

Conflits d'intérêt 2008-2013 (maj 01/10/12)

Art. L4113-110 code de la santé publique (Rev Mal Respir 2010, 27: 1125)

- Administrateur: centre Léon Bérard⁰⁸⁻¹², Lyon Biopole⁰⁹⁻¹⁰, Synergie Lyon cancer⁰⁸⁻¹², Neurodis⁰⁸⁻¹², Finovi⁰⁸⁻¹¹, Centaure⁰⁸⁻¹²
- Consultant: LFB⁰⁸⁻¹², United Therapeutics¹⁰
- Conférences rémunérées: Pierre Fabre¹¹, Boehringer Ingelheim¹¹, Actélion¹⁰, LFB^{11,12}, Pfizer^{11,12}
- Réunions médico-scientifiques: Actélion¹⁰⁻¹², Pfizer¹⁰⁻¹², GSK^{10,12}, VitalAir⁰⁹, Sanofi-Aventis¹⁰, Chiesi¹¹, Boehringer Ingelheim¹², Bioprojet Pharma^{08,12,13}, Novartis¹², Admiral¹³
- Crédits recherche: LFB⁰⁸⁻¹¹

L' α 1-antitrypsine est le prototype des serpins

- ◆ Superfamille de 200 protéines apparentées inhibant les protéases à sérine (SERine Protease Inhibitor) de l'orge aux mammifères en passant par les bactéries et les virus (Genome Res 2000, 10: 1845; Mol Biol Evol 2002, 19: 1881)
- ◆ L' α 1-antitrypsine, glycoprotéine sérique d'origine hépatique (*SERPINA1*), a comme seul rôle d'inhiber l'élastase des neutrophiles (New Engl J Med 2000, 343: 269)

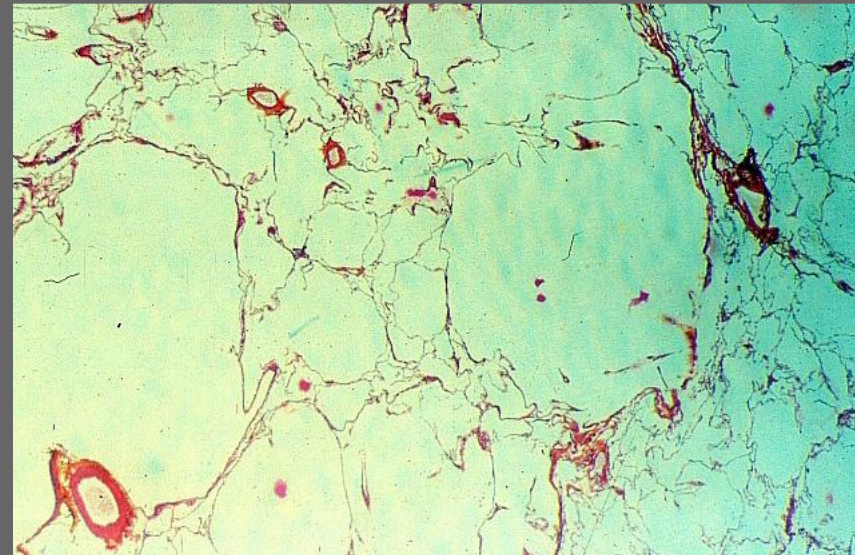
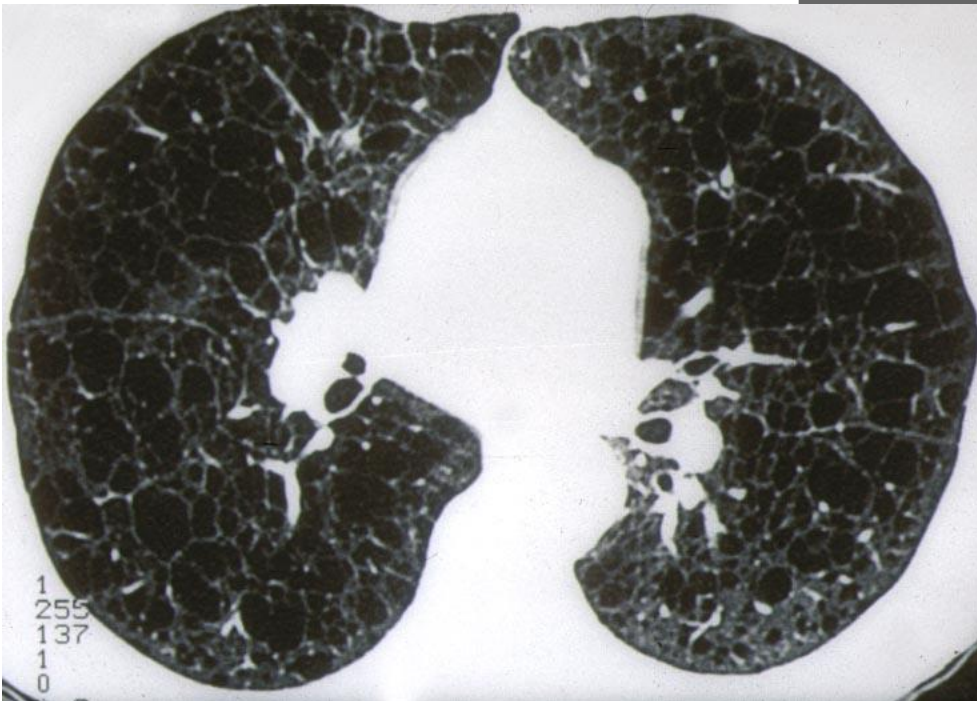
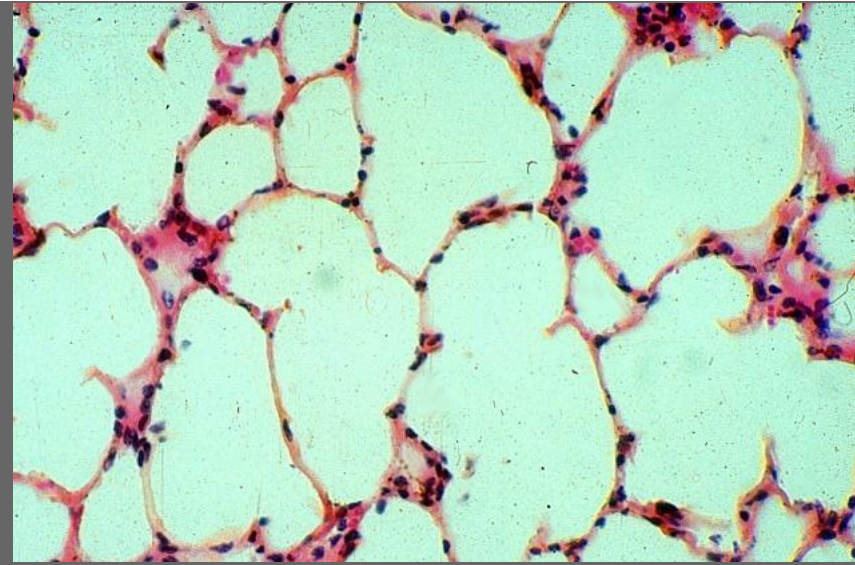
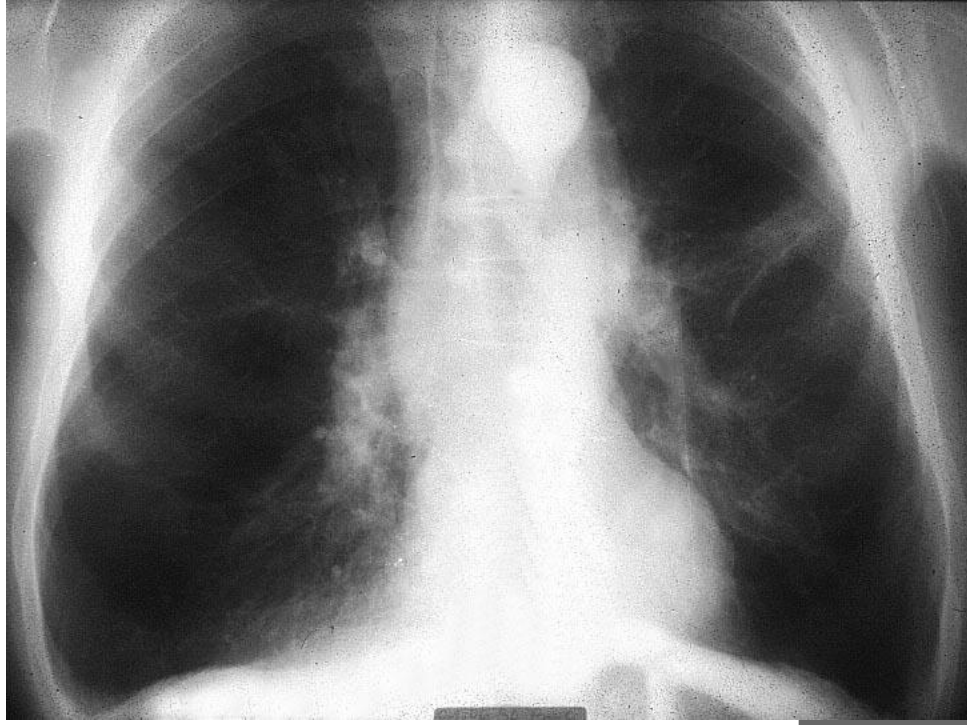
Déficit en α 1-antitrypsine: niveau 1

- ✓ Maladie génétique autosomique récessive
- ✓ L'allèle normal est nommé PiM
- ✓ L'allèle déficitaire le plus fréquent, PiZ, correspond à une mutation ponctuelle du gène; en France: PiZ 1,3%; ~ 10000 PiZZ
- ✓ Hépatopathie et emphysème en cas de tabagisme

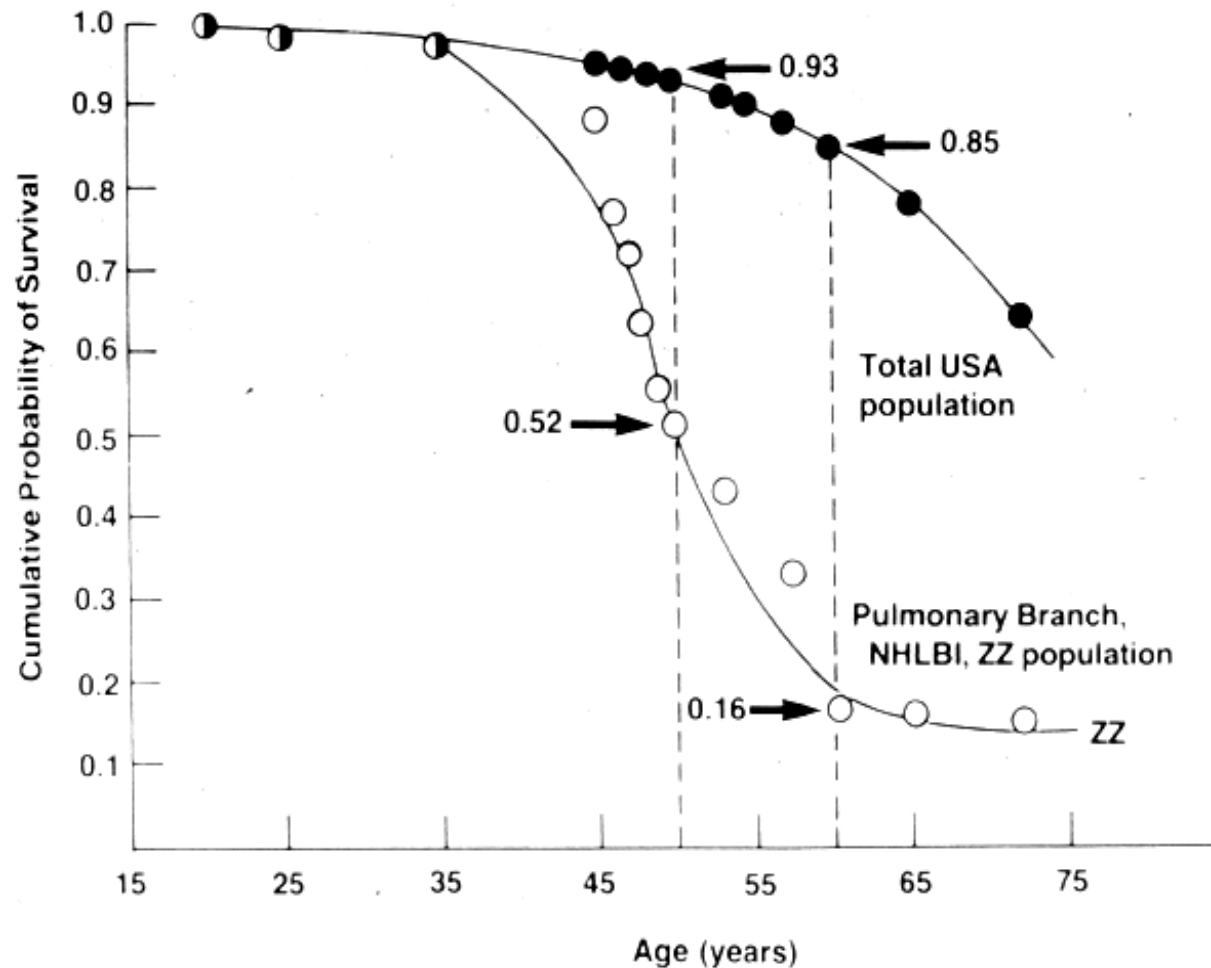
L'emphysème

- ✓ Destruction des alvéoles
- ✓ Distension thoracique
- ✓ Dyspnée d'effort
- ✓ Scanner
- ✓ Spirométrie, TVO VEMS diminué
- ✓ BPCO

L'emphysème par déficit en α 1-antitrypsine...



L'emphysème par déficit en α 1-antitrypsine... est une maladie grave



Rechercher un déficit en α 1-antitrypsine ?

Tous les emphysèmes pulmonaires

Asthme inhabituel

BPCO précoce

Vascularites

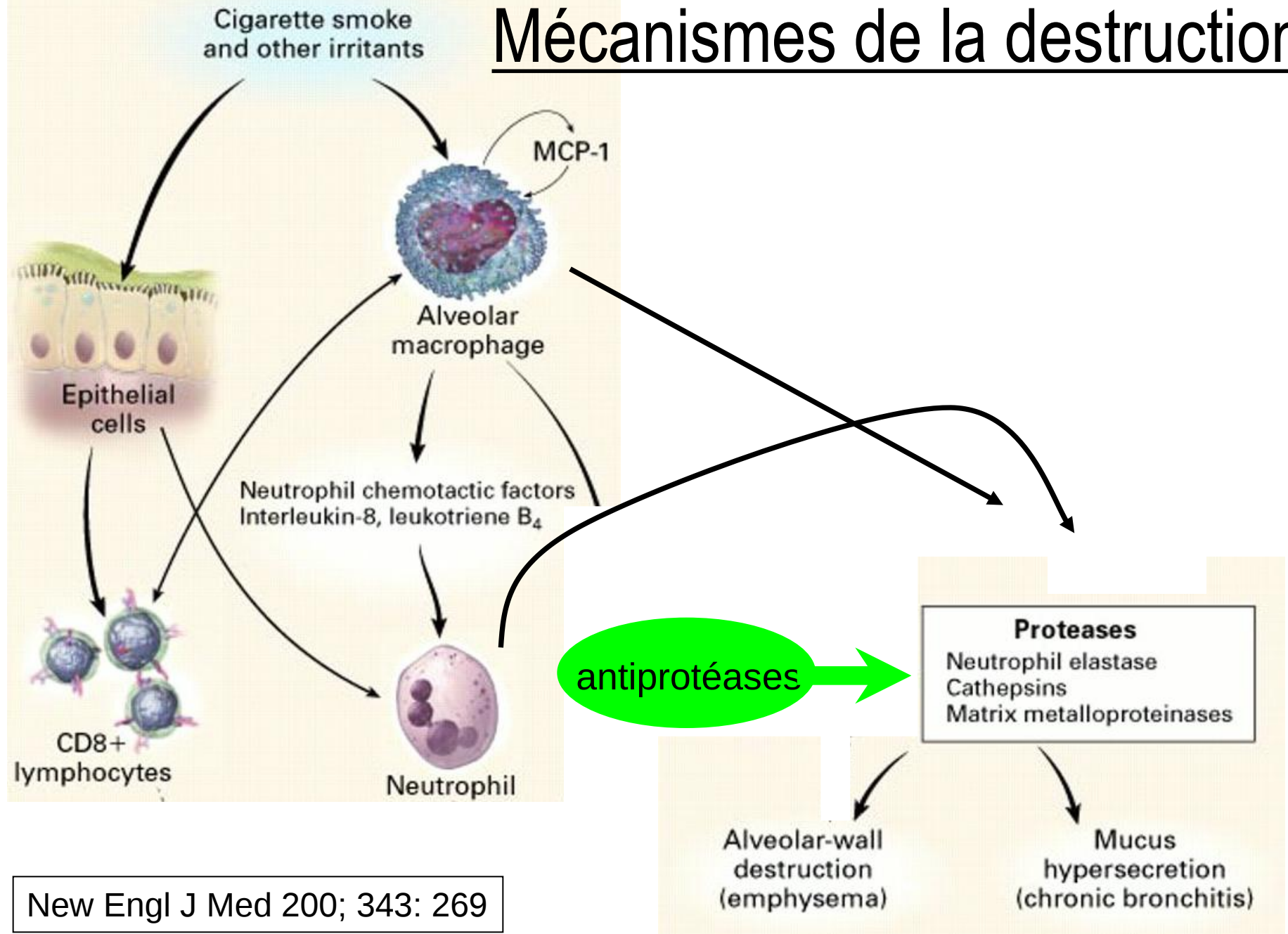
Panniculite

Hépatopathie

Dosage puis phénotype

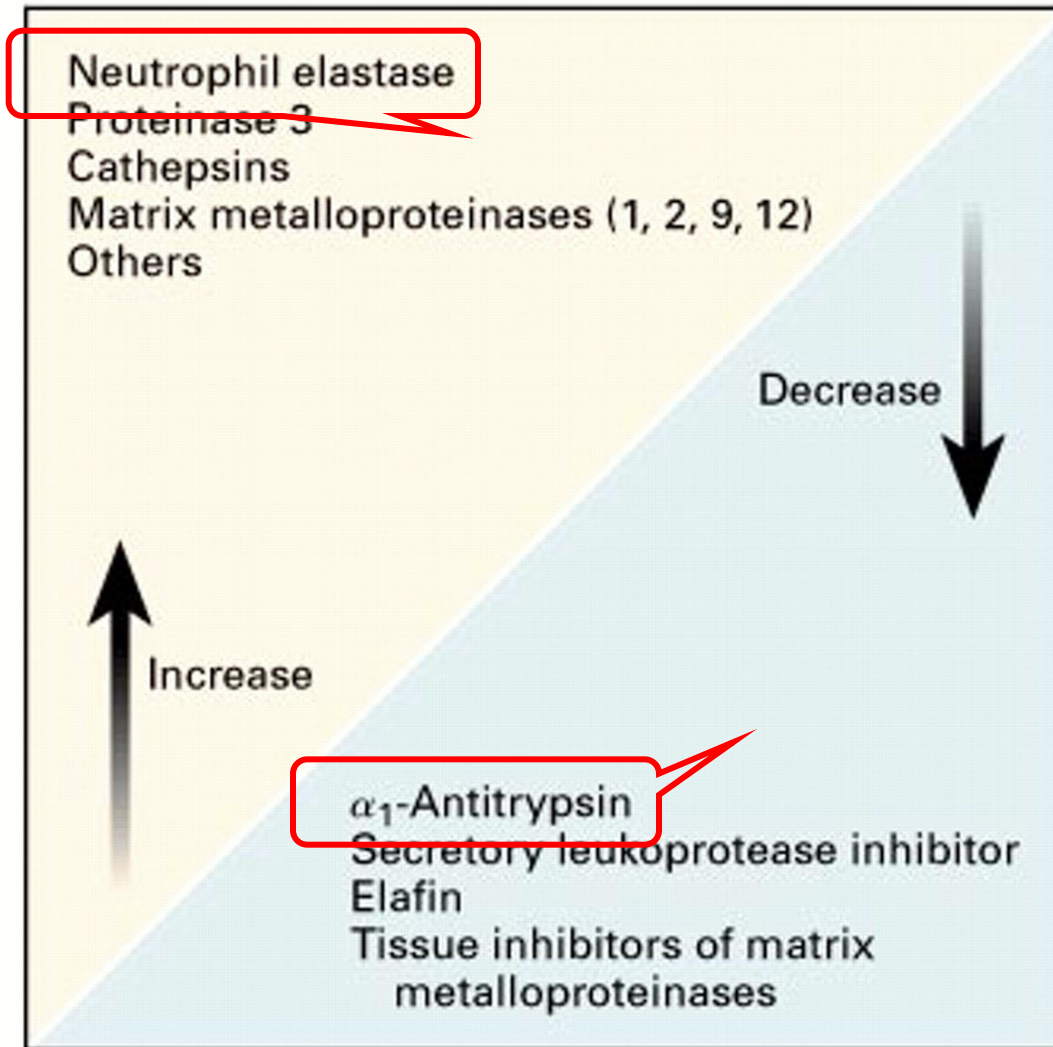
(isoélectrofocalisation; Eur Respir J 2005; 26: 616)

Mécanismes de la destruction



New Engl J Med 200; 343: 269

Le déficit en α 1-antitrypsine peut favoriser l'emphysème pulmonaire

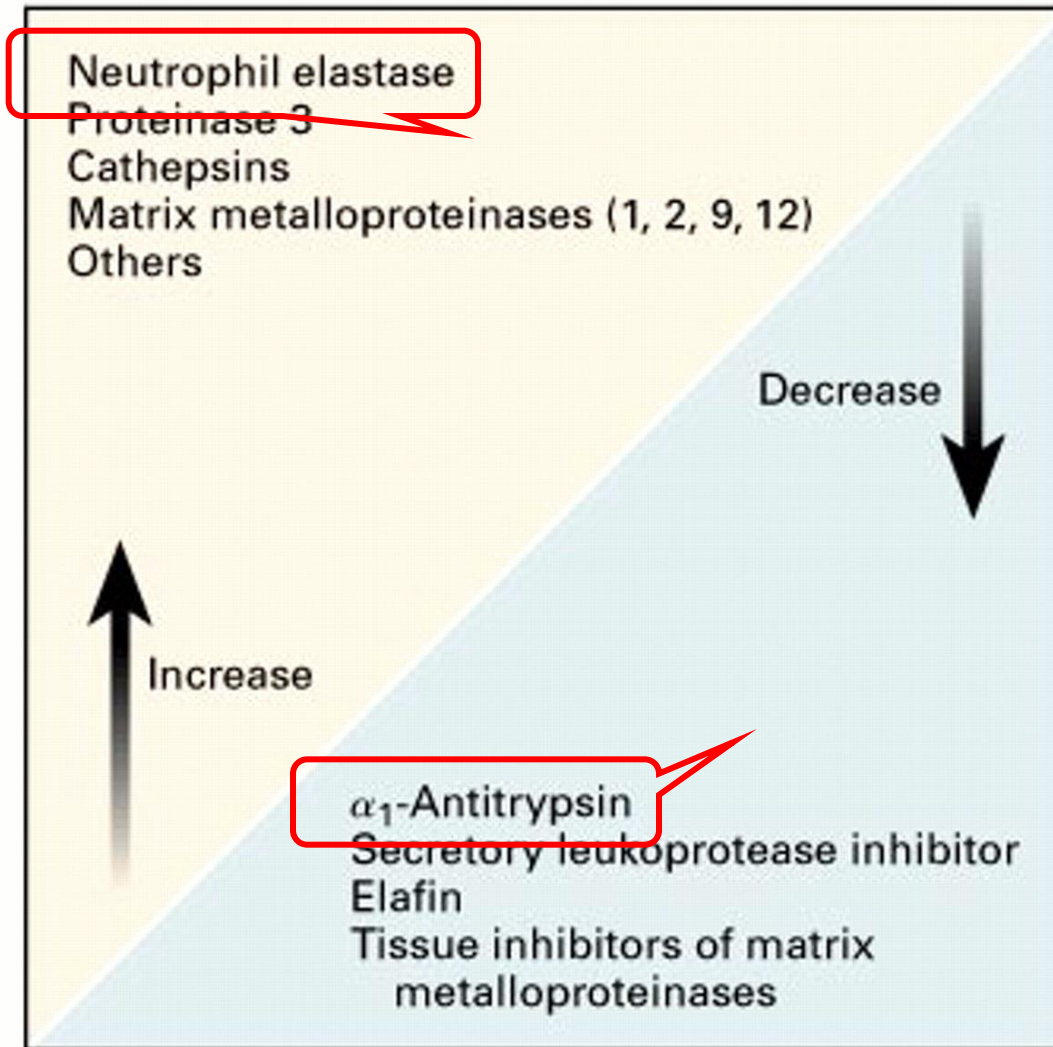


Déficit en α 1-antitrypsine

Emphysème pulmonaire prédominant aux bases, à 40 ans chez le fumeur et 60 chez le non fumeur

	Prevalence (%)†	Concentrations in serum of α 1 antitrypsin*		Risk of emphysema
		True level (mmol/L)	Commercial standard (mg/dL)	
MM	91	20-53	150-350	Background
MS	6.1	18-52	110-340 (approx)	Background
MZ	2.7	17-33	90-210	Background
SS	0.1	15-33	100-200	Background
SZ	0.1	8-16	75-120	20-50%
ZZ	0.02	2.5-7	20-45	80-100%
Null-null	..	0	0	100%

Principes thérapeutiques

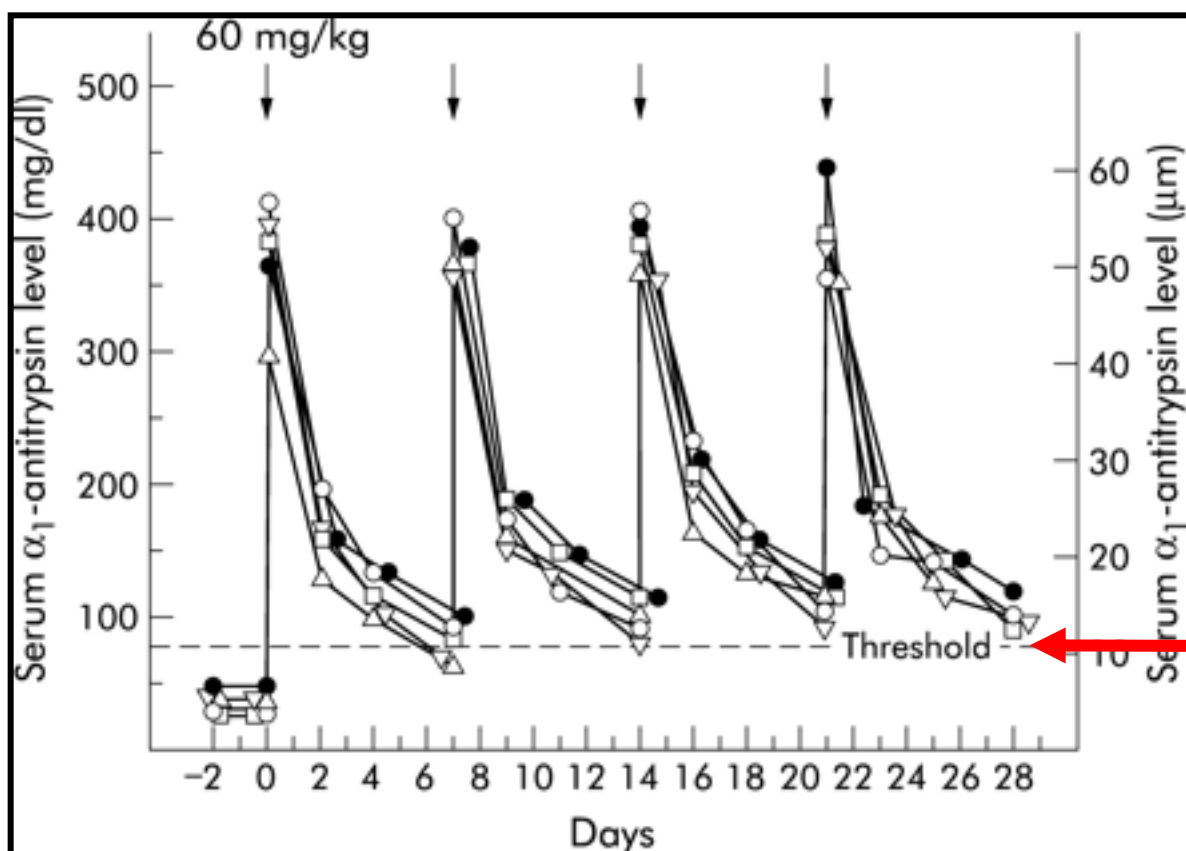


Restaurer un taux sérique seuil

	Prevalence (%)†	Concentrations in serum of α 1 antitrypsin*		Risk of emphysema
		True level (mmol/L)	Commercial standard (mg/dL)	
MM	91	20–53	150–350	Background
MS	6.1	18–52	110–340 (approx)	Background
MZ	2.7	17–33	90–210	Background
SS	0.1	15–33	100–200	Background
SZ	0.1	8–16	75–120 	20–50%
ZZ	0.02	2.5–7	20–45	80–100%
Null-null	..	0	0	100%

Traitement substitutif: α 1-AT humaine plasmatisque

- ◆ Perfusion iv hebdomadaire (60 mg/kg) augmente les taux sériques et alvéolaires d' α 1-antitrypsine et d'activité antiélastasique (New Engl J Med 1987; 316: 1055).



Traitement substitutif: α 1-AT humaine plasmatique

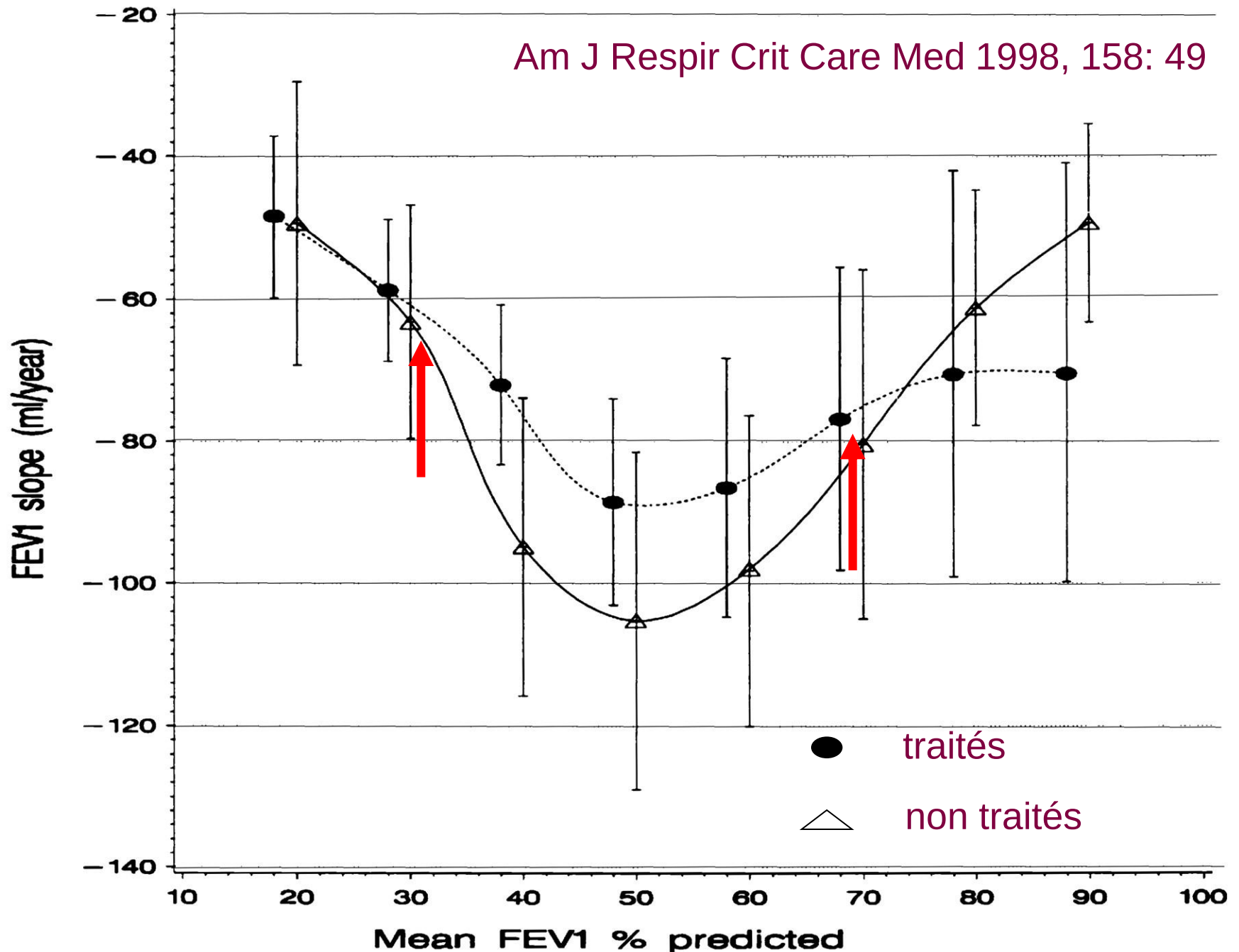
- ◆ Previent l'emphysème expérimental (élastase des neutrophiles c/o hamster; fumée de cigarette c/o souris)
(Eur Respir J 1990; 3: 673. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 199)
- ◆ Ralentit le déclin du VEMS
- ◆ Et de la densité pulmonaire
- ◆ Améliore la survie

Ralentissement de l'évolution du VEMS

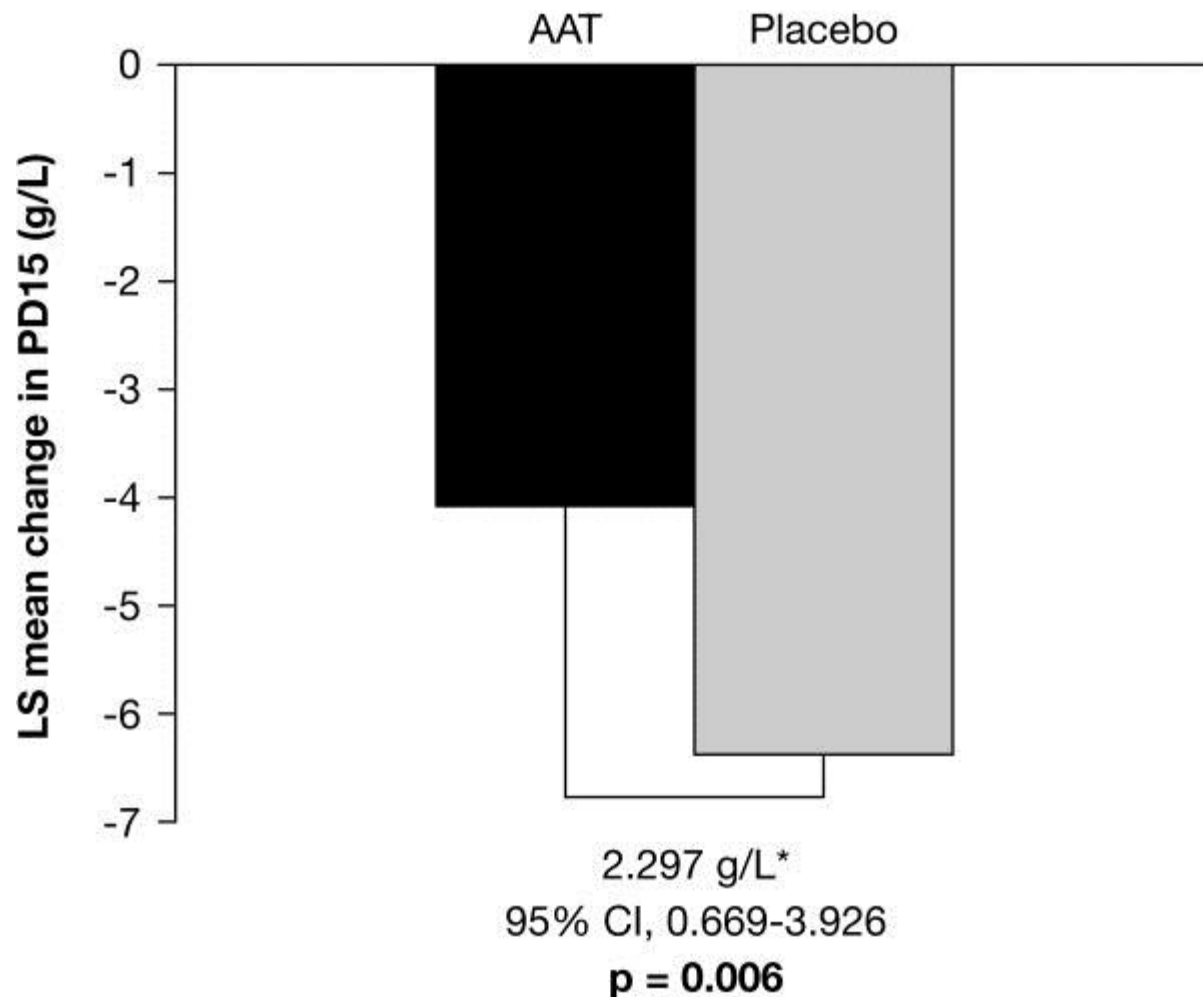
- ♦ Pas d'essai clinique randomisé moderne et puissant (nombre de sujet insuffisant)
 - ♦ Comparaison de séries (Eur Respir J 1997; 10: 2260)
 - ♦ Avant-après (Chest 2001; 119: 737)
 - ♦ Séries individuelles
-
- ♦ Etude rétrospective d'un suivi de cohorte USA

A. Mean FEV1 decline

Am J Respir Crit Care Med 1998, 158: 49



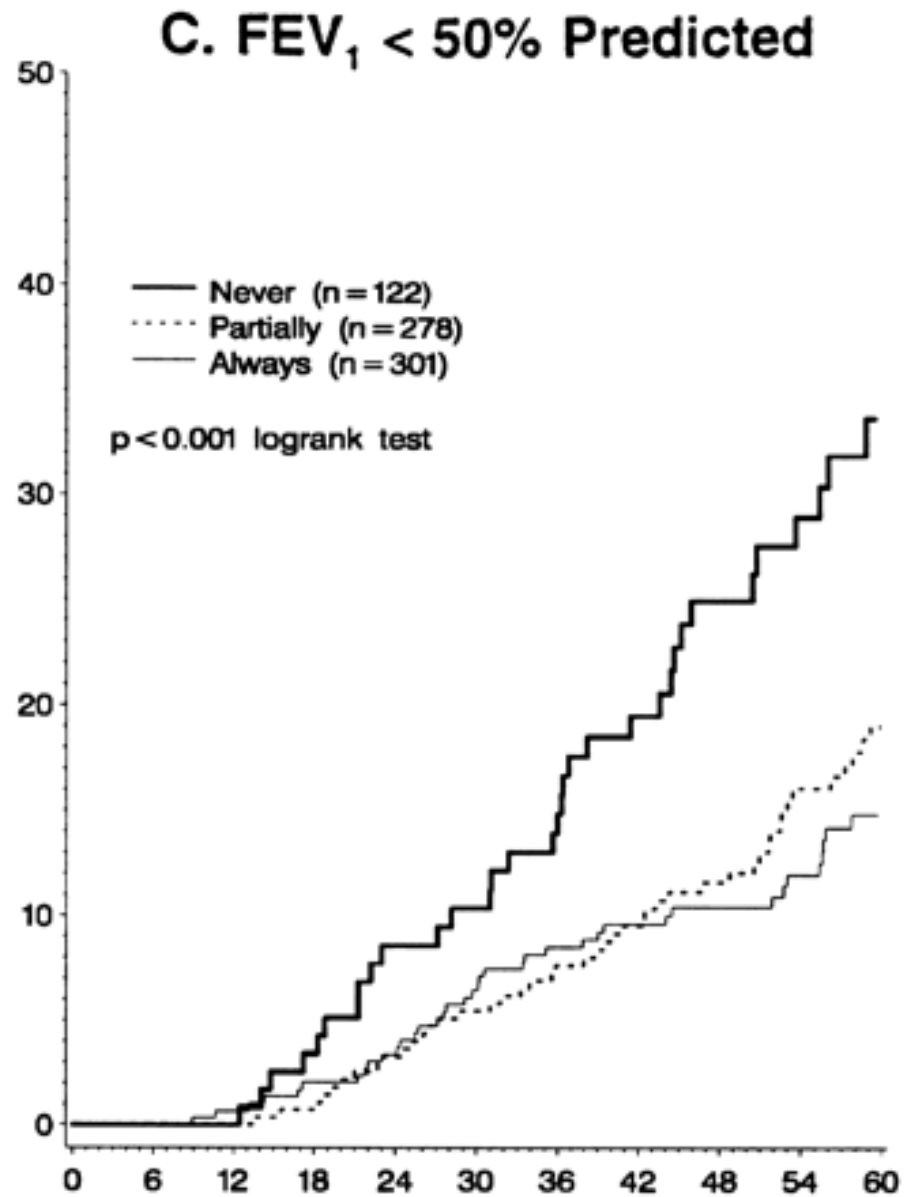
Bénéfice sur la densité pulmonaire (g/L CPT)



Deux essais randomisés combinés dont EXACTLE

(Eur Respir J 2009, 33: 1345; Respir Res 2009, 10: 75; 2010, 11: 136)

Amélioration de la survie. Am J Respir Crit Care Med 1998, 158: 49



Alternative à l' α 1-AT humaine plasmatique



Alternatives à la perfusion d' α 1-AT

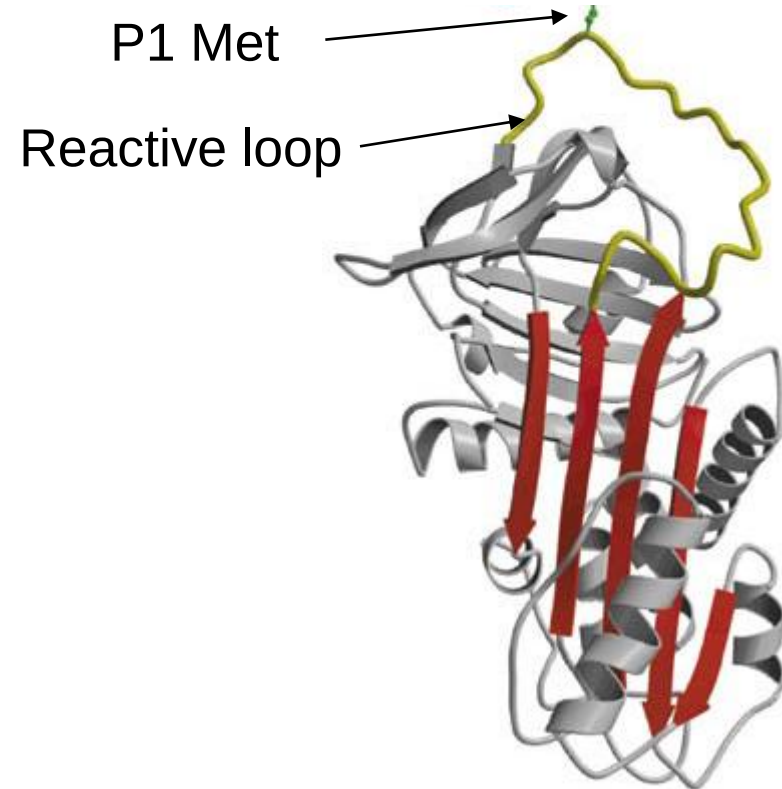
- ◆ Thérapie génique (J Clin Invest 2010, 120: 379)
- ◆ Réparer le poumon: rétinoïdes, cellules souches
- ◆ Changer le poumon: greffe
- ◆ Régulateurs de la protéostasie (Science 2008, 319: 916)

Traitement de l'emphysème par déficit en $\alpha 1$ -antitrypsine

Le traitement de référence de l'emphysème grave (TM < 350m et VEMS < 20%) par déficit en $\alpha 1$ -antitrypsine est la greffe pulmonaire

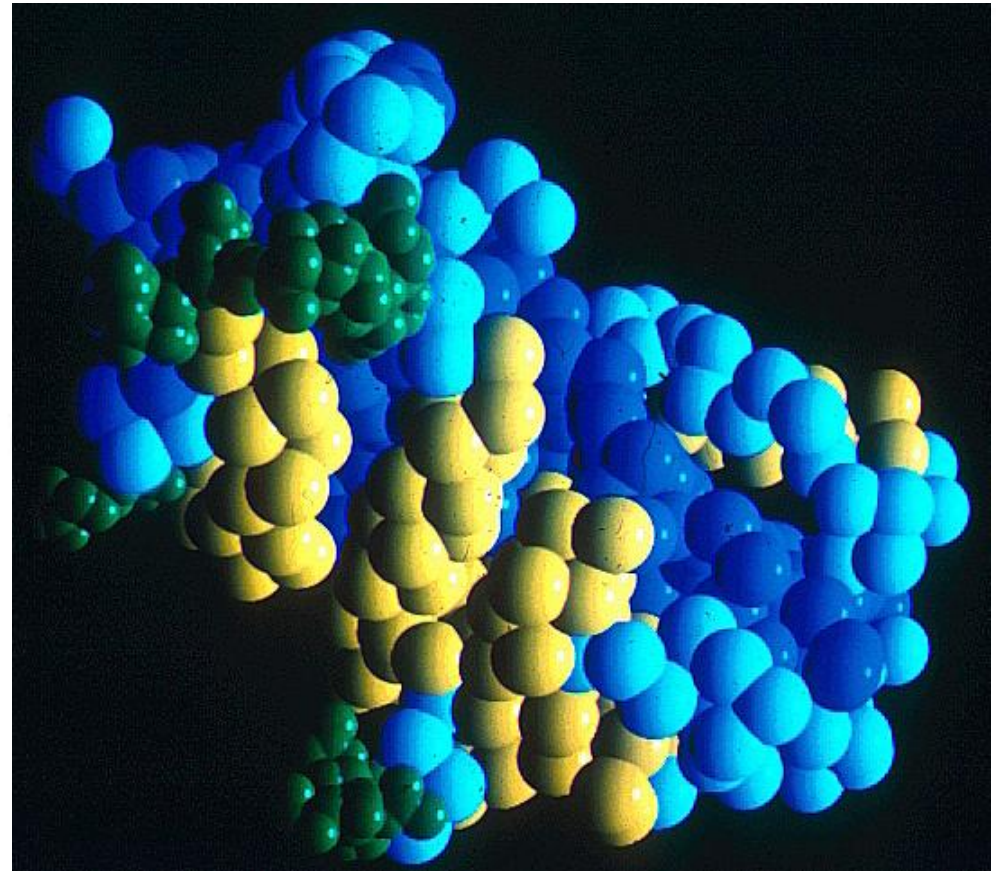
Les malades emphysémateux, déficitaires PiZZ ayant arrêté de fumer, bénéficient d'un traitement substitutif en $\alpha 1$ -antitrypsine par voie intraveineuse

Déficit en α 1-antitrypsine niveau 2



Les serpines sont repliées

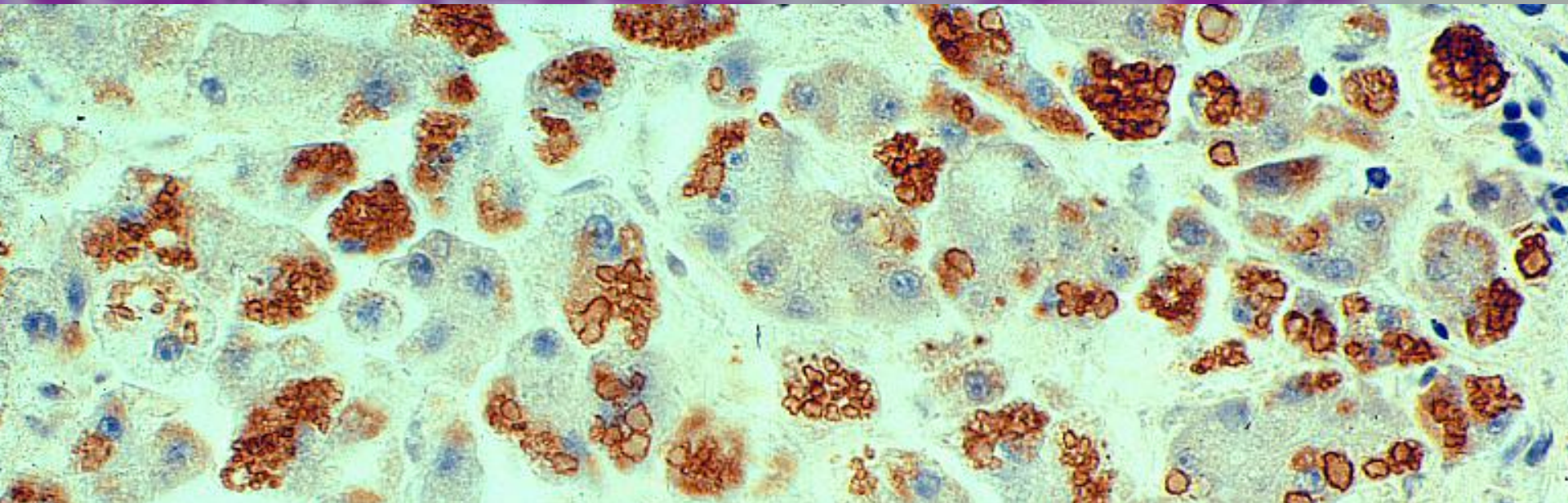
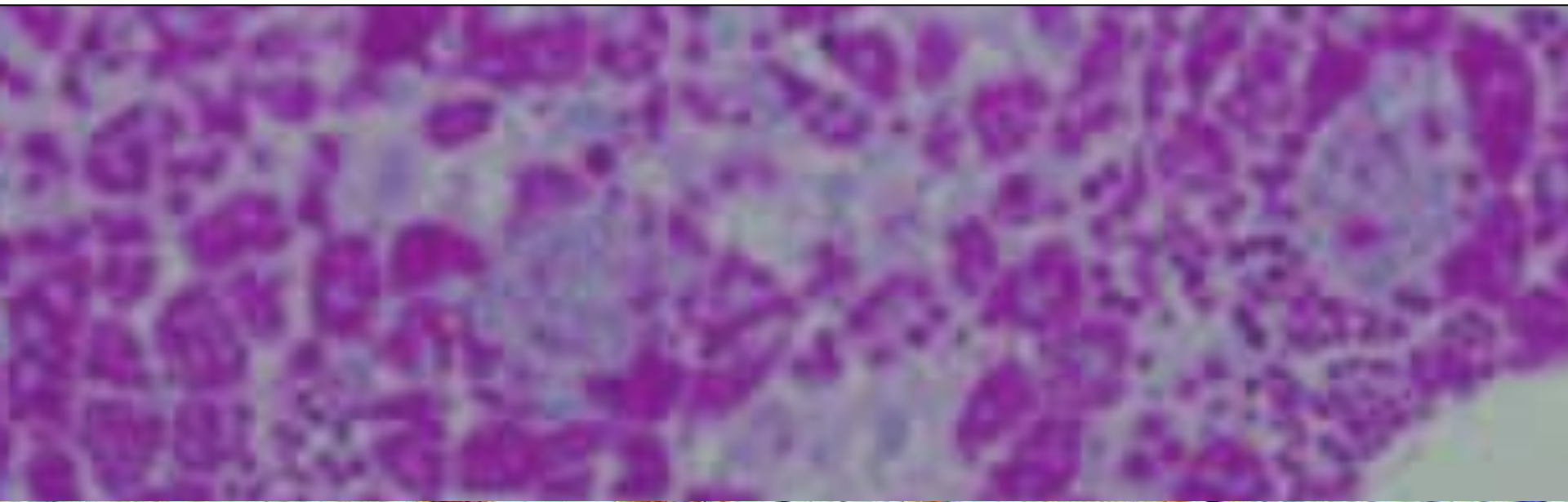
(« folding »: acquisition de la structure tertiaire)



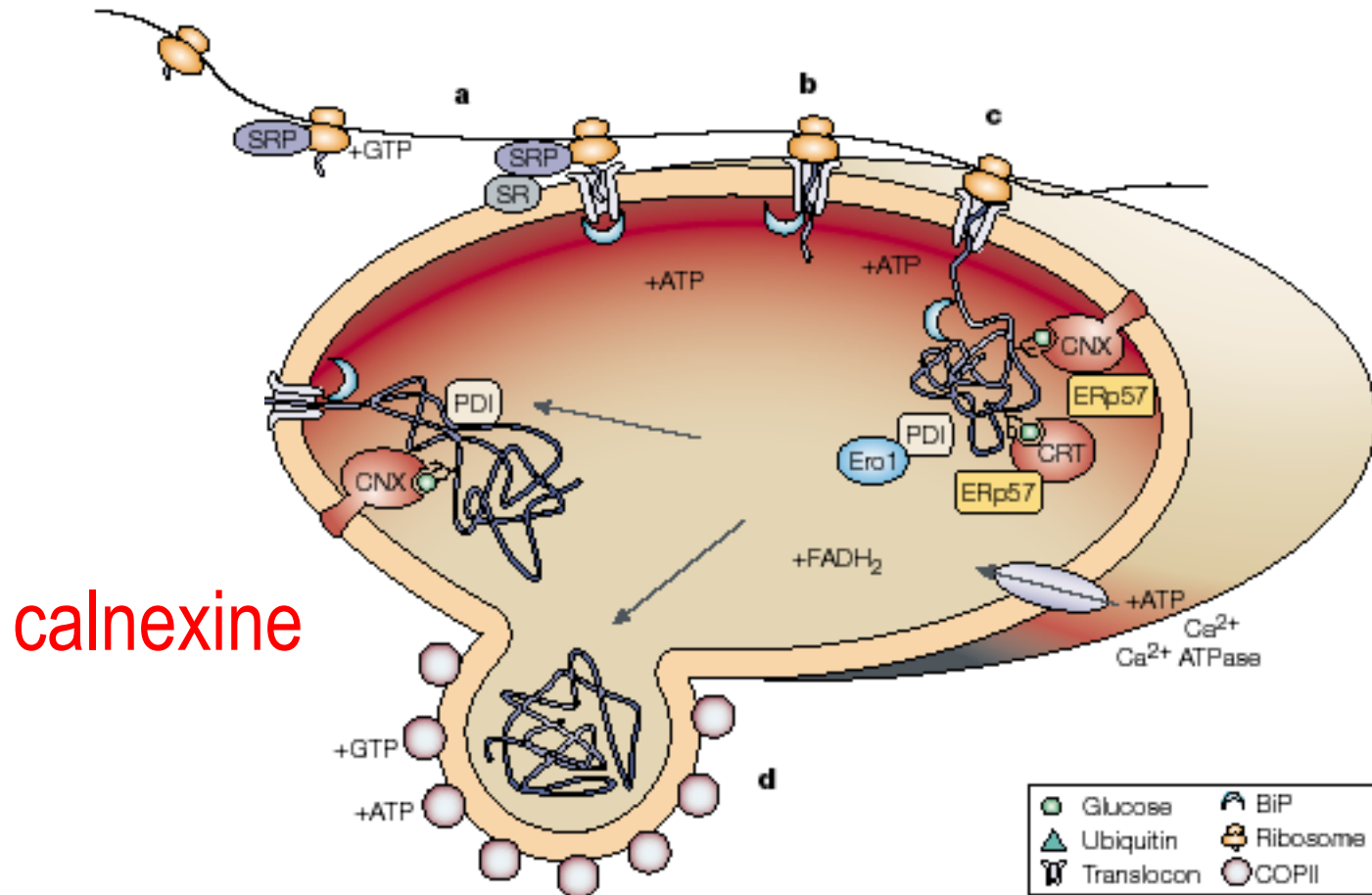
Le repliement des serpines est indispensable



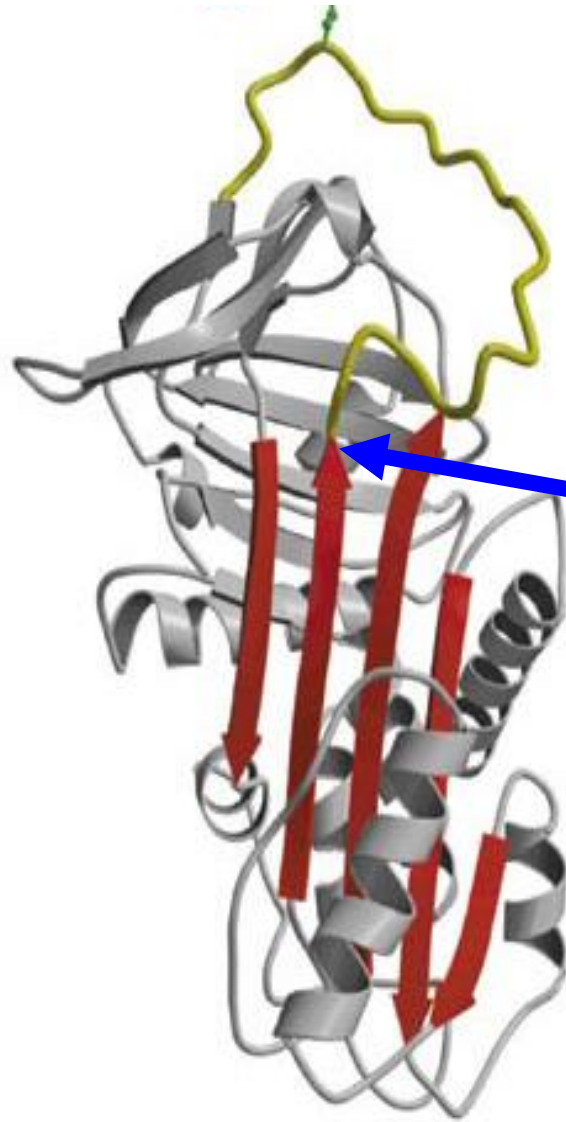
Accumulation hépatique de l' α 1-antitrypsine



La rétention dans le RER est due aux chaperones



L' α 1-antitrypsine PiZ est mal repliée



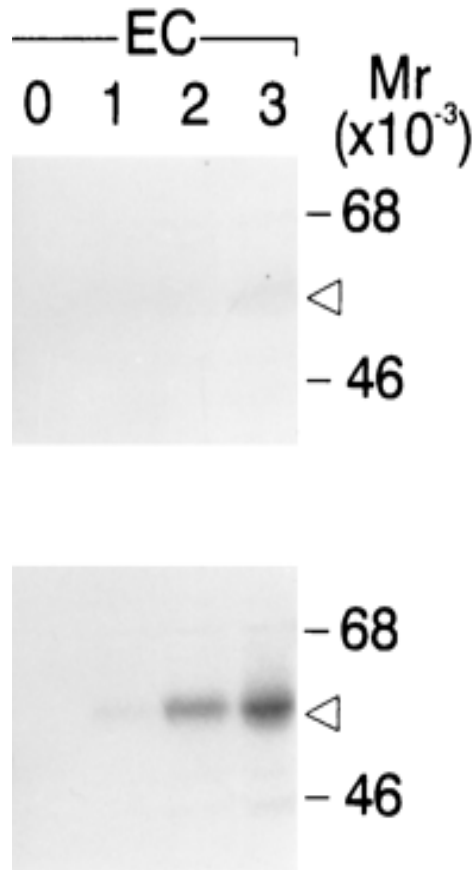
Mutation PiZ

Le « misfolding » est un problème plus général

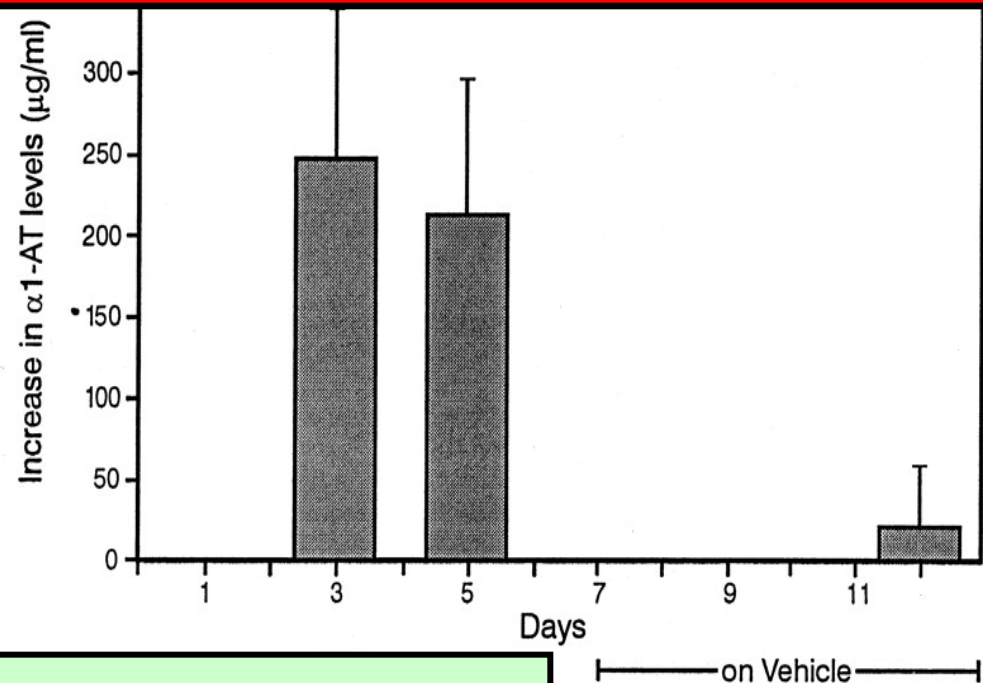
Maladie	Gène	Mutation	Localisation
Déficit en A1AT	α 1-antitrypsine	PiZ	sécrétée
Mucoviscidose	CFTR	Δ F508	membrane
Gaucher	β -glucocerebrosidase		lysosome
Hémochromatose	HFE	C282Y	membrane
HTAP	BMPR2	C118W	membrane

D'après: New Engl J Med 1998, 339: 1689 & Cur Op Chem Biol 2007, 11: 412; Hum Mol Genet 2008, 17: 3180; Int J Biochem Cell Biol 2009, 41: 2094

La retention peut être levée (PNAS 2000, 97: 1796)



Chez l'homme ?
J Ped Gastroenterol Nut 2004; 39: 34
NCT00067756



PBA: 4-phenylbutyric acid

Murine hepatoma cell line
expressing human PiZ $\alpha 1$ AT

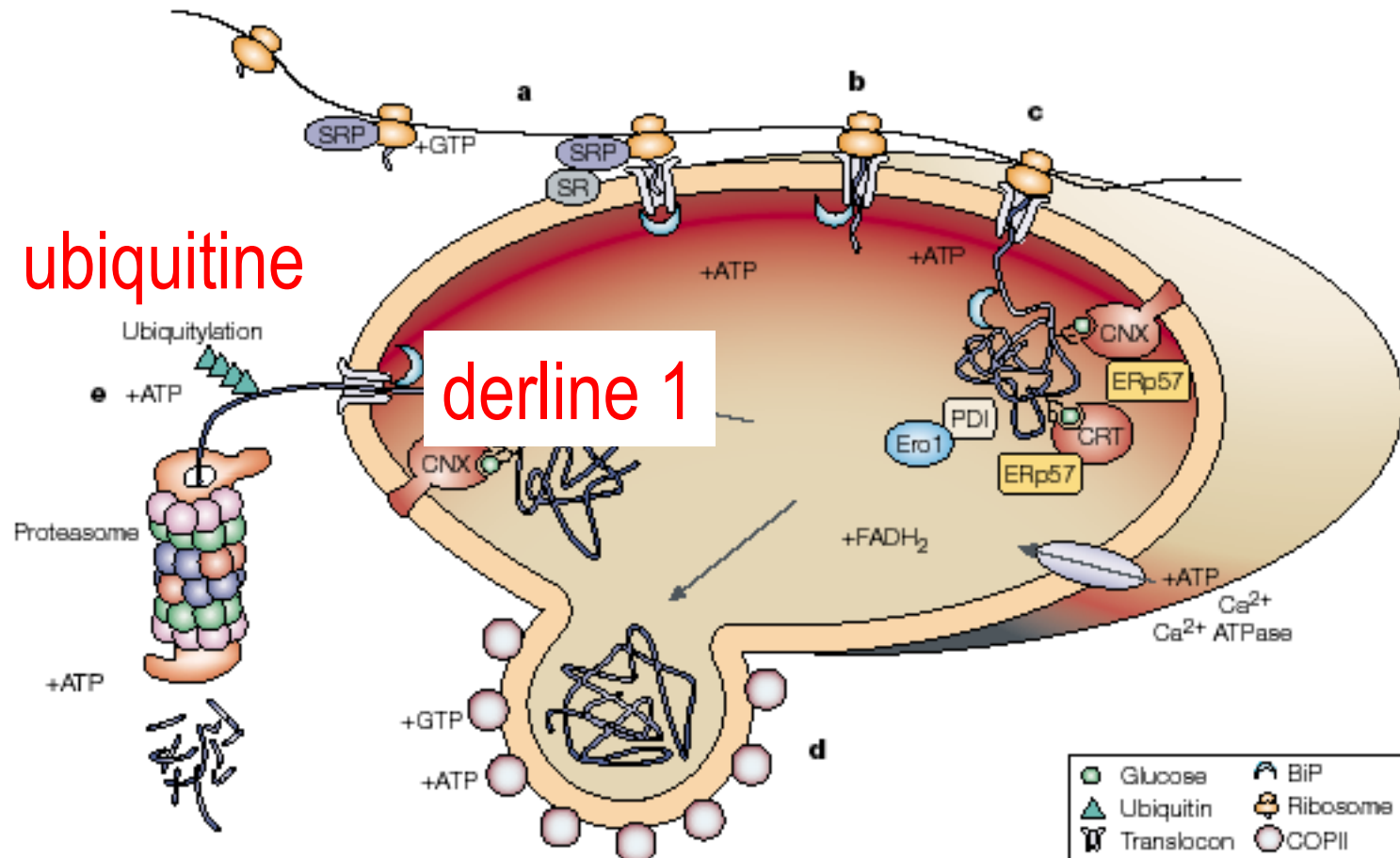
Human PiZ $\alpha 1$ AT transgenic mice

Développement de chaperones chimiques

- Miglustat (Zavesca®), AMM dans la maladie de Gaucher
- Miglustat et $\Delta F508$ -CFTR. (FEBS Let 2006, 580: 2081; Am J Respir Cel Mol Biol 2009, 41: 217; 2009, 179: 1022)
- Parmi les “corrector” qui peuvent aider le repliement de CFTR, VX809 est efficace *in vivo* (Thorax 2012, 67: 12)

ERAD: ER associated degradation

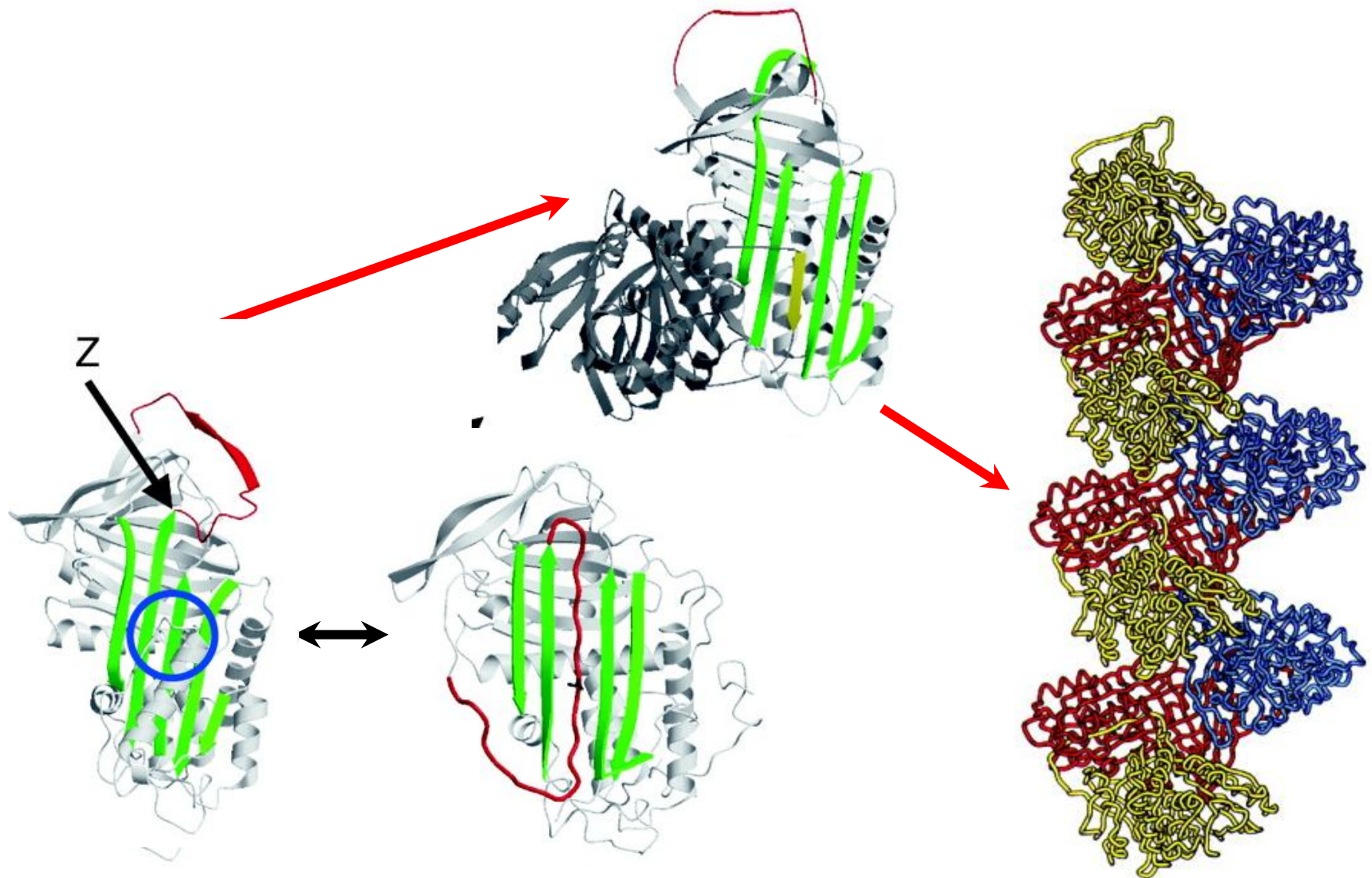
(Nat Rev Mol Cel Biol 2002, 3: 411)



Polymères d' α 1-antitrypsine

(Thorax 1998 53: 501)

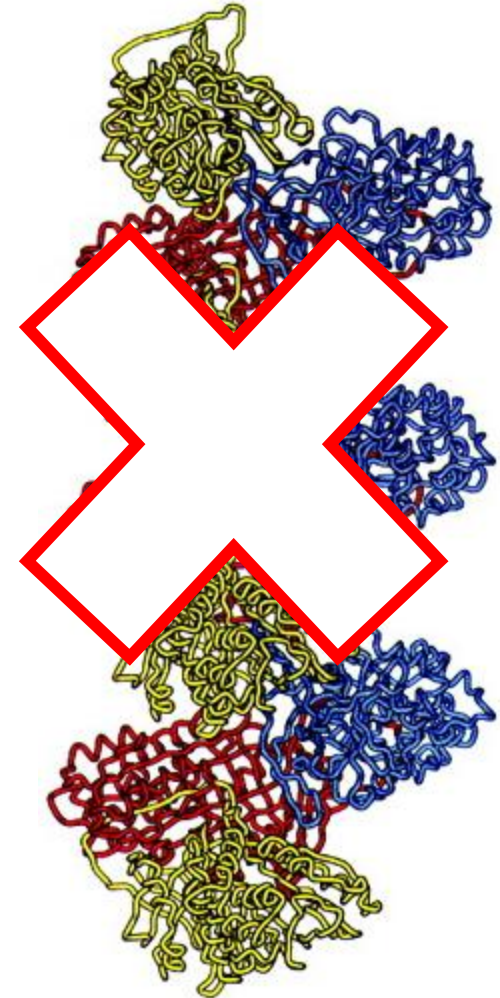
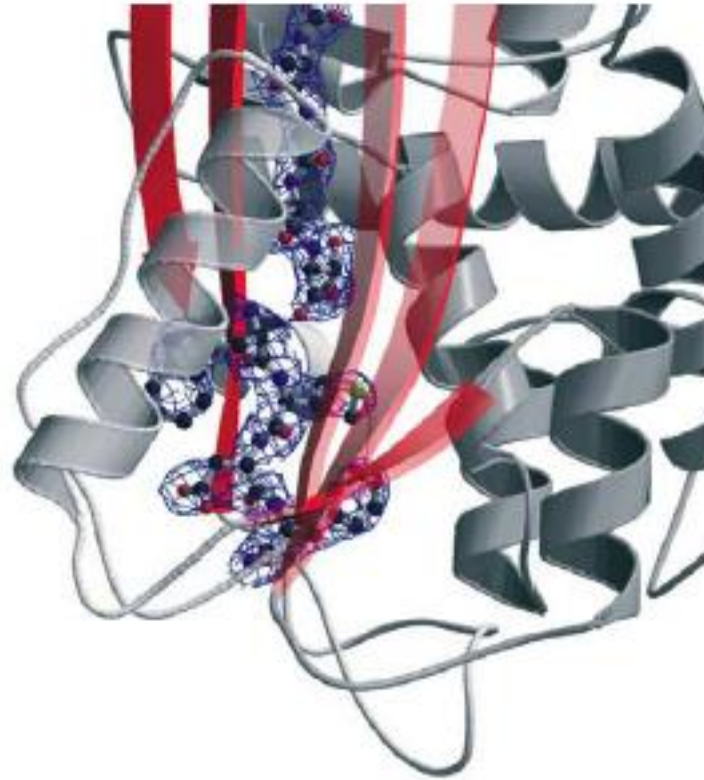




Loop sheet polymerization

(Eur Respir J 2009, 34: 475; PNAS 2010, 107: 17146)

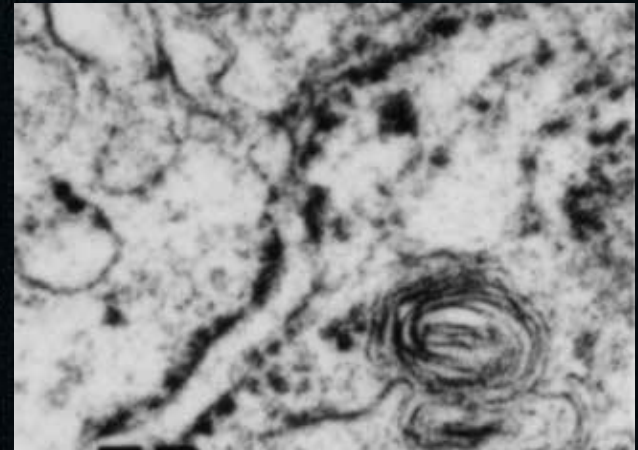
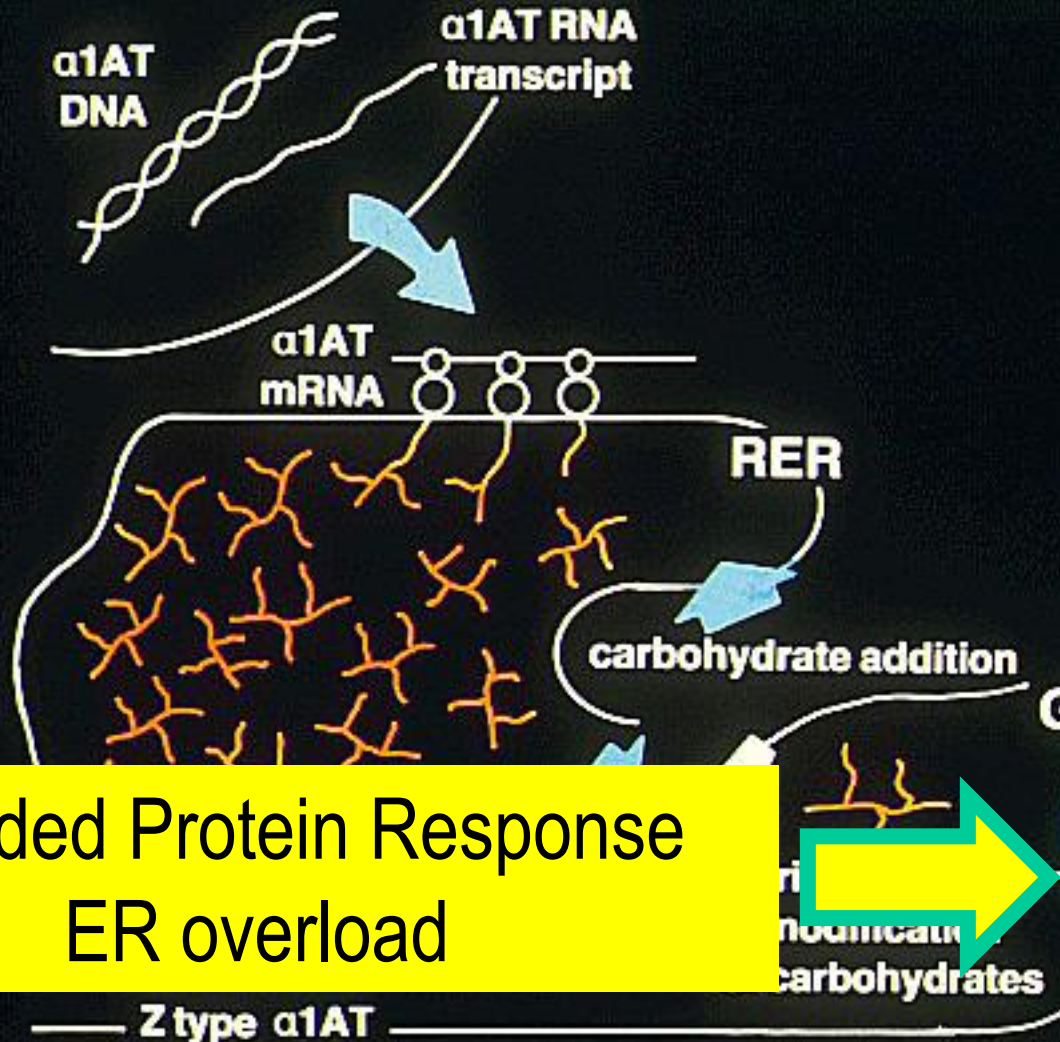
Blocage par des peptides (Acta Cryst 2010, F67: 1492)



- ✓ Pas d'agrégation
- ✓ Sécrétion
- ✓ Pas de "ER stress"

Foie: ER stress

(Cell Death Diff 2009, 16: 39; Annu Rev Med 2011, 62: 333)

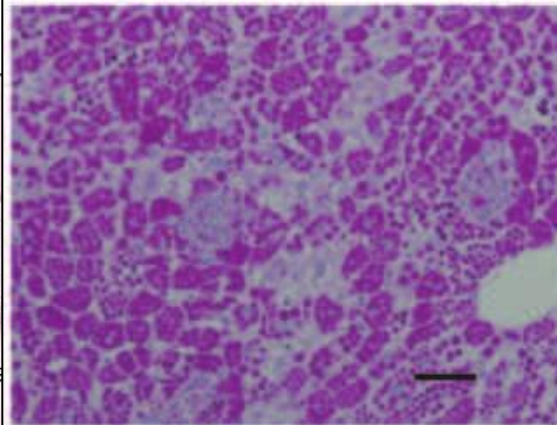
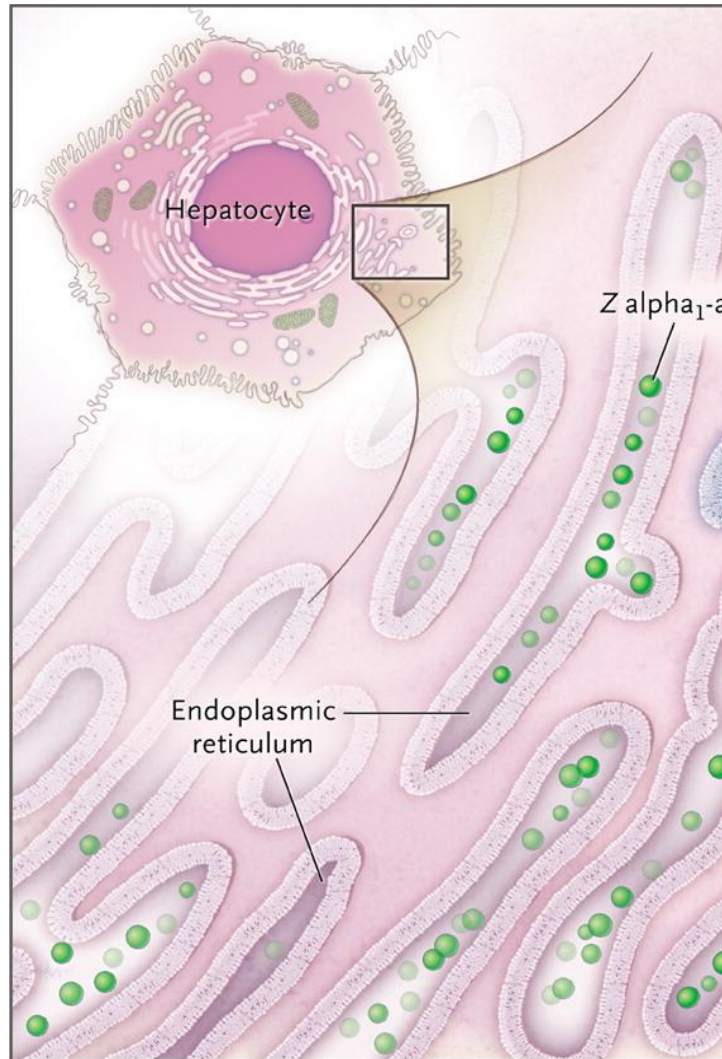


Autophagie

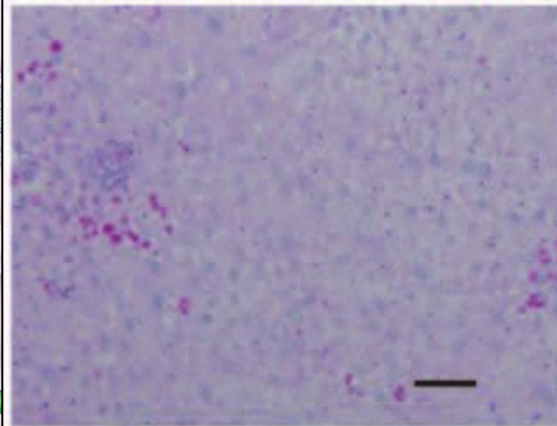
Caspase-3,
Apoptose

NF κ B...
Inflammation
Prolifération

Modulation de l'autophagie (N Engl J Med 2010, 363: 1863)



CTR

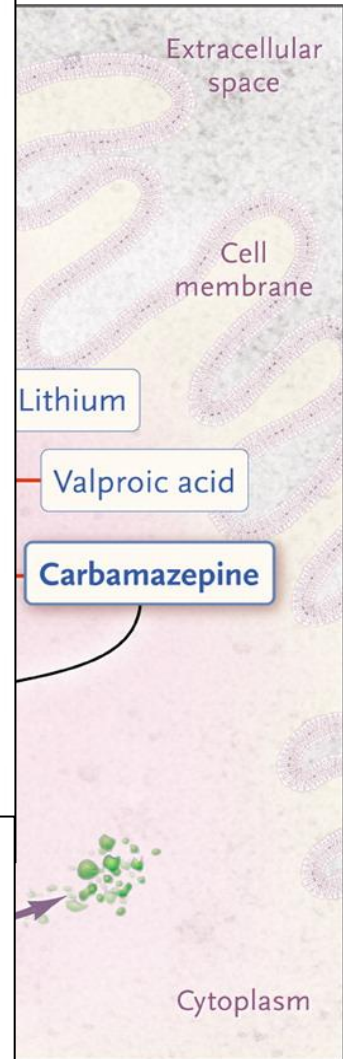


CBZ

Souris PiZZ

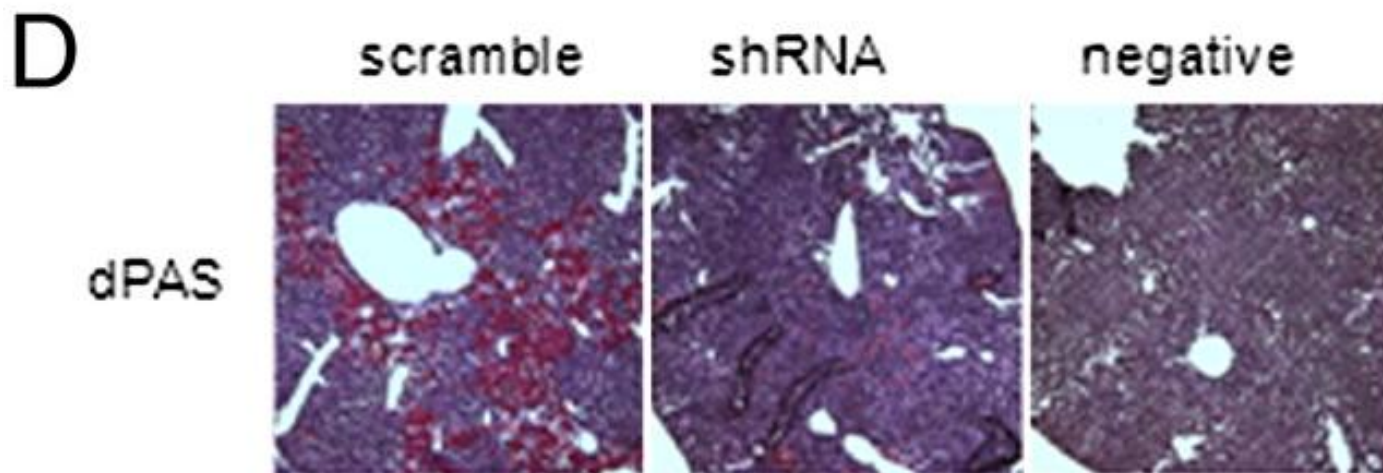
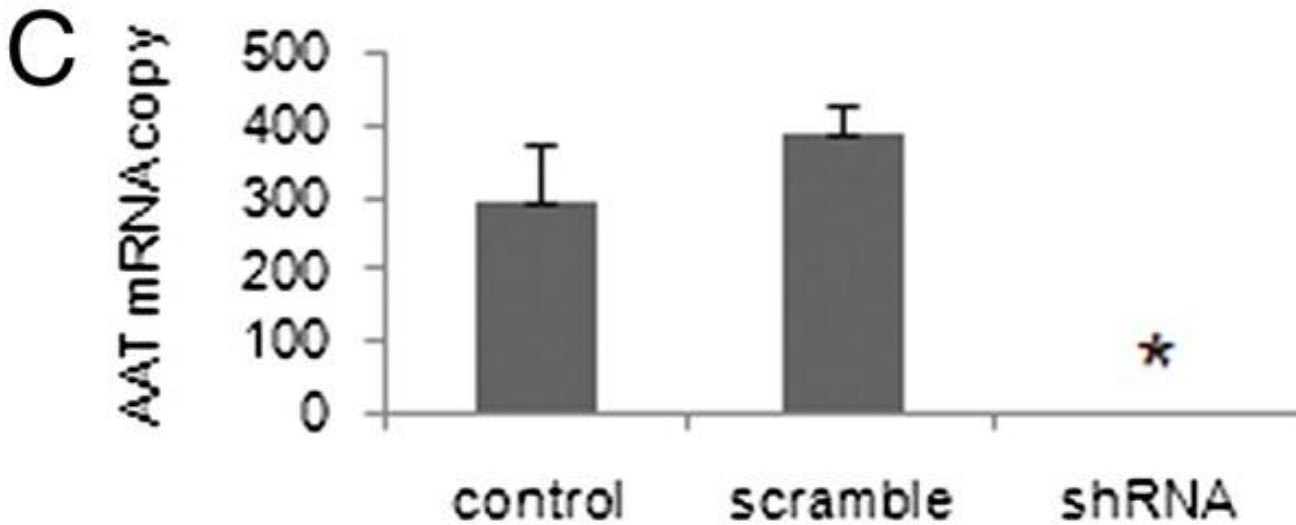
Science 2010, 329: 229

NCT01379469



RNA silencing in piZZ mice (shRNA)

(PNAS 2011;108:14258)



Déficit en α 1-antitrypsine

- « Misfolding » et agrégats sont des pathologies moléculaires plus générales (diabète, Alzheimer...). On parle de troubles de la protéostasie.
- Les perspectives thérapeutiques pourraient permettre de diminuer la quantité agrégée mais il faudra restaurer un taux sérique « suffisant »
- Pour l'instant la seule possibilité est le traitement substitutif