

Déficit en α_1 -antitrypsine et cancer primitif du foie

L' α_1 -antitrypsine, une glycoprotéine synthétisée par le foie, est la principale anti-protéase du sérum humain. Sa propriété biologique principale paraît être de lier et d'inactiver l'élastase leucocytaire. Son intérêt, pour les médecins, est venu de la mise en évidence, en 1965, d'une association entre le déficit héréditaire en α_1 -antitrypsine et l'emphysème pulmonaire d'une part, la cirrhose d'autre part. La synthèse hépatique de l' α_1 -antitrypsine est en effet contrôlée par une paire de gènes situés sur le locus Pi. Plus de 25 allèles de ces gènes ont été identifiés. Certains, notamment ceux dénommés S et Z, sont responsables d'une synthèse et d'une sécrétion anormales de la protéine, avec pour résultat une concentration plasmatique abaissée. Ainsi, les sujets homozygotes (phénotypes PiSS ou PiZZ) ont une concentration plasmatique à 10-15 % de la normale, et les hétérozygotes (phénotypes PiMS ou PiMZ par exemple, M étant le gène normal habituel) une concentration à 50-60 % de la normale. Bien que l'association du déficit héréditaire avec une cirrhose et un cancer primitif du foie ait été bien documentée dans le passé, le risque, par rapport à une population normale, n'est pas connu.

Eriksson *et coll.* (qui avaient découvert l'association avec l'emphysème et la cirrhose) ont tiré parti des facilités offertes par la ville de Malmö, en Suède, pour quantifier ce risque [1]. Malmö est une ville d'environ 240 000 habitants qui comporte un hôpital général avec un service central d'anatomie pathologique. Une méthode standardisée d'autopsie a été introduite en 1958 afin de faciliter les études épidémiologiques. Entre 1963 et 1982, période choisie pour l'étude, 35 280 autopsies ont été effectuées, pour 51 730 décès, soit 68,2 % de l'ensemble des décès, et plus de 85 % des décès à l'hôpital. Pendant cette période, grâce aux dossiers médicaux des services hospitaliers concernés, tous les habitants de Malmö ayant un déficit homozygote PiZZ ont été identifiés : 20 de ces habitants sont morts pendant la période d'étude et 17 ont été autopsiés. Pour chaque homozygote, quatre sujets témoins (également autopsiés), du même sexe et d'âge le plus proche possible, ont été sélectionnés. Connaissant leur fréquence dans la population (1/666), 21 homozygotes étaient attendus : fait remarquable pour une étude de ce type, 20 ont été trouvés. Les constatations principales faites dans l'étude sont : (a) une très forte relation entre déficit homozygote et cirrhose, avec un risque relatif multiplié par 7,8 en moyenne chez les homozygotes (intervalle de confiance : 2,4 à 24,7); (b) une très forte relation entre déficit homozygote et carcinome hépatocellulaire, avec un risque relatif multiplié par 20 en moyenne chez les homozygotes (intervalle de confiance 3,5 à 114,3). Quand les résultats ont été « stratifiés » en fonction du sexe, le risque n'était augmenté de façon significative que chez les hommes. La raison de cette différence n'est pas claire.

Cette étude démontre de façon non ambiguë un risque très élevé de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire chez les sujets ayant un déficit homozygote. Jusqu'à présent, parmi les maladies métaboliques héréditaires, seules l'hémochromatose et la tyrosinémie étaient connues pour avoir un risque aussi élevé. Ces constatations posent évidemment le problème du mécanisme de la cancérisation. On sait que, dans la majorité des cas, le carcinome hépatocellulaire est associé à une infection par le virus de l'hépatite B. Apparemment, chez cinq des huit malades ayant une cirrhose, l'antigène HBs était absent du sérum; chez trois de ces cinq malades, l'ADN du virus B a pu être recherché dans le foie par hybridation moléculaire : il était absent. D'autres facteurs que le virus B pourraient donc être en cause.

S. E.

1. Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in α_1 -antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 1986; 314: 736-9.

Antigène H-Y et spermatogénèse

La masculinité chez les mammifères est liée à la présence d'un chromosome Y. On ignore par contre quel est l'élément, porté par l'Y, qui joue un rôle décisif dans la différenciation testiculaire. On connaît depuis longtemps un antigène de surface spécifique du mâle, l'antigène H-Y (Histocompatibilité-Y), qu'on a considéré comme étant l'inducteur de la différenciation sexuelle. Or, des expériences datant de 1984 semblent éliminer cette hypothèse.

McLaren *et coll.* à Londres [1] ont utilisé des souris Sxr. Comme *médecine/sciences* l'a déjà mentionné (n° 3, vol. 2, p. 157), il s'agit de souris dont le chromosome Y porte un élément sur son bras court qui peut se transloquer sur le bras court du chromosome X au cours de la méiose et qui impose le caractère mâle aux animaux qui en sont porteurs. On obtient ainsi des souris XX Sxr, qui sont des mâles stériles (Sxr : réversion du sexe). Ces souris portent l'antigène H-Y. Or, les auteurs ont trouvé une souris mutante qu'ils ont appelée Sxr', qui possédait le caractère mâle, mais était dépourvue d'antigène H-Y, lequel n'est donc probablement pas le déterminant primaire du sexe.

Quel pourrait donc être le rôle de cet antigène, dont la présence dans toutes les cellules mâles rend improbable le fait qu'il puisse n'en jouer aucun? L'hypothèse la plus vraisemblable est qu'il intervienne dans la spermatogénèse, mais sa démonstration se heurte à de grandes difficultés. L'utilisation des Sxr habituels est impossible, car la présence de deux chromosomes X semble incompatible avec le maintien de cellules germinales au-delà de la période périnatale.

Burgoyne *et coll.* [2] ont eu l'idée d'avoir recours à des souris XO Sxr, qui certes sont stériles, mais qui présentent presque tous les stades de la spermatogénèse, à l'exception des tout derniers. Elles possèdent aussi l'antigène H-Y. Ils ont pu