

## Déficit en alpha-1-antitrypsine et emphysème pulmonaire

P. Hutter, CONSILIA Sion

En Europe, environ une personne sur 2500 souffre d'obstructions pulmonaires chroniques qui résultent d'anomalies du gène de l' $\alpha$ 1-antitrypsine ( $\alpha$ 1-AT), lesquelles se transmettent de façon autosomale. Ces anomalies ont pour conséquence une réduction du taux sérique d' $\alpha$ 1-AT, une anti-protéase synthétisée principalement par les hépatocytes, et qui est sécrétée dans le plasma. Cette protéine exerce, dans le tractus respiratoire inférieur, une fonction majeure de défense contre les ravages de plusieurs protéases, principalement de l'élastase sécrétée par les neutrophiles, dont l'activité est particulièrement destructrice. Ainsi la perte de cet écran protecteur des parois alvéolaires entraîne des emphysèmes pulmonaires chroniques, et s'accompagne fréquemment d'une cirrhose du foie chez les nouveaux-nés.

### PREVALENCE DES 2 PRINCIPALES MUTATIONS

Les deux gènes (d'origine maternelle et paternelle) de l' $\alpha$ 1-AT, situés sur le chromosome 14, sont exprimés de manière co-dominante, ce qui définit le taux sérique d' $\alpha$ 1-AT. Environ 93% des allèles présents dans les populations européennes sont considérés comme « normaux », et classés de type M. Les mutations constitutionnelles les plus fréquentes du gène de l' $\alpha$ 1-AT provoquant une déficience de la protéine, sont les mutations de type S et Z. La mutation E264V (remplacement d'un acide glutamique par une valine) caractérise l'allèle de type S, et se rencontre chez 1 personne sur 25 en Europe du nord. Cette mutation provoque une perturbation du métabolisme de l' $\alpha$ 1-AT, bien que la fonction de la protéine soit conservée. Dans cette situation, les hépatocytes dégradent davantage d'inhibiteur nouvellement synthétisé, et cette diminution de la quantité d'inhibiteur se traduit par un déficit en  $\alpha$ 1-AT. Cependant, même lorsque la mutation est présente à l'état homozygote, le risque d'emphysème pulmonaire n'est que modestement accru.

chute à environ 13% du taux plasmatique mesuré chez les sujets présentant le génotype normal (M/M), diminuant fortement l'inhibition de l'élastase, laquelle confère un risque d'emphysème nettement accru. Parmi les porteurs de ce génotype, la progression d'un emphysème est par ailleurs considérablement accélérée chez les fumeurs, dont l'espérance de vie est ainsi fortement réduite (voir Figure). Les porteurs hétérozygotes de génotype S/Z présentent un risque d'emphysème intermédiaire. Le développement de cirrhose du foie est associé à une tendance à l'agrégation de la protéine synthétisée par les allèles Z, entraînant sa concentration anormale dans les hépatocytes.

### TRAITEMENT

Une perfusion hebdomadaire d' $\alpha$ 1-AT i.v., peut être proposée aux porteurs d'un génotype délétère.

### INDICATION DES ANALYSES GENETIQUES

Une demande de génotypage d' $\alpha$ 1-AT est justifiée lors de diagnostic d'emphysème, de problèmes respiratoires obstructifs chroniques, dans certaines hépatopathies en pédiatrie, ou encore en cas de syndrome néphrotique non-inflammatoire, associés à un taux d' $\alpha$ 1-AT sérique anormalement abaissé (< 0.5 g/L, valeur de référence : 1,34-2.5 g/L; pour les patients de plus de 60 ans : 1.15-2.0 g/L).

### METHODE

À partir d'ADN génomique, 2 amplifications par PCR en temps réel permettent de détecter les mutations de type S et Z.

### MATERIEL

3 mL de sang EDTA.

### DELAI

3-5 jours

### TARIF

Selon « liste de analyses » du DFI : CHF 350.-

### REFERENCES

- [1] N.W. Tietz. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. 3rd Edition. W.B. Saunders Company, 1995.
- [2] R.L. Nussbaum et al. *Genetics in Medicine*. 6<sup>th</sup> Edition. W.B. Saunders Company, 2001.

### PERSONNE DE CONTACT

Le Dr Pierre HUTTER, FAMH, biologiste-Chef de l'unité de génétique se tient à votre entière disposition pour toute information ou question. Tél. : 027 603 4850  
e-mail : pierre.hutter@consilia-sa.ch

### DEMANDE D'ANALYSE ET TRANSPORT

CONSILIA Laboratoires et Conseils Médicaux SA

Tél. 0848 603 603

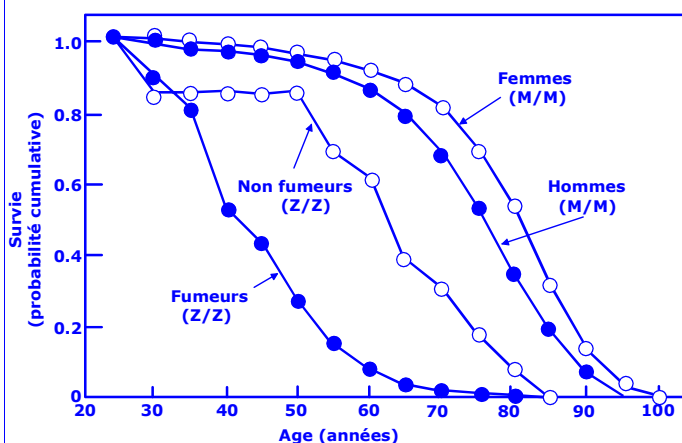


Figure 1 : Effet du tabagisme sur la survie de patients avec un déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine (Z/Z).

Il en va tout autrement de l'altération E342K (remplacement d'un acide glutamique par une lysine), présente chez environ 3% des individus d'origine européenne. Cette mutation correspond vraisemblablement à une mutation ancestrale, et caractérise l'allèle de type Z. Chez les patients homozygotes pour cette mutation (génotype Z/Z), la concentration en  $\alpha$ 1-AT