



Article scientifique

Article

2022

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Déficit en alpha-1-antitrypsine

Marando, Marco; Rayroux, Caroline; Bergeron, Anne

How to cite

MARANDO, Marco, RAYROUX, Caroline, BERGERON, Anne. Déficit en alpha-1-antitrypsine. In: Revue médicale suisse, 2022, vol. 18, n° 804, p. 2169–2174. doi: 10.53738/REVMED.2022.18.804.2169

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:169062>

Publication DOI: [10.53738/REVMED.2022.18.804.2169](https://doi.org/10.53738/REVMED.2022.18.804.2169)

Déficit en alpha-1-antitrypsine

Dr MARCO MARANDO^a, Dre CAROLINE RAYROUX^a et Pre ANNE BERGERON^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 2169-74 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.804.2169

Le déficit en alpha-1-antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique autosomique récessive rare, due à la présence de mutations du gène *Serpina1*. Le rôle de l'alpha-1-antitrypsine (A1AT) réside dans le maintien de l'homéostasie de la phase aiguë de l'inflammation. Le DAAT se manifeste essentiellement chez les porteurs de l'allèle Z, spécialement à l'état homozygote, par un emphysème et une hépatopathie chronique. Bien que la stratégie diagnostique soit bien définie et le dépistage complètement remboursé, le DAAT est encore largement sous-diagnostiqué. Outre des conseils d'hygiène de vie simples indispensables une fois le diagnostic établi, le traitement spécifique en cas de déficit sévère et d'atteinte pulmonaire repose sur la substitution par A1AT humaine purifiée, qui permet de freiner le développement de l'emphysème pulmonaire.

Alpha-1 antitrypsin deficiency

Alpha-1 antitrypsin deficiency (DAAT) is a rare autosomal recessive genetic disorder caused by mutations in the Serpina1 gene. The role of alpha-1 antitrypsin (A1AT) is to maintain homeostasis in the acute phase of inflammation. DAAT manifests itself primarily in carriers of the Z allele, especially in the homozygous state, as emphysema and chronic liver disease. Although the diagnostic strategy is well defined and screening is fully reimbursed, DAAT is still largely underdiagnosed. In addition to simple lifestyle advice, which is essential once the diagnosis has been made, the specific treatment for severe deficiency and lung involvement is based on substitution with purified human A1AT, which slows the development of pulmonary emphysema.

INTRODUCTION

Le déficit en alpha-1-antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique rare, transmise de façon autosomique récessive, qui expose le patient au risque de développer une atteinte multiorganique, principalement pulmonaire et hépatique. Le diagnostic du DAAT repose sur le dosage de la concentration plasmatique ainsi que sur l'identification des variants génétiques. Les manifestations cliniques sont principalement liées au phénotype Z homozygote (PiZZ; Pi: Protease Inhibitor) du gène *Serpina1*.^{1,2} Dans cet article, nous aborderons les mécanismes physiopathologiques du DAAT, les manifestations cliniques, le processus diagnostique ainsi que les possibilités thérapeutiques.

PHYSIOPATHOLOGIE DU DÉFICIT EN ALPHA-1-ANTITRYPSINE

L'alpha-1-antitrypsine (A1AT) est une glycoprotéine plasmaticque inhibitrice de la protéase à sérine (serpines ou serine protease inhibitors), codée par deux allèles du gène *Serpina1* situés sur le chromosome 14 (14 q31-32.1) et principalement synthétisée par le foie (environ 34 mg/kg/jour). La concentration plasmatique est ainsi de 0,9 à 1,75 mg/ml, avec une demi-vie de 3 à 5 jours. Elle est produite dans une moindre mesure par l'intestin, les pneumocytes, les neutrophiles, la cornée et les macrophages.¹ L'A1AT joue un rôle dans le maintien de l'homéostasie de la phase aiguë de l'inflammation. Elle est notamment le principal inhibiteur de l'élastase neutrophilique, enzyme qui, lorsqu'elle n'est pas inhibée, détruit les structures alvéolaires conduisant à l'emphysème pulmonaire. L'élastase des neutrophiles active aussi d'autres protéases pulmonaires susceptibles de contribuer à la formation de l'emphysème.^{3,4} En l'absence d'infection, le tabagisme joue un rôle important dans le recrutement intra-alvéolaire des polynucléaires neutrophiles (PNN). De plus, les oxydants présents dans la fumée de cigarette peuvent diminuer l'activité antiélastasique de Z-A1AT en oxydant les méthionines de son site actif et en augmentant la polymérisation, ce qui la rend incapable d'exercer son rôle d'inhibiteur et augmente ainsi le risque et la sévérité de l'emphysème chez les patients déficitaires en A1AT.¹ Un autre mécanisme impliqué dans la destruction parenchymateuse est lié au recrutement de PNN dans le poumon résultant de l'accumulation de polymères de Z-A1AT dans les alvéoles et de la réponse inflammatoire non régulée qui provoque la libération de leucotriène B₄ (LTB₄) par les macrophages et le chimiotactisme.⁵

Il existe plus de 600 variants du gène *Serpina1* dont le polymorphisme génétique est reflété par l'hétérogénéité électrophorétique dans un gradient de pH (isoélectrofocalisation ou IEF). La nomenclature des différents variants est basée sur la vitesse de migration en IEF. Le phénotype représente la combinaison des différentes isoformes. La dénomination des variants inclut le profil de migration durant l'IEF (M: vitesse de migration modérée; S: vitesse de migration plus lente ou slower; Z: vitesse de migration plus rapide ou faster), précédé par le mot Pi (Protéase Inhibitor). Le variant le plus fréquent, considéré comme normal, est le variant M, présent chez plus de 91% des sujets caucasiens. Les sujets homozygotes PiMM ont une concentration plasmatique en A1AT de plus de 1 g/l. Les variants S et Z (mutations p.Glu264Val et p.Glu342Lys) sont les plus fréquemment responsables d'un DAAT, dans 7 et 1,4% des cas respectivement.⁶ Les homozygotes PiZZ présentent un déficit sévère (15% de la concentration normale en A1AT, soit aux alentours de 0,2 g/l), tandis que des déficits modérés sont associés aux phénotypes PiSZ (25% de la concentration normale en A1AT, soit aux alentours de 0,3 à 4 g/l), PiSS et même PiMZ. Les phénotypes PiMM, MS, MZ,

^aService de pneumologie, Département de médecine, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
marco.marando@hcuge.ch | caroline.rayroux@hcuge.ch | anne.bergeron@hcuge.ch

SS, SZ et ZZ représentent 99% de l'ensemble des phénotypes.^{6,7} Les phénotypes PiMS, PiMZ, PiSS touchent entre 700 000 personnes en Suisse et 10 millions en France.^{8,9} En revanche, les variants PiSZ et PiZZ touchent environ 7000 Suisses et 450000 Français. Le variant Null ou o, très rare, est déterminé par la présence d'un codon «stop» dans l'ADN codant, avec par conséquent l'absence d'une protéine fonctionnelle. Il entraîne l'absence totale d'alpha-1-antitrypsine.¹⁰ Il est important de noter que bien que le phénotype indique, dans la littérature concernant le DAAT, l'expression clinique d'un génotype, les deux termes génotype et phénotype sont utilisés de manière interchangeable lorsqu'il est fait référence aux variants individuels.

Outre un déficit quantitatif d'A1AT plasmatique, le variant Z ainsi que d'autres variants plus rares, dont M-Malton, provoquent un déficit qualitatif, avec une protéine dysfonctionnelle. Ainsi, le Z-A1AT ne peut acquérir la structure tertiaire par pliage nécessaire à sa sécrétion et se trouve retenu dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER) des hépatocytes, entraînant le DAAT plasmatique. De plus, la conformation anormale de la molécule d'A1AT conduit à son agrégation dans les hépatocytes. Le variant S entraîne aussi une rétention, bien que moins marquée, mais pas d'agrégation.¹¹ Le stress du RER causé par l'accumulation de polymères de la protéine pathologique entraîne l'autophagie, l'activation de la cascade des caspases et donc l'apoptose ainsi que l'activation de NF-kB avec inflammation et prolifération hépatocellulaire.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Atteinte pulmonaire

Bronchopneumopathie chronique obstructive et emphysème pulmonaire

L'emphysème pulmonaire, favorisé par le tabagisme, caractérise le DAAT. Le tabagisme est responsable du jeune âge au diagnostic (autour de 40 ans), comparativement aux patients fumeurs non déficitaires. L'étendue de l'emphysème est

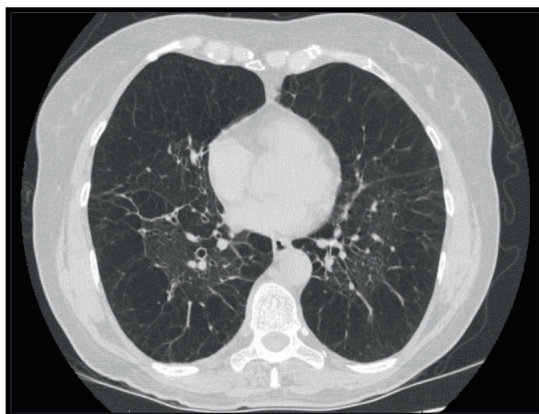
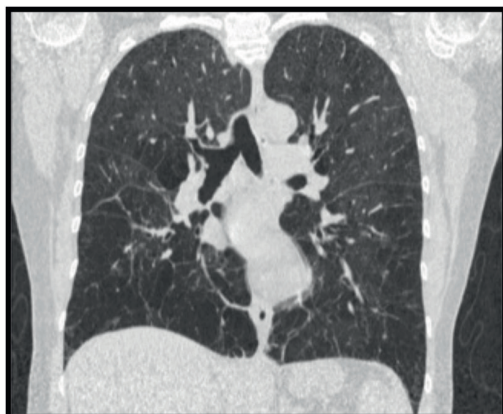
classiquement «disproportionnée» par rapport au tabagisme cumulé du patient. Le tabagisme est aussi associé à la sévérité de l'atteinte respiratoire. L'emphysème est le plus souvent panlobulaire et prédominant aux bases (**figure 1**). Cependant, une étude a montré que, dans ce contexte, l'emphysème peut également être centrolobulaire avec une prédominance aux apex chez 36% des patients.¹² Les épreuves fonctionnelles peuvent mettre en évidence une distension, un piégeage gazeux ainsi qu'un trouble de la diffusion du CO. Un trouble ventilatoire obstructif peut être présent mais n'est pas systématiquement retrouvé, en particulier chez les non-fumeurs.¹³

Le risque de développement d'une BPCO et/ou d'un emphysème est variable en fonction du génotype du DAAT. Les individus avec un génotype PiMS, PiSS ou PiMM sont en général considérés comme présentant un risque similaire à celui de la population générale,¹⁴ même si des cohortes ont montré un risque accru de BPCO avec une susceptibilité accrue à la fumée de cigarette.¹⁵

Les patients PiZZ présentent un déclin des fonctions pulmonaires accéléré par rapport à la population saine et un haut risque de développer un emphysème pulmonaire, en particulier s'ils sont exposés à des pneumotoxiques telle la fumée de cigarette.^{16,17} Pour le génotype Null-Null, le risque d'atteinte respiratoire avec un emphysème est de 100%. Le risque de maladie pulmonaire est plus incertain chez les sujets hétérozygotes. Les sujets de phénotype PiMS n'ont pas de risque supplémentaire de développer une maladie pulmonaire comparativement aux individus PiMM.¹⁸ À l'inverse, une étude comparant des sujets de phénotypes PiMZ à des PiMM ayant une BPCO de stade 2 à 4 selon la classification GOLD a montré un degré d'obstruction bronchique significativement plus sévère chez les patients PiMZ que PiMM exposés à un tabagisme similaire. Les PiMZ fumeurs présentaient également un risque accru de BPCO, risque atténué chez les personnes n'ayant jamais fumé.¹⁵ Une étude plus récente, comparant des PiSZ à des PiMM/MS, a montré que

FIG 1 Emphysème panlobulaire et prédominant aux deux bases

CT-scan thoracique d'une patiente de 50 ans, suivie pour une dyspnée d'effort depuis 2 ans dans le cadre d'une BPCO modérément sévère. Ancien tabagisme à 10 UPA (unité-paquet-année), sevré depuis 2 ans. Les fonctions pulmonaires montrent un trouble ventilatoire obstructif (VEMS (volume expiratoire maximal par seconde)/CV à 0,62, VEMS à 55% de la valeur prédite). L'emphysème panlobulaire prédominant aux bases pulmonaires et disproportionné par rapport au tabagisme. Le dosage de l'alpha-1-antitrypsine (A1AT) montre un déficit sévère à 0,23 g/l. L'analyse génétique a montré un phénotype homozygote PiZZ (phénotype protease inhibitor ZZ). La patiente est désormais traitée par Respreeza hebdomadaire.



les PiSZ n'ayant jamais fumé n'avaient pas de risque accru de développer une BPCO, quel que soit le taux plasmatique d'A1AT. Cependant, les PiSZ fumeurs étaient plus à risque de développer cette pathologie que des sujets contrôles fumeurs. En revanche, l'arrêt du tabagisme semblait atténuer ce risque.¹⁹ Une autre étude n'a pas montré de différence significative en ce qui concerne la fonction respiratoire et l'emphysème entre les individus MZ et SZ, indépendamment du tabagisme, alors que les sujets ZZ avaient une maladie respiratoire plus sévère.²⁰

Asthme

Bien que l'asthme et le DAAT représentent deux processus physiopathologiques distincts, la prévalence de l'asthme est significativement élevée dans la population de patients avec un DAAT (4 à 38%).^{7,21-23} Cette observation pourrait s'expliquer par l'état pro-inflammatoire résultant du déséquilibre de la balance élastase/antiélastase qui caractérise le DAAT.²² En effet, un déclin accéléré de la fonction pulmonaire chez les patients ayant un DAAT et un asthme a été décrit.²⁴

Bronchiectasies

Plusieurs études ont suggéré un lien entre le DAAT et les bronchiectasies, en particulier chez les individus PiZZ.²⁵ Cette association serait due au rôle des neutrophiles et à l'impact de l'élastase sur le mécanisme physiopathologique des bronchiectasies.²⁶ La prévalence du DAAT lors de bronchiectasies varie de 1 à 27% selon les études: les bronchiectasies sont souvent associées à l'emphysème pulmonaire et rarement prédominantes.

Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique est une des manifestations classiques du DAAT et peut se manifester sous différentes formes: hépatite chronique, cirrhose et carcinome hépatocellulaire. Les patients PiZZ sont les plus touchés, avec une prévalence qui s'élève à 15%.^{27,28} Les sujets hétérozygotes MZ ont eux un faible risque de développer une atteinte significative. Ils présentent cependant plus de signes de fibrose hépatique que les sujets non-Z.²⁹ Indépendamment du génotype du patient, le risque d'atteinte hépatique augmente en cas de consommation d'alcool ou chez des patients obèses.¹ L'atteinte hépatique en cas de PiSZ est possible mais souvent associée aux facteurs de risque classiques (tels que la consommation d'alcool et l'obésité).³⁰

DAAT et risque de cancer

Les patients PiZZ ont un risque accru de développer un cancer, soit hépatique (HR: 23,4; IC 95%: 9,9-55,4) soit extrahépatique (HR: 1,3; IC 95%: 1,1-1,5).³¹ Une cohorte espagnole a montré l'association entre le phénotype homozygote PiSS et le risque de cancer du poumon,³² même chez les non-fumeurs, tandis que le simple fait d'être porteur d'un seul allèle pathologique n'augmente pas ce risque.³³ Le mécanisme qui lie le DAAT et la carcinogénèse est incertain mais probablement multifactoriel. Il est possible que l'état pro-inflammatoire du DAAT active la voie du TNF en inhibant l'apoptose. En outre, l'élastase neutrophilique non inhibée active des métalloprotéinases, ce qui pourrait favoriser le processus d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique.³²

Autres atteintes

Chez les personnes PiZZ, une panniculite neutrophilique a été rapportée dans moins de 1% des cas. Elle est caractérisée par des nodules sous-cutanés migratoires.³⁴ Il existe également une association entre les allèles Z et S et les vascularites à ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles). Il est important de noter que le principal inhibiteur de la protéase 3 (PR3) dans le poumon est l'A1AT. Par conséquent, en cas de DAAT, il existe une augmentation de la PR3 non liée et non inhibée, favorisant la formation d'autoanticorps (ou ANCA anti-PR3).³⁵

Une association entre DAAT et le risque de thrombose a aussi été décrite. Une hypothèse est que l'état procoagulant du DAAT soit lié à l'hépatopathie et à l'interférence directe avec les facteurs de la coagulation. Les patients PiZZ ont un risque thromboembolique veineux 2,2 fois plus élevé que la population générale et comparable au risque dû à la mutation G20210A de la thrombine.³⁶

DIAGNOSTIC

Les symptômes respiratoires liés au DAAT sont non spécifiques. Par conséquent, le DAAT est sous-diagnostiqué. Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est de 5 à 7 ans.¹ Pour cette raison, la première étape de la prise en charge réside dans la stratégie de dépistage.

Dans ce domaine, les principales sources concernant le dépistage (couramment utilisées aussi en Suisse) sont les recommandations européennes et américaines de 2003,³⁷ celles de l'US Alpha-1 Foundation,³⁸ les européennes réactualisées en 2017,⁷ ainsi que la revue *New England Journal of Medicine* de 2020.¹ Le **tableau 1** résume les principales recommandations internationales de dépistage. Au cours du temps, ces recommandations ont préconisé de dépister plus largement, non seulement les patients avec une manifestation clinique possiblement liée au DAAT (parmi lesquelles, surtout, l'emphysème pulmonaire sévère et disproportionné et l'hépatopathie d'étiologie indéterminée), mais aussi en cas d'anamnèse familiale de DAAT. En Suisse, le dépistage du DAAT est entièrement remboursé par la caisse maladie, après paiement de la franchise et de la participation aux coûts.

Il existe plusieurs méthodes diagnostiques: le dosage sérique de l'A1AT, le phénotypage, le génotypage et le séquençage du gène *Serpina*.⁷

La première étape consiste à réaliser un dosage de la concentration sérique de l'A1AT. Il existe plusieurs techniques de quantification, dont les principales sont la néphélométrie et l'électrophorèse. En Suisse, la technique par néphélométrie est la plus utilisée et son coût est d'environ 20 CHF. Le dosage sérique représente une mesure quantitative et non qualitative. Le seuil sérique protecteur de l'A1AT est de 0,57 g/l.³⁹ La majorité des sujets MM ont un taux plasmatique > 1,1 g/l. La concentration d'A1AT est variable selon la mutation génétique. Les concentrations plasmatiques des patients hétérozygotes sont souvent normales. Plusieurs facteurs peuvent influencer la concentration sérique. L'inflammation,

TABLEAU 1

Principales recommandations internationales de dépistage du DAAT

ATS: American Thoracic Society; BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive; cANCA: antineutrophil cytoplasmic antibodies/anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles; DAAT: déficit en alpha-1-antitrypsine; ERS: European Respiratory Society; PiZZ: phénotype protease inhibitor ZZ.

ATS-ERS 2003 ³⁷	US alpha-1 Foundation ³⁸	ERS statement 2017 ⁷	Revue NEJM ¹
<ul style="list-style-type: none"> Recommandé pour tout patient avec BPCO, emphysème, asthme avec une réversibilité incomplète aux bronchodilatateurs, les individus d'une fratrie avec un phénotype PiZZ déjà avéré À discuter pour tout patient atteint de bronchiectasies, pour les membres de la famille d'un individu connu pour un phénotype PiZZ 	<ul style="list-style-type: none"> Recommandé pour tout patient avec BPCO ou emphysème, une maladie hépatique chronique d'origine indéterminée, une panniculite nécrosante, une granulomatose avec polyangéite, des bronchiectasies d'origine indéterminée et pour les membres de la famille d'un patient connu pour un génotype pathologique 	<ul style="list-style-type: none"> Recommandé pour les populations à haut risque (BPCO à début précoce, soit < 40 ans, emphysème basal panlobulaire, anamnèse familiale de BPCO ou DAAT, jaunisse, cirrhose, vascularite ou panniculite) 	<ul style="list-style-type: none"> Recommandé pour tout patient avec BPCO, maladie hépatique, asthme non contrôlé, vascularite à cANCA, panniculite, bronchiectasies et pour les parents au premier degré d'un individu atteint d'un DAAT

la grossesse et la contraception orale entraînent des résultats faussement négatifs, tandis que les maladies caractérisées par une perte de protéines (hépatopathies, entéropathies, syndrome néphrotique) entraînent des dosages faussement bas.⁴⁰ Il est donc important de souligner l'importance de réaliser un dosage concomitant de la CRP et de l'A1AT, et de réaliser le dosage de l'A1AT à distance d'un syndrome inflammatoire.

Si la concentration plasmatique d'A1AT est basse, les recommandations européennes préconisent de compléter par un génotypage/séquencage ou un phénotypage.⁷ Le phénotypage consiste en la détection qualitative de différents phénotypes d'A1AT dans le sérum par IEF des protéines, en comparant le plasma du patient, étalé sur une plaque de gel d'agarose et fixé avec un anticorps anti-A1AT, avec des échantillons contrôles et immunofixés avec des phénotypes mutés connus. Il s'agit donc d'une méthode non spécifique à un allèle, qualitative, opérateur-dépendante et avec un risque de faux négatifs en cas de mutations rares. De fait, cette technique est peu employée en Suisse romande. Le génotypage consiste à identifier les mutations les plus importantes et les plus fréquentes du gène *Serpina1* par PCR. La séquence recherchée doit évidemment être connue. Il faut donc disposer d'amorces (primers) spécifiques. Le séquençage du gène *Serpina1* permet d'identifier sa séquence complète. Il est indiqué lors de résultats discordants entre dosage sérique, phénotypage et/ou génotypage, de doute clinique avec suspicion de variants rares et de dépistage de porteurs hétérozygotes sains qui présentent une anamnèse familiale suggestive et un dosage plasmatique d'A1AT normal.

L'analyse génétique (génotypage et séquençage du gène) est effectuée par le laboratoire de génétique médicale et nécessite le consentement du patient. Une fois le diagnostic posé, un conseil génétique aux membres de la famille peut être proposé. La possibilité de tester des personnes saines permet d'estimer leur niveau de risque de développer une maladie liée au DAAT et de les informer sur la nécessité de suivre des règles d'hygiène de vie, comme l'éviction de la fumée de cigarette.

TRAITEMENT

Le traitement d'un DAAT repose avant tout sur des mesures non spécifiques d'hygiène de vie. Le traitement spécifique,

qui consiste à l'heure actuelle en une substitution en A1AT, se discute en fonction du phénotype du patient.

Les conseils d'hygiène de vie reposent sur l'analyse des facteurs de risque pulmonaires et hépatiques précédemment décrits: arrêt du tabagisme et de la consommation d'alcool, contrôle du poids pour les PiZZ, MZ et SZ. Un suivi régulier pneumologique et hépatologique est nécessaire, au moins sur une base annuelle chez les patients sans atteinte d'organe, avec a minima un bilan biologique complet et des épreuves fonctionnelles respiratoires.⁴¹

Une fois la maladie respiratoire installée, sa prise en charge ne diffère pas de celle des BPCO non déficitaires dues au tabac: bronchodilatateurs en cas d'obstruction symptomatique, réhabilitation, vaccination, réduction de volume pulmonaire dans certains cas et transplantation pulmonaire discutée en dernier ressort.⁴²

L'indication à un traitement substitutif par l'alpha-1-antitrypsine plasmatique humaine repose essentiellement sur l'essai randomisé RAPID, en double aveugle et contre placebo.⁴³ Les résultats de cette étude suggèrent que la substitution en A1AT permettrait de freiner la destruction du parenchyme pulmonaire chez des patients ayant un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) entre 35 et 65% de la valeur prédite, évaluée sur l'évolution de la densité pulmonaire scanographique sur une période de 2 ans. L'extension de cette étude (RAPID-OLE)⁴⁴ à 4 ans montre le maintien du bénéfice, en particulier pour les patients supplémentés précocement. Cependant, aucune étude randomisée n'a démontré d'efficacité sur la diminution du VEMS, le taux d'exacerbations de la BPCO, la dyspnée ou la qualité de vie.

Le traitement consiste en une perfusion intraveineuse d'alpha-1-antitrypsine plasmatique humaine purifiée qui permet de restaurer les taux sériques d'A1AT. Le traitement habituel est de 60 mg/kg par semaine. Ni le dosage de l'A1AT chez les patients supplémentés ni l'augmentation de la posologie en cas d'effet insuffisant ne sont recommandés.^{45,46}

Les deux molécules à disposition en Suisse sont Prolastin et Respreeza. Le **tableau 2** présente les recommandations des principales sociétés savantes. Les critères exigés par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) sont plus larges que ceux des principales sociétés savantes: présence d'un génotype PiZZ, PiSZ, PiZo ou Pioo, présence d'un emphysème documenté

TABLEAU 2 Administration d'alpha-1-antitrypsine purifiée

Le tableau résume les principales recommandations concernant l'administration d'alpha-1 antitrypsine purifiée chez les patients ayant un DAAT.
 ATS: American Thoracic Society; DAAT: déficit en alpha-1-antitrypsine; ERS: European Respiratory Society; Pi*SZ: phénotype Protease Inhibitor SZ; Pi*MZ: phénotype Protease Inhibitor MZ; VEMS: volume expiratoire maximal par seconde.

ATS-ERS 2003 ³⁷	US alpha-1 Foundation ³⁸	ERS statement 2017 ⁷	OFSP ⁴⁸
Oui: chez les individus symptomatiques avec un VEMS entre 35 et 65% de la valeur prédite	Oui: chez les individus symptomatiques avec un VEMS < 65% de la valeur prédite; néanmoins, le traitement peut être évalué au cas par cas hors de cette valeur de référence	Oui: chez les individus symptomatiques (absence de valeur de référence du VEMS)	Traitement indiqué en présence de tous les critères suivants: phénotype/génotype SZ, ZZ, Z0 ou 00; emphysème pulmonaire; deux valeurs de VEMS entre 30 et 65% en l'absence d'exacerbations; arrêt du tabac depuis au moins 6 mois; déclin du VEMS d'au moins 50 ml/an
Non: chez les individus Pi*MZ et les fumeurs actifs	Non: chez les individus Pi*MZ et les fumeurs actifs; les individus atteints d'emphysème/ bronchectasies en l'absence d'un trouble ventilatoire obstructif	Non: chez les individus Pi*MZ, Pi*SZ et les fumeurs actifs	

avec deux valeurs de VEMS se situant entre 30 et 65% de la valeur prédite au cours d'une période sans exacerbation, avec sevrage tabagique depuis au moins 6 mois et détérioration du VEMS supérieure ou égale à 50 ml par an.

La substitution en A1AT purifiée n'est pas indiquée en cas d'atteinte hépatique isolée. De nouveaux traitements sont à l'étude et, tout récemment, une étude de phase 2 chez les patients PiZZ a montré que le fazirsiran, un traitement basé sur la technologie de l'interférence ARN, réduisait les concentrations sériques et hépatiques de Z-A1AT et améliorait le taux des enzymes hépatiques.⁴⁷

CONCLUSION

Le déficit en A1AT est une maladie génétique rare dont les principales atteintes cliniques sont l'emphysème pulmonaire et l'hépatopathie chronique. La sévérité de l'atteinte dépend du variant génétique et le phénotype homozygote ZZ représente la forme sévère la plus fréquente du déficit en A1AT. Le diagnostic repose sur un dosage sérique ainsi qu'un génotype/phénotypage et/ou un séquençage du gène *Serpina1*.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le déficit en alpha-1-antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique rare autosomique récessive caractérisée par un emphysème de survenue précoce favorisé par le tabagisme et/ou une hépatopathie chronique
- Le diagnostic du DAAT repose sur plusieurs méthodes: un dosage de la concentration sérique de l'A1AT (avec le dosage simultané de la CRP) doit être réalisé en première intention. En cas de résultat pathologique ou de suspicion clinique, il conviendra de réaliser un génotypage, un séquençage du gène *Serpina1* ou un phénotypage
- Un traitement spécifique par A1AT plasmatisée humaine intraveineuse est indiqué en cas de BPCO et d'emphysème, dans le cadre d'un déficit sévère en A1AT. En Suisse, ce traitement peut être prescrit seulement par des centres de pneumologie de catégorie A ISFM (Institut suisse pour la formation médicale postgraduée et continue)

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

2 **Mornex JF. Alpha 1-antitrypsin deficiency. Rev Mal Respir. 2022 Oct;39(8):698-707.

3 Venembre P, Boutten A, Seta N, et al. Secretion of alpha 1-antitrypsin by alveolar epithelial cells. FEBS Lett. 1994 Jun;346(2-3):171-4.

4 Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2000 Jul;343(4):269-80.

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

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

7 **Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2017

Nov;50(5):1700610.

8 Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M, et al. Serum levels and genotype distribution of alpha-1-antitrypsin in the general population. Thorax. 2012;67(8):669-74.

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

10 Fregonese L, Stolk J, Frants RR, Veldhuisen B. Alpha-1 antitrypsin Null mutations and severity of emphysema. Respir Med. 2008 Jun;102(6):876-84.

11 Cazzola M, Stolz D, Rogliani P, Matera MG. alpha-1-Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders. Eur Respir Rev. 2020 Feb;29(155):190073.

12 Parr DC, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha-1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. Am J Respir Crit Care Med. 2004 Dec 1;170(11):1172-8.

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

14 al Ashry HS, Strange C. COPD in individuals with the piMZ alpha-1 antitrypsin genotype. Eur Respir Rev. 2017 Oct;26(146):170068.

15 Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in alpha-1-Antitrypsin Deficiency PiMZ Heterozygotes. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Feb;189(4):419-27.

16 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.

17 Schramm GR, Mostafavi B, Piitulainen E, Wollmer P, Tanash HA. Lung Function and Health Status in Individuals with Severe Alpha-1-Antitrypsin Deficiency at the Age of 42. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Dec 23;16:3477-85.

18 Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (En ligne). In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®. 2006. (Consulté le 19 octobre 2022). Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1519/

19 Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, et al. Clarifying the risk of lung disease in sz alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jul;202(1):73-82.

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

21 Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, et al. The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. Eur Respir J. 2020 Dec 10;56(6):2001441.

22 Pini L, Paoletti G, Heffler E, Tantucci C, Puggioni F. Asthma and Alpha1-Antitrypsin Research Group. Alpha1-antitrypsin deficiency and asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2021 Feb 1;21(1):46-51.

23 *Aiello M, Frizzelli A, Pisi R, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency is significantly associated with atopy in asthmatic patients. J Asthma. 2022;59(1):23-30.

24 Eden E, Mitchell D, Mehlman B, et al. Atopy, Asthma, and Emphysema in Patients with Severe-1-Antitrypsin Deficiency. Am J Respir Crit Care Med.

- 1997;156:68-74.
- 25 Carreto L, Morrison M, Donovan J, et al. Utility of routine screening for alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with bronchiectasis. *Thorax*. 2020 Jul;75(7):592-3.
- 26 Gramegna A, Amati F, Terranova L, et al. Neutrophil elastase in bronchiectasis. *Respir Res*. 2017 Dec 19;18(1):211.
- 27 Dawwas MF, Davies SE, Griffiths WJH, Lomas DA, Alexander GJ. Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Mar;187(5):502-8.
- 28 Perlmutter DH. Autophagic disposal of the aggregation-prone protein that causes liver inflammation and carcinogenesis in α -1-antitrypsin deficiency. *Cell Death Differ*. 2009 Jan;16(1):39-45.
- 29 Schneider CV, Hamesch K, Gross A, et al. Liver Phenotypes of European Adults Heterozygous or Homozygous for Pi*Z Variant of AAT (Pi*MZ vs Pi*ZZ genotype) and Noncarriers. *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):534-48.e11.
- 30 Ruiz M, Lacaille F, Berthiller J, et al. Liver disease related to alpha1-antitrypsin deficiency in French children: The DEFI-ALPHA cohort. *Liver Int*. 2019 Jun;39:1136-46.
- 31 Hiller AM, Ekström M, Piitulainen E, et al. Cancer risk in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2022 Mar 31;2103200. Article in press.
- 32 Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency and lung cancer risk: a case-control study in never-smokers. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1279-84.
- 33 *Tubío-Pérez RA, Torres-Durán M, García-Rodríguez ME, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency and risk of lung cancer in never-smokers: a multicentre case-control study. *BMC Cancer*. 2022 Jan 19;22(1):81.
- 34 Valverde R, Rosales B, Ortiz-de Frutos FJ, Rodríguez-Peralto JL, Ortiz-Romero PL. Alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Dermatol Clin*. 2008 Oct;26(4):447-51.
- 35 Barnett VT, Sekosan M, Khurshid A. Wegener's granulomatosis and α -1-antitrypsin-deficiency emphysema: proteinase-related diseases. *Chest*. 1999 Jul;116(1):253-5.
- 36 Riis J, Nordestgaard BG, Afzal S. α 1-Antitrypsin Z allele and risk of venous thromboembolism in the general population. *J Thromb Haemost*. 2022 Jan;20(1):115-25.
- 37 *American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 1;168(7):818-900.
- 38 Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016 Jun;3(3):668-82.
- 39 Balderacchi AM, Barzon V, Ottaviani S, et al. Comparison of different algorithms in laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Clin Chem Lab Med*. 2021 Mar;59(8):1384-91.
- 40 Franciosi AN, Carroll TP, McElvaney NG. Pitfalls and caveats in α -1-antitrypsin deficiency testing: a guide for clinicians. *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):1059-67.
- 41 Balbi B, Benini F, Corda L, et al. An Italian expert consensus on the management of alpha1-antitrypsin deficiency: a comprehensive set of algorithms. *Panminerva Med*. 2022 Jun;64(2):215-27.
- 42 **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2022 report. 2022. (Consulté le 19 octobre 2022). Disponible sur : <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
- 43 *Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul;386(9991):360-8.
- 44 *McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):51-60.
- 45 *Campos MA, Geraghty P, Holt G, et al. The biological effects of double-dose alpha-1 antitrypsin augmentation therapy. A pilot clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Aug;200(3):318-26.
- 46 *Sorrells S, Camprubi S, Griffin R, Chen J, Ayguasanosa J. SPARTA clinical trial design: exploring the efficacy and safety of two dose regimens of alpha1-proteinase inhibitor augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2015 Apr;109(4):490-9.
- 47 *Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, et al. Fazirsiran for Liver Disease Associated with alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. 2022 Aug;387(6):514-24.
- 48 Office fédéral de la santé publique. Bulletin 37 du 11 septembre 2017. 2017. (Consulté le 6 septembre 2022). Disponible sur : www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/cc/Kampagnen/Bulletin/2017/BU_37_17.pdf.download.pdf/BU_37_17_FR.pdf

* à lire

** à lire absolument