



DÉFICIT EN ALPHA-1-ANTITRYPSINE

5.10.2022

À l'échelle mondiale, le déficit en alpha-1-antitrypsine est l'une des maladies héréditaires les plus fréquentes chez l'adulte. La forme sévère est présente en Europe de l'Ouest avec une fréquence variable, touchant environ 1 personne sur 1 500 à 1 sur 3 000. Cependant, la plupart des cas restent sous-diagnostiqués et passent inaperçus. C'est la principale cause héréditaire de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Plus de 66 millions de personnes en Europe sont atteintes de BPCO, dont environ 2 millions de cas sont liés à un déficit en alpha-1-antitrypsine.



Physiopathologie

L'alpha-1-antitrypsine est une protéine de phase aiguë appartenant à la superfamille des inhibiteurs de sérine protéases (SERPIN).

Il s'agit du principal composant de la fraction des alpha-1-globulines lors de l'électrophorèse des protéines sériques. Une diminution marquée de cette fraction constitue dès lors un indice important d'un déficit sous-jacent.

L'alpha-1-antitrypsine est **principalement synthétisée** dans le foie et agit comme un inhibiteur de protéases. Elle inhibe une large gamme de protéases, dont l'élastase libérée par les granulocytes neutrophiles et les macrophages lors d'une réaction inflammatoire. Une inhibition insuffisante de l'élastase entraîne une dégradation accrue de l'élastine, avec des lésions des parois alvéolaires, pouvant finalement **conduire à un emphysème pulmonaire**. Ce sont principalement des patients relativement jeunes (< 45 ans) qui se présentent avec des symptômes tels que dyspnée, toux et sifflements respiratoires.

Certaines mutations entraînent toutefois **des atteintes hépatiques chroniques pouvant évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire**. Celles-ci résultent du fait que l'alpha-1-antitrypsine non fonctionnelle polymérise spontanément et s'accumule dans les hépatocytes, entraînant une lyse cellulaire.

Très rarement, un déficit peut entraîner des manifestations cutanées telles que la panniculite et la vascularite.

Dépistage

Tests

- Concentration d'alpha-1-antitrypsine < 1,14 g/L. Un génotypage doit être réalisé pour confirmation.
- patients présentant un emphysème, une BPCO ou des bronchectasies sans cause évidente
- patients présentant un asthme d'apparition à l'âge adulte
- patients présentant des maladies hépatiques (chroniques) inexpliquées, avec une cirrhose inattendue
- panniculite ou vascularite inexpliquée
- diminution de la fraction alpha-1 à l'électrophorèse des protéines. En cas de valeur <2,9 %, la détermination de l'alpha-1-antitrypsine est recommandée
- parents du premier degré d'un patient index

Prélèvement

Une électrophorèse des protéines et un dosage de l'alpha-1-antitrypsine sont réalisés sur **sérum**.
Pour le génotypage, un prélèvement sanguin dans **un tube EDTA** est nécessaire.



Traitement

Bien qu'il n'existe actuellement pas de traitement curatif, des thérapies sont disponibles pour ralentir les lésions organiques, telles que la supplémentation intraveineuse en alpha-1-antitrypsine (Pulmolast/Prolastin/Respreeza).

D'autres traitements concernent principalement la prise en charge des symptômes (médicaments inhalés, antibiotiques, oxygénothérapie, dapsone, ...), des adaptations du mode de vie (arrêt du tabac et de l'alcool, activité physique) ainsi que la vaccination (contre la grippe, les pneumocoques).

“

**Déficit en alpha-1-antitrypsine :
une maladie héréditaire importante
à l'échelle mondiale, encore trop
souvent non (ou tardivement)
diagnostiquée.**

Siegfried Jonckheere
Pharmacien biologiste clinique

”

Génétique & conséquences cliniques

Le déficit en alpha-1-antitrypsine est une maladie héréditaire autosomique récessive causée par des mutations du gène de l'alpha-1-antitrypsine (gène SERPINA1). Une centaine de mutations ont été décrites, dont certaines peuvent provoquer la maladie. La plupart des mutations sont toutefois associées à une concentration et une activité normales de l'alpha-1-antitrypsine.

Aperçu des variants

Les variants sont désignés en fonction de leur mobilité électrophorétique : M (medium), S (slow), Z (very slow) et Null (variant nul). Les variants M sont présents dans la population normale et n'entraînent pas de déficit.

Les variants S, Z et Null, en revanche, sont associés à un déficit et, à des concentrations <0,80 g/L, à des manifestations cliniques sévères. Les mutations les plus fréquentes sont les variants Z et S. Les patients présentant un génotype ZZ homozygote ou SZ hétérozygote peuvent présenter des concentrations sériques d'alpha-1-antitrypsine fortement diminuées.

Le génotype ZZ peut entraîner des atteintes pulmonaires et hépatiques. Environ 50 % des enfants porteurs de ce génotype présentent déjà une élévation asymptomatique des transaminases à l'âge de 6 mois. La moitié de ce groupe évolue ensuite vers une cirrhose hépatique.

Impact du tabagisme et de la consommation d'alcool

Le risque d'emphysème dépend en partie de la durée et de l'intensité du tabagisme. En effet, le tabagisme diminue l'activité de l'alpha-1-antitrypsine d'un facteur 1000. Les fumeurs porteurs de ces mutations développent donc souvent des symptômes sévères avant l'âge de 40 ans, tandis que chez les non-fumeurs, ceux-ci apparaissent généralement beaucoup plus tard.

Les porteurs d'un allèle anormal (Z) et d'un allèle normal (M) présentent un risque légèrement accru de développer un emphysème pulmonaire à un âge plus jeune s'ils fument. Ils ont également un risque plus élevé de lésions hépatiques liées à la consommation d'alcool.

Le tableau ci-dessous présente les différents génotypes et leurs conséquences cliniques possibles.

Génotype	Conséquences cliniques
ZZ	- Risque accru de BPCO/emphysème chez les non-fumeurs - Risque encore plus élevé de BPCO chez les fumeurs - Concentration sérique d'alpha-1-antitrypsine fortement diminuée - Risque accru de troubles hépatiques
SZ	- Normalement, pas de risque accru d'emphysème ni de troubles hépatiques - Risque accru de développement de BPCO chez les fumeurs
Z/Null	- Risque fortement accru de BPCO (emphysème) - Faible risque de troubles hépatiques - Production d'alpha-1-antitrypsine fortement diminuée
Null/Null	- Risque fortement accru de BPCO (emphysème) - Pas de risque accru de troubles hépatiques - Absence d'alpha-1-antitrypsine détectable dans le sérum
MZ (porteurs)	- Risque légèrement accru de diminution de la fonction pulmonaire chez les fumeurs - Pas de risque accru chez les non-fumeurs
MM	- Aucun symptôme - Concentration sérique normale d'alpha-1-antitrypsine

Références

- Van gen naar ziekte; α 1- anti trypsinedeficiëntie, P.S. Hiemstra,
- Ned Tijdschr vr Geneesk 2003 19 april; 147 (16)
- <https://www.thinkalpha1.com/en/alpha-1-genetic>
- <https://www.alpha-1nederland.nl/over-alpha-1/alpha-1-diagnosticeren/>
- Alfa-1 anti trypsinedeficiëntie: ontoereikende literatuurgegevens,
- De Specialist 13-04-2022
- NHG, Alpha-1-anti trypsinedeficiëntie: informatie voor de huisarts (2018)
- Activity of the Alpha-1 Anti trypsin Deficiency Registry in Belgium,
- Jacques Hutsebaut en co, COPD, 12(S1) : 10 – 14 , 2015
- Heterozygotie voor α 1-anti trypsinedeficiëntie als cofactor bij de
- ontwikkeling van een chronische leveraandoening, K.F.Kok,
- Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:2057-61
- Clinical manifestati ons, diagnosis, and natural history of alpha-
- 11anti trypsin defi ciency, James K Stoller, Up to Date 2022