

INTERRELATIONS GÉNÉTIQUE- ENVIRONNEMENT :

la broncho-pneumopathie chronique obstructive

J-L. CORHAY (1), N. FRUSCH (2), R. LOUIS (3)

RESUME : Le tabagisme est le facteur de risque principal de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), il est responsable de 80 à 85 % des BPCO. Cependant, 10 à 15 % des patients souffrant de BPCO n'ont jamais fumé, et seulement une fraction des fumeurs développera une BPCO. Ainsi, des facteurs génétiques et environnementaux (pollution, infectieux et professionnels) influencent le risque de développement de la BPCO. La BPCO doit donc finalement être considérée comme la conséquence clinique d'une série d'interactions complexes entre, d'une part, l'effet des facteurs environnementaux et, d'autre part, l'existence d'une prédisposition génétique qui, à l'exception du déficit en alpha-1 antitrypsine, est encore mal connue. Dans cette revue, nous développons ces différents aspects et soulignons le caractère complexe de cette maladie qui est avant tout environnementale.

MOTS-CLÉS : *Broncho-pneumopathie chronique obstructive - Environnement - Génétique - Pathogenèse*

INTRODUCTION

La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) constitue aujourd'hui un énorme fléau à l'échelle mondiale. En 2020, la BPCO devrait être dans le «top 5» des pathologies les plus répandues dans le monde (1). Près de 10 % des personnes âgées de plus de 40 ans dans les pays occidentaux souffriraient de BPCO légère à très sévère selon les directives du Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2, 3). Elle toucherait ainsi 680.000 personnes dans notre pays, et près de 50% d'entre elles l'ignoraient (4). Elle reste cependant très mal connue du grand public, et lorsque les médias nous en parlent, ils nous la présentent comme la «maladie du fumeur». Certes, le tabagisme reste la première cause de BPCO, sa responsabilité est ainsi invoquée dans 80 à 85% des diagnostics des BPCO. Le tabac n'est cependant pas la seule cause de BPCO, et il est reconnu aujourd'hui, notamment grâce aux études épidémiologiques, que les non-fumeurs peuvent aussi développer une BPCO (5). Les autres causes sont la pollution environnementale, les mauvaises conditions de vie, les infections, voire l'exposition professionnelle. De plus, seuls environ 20 % des fumeurs développeront une BPCO, et, à l'arrêt du tabac, certains patients présen-

COPD : GENETICS AND ENVIRONMENTAL INTERACTIONS

SUMMARY : Smoking is the main environmental risk factor of COPD and accounts for 85% to 90% of COPD. However, 10-15% of COPD patients have never smoked and only a fraction of smokers ever develop COPD. Indeed, genetic and environmental (pollution, occupational and infectious) factors, also influence the risk of developing COPD. Finally COPD must be considered as the clinical consequence of multiple complex interactions between environmental factors and genetic susceptibility. The latter is not clearly understood, with the exception of alpha-1 antitrypsin deficiency. In this article, we present the different aspects of this complex disease which is primarily environmental.

KEYWORDS : *Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Environment - Genetics - Pathogenesis*

teront toujours un déclin accéléré de la fonction respiratoire, suggérant ainsi qu'une prédisposition génétique intervient pour favoriser l'apparition de cette maladie et sa progression (6). La BPCO doit donc être considérée comme la conséquence clinique d'une série d'interactions complexes entre, d'une part, l'effet de facteurs environnementaux (tabac, pollution, infections respiratoires) et, d'autre part, l'existence d'une prédisposition génétique encore mal connue. Dans cet article, nous développons ces différents aspects et soulignons le caractère complexe de cette maladie qui est avant tout environnementale.

RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE DANS CETTE PATHOLOGIE

La BPCO est une maladie polygénique et un exemple classique d'interaction entre les gènes et l'environnement.

Le déficit en $\alpha 1$ -antitrypsine (ATT) est le facteur de risque génétique le plus documenté dans la BPCO. Il permet d'illustrer cette interaction gène/environnement (tableau I). Il est dû à des mutations du gène SERPINA1 (14q32.1) codant pour l'AAT. L'AAT appartient à la famille des serpines (famille d'inhibiteurs des protéases à sérine). L'activité biochimique principale de cette molécule est d'inhiber diverses protéases, dont l'élastase neutrophilique, protégeant ainsi l'organisme contre des enzymes (protéases) libérées par certaines cellules (polynucléaires neutrophiles, macrophages) au cours des processus inflammatoires. Son défaut entraîne un

(1) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, (2) Assistent, (3) Professeur, Chef du Service Service de Pneumologie, CHU de Liège.

TABLEAU I. ÉPIDÉMIOLOGIE DU DÉFICIT EN AAT

- 94-96 % de la population caucasienne : phénotype MM
- 3% à 4% : hétérozygotes (MS, MZ)
- 0,05 % de la population générale : homozygotes (SS, ZZ)
- L'allèle Pi Z plus prévalent en Europe du Nord et de l'Ouest
- L'allèle Pi S plus prévalent en Europe du Sud
- 1 à 2 % des emphysemateux
- 1 à 2 % des BPCO diagnostiquées

déséquilibre entre protéases et antiprotéases protectrices qui va donc favoriser la destruction du parenchyme pulmonaire conduisant à l'emphysème panlobulaire (Fig. 1), tant chez le fumeur que chez le non-fumeur, même si l'évolution de la maladie est plus rapide en cas de tabagisme persistant. Près de 100 variants génétiques de l'AAT ont été identifiés. L'allèle M est le variant normal de la protéine. Deux allèles déficitaires sont régulièrement observés en Europe (7) : la mutation Z avec une baisse de l'AAT à 15 % des valeurs plasmatiques normales si homozygote (ZZ) et à 60 % si hétérozygotes (MZ), et la mutation S conduisant à une baisse de l'AAT à 60 % des valeurs normales si homozygote (SS) et à 80 % si hétérozygotes (MS). Il existe aussi des variants nuls sans AAT sérique donnant des phénotypes Znull et null-null. Les autres variants sont exceptionnels.

Outre, de nouveau, le gène impliqué dans la déficience en α 1-antitrypsine, des prédispositions familiales et beaucoup de gènes ou de polymorphismes génétiques ont été mis en relation avec une augmentation du risque de BPCO ou d'emphysème. Ainsi, il y a plus de fumeurs et d'ex-fumeurs atteints de BPCO chez les parents au premier degré de sujets atteints de BPCO précoces et/ou sévères (8). Par ailleurs, les études génétiques d'association avec la BPCO, telles les études «gènes-candidats» et les études pangénomiques (GWAS ou Genome-Wide Association Study), ont mis en évidence une série de gènes susceptibles d'être impliqués dans la BPCO.

Les études d'association basées sur l'approche «gènes-candidats» choisissent un ou plusieurs gènes impliqués dans la physiopathologie de la BPCO, puis, identifient des variants génétiques (en majorité des polymorphismes au niveau d'une seule paire de bases ou SNPs) et enfin, recherchent leur association avec la BPCO. Sans être exhaustif sur ce sujet particulièrement complexe et en pleine expansion, on relève ainsi des gènes-candidats codant pour de nombreux enzymes impliqués dans l'équilibre protéases-antiprotéases (alpha-1 antitrypsine, alpha-1 anti-

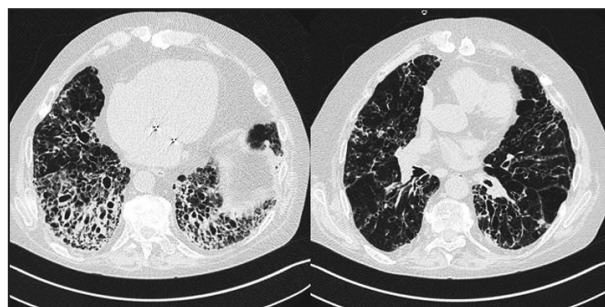


Figure 1. Homme de 55 ans souffrant d'une BPCO très sévère et oxygénéodépendante suite à un déficit en alpha-1 antitrypsine (homozygote ZZ), en attente d'une greffe pulmonaire. Scanner thoracique : mise en évidence d'un emphysème pan-lobulaire avec de nombreuses bronchiectasies.

chymotrypsine, protéase-3, métalloprotéinases de la matrice 9 et 12), des gènes qui modulent le métabolisme de substances toxiques contenues dans la fumée de cigarette (l'époxyde hydrolase microsomale ou mEPHX1, la glutathion S-transférase, la superoxyde dismutase extracellulaire), des gènes impliqués dans la clairance mucociliaire (récepteur transmembranaire de la «cystic fibrosis»), des gènes qui influencent la production de médiateurs de l'inflammation («tumor necrosis factor alpha» ou «TNF α »), voire des gènes engagés dans le remodelage et la réparation (facteur de croissance de transformation bêta 1 ou TGF β -1, métalloprotéinases de la matrice) (9-13).

Dans les études d'association pangénomiques, ne faisant donc aucune hypothèse physiopathologique *a priori*, des centaines de milliers de SNPs sont analysés dans une très large partie du génome afin de rechercher une éventuelle association avec la BPCO. L'intérêt majeur de ces études est d'identifier des gènes dont l'implication n'avait jamais été soupçonnée auparavant dans la BPCO, ouvrant ainsi la porte à de nouvelles hypothèses physiopathologiques. Récemment, des études pangénomiques portant sur le rapport VEMS/CVF ou la BPCO ont ainsi identifié d'autres gènes (par exemple : CHRNA3, CHRNA5 codant pour des sous-unités des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, HHIP, HTR4, FAM13A) (13).

Néanmoins, les résultats de ces études génétiques d'association avec la BPCO sont en partie contradictoires ou peu reproductibles, parfois manquent de puissance, et les variantes génétiques fonctionnelles influençant le développement de la BPCO (autres que la déficience en alpha 1-antitrypsine) n'ont pas encore été définitivement identifiées.

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT DANS CETTE PATHOLOGIE

FACTEUR TABAGIQUE

De loin le facteur le plus important et le mieux connu du public, le tabagisme reste la première cause de BPCO. Sa responsabilité est ainsi invoquée dans 80 à 85% des diagnostics de BPCO (3). La fréquence, l'évolution et la mortalité liées à la BPCO sont étroitement associées à l'importance de l'intoxication tabagique. Mais seulement 15 à 20 % des fumeurs développeront une BPCO. Ce facteur est évitable et l'arrêt de la consommation de tabac ralentit considérablement l'évolution d'une BPCO déjà installée (2, 3).

FACTEURS PROFESSIONNELS

La responsabilité des facteurs professionnels dans l'apparition ou l'aggravation des BPCO est restée longtemps occultée par le poids prépondérant du tabagisme. Il existe aujourd'hui suffisamment de données expérimentales, et surtout épidémiologiques qui témoignent du rôle important des expositions professionnelles en tant que facteur étiologique des BPCO. Selon plusieurs études épidémiologiques, 15 % des BPCO seraient d'origine professionnelle (14).

L'exposition à certains polluants (gaz toxiques, solvants, poussières de silice et de ciment, poussières minérales, certains micro-organismes et endotoxines, poussières textiles...) entraîne un risque de BPCO. Ainsi, parmi les secteurs professionnels à risque, on relève : les mineurs, certains employés de l'industrie textile (coton) et du bois, le milieu céréalier, l'élevage de porcs et la production laitière, les ouvriers des fonderies et de la sidérurgie, des cimenteries ou du bâtiment (15). Par ailleurs, une BPCO d'origine professionnelle a une évolution plus rapide et plus sévère si le patient persiste dans son tabagisme.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Dans les pays en voie de développement, l'inhalation de fumées provenant de biocombustibles (bois, charbon de bois, fumier et résidus agricoles) utilisés pour la cuisson et le chauffage, dans des logements mal ventilés, constitue un risque important de BPCO. Ce sont donc les femmes qui y sont particulièrement exposées. Ainsi, en Chine, la prévalence de la BPCO chez les femmes non fumeuses serait trois fois plus élevée en milieu rural, comparativement aux femmes vivant en milieu urbain et non exposées aux biocombustibles (16). Par contre, le rôle de

la pollution atmosphérique (particulaire [PM], NO₂ et SO₂), en termes de facteur de risque, est encore mal connu, et reste de faible importance par rapport au tabagisme. Son impact a cependant été mis en évidence en tant que facteur aggravant chez les patients BPCO lors des pics de pollution atmosphérique (17).

FACTEURS INFECTIEUX

Les infections pulmonaires semblent jouer un rôle important dans la survenue de la BPCO en fonction de la période de la vie. Ainsi, durant l'enfance, l'exposition aux infections pourrait altérer la fonction respiratoire de l'enfant (18). À l'âge adulte, la survenue répétée d'exacerbations d'origine virale ou bactérienne pourrait également contribuer à l'aggravation du déclin de la fonction respiratoire conduisant à la BPCO (19).

FACTEURS SOCIOÉCONOMIQUES

Le risque de développer une BPCO est inversement lié aux conditions socioéconomiques (20). Il est cependant difficile de dire si ce risque n'est pas simplement la conséquence de plusieurs facteurs : exposition aux polluants aériens du milieu intérieur et extérieur, infections des voies respiratoires, alimentation plus pauvre, ou d'autres facteurs qui sont liés à ce statut socioéconomique plus bas. Ces facteurs existant en effet depuis l'enfance, pourraient avoir une incidence sur la fonction respiratoire à l'âge adulte (21).

INTERACTIONS GÉNÉTIQUE-ENVIRONNEMENT

L'histoire naturelle des patients BPCO est éminemment variable, mais sans être caricaturale, elle ressemble souvent à celle illustrée dans la figure 2. Une prédisposition génétique, suite à un ou plusieurs polymorphismes génétiques, rendrait ainsi certains individus plus sensibles aux agressions liées au tabac et autres facteurs de risques environnementaux. La maladie s'installe de manière insidieuse et les dégâts provoqués par le tabagisme et les polluants (professionnels ou environnementaux) aggravent progressivement la situation (22). En général, lorsque le patient consulte pour la première fois un médecin, il a déjà perdu près de 50% de sa capacité respiratoire. Il présentera par la suite des exacerbations. Quelle qu'en soit l'origine (bactérienne, virale ou liée à des polluants), elles seront de plus en plus fréquentes et sévères, conduisant finalement au décès en raison de l'insuffisance respiratoire ou des comorbidités liées à la BPCO. Une fois de plus, le déficit en AAT Pi ZZ

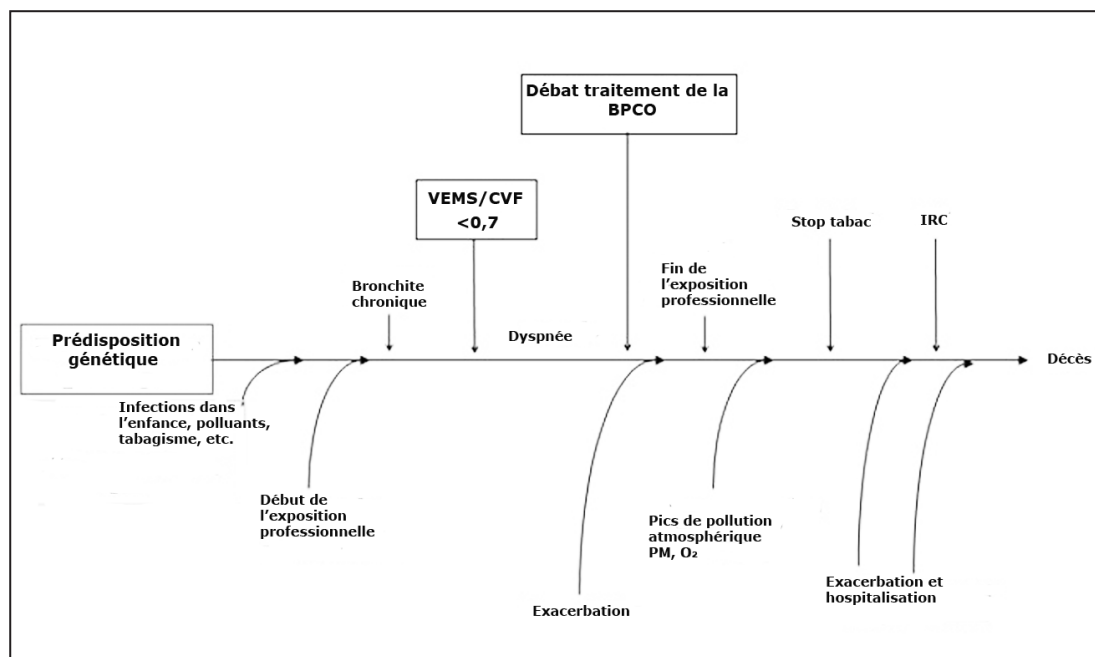


Figure 2. Interactions gènes-environnement et dans l'histoire naturelle d'un patient avec BPCO. VEMS : volume expiré en une seconde, CVF : capacité vitale forcée, IRC : insuffisance respiratoire chronique.

constitue un exemple précis pour illustrer l'interaction gènes -environnement. Chez les patients ayant le phénotype PiZZ, et qui ont, par conséquent, un taux sérique bas en AAT, le tabagisme actif reste le facteur le plus important associé à une réduction du VEMS (23, 24). D'autres facteurs, tels que le sexe masculin, une exposition à des polluants (fumées, gaz et poussières) (22), un diagnostic d'asthme avant l'âge de 16 ans, des symptômes d'asthme ou de bronchite chronique, sont associés à une chute accélérée du VEMS (25, 26). Mayer et coll ont évalué les expositions professionnelles en tant que contribuant potentiel à l'expression variable de l'affection pulmonaire chez 128 patients ayant le phénotype Pi ZZ. Ils ont ainsi constaté qu'une exposition élevée aux poussières minérales était associée à un plus grand déclin du VEMS et à une toux chronique, et ce, indépendamment du tabagisme (27).

ASPECTS PRÉVENTIFS ÉVENTUELS

DÉPISTAGE DES SUJETS À RISQUE

A l'heure actuelle, à l'exception de la recherche d'un déficit en AAT (tableau II), aucun test de dépistage ne permet de savoir qui est à risque de développer une BPCO. Le diagnostic repose sur le dosage sanguin de l'AAT (valeurs sériques normales : 20-48 μ mol/l, risque d'emphysème si \leq 11 μ mol/l ou 50 mg/dl) et le phénotypage du gène codant cet enzyme (SZ, ZZ, SS). Par contre, lors de l'anamnèse de chaque patient, il conviendra de rechercher non seulement des antécédents

TABLEAU II. RECHERCHE SYSTÉMATIQUE D'UN DÉFICIT EN α 1-ANTI-TRYPISINE DANS LES SITUATIONS SUIVANTES

- Emphysème pan-lobulaire
- BPCO en absence d'un facteur de risque reconnu (tabac, exposition professionnelle...)
- Bronchiectasies kystiques diffuses sans facteur de risque
- Apparition prématurée d'une BPCO ou d'emphysème (< 45 ans)
- Asthme apparaissant chez un adulte
- Antécédents familiaux de déficit en α 1-anti-trypsine, d'emphysème, de bronchiectasies, de panniculite
- Cirrhose sans facteur de risque apparent

tabagiques, mais aussi un risque professionnel. Chez ces patients, surtout en cas de symptômes respiratoires (toux productive, dyspnée), il faudra réaliser une spirométrie à la recherche d'une BPCO.

MESURES À PRENDRE

De manière générale, la meilleure protection reste la prévention par le sevrage tabagique. Si la maladie est déjà présente : le traitement et la prévention des exacerbations de BPCO pourront ralentir la progression de la maladie.

Cependant, plus spécifiquement :

- Au niveau professionnel :

Dans les entreprises où les ouvriers sont exposés à un risque de développer une BPCO d'ori-

gine professionnelle, une prévention primaire doit être impérativement envisagée. Elle doit inclure l'élimination du risque (polluant), et, si cela n'est pas possible, entreprendre des mesures de protection individuelles et collectives sur le lieu de travail. Elle devra aussi envisager l'arrêt du tabagisme. De même, dans le cadre de la médecine du travail, le médecin pourra, dans le suivi des ouvriers à risque, procéder à une prévention secondaire par une mesure spirométrique permettant ainsi un diagnostic précoce de la BPCO. Enfin, si le patient souffre déjà d'une BPCO, il est démontré que des mesures de protection efficaces ou un changement de poste de travail ont des effets bénéfiques sur l'évolution de la maladie alors que le patient est encore en activité (prévention tertiaire).

- En cas de déficit en $\alpha 1$ -antitrypsine

La prévention chez ces patients (sevrage tabagique, éviction des professions à risque, et traitement optimal) est essentielle pour éviter une dégradation rapide de la fonction respiratoire et, finalement, retarder l'apparition d'une insuffisance respiratoire.

- En cas de pollution environnementale

Mesures par les réseaux télémétriques de surveillance des principaux polluants atmosphériques (PM10, PM2,5, NO₂, CO, SO₂, O₃, C6H6) afin d'avertir les autorités publiques en cas de dépassement des seuils autorisés par les directives européennes. Ces autorités avertiront au besoin la population en cas de risque sanitaire (via les médias) et prendront les mesures appropriées en cas de dépassement des seuils (par exemple : réduction de la vitesse sur autoroute à 90 km/heure en cas de «smog»). De précieux conseils pourront aussi être donnés par les médecins à leurs patients souffrants de BPCO (tableau III).

- Si le patient présente des exacerbations fréquentes :

Chez les patients BPCO ayant de fréquentes exacerbations (≥ 2 ans), il faudra mettre en œuvre tous les traitements préventifs à notre disposition pour diminuer l'incidence des exacerbations (2), et ainsi réduire la progression et la morbidité de la BPCO.

IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

En cas de déficit, une supplémentation intraveineuse en alpha 1-antitrypsine, peut, dans certaines circonstances, être envisagée. Chez les

TABLEAU III. POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE :
CONSEILS AUX PATIENTS À RISQUE

- Suivre les conseils de soins de santé quant à la prise en charge de leur affection.
- Écouter les bulletins météorologiques diffusés par les médias, lire les informations sur la qualité de l'air dans les journaux locaux, prendre connaissance des avis de «smog».
- Songer à reporter les activités fatigantes lorsque les niveaux de pollution de l'air sont élevés, surtout à l'extérieur.
- Rester à l'intérieur et ne pas aérer (garder les fenêtres et portes fermées)
- Apport d'antioxydants ?
- Lieu d'habitation et de terrain de sport à évaluer !

patients BPCO les plus fragiles, il faudra majorer ou optimiser le traitement de la BPCO lors des pics de pollution photochimique (durant l'été) ou particulaire (durant l'hiver). Comme suggéré dans le paragraphe précédent («Mesures à prendre»), il faudra non seulement traiter les exacerbations de BPCO, mais aussi les prévenir (2).

CONCLUSION

La BPCO est une affection complexe et un exemple de maladie environnementale. Si le tabagisme en reste la première cause, d'autres facteurs peuvent être incriminés telles la pollution environnementale, les mauvaises conditions de vie, les infections, voire l'exposition professionnelle. Cependant, pour une même exposition, tous les sujets ne développeront pas une BPCO, ce qui, par conséquent, suggère qu'une prédisposition génétique intervient pour favoriser l'apparition de cette maladie et sa progression. En effet, les interactions gènes-environnement sont essentielles au développement de la BPCO qui, finalement, pourrait être considérée comme une maladie à hérédité multifactorielle. La recherche sur les facteurs génétiques de susceptibilité à la BPCO constitue un domaine qui stimule actuellement de nombreux laboratoires et équipes cliniques, permettant par la même occasion d'améliorer notre connaissance sur la pathogénie de la BPCO. Les enjeux sont donc de mieux connaître cette affection complexe, et par là même, d'une part, de mieux identifier les sujets ou groupes de sujets à risque, et d'autre part, d'envisager une approche thérapeutique plus spécifique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lopez AD, Murray CCJL.— The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med*, 1998, 4, 1241-1243.

2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) : global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [<http://www.goldcopd.com>], Updated 2011. At: www.goldcopd.com.
3. Buist A, McBurnie MA, Vollmer WM, et al.— International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study) : a population-based prevalence study. *Lancet*, 2007, **370**, 746-750.
4. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E.— Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States : data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000, **160**, 1683-1689.
5. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B.— Airway obstruction in never smokers : results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med*, 2005, **118**, 1364-1372.
6. Molfino NA.— Genetics of COPD. *Chest*, 2004, **125**, 1929-1940.
7. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, et al.— Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J*, 2006, **27**, 77-84.
8. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, et al.— Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **164**, 1419-1424.
9. Smith CA, Harrison DJ.— Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet*, 1997, **350**, 630-633.
10. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, et al.— Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **163**, 469-473.
11. Tzortzaki EG, Siafakas NM.— Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon*, 2006, **38**, 84-99.
12. Hirvonen A.— Gene-environment interactions in chronic pulmonary diseases. *Mutation Research*, 2009, **667**, 132-141.
13. Cuvelier A.— Susceptibilité génétique au développement de la BPCO et de l'emphysème. *Rev Mal Respir Actual*, 2010, **2**, 454-461.
14. Blanc PD, Toren K.— Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis : an update. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, **11**, 251-257.
15. Ameille J, Dalphin JC, Descatha A, Pairon JC.— La BPCO professionnelle : une maladie méconnue. *Rev Mal Respir*, 2006, **23**, 119-130.
16. Liu S, Zhou Y, Wang X, et al.— Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax*, 2007, **62**, 889-897.
17. Ko F, Tam W, Wong TW, et al.— Temporal relationship between air pollutants and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong. *Thorax*, 2007, **62**, 780-785.
18. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al.— Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*, 1991, **303**, 671-675.
19. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA.— Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2002, **57**, 847-852.
20. Prescott E, Lange P, Vestbo J.— Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*, 1999, **13**, 1109-1114.
21. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G.— Association between self-reported childhood socioeconomic position and adult lung function : findings from the British Women's Heart and Health Study. *Thorax*, 2004, **59**, 199-203.
22. Scheen AJ, Giet D.— Rôle de l'environnement dans les maladies complexes : pollution atmosphérique et contaminants alimentaires. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 226-233.
23. Stoller JK, Snider GL, Brantly ML, et al.— American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Pneumologie*, 2005, **59**, 36-68.
24. Piitulainen E, Eriksson S.— Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J*, 1999, **13**, 247-251.
25. DeMeo DL, Sandhaus RA, Barker AF, et al.— Determinants of airflow obstruction in severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax*, 2007, **62**, 806-813.
26. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S.— Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*, 1997, **52**, 244-248.
27. Mayer AS, Stoller JK, Bucher Bartelson B, et al.— Occupational exposure risks in individuals with Pi*Z alpha (1)-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **162**, 553-558.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J-L. Corhay, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : jlcorhay@chu.ulg.ac.be