

Déficit en alpha 1-antitrypsine

Qu'est-ce qu'un déficit en alpha 1-antitrypsine?

Le déficit en alpha 1-antitrypsine, décrit pour la première fois en 1963, constitue l'une des maladies héréditaires récessives les plus fréquentes parmi les individus d'origine caucasienne. Elle entraîne des problèmes pulmonaires ou hépatiques. Elle se manifeste principalement par de l'emphysème à début précoce. A la différence de la forme habituelle d'emphysème que l'on rencontre d'ailleurs chez les personnes bien portantes ayant fumé pendant de nombreuses années, la forme d'emphysème due à un déficit en alpha 1-antitrypsine survient à un âge beaucoup plus jeune et après avoir été moins exposé au tabac. Il se développe chez les fumeurs au cours de la troisième ou quatrième décennie et chez les non-fumeurs une décennie plus tard.

Son gène codant est localisé sur le chromosome 14. Ce gène est polymorphe dont les allèles ont été classés en normaux (M), déficients (Z, S) et nuls. Les personnes de phénotype nul-nul, Z-nul ou ZZ risquent de développer la maladie. L'anomalie génétique modifie la configuration de la molécule d'alpha 1-antitrypsine (AAT) et empêche sa libération dans la circulation sanguine à partir des cellules hépatiques. Ceci a pour résultat de diminuer les taux sériques, conduisant à de faibles concentrations dans les poumons où la molécule d'alpha 1-antitrypsine joue normalement le rôle d'enzyme protectrice.

La principale activité biochimique de la molécule d'alpha 1-antitrypsine est dirigée contre diverses protéases comme la trypsine, l'élastase, la protéinase 3 et la cathepsine G. En cas de maladie ou d'exposition, elles sont libérées par un type de leucocytes (globules blancs) connus sous le nom de granulocytes neutrophiles. C'est pourquoi le terme alpha 1-antiprotéase est plus exact. Cependant les médecins et les patients utilisent le terme de déficit en alpha 1-antitrypsine pour désigner ces troubles.

L'excès de protéase qui en résulte au niveau pulmonaire détruit les parois alvéolaires et constitue l'origine de l'emphysème. On estime que le déficit en alpha 1-antitrypsine affecte 3% des patients ayant fait l'objet d'un diagnostic de bronchopneumopathie obstructive chronique (BPOC). Une dyspnée d'évolution lente est le principal symptôme, bien que de nombreux patients montrent au départ des symptômes à type de toux, de respiration sifflante et d'expectorations. Ressemblant aux autres formes d'emphysème, la dyspnée due à un déficit en alpha 1-antitrypsine n'apparaît manifestement qu'après un effort violent. Au cours du temps, elle finit par limiter même les activités demandant peu d'efforts.

L'accumulation d'un excès d'alpha 1-antitrypsine dans les hépatocytes peut également conduire à la destruction des cellules et au bout du compte à une affection hépatique avec des manifestations cliniques. Le déficit en enzyme existe dès la naissance et peut être une cause inhabituelle d'ictère néonatal. Un déficit en alpha 1-antitrypsine peut également se traduire chez l'enfant et l'adulte par une cirrhose ou une insuffisance hépatique. Il est la première cause de transplantation hépatique chez l'enfant.

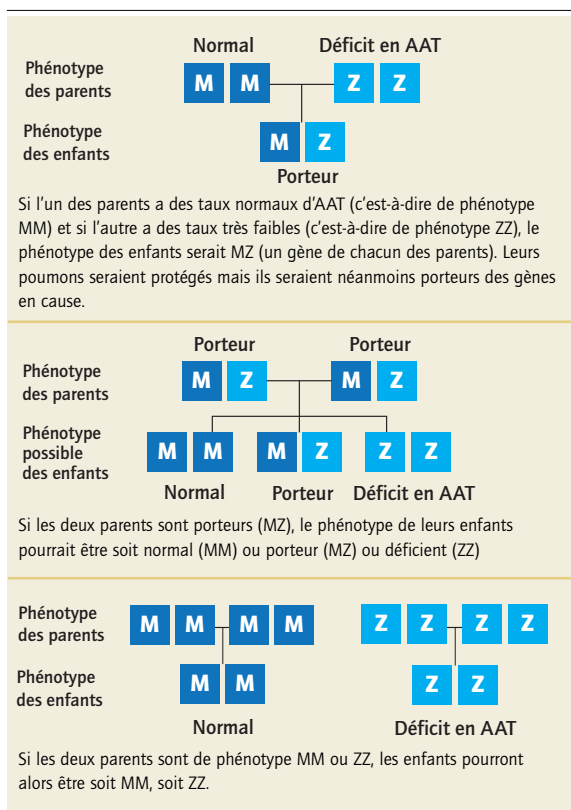
Le déficit en alpha 1-antitrypsine est une maladie génétique familiale qui touche essentiellement les poumons. Elle limite même les activités demandant peu d'efforts et peut être mortelle. Une intense recherche est en cours afin de trouver des traitements encore plus efficaces.



Qui est atteint du déficit en alpha 1-antitrypsine?

Le déficit en alpha 1-antitrypsine a été identifié dans toutes les populations, mais il est plus répandu chez les individus originaires d'Europe du Nord et de la péninsule ibérique. Des pourcentages équivalents se retrouvent chez les individus d'origine caucasienne dans le monde entier, la fréquence des allèles de l'alpha-1 antitrypsine étant estimée à 120 millions et le nombre d'individus atteints de 3,5 millions. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le déficit en alpha 1-antitrypsine concerne environ 100.000 personnes en Europe bien que l'on estime que 90 % des cas ne sont pas diagnostiqués.

Aux Etats-Unis, le déficit en alpha 1-antitrypsine se situe au troisième rang des maladies génétiques mortelles chez les adultes d'origine caucasienne, atteignant un individu sur 3000 à 5000 (les deux premières étant la mucoviscidose et la trisomie 21). On évalue à 100.000 le nombre de personnes souffrant de déficit en alpha 1-antitrypsine grave et à environ 25 millions, le nombre de personnes porteurs d'au moins un gène déficient.



Les autres groupes ethniques sont moins fréquemment touchés. Il n'y a pas de prévalence en fonction du sexe; les hommes et les femmes sont touchés à égalité. Les taux précis de morbidité et de mortalité ne sont pas connus. L'emphysème ou la cirrhose ne se développe pas chez tous les patients présentant un déficit homozygote, mais le taux de mortalité est élevé parmi ceux qui développent une maladie symptomatique.

Quels sont les traitements actuels?

Pour rendre la fonction pulmonaire optimale, des médicaments beta-adrénergiques et anticholinergiques à courte durée d'action sont administrés. Les inhalateurs-doseurs constituent la forme d'administration privilégiée. Les corticoïdes par voie orale sont réservés aux crises aiguës accompagnées de toux et d'expectorations et sont limités à des traitements de courte durée d'une à deux semaines. Pour toutes les crises avec expectorations purulentes, une antibiothérapie d'instauration précoce est recommandée. Un traitement agressif des infections peut aider à diminuer la formation de toute atteinte pulmonaire supplémentaire due à un afflux de granulocytes neutrophiles au sein des alvéoles.

En cas d'obstruction sévère des voies aériennes et d'hypoxémie (diminution de la quantité d'oxygène transportée dans le sang), un apport d'oxygène se justifie, car il augmente la capacité à l'effort, améliore les performances mentales et la qualité du sommeil. Il est également conseillé aux patients de faire de la rééducation physique selon un programme comparable à celui conçu pour les patients souffrant de broncho-pneumopathie obstructive chronique due au tabac. Il est bien sûr indispensable de s'arrêter de fumer. De plus, il est conseillé d'effectuer des tests génétiques chez les membres de la famille.

Depuis la fin des années 1980, les personnes atteintes d'un déficit en alpha 1-antitrypsine présentant des signes d'un emphysème important ont été traitées par un succédané concentré de protéines plasmatiques afin de remplacer l'enzyme manquante. Plusieurs préparations sont aujourd'hui disponibles. Des perfusions hebdomadaires par voie intraveineuse permettent de restaurer les taux sériques et les concentrations alvéolaires en alpha 1-antitrypsine au-dessus du seuil protecteur. Une méta-analyse des données issues des registres de patients au Danemark, en Allemagne et aux Etats-Unis permet de penser que l'augmentation des concentrations a des effets bénéfiques sur le taux global de survie et sur les paramètres de la fonction pulmonaire.

Les vaccins anti-pneumococciques et anti-grippaux annuels permettront d'éviter les infections respiratoires. La greffe du poumon peut être une solution chez les patients en insuffisance respiratoire terminale.

Quels sont les traitements en développement?

Les scientifiques étudient le profil pharmacocinétique d'une préparation intraveineuse d'une alpha 1-antitrypsine humaine intacte d'un point de vue fonctionnel au cours d'une étude clinique de phase I. Les investigateurs ont également débuté un essai clinique destiné à évaluer les effets d'un traitement par l'alpha 1-antitrypsine recombinante par voie inhalée. L'objectif est de déterminer la tolérance à court terme de la préparation à trois posologies différentes.

Un autre groupe de recherche réalise actuellement un essai clinique multicentrique de phase III afin d'étudier l'efficacité et la tolérance d'un traitement permettant d'augmenter les concentrations chez des sujets ayant un emphysème du à un déficit en AAT. L'effet de la molécule sur la progression de l'emphysème est évalué en fonction de la baisse de la densité du tissu pulmonaire, mesurée par scanner.

Des animaux transgéniques peuvent produire des produits biologiques. Il peut donc être possible d'utiliser des animaux transgéniques pour fabriquer des produits biologiques rares. L' AAT humaine constitue un tel candidat. La recherche s'intéresse actuellement à l'élevage de moutons transgéniques produisant la glycoprotéine dans leur lait.

Quelles sont les perspectives à plus long terme?

On sait que le temps séparant le début de la maladie et les symptômes cliniques varie considérablement chez les individus atteints de déficit en AAT. Les chercheurs essaient de découvrir les raisons génétiques pour lesquelles certains patients développent un emphysème et une BPCO alors que d'autres ne les développent pas. Cette recherche tente de déterminer s'il existe des facteurs héréditaires qui modifient le développement de la maladie pulmonaire chez des personnes ayant hérité d'une forme grave de la maladie.

Des travaux présentés démontrent le potentiel pro-inflammatoire des polymères d'AAT dans les poumons de patients atteints d'un déficit en AAT. Des groupes de recherche étudient actuellement le développement de petites molécules d'inhibiteurs pouvant bloquer la polymérisation de l'AAT déficient (Z). Ces progrès dans la connaissance des mécanismes de base de l'inflammation permettront le développement de nouveaux traitements anti-inflammatoires pour toute une série de maladies pulmonaires.

Il a été reconnu que le déficit en alpha 1-antitrypsine était provoqué par le dysfonctionnement d'une enzyme contrôlée par un seul gène sur le chromosome 14. La thérapie génique, c'est-à-dire la « livraison » d'un gène sain pour remplacer un gène qui ne fonctionne plus, doit être le but final à poursuivre pour soigner ou guérir la maladie. Les études de tolérance précliniques chez l'animal ont été réalisées sur deux formules différentes possibles pour un traitement par thérapie génique de l'AAT. Ces deux formules sont en cours d'études de phase I/II. Les scientifiques évaluent également la « livraison » par des liposomes cationiques associés à un plasmide de gènes d'AAT normaux, à un épithélium respiratoire de patients déficients en vue de produire localement des concentrations potentiellement thérapeutiques.

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre "Des médicaments au service de l'humanité" est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent,

en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein,

Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumviraat