



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ÉDITORIAL

Des recommandations françaises pour le déficit en alpha1-antitrypsine ; enfin !



Alpha1-antitrypsin deficiency: French guidelines... at last !

KEYWORDS

Alpha-1 antitrypsine ;
Déficit en alpha-1 antitrypsine ;
Traitement substitutif ;
Emphysème ;
Maladie hépatique

Le déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT), maladie autosomique récessive rare (10 000 cas en France, similaire à la mucoviscidose) est due à la présence à l'état homozygote du variant Z du gène *SERPINA1*. Elle associe une diminution importante de la concentration sérique de l'alpha1-antitrypsine (AAT ; <0,5 g/l, $n > 1,1$ g/l), un emphysème pulmonaire et une fibrose hépatique. Des recommandations pour le dépistage, le diagnostic et la prise en charge de l'atteinte pulmonaire du DAAT ont été élaborées par la Société de pneumologie de langue française.

Une définition claire distinguant la maladie génétique de la présence de variants augmentant le risque de maladies

La présence à l'état homozygote du variant Z définit la maladie DAAT par opposition à la présence du variant Z à l'état hétérozygote augmentant la susceptibilité à certaines maladies. Le génome des humains code 20 000 gènes et comporte plus de 410 millions de variants, chaque humain se distinguant des autres par 4 millions de ces variants [1]. La BPCO est une maladie polygénique [2] favorisée par la présence

de variants de nombreux gènes dont le principal est *SERPINA1* qui code l'AAT et en comporte plus de 600 [3] parmi lesquels les plus importants sont Z et M_{Malton} [4]. La présence de Z, le plus souvent à l'état hétérozygote (MZ ou SZ), augmente le risque de BPCO, emphysème, cirrhose hépatique, cancer du foie, granulomatose avec polyangéite entre autres [5,6]. La notion de seuil protecteur doit être abandonnée car elle n'est pas fondée [7].

Ce sont les premières recommandations françaises

Par leur simplicité et leur précision, leur nombre volontairement réduit à 20, au plus près des données disponibles de la littérature, elles se distinguent des propositions internationales précédentes (revue in [8]), auxquelles elles se substituent, ainsi que de diverses propositions nationales qui ont souvent repris les précédentes. Elles sont complémentaires de celles publiées récemment par l'Association française pour l'étude du foie [9], avec lesquelles elles constituent un ensemble cohérent pour guider la prise en charge du DAAT quel que soit l'âge et l'organe atteint.

Des recommandations pratiques

Par exemple, en l'absence de fondement scientifique pour écarter une ou l'autre profession à risque respiratoire (conseil important pour les jeunes déficitaires), la recommandation insiste plutôt sur les conditions d'exercice professionnel. Comme il est attendu pour un tel exercice,

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2022.06.003>

0761-8425/© 2022 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

les associations de malades ont joué un rôle important dans l'élaboration et la rédaction de plusieurs d'entre elles.

Le sous-diagnostic du DAAT est établi

Le croisement entre la séquence génétique et les données de santé de près de 500 000 britanniques d'ascendance européenne, montre que seulement 6 % des homozygotes ZZ sont identifiés comme porteurs d'un DAAT au Royaume Uni. Par ailleurs, aux USA, le délai diagnostique du DAAT décrit depuis longtemps [10] est associé à des symptômes plus importants [11].

Une proposition ambitieuse de dépistage du DAAT

L'objectif du dépistage du DAAT n'est pas d'instaurer un traitement substitutif chez certains déficitaires mais s'intègre dans une médecine personnalisée, en identifiant les homozygotes ZZ et hétérozygotes MZ et SZ afin qu'ils soient correctement informés de leurs risques, qu'ils adoptent une hygiène de vie permettant de diminuer ces risques et qu'ils informent à leur tour leur parentèle. La recommandation de dépister un DAAT chez les patients atteints de BPCO est ambitieuse et pose des problèmes pratiques de mise en œuvre, mais son coût est modique alors que le risque relatif de BPCO est de 20 chez les homozygotes ZZ et de 2 à 3 chez les hétérozygotes [5, 12], et qu'il s'agit du principal variant génique associé à la BPCO et à sa sévérité [12]. L'Association française pour l'étude du foie recommande de rechercher un DAAT pour les maladies chroniques du foie pour les mêmes raisons [9].

Une stratégie diagnostique claire

La stratégie diagnostique intègre les spécificités françaises de la nomenclature des examens biologiques, la réglementation en matière d'examen génétique [13] et l'efficacité. Ainsi le premier examen est un dosage sérique ; en cas de diminution de la concentration, le génotype est approché par isoélectrofocalisation ou PCR. L'étape importante est la réalisation d'un séquençage en cas de discordance entre les examens (Tableau 1). Le kit Alphaspot® permet à partir du sang capillaire de réaliser tous ces examens [14].

Des conseils d'hygiène de vie simples et fondés

Ils découlent de l'analyse des risques (Tableau 2) et reposent sur l'arrêt du tabagisme et de la consommation d'alcool ainsi que du contrôle du poids, pour les homozygotes ZZ mais aussi les hétérozygotes MZ et SZ. Par ailleurs il leur est recommandé d'évaluer leur état respiratoire et leur état hépatique. Ces conseils sont pertinents pour leur parentèle qu'il leur revient d'informer.

Tableau 1 Exemples de résultats d'examens diagnostiques. L'interprétation nécessite le dosage et l'isoélectrofocalisation (IEF) ou la PCR. En cas de discordance (en rouge), le séquençage de *SERPINA1* permet d'établir le génotype correct.

IEF	PCR	g/l	Génotype
PiM	non S, non Z	> 1	MM
PiM	non S, non Z	0,66-1,00	<i>M_{Malton}</i>
PiM	non S, non Z	< 0,66	MQO
PiMZ	Z	0,66-1,00	MZ
PiMZ	Z	< 0,5	<i>M_{Malton}Z</i>
PiZ	Z	< 0,5	ZZ
PiZ	Z	< 0,2	ZQO

Tableau 2 Résumé du risque de maladie selon le génotype et les principaux facteurs de risque. *M_{Malton}* confère le même risque que Z.

	Risque pulmonaire		Risque hépatique	
	Non fumeur	Fumeur	Non buveur et non obèse	Buveur ou obèse
MM	de base	+	de base	+
MZ/SZ	de base	++	de base	++
ZZ	++	+++	++	+++

Une indication simple du traitement substitutif par l'alpha1-antitrypsine plasmatisée humaine

L'indication d'un traitement substitutif est précise, limitée et cohérente avec les données de la principale étude randomisée montrant son efficacité sur l'évolution de la densité pulmonaire : *homozygotes ZZ âgés de moins de 70 ans, présentant un emphysème et un VEMS compris entre 35 % et 70 % de la valeur théorique, ne fumant pas ou plus*. En raison du coût et des contraintes du traitement substitutif, il est nécessaire que ses indications soient validées en réunion de concertation pluridisciplinaire, permettant aussi de discuter d'autres situations.

Des mécanismes aux traitements

Depuis la description initiale du DAAT il y a 60 ans (récemment réévaluée [15]), ses mécanismes moléculaires ont été progressivement élucidés. Par exemple, la normalité de la transcription du variant Z [16], contrairement à l'absence de transcrite des exceptionnels variants Null [17], a guidé vers un phénomène post-transcriptionnel : une anomalie du repliement moléculaire aggravée par une polymérisation intra-hépatocytaire [18]. Ces découvertes ouvrent des perspectives thérapeutiques pour un avenir peut être proche, facilitation du trafic intracellulaire de molécules mal repliées, inhibition de la transcription [19] par exemple, qui justifient de dépister les personnes à risque de maladie hépatique.

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des cinq dernières années, JFM a perçu des honoraires ou reçu des financements pour consultance, rémunération comme orateur, invitation à des réunions médico-scientifiques, soutien financier à la cohorte nationale ou à des projets de recherche de LFB, CSL Behring, Grifols. JFM est membre du conseil scientifique de l'ADAAT et coresponsable de la CONEDAT. Au cours des cinq dernières années, MB a bénéficié d'un financement par le LFB et tout récemment par CSL Behring pour la prise en charge des frais d'hospitalité (frais de déplacement et d'hébergement) lors de la participation à des Congrès nationaux et internationaux et à des réunions médico-scientifiques. MB est membre du Conseil scientifique de la Conedat. Au cours des cinq dernières années, AC a perçu des honoraires ou reçu des financements pour consultance, rémunération comme orateur, invitation à des réunions médico-scientifiques de LFB, CSL Behring, Takeda. AC est membre du conseil scientifique de l'ADAAT et de la CONEDAT. Au cours des cinq dernières années, VC a perçu des honoraires de la part de CSL Behring pour participation à un jury de financement scientifique, en dehors du sujet de l'article. Au cours des cinq dernières années, HM a perçu des honoraires ou reçu des financements pour consultance, rémunération comme orateur, invitation à des réunions médico-scientifiques, soutien financier à la cohorte nationale ou à des projets de recherche de LFB, CSL Behring, Grifols novartis, Boehringer, nuveira, Chiesi, Roche. HM est membre du conseil scientifique de l'ADAAT et coresponsable de la CONEDAT.

Références

- [1] Taliun D, Harris DN, Kessler MD, et al. Sequencing of 53,831 diverse genomes from the NHLBI TOPMed Program. *Nature* 2021;590:290–9.
- [2] Silverman EK. Genetics of COPD. *Annu Rev Physiol* 2020;82:413–31.
- [3] Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature* 2020;581:434–43.
- [4] Seixas S, Marques PI. Known mutations at the cause of Alpha-1 Antitrypsin deficiency an updated overview of SERPINA1 variation spectrum. *Appl Clin Genet* 2021;14:173–94.
- [5] Fromme M, Schneider CV, Pereira V, et al. Hepatobiliary phenotypes of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Gut* 2021.
- [6] Fawcett KA, Song K, Qian G, et al. Pleiotropic associations of heterozygosity for the SERPINA1 Z allele in the UK Biobank. *ERJ Open Res* 2021:7.
- [7] Franciosi AN, Fraughen D, Carroll TP, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: clarifying the role of the putative protective threshold. *Eur Respir J* 2021:410.
- [8] Attaway A, Majumdar U, Sandhaus RA, et al. An analysis of the degree of concordance among international guidelines regarding alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:2098–101.
- [9] <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>.
- [10] Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, et al. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest* 2005;128:1989–94.
- [11] Tejwani V, Nowacki AS, Fye E, et al. The impact of delayed diagnosis of Alpha-1 Antitrypsin deficiency: the association between diagnostic delay and worsened clinical status. *Respir Care* 2019;64:915–22.
- [12] Ortega VE, Li X, O'Neal WK, et al. The effects of rare SERPINA1 variants on lung function and emphysema in SPIROMICS. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:540–54.
- [13] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles_de_bonne_pratique_en_genetique_constitutionnelle_a_des_fins_medicales.pdf.
- [14] Chapuis Cellier C, Narjoz C, Zerimech F, et al. Dépistage du déficit en alpha1-antitrypsine sur sang capillaire recueilli sur papier-filtre: bilan des 20 premiers mois. *Rev Mal Respir* 2020;37:633–43.
- [15] Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. 1963. *COPD* 2013; 10 Suppl 1: 3-8.
- [16] Mornex JF, Chytil-Weir A, Martinet Y, et al. Expression of the alpha-1-antitrypsin gene in mononuclear phagocytes of normal and alpha-1-antitrypsin-deficient individuals. *J Clin Invest* 1986;77:1932–61.
- [17] Garver Jr RI, Mornex JF, Nukiwa T, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency and emphysema caused by homozygous inheritance of non-expressing alpha 1-antitrypsin genes. *N Engl J Med* 1986;314:762–6.
- [18] Lomas DA, Evans DL, Finch JT, et al. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 1992;357:605–7.
- [19] Remih K, Amzou S, Strnad P. Alpha1-antitrypsin deficiency: New therapies on the horizon. *Curr Opin Pharmacol* 2021;59:149–56.

J.-F. Mornex^{a,*}, M. Balduyck^b, A. Cuvelier^c, V. Cottin^a, H. Mal^d

^a Université de Lyon, université Lyon 1, INRAE, EPHE, UMR754, IVP, F-69007 ; Lyon, France ; Centre de référence coordonnateur des maladies pulmonaires rares; Hospices civils de Lyon, service de pneumologie, hôpital Louis Pradel, 69500 Bron, France

^b CHU de Lille, centre de biologie pathologie, laboratoire de biochimie et biologie moléculaire HMNO ; faculté de pharmacie et EA 7364 RADEME, université de Lille, service de biochimie et biologie moléculaire, Lille, France

^c Service de pneumologie, oncologie thoracique et soins intensifs respiratoires, CHU de Rouen, Rouen ; Groupe de recherche sur le handicap ventilatoire et neurologique (GRHVN), université Normandie Rouen, Rouen, France

^d Service de pneumologie B, hôpital Bichat - Claude-Bernard, AP-HP Nord- Université Paris Cité ; Inserm U1152, Paris, France

* Auteur correspondant. UM754, université Lyon 1, 50, avenue Tony Garnier, 69007 Lyon, France.

Adresse e-mail : mornex@univ-lyon1.fr (J.-F. Mornex)

Disponible sur Internet le 2 juillet 2022