HIA PERCY C.E.L.	**Diagnostic biologique des déficits en alpha-1-antitrypsine** *PC HEJL – MC RIVIERE – PC VEST*	*Le 12/12/18* *Version 1.0*

L'alpha-1-antitrypsine (A1AT) est un inhibiteur de protéases, en particulier des élastases pulmonaires. De nombreux polymorphismes du gène codant pour cette protéine (SERPINA1) ont été décrits à l'origine de déficits fonctionnels.
Ces déficits sont fréquents (fréquence de 1/1 500 à 1/10 000) mais souvent diagnostiqués tardivement.
Les conséquences cliniques sont principalement pulmonaires (BPCO, emphysème, asthme), hépatiques, voire cutanées.
Le diagnostic repose sur des arguments cliniques et biologiques tels que recommandés par les sociétés savantes de pneumologie américaines et européennes (1).

1 – Exploration initiale

Ces sociétés savantes recommandent un dépistage systématique des patients consultant pour BPCO, asthme ou emphysème. Un dépistage doit aussi être proposé aux patients apparentés à un cas index (1).

Le déficit en A1AT peut être suspecté à l'électrophorèse des protéines sériques. En l'absence de dénutrition, d'insuffisance hépatocellulaire ou d'exsudation protéique intestinale excessive, une diminution de la fraction des alpha-1-globulines doit faire suspecter un déficit en alpha-1 antitrypsine. Un commentaire en ce sens sera associé à l'électrophorèse et le clinicien sera contacté pour proposer une exploration en fonction du contexte clinique (2) (annexe : arbre décisionnel). En revanche, un syndrome inflammatoire peut masquer un déficit en A1AT.

Le dépistage d'un déficit en A1AT nécessite la réalisation d'un dosage d'A1AT sérique par technique immunologique, associé à une CRP pour détecter une inflammation. Une concentration inférieure à 1,1 g/L doit conduire à une exploration complémentaire pour caractériser ce déficit (3-5).

2 - Techniques de confirmation

Pour une concentration d'A1AT inférieure à 1,1 g/L (annexe) :

- ⇨ Un génotypage est privilégié ; il doit être accompagné du formulaire de consentement du patient.
  Un génotypage est envoyé au CERBA.

- ⇨ En l'absence de formulaire de consentement, il est possible de réaliser un phénotypage. Cette technique ancienne reste la méthode de référence (1-3). Elle permet d'identifier le phénotype normal (variant M) et les principaux variants (S, Z, M like).

3 - Interprétation

Une diminution de la concentration en A1AT (< 1,1 g/L) associée à un phénotype et/ou génotype déficitaire permet de poser le diagnostic de déficit en A1AT et de débuter la prise en charge par le service de pneumologie.
Les patients de phénotype ZZ présentent des tableaux plus sévères que les patients SZ ou SS.
Les variants M-like présentent des tableaux variés allant de l'absence complète de protéines à une diminution plus ou moins marquée de l'activité enzymatique.

4 - Bibliographie

[1] 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.
[2] Hejl CG, Chianea D, Riviere F, Sill J, Cuvelier I, Renard C, Plantamura J, Vest P. Diagnosis of α1-antitrypsin deficiency using capillary zone electrophoresis. Clin Chem Lab Med. 2015 ; 53: e271-3.
[3] Stoller JK, Aboussouan L. Alpha-1-antitrypsin deficiency. Lancet 2005 ; 365 : 2225-36.
[4] Aboussouan L, Stoller JK. Detection of alpha-1-antitrypsin deficiency: a review. Respir Med 2009 ; 103 : 335-41.
[5] Prins J, Van der Meijden B, Kraaijenhagen R, Wildiers J. Inherited chronic obstructive pulmonary disease : new selective sequencing workup for alpha-1-antitrypsin deficiency identifies 2 previously unindentified null alleles. Clin Chem 2008 ; 54 : 101-7.

Annexe : principe de l'interprétation de la concentration sérique en A1AT.

