

HUG: Hôpital cantonal de Genève
Alpha 1-antitrypsine et son déficit
Dr R. Messe

mardi 25 mai 2021

L'alpha-1-antitrypsine (AAT) est une protéine produite dans le foie, qui a un rôle dans la phase aiguë de l'inflammation. C'est la principale protéine inhibitrice des protéases, notamment de l'élastase des neutrophiles. L'absence d'AAT entraîne une destruction du parenchyme pulmonaire.

Les allèles s'expriment de manière co-dominante, c'est-à-dire que si un chromosome est touché, la maladie est présente, mais plus légère que s'ils sont tous deux affectés.

Le déficit en AAT doit à diverses mutations. On note Pi, pour *protease inhibitor*, plus une lettre selon la mobilité à l'électrophorèse: M pour medium (normal), S (plus lente), Z (plus rapide), en facteur de gravité croissante.

Il existe aussi des mutations avec absence de production d'AAT, mais celles-ci sont plus rares.

Epidémiologie

En Suisse, il y a environ 1000 personnes PiZZ, et 160 000 PiMZ.

Dans le monde, seuls 5-10% des patients mutés sont diagnostiqués, avec un retard diagnostic de 5 à 8 ans en moyenne. L'âge moyen de diagnostic est de 43 ans.

Cet allèle Z apparaît il y a 2000 ans chez les Vikings, puis se propage lors de l'invasion des terres. Ce succès suggère un avantage phylogénétique, comme une fertilité améliorée ou une résistance aux maladies infectieuses.

Conséquences

Le déficit prédispose à de nombreuses maladies respiratoires: bronchite chronique et BPCO, bronchectasies, mais aussi l'asthme d'apparition tardive et l'emphysème.

Il a également d'autres conséquences, avec des atteintes hépatiques (Hépatite, ictère de stase néonatal, cirrhose, cancer hépatocellulaire), mais aussi panniculite cutanée et vascularite comme la granulomatose avec polyangéite.

Diagnostic

La quantification est le premier examen à faire. Différentes techniques sont utilisées, il n'y a donc pas de seuil précis pour le diagnostic. La norme est entre 1 et 2.54 g/l. En dessous de 1.1g/l, on peut continuer à investiguer.

Faux négatifs:

- Inflammation: dosage de la CRP permet d'adapter les résultats de la quantification.
- Grossesse et contraception orale.

Faux positifs: toute maladie qui provoque une fuite des protéines, comme les entéropathies et les maladies hépatiques chroniques.

Phénotypage: reflète l'activité de transcription de l'AAT.

Une électrophorèse et immunofixation permet de décrire l'isomère circulant dans le sérum.

Génotypage: Permet de connaître l'allèle touché, il faut connaître la mutation spécifique pour la mettre en évidence. Cela ne correspond pas forcément à la forme circulante.

Une personne transplantée avec un foie sain pourrait avoir un phénotype circulant normal, mais un génotype muté...

Séquençage: permet de connaître la conformation de l'AAT et du coup sa fonctionnalité. Utile pour les cas complexes.

Recommandations de dépistage

Avec les années, les recommandations de dépistages se font plus éparées, avec finalement en 2017, un dépistage pour tout cas de BPCO et d'asthme d'apparition tardif.

Les recommandations GOLD de 2021 ont également été modifiées dans ce sens.

Suivi

Le VEMS est un mauvais marqueur pour le suivi car sa variation dans le déficit en AAT est inférieure à la variation habituelle entre deux tests.

La DLCO semble être meilleure mais il n'y a pas d'études appuyant son utilisation.

Le scanner thoracique présente des données de densité (voxels) qui ont une bonne corrélation avec les biomarqueurs, il présente un intérêt bien qu'il ne soit pas standardisé.

Traitement spécifique

La supplémentation en AAT est un produit sanguin, avec un dosage de 60mg/kg/7j par perfusion hospitalière.

Initialement, l'on traite en fonction du VEMS, puis on ne la propose qu'aux symptomatiques.

Elle n'est pas recommandée pour les fumeurs.

Le suivi est clinique, sans dosage de l'AAT.

Une [étude](#) montre un ralentissement de la perte de densité du poumon suite à la supplémentation. Cela représente un avantage à l'intervention précoce. Il semblerait que cela augmente aussi la survie.

Critères de l'OFSP

Tous les phénotypes qui ont deux allèles touchés, présence d'emphysème, VEMS entre 30 et 70, non-fumeur, accord du médecin conseil....

Intérêt d'augmenter les doses?

à 60mg/kg/semaine, on augmente l'AAT mais on ne la normalise pas.

Lorsqu'on double la dose, on observe une diminution de l'inflammation qui est notable au niveau sanguin et à la bronchoscopie.

On attend l'étude SPARTA, qui est randomisée, contrôlée, et multicentrique, sur 340 patients. Elle utilise le CT thoracique pour le suivi, et prend des patients jusqu'en 2025.

Autres traitements

- Réduction du volume pulmonaire: chirurgical ou endoscopique.
Moins d'effets bénéfiques et plus d'effets secondaires chez les patients avec une AAT mutée..(vs BPCO sans mutation)
- Transplantation: représente 5% des transplantés, pas de différence dans la survie.

Conclusions

- L'AAT participe à la phase aiguë d'inflammation: toujours doser aussi la CRP.
- Diversité de déficits en AAT et diversité de maladies, dont la BPCO.
- Toujours rechercher le déficit dans une BPCO
- sous diagnostiquée...



Compte-rendu de la Dre Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch