

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°:44

LE DEFICIT EN ALPHA 1 ANTITRYPSINE :
DU DIAGNOSTIC AUX NOUVELLES THERAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Salima EL OUALI

Née le 20 Juillet 1988

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Déficit en alpha 1 antitrypsine – Emphysème – SERPINA 1 –
Mutant ZZ – Diagnostic.

JURY

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

RAPPORTEUR

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr. A. LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا

إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم"

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	--

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie



Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbès
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





À ceux qui ont toujours cru en moi

À ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse à

ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A ma très chère mère FATNA OUARDGHI

*Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour,
son soutien, ses prières, tous les sacrifices consentis et ses précieux
conseils, pour toute son assistance*

et sa présence dans ma vie.

*Tu représentes pour moi la bonté par excellence,
la tendresse et l'exemple même du dévouement.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour
que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Chère mère, reçoit à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression
de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*Puisse ALLAH, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé,
longue vie et bonheur.*

A mon très cher père Abdeslam EL OUALI

*Mon père, qui peut être fier et trouver ici
le résultat de longues années de sacrifices
et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.*

Tu es pour moi l'exemple que j'admire.

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourraient
exprimer ce que tu représentes dans ma vie, Puisse ALLAH faire en
sorte que ce travail porte son fruit.*

*Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien
permanent venu de toi.*

*Que ALLAH te protège et t'accorde santé, longue
vie et bonheur.*

A mon cher frère SI Mohamed EL OUALI

*Mon adorable grand frère, tu as toujours
su m'écouter et me comprendre. Tu représentes
pour moi la bonté par excellence et le modèle à suivre.
ta présence a toujours donné vie à notre famille. Merci pour ton
affection et ton amour.*

Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

*Je te dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour vos
conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le
meilleur de moi-même. je t'aime*

A mon cher mari Younes ZIRARI

*Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond
attachement et ma reconnaissance pour l'amour,
la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.
Tu représentes pour moi le meilleur ami, le bon confident, l'homme
tendre, joyeux et compréhensif avec qui je compte partager toute une
vie.*

*C'est grâce à ton aide et à ta patience avec moi
que ce travail a pu voir le jour...*

*Que ALLAH tout puissant puisse nous accorder
un meilleur avenir. Je t'adore*

À toute ma famille :

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments
les plus sincères.*

*Puisse ALLAH vous garder en bonne santé et vous prêter une
longue vie pleine de bonheur, santé et de prospérité.*

À ma belle famille :

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments
les plus sincères.*



Remerciements

À notre Maître et Président de Thèse

Mr Gaouzi Ahmed :

Professeur de Pédiatrie

*Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury.
Votre amabilité et votre modestie m'ont vraiment marqué lorsque vous
m'avez accueilli dans votre bureau. Veuillez trouver en ces quelques
mots l'expression de mes vifs remerciements et mon respect.*

A notre Maître et rapporteur de thèse

Mme Saida TELLAL :

Professeur de biochimie

*Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail
et d'apporter votre contribution à ce jury.*

*Je tiens à vous remercier pour l'enseignement dispensé
au cours de ces années et pour vos conseils avisés.*

*Vous m'avez guidé en me conseillant et en consacrant
une partie de votre temps précieux, malgré les responsabilités
et les charges de vos fonctions.*

*Votre sourire, votre sympathie, votre modestie et vos qualités
professionnelles ne peuvent que susciter l'estime et le respect
de tous. Veuillez trouver ici, Madame le Professeur,
l'assurance*

de mon admiration et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge de thèse

Mr. Abdelkader LAATIRIS

Professeur de pharmacie Galénique

Vos cours de pharmacie galénique m'ont marqué au cours de mon cursus. Vous m'avez fait aimer la galénique par l'enthousiasme et la rigueur avec lesquels vous avez présenté chacune de vos séances.

Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail, je vous en remercie infiniment.

A notre Maître et Juge de thèse

Mr. Yassine Sekhsokh:

Professeur de microbiologie

*Vos séances de cours ont été un vrai plaisir par la clarté et
l'enthousiasme qui y régnaient.*

*Vous me faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi
le jury de ce modeste travail, je vous en remercie.
qualités d'enseignant et votre compétence*

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

4PBA	: 4-phenylbutyric acid
A1AT	: Alpha 1 antitrypsine
ADN	: acide désoxyribonucléique
ALAT	: alanine aminotransférase
ANPGM	: Association nationale des praticiens en génétique moléculaire
ATS	: American Thoracic Society
EDTA	: Éthylène Diamine Tétra-Acétique
ELISA	: enzyme-linked immunosorbent assay
EOR	: endoplasmic reticulum overload response
ERAD	: endoplasmic reticulum-associated degradation
ERS	: European Respiratory Society
Glu	: glutamine
HAT	: histone acétyltransférase
HDAC	: histones désacétylases
HTP	: hypertension portale
IEF :	isoélectrofocalisation
IEF	: isoelectrofocalisation
IL6	: interleukine 6
KDa	: kilo dalton

LBA : lavage broncho-alvéolaire

LPS : lipopolysaccharide

LTB4 : leucotriene B4

Lys : lysine

NE : polynucléaire neutrophile

NIH : National Institutes of Health

PAE : pouvoir anti élastasique

PCR : polymérase Chain Reaction

Pi : protéase inhibitor

TNF α : tumor *necrosis factor alpha*

Val : valine

VEGF : vascular endothelial growth factor

VEMS : volume expiratoire maximal seconde

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Complexe A1AT-élastase	8
Figure 2 : A1AT et protéostasie des cellules pulmonaires	11
Figure 3 : Illustration du trafic de la protéine sauvage A1AT et du mutant Z à travers la voie de sécrétion.	13
Figure 4 : Voie de polymérisation/agrégation.....	14
Figure 5 : Fréquence des gènes PiS (A) et PiZ (B) en Europe.	19
Figure 6 : Profils phénotypiques de l'alpha-1-antitrypsine (A1AT).	39

LISTE DES TABLEAUX :

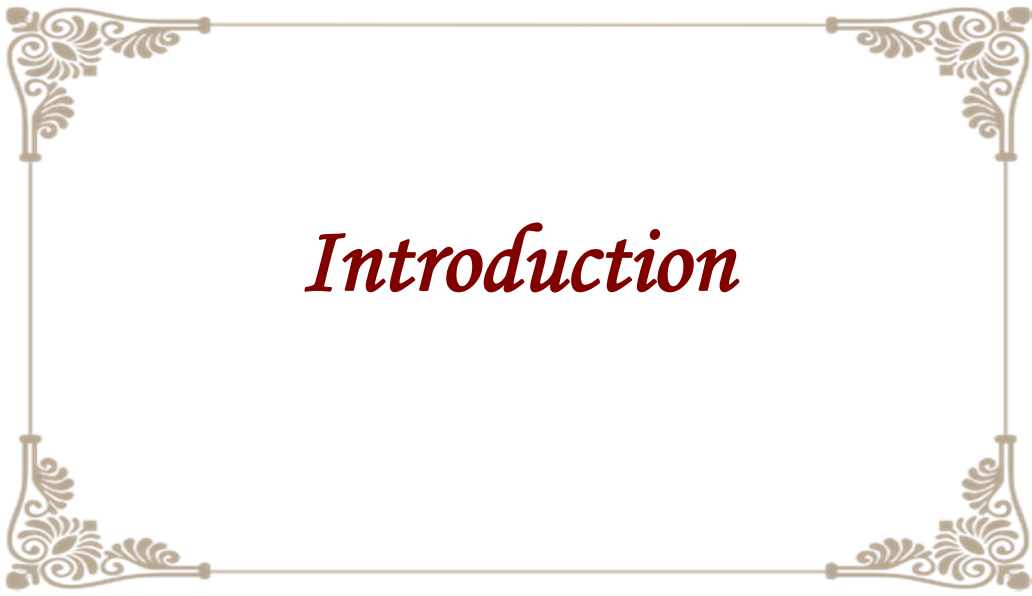
Tableau I : Estimation de la fréquence des allèles déficitaires PiS et PiZ dans 21	
Tableau II : Indications du dosage de l'alpha-1- antitrypsine chez les patients adultes selon les recommandations de l'ATS/ERS	34
Tableau III : Concentrations plasmatiques attendues d'A1AT en fonction du phénotype.....	42

SOMMAIRE

I INTRODUCTION	2
II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE L'ALPHA 1 ANTITRYPSINE	6
II.1 Physiologie	6
II.1.1 Forme sauvage	6
II.1.1.1 Lieu de synthèse	6
II.1.1.2 Mécanisme d'action	6
II.1.1.3 Rôle physiologique	9
II.1.2 Formes mutantes	12
II.1.2.1 Description de la Mutation Z	12
II.2 Caractéristiques structuraux	15
II.3 Gènes SERPINA1 et variabilités génétiques	16
III. LE DEFICIT EN ALPHA 1 ANTITRYPSINE :	18
III.1 Historique	18
III.1.1 Découverte du déficit en A1AT	18
III.1.2 Épidémiologie.....	18
III.1.3 Distribution mondiale	20
III.2. Physiopathologie.....	22
III.3 Etiologies	24
III.4 Facteurs de risque :	25

III.5 Manifestations cliniques du déficit en A1AT :	27
III.6 Complications du déficit en A1AT :	27
III.6.1 L'atteinte hépatique :	27
III.6.1.1 Chez l'enfant :	27
III.6.1.2 Chez l'adulte :	29
III.6.2 L'atteinte pulmonaire.....	30
III.6.3 L'atteinte rénale.....	30
III.6.4 La panniculite :	31
IV. DIAGNOSTIC DU DEFICIT :	34
IV .1 Principales indications du dosage :	34
IV.2 Stratégie d'analyse.....	35
IV.2.1 Dosage pondéral de l'A1AT :	35
IV.2.2 Pouvoir antiélastasique :	36
IV.3.3 Phénotypage de l'A1AT	37
IV.3.4 Génotypage.....	40
IV.3.4.1 Conditions préalables à l'analyse génotypique	40
IV.3.4.2 Méthodes d'analyse.....	40
IV.3 Interprétation des résultats et discussion :	43
IV.3.1 Dosage pondéral.....	43
IV.3.2 Pouvoir antiélastasique :	43
IV.3.3 Phénotypage de l'A1AT :	44

IV.3.4 Génotypage	44
IV.4 Algorithme de dépistage :.....	45
V. TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE	48
V.1 Traitement substitutifs	48
V.2 La transplantation pulmonaire	49
VI. NOUVELLES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :.....	52
VI.1 Thérapie génique.....	52
VI.2 Correction des anomalies hépatiques.....	53
VI.3 Les régulateurs de la protéostasie.....	54
VI.4 Les inhibiteurs des histones désacétylases.....	54
VI.5 Les stratégies de modification ou élimination de la protéine	55
VI.5.1 Les protéines « chaperon » :.....	55
VI.5.2 Le blocage de la polymérisation :.....	55
VI.5.2 La stimulation de l'autophagie :.....	55
VII. CONSEILS ET PREVENTION :.....	57
CONCLUSION	58
RESUMES	60
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64



Introduction

I INTRODUCTION

Le déficit en alpha 1 antitrypsine (A1AT) est un désordre héréditaire commun caractérisé par une réduction de la concentration plasmatique en A1AT, l'emphysème pulmonaire et les maladies du foie.

L'A1AT est une molécule de 52 kDa synthétisée essentiellement par les hépatocytes. C'est le principal inhibiteur de protéases du plasma humain, avec des concentrations circulantes normales de 0,9 à 2 g/L [1]. Malgré la diffusion de l'A1AT dans tous les organes du corps, sa fonction principale s'exerce dans le parenchyme pulmonaire, où elle sert à protéger le tissu alvéolaire fragile de la destruction par l'élastase des polynucléaires neutrophiles (NE), une protéase très puissante capable de détruire les protéines structurales majeures des alvéoles. Les mutations au niveau du gène SERPINA1, qui code l'A1AT, sont à l'origine d'anomalies de synthèse et de sécrétion d'A1AT. Les mutations ponctuelles PiS : Glu 264 Val (GAA → GTA) et PiZ : Glu 342 Lys (GAG → AAG) sont les plus communément rencontrées.

L'allèle PiS code pour une protéine sécrétée en plus faible quantité que la normale (50 à 70% de la valeur normale du taux circulant d'A1AT chez les homozygotes PiSS), mais qui inhibe correctement l'élastase. L'allèle PiZ code pour une protéine très faiblement sécrétée (10 à 15% de la valeur normale du taux circulant d'A1AT chez les homozygotes PiZZ) et qui présente une activité inhibitrice réduite de la protéase.

D'autres mutations plus rares (mutations ponctuelles, délétions, insertions) ont également été décrites [2]. Lorsque le gène muté est hérité à partir des deux parents, et que la concentration d'A1AT plasmatique est inférieure à 0,8 g/L, la quantité d'A1AT présente pour diffuser à travers les poumons est insuffisante

pour effectuer son rôle protecteur : cette baisse drastique de la concentration est à l'origine de la destruction progressive du parenchyme pulmonaire et de l'apparition d'emphysème pulmonaire entre 35 et 50 ans [3].

Chez un petit nombre d'individus atteints, l'A1AT mutée s'accumule dans les hépatocytes et est alors à l'origine d'hépatite et de cirrhose chez l'enfant et l'adulte. Très rarement, d'autres manifestations cliniques associées au déficit en A1AT ont été rapportées telle que la panniculite récidivante [4].

Ce travail a pour objectifs de :

- Faire la lumière sur cette pathologie rarement diagnostiquée, en rapportant des données récentes.
- Présenter les étiologies et les complications associées au déficit chez l'adulte ainsi que chez l'enfant.
- Discuter l'intérêt du dosage de l'alpha1 antitrypsine
- Discuter l'intérêt du diagnostic et l'option thérapeutique dans ce déficit.



Rappels

II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE L'A1AT

II.1 Physiologie

II.1.1 Forme sauvage

II.1.1.1 Lieu de synthèse

L'A1AT est un membre de la superfamille des SERPIN et représente l'inhibiteur des sérines protéases le plus abondant dans la circulation sanguine [5,6].

Cette glycoprotéine de 52 kDa est principalement produite et sécrétée par le foie et plus particulièrement par les hépatocytes. D'autres cellules telles que les monocytes, macrophages alvéolaires, neutrophiles, cellules bronchiques et pneumocytes de type II peuvent également produire de l'A1AT mais à un taux moindre [7-10]. Le foie adulte sécrète plus d'un gramme d'A1AT par jour dans la circulation sanguine [11,12].

II.1.1.2 Mécanisme d'action

Au cours des phases aiguës d'infections par les pathogènes, allergènes ou polluants, le taux d'A1AT circulant peut augmenter de plus de quatre fois. L'A1AT se fixe de façon covalente à ses cibles, c'est-à-dire les protéases. À partir du plasma, 80 % d' A1AT diffuse de façon passive dans les tissus interstitiels ainsi que dans les fluides biologiques incluant en particulier les fluides alvéolaires où elle agit comme inhibiteur général des sérine-protéases, incluant l'élastase produite par les neutrophiles, la cathepsine G ou encore la protéinase 3 [12].

L'A1AT constitue un substrat pour ces enzymes et agit à la manière d'un « piège à souris », c'est-à-dire que l'A1AT se fixe de façon irréversible à ces enzymes représentant ainsi un substrat « suicide » [13] (**Fig. 1**). Ces protéases sont alors inactivées. D'un point de vue structural, l'A1AT fixe les protéases au niveau de son site actif également appelé *Reactive CenteLoop* (RCL) qui est localisé dans un tournant flexible composé d'une quinzaine d'acides aminés. La première étape du processus d'inhibition est l'interaction du RCL avec le site actif de la protéase (**Fig. 1**).

La protéase reconnaît alors l'A1AT comme un substrat et établit un lien covalent avec le site actif de l'inhibiteur qui initie le clivage de celui-ci [13]. Cette réaction induit une modification dramatique de la conformation d' A1AT. Le RCL clivé s'insère rapidement dans le feuillet β A pour y former un brin additionnel. La protéase, qui reste liée au RCL, est alors inactivée car incapable de se libérer du complexe formé avec l'A1AT [13] (**Fig. 1**).

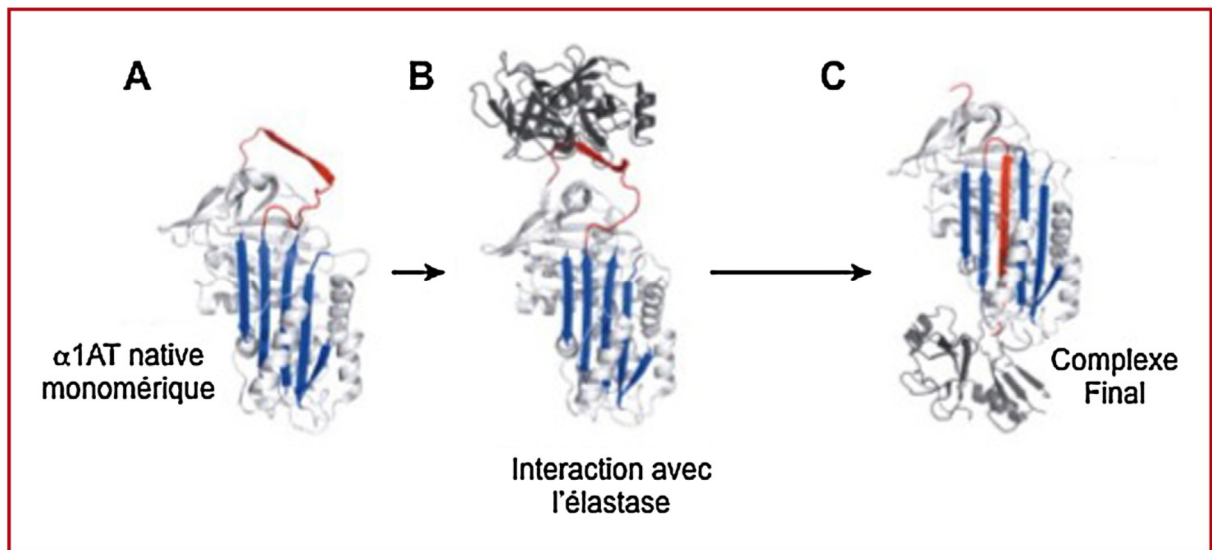


Figure 1 : Complexe A1AT-élastase [28]

Ces structures illustrent comment la protéine A1AT native (A) est capable d'interagir avec sa cible, c'est-à-dire la protéase (en gris ; B). Tout d'abord, l'A1AT interagit avec sa cible de façon transitoire avant de former un complexe suicide irréversible (C). Le feuillet βA est représenté en bleu et la boucle de réaction, appelée également RCL, est représentée en rouge.

II.1.1.3 Rôle physiologique

L'A1AT est le principal inhibiteur de protéases du plasma humain. Elle contribue ainsi à plus de 90 % à la protection du parenchyme pulmonaire contre les agressions protéolytiques. Elle est également impliquée dans la régulation de la réponse inflammatoire.

A ce titre, l'A1AT est une protéine positive de la phase aiguë de la réaction inflammatoire. Son activité anti-inflammatoire s'exerce par son activité inhibitrice de l'élastase et de la protéinase 3 leucocytaire mais également par une activité de régulation de l'expression des cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'interleukine 6 (IL6), l'interleukine 8 (IL8) et le tumor necrosis alpha (TNF α) [9,10]. Enfin elle interviendrait aussi dans d'autres processus : contrôle de l'apoptose [11], inhibition de l'angiogenèse et de la croissance tumorale.

Au niveau des poumons, l'activité de l'A1AT est indispensable à l'homéostasie protéique des cellules pulmonaires, en particulier grâce à son rôle d'inhibiteur des protéases qui dégradent l'élastine, une composante-clé de la matrice extracellulaire alvéolaire, responsable des propriétés élastiques des poumons [13, 14,15]. Néanmoins, de récents travaux indiquent que l'A1AT protège également l'homéostasie protéique des poumons via sa capacité d'inhibiteur de l'apoptose et des voies inflammatoires, et ceci indépendamment de son activité antiprotéasique [16]. Par exemple, un traitement à partir d'A1AT actif ou bien d'A1AT sans activité antiprotéase réduit l'inflammation des poumons en réponse au lipopolysaccharide (LPS) dans des souris déficitaires en élastase [17]. De plus, une supplémentation en A1AT humaine

inhibe l'apoptose des cellules alvéolaires ainsi que le stress oxydatif induit par l'inhibition du récepteur du vascular endothelial growth factor (VEGF) [18].

L'A1AT réduit l'expression de la leucotriène B4, puissant chémo-attractant pour les neutrophiles, de certaines cytokines comme les interleukines (IL)-8, IL-6, IL-32 et réprime la prolifération bactérienne au cours d'infections [19—21]. L'A1AT inhibe les caspases 3 et 1, ce qui protège les cellules endothéliales et épithéliales des poumons de la mort par apoptose [22]. De par ce rôle, il a été montré que l'A1AT bloquait la réplication du virus de l'immunodéficience humaine dans des lymphocytes infectés en inhibant l'apoptose des lymphocytes induits par le virus [23,24] et prévenait également le rejet de greffes d'îlots dans un modèle murin [25].

En conclusion, la production hépatique d'A1AT est essentielle pour maintenir l'homéostasie des cellules alvéolaires et, par conséquent, l'intégrité de l'organe pulmonaire [26,27] **(Fig. 2)**.

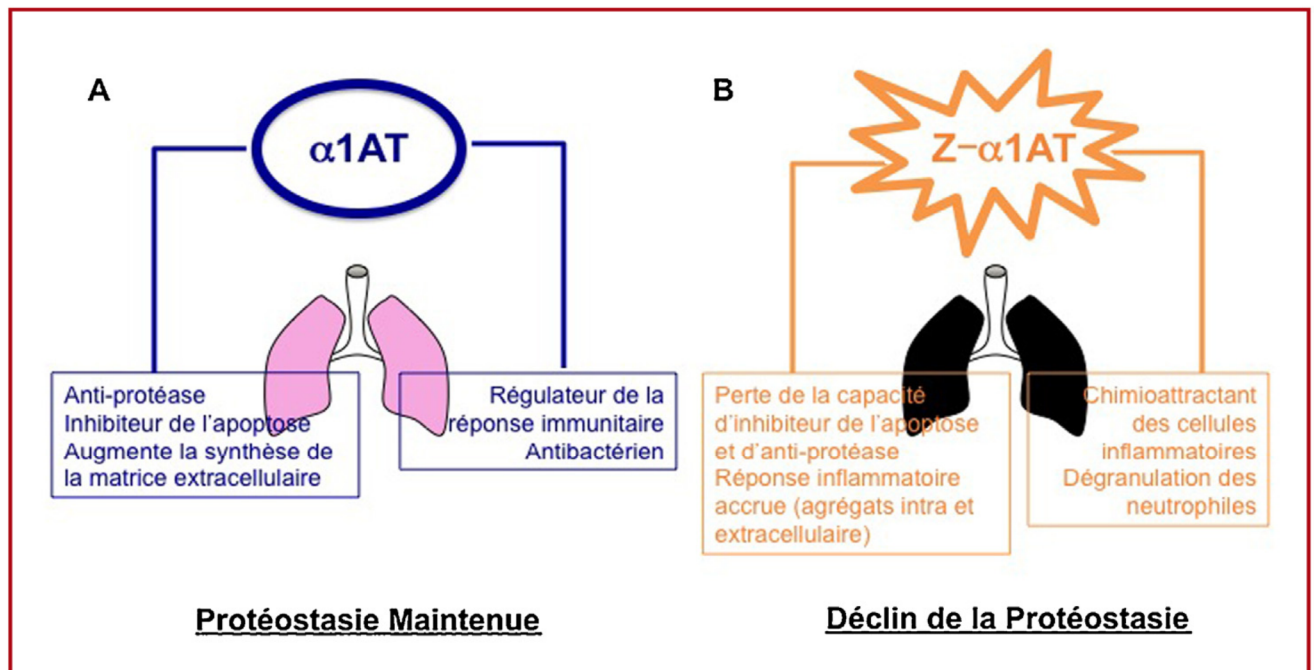


Figure 2 : A1AT et protéostasie des cellules pulmonaires [26]

A : L'alpha-1antitrypsine (A1AT) sauvage (représenté en bleu foncé) est correctement replié et sécrété par les cellules hépatiques ainsi que par certaines cellules pulmonaires. Elle protège alors les poumons grâce à ses différentes propriétés décrites dans les carrés bleus.

B : A l'inverse (figure de droite), lors du déficit en A1AT induit par le mutant Z, la protéostasie pulmonaire est altérée via un mécanisme cellulaire non autonome. L'environnement protecteur normalement garanti par la forme sauvage de l'A1AT n'est plus assuré du fait de l'absence de sécrétion de la protéine et son mutant qui offre un environnement pro-inflammatoire.

II.1.2 Formes mutantes

Plus de 100 mutations d'A1AT ont été décrites et sont à l'origine du déficit de l'A1AT, les formes les plus communes sont les mutants appelés **Z** et **S** [28, 29,30].

Ces variantes résultent de mutations ponctuelles induisant un changement d'un acide glutamique en lysine à la position 342 pour le mutant Z (GAG → AAG) et d'un acide glutamique en valine à la position 264 pour le mutant S (GAA → GTA).

Leurs noms proviennent de leur migration particulièrement lente sur gel d'électrophorèse par focalisation isoélectrique en comparaison à la forme sauvage. Cette dernière présente une migration moyenne, alors que le mutant S migre plus lentement et enfin le mutant Z migre encore plus lentement. Parmi ces deux mutants, le mutant Z est responsable de la forme la plus sévère de la maladie en induisant une profonde altération de l'homéostasie cellulaire des cellules du foie et des cellules alvéolaires [30]

II.1.2.1 Description de la Mutation Z

Comme la majorité des protéines sécrétées, l'A1AT est traduite puis glycosylée et repliée dans le réticulum endoplasmique avant d'être adressée à l'appareil de Golgi puis d'être sécrétée dans le milieu extracellulaire. Le trafic de l'A1AT à travers la voie de sécrétion peut être suivi par sa migration électrophorétique. Cette variation est due au changement de glycosylation que la molécule acquiert dans le réticulum endoplasmique (N-glycosylation) puis dans l'appareil de Golgi conduisant à des espèces plus lourdes (**Fig. 3**).

Enfin, l'A1AT est une protéine sécrétée, sa présence étant détectée dans le milieu extracellulaire par les techniques classiques de biochimie comme le western blot ou ELISA (**Fig. 3**).

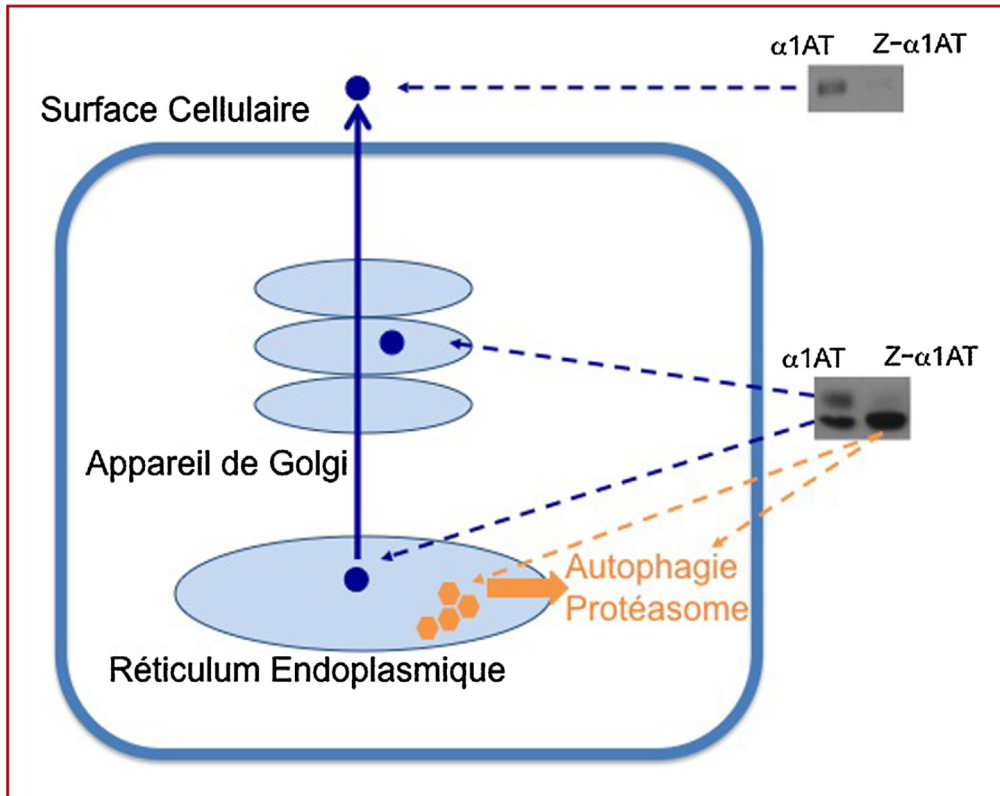


Figure 3 : Illustration du trafic de la protéine sauvage A1AT et du mutant Z à travers la voie de sécrétion [30]

L'A1AT sauvage (rond bleu foncé) est correctement replié dans le réticulum endoplasmique puis est « adressé » à l'appareil de Golgi avant d'être sécrété dans le milieu extracellulaire. Le trafic d'A1AT peut être suivi grâce au changement de glycosylation qu'A1AT acquiert dans le réticulum endoplasmique puis dans le Golgi. Ces glycosylations induisent un changement de taille de la protéine comme en témoigne l'immunoblot d'A1AT sur la droite (bande du bas : réticulum endoplasmique ; bande du haut : Golgi). À l'inverse,

le mutant Z (symbole orange) est reconnu comme mal-replié par le système de contrôle qualité du réticulum endoplasmique. Ce mutant va être retenu dans le réticulum endoplasmique comme indiqué sur l'immunoblot à droite (bande basse prédominante). Ce mutant peut alors s'agréger et ces agrégats seront dégradés par l'autophagie. Il peut également rester sous forme monomérique et être dégradé par le protéasome.

Le mutant Z, comme tous les autres mutants de l' $\alpha 1$ AT, est retenu dans le réticulum endoplasmique. Néanmoins, sa mutation lui confère spécifiquement une capacité de s'agréger. La substitution d'un seul acide aminé dans le mutant Z conduit à l'ouverture du feuillet β -A. Ce dernier peut alors accepter la boucle RCL d'une autre molécule de Z pour former un dimère, qui se propage alors en oligomère [31] (**Fig. 4**).

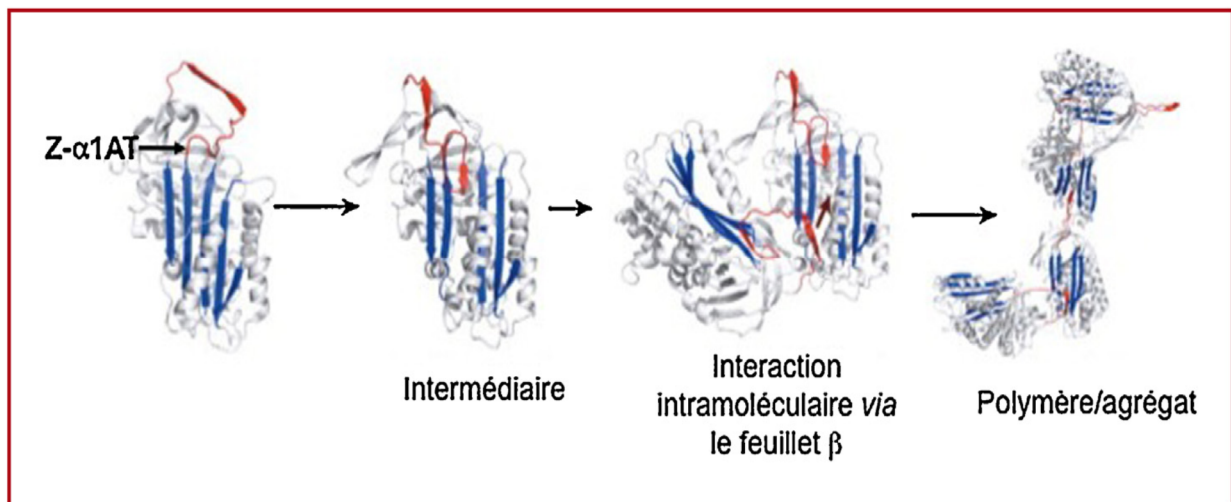


Figure 4 : Voie de polymérisation/agrégation [31]

La mutation Z (Glu342 Lys ; flèche noire) déstabilise le feuillet β -A (bleu) pour former une espèce intermédiaire. Le feuillet β -A accepte la boucle contenant le centre actif (en rouge) d'une autre molécule d'A1AT. Un tel dimère peut alors se propager en polymères (à droite).

L'accumulation de ces agrégats représente un véritable défi pour le réseau protéostatique et peut, dans certain cas, s'avérer toxique pour les hépatocytes et conduire au dysfonctionnement hépatique observé durant l'enfance [32].

II.2 Caractéristiques structurales

L'A1AT est une glycoprotéine de 52 kDa présente dans le plasma humain à une concentration de 0,9 à 2 g/L. Sa biosynthèse est essentiellement hépatique mais elle est également produite par les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales bronchiques et intestinales. Sa durée de demi-vie est de 4 à 5 jours. De par sa taille relativement faible, cette antiprotéase peut diffuser très facilement à travers les tissus.

Elle est constituée d'une seule chaîne polypeptidique comportant 394 acides aminés dans sa forme mature et contenant 10 à 15 % de sucres qui s'organisent en trois chaînes N-glycanniques latérales. Il existe une hétérogénéité de glycosylation, à l'origine de la présence de huit isoglycoformes circulantes dont cinq sont prédominantes et peuvent être caractérisées par isoélectrofocalisation.

II.3 Gènes SERPINA1 et variabilités génétiques

Le gène de l'A1AT (SERPINA1) de 12,2 Kb est localisé sur le bras long du chromosome 14. Il s'organise en quatre exons codants (exons II, III, IV et V), trois exons non codants (Ia, Ib et Ic) impliqués dans la régulation de l'expression du gène, et six introns.

L'A1AT présente un polymorphisme génétique très important : plus de 100 allèles sont actuellement caractérisés. L'allèle le plus courant est l'allèle PI M, présent chez plus de 95 % de la population mondiale et correspondant à une concentration circulante en A1AT normale [33]. Les allèles déficitaires les plus fréquents sont les allèles PI S (2 à 3 %) et PI Z (1 à 2 %) ; ils sont associés à une concentration circulante en A1AT significativement diminuée : de 50 à 70 % de la normale pour les homozygotes PI S et de 10 à 15 % de la normale pour les homozygotes PI Z [34].

Chez les sujets PI Z, l'A1AT présente non seulement une concentration circulante très abaissée, mais se révèle être un inhibiteur de l'élastase leucocytaire cinq fois moins efficace que la forme normale [34]. De plus, des agrégats d'A1AT PI Z peuvent se former sur les parois alvéolaires et ces polymères exercent un effet chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles [21]. Il existe d'autres allèles déficitaires plus rares représentés notamment par des allèles de type M comme PI _{Mmalton}, PI _{Mprocida} et PI _{Mheerlen} mais aussi par des allèles qualifiés de NULL car à l'origine d'une absence totale de sécrétion d'A1AT [35].



Le déficit en A1AT

III. LE DEFICIT EN ALPHA 1 ANTITRYPSINE :

III.1 Historique

III.1.1 Découverte du déficit en A1AT

C'est en 1963 que C. B. Laurell et S. Ericksson ont décrit pour la première fois une anomalie du profil électrophorétique du sérum caractérisée par la disparition de la bande des α 1- globulines et rapportée au déficit en A1AT. Parmi les 5 patients, 3 présentaient une maladie pulmonaire. La théorie de la balance protéase- antiprotéase allait faire écho à cette découverte et animer la réflexion des médecins pendant plusieurs décennies. Une session plénière a été consacrée à 53 ans de recherche médicale et scientifique sur le déficit en A1AT [36].

III.1.2 Épidémiologie

M. Luisetti a rappelé les principales données épidémiologiques en Europe. La plus forte prévalence du variant déficitaire Z de l'AT est enregistrée dans le nord- est de l'Europe. En Suède, la fréquence du gène Z est estimée à 0,026 et au Danemark à 0,049. La prévalence du phénotype Z diminue à travers l'Europe. La distribution du variant S diffère de celle du variant Z puisqu'elle prédomine dans le sud de l'Europe [37].

Cette répartition se calque sur les territoires envahis du VIIe au XIe siècle par les populations venues du nord de l'Europe ayant colonisé l'Irlande, l'Écosse et plus tardivement l'Angleterre, la façade nord- ouest de la France et la péninsule Ibérique (**Fig. 5**).

Les fréquences des allèles Z et S en Amérique du Nord, Australie et Nouvelle- Zélande sont très voisines de celles des pays européens. En revanche, elles sont très basses en Extrême- Orient (0,00002 au Japon ; 0 en Chine ; 0,0061 en Corée du Sud). Il n'existe pas de gradient nord- sud ou est- ouest comme en Europe. La prévalence la plus élevée est observée en Afghanistan, au Pakistan, en Arabie Saoudite et en Thaïlande [38].

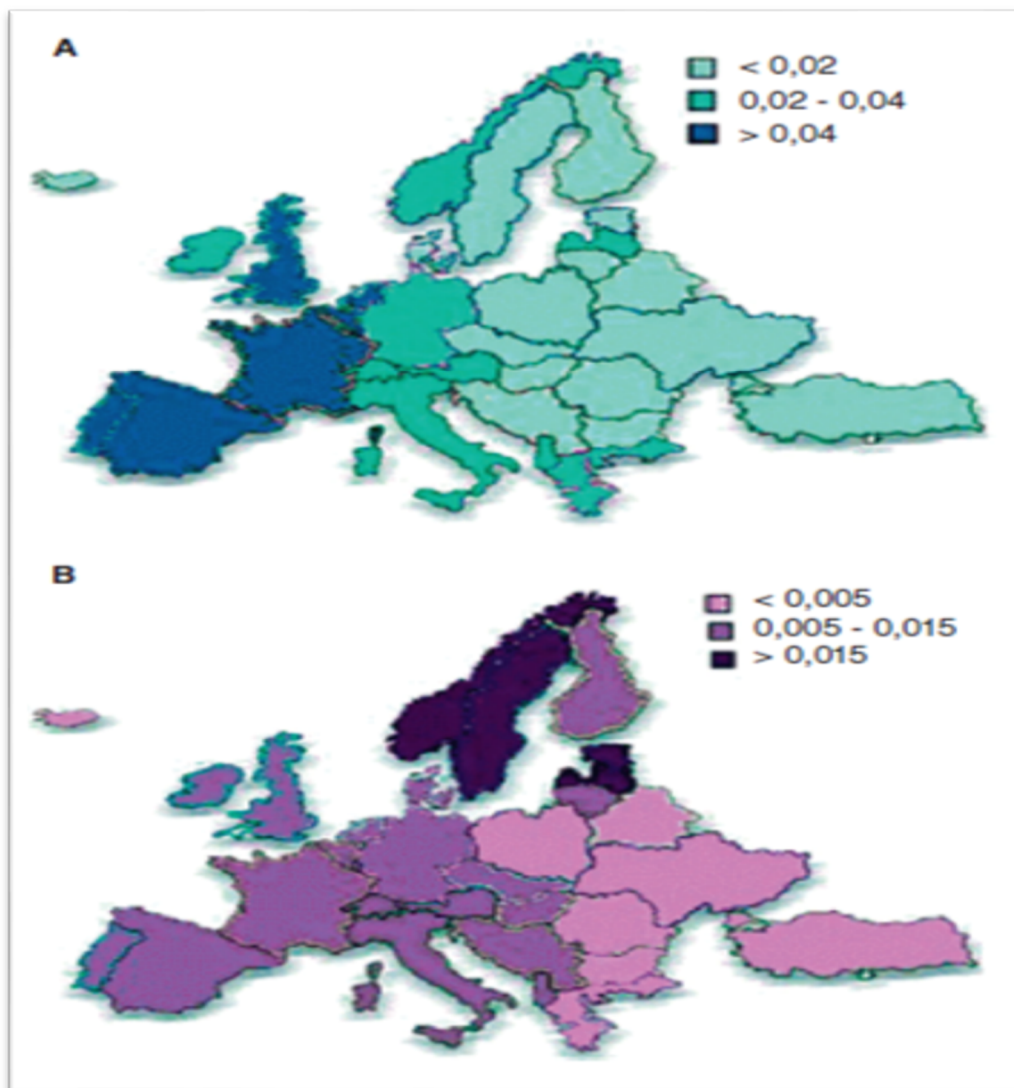


Figure 5 : Fréquence des gènes PiS (A) et PiZ (B) en Europe [37].

III.1.3 Distribution mondiale

Le déficit en A1AT est une maladie génétique commune qui affecte un individu sur 2000-5000 personnes [38]. Les diverses études sur la prévalence du déficit en A1AT dans le monde sont basées sur la répartition des fréquences des allèles déficitaires communs PiS et PiZ, vu la rareté de la rencontre d'autres allèles déficitaires par les laboratoires de diagnostic spécialisés. Les premières études ont montré que la fréquence allélique du variant déficitaire aigu PiZ est relativement élevée (0,01-0,02) chez les Caucasiens, tandis que ce variant a été reconnu comme très rare ou complètement absent dans les autres populations. L'une des explications pourrait être le très petit nombre de laboratoires de diagnostic spécialisés dans certains pays en dehors de l'Europe et de l'Amérique. Cependant, dans quelques pays, tels que la Corée du Sud et le Japon, possédant des laboratoires de diagnostic sophistiqués, seulement quelques cas de déficit en A1AT ont été répertoriés chez des descendants de caucasiens présentant le variant déficitaire PiZ : 12 cas ont été décrits au Japon, un variant Null a été rapporté chez une famille en Chine [39]. Les études réalisées sur des noirs Américains et Africains ont aussi démontré la rareté ou l'absence totale de l'allèle PiZ dans ces populations. La fréquence de l'allèle PiZ chez 204 Américains Noirs analysés dans une étude était seulement de 0,005 (2 sujets hétérozygotes pour le variant Z) [40].

Toutefois, la prévalence de la maladie reste plus élevée chez les Caucasoïdes et leurs descendants en Australie, en Nouvelle Zélande, en Afrique du Sud et en Amérique du Nord (**tableau I**).

Tableau I : Estimation de la fréquence des allèles déficitaires PiS et PiZ dans 13 régions géographiques et dans le monde [41].

Région géographique	PiS	PiZ
Australie/nouvelle zeland	0.0794	0.0286
Asie centrale	0.2560	0.0145
Europe central	0.0947	0.0181
Extrême orient	0.0024	0.0004
Moyen orient/Afrique du nord	0.0408	0.0161
Amérique du nord	0.0487	0,0213
Europe du Nord	0.0217	0.0157
Asie Centrale du Sud-est	0.0053	0.0030
Europe du sud	0.1348	0.0239
Afrique sub-saharienne	0.0735	0.0040
Europe occidentale	0.0851	0.0264
Monde	0,0291	0,0063

III.2. Physiopathologie

La première hypothèse pour le développement de l'emphysème chez les sujets déficitaires en A1AT était basée sur une notion de déséquilibre de la balance protéases-antiprotéases au niveau pulmonaire où la quantité d'élastase libérée localement dépasserait celle de l'A1AT présente chez le sujet déficitaire. Le résultat net serait la persistance de l'activité élastase induisant la destruction du parenchyme pulmonaire et les changements pathologiques relatifs à l'emphysème. Cependant, les expérimentations portant sur la biologie des polynucléaires neutrophiles ont permis de préciser le mécanisme responsable [42].

L'A1AT est une protéine sérique qui pénètre dans les poumons par diffusion passive. Les premières études physiologiques ont montré que l'endothélium est relativement perméable avec des concentrations protéiques interstitielles d'environ 80 % de celles présentes dans le plasma. D'autre part, l'épithélium présente une barrière relativement imperméable pour les mouvements protéiques, comme le montrent les concentrations en protéines du fluide de la muqueuse épithéliale, qui représentent environ le dixième de celles du plasma [42].

Il est généralement reconnu que la destruction de l'élastine pulmonaire de l'espace interstitiel est la clé du développement de l'emphysème [43].

Pour cette raison, la concentration en inhibiteurs de protéases au niveau de ce compartiment est particulièrement critique dans la protection de l'élastine et elle est proportionnelle à celle du plasma. L'élastase leucocytaire est stockée dans des granules azurophiles au niveau des polynucléaires neutrophiles matures. Le contenu de ces granules est libéré par exocytose durant l'activation des cellules. Le contenu protéasique est libéré sous une forme active et diffuse graduellement à partir des granules [44].

La concentration initiale de l'élastase au niveau des granules est de l'ordre de 5,3 μM , mais la quantité libérée dans l'espace péricellulaire en 10 ms est au maximum de 30 μM dans un rayon de 1,38 μm , mais décroît très rapidement (15 μM au bout de 20 ms et inférieure à 15 μM en 28 ms) [44].

Des concentrations en élastase au dessous de 0,8 g/L sont toutefois retenues sur de grandes surfaces [45]. La destruction protéolytique demeure par conséquent localisée à la surface, directement à proximité des granules d'élastase, même chez les sujets partiellement déficitaires. Cependant, le seul phénotype commun avec une concentration plasmatique en A1AT au dessous de 0,8 g/L est le phénotype PiZ qui présente un risque important pour le développement et la progression rapide de l'emphysème.

La concentration plasmatique moyenne en A1AT chez ces sujets est de 0,35 g/L, induisant théoriquement une concentration interstitielle de 0,3 g/L, se trouvant largement au dessous du seuil protecteur contre l'élastase des polynucléaires neutrophiles [46]. D'autres agents interviennent dans l'accentuation de cet état de déséquilibre. Les polynucléaires neutrophiles des espaces aériens activés face à l'effet d'une activité inhibitrice réduite par l'A1AT à faible concentration stimulent la production du Leucotriène B4 (LTB4) médiateur de l'inflammation par les macrophages alvéolaires induisant le recrutement d'autres polynucléaires neutrophiles [47] qui causent la destruction du tissu conjonctif (en particulier l'élastine). Le domaine de la destruction est augmenté, conséquence directe de l'insuffisance en A1AT.

Le résultat net de ces phénomènes étant la perpétuation et l'amplification du cycle de destruction du tissu pulmonaire.

III.3 Etiologies

La mutation E342K se traduit par le remplacement de la lysine en position 342 par une glutamine (**Fig 7**). Cette anomalie a pour conséquence un repliement incorrect de la molécule lors de la formation de sa structure tertiaire. Le devenir des protéines anormales est complexe car ces protéines vont suivre plusieurs voies [48]. Une faible partie, correctement repliée grâce à l'action des molécules chaperonnes agissant comme un contrôle de qualité interne, va être excrétée hors de l'hépatocyte. Une autre partie des protéines Z incorrectement repliées va se lier à la calnexine, puis être conjuguée à l'ubiquitine et enfin se diriger dans le cytoplasme pour être dégradée dans le protéasome. L'ensemble de ce mécanisme est dénommé *endoplasmic reticulum associated degradation* (ERAD). Certaines protéines vont se polymériser et s'accumuler dans le réticulum endoplasmique. Elles vont alors soit être prise en charge par un processus d'autophagie (les composants cytoplasmiques à détruire sont enfermés dans des vésicules, les autophagosomes qui fusionnent avec les lysosomes, conduisant à leur dégradation [49]), soit déclencher un stress du réticulum endoplasmique entraînant une réponse *endoplasmic reticulum overload response* (EOR). Cette dernière est caractérisée par l'activation inappropriée du NFκB et des caspases du réticulum endoplasmique [50,51]. Dans cette situation, on note une augmentation importante de la synthèse d'interleukine 8 par les monocytes et macrophages. Cette chimiokine est à l'origine des phénomènes inflammatoires et d'apoptose associés aux lésions hépatiques et pulmonaires caractéristiques du déficit en A1AT [52]. On ne sait quels facteurs génétiques prédisposent une personne déficiente en A1AT à développer ou non une atteinte hépatique. Cependant, des variations dans la réponse pro-inflammatoire pourraient jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie et dans cette hypothèse il pourrait exister une association entre la maladie et un polymorphisme spécifique de l'IL8 [53,54].

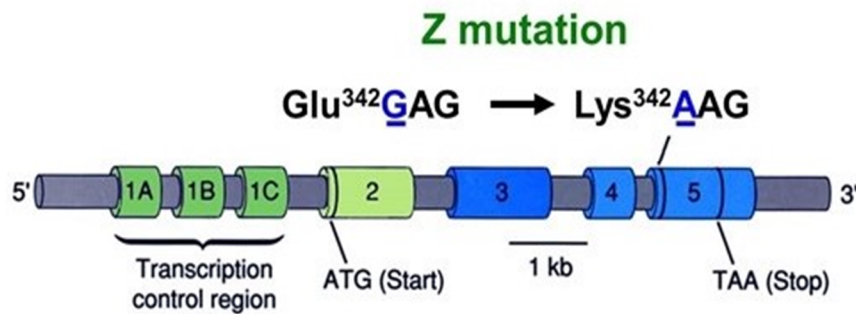


Figure 7 : illustration de la mutation Z [54]

III.4 Facteurs de risque :

Divers facteurs peuvent contribuer au développement de la pathologie associée au déficit en A1AT. Le tabagisme, très répandu, représente le principal facteur de risque.

Le tabagisme augmente le taux d'oxydants alvéolaires, d'une part parce que la fumée de cigarette elle-même contient une énorme quantité de radicaux libres et d'autre part parce qu'elle augmente, au niveau alvéolaire, le nombre de cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles et macrophages) qui libèrent spontanément des oxydants [55]. Le peroxyde d'hydrogène contenu dans la fumée de tabac, les radicaux hydroxyles, les hypochlorures et les chloramines des systèmes biologiques sont des agents oxydant [56].

En outre, les cellules inflammatoires recrutées augmentent également le fardeau de protéases, renforçant le déséquilibre dans la balance protéase-antiprotéase. L'A1AT oxydée semble aussi jouer le rôle d'agent pro-inflammatoire dans le site de l'inflammation [57]. De plus, les oxydants dans la

fumée de cigarette peuvent directement endommager des composants de la matrice extracellulaire du poumon tels que l'élastine et le collagène ou modifier la matrice pour la rendre plus susceptible à l'attaque des protéases.

Cette inflammation persistante dans les poumons suite à l'inhalation journalière et répétée des oxydants de la fumée de tabac mène peu à peu à la destruction du tissu pulmonaire et l'accentuation du trouble ventilatoire.

III.5 Manifestations cliniques du déficit en A1AT :

Les signes et symptômes les plus courants des maladies provoquées par un déficit en A1AT sont les suivants [58] :

- ✓ Essoufflement
- ✓ Respiration sifflante
- ✓ Toux chronique et expectorations (mucosités) (bronchite chronique)
- ✓ Inflammations récurrentes des voies respiratoires
- ✓ Jaunissement des yeux et de la peau (ictère)
- ✓ Gonflement de l'abdomen (ascites) ou des jambes
- ✓ Vomissement de sang (dû à l'élargissement de veines dans l'œsophage ou l'estomac)
- ✓ Moins d'endurance en pratiquant du sport
- ✓ Asthme non réactif aux traitements ou allergies permanentes
- ✓ Problèmes hépatiques inexplicables ou enzymes hépatiques élevées
- ✓ Dilatation des bronches

III.6 Complications du déficit en A1AT :

III.6.1 L'atteinte hépatique :

III.6.1.1 Chez l'enfant :

Si le déficit en A1AT est souvent une affection d'allure bénigne, c'est aussi la maladie génétique le plus souvent responsable d'une transplantation du foie chez l'enfant.

Cette affection peut se révéler en période néonatale par un tableau de cholestase ictérique, ou plus tard dans la vie et jusqu'à l'âge adulte, par une atteinte hépatique d'importance variable. Il peut s'agir d'anomalies cliniques

(hépatomégalie ou splénomégalie) ou biologiques (augmentation des transaminases) d'allure bénigne et non symptomatique. Parfois, va se constituer, et le plus souvent à bas bruit, une cirrhose avec hypertension portale (HTP).

L'évolution de la maladie hépatique dans l'enfance est connue par l'étude suédoise de Sveger, qui a suivi une cohorte de 127 enfants déficitaires en A1AT (PiZZ), dépistés à la naissance jusqu'à l'âge de 26 ans [59]. Parmi ceux-ci, 22 (17 %) présentèrent avant trois mois un ictère cholestatique, ayant disparu avant l'âge d'un an. Seuls trois d'entre eux, soit 2,3 % de la cohorte initiale, développèrent une cirrhose dans les premières années de vie et sont décédés avant l'âge de 8 ans [60]. A l'âge de 16 et 18 ans, chez les patients de phénotype ZZ et SZ, l'examen clinique était normal mais on retrouvait une augmentation des ALAT et ou des GGT chez 22 % puis 17 % des patients de phénotype ZZ ($n = 82$) et respectivement 8 et 18 % de ceux ayant un phénotype SZ ($n = 40$) [61]. Ainsi, si environ 15 % des nouveau-nés déficitaires en A1AT présentent un ictère cholestatique, de rares individus développent une maladie hépatique rapidement sévère, se décompensant le plus souvent avant l'âge de 8 ans. Les autres évoluent de façon variable : chez un quart, l'examen clinique et la biologie se normalisent ; un autre quart d'entre eux ; soit environ 3 % de la population totale d'enfants déficitaires [62,63] développe progressivement une cirrhose nécessitant une transplantation avant 20 ans ; les autres gardent, ou développent sans avoir présenté d'ictère précoce (20 % de ceux présentant une cirrhose), des anomalies cliniques ou biologiques, souvent bénignes mais pouvant aussi mener à une décompensation à l'âge adulte [62,64,65].

Il est important de noter que l'évolution de la cirrhose est le plus souvent lente et peut être compatible avec une vie normale pendant de nombreuses années [66]. L'apparition d'un ictère traduit une maladie évoluée en voie de décompensation et doit être considérée comme un signe de gravité.

Si la maladie hépatique chez l'enfant est souvent considérée comme bénigne, il faut souligner que l'atteinte hépatique est parfois sévère et qu'une évolution vers une cirrhose doit toujours être redoutée. En effet, dans les séries pédiatriques, le déficit en A1AT est la maladie génétique la plus fréquente (15 % des indications) menant à la transplantation hépatique [67,68].

III.6.1.2 Chez l'adulte :

Chez l'adulte de phénotype homozygote Z, le risque d'évolution vers une maladie hépatique terminale est bien supérieur à ce qui est observé chez l'enfant. Le développement d'une maladie hépatique grave semble lié à l'âge et au genre masculin. De plus, le risque de survenue de cirrhose est augmenté chez les non-fumeurs qui ne développent pas d'atteinte pulmonaire emphysémateuse grave pouvant conduire au décès avant la constitution de lésions hépatiques sévères. Le surpoids pourrait également être un facteur aggravant dans l'évolution vers la cirrhose [69,70].

Chez l'adulte, plusieurs observations de carcinome hépatocellulaires sont rapportées [71], le plus précoce a même été noté chez un enfant âgé de 12 ans [72]. Il est même rapporté des carcinomes hépatocellulaires sans cirrhose associée [73].

III.6.2 L'atteinte pulmonaire

Depuis les travaux de Sveger et la publication du suivi de sa cohorte de patient jusqu'à l'âge de 26 ans [74], il est généralement admis qu'il n'y a pas de manifestations respiratoires dans l'enfance, d'autant que ces données ont été confirmées par d'autres auteurs [75].

Chez l'adulte homozygote ZZ, elle est constante, mais de gravité variable. L'absence de protection tissulaire par l'antiprotéase A1AT et le déséquilibre protéases-antiprotéases, entraînent des lésions tissulaires puis un emphysème. Il s'agit d'un emphysème précoce, c'est-à-dire observé à partir de la 3^e ou 4^e décennie et électivement associé à la consommation de tabac. Les non-fumeurs restent en règle asymptomatiques jusque vers 50 ans [76,77].

III.6.3 L'atteinte rénale

Elle est possible même chez l'enfant. L'étude réalisée par Iburguen et al. [78] montre que dans une population de 98 enfants (1967—1988, suivi moyen 5,3 ans, 95 Pi ZZ et 3 Pi SZ) ayant une cirrhose liée à un déficit en déficit en A1AT des complications rénales avec protéinurie et baisse des capacités de filtration rénale sont observée chez 17 % des enfants à un âge moyen de 8,5 ans. Les lésions histologiques correspondant à une glomérulonéphrite membrano-proliférative. L'atteinte rénale serait-elle aussi liée à un déséquilibre entre l'action des protéases et des antiprotéases [79].

III.6.4 La panniculite :

La panniculite est une inflammation du pannicule, la couche de tissu adipeux et fibreux située sous l'épiderme, la couche externe de la peau.

Cette couche de peau ressemble à des alvéoles d'abeilles, avec des globules de graisse séparés par des parois, ou cloisons.

Comme pour la plupart des états pathologiques, la panniculite peut avoir de nombreuses causes cachées, comme dans ce cas, le déficit en A1AT. Il existe un grand nombre d'autres causes, y compris des maladies caractérisées par une inflammation généralisée du corps, comme le lupus (lupus érythémateux disséminé) et la polyarthrite rhumatoïde, et par des réactions à certains médicaments, notamment les corticoïdes.

La panniculite peut se révéler gênante et douloureuse, elle peut parfois même rendre infirme. Précisons toutefois que, parmi les complications bien connues du déficit A1AT, la panniculite est la plus rare.

Chez les personnes souffrant d'un déficit en A1AT (appelées Alphas), l'inflammation et le développement de la panniculite présentent des similarités évidentes avec le développement de l'emphysème. En effet, ces personnes n'ont pas suffisamment d'A1AT, la protéine qui régule habituellement l'activité des protéases (enzymes qui contribuent au bon fonctionnement de l'organisme en dégradant des protéines), dans leur peau et leurs poumons. L'équilibre est rompu lorsque la protéine alpha-1 est absente ou anormale et qu'elle ne remplit pas bien ses fonctions. Les protéases se mettent alors à attaquer les tissus situés sous la peau (panniculite).

C'est en France, en 1972, que des médecins ont décrit le premier cas de panniculite liée à un déficit en A1AT. Il s'agissait d'une jeune femme atteinte d'un déficit grave en A1AT et qui présentait des nodules rouges ainsi que des ulcères cutanés douloureux caractéristiques de la panniculite.

Depuis ce premier signalement, moins de 100 cas de panniculite ont été rapportés dans les publications médicales.

Seulement un seul cas de panniculite a été enregistré chez les 1 129 personnes atteintes d'un déficit grave en A1AT qui sont inscrites dans le registre du NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute).

Il semble que la panniculite soit aussi fréquente chez les hommes que chez les femmes. Elle survient en moyenne à l'âge de 40 ans [80].



Diagnostic du déficit

IV. DIAGNOSTIC DU DEFICIT EN A1AT:

IV .1 Principales indications du dosage :

C'est un sujet débattu dans la littérature et qui doit être séparé de la prise en charge notamment thérapeutique. Des recommandations conjointes de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'European Respiratory Society (ERS) ont été publiées en 2003 et sont résumées dans le **Tableau II** en séparant les indications reconnues des autres indications plus discutables. Dans deux autres circonstances, le dosage pourrait être discuté lors d'un dépistage de personnes apparentées à un patient déficitaire connu en A1AT.

Tableau II : Indications du dosage de l'alpha-1- antitrypsine chez les patients adultes selon les recommandations de l'ATS/ERS [14].

Recommandation de niveau A	Recommandation de niveau B
Test recommandé Patients adultes symptomatiques présentant un emphysème pulmonaire ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive ou un asthme avec un syndrome obstructif partiellement réversible Patients présentant une maladie hépatique inexplicée Patients présentant une panniculite nécrosante.	Test discuté Bronchiectasies d'étiologie indéterminée Patients adolescents présentant un asthme avec un syndrome obstructif partiellement réversible Patients asymptomatiques avec une obstruction bronchique persistante sans facteur retrouvé Vascularite c-ANCA-positive Patients adultes avec un asthme et un syndrome obstructif réversible.

IV.2 Stratégie d'analyse

Des recommandations pour améliorer le dépistage des déficits en A1AT ont été formulées par l'Organisation mondiale de la santé et l'ATS/ERS [81] car les estimations de fréquence laissent supposer que ces déficits sont largement sous-diagnostiqués. **Le Tableau II** résume les indications de dosage de l'A1AT chez les patients adultes. L'exploration des déficits en A1AT s'organise selon un arbre décisionnel qui peut varier selon les pays [82] mais qui fait appel à des explorations physicochimiques, notamment le dosage pondéral de l'A1AT, éventuellement complété par la mesure de l'activité antiélastasique de la protéine, puis la détermination du phénotype d'A1AT par isoélectrofocalisation (IEF) et enfin, si nécessaire, le recours aux explorations génotypiques.

IV.2.1 Dosage pondéral de l'A1AT :

Le dosage de l'A1AT est généralement réalisé sur sérum ou plasma (héparinate de lithium ou EDTA). Les techniques les plus utilisées sont représentées par l'immunoturbidimétrie et l'immunonéphélométrie. Le principe de ces tests repose sur la précipitation en milieu liquide de l'A1AT par des anticorps spécifiques.

Des trousse de dosages validées pour l'A1AT sont disponibles pour la plupart des automates multiparamétriques de biochimie au même titre que d'autres protéines spécifiques. L'A1AT sérique peut être aussi mesurée par immunodiffusion radiale en milieu gélifié.

Néanmoins, cette méthode est moins sensible que les précédentes et de ce fait de moins en moins utilisée.

La simplicité du test couplée à son caractère peu onéreux ont conduit l'ATS/ERS à recommander le dosage de l'A1AT chez tous les patients présentant une BPCO et/ou un emphysème [81].

Néanmoins, à l'heure actuelle, le dépistage du déficit en A1AT reste encore limité : en effet, seuls 5 à 10 % des patients PI ZZ seraient réellement identifiés en France [83], d'où l'intérêt de développer un test de diagnostic rapide sur sang capillaire recueilli sur papier buvard.

IV.2.2 Pouvoir antiélastasique :

L'activité antiélastasique de l'A1AT s'exerce contre de nombreuses protéases notamment d'origine pancréatique comme la trypsine, l'élastase, la chymotrypsine mais aussi d'origine leucocytaire, telles que l'élastase et la protéinase 3.

L'activité inhibitrice de l'A1AT peut être évaluée par un test fonctionnel : le pouvoir antiélastasique (PAE). La mesure de celui-ci est réalisée à l'aide d'une méthode spectrophotométrique cinétique qui repose sur le principe de l'inhibition par l'A1AT, de l'activité hydrolytique de l'élastase pancréatique de porc sur un substrat chromogène [84]. En effet, la stœchiométrie de réaction entre l'A1AT et l'élastase pancréatique de porc est la même qu'avec l'élastase pancréatique humaine.

L'enzyme d'origine porcine a donc été choisie en raison de son faible coût et sa disponibilité commerciale. Brièvement, le sérum est incubé en présence d'élastase pancréatique de porc en excès, en tampon TRIS-HCl, 0,1 M, pH 8,0. L'A1AT du sérum se complexe à une partie de l'élastase présente dans le milieu réactionnel. L'élastase en excès non complexée, hydrolyse un substrat chromogène spécifique (N-succinyl Ala-Ala-Ala p.-nitroanilide) en un dérivé coloré en jaune et absorbant à une longueur d'onde de 410 nm.

Le point de référence correspondant à 100 % d'activité (témoin enzyme), est réalisé en l'absence de sérum. Cette technique est adaptable sur des automates de biochimie ouverts. Les valeurs de référence sont comprises entre 17 500 et 31 500 unités inhibitrices/L.

Le PAE est corrélé au dosage pondéral selon la relation linéaire suivante :

$$\text{PAE (unités inhibitrices/L)} = 12\,784 \times \text{A1AT (g/L)} + 1855$$

IV.3.3 Phénotypage de l'A1AT

Le phénotypage (caractérisation des isoglycoformes de l'A1AT) est réalisé à l'aide de la trousse Hydragel 18 A1AT Isofocusing® (SEBIA, Diagnostic Department, Evry, France) sur un appareil d'électrophorèse semi-automatique, l'HYDRASYS® (SEBIA).

L'isoélectrofocalisation (IEF) en gel d'agarose avec révélation immunoenzymatique a permis de s'affranchir des difficultés liées à la standardisation des gels de poly-acrylamide [85]. L'échantillon sérique dilué au 1/10 est déposé sur un gel d'agarose prêt à l'emploi contenant des ampholytes répartis sur un gradient de pH compris entre 4,2 et 4,9.

Dans ce système, l'IEF est effectuée à un voltage relativement faible (510 Volts heure cumulés) durant une demi-heure. La révélation des isoglycoformes est effectuée l'aide d'un immun sérum spécifique de l'A1AT marqué à la peroxydase, en présence d'un substrat chromogène. Afin de pouvoir adapter cette technique de phénotypage aux échantillons de sang capillaire recueillis sur papier buvard, une mise au point des conditions opératoires a été développée pour l'extraction et le traitement de ces échantillons, en se basant sur les

travaux précédemment publiés [86,87]. La sensibilité de révélation des isoglycoformes d'A1AT a également été augmentée en optimisant le mode de révélation.

Ces nouvelles conditions opératoires ont ainsi permis d'obtenir des profils similaires pour les échantillons de sang capillaire et les échantillons de sérum. Dans ce système d'IEF, chaque variant protéique de l'A1AT se caractérise par cinq isoglycoformes représentées par deux bandes majeures (4 et 6) et trois bandes mineures (2, 7 et 8) (**Fig. 5**). L'utilisation de sérum-témoins d'A1AT commercialisés (PI MM, PI MZ, PI MS) facilite l'interprétation des résultats. Le phénotypage de l'A1AT permet l'identification des variantes les plus courants comme le variant PI M, des variants déficitaires les plus fréquents PI S (p.Glu264Val) et PI Z (p.Glu342Lys), mais aussi des variants plus rares comme PII, PI F, PI E et PI P [85] (**Fig. 5**).

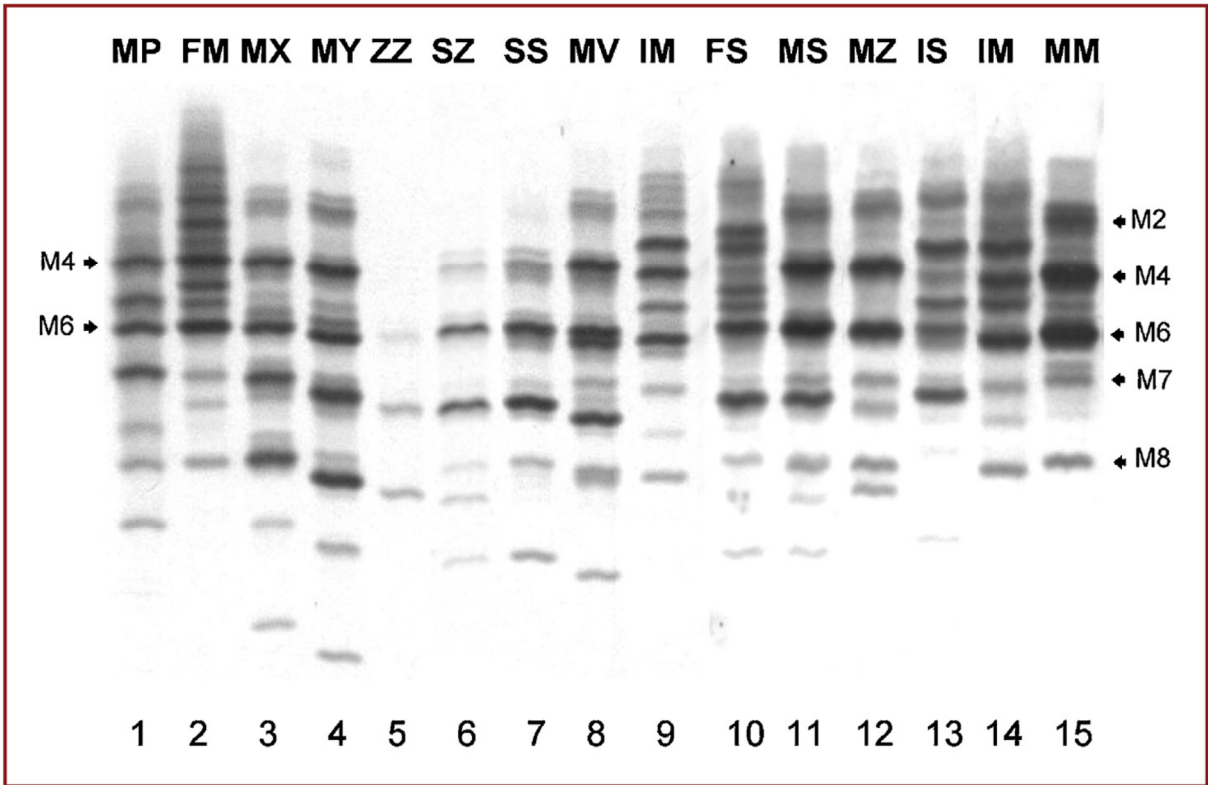


Figure 6 : Profils phénotypiques de l'alpha-1-antitrypsine (A1AT). Exemples de profils de migration en isoélectrofocalisation de variants communs et rares d'A1AT à l'aide de la trousse SEBIA Hydragel 18 A1AT Isofocusing® (Sebia, Evry, France). Les bandes majeures (M4 et M6) et mineures (M2, M7 et M8) sont indiquées par des flèches [19].

IV.3.4 Génotypage

IV.3.4.1 Conditions préalables à l'analyse génotypique

L'analyse génotypique est soumise à une réglementation stricte dictée par la loi de bioéthique (décret N° 2008-321 du 4 avril 2008 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne) qui impose notamment la signature d'un consentement éclairé par tout patient acceptant de se soumettre à ce type d'examen (ou son représentant légal) et la réalisation de l'analyse dans un laboratoire agréé, validée par des biologistes disposant d'un agrément spécifique.

IV.3.4.2 Méthodes d'analyse

Les prélèvements nécessaires pour le génotypage de l'A1AT sont des prélèvements sanguins : il peut s'agir de sang prélevé sur anticoagulant (EDTA par exemple) ou de sang capillaire recueilli sur papier buvard. Le prélèvement sur buvard est simple et peu coûteux mais quelques précautions sont néanmoins nécessaires et plus de 10 % des échantillons sont non exploitables [86].

À partir du sang total, l'ADN leucocytaire est alors extrait (manuellement ou par automates). Pour l'analyse génotypique proprement dite, plusieurs approches méthodologiques sont possibles. Un premier groupe de méthodes concerne la détection d'allèles spécifiques, notamment les allèles déficitaires les plus fréquents PI S et PI Z.

Les méthodes ont évolué au cours des années, allant vers une automatisation, une facilité de mise en œuvre et d'interprétation et une rapidité de réalisation, notamment avec la commercialisation de kits. Il peut aussi s'agir de techniques de *restriction of fragment length polymorphism* (RFLP) [88,89],

de *single strand conformation polymorphism* (SSCP) ou de *denaturing gradient gel electrophoresis* (DGGE) [90], basées sur l'analyse comparative de profils électrophorétiques de fragments d'ADN qui présentent des tailles différentes selon les allèles présents. La PCR allèle-spécifique est également couramment utilisée, éventuellement en multiplex [91] ; des kits d'amplification puis hybridation avec des sondes marquées spécifiques des allèles PI S et PI Z sont aussi commercialisés [92]. Des approches par PCR en temps réel, utilisant également des sondes spécifiques des allèles M, Set Z marquées à la fluorescence, ont été développées plus récemment [93,94].

Une approche par biopuce à ADN, permettant de mettre en évidence cinq mutations différentes du gène *SERPINA1* grâce à des amorces biotinylées spécifiques des différents variants, a également été développée [95]. Des kits sont également disponibles pour rechercher spécifiquement certains autres allèles déficitaires plus rares, notamment l'allèle PI Mmalton [96] ou l'allèle *Null* [97]. Quelle que soit l'approche méthodologique, ces techniques permettent de dépister la présence de variant définis sous forme homozygote ou hétérozygote mais ne permettent pas de caractériser d'autres variants. L'identification précise du génotype fait donc appel au séquençage du gène *SERPINA1*.

L'ensemble des exons peuvent être amplifiés et séquencés mais le plus souvent le séquençage est limité aux exons codants et à leurs jonctions introniques flanquantes, soit les exons II à V. Les amorces et les conditions expérimentales ont été préalablement décrites [98]. Ainsi, les différents fragments sont amplifiés par PCR, purifiés puis séquencés sur les deux brins de l'ADN selon la méthode de Sanger sur séquenceur automatique. Les séquences sont ensuite comparées à la séquence de référence du gène *SERPINA1* (NM 000295) pour caractérisation des variations de séquence.

L'interrogation des bases de données permet de déterminer si les variants identifiés ont déjà été caractérisés et s'ils sont considérés comme déficitaires ou non. Des réarrangements intra-géniques de type insertion ou délétion complète d'exons (voire du gène entier) n'ont encore jamais été décrits. Ils ne peuvent pas être détectés par séquençage classique mais peuvent éventuellement être recherchés par des techniques de type PCR quantitative.

Tableau III : Concentrations plasmatiques attendues d'A1AT en fonction du phénotype.

Phénotype	Concentration plasmatique	
	g/l	μmol/l
PI MM	0,9-2,0	17-39
PI MS	0,8-1,8	15-35
PI MZ	0,5-1,4	10-27
PI SS	0,6-1,3	12-25
PI SZ	0,4-0,8	8-15
PI ZZ	0,1-0,3	2-6

IV.3 Interprétation des résultats et discussion :

IV.3.1 Dosage pondéral

La concentration en A1AT circulante augmente dans les syndromes inflammatoires et infectieux, au cours de la grossesse [99] et lors de la prise des contraceptifs oraux [100]. Elle est diminuée par défaut de synthèse hépatique, par perte urinaire (syndrome néphrotique), digestive (maladies inflammatoires du tube digestif comme la maladie de Crohn [101]) ou par hyperconsommation au niveau des foyers inflammatoires. En cas de déficit congénital en A1AT, elle peut être significativement abaissée (**Tableau III**). Dans ces circonstances, la mesure de la concentration sérique de l'A1AT doit être effectuée à distance des épisodes inflammatoires et/ou infectieux et l'interprétation du dosage pondéral doit tenir compte de la valeur de la protéine C-réactive, a fortiori chez les patients présentant un processus inflammatoire systémique associé à une BPCO.

IV.3.2 Pouvoir antiélastasique :

L'activité fonctionnelle de l'A1AT peut être mesurée par son PAE. Celui-ci peut être abaissé chez des patients affichant une concentration d'A1AT sérique normale voire élevée. Cette situation peut être rencontrée au cours des épisodes inflammatoires des exacerbations des BPCO. Dans ces situations, l'A1AT oxydée et/ou dégradée est fonctionnellement inactive. Ce test permet alors d'apprécier les répercussions de ce déficit fonctionnel sur la sévérité de la maladie [102].

IV.3.3 Phénotypage de l'A1AT :

Si un déficit pondéral ou fonctionnel est détecté, la détermination du phénotype d'A1AT vient compléter l'exploration. Le phénotypage est considéré comme le *gold standard* pour l'identification des déficits congénitaux en A1AT. La disponibilité des kits commerciaux rend maintenant cette technique plus facilement accessible aux laboratoires d'analyses médicales. Cependant, l'interprétation des profils obtenus peut s'avérer délicate et nécessiter une certaine expérience. Néanmoins, différents travaux publiés récemment aident à l'identification des profils phénotypiques parfois complexes [85,103]. Cette technique permet d'identifier non seulement les variant les plus courants PI M, PI S, PI Z mais aussi d'autres variant plus rares. Toutefois, les variant PI M déficitaires et les variant *Null* ne peuvent être caractérisés par cette approche méthodologique et leur identification nécessite le recours au génotypage par séquençage.

IV.3.4 Génotypage

Le génotypage par séquençage complet des exons codants peut être mis en œuvre d'emblée après le phénotypage ou après recherche préalable ciblée des allèles PI S et PI Z, lorsque celle-ci s'est avérée négative. Le séquençage permet non seulement de caractériser les variant fréquents, déficitaires ou non, mais également les variant plus rares, les variant *Null*, voire des variant non encore décrits [104].

IV.4 Algorithme de dépistage :

En France, un arbre décisionnel prenant en compte ces différentes approches a été proposé et est en finalisation de validation par le réseau des laboratoires « maladies rares », sous-réseau « maladies héréditaires du métabolisme », sous l'égide de l'Agence de biomédecine et de l'Association nationale des praticiens en génétique moléculaire (ANPGM) (**Fig. 2**) [125].

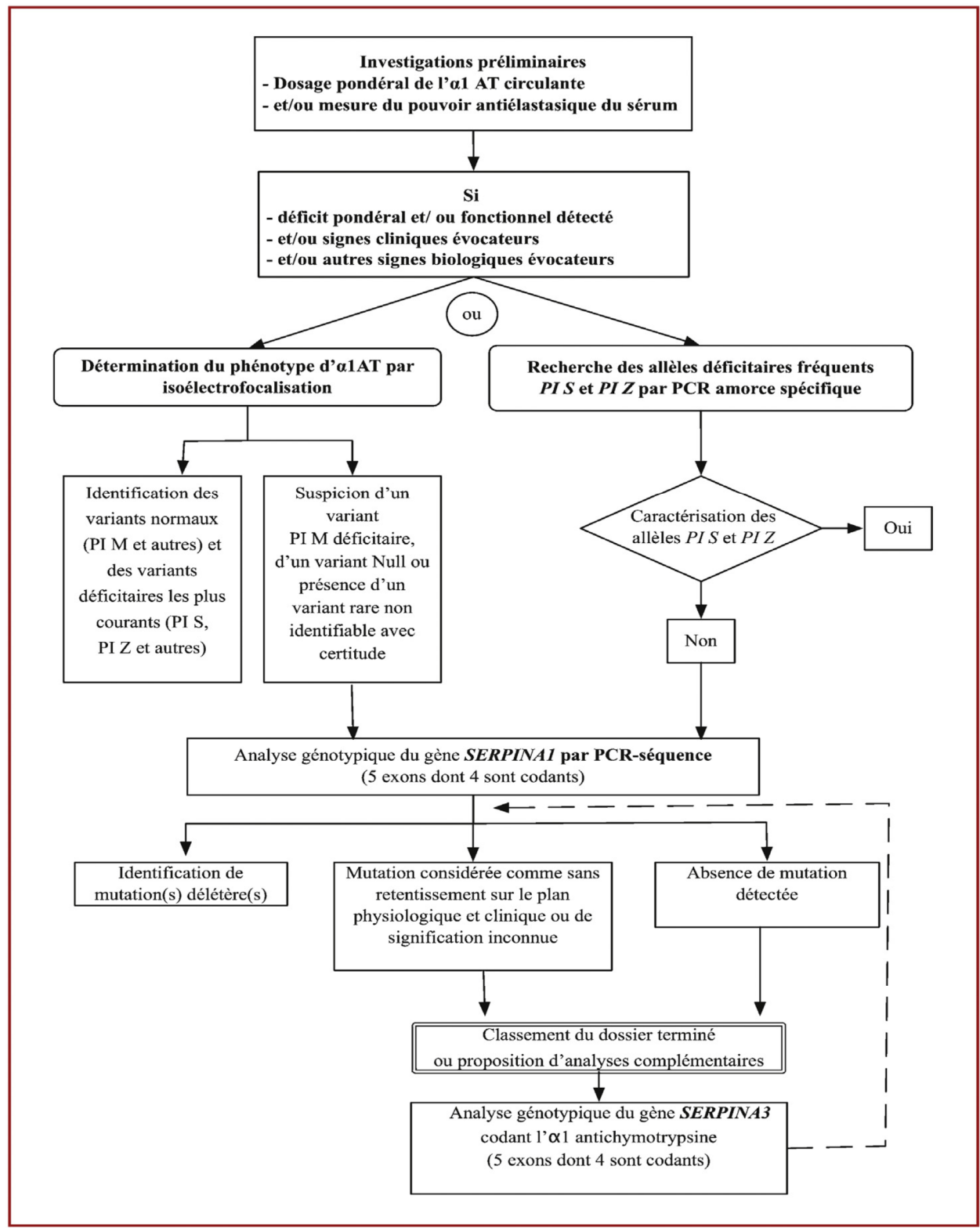


Figure 2 : Arbre décisionnel « exploration des déficits congénitaux en A1AT » [125]



*Traitement
et prise en charge*

V. TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE

Il n'existe à l'heure actuelle que des traitements palliatifs pour prévenir l'emphysème et les complications bronchiques secondaires au déficit en A1AT. Ces traitements consistent en l'inhalation de bronchodilatateurs, de stéroïdes ainsi que l'apport d'A1AT par voie intraveineuse. Cette dernière option est toutefois controversée car son efficacité réelle reste encore à être démontrée [105].

V.1 Traitement substitutifs

Le traitement du déficit en A1AT repose sur la perfusion intraveineuse mensuelle ou hebdomadaire d'A1AT purifiée à partir d'un pool de plasmas humains.

Les travaux de J. E. Gadek dans les années 1980 ont montré que cette voie d'administration permettait, chez les sujets déficitaires, de restaurer un taux sérique d'A1AT au-dessus d'une valeur seuil de 11 μM et des concentrations alvéolaires efficaces pour inhiber la destruction du poumon par l'élastase des polynucléaires neutrophiles [106-107].

Le rythme d'administration et les posologies actuellement recommandées sont les perfusions hebdomadaires de 60 mg/kg. Le traitement s'adresse aux sujets PiZ, atteints d'emphysème, et ayant arrêté de fumer [108].

L'efficacité clinique de ce traitement reste plus difficile à démontrer car la plupart des études effectuées ont utilisé comme critère principal le ralentissement du déclin du VEMS dont on connaît les grandes variations intra- et interindividuelles.

L'ensemble des études montre que le traitement de restitution permet de ralentir le déclin du VEMS, en particulier dans un sous- groupe de patients dont le VEMS est compris entre 30 et 65 % des valeurs prédites [109]. L'analyse du registre du NIH américain semble indiquer une légère augmentation de survie chez les sujets traités et un ralentissement du déclin du VEMS même en cas de substitution partielle [108]. Cependant, aucun essai contrôlé n'a permis de confirmer ces résultats. Les études plus récentes ont porté leur effort sur la mesure de la densité pulmonaire par tomodensitométrie [110,111] et indiquent que le traitement semble ralentir la perte de tissu pulmonaire mais ne modifie pas le déclin du VEMS. En raison de leur manque de puissance statistique, ces deux études ont été combinées, faisant conclure à une réduction significative de la perte de tissu chez les sujets traités [112].

Les indications du traitement par A1AT reposent essentiellement sur un consensus d'experts cliniciens, mais son efficacité doit encore faire ses preuves.

V.2 La transplantation pulmonaire

Hormis le traitement substitutif, une autre option thérapeutique chez le patient emphysémateux déficitaire au stade terminal est la transplantation pulmonaire.

Aujourd'hui, les patients déficitaires constituent environ 10 % de l'ensemble des receveurs d'un greffon pulmonaire et leur survie semble similaire à celle des patients transplantés pour BPCO. En pratique, le registre américain témoigne que les patients déficitaires ne poursuivent en général pas leur traitement substitutif au décours de la transplantation [113].

La poursuite de ce traitement pourrait être justifiée du fait de la présence de taux élevés d'élastase dans le LBA des patients au décours de la transplantation ainsi qu'après des épisodes d'infection et de rejet. Sachant que les polymères d'A1AT mutée qui se déposent dans le poumon sont chémotactiques in vivo pour les polynucléaires, un mauvais contrôle de l'activité anti-élastasique du poumon profond pourrait majorer le risque de rejet du greffon et de décès. Gildea et coll. ont recherché si les patients déficitaires en A1AT faisaient plus de rejets dans l'année qui suit la transplantation [114].

Ils rapportent les résultats des biopsies transbronchiques effectuées à 3, 6, 12, 26, 36 et 52 semaines après la transplantation chez 352 patients (30 déficitaires en A1AT, 136 BPCO, 186 divers). Les sujets déficitaires étaient plus jeunes que les patients BPCO, mais d'âge similaire aux autres receveurs. En pratique, le taux de rejet et la mortalité dans la première année ont été trouvés similaires dans les 3 groupes.

La prévalence des biopsies positives à un an était de 53,3 % dans le groupe A1AT, 63,2 % dans le groupe BPCO et 64,5 % dans le groupe « divers ». La mortalité au cours de la première année était de 26,7 % dans le groupe A1AT, 16,2 % dans le groupe BPCO et 19,4 % dans le groupe «divers ». Le risque de rejet ou de décès n'était pas fonction de l'âge, quel que soit le groupe de patients. Au total, malgré une augmentation de la charge inflammatoire et élastasique qui suit la transplantation pulmonaire, les patients déficitaires ont une évolution à un an après la transplantation qui est similaire à celle des patients atteints de BPCO ou d'autres pathologies.



*Nouvelles perspectives
thérapeutiques*

VI. NOUVELLES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :

La mise en évidence de nouvelles stratégies thérapeutiques est donc importante et une modification du réseau protéostatique peut être obtenu par l'utilisation de régulateurs de la protéostasie, afin de promouvoir le repliement de la molécule, réduire la dégradation et/ou améliorer l'autophagie. De telles possibilités ouvrent de nouvelles perspectives pour corriger le déficit en A1AT.

VI.1 Thérapie génique

La thérapie génique représente une option attractive pour traiter le défaut de trafic et de sécrétion des mutants d'A1AT.

Plusieurs essais cliniques ont été mis en place pour tester cette stratégie. Malheureusement, jusqu'à présent, la thérapie génique ne permet d'augmenter que de 3 à 5 % la concentration d'A1AT circulante chez les patients déficitaires, ce qui est largement inférieur à la quantité nécessaire pour rétablir une concentration suffisante de molécule circulante [115].

La thérapie génique a pour principe de corriger le gène défectueux. Plusieurs méthodes sont en cours d'évaluation.

•Les vecteurs viraux recombinants exprimant l'A1AT :

Une étude de phase II a montré que l'injection intramusculaire d'adénovirus recombinant exprimant l'A1AT permettait de restaurer un taux sérique d'A1AT > 20 μ M pendant 3 mois chez 9 patients déficitaires. Aucun effet secondaire sérieux n'était enregistré. Un patient a développé une réponse lymphocytaire T contre un des peptides de l'A1AT sans retentissement clinique. Aucun patient n'a développé d'anticorps contre l'A1AT [116].

•**La transfection de petits fragments d'ADN :**

La transfection de petits fragments d'ADN contenant le gène normal (M) de l'A1AT dans les monocytes de patients ayant un déficit en A1AT permet de restaurer la production de la protéine à des taux équivalents à ceux produits par les monocytes des sujets non déficitaires. L'application de cette technique à la transfection d'hépatocytes reste à évaluer [117].

•**La correction génique ciblée des cellules souches :**

L'utilisation de nouvelles technologies utilisant la technique des transposons (système du transposon *PiggyBac*) permet d'exciser sélectivement le point de mutation Glu342Lys et de le corriger dans les cellules souches pluripotentes in vitro. Les cellules souches pluripotentes « réparées » sont différenciées en cellules souches hépatocytaires puis transplantées dans le foie de souris déficitaires en A1AT. Les taux sériques d'A1AT sont ainsi restaurés chez les souris déficitaires et l'A1AT produite parfaitement fonctionnelle [118].

VI.2 Correction des anomalies hépatiques

Une autre option de traitement des maladies respiratoires associées au déficit en A1AT serait de corriger directement les anomalies hépatiques, c'est-à-dire le lieu de production principal d'A1AT. Puisque l'accumulation du mutant Z augmente le stress cellulaire des hépatocytes [118], Ding et al. ont donc émis l'hypothèse que des hépatocytes transplantés exprimant la forme sauvage d' A1AT pourraient avoir un avantage prolifératif par rapport aux hépatocytes exprimant le variant Z. Dans le modèle souris du déficit en A1AT, cette équipe a observé que les hépatocytes « donneurs » de type sauvage étaient

capables de remplacer de 20 à 98 % des hépatocytes-hôtes exprimant la forme mutante Z.

La transplantation d'hépatocytes sauvages pourrait ainsi représenter une alternative de traitement pour traiter l'emphysème associé au déficit en A1AT [118].

VI.3 Les régulateurs de la protéostasie

Compte tenu de l'altération du réseau protéostasique associée au déficit en A1AT, une autre stratégie thérapeutique est l'utilisation de petites molécules pharmacologiques régulant la composition et la concentration des composants du réseau protéostasique. Ces composés sont appelés régulateurs de la protéostasie [119].

VI.4 Les inhibiteurs des histones désacétylases

Malgré sa mutation ponctuelle, le mutant Z conserve sa capacité d'inhibiteur de protéases [119]. La mise en évidence de composés capables de rétablir le trafic et la sécrétion de ce mutant représente une stratégie pertinente. L'expression des gènes et des protéines est contrôlée notamment par l'état d'acétylation (transcription active) et désacétylation (transcription désactivée) des histones. Cet état est contrôlé par les histones acétyltransférases (HAT) et les histones désacétylases (HDAC). Plusieurs travaux ont démontré que les inhibiteurs des HDAC (HDACi), en particulier *l'acide subéroylanilide hydroxamique* (SAHA) et le *4-phenylbutyric acid* (4PBA) étaient capables de rétablir le trafic, la sécrétion et l'activité du mutant Z [119,120].

VI.5 Les stratégies de modification ou élimination de la protéine

VI.5.1 Les protéines « chaperon » :

Une protéine chaperon est une protéine dont la fonction est d'assister d'autres protéines dans leur maturation, en leur assurant un repliement tridimensionnel adéquat. L'acide phénylbutirique possède cette propriété. Il est capable d'augmenter la sécrétion d'A1AT de cellules en culture, et d'augmenter la production sérique d'une A1AT fonctionnelle chez les souris PiZ [121].

VI.5.2 Le blocage de la polymérisation :

La mutation Z du gène de l'A1AT conduit à la formation de protéines ayant une forte propension à former des agrégats par polymérisation. Des peptides synthétiques spécifiques de 4 à 6- mer sont capables *in vitro* d'inhiber la polymérisation des molécules Z et de faciliter la clairance des agrégats intracellulaires. Les peptides de 4- mer réduisent l'effet pro inflammatoire des polymères Z et conservent à la molécule sa capacité à inhiber l'élastase [122-123].

VI.5.2 La stimulation de l'autophagie :

L'accumulation d'agrégats de molécules Z d'AAT est responsable du développement d'une cirrhose et/ou d'un hépatocarcinome par un mécanisme de toxicité directe des polymères.

La dégradation des molécules Z est effectuée par les voies du protéasome et de l'autophagie. Cette stratégie consiste à stimuler les voies de dégradation de la protéine Z et en particulier celles de l'autophagie par la carbamazépine (Tégrétol®). Chez la souris déficitaires PiZ, l'administration orale de carbamazépine réduit la charge intra hépatique d'AAT mutée et réduit la fibrose hépatique. Des essais cliniques chez l'homme sont envisagés [124].



Conseils et prévention

VII. CONSEILS ET PRÉVENTION :

Aux patients souffrant du déficit en A1AT, et aux parents des enfants atteints, sont donnés afin de réduire les manifestations des symptômes respiratoires et rester en bonne santé. Ceci consiste :

- ✓ Arrêter de fumer et éviter l'exposition ou celle de l'enfant à la fumée secondaire
- ✓ Eviter les expositions à la poussière et autre fumées
- ✓ Pratiquer du sport régulièrement
- ✓ Manger équilibré
- ✓ Boire de l'alcool raisonnablement ou voire pas du tout
- ✓ La consommation de boissons alcooliques peut causer des dommages au niveau du foie chez une personne normale. Pour les patients ZZ, il est recommandé de consommer rarement de l'alcool, voire pas du tout. Les patients souffrant déjà de dommages du foie devraient éviter l'alcool complètement.
- ✓ Faire attention aux étiquettes sur les médicaments, vitamines, ou suppléments à base de plantes. Tout produit contenant acetaminophen et alcool peuvent endommager le foie.
- ✓ Prévenir son médecin si le patient prend des vitamines ou suppléments à base de plantes.



Conclusion

Conclusion :

Le déficit congénital en A1AT est une maladie génétique multifactorielle pour laquelle la variabilité d'expression clinique peut résulter de multiples contributions génétiques et environnementales qui interagissent de façon complexe et atteint environ un individu sur 2500. Il appartient à la famille de maladies appelée misfolding protein diseases ou maladies conformationnelles.

Le déficit en alpha-1 antitrypsine induit un emphysème pulmonaire et parfois des atteintes hépatiques, par altération de l'homéostasie protéique, mais les manifestations cliniques sont très hétérogènes

Ce déficit en A1AT reste encore sous-diagnostiqué et malgré des recherches prometteuses, 53 ans après sa découverte par Laurell et Eriksson, un traitement efficace contre cette pathologie reste encore à être trouvé. Il est donc crucial d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et biomarqueurs du déficit en A1AT.



RÉSUMÉ

Titre : Le déficit en alpha 1 antitrypsine : Du diagnostic aux nouvelles thérapeutiques.

Auteur : EL OUALI SALIMA

Mots clés : déficit en alpha 1 antitrypsine, emphysème, SERPINA1, mutant ZZ, diagnostic.

Le déficit en alpha 1 antitrypsine (A1AT) est un désordre génétique commun qui se manifeste principalement par des maladies pulmonaires obstructives et plus rarement par une atteinte hépatique. La découverte de l'alpha 1 antitrypsine en tant qu'inhibiteur de protéases a abouti à la théorie du déséquilibre de la balance protéase-anti protéase, qui demeure encore la clé de voute de la physiopathologie de l'emphysème pulmonaire.

La forme la plus sévère et la plus commune de ce déficit est causée par la mutation homozygote ZZ. Ce mutant se caractérise par la rétention et l'accumulation de polymères dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes. Ceci conduit à une réduction du taux d'A1AT circulant et, par conséquent, de son activité au niveau du poumon. Dans cet organe, l'A1AT joue un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité de la matrice alvéolaire, en particulier en inhibant l'élastase.

En raison d'options thérapeutiques limitées, une meilleure compréhension de la biologie de l'A1AT est nécessaire afin d'identifier de nouveaux composés pharmacologiques capables de traiter les différents symptômes causés par le déficit en A1AT.

Notre travail a pour but de faire la lumière sur cette pathologie rarement diagnostiquée, en apportant des données récentes de la littérature.

ABSTRACT

Title: Alpha 1 antitrypsin deficiency: From diagnosis to new therapeutics.

Autor : EL OUALI SALIMA

Key words: alpha 1 antitrypsin deficiency, emphysema, SERPINA1, ZZ mutant, diagnosis.

The deficiency in alpha 1 antitrypsin (A1AT) is a common genetic disorder that manifests itself mainly, by obstructive lung disease and more rarely, by hepatic. The discovery of alpha 1 antitrypsin as a protease inhibitor resulted in the theory of imbalance of the protease-anti-protease balance, which remains the key to the pathophysiology of pulmonary emphysema. The most severe and common form of this deficit is caused by the mutation homozygous ZZ. This mutant is characterized by the retention and accumulation of polymers in the endoplasmic reticulum of hepatocytes. This leads to a reduction of the circulating A1AT and, consequently, its activity at the lung level. In this organ, A1AT plays a crucial role in maintaining the integrity of the alveolar matrix, in particular by inhibiting elastase. Due to limited therapeutic options, a better understanding of the biology of A1AT is necessary in order to identify new pharmacological compounds capable of treating the different symptoms caused by A1AT deficiency.

Our work aims to shed light on this rarely diagnosed pathology through bringing recent data from the literature.

ملخص

العنوان: نقص ألفا 1 أنتيتريبسين: من التشخيص إلى العلاجات الجديدة.

الكاتب: الوالي سليمة

الكلمات الأساسية: ألفا 1 أنتيتريبسين نقص، انتفاخ الرئة، SERPINA1، متحولة ز، التشخيص

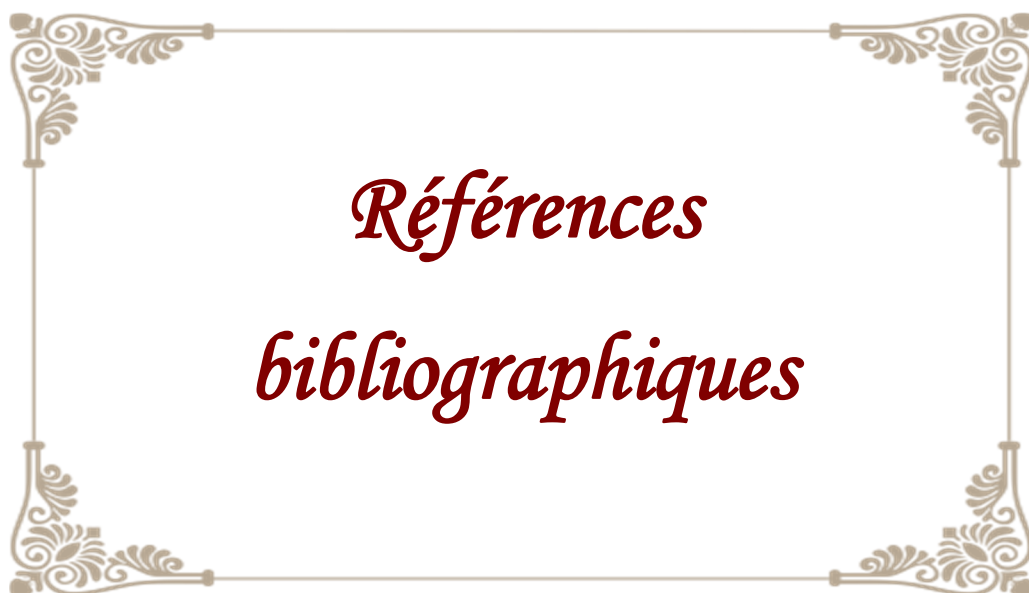
نقص ألفا 1 أنتيتريبسين (إ1إط) هو اضطراب وراثي شائع، يتجلى أساساً في مرض الانسداد الرئوي ونادراً إلى مرض تلف الكبد

أدى اكتشاف (ألفا 1) أنتيتريبسين كمانع للبروتياز إلى اختلال التوازن العام البروتيني التوازن مكافحة الأنزيم البروتيني، الذي لا يزال حجر الزاوية في الفيزيولوجيا المرضية لانتفاخ الرئة

ويتسبب الشكل الأكثر حدة والأكثر شيوعاً للعجز من قبل طفرة متماثل (ز). ويتميز هذا الطور من استبقاء وتراكم البوليمر في الشبكة الإندوبلازمية من خلايا الكبد. وهذا يؤدي إلى الحد من تعميم مستويات (إ1إط)، وبالتالي نشاطها في الرئتين في هذه الهيئة (إ1إط) تلعب دوراً حاسماً في الحفاظ على سلامة مصفوفة الخلية، ولا سيما عن طريق تثبيط الإيلاستاز

نظراً لخيارات العلاج محدودة، هناك حاجة إلى فهم أفضل للبيولوجيا (إ1إط) لتحديد المركبات الدوائية الجديدة القادرة على معالجة أعراض مختلفة ناجمة عن نقص إ1إط

ويهدف عملنا لتسليط الضوء وتوفير بيانات حديثة على هذا المرض نادراً ما يتم تشخيصه



*Références
bibliographiques*

- [1] **Fagerhol MK, Laurell CB.** The polymorphism of “prealbumins” and alpha 1 antitrypsin in human sera. *Clinica Chimica Acta* **1967**; 16: 199-203.
- [2] **Luisetti M, Seersholm N.** Alpha-1antitrypsin deficiency. 1: Epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax* **2004**; 59: 164-169.
- [3] **Hubbard RC, Brantly ML, Sellers SE, Mitchell ME, Crystal RG.** Delivery of proteins for therapeutic purposes by aerosolization: direct augmentation of anti-neutrophil elastase defenses of the lower respiratory tract in deficiency with an aerosol of alpha 1 antitrypsin. *Annals of Internal Medicine* **2010**; 111: 206-212.
- [4] **M Needham, RA Stockley.** α 1-antitrypsin deficiency * 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax* **2004**; 59: 441-445.
- [5] **Hunt LT, Dayhoff MO.** A surprising new protein superfamily containing ovalbumin, antithrombin-III, and alpha1-proteinase inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* **2014**; 95:864—71.
- [6] **Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, et al.** The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. *J Biol Chem* **2001**; 276:33293—6.
- [7] **Cichy J, Potempa J, Travis J.** Biosynthesis of alpha1-proteinase inhibitor by human lung-derived epithelial cells. *J Biol Chem* **2005**; 272:8250—5.

- [8] **Venembre P, Boutten A, Seta N, et al.** Secretion of alpha 1-antitrypsin by alveolar epithelial cells. *FEBS Lett* **1994**; 346:171—4.
- [9] **Paakko P, Kirby M, du Bois RM, et al.** Activated neutrophils secrete stored alpha 1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* **1996**; 154:1829—33.
- [10] **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* **2011**; 77:1952—61.
- [11] **[11] Senn O, Russi EW, Schindler C, et al.** Circulating alpha-1-antitrypsin in the general population: determinants and association with lung function. *Respir Res* 2008;9:35.
- [12] **Stockley RA.** Proteases and antiproteases. *Novartis Found Symp* **2001**; 234:189—99.
- [13] **Lomas DA, Parfrey H.** Alpha-1-antitrypsin deficiency. 4: molecular pathophysiology. *Thorax* **2004**; 59:529—35.
- [14] **Gooptu B, Ekeowa UI, Lomas DA.** Mechanisms of emphysema in alpha-1-antitrypsin deficiency: molecular and cellular insights. *Eur Respir J* **2009**; 34:475—88.
- [15] **Perlmutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF, et al.** Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: a meeting review. *Hepatology* **2007**; 45:1313—23.

- [16] **Tuder RM, Janciauskiene SM, Petrache I.** Lung disease associated with alpha1-antitrypsin deficiency. *Proc Am Thorac Soc* **2010**; 7:381—6.
- [17] **Jonigk D, Al-Omari M, Maegel L, et al.** Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of alpha1-antitrypsin without inhibition of elastase. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2013**; 110:15007—12.
- [18] **Petrache I, Fijalkowska I, Zhen L, et al.** A novel antiapoptotic role for alpha1-antitrypsin in the prevention of pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* **2006**; 173:1222—8.
- [19] **Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, et al.** The discovery of alpha1-antitrypsin and its role in health and disease. *Respir Med* **2011**; 105:1129—39.
- [20] **Pott GB, Chan ED, Dinarello CA, et al.** Alpha-1-antitrypsin is an endogenous inhibitor of proinflammatory cytokine production in whole blood. *J Leukoc Biol* **2009**; 85:886—95.
- [21] **Bergin DA, Reeves EP, Meleady P, et al.** Alpha-1 antitrypsin regulates human neutrophil chemotaxis induced by soluble immune complexes and IL-8. *J Clin Invest* **2010**; 120:4236—50.
- [22] **Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR, et al.** alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. *Am J Pathol* **2006**; 169:1155—66.
- [23] **Shapiro L, Pott GB, Ralston AH.** Alpha-1-antitrypsin inhibits human immunodeficiency virus type 1. *FASEB J* **2001**; 15:115—22.

- [24] **Terai C, Kornbluth RS, Pauza CD, et al.** Apoptosis as a mechanism of cell death in cultured T lymphoblasts acutely infected with HIV-1. *J Clin Invest* **1991**; 87:1710—5.
- [25] **Zhang B, Lu Y, Campbell-Thompson M, et al.** Alpha1-antitrypsin protects beta-cells from apoptosis. *Diabetes* **2007**; 56:1316—23.
- [26] **Gooptu B, Lomas DA.** Conformational pathology of the ser-pins: themes, variations, and therapeutic strategies. *Annu Rev Biochem* **2009**; 78:147—76.
- [27] **Lewis EC, Shapiro L, Bowers OJ, et al.** Alpha1-antitrypsin monotherapy prolongs islet allograft survival in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2005**; 102:12153—8.
- [28] **de Serres FJ, Blanco I.** Prevalence of alpha1-antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ, and PI*ZZ: a comprehensive review. *Thorax* **2012**; 67:277—95.
- [29] **Denden S, Lakhdar R, Keskes NB, et al.** PCR-based screening for the most prevalent alpha 1 antitrypsin deficiency mutations (PI S, Z, and Mmalton) in COPD patients from Eastern Tunisia. *Biochem Genet* **2013**; 51:677—85.
- [30] **Gooptu B, Dickens JA, Lomas DA.** The molecular and cellular pathology of alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Trends Mol Med* **2014**; 20:116—27.

- [31] **Ekeowa UI, Freeke J, Miranda E, et al.** Defining the mechanism of polymerization in the serpinopathies. *Proc Natl Acad Sci US A* **2010**; 107:17146—51.
- [32] **Perlmutter DH.** Alpha-1-antitrypsin deficiency: importance of proteasomal and autophagic degradative pathways in disposal of liver disease-associated protein aggregates. *Ann Rev Med* **2011**; 62:333—45.
- [33] **De Serres FJ.** Worldwide racial and ethnic distribution of alpha-1 antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest* **2002**; 122:1818—29.
- [34] **Stoller JK, Aboussouan LS.** Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Lancet* **2005**; 365:2225—36.
- [35] **Crystal RG.** Alpha-1 antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. Genetic basis and strategies for therapy. *J Clin Invest* **1990**; 85:1343—52.
- [36] **Laurell CB, Ericksson S.** The electrophoretic alpha1- globulin pattern of serum in alpha1- antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* **1963**; 15:132-40. (L'article original a été réédité dans *COPD* **2013**; 10:3-8.)
- [37] **Luisetti M, Seersholm N.** Epidemiology of α 1- antitrypsin deficiency. *Thorax* **2004**; 59:164-9.
- [38] **De Serres FJ, Blanco I, Fernandez- Bustillo E.** Estimated numbers and prevalence of PiS and PiZ deficiency alleles of α 1-antitrypsin deficiency in Asia. *Eur Respir J* **2006**; 28:1091-9.

- [38] **Stoller JK, Aboussouan LS.** Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* **2005**; 365: 2225-2236.
- [39] **Nukiwa T, Seyama T, Kira K.** The prevalence of A1AT deficiency outside the united states and Europe . In: RG Crystal, ed. Alpha1-antitrypsin deficiency. New York :Marcel Dekker; **1996**: 227-243
- [40] **Pierce JA, Eradio B, Dew TA.** Antitrypsin phenotypes in St. Louis. *The Journal of the American Medical Association* **2011**; 231: 609-612.
- [41] [41] **de Serres FJ.** Worldwide racial and ethnic distribution of α 1-antitrypsin deficiency.Summary of an analysis of published genetic epidemiology surveys. *Chest* **2002**; 122: 1818-1829
- [42] **Gorin AB, Stewart AP.** Differential permeability of endothelial and epithelial barriers to albumin flux. *Journal of Applied Physiology* **2012**; 47: 1315-1324.
- [43] [43] **Stockley RA.** Cellular and biochemical mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease. In: Calverley P, Pride N, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*.London: Chapman and Hall; **1995**: 93-133.
- [44] **Campbell EJ, Campbell MA, Boukedes SS, Owen CA.** Quantum proteolysis by neutrophils: implications for pulmonary emphysema in alpha 1-antitrypsin deficiency. *The Journal of Clinical Investigations* **2000**; 104: 337-344.

- [45] **Liou TJ, Campbell EJ.** Quantum proteolysis resulting from release of single granules by human neutrophils. *The Journal of Immunology* **2012**; 157: 2624-2631.
- [46] **Stockley RA.** Alpha-1-antitrypsin deficiency: what next? *Thorax* **2000**; 55: 614-618.
- [47] **Hubbard RC, G Fells, S Gadek, S Pacholok, J Humes, RG Crystal.** Neutrophil accumulation in the lung in alpha 1 antitrypsin deficiency: spontaneous release of leukotriene B4 by alveolar macrophages. *The Journal of Clinical Investigation* **2011**; 88: 891-897.
- [48] **Gooptu B, Lomas DA.** Polymers and inflammation: disease mechanisms of the serpinopathies. *J Exp Med* **2008**; 205:1529—34
- [49] **Perlmutter DH.** Autophagic disposal of the aggregation-prone protein that causes liver inflammation and carcinogenesis in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Cell Death Differ* **2009**; 16:39—45.
- [50] **Lawless MW, Greene CM, Mulgrew A, et al.** Activation of endoplasmic reticulum-specific stress responses associated with the conformational disease Z alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Immunol* **2004**; 172:5722—6.
- [51] **Hidvegi T, Schmidt BZ, Hale P, et al.** Accumulation of mutant alpha-1-antitrypsin Z in the endoplasmic reticulum activates caspases-4 and -12, NFkappaB, and BAP31 but not the unfolded protein response. *J Biol Chem* **2005**; 280:39002—15.

- [52] **Davies MJ, Lomas DA.** The molecular aetiology of the serpinopathies. *Int J Biochem Cell Biol* **2008**; 40:1273—86.
- [53] **[Ross OA, O'Neill C, Rea IM, et al.** Functional promoter region polymorphism of the proinflammatory chemokine IL-8 gene associates with Parkinson's disease in the Irish. *Hum Immunol* **2004**; 65:340—6.
- [54] **Li K, Yao S, Liu S, et al.** Genetic polymorphisms of interleukin8 and risk of ulcerative colitis in the Chinese population. *Clin Chim Acta* **2009**; 405:30—4.
- [55] **H Koyama, DM Geddes.** Genes, oxidative stress, and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* **1998**; 53: 10-14.
- [56] **Taggart C, Cervantes-Laurean D, Kim G, Mc Elvaney NG, Wehr N, Mossi J, Levine RL.** Oxidation of either methionine 351 or methionine 358 in α 1-antitrypsin causes loss of anti-neutrophil elastase activity. *The Journal of Biological Chemistry* **2002**; 275: 27258-27265
- [57] **Moraga F, Janciauskiene S.** Activation of primary human monocytes by the oxidized form of α 1-antitrypsin. *The Journal of Biological chemistry* **2000**; 275: 7693-7700.
- [58] [://www.alpha1.org/fr/Quest-ce-que-est-le-%C3%A9ficit-en-A1AT](http://www.alpha1.org/fr/Quest-ce-que-est-le-%C3%A9ficit-en-A1AT)
- [59] **Piitulainen E, Carlson J, Ohlsson K, et al.** Alpha-1-antitrypsin deficiency in 26-year-old subjects: lung, liver, and protease/protease inhibitor studies. *Chest* **2005**; 128:2076—81.
- [60] **Sveger T.** The natural history of liver disease in alpha-1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand* **2012**; 77:847—51.

- [61] **Sveger T, Eriksson S.** The liver in adolescents with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* **1995**; 22:514—7.
- [62] **Stoller JK, Aboussouan LS.** Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet* **2005**; 365:2225—36.
- [63] **Sharp HL.** Wherefore art thou liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency? *Hepatology* 1995;22:666—8.
- [64] **Sveger T.** The natural history of liver disease in alpha-1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand* **2013**; 77:847—51.
- [65] **Francavilla R, Castellaneta SP, Hadzic N, et al.** Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepatol* **2000**; 32:986—92.
- [66] **Volpert D, Molleston JP, Perlmutter DH.** Alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease progresses slowly in some children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2008**; 31:258—63.
- [67] **Sharp HL.** Wherefore art thou liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency *Hepatology* **2002**; 22:666—8.
- [68] **Adam R, Karam V, Delvart V, et al.** European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* **2012**; 57:675—88.
- [69] **Bowlus CL, Willner I, Zern MA, et al.** Factors associated with advanced liver disease in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2005**; 3:390—6.

- [70] American Thoracic Society/European Respiratory Society statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir CritCare Med* **2003**; 168:818—900.
- [71] **Rudnick DA, Perlmutter DH.** Alpha-1-antitrypsin deficiency: a new paradigm for hepatocellular carcinoma in genetic liver disease. *Hepatology* **2005**; 42:514—21.
- [72] **Hadzic N, Quaglia A, Mieli-Vergani G.** Hepatocellular carcinoma in a 12-year-old child with PiZZ alpha1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* **2006**; 43:194.
- [73] **Zhou H, Fischer HP.** Liver carcinoma in PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Surg Pathol* **2001**; 22:742—8.
- [74] **Piitulainen E, Carlson J, Ohlsson K, et al.** Alpha-1-antitrypsin deficiency in 26-year-old subjects: lung, liver, and protease/protease inhibitor studies. *Chest* **2005**; 128:2076—81.
- [75] **Buist AS, Adams BE, Azzam AH, et al.** Pulmonary function in young children with alpha-1-antitrypsin deficiency: comparison with matched control subjects. *Am Rev Respir Dis* **2010**; 122:817—22.
- [76] **Carrell RW, Lomas DA.** Alpha-1-antitrypsin deficiency. A model for conformational diseases. *N Engl J Med* **2002**; 346:45—53.
- [77] **Stoller JK, Aboussouan LS.** Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet* **2005**; 365:2225—36.

- [78] **Ibarguen E, Gross CR, Savik SK, et al.** Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency: prognostic indicators. *J Pediatr* **2000** ; 117:864—70.
- [79] **Loreno M, Boccagni P, Rigotti P, et al.** Combined liver-kidney transplantation in a 15-year-old boy with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol* **2002**; 36:565—8.
- [80] <https://www.alpha1.org/fr/Alpha-1panniculite>
- [81] 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**; 168:818—900.
- [82] **Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, et al.** Laboratory testing of individuals with severe alpha-1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur Respir J* **2010**; 35:960—8.
- [83] **Cuvelier A.** Le déficit en alpha-1-antitrypsine. *Rev Mal Respir* **2007**; 24:7—17.
- [84] **Klumpp T, Bieth JG.** Automated measurement of the elastase inhibitory capacity of plasma with a centrifugal analyzer. *Clin Chem* **2011**; 25:969—72.
- [85] **Zerimech F, Hennache G, Bellon F, et al.** Evaluation of a new Sebia isoelectrofocusing kit for alpha-1-antitrypsin phenotyping with the Hydrasys((R)) System. *Clin Chem Lab Med* **2008**; 46:260—3.

- [86] **Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, et al.** Laboratory testing of individuals with severe alpha-1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur Respir J* **2010**; 35:960-8.
- [87] **Huet-Duvillier G, Balduyck M, Watrigant Y, et al.** Relationship between a mild alpha 1 proteinase inhibitor deficiency and respiratory symptoms in a family. *Ann Clin Biochem* **2012**; 32:545—9.
- [88] **Benetazzo MG, Gile LS, Bombieri C, et al.** Alpha-1-antitrypsin TAQ I polymorphism and alpha-1-antichymotrypsin mutations in patients with obstructive pulmonary disease. *Respir Med* **1999**; 93:648—54.
- [89] **Ferrarotti I, Zorzetto M, Scabini R, et al.** A novel method for rapid genotypic identification of alpha-1-antitrypsin variants. *Diagn Mol Pathol* **2004**; 13:160—3.
- [90] **Lodewyckx L, Vandevyver C, Vandervorst C, et al.** Mutation detection in the alpha-1-antitrypsin gene (PI) using denaturing gradient gel electrophoresis. *Hum Mutat* **2001**; 18: 243—50.
- [91] **Ghebranious N, Mallum J.** A single multiplexed allele-specific polymerase chain reaction for simultaneous detection of alpha-1-antitrypsin S and Z mutations. *Genet Test* **2005**; 9: 185—9
- [92] **Zorzetto M, Tamburnotti C, Maschietto B, et al.** A fast amplification-reverse hybridization assay kit to detect the most frequent deficient variants in the alpha-1-antitrypsin gene. *Respiration* **2002**; 69:81—5.

- [93] **Zorzetto M, Tamburnotti C, Maschietto B, et al.** A fast amplification-reverse hybridization assay kit to detect the most frequent deficient variants in the alpha-1-antitrypsin gene. *Respiration* **2002**; 69:81—5.
- [94] **Bartels CL, Marchetti AL, Edward Highsmith W, et al.** Realtime PCR detection of the PI*Z and PI*S mutations associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Transl Res* **2009**; 1: 406—11.
- [95] **Kaczor MP, Sanak M, Szczeklik A.** Rapid and inexpensive detection of alpha-1-antitrypsin deficiency-related alleles S and Z by a real-time polymerase chain reaction suitable for a large-scale population-based screening. *J Mol Diagn* **2007**; 9:99—104.
- [96] **Papathodorou A, Makrythanasis P, Kaliakatsos M, et al.** Development of novel microarray methodology for the study of mutations in the SERPINA1 and ADRB2 genes — their association with obstructive pulmonary disease and disseminated bronchiectasis in Greek patients. *Clin Biochem* **2010**;43: 43—50.
- [97] **Ferrarotti I, Scabini R, Campo I, et al.** Laboratory diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Transl Res* **2007**; 150:267—74.
- [98] **Canva V, Piotte S, Aubert JP, et al.** Heterozygous M3Mmalton alpha-1-antitrypsin deficiency associated with end-stage liver disease: case report and review. *Clin Chem* **2001**; 47:1490—6.
- [99] **Lisowska-Myjak B, Sygitowicz G, Wolf B, et al.** Serum alpha-1-antitrypsin concentration during normal and diabetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2001**; 99:53-6.

- [100] **Herbeth B, Bagrel A, Dalo B, et al.** Influence of oral contraceptives of differing dosages on alpha-1-antitrypsin, gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase. *Clin Chim Acta* **2013**; 112:293—9.
- [101] **Engler R.** Proteins of the inflammatory reaction. Regulatory functions. *Ann Biol Clin* 2000; 46:336—42.
- [102] **Vidal R, Blanco I, Casas F, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol* **2006**; 42:645—59
- [103] **Greene DN, Elliott-Jelf MC, Straseski JA, et al.** Facilitating the laboratory diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Clin Pathol* **2012**; 139:184—91.
- [104] **Prins J, van der Meijden BB, Kraaijenhagen RJ, et al.** Inherited chronic obstructive pulmonary disease: new selective-sequencing workup for alpha-1 antitrypsin deficiency identifies 2 previously unidentified null alleles. *Clin Chem* 2008;54:101—7.
- [105] **Dickens JA, Lomas DA.** Why has it been so difficult to prove the efficacy of alpha-1-antitrypsin replacement therapy? Insights from the study of disease pathogenesis. *Drug Des Dev Ther* **2011**; 5:391—405.
- [106] **Gadek JE, Klein HG, Holland PV, Crystal RG.** Replacement therapy of alpha-1 antitrypsin deficiency: reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PiZ subjects. *J Clin Invest* **2002**; 68:1158-65.

- [107] **Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, et al.** Replacement therapy for alpha- 1 antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* **2000**; 316:1055-62.
- [108] **ATS/ERS statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha- 1 antitrypsin deficiency.** *Am J Respir Crit Care Med* **2003**; 168:818-900.
- [109] **Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ.** Augmentation therapy for a1 antitrypsin deficiency: a metaanalysis. *COPD* **2009**; 6:177-84.
- [110] **Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchinson DC.** A randomized clinical trial of alpha- 1- antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**; 160:1468-72.
- [111] **Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley R.** Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in the randomised placebo- controlled study of augmentation therapy in alpha- 1 antitrypsin deficiency. *Respir Res* **2009**; 10:75.
- [112] **Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel B, Dirksen A.** Therapeutic efficacy of alpha- 1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res* **2010**; 11:136.

- [113] **Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI** : Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report-2006. *J Heart Lung Transplant* **2006** ; 25 : 880-92.
- [114] **Gildea TR, Hammel JP, Stoller JK** : Rejection in alpha-1 antitrypsin deficient lung transplantation recipients. *Am J Respir Crit Care Med* **2007** ; 175 : A741.
- [115] **Mueller C, Flotte TR**. Gene-based therapy for alpha-1 anti-trypsin deficiency. *COPD* **2013**; 10(Suppl. 1):44—9.
- [116] **Flotte TR, Trapnell BC, Humphries M, Carey B, Calcedo R, Rouhani F, et al**. Phase 2 clinical trial of a recombinant adenoassociated viral vector expressing α 1- antitrypsin: interim results. *Hum Gene Ther* **2011**; 22:1239-47.
- [116] **McNab GL, Ahmad A, Mistry D, Stockley RA**. Modification of gene expression and increase in alpha1- antitrypsin (alpha1- AT) secretion after homologous recombination in alpha1- ATdeficient monocytes. *Hum Gene Ther* **2007**; 18:1171-7.
- [117] **Yusa K, Rashid ST, Strick- Marchand H, Varela I, Liu PQ, Paschon DE, et al**. Targeted gene correction of α 1- antitrypsin deficiency in induced pluripotent stem cells. *Nature* **2011**; 478:391-4.

- [118] **Ding J, Yannam GR, Roy-Chowdhury N, et al.** Spontaneous hepatic repopulation in transgenic mice expressing mutant human alpha1-antitrypsin by wild-type donor hepatocytes. *J Clin Invest* **2011**; 121:1930—4.
- [119] **Bouchecareilh M, Hutt DM, Szajner P, et al.** Histone deacetylase inhibitor (HDACi) suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)-mediated correction of alpha1-antitrypsin deficiency. *J Biol Chem* **2012**; 287:38265—78.
- [120] **Burrows JA, Willis LK, Perlmutter DH.** Chemical chaperones mediate increased secretion of mutant alpha 1-antitrypsin (alpha 1-AT) Z: a potential pharmacological strategy for prevention of liver injury and emphysema in alpha 1-AT deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2000**; 97:1796—801.
- [121] **Burrows JA, Willis LK, Perlmutter DH.** Chemical chaperones mediate increased secretion of mutant alpha 1-antitrypsin (alpha 1-AT) Z: A potential pharmacological strategy for prevention of liver injury and emphysema in alpha 1-AT deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2000**; 97:1796-801.
- [122] **Parfrey H, Dafforn TR, Belorgey D, Lomas DA, Mahadeva R.** Inhibiting polymerization: new therapeutic strategies for Z alpha1-antitrypsin-related emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* **2004**; 31:133-9.

- [123] **Mallya M, Phillips RL, Saldanha SA, Goptu B, Brown SC, Termine DJ, et al.** Small molecules block the polymerization of Z alpha1- antitrypsin and increase the clearance of intracellular aggregates. *J Med Chem* **2007**; 50:5357-63.
- [124] **Hidvegi T, Ewing M, Hale P, Dippold C, Beckett C, Kemp C, et al.** An autophagy- enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1- antitrypsin Z and reduces hepatic brosis. *Science* **2010**; 329:229-32
- [125] **Sorheim IC, Bakke P, Gulsvik A, et al.** Alpha-antitrypsin pro-tease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflowobstruction in two large cohorts. *Chest* **2010**; 138:1125—32.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي



بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

نقص ألفا 1 أنتيتريبسين: من التشخيص إلى العلاجات الجديدة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: سليمة الوالي

المزودة في: 20 يوليوز 1988

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: نقص ألفا 1 أنتيتريبسين - انتفاخ الرئة - SERPINA 1 -
متحولة زز - التشخيص.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

أعضاء

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: عبد القادر لعنيريس

أستاذ في الصيدلة الغالينية