respir. 2014 Apr;31(4):295-9.

104- Snyder MR, Katzmann JA, Butz ML, Wiley C, Yang P, Dawson DB, Halling KC, Highsmith WE, Thibodeau SN. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: An algorithm of quantification, genotyping, and phenotyping. Clin Chem. 2006 Dec;52(12):2236-42.

105- Abboud RT, Nelson TN, Jung B, Mattman A. Alpha1-antitrypsin deficiency: a clinical-genetic overview. Appl Clin Genet. 2011 Mar 31;4:55-65.

106- Mornex JF. Alpha-1 antitrypsin deficiency 50 years later. Bull Acad Natl Med. 2014 Apr-May;198(4-5):757-66.

107- Eriksson S. Alpha 1-antitrypsin deficiency: lessons learned from the bedside to the gene and back again. Historic perspectives. Chest. 1989 Jan;95(1):181-9.

108- Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic α1-globulin pattern of serum in α1-antitrypsin deficiency. 1963. COPD. 2013 Mar;10 Suppl 1:3-8.

109- Balduyck M, Odou MF, Zerimech F, Porchet N, Lafitte JJ, Maitre B. Diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency: modalities, indications and diagnosis strategy. Rev Mal Respir. 2014 Oct;31(8):729-45.

110- Greene DN, Elliott-Jelf MC, Straseski JA, Grenache DG. Facilitating the laboratory diagnosis of α1-antitrypsin deficiency. Am J Clin Pathol. 2013 Feb;139(2):184-91.

111- Stoller JK. Alpha-1 antitrypsin deficiency: An underrecognized, treatable cause of COPD. Cleve Clin J Med. 2016 Jul;83(7):507-14.

112- Shaker SB, Stavngaard T, Stolk J, Stoel B, Dirksen A. Alpha1-antitrypsin deficiency. 7: Computed tomographic imaging in alpha1-antitrypsin deficiency. Thorax. 2004 Nov;59(11) : 986-91.

113- Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. Chest. 2000 Nov;118(5):1480-5.

114- Wilson JS, Galvin JR. Normal diffusing capacity in patients with PiZ alpha(1)-antitrypsin deficiency, severe airflow obstruction, and significant radiographic emphysema. Chest. 2000 Sep;118(3):867-71.

115- H de Cremoux, C Defouilloy, J Bignon. Emphysème pulmonaire Grands syndromes anatomocliniques. EMC Pneumologie 2003 [6-027-A-10]

116- L. Monnier-Cholley, L. Arrivé. Tomodensitométrie du thorax. EMC Pneumologie 2004 [6-000-D-20]

117- C. Raherison, P.-O. Girodet. Facteurs étiologiques et épidémiologie des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO). EMC Pneumologie 2009 [6-030-A-11]

118- Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, Stoel BC, Huang L, Yao Z, Edelman JM, McElvaney NG; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Jul 25;386(9991):360-8.

119- McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PA, Thompson PJ, Hernandez P, Chlumsky J, Teschler H, Ficker JH, Seersholm N, Altraja A, Mäkitaro R, Chorostowska-Wynimko J, Sanak M, Stoicescu PI, Piitulainen E, Vit O, Wencker M, Tortorici MA, Fries M, Edelman JM, Chapman KR. RAPID Extension Trial Group. Long-term efficacy and safety of α1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). Lancet Respir Med. 2017 Jan;5(1):51-60.

120- J. Traclet, P. Camus, M.-C. Pujazon, J.-F. Mornex. Traitement substitutif prolongé du déficit en alpha-1 antitrypsine. Revue des maladies respiratoires 2013, Volume 30, Issue null, Pages A133-A134

121- Craig TJ. Suspecting and Testing for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency-An Allergist's and/or Immunologist's Perspective. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Jul-Aug;3(4):506-11.

122- Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. Chest. 2005 Oct;128(4):1989-94.

123- Cuvelier A. Le déficit en alpha-1 antitrypsine. Rev Mal Respir. 2007 Oct;vol 24:7-17.

124- Taliercio RM, Chatburn RL, Stoller JK. Knowledge of alpha-1 antitrypsin deficiency among internal medicine house officers and respiratory therapists: results of a survey. Respir Care. 2010 Mar;55(3):322-7.

125- J.-F. Mornex, M. Balduyck, Y. Curran, A. Cuvelier, B. Maitre, M.-C. Pujazon, G. Thabut, H. Moutaffian Évaluation des pratiques de prescription du dosage pondéral de l'alpha-1 antitrypsine Revue des Maladies Respiratoires, Volume 31, Issue null, Pages A71-A72

126- M. Balduyck, C. Chapuis Cellier, C. Narjoz, F. Zerimech, A. Jabet, C. Lombard. Dépistage au cabinet du pneumologue du déficit sévère en alpha 1 antitrypsine : premier bilan. Rev Mal Resp 2017 Janv vol 34 A62-A63

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

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.
J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

PULMONARY EMPHYSEMA BY ALPHA-1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY, WHEN TO THINK ABOUT IT ? ABOUT THREE CLINICAL CASES

ABSTRACT :

Alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency is a common but under recognized genetic condition that predisposes to chronic obstructive pulmonary disease and liver disease (cirrhosis).

AAT is a protein mainly produced in the liver whose function is to protect the lung against proteolytic damage (especially neutrophil elastase).

Of the approximately 120 allele variants described to date, the Z allele is the most commonly responsible for a severe deficit.

Z-type AAT molecules polymerize within the hepatocytes, preventing its secretion in the blood and causing a serum level of AAT that is below the protective threshold

The respiratory manifestations are usually variable with a COPD but generally early onset, but also an asthmatic syndrome incompletely reversible under bronchodilators.

Tobacco is a predominant risk factor in the development of pulmonary disease.

Diagnosis by assay of AAT is easy and inexpensive, assay supplemented by phenotyping and / or genotyping.

Computed tomography (CT), a baseline examination, shows a panlobular emphysema that predominates at the bases (or apical in 1/3 of cases). Bronchiectasia may be associated.

The symptomatic treatment is that of conventional COPD. There is also a purified AAT perfusion-based replacement therapy which enables the serum level of AAT to be restored above the protective threshold.

This work, by the report of three clinical cases and a review of the literature, shows that the AAT deficiency is an underdiagnosed pathology which should be considered in the presence of early emphysema or a discordant severity with the past smoking, or in front of asthma with bronchial hyperreactivity, not completely reversible under bronchodilators.

Diagnosis to be made even more so that the patient could benefit from the substitutive treatment allowing to slow the evolution of the disease.