

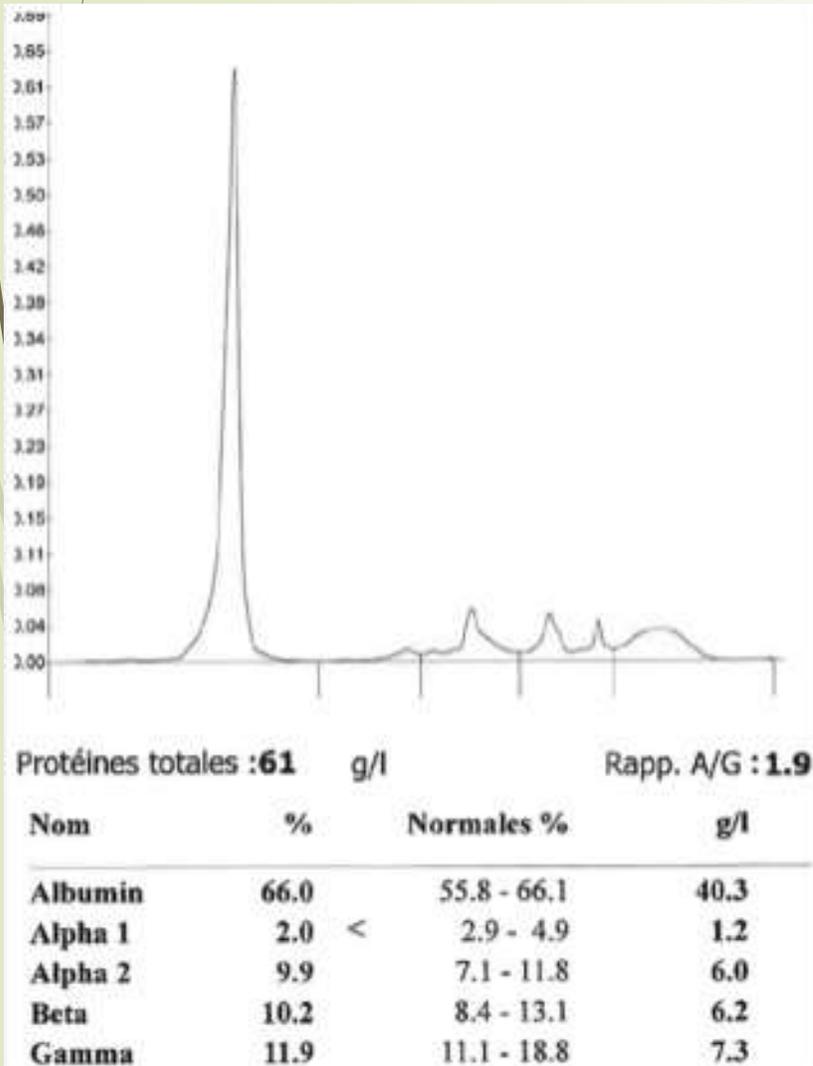
DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION RÉALISÉES POUR LE JFBM

Interne Louis Domenach
déclare **ne pas avoir d'intérêt**, direct ou indirect (financier), avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le sujet et les DMDIV présentés.**

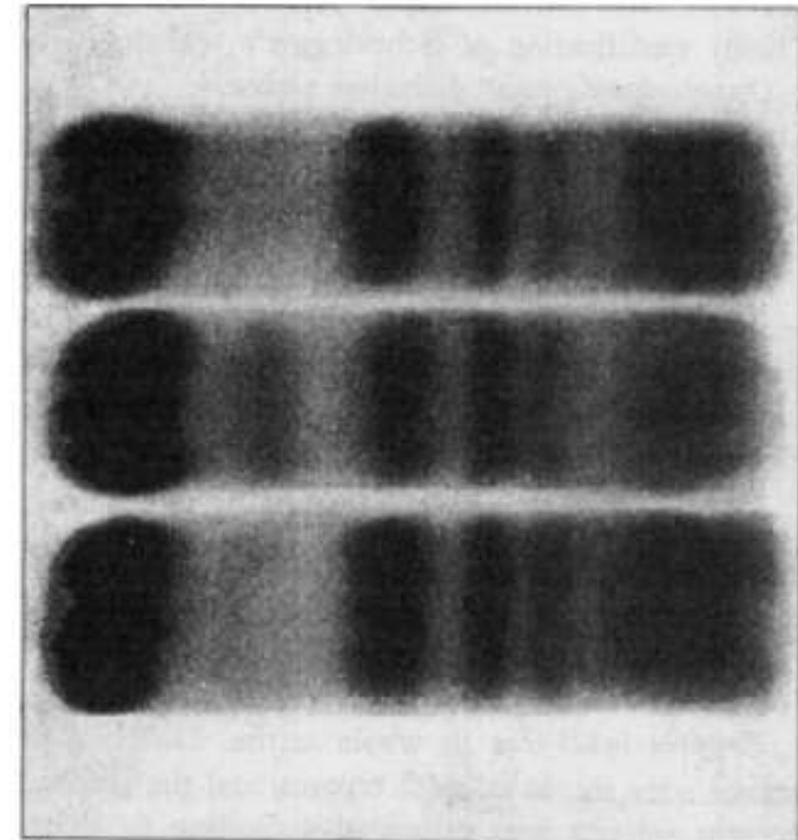


Déficit en Alpha-1-antitrypsine : Rôle du biologiste dans le dépistage

Introduction



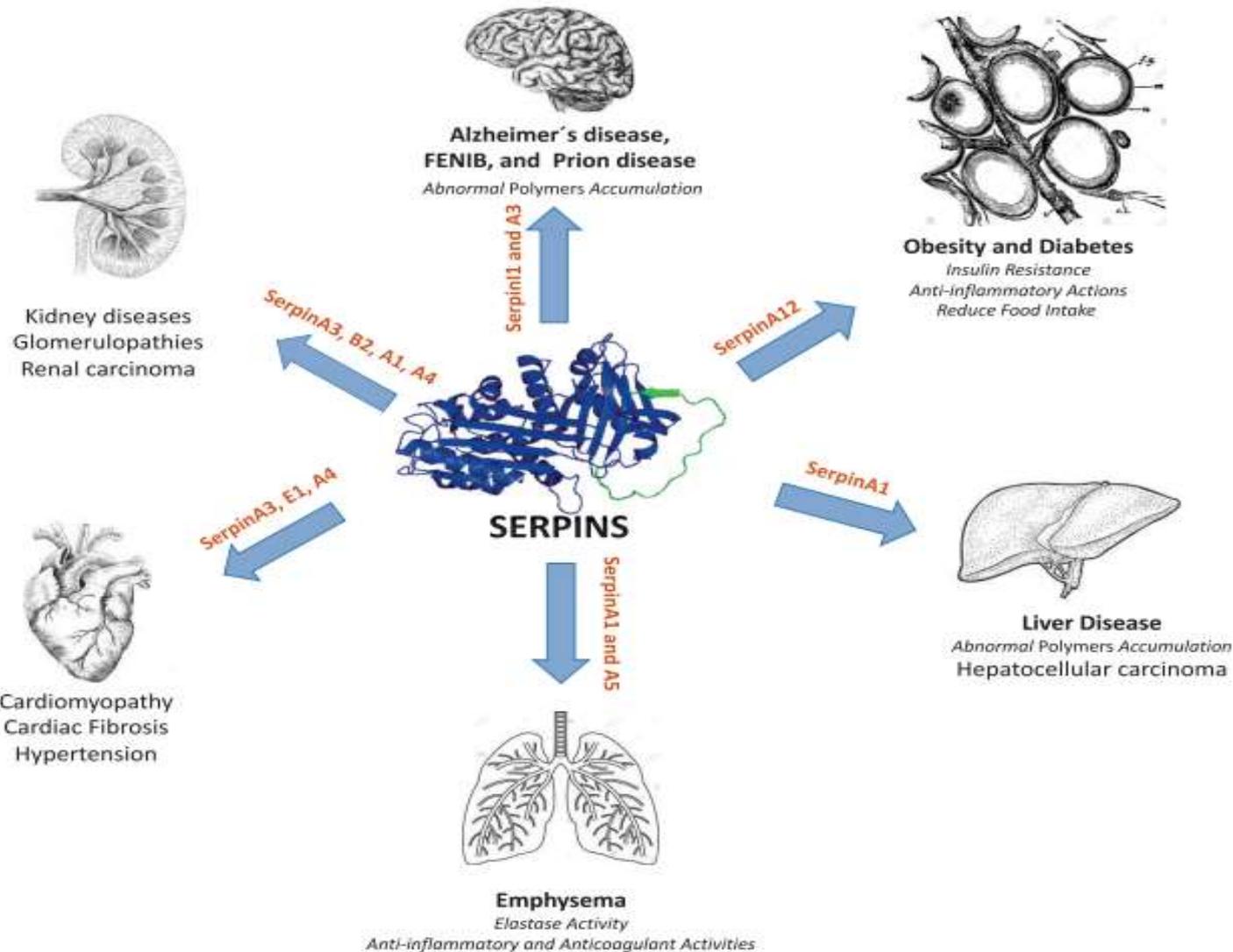
- 1955 : découverte de l'AAT par Jacobsson
- 1963 : découverte du déficit par Laurell et Eriksson
- Plus de 100 variants décrits en isoélectrofocalisation
- Une maladie génétique plutôt fréquente (1/2000-5000)
- Population majoritaire caucasienne



Upper: Case No. 2. Middle: Normal. Lower: Case No. 5.

Fig. 1. Paper electrophoretic protein pattern of sera from two patients with α_1 -antitrypsin deficiency and from a control.

Un exemple de serpinopathie



➤ Serpines = serine protease inhibitor

➤ 30% d'homologie de séquence nucléotidique avec AAT et structure 3D commune

➤ A1 = AAT

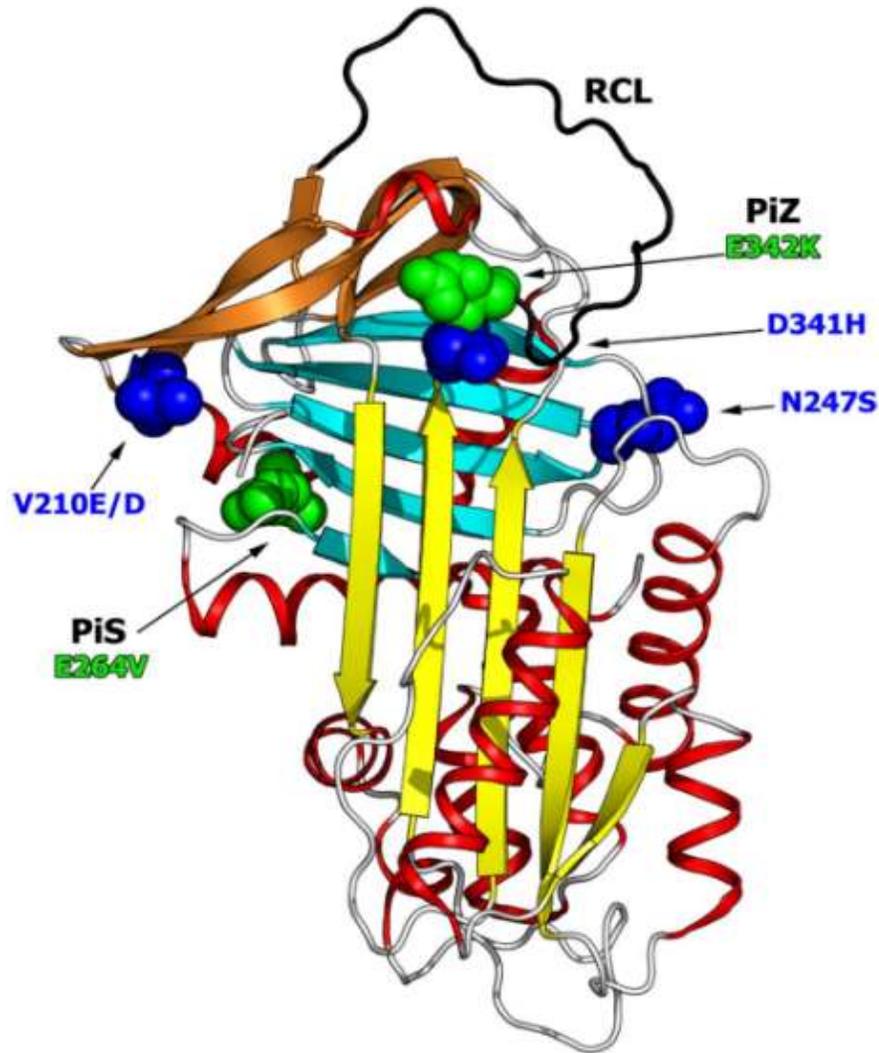
➤ A3 = antichymotrypsine

➤ E1 = PAI-1

➤ C1 = Antithrombine

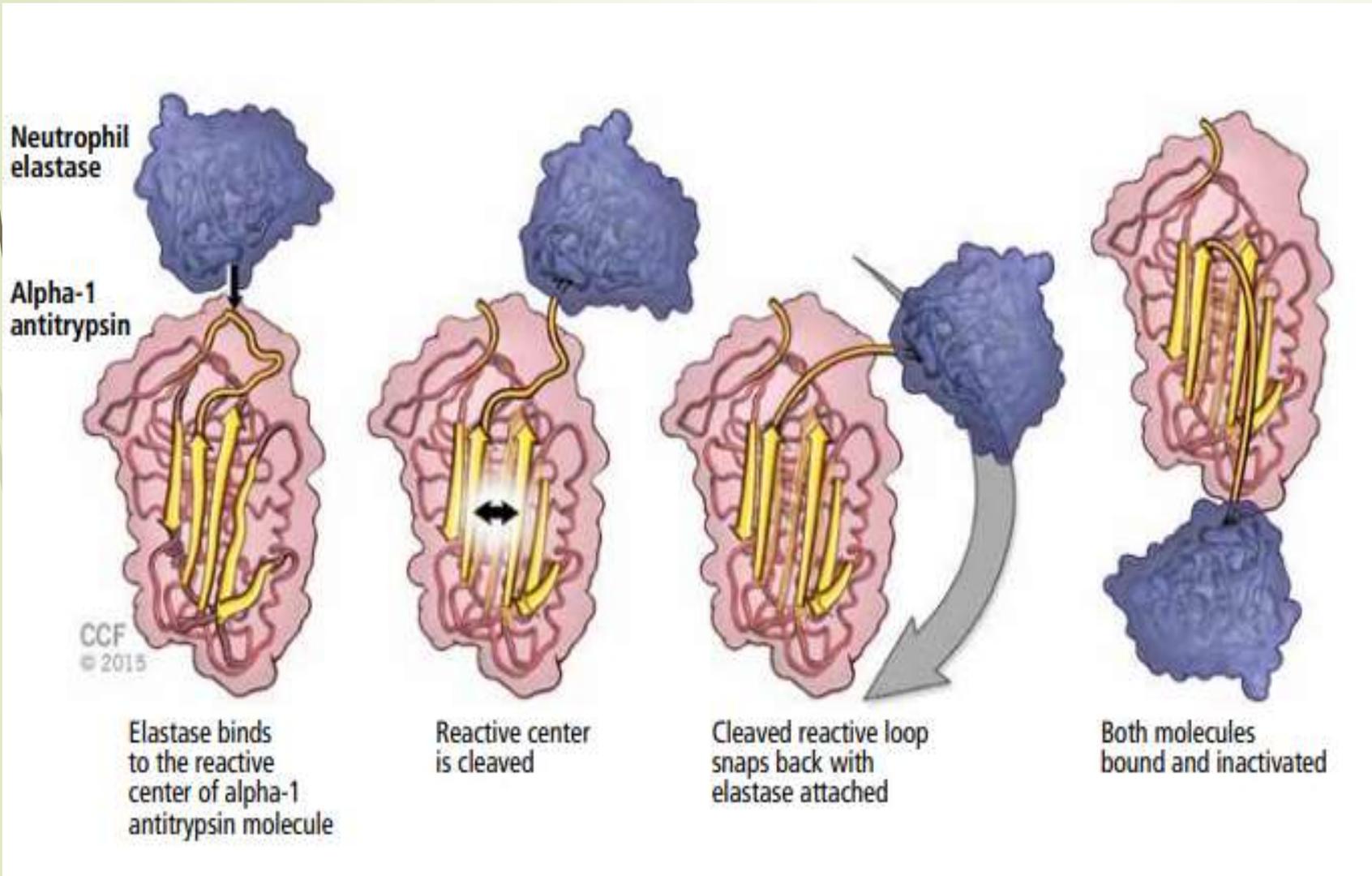
➤ G1 = C1 inhibiteur

Alpha-1-antitrypsine



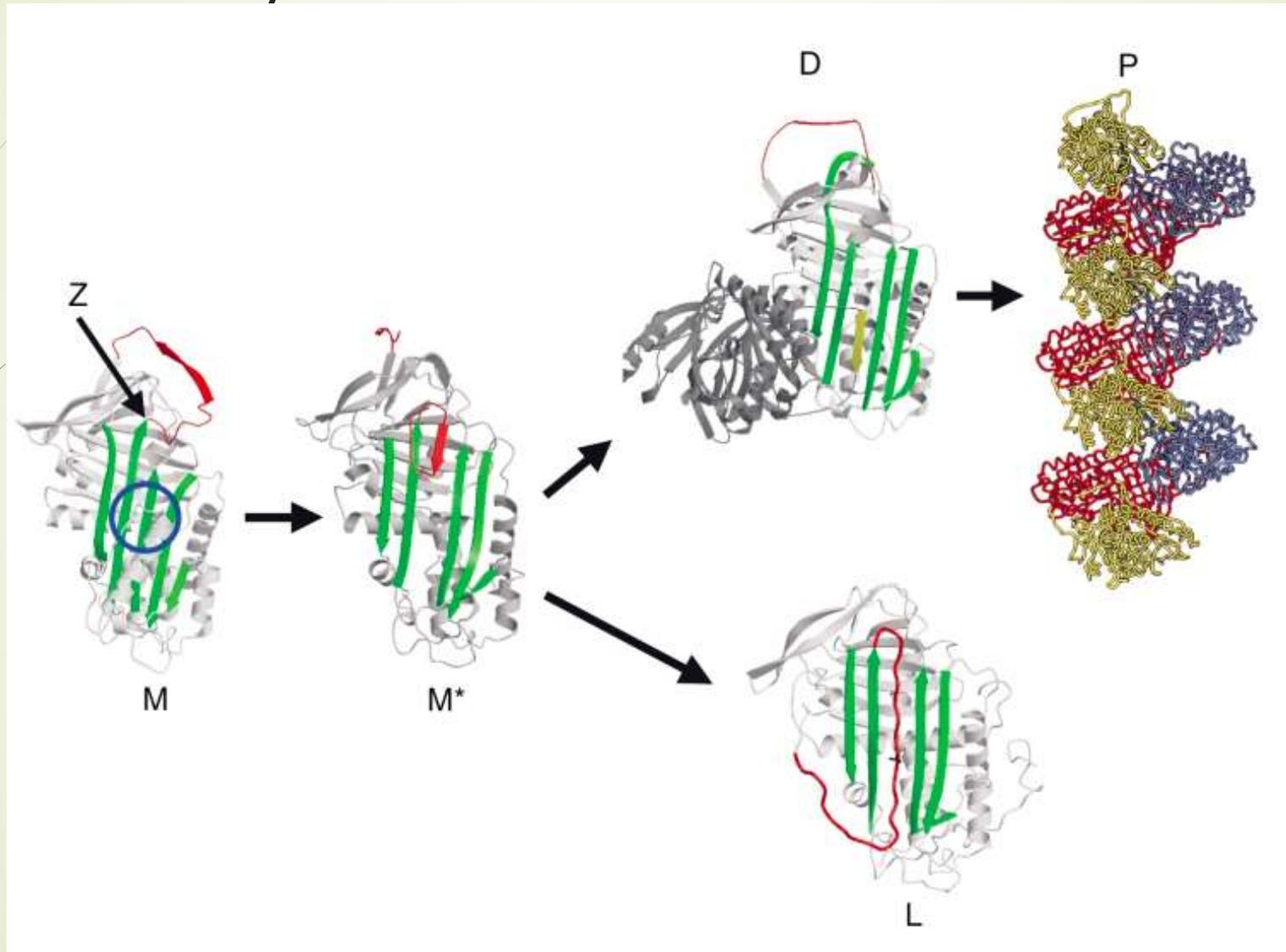
- Glycoprotéine de 394 AA, nombreuses isoglycoformes
- Concentration plasmatique normale entre 0,9 et 2 g/L
- Synthèse hépatique majoritaire
- Protéine positive de la phase aiguë de l'inflammation
- Principal inhibiteur de protéases chez l'humain
- Inhibe principalement l'élastase neutrophilique
- Anti-inflammatoire, anti-apoptotique, anti-angiogénique, inhibe la croissance tumorale

Fonctionnement de l'alpha-1-antitrypsine



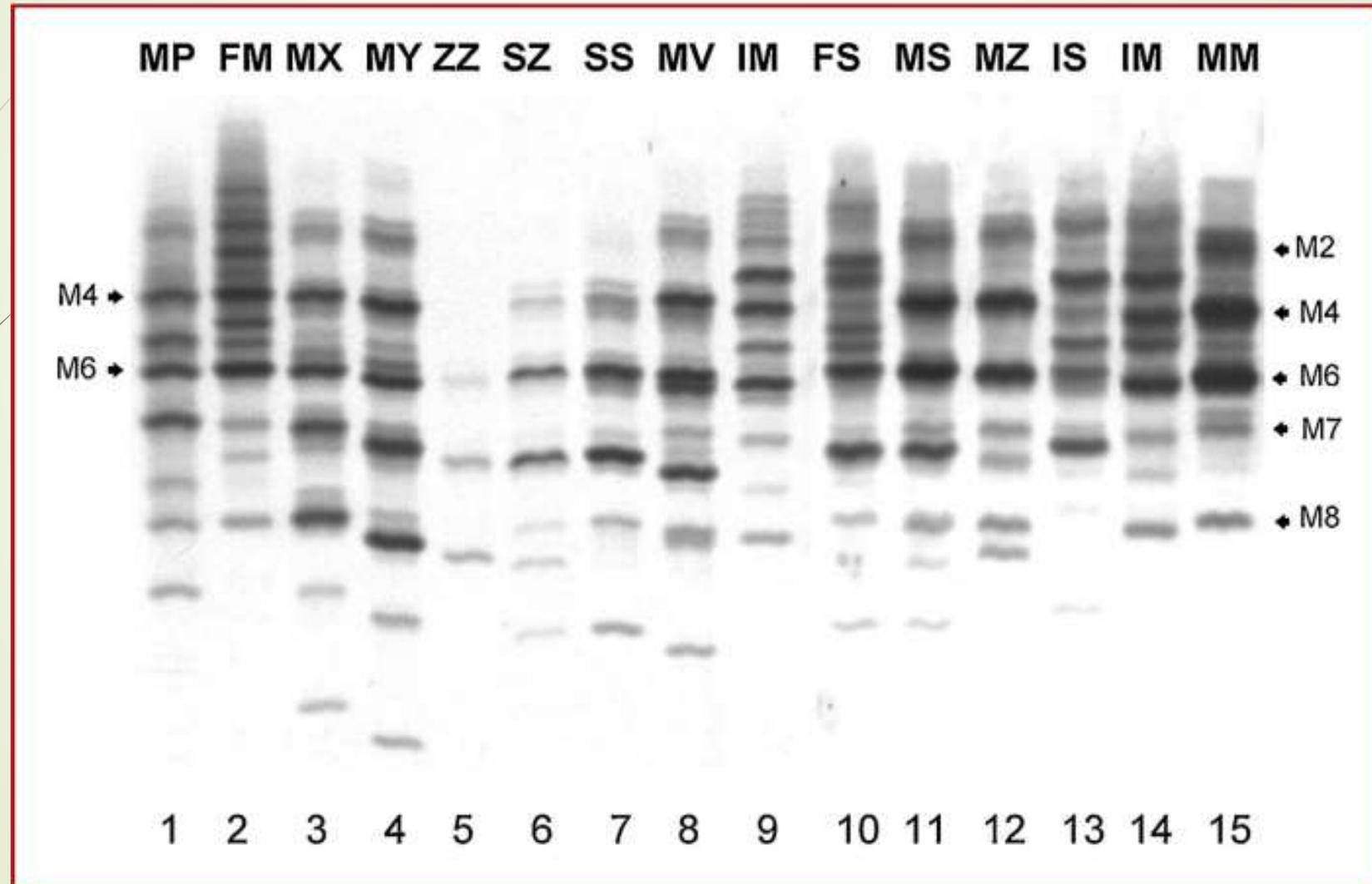
- 3 feuillets bêta plissés (A,B,C)
- 1 boucle centrale réactive jouant le rôle de pseudo substrat pour la sérine protéase
- Résidus P1-P1' MET-SER au centre de la boucle, clivés par la protéase
- Phénomène de « mousetrap »

Une pathologie conformationnelle : Polymérisation du variant Z



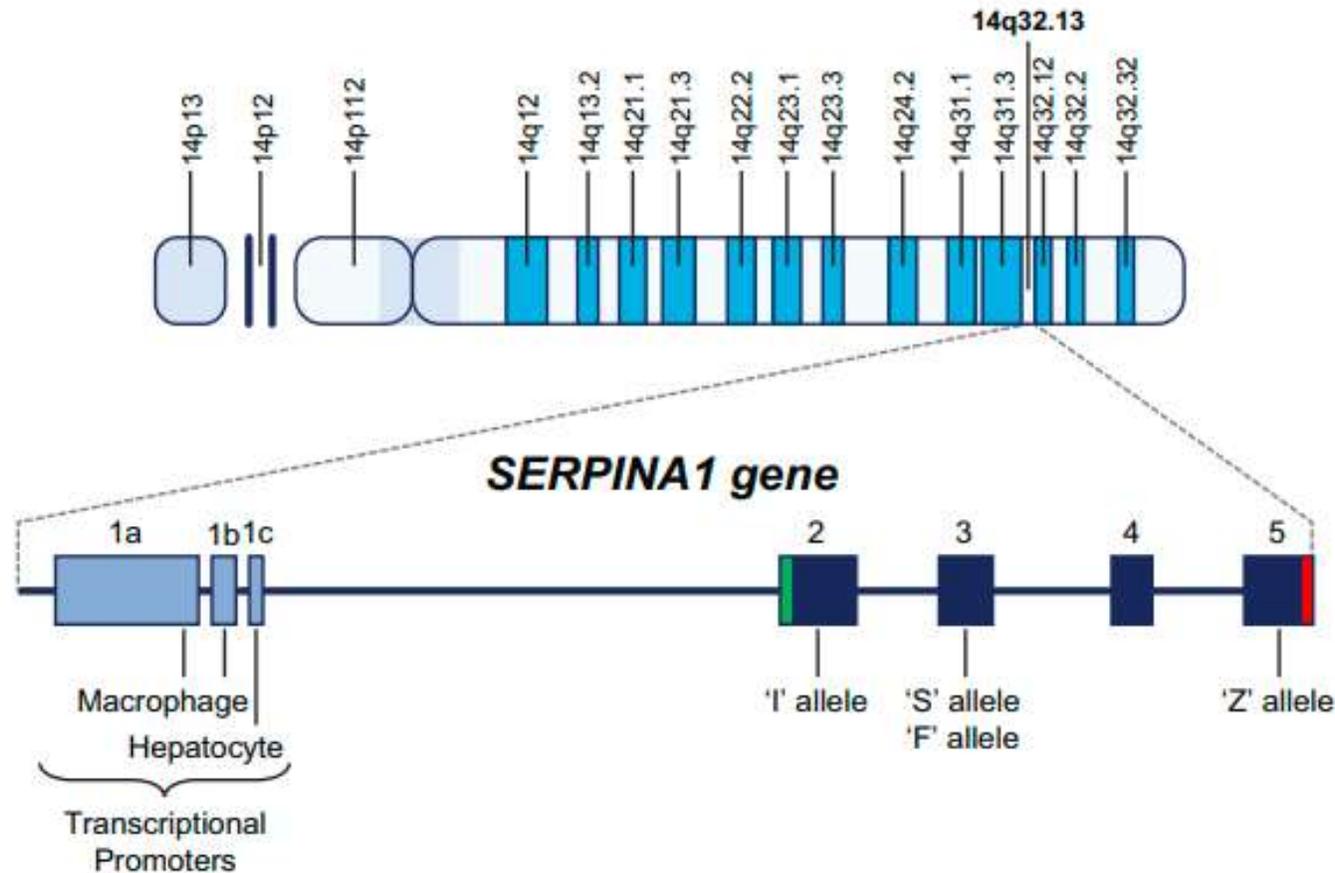
Nomenclature et découverte des variants de l'AAT

PiZZ = Patient homozygote pour l'allèle Z



Mécanismes génétiques

Transmission autosomique récessive

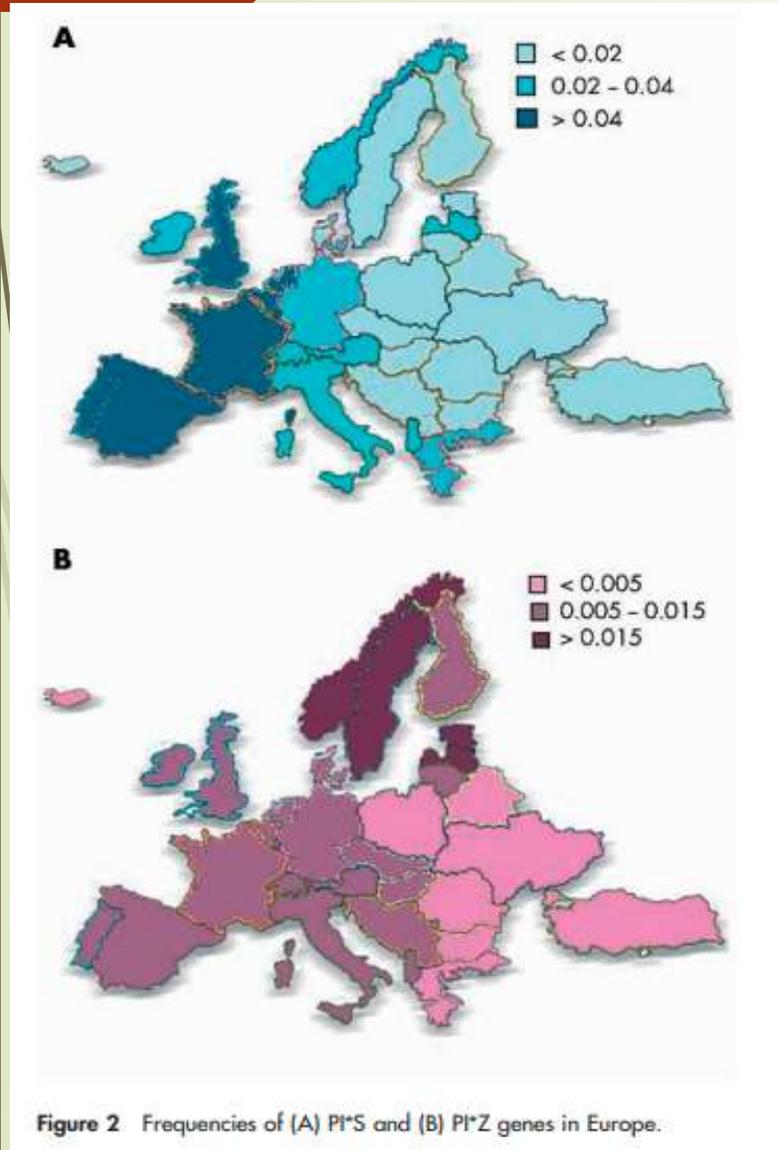


➤ gène *SERPINA1* = Chromosome 14, situé au sein du cluster des SERPIN

➤ Quatre exons codants 2,3,4,5

➤ 3 exons non codants 1a, 1b, 1c servant de séquences régulatrices

Deux variants pathogènes fréquents



➤ Variant S = Fréquence dans le monde 2-3%

- Substitution p.Glu288Val
- Apparaît dans la péninsule Ibérique, date inconnue
- Pas d'impact clinique si non associé au variant Z

➤ Variant Z = Fréquence dans le monde 1%, le plus pathogène

- Substitution p.Glu366Lys
- Apparaît en Scandinavie il y a 2000 ans
- Gradient de fréquence décroissant Nord-Sud
- Allèle formant le plus de polymères et le plus vite
- 95% des déficits sévères

De nombreux autres variants

Table 1. Key Alleles Associated with Alpha₁-Antitrypsin (AAT) Deficiency.*

Variant†	Mutation and rs Number‡	Molecular Basis of Disease	Clinical Features	Epidemiology
Deficiency alleles				
F	Arg223Cys	Reduced association rate constant with neutrophil elastase; slow formation of polymers	Coinheritance with the Z deficiency allele may confer a predisposition to emphysema	Case report
I	Arg39Cys rs28931570	Protein misfolding; can form heteropolymers; reduced serum protein	No clear disease association	Disease reported only in compound heterozygotes
Iners	Gly349Arg	Type II mutant (i.e., normal secretion but functionally deficient)	Not known	Case report
King's	His334Asp	Rapid polymerization in hepatocyte endoplasmic reticulum; delayed secretion	Neonatal jaundice; presumed high risk of emphysema in homozygote or compound Z heterozygote	Case report
M _{malton}	Δ52Phe (M2 variant) rs775982338	Intracellular degradation and polymerization; low serum level	Well-established association with liver disease and emphysema in homozygotes	Most common rare deficiency allele in Sardinia; seen sporadically in the United Kingdom and Canada
M _{mineral springs}	Gly67Glu rs28931568	Abnormal posttranslational biosynthesis but no polymerization; low serum level	Emphysema in homozygotes	Unusual; described in an Afro-Caribbean person in the United States
M _{procida}	Leu41Pro rs28931569	Unstable protein structure leading to intracellular degradation; reduced catalytic activity of circulating protein	High risk of emphysema in homozygotes	Case report
Pittsburgh	Met358Arg rs121912713	Function altered to an antithrombin	Fatal bleeding disorder	Case report
Queen's	Lys154Asn	Polymer formation	Compound heterozygote with Z	Case report
S	Glu264Val rs17580	Protein misfolding and reduced secretion; can form heteropolymers with Z AAT	Emphysema seen in SZ heterozygotes but less severe than in ZZ; cirrhosis reported in SZ heterozygotes	Most common deficiency variant; carrier frequency: 1 in 5 persons in southern Europe, 1 in 30 in the United States, 1 in 23 among persons of European descent in Australia, 1 in 26 among those of European descent in New Zealand; rare or nonexistent in Asia, Africa, and Aboriginal Australians
S _{jiyama}	Ser53Phe rs55819880	Intracellular degradation and polymerization; low serum level	Liver disease and emphysema in homozygotes	Rare, but most common deficiency allele in Japan

De nombreux autres variants

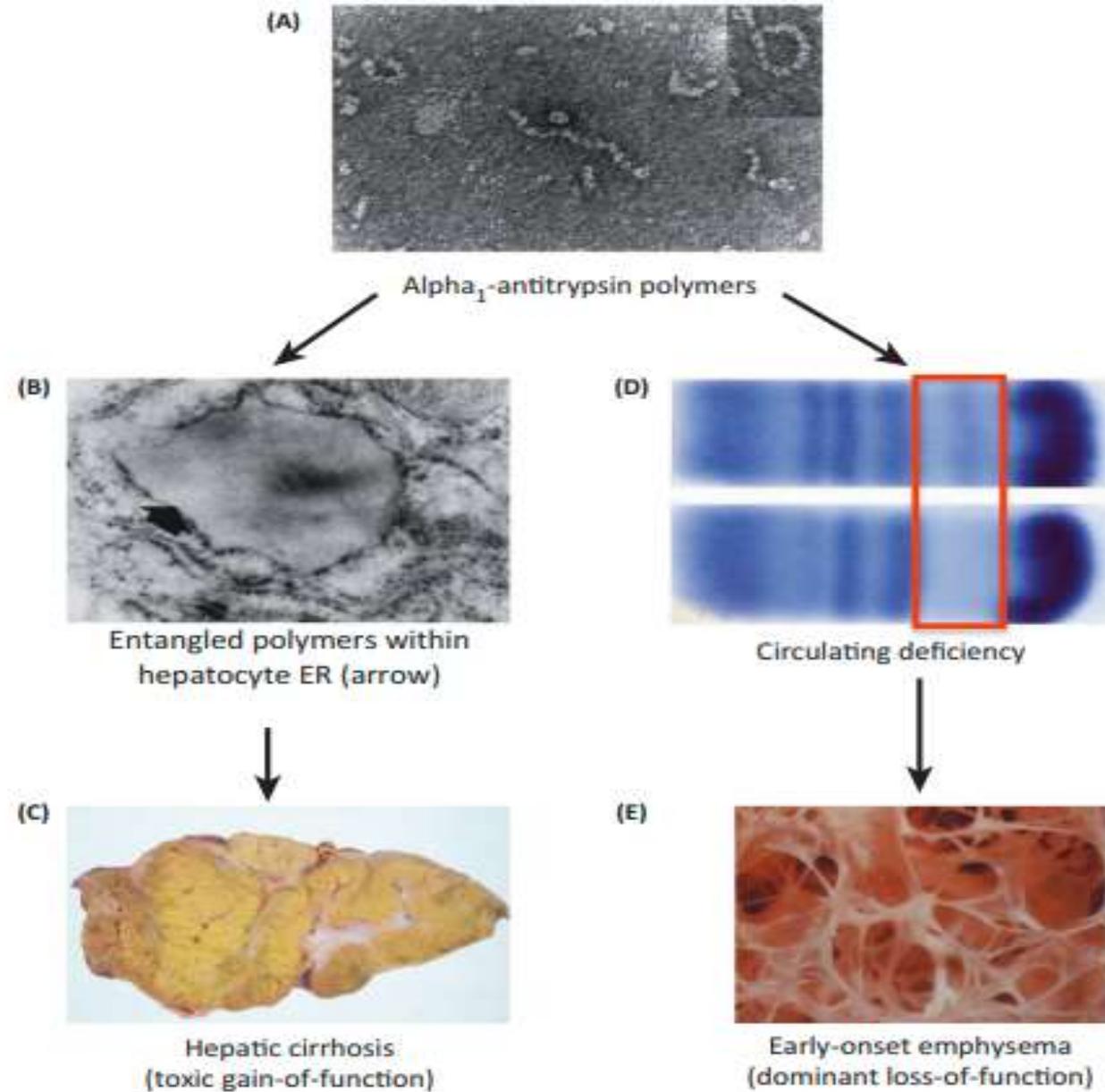
Trento	Glu75Val	Nonclassical polymer formation	Emphysema in compound heterozygote with Z	Case report
Z	Glu342Lys rs28929474	Intracellular degradation and polymerization; low serum level	In homozygotes, well-established association with liver disease and emphysema; MZ heterozygotes may be more susceptible to airflow obstruction and chronic liver disease	Most common severe deficiency variant; carrier frequency: 1 in 27 persons in northern Europe, 1 in 83 in the United States, 1 in 75 persons of European descent in Australia, 1 in 46 persons of European descent in New Zealand; not seen in China, Japan, Korea, Malaysia, or northern and western Africa
Null (QO) alleles				
QO _{bellingham}	Lys217 stop codon rs199422211	No detectable AAT mRNA	High risk of emphysema in homozygotes and compound heterozygotes	Case report
QO _{bolton}	Δ1bpPro362, causing stop codon at 373	Truncated protein; intracellular degradation and no secreted protein	High risk of emphysema in homozygotes and compound heterozygotes	Case report
QO _{granitefalls}	Δ1bpTyr160, causing stop codon rs267606950	No detectable AAT mRNA	Severe emphysema reported in Z compound heterozygote	Case report
QO _{hongkong}	Δ2bpLeu318, causing stop codon at 334 rs1057519610	Truncated protein; intracellular aggregation (no polymerization), degradation, and no secreted protein	High risk of emphysema in homozygotes and compound heterozygotes	Case reports (persons of Chinese descent)

* The information is from Lomas et al.¹ AAT deficiency alleles with different functional effects are listed. The delta symbol denotes deletion, and mRNA messenger RNA.

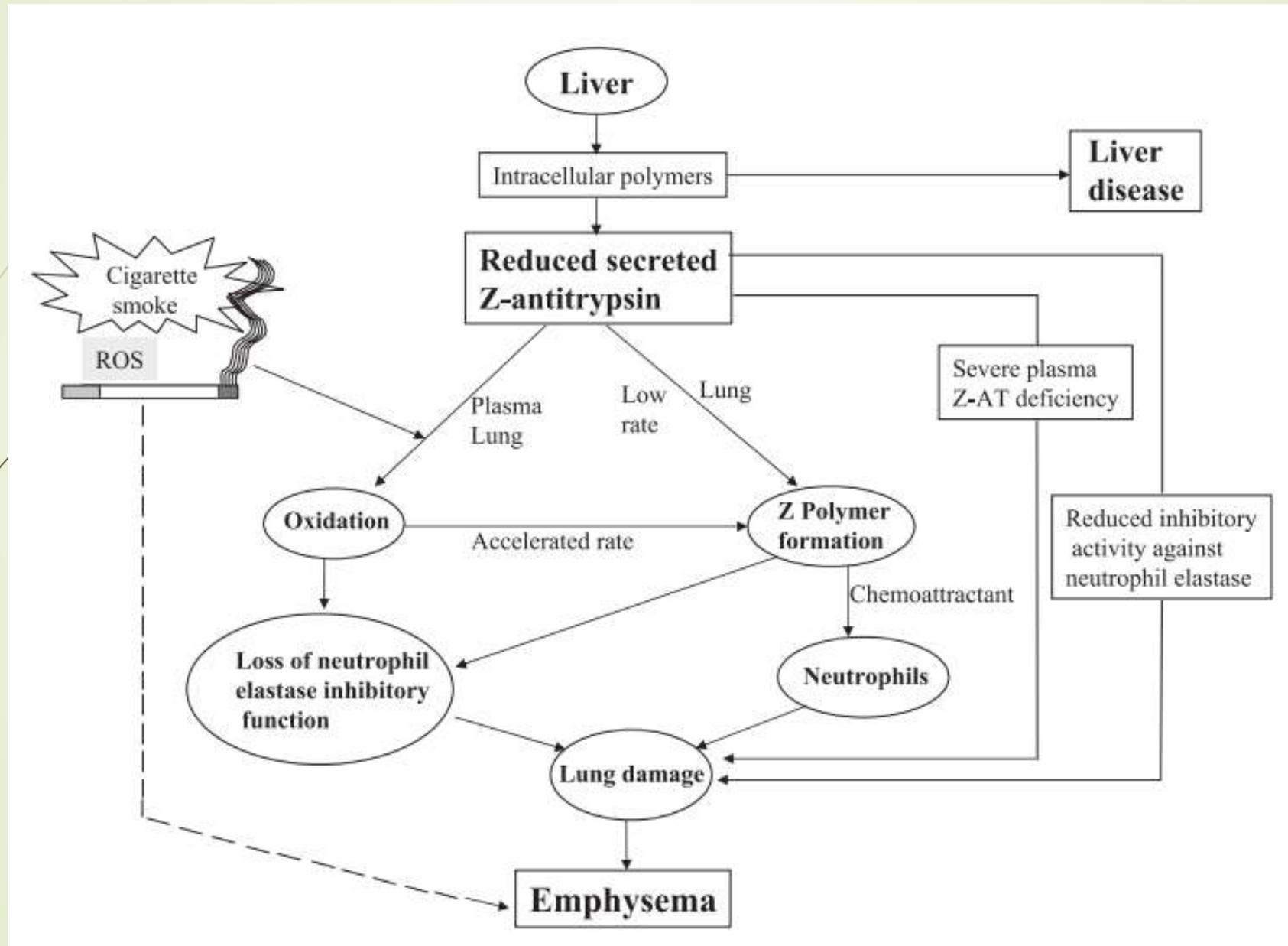
† The single or initial letter in each name reflects the position of migration of the variant on isoelectric-focusing gels (e.g., A indicates the fastest migration, M moderate migration, and Z the slowest migration); the rest of the name represents the site of the first description (in the case of Iners, the site is unknown). Deficiency results from a range of effects on the protein: rapid polymerization of the Z, S_{iiyama}, M_{malton}, and King's variants; slower polymer formation of S, I, and Queen's AAT; a change in the inhibitory activity of Pittsburgh AAT; secretion of an inactive protein, Iners AAT; and some of the many null variants that result in no secreted protein.

‡ The rs number is the reference SNP cluster identification number.

Physiopathologie



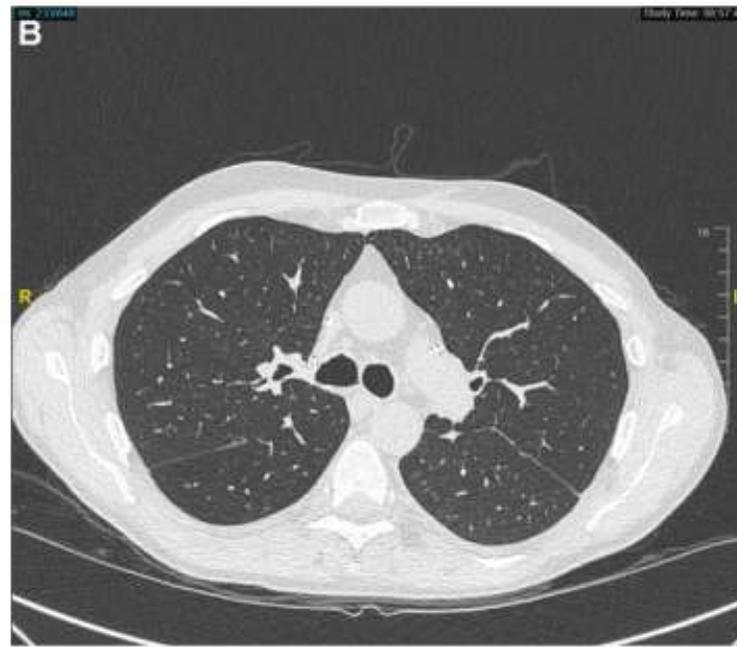
Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire



Manifestations cliniques pulmonaires

➤ Emphysème

- Précoce, parfois avant 40 ans
- Avec ou sans trouble ventilatoire obstructif
- Importance du tabac +++

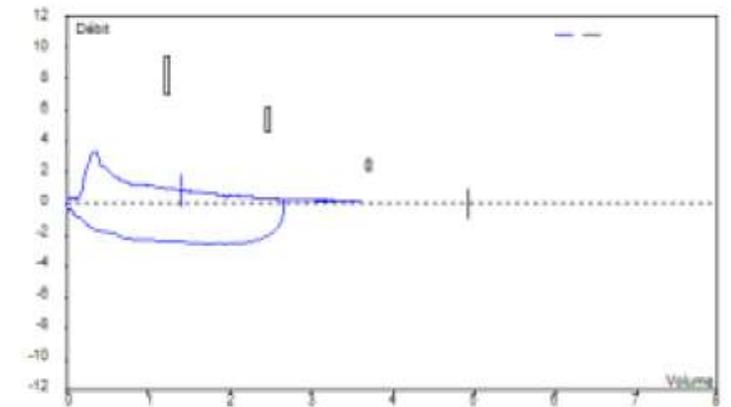


Mesure de la spirométrie :

- CVL (L)	5,15	3,83	71
- CPT (L)	6,98	9,89	142
- CRF (L)	3,34	7,34	770
- VR (L)	1,81	6,06	336

Mesure de la courbe débit-volume :

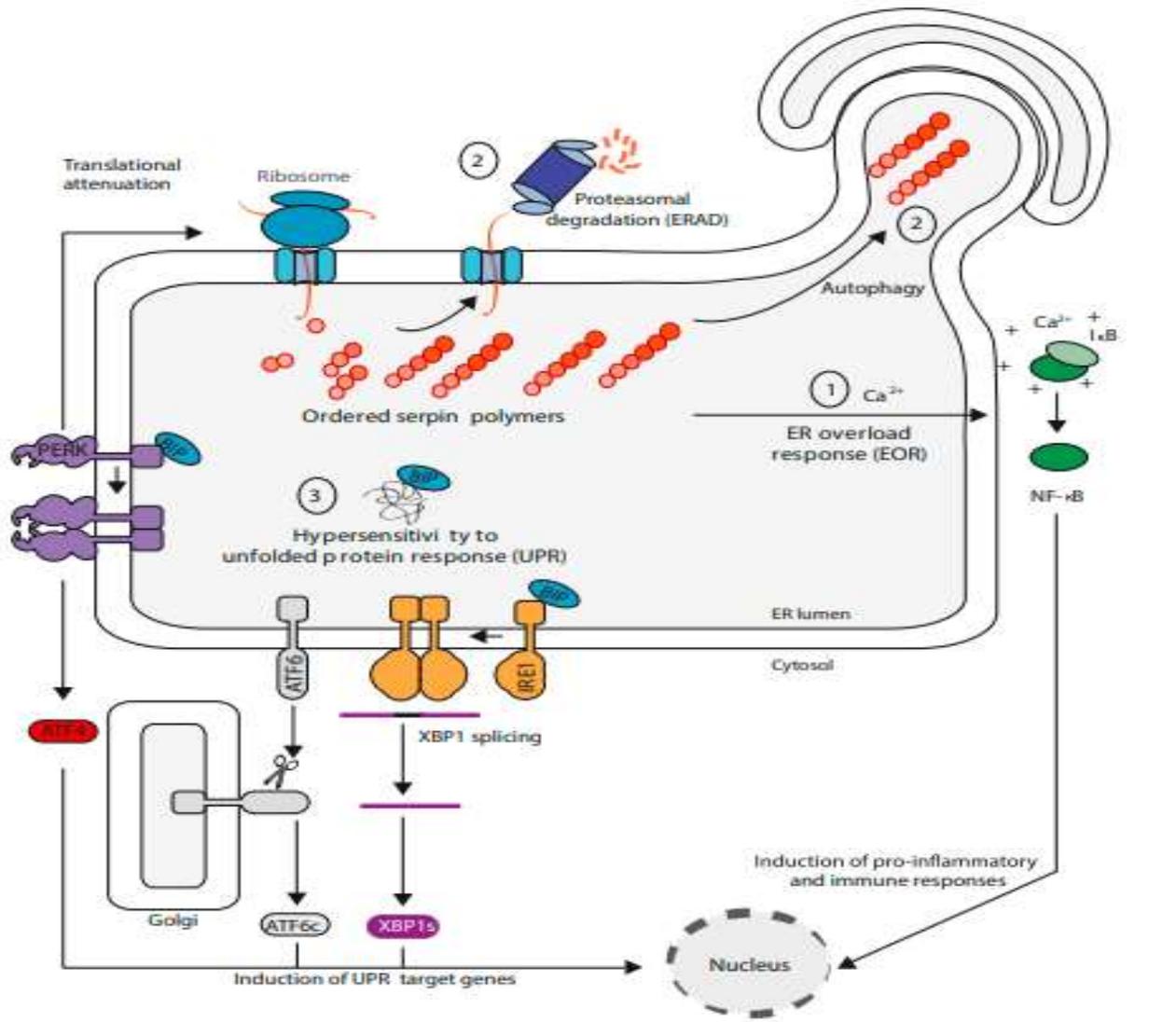
- VEMS (L)	4,11	1,41	34
- CVF (L)	4,93	2,6	75
- VEMS/CVF (%)		39,1	
- DEMM 25-75 (L/s)	4,68	0,48	10
- DEP (L/s)	9,53	3,28	34



Mesure de la capacité de transfert du CO :

- TLCO (ml/min/mmHg)	35,8	18,6	52
----------------------	------	------	----

Physiopathologie de l'atteinte hépatique



Patients homozygotes ZZ :

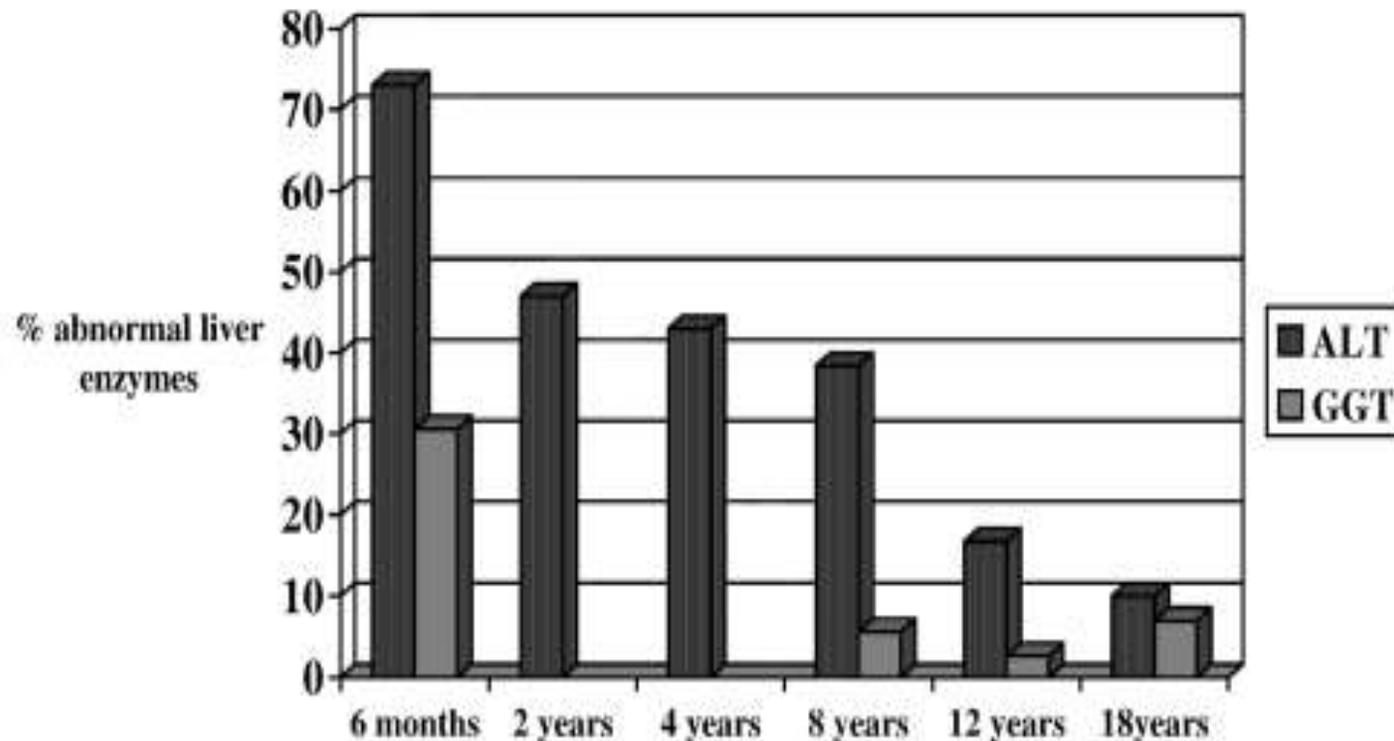
- 15% de l'AAT est sécrété
- 15% de l'AAT est accumulée dans le réticulum endoplasmique sous forme de polymères
- 70% de l'AAT est dégradée par la voie du protéasome
- Induction inflammation et apoptose

Manifestations cliniques hépatiques

Chez l'enfant

Sveger et al. 1976 :

- 200 000 nouveaux nés suédois
- 120 PiZZ
- 48 PiSZ

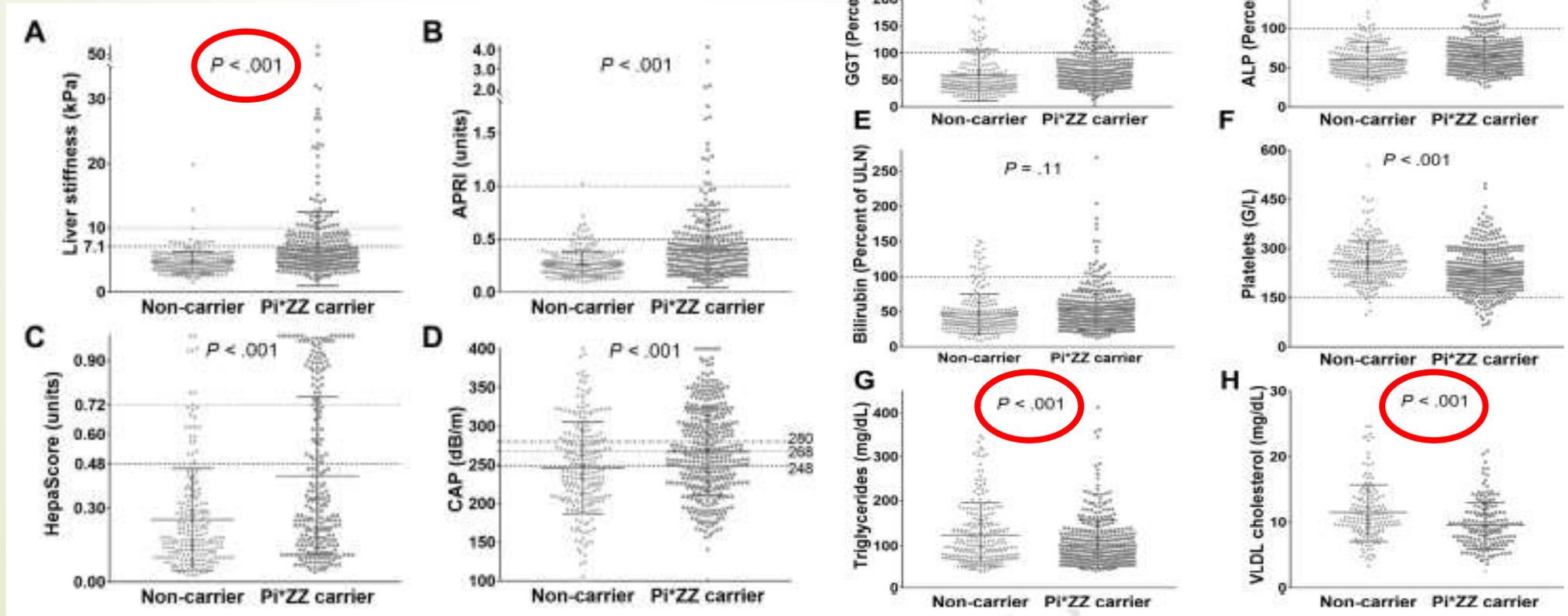


- 1^{ère} cause génétique d'atteinte hépatique
- Perturbations biologiques spontanément résolutives après la première année
- 10% de cholestase néonatale réversible
- 2-3% vont développer une cirrhose
- Disparition des signes cliniques à l'âge adulte

Manifestations cliniques hépatiques

Chez l'adulte

- Cirrhose (1/3 des patients ZZ)
- CHC
- Stéatose hépatique



UK Biobank

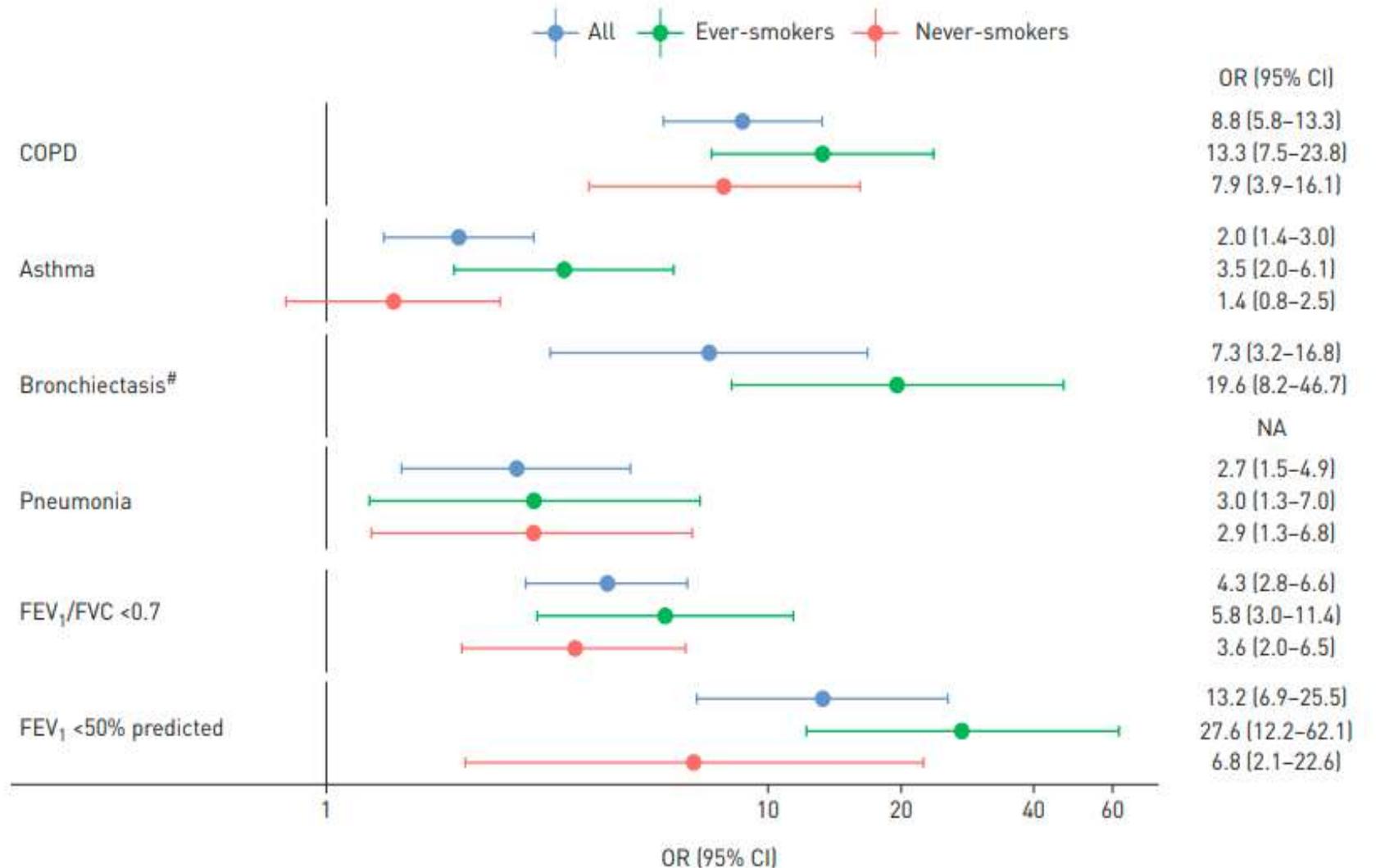
Données issues de la Biobank du Royaume-Uni

Nakanishi et al. 2020

OR significatifs vs pop générale :

- Cirrhose = 7,8
- CHC = 13,7
- GPA = 20,9
- Panniculite = 71,7

Survie diminuée vs MM



Manifestations cliniques autres

- Panniculites (<1%)
- Vascularites (GPA ++), MTEV
- Associations avec diabète, HTA, IRC, Anévrysmes



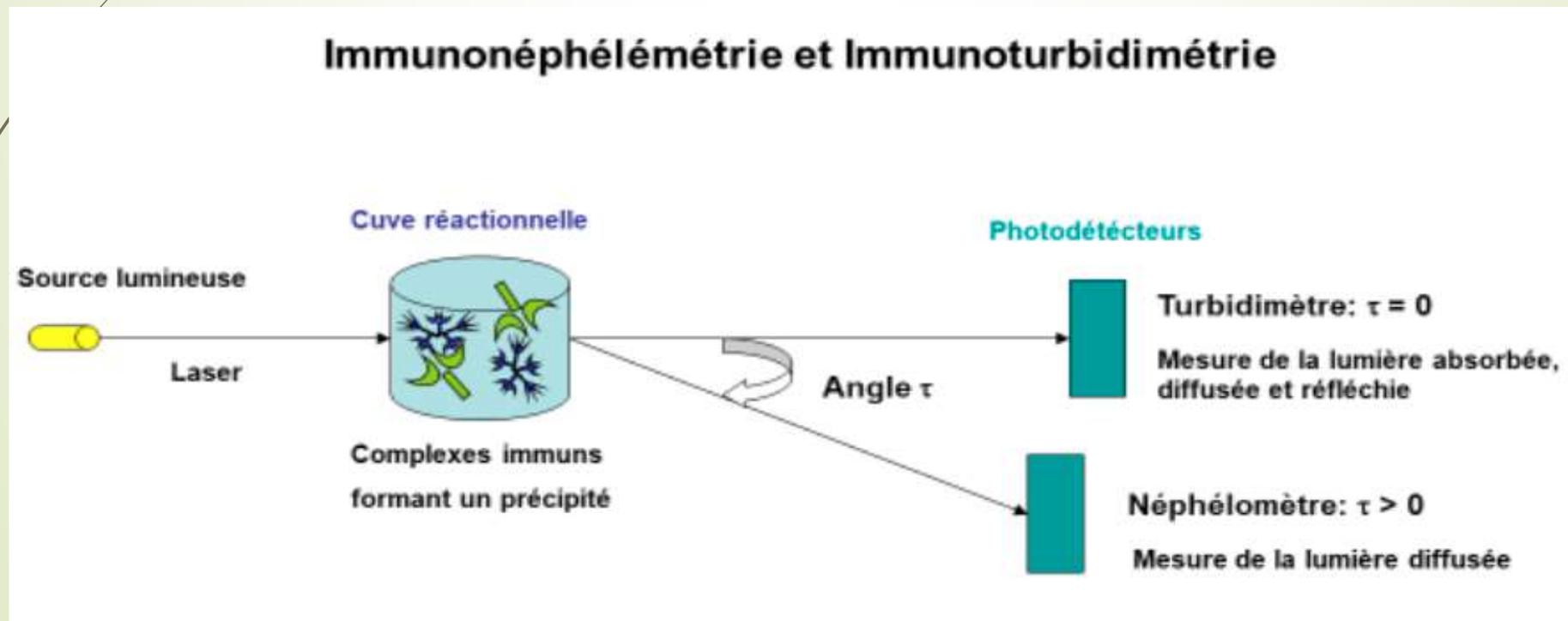
Diagnostic du déficit en alpha-1-antitrypsine

- Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) en 2022
- Pas de consensus scientifique sur les stratégies à adopter
- Avis d'experts de la SPLF :

- 1) Dosage sérique de l'AAT à distance d'un syndrome inflammatoire
- 2) Si AAT < 1,1 g/L, déterminer variants du gène SERPINA1 par phénotypage (IEF) ou génotypage (ciblé)
- 3) Séquençage du gène si discordance entre dosage et phénotypage/génotypage

Diagnostic biochimique

- Dosage par **Immunonéphélémétrie** (ou immunoturbidimétrie)
- Sur sérum ou plasma, Tube hépariné ou EDTA
- Standardisation avec un étalon de référence permettant une homogénéité entre les laboratoires
- Peu cher, cotation B30 = remboursé 7,80 euros



Diagnostic biochimique

➤ Augmentation :

- **Syndrome inflammatoire**

- Grossesse

- Contraceptifs oraux

➤ Diminution :

- Insuffisance hépatocellulaire

- Syndrome néphrotique

- Pertes digestives (entéropathie exsudative, MICI...)

- Déficit congénital

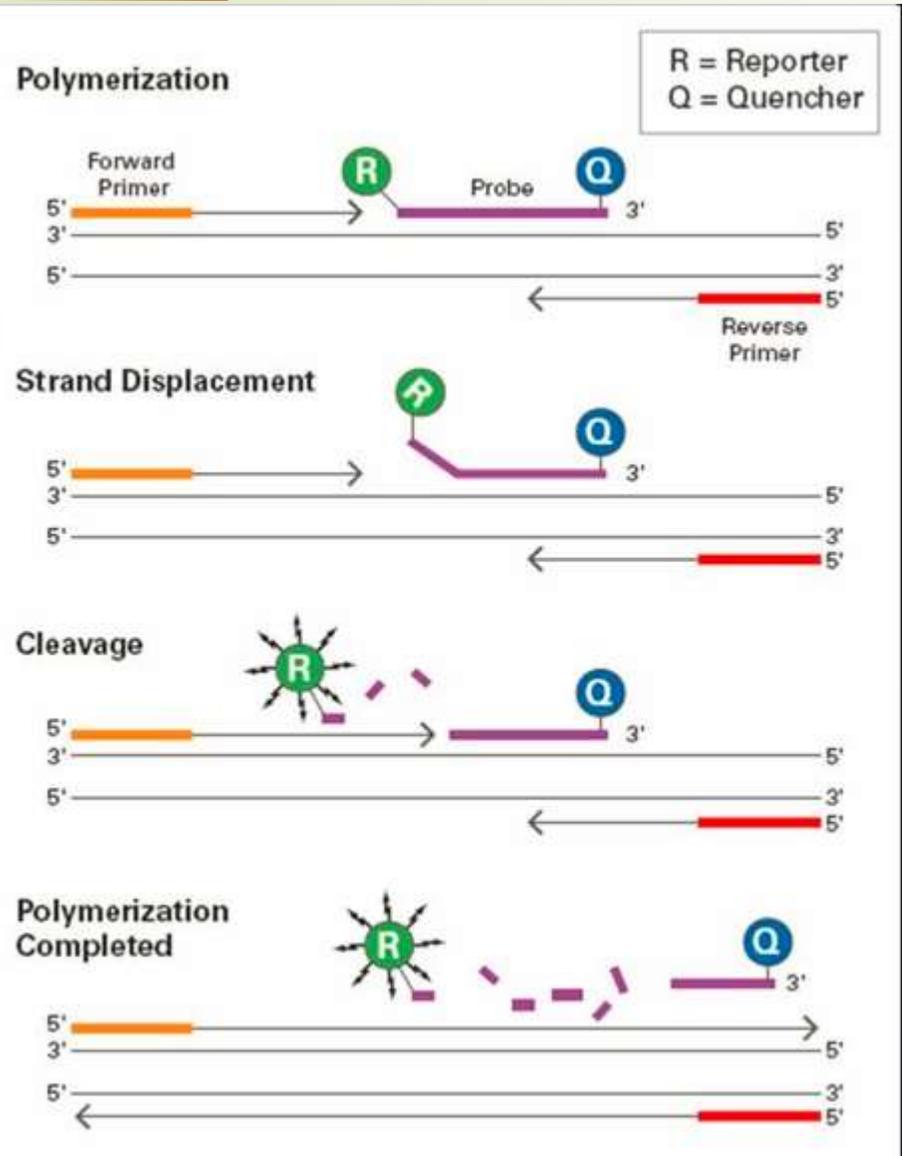
Tableau 1 Concentration sérique de l'AAT selon le phénotype (d'après Balduyck, et al. [3]).

	Phénotype					
Concentration	PiM	PiMS	PiMZ	PiS	PiSZ	PiZ
μmol/L	17–39	15–35	10–27	12–25	8–15	2–6
g/L	0,9–2,0	0,8–1,8	0,5–1,4	0,6–1,3	0,4–0,8	0,1–0,3

AAT : alpha-1 antitrypsine.

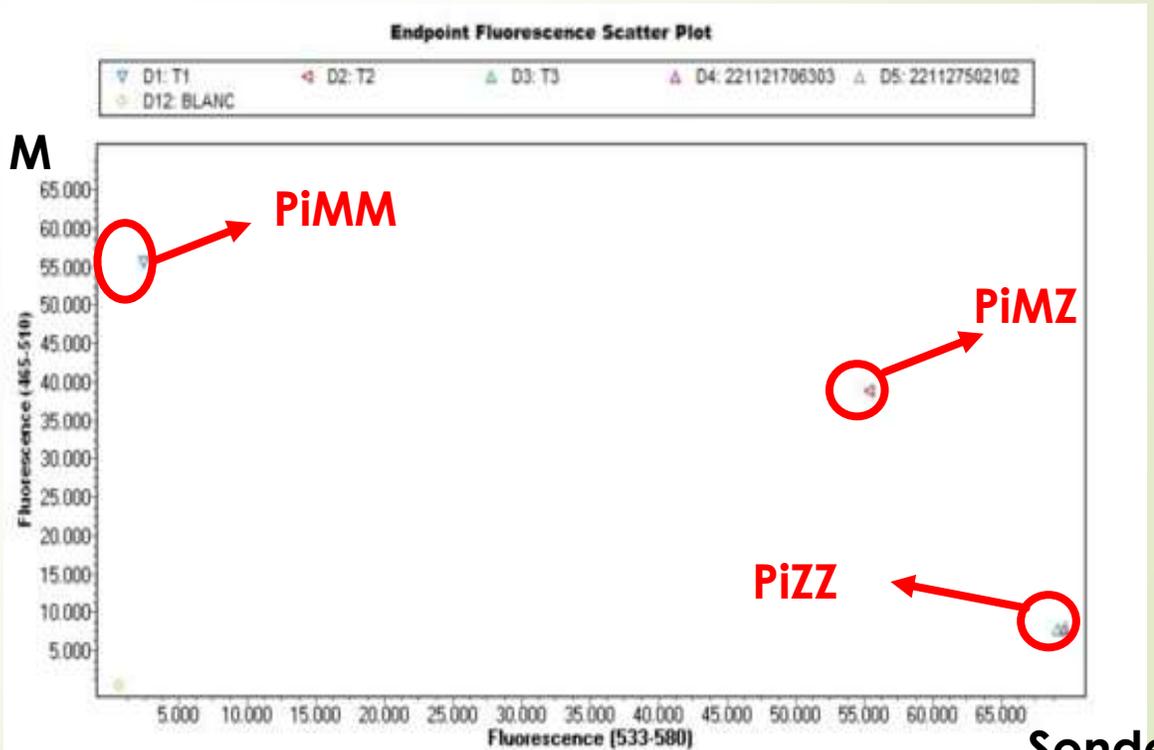
Diagnostic génétique

Génotypage ciblé



- Sang total sur EDTA par exemple, cotation B500 = 130 €
- Extraction de l'ADN leucocytaire
- 1^{ère} intention à Bordeaux : **PCR allèle-spécifique avec sonde Taqman**

Sonde M

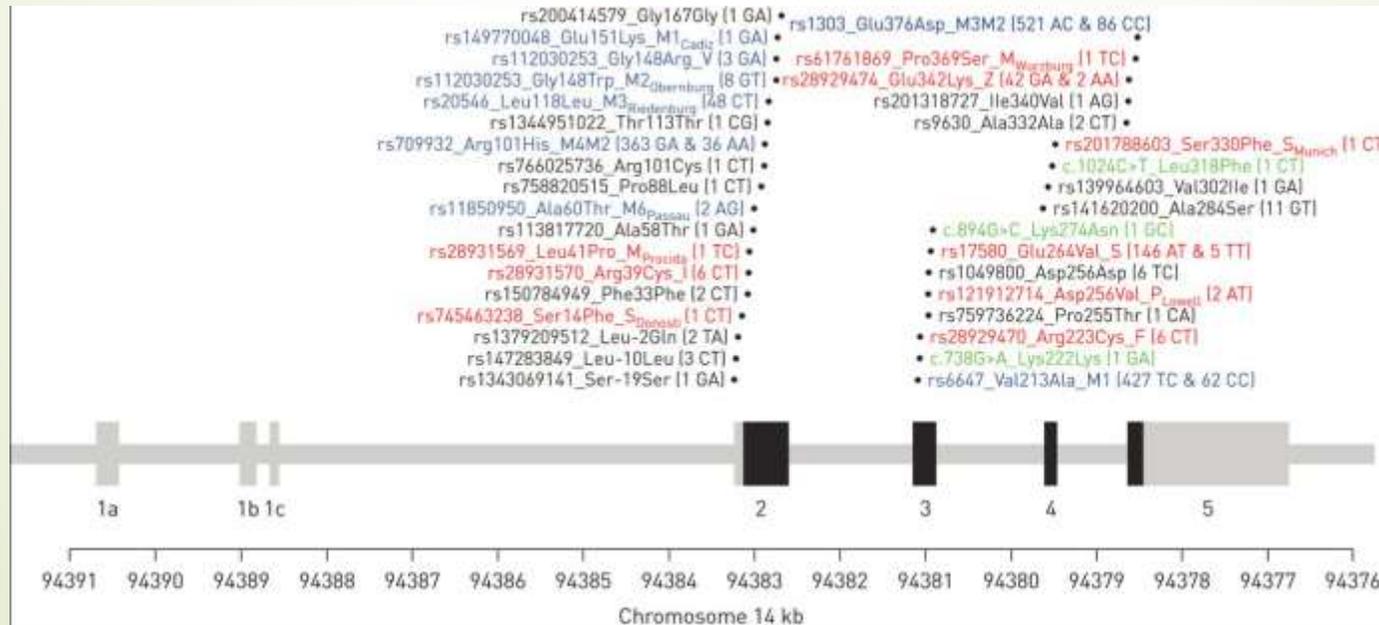


Sonde Z

Diagnostic génétique

➔ 2^{ème} intention :

- Séquencage SERPINA1 par NGS (882,9 €) ou Sanger (615,6€)
- Comparaison à la séquence de référence (variant M) pour caractériser le variant d'intérêt
- Recherche de variants rares ++



Prise en charge thérapeutique non spécifique

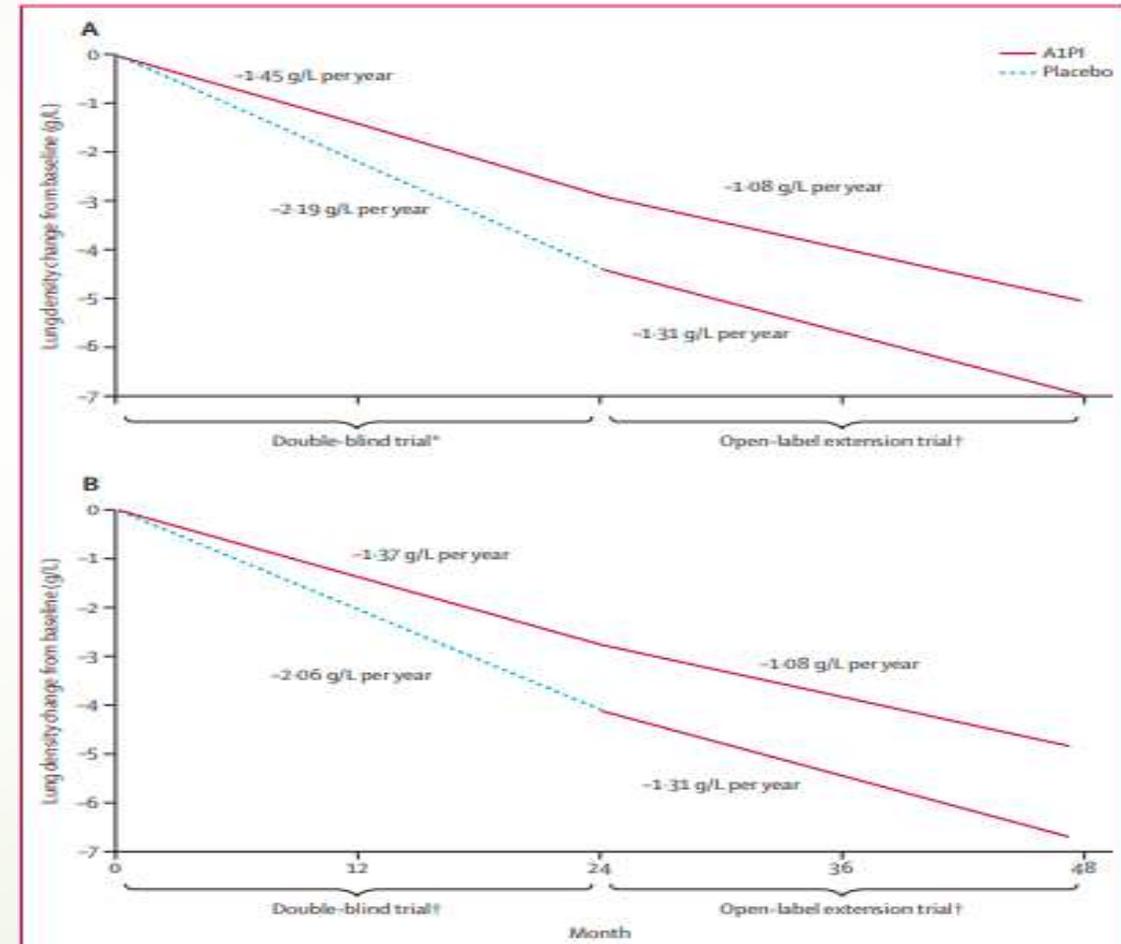
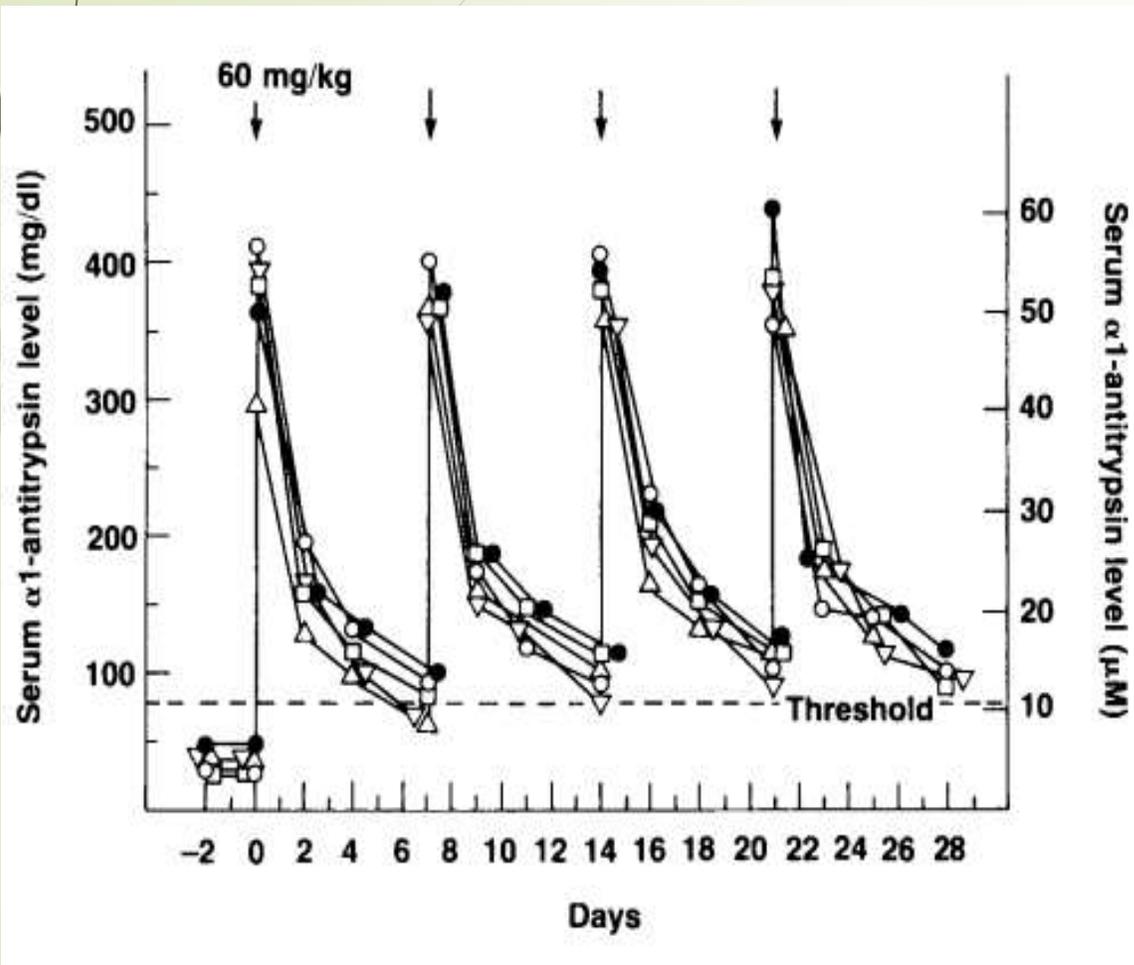
➡ Arrêt du tabac +++

- ➡ Traitement et suivi similaire à la BPCO et à la cirrhose classique
- ➡ Transplantation pulmonaire et/ou hépatique en dernier recours

Prise en charge thérapeutique spécifique

Alpha-1-antitrypsine humaine par voie IV

Trois spécialités disponibles : ALFALASTIN, PROLASTIN, RESPREEZA



Prise en charge thérapeutique spécifique

Efficacité :

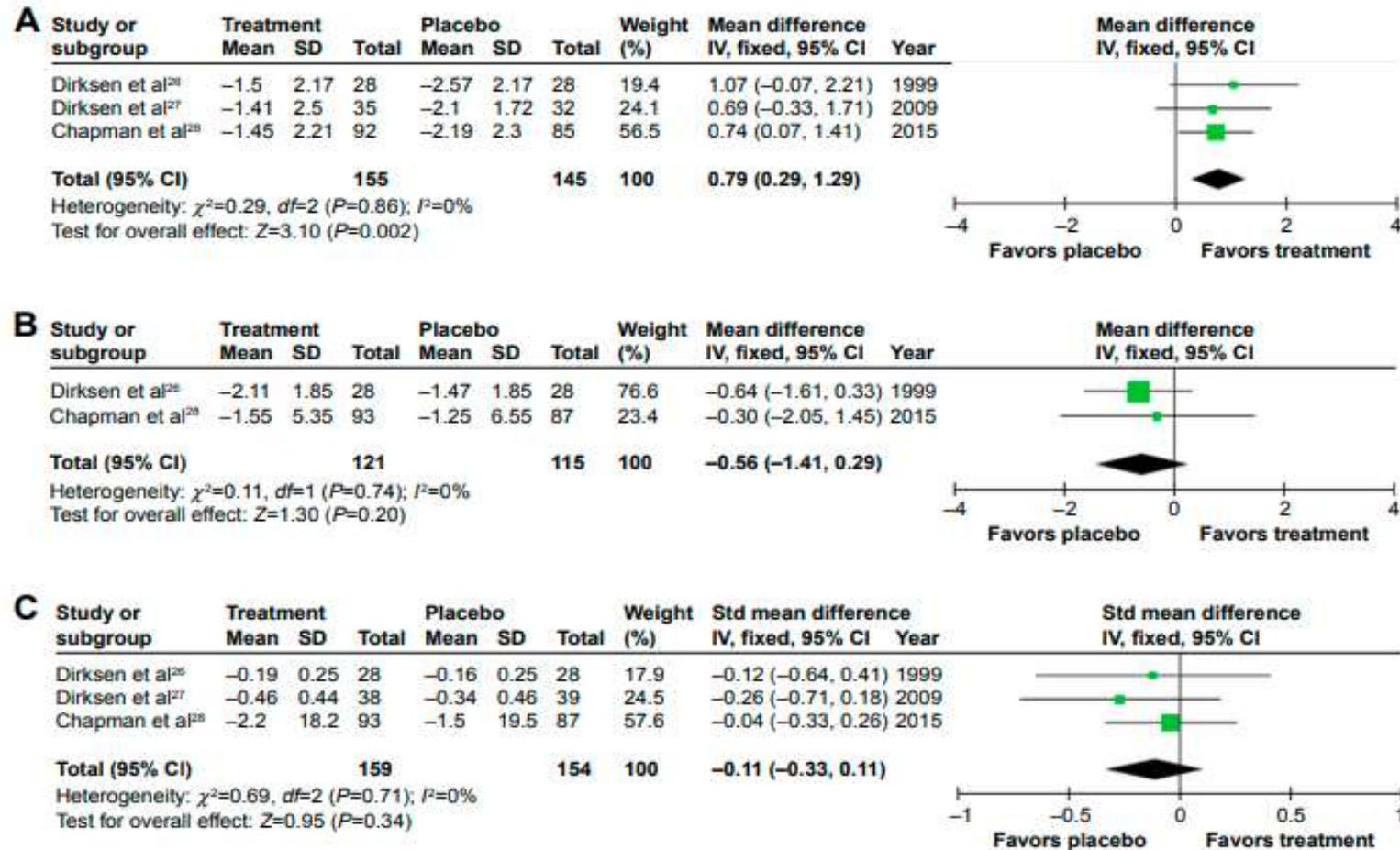


Figure 3 Forest plots of the objective results from meta-analysis of augmentation trials.

Notes: (A) Mean annual change in lung density. (B) Mean FEV₁, % predicted. (C) Standardized mean difference in DLCO. Differences in units used for DLCO (mmol/min/kPa and mL/mmHg/min) and the use of percentage change from baseline in RAPID, but annual change in the other studies required the use of a standardized mean difference plot.

Abbreviations: FEV₁, forced expiratory volume in one second (L); DLCO, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; mmol/min/kPa, millimole per minute per kilopascal; mL/mmHg/min, milliliter per millimeter of mercury per minute; SD, standard deviation; CI, confidence interval; df , degrees of freedom; Std, standard; IV, inverse variance.

De nouvelles thérapies d'avenir

FAZIRSIRAN

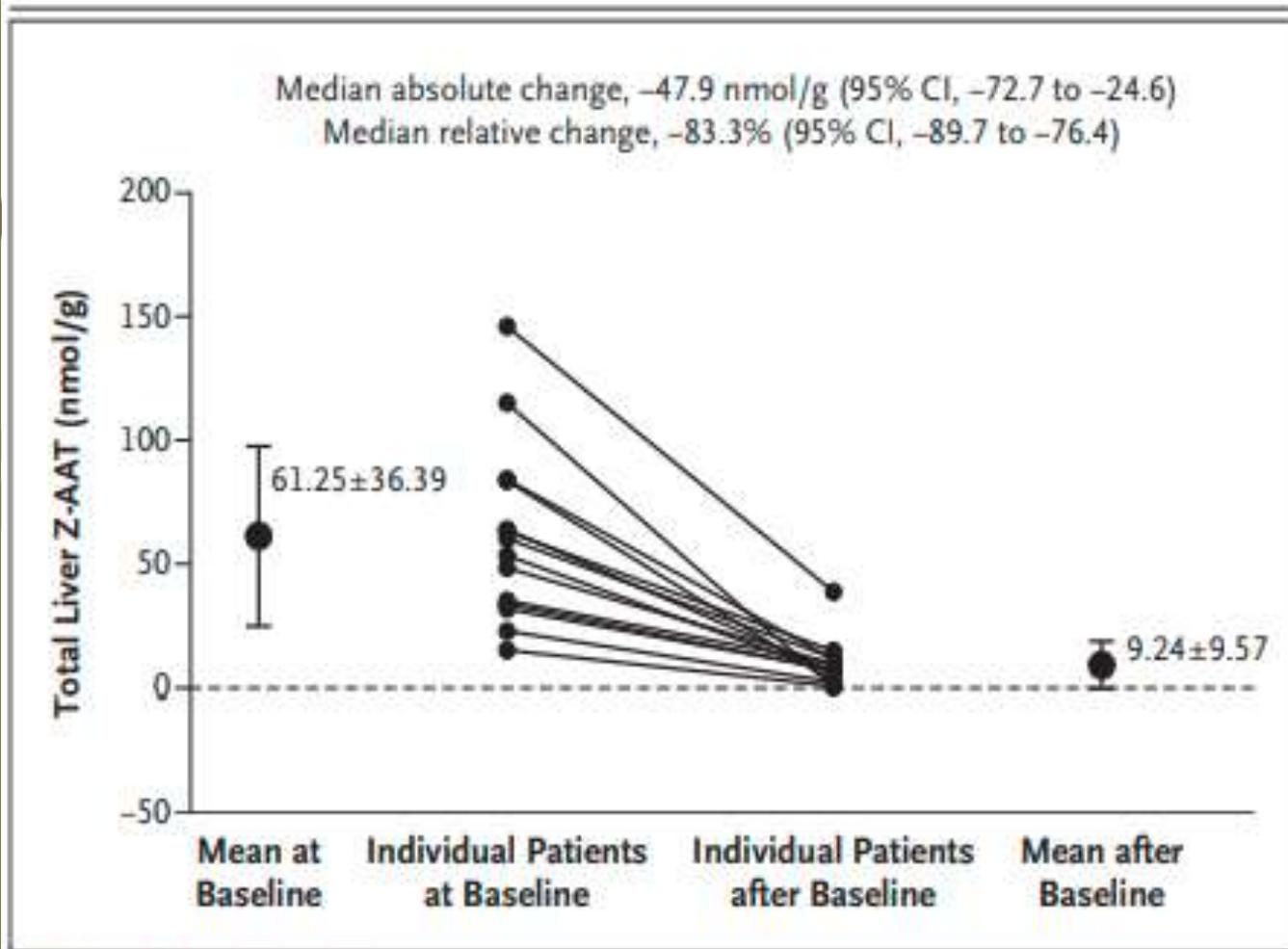
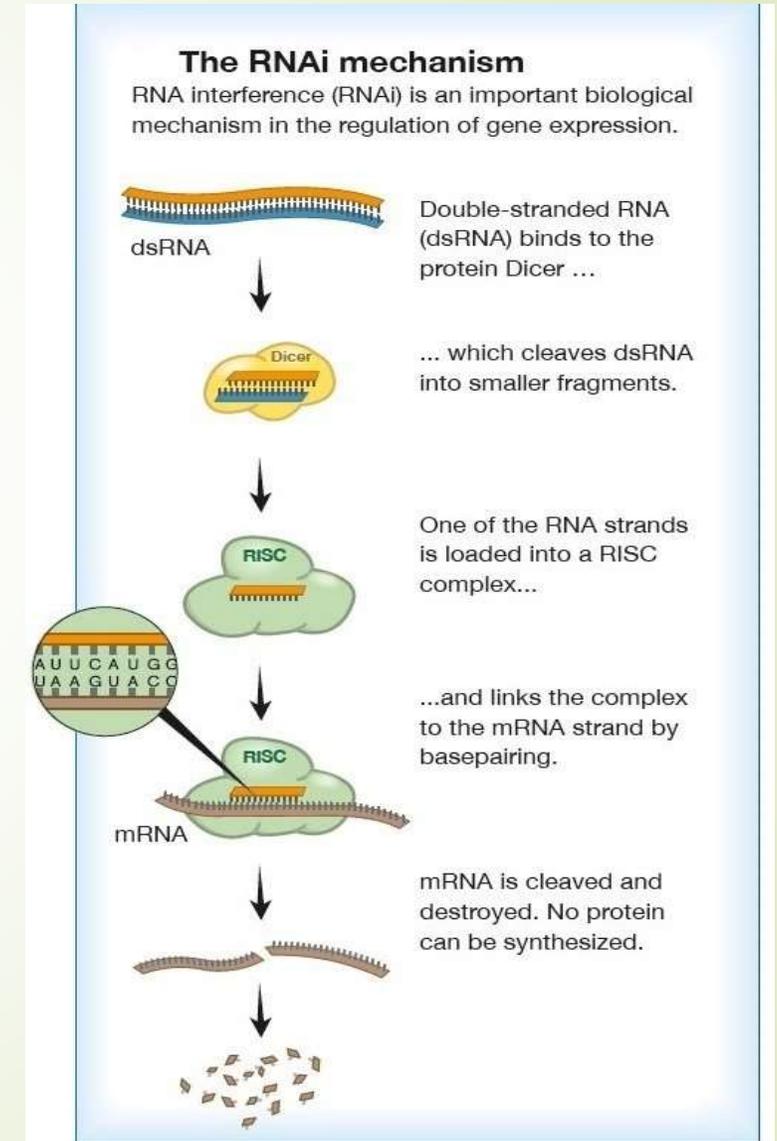


Figure 1. Effect of Fazirsiran Treatment on Liver Z-AAT Concentration at Week 24 or 48.



De nouvelles thérapeutiques d'avenir

- Molécules bloquant la polymérisation du variant Z (Mallya et al. 2007)
- Activation de l'autophagie dans les hépatocytes par la carbamazépine (Hidvegi et al. 2010)
- Greffe hépatique de cellules souches saines ou modifiées génétiquement (Ding et al. 2011 ; Yusa et al. 2011)
- Edition du génome par CRISPR/Cas9 (Bjursell et al. 2018)



**Quel rôle pour le biologiste dans le
dépistage et le diagnostic ?**



Premières recommandations concernant le dépistage

- **1989** : 1ères recommandations ATS, indication seulement si forte suspicion clinique
- **2003** : 2èmes recommandations ATS/ERS, beaucoup plus exhaustives :
 - Disparition des alpha-1 à l'électrophorèse
 - Emphysème précoce
 - BPCO précoce
 - Asthme cortico-résistant
 - Bronchectasies inexpliquées
 - Hépatopathies inexpliquées
 - Panniculites et Vascularites inexpliquées
- Symptômes respiratoires sur plusieurs générations
 - Dépistage familial autour d'un cas

Une pathologie sous-diagnostiquée

Table 2 Relationship between expected and diagnosed cases of AAT deficiency (Pi ZZ + Pi SZ) in selected countries

Country	AAT deficiency expected	AAT deficiency diagnosed
Canada	42372	144
Italy	46068	100
The Netherlands	9790	136
New Zealand/Australia	33707	93
Spain	86899	90
Sweden	6717	181
UK	79456	324
Total	305009	1068

Expected cases are based on de Serres¹³ and Martin *et al*²⁶; diagnosed cases are from Alpha One International Registry (AIR) central database (updated April 2003, courtesy of Claes-Göran Löfdahl, Eeva Piitulainen, Ragnar Alm). Individuals with AAT deficiency in the AIR database were recruited since 1999 in a prospective fashion.

- + de 90% des cas non diagnostiqués
- Intervalle libre de 5 à 8 ans entre symptômes et diagnostic
- Association montrée entre la sévérité de l'atteinte pulmonaire, la mortalité, et la survie sans transplantation avec le retard au diagnostic
- 1 à 3% des BPCO seraient dus à un déficit en AAT... mais trop peu de dépistages effectivement réalisés

Indications du dépistage ciblé en France

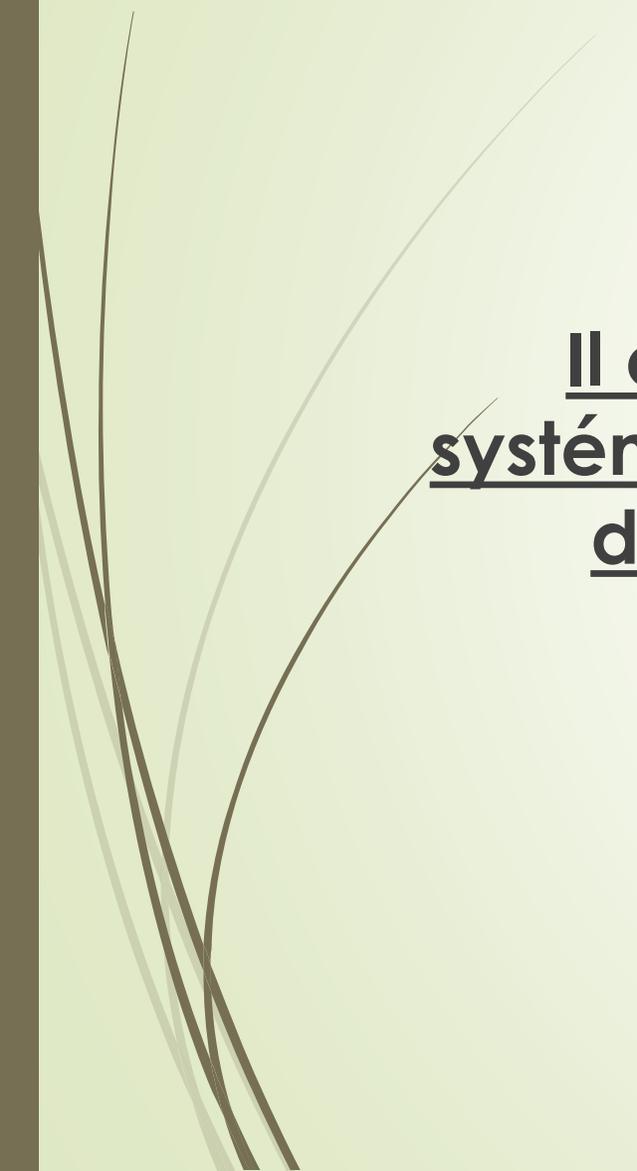
- Premières recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) en 2022
- Reprennent les indications de l'ATS en élargissant et insistant sur :
 - Tous les patients présentant un **emphysème**
 - Tous les patients présentant une **BPCO**
 - **Enquête familiale** autour d'un cas
- Indications supplémentaires tirées des recommandations européennes du groupe d'experts ALPHA-1 de 2017 :
 - Toutes **maladies hépatiques inexplicées**
 - Toutes **panniculites** et **vascularites inexplicées**
 - Tous **Asthme** et **bronchectasies**

Un élargissement du dépistage nécessaire

- Plus le diagnostic est posé tôt meilleur est le pronostic
- Un traitement disponible pour les formes sévères
- L'impact de l'éviction du tabac dans les formes moins sévères
- Recruter des cohortes de plus grande ampleur

Dépistage généralisé	Dépistage ciblé
<ul style="list-style-type: none">- Manque de données- 1 cas attendu pour 3500 patients screenés- Quel coût ?- Quelle méthode ?	<ul style="list-style-type: none">- Plus simple à mettre en place- 1 cas attendu pour 250 patients screenés présentant des symptômes respiratoires- Manque de données pour les autres types de symptômes

Quelle place pour l'électrophorèse des protéines ?



Il est recommandé depuis 2003 de réaliser systématiquement un dosage pondéral en cas de diminution des alpha-1-globulines à l'EPS

Quelle place pour l'électrophorèse des protéines ?

Slev et al. 2008 :

- **84% des patients ZZ** avaient un taux d'alpha-1-globulines < 2,1 g/L
- Jusqu'à 1 cas dépisté **tous les 31 patients** ayant une **hypo-alpha-1-globulinémie** < 2,1 g/L
- **Limite** : échantillons envoyés pour dosage AAT et IEF (pas d'électrophorèses tout-venant)

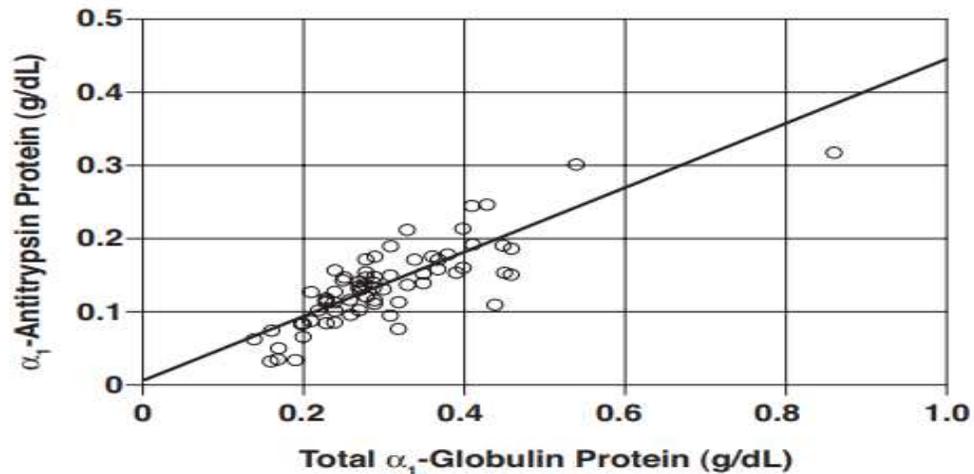


Figure 1 Correlation between measured α_1 -antitrypsin (AAT) protein concentration and measured α_1 -globulin fraction. The total measured AAT protein concentration was determined by turbidimetric immunoassay (Roche), and serum protein electrophoresis analysis was used to measure total α_1 -globulin protein. Deming regression best-fit analysis is shown. The linear best fit is described by $[AAT] = 0.44[\alpha_1\text{-globulin protein}] + 0.002$. The regression line r^2 is 0.67, and the $S_{y/x}$ is 0.024 g/L. Specimens that exhibited measured AAT concentrations below the AAT concentration assay detection limit of 0.030 g/L were omitted from this figure.

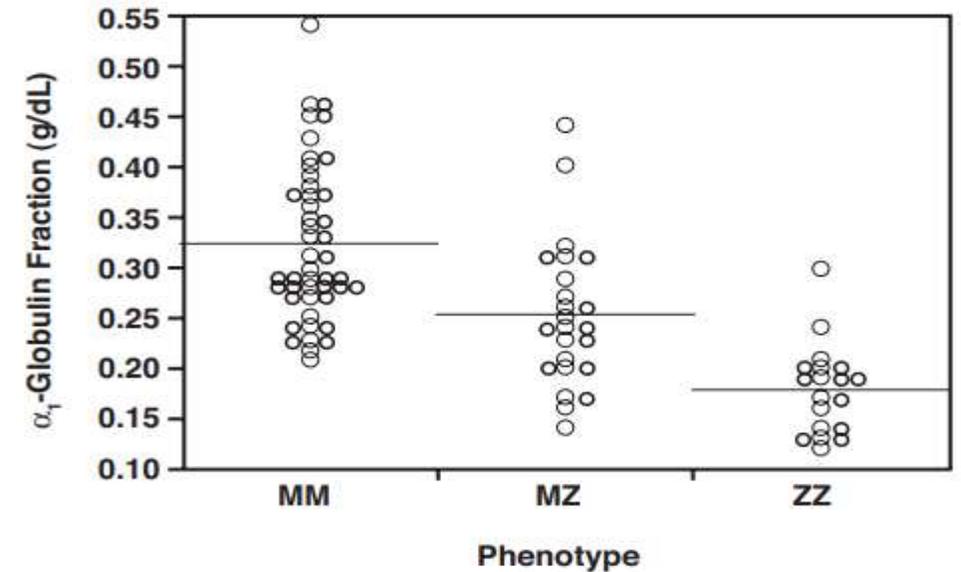


Figure 2 Dot-plot summary of α_1 -globulin protein fraction concentration as determined by serum protein electrophoresis analysis for MM, MZ, and ZZ phenotype samples. Horizontal lines represent the median value for each phenotype. A single MM phenotype sample with a measured α_1 -globulin fraction of 0.86 g/dL was omitted from this figure.

Quelle place pour l'électrophorèse des protéines ?

Scarlata et al. 2020 :

- Algorithme prenant en compte le taux d'alpha-1, les ASAT, ALAT, CRP
- Comparé avec le protocole clinique habituel (recos 2003)
- Taux de détection 3 fois plus élevé

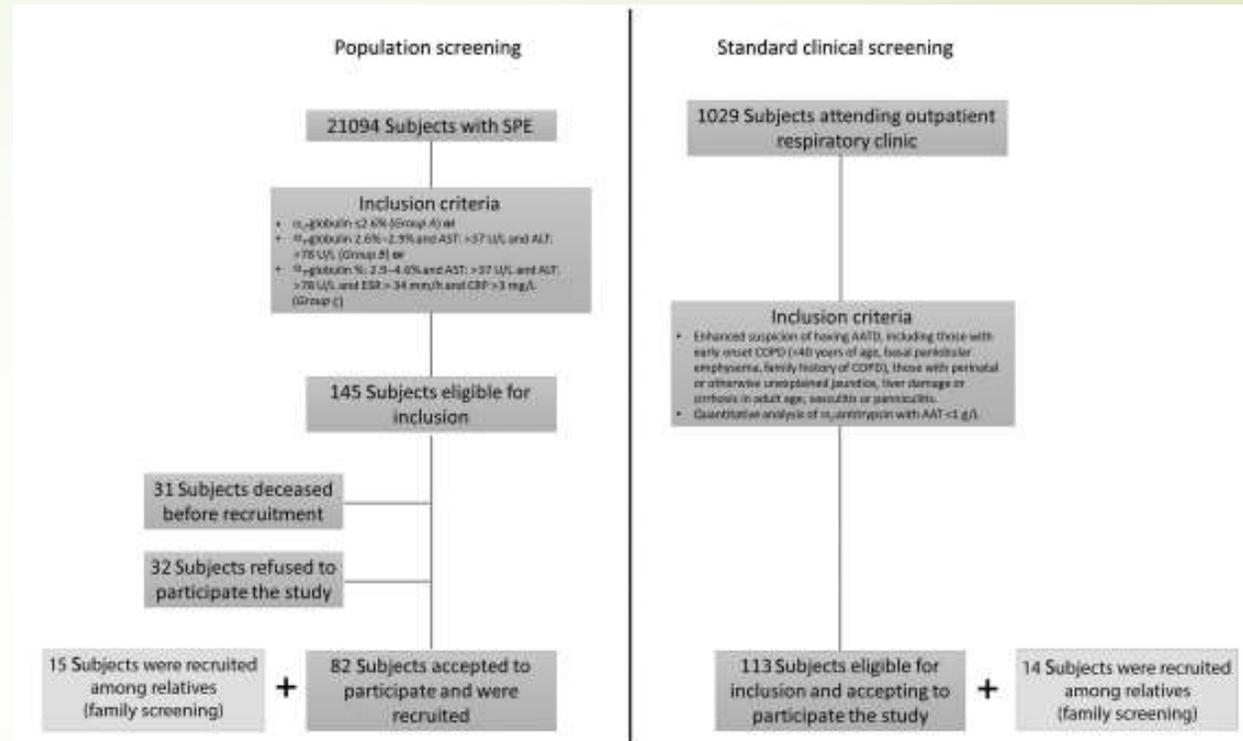


Figure 1: Flow chart of the screening process.

Table 1: Summary of population screening (PS) groups (A, B and C) with genetic AATD and related detection rates compared with data from clinical screening.

	Group A	Group B	Group C	Total	Aggregated (A+B+C+FS)	Clinical screening (CS)	Aggregated (CS+FS)
Number of screened subjects	63	5	14	82	97	113	127
Number of genetic AATD	38	2	2	42	49	18	24
Detection rate, %	60.3	40.0	14.2	51.2	50.5	15.9	18.9

Group A, α_1 -globulin $< 2.6\%$; Group B, α_1 -globulin $2.6\% - 2.9\%$ and AST/GOT: > 37 U/L and ALT/GPT: > 78 U/L; Group C, α_1 -globulin $\%: 2.9 - 4.6\%$ and AST/GOT: > 37 U/L and ALT/GPT: > 78 U/L and ESR > 34 mm/h and CRP > 3 mg/L; AATD, α_1 -antitrypsin-deficient; CS, clinical screening; FS, family screening.

Cas clinique 1

Mme M, 74 ans

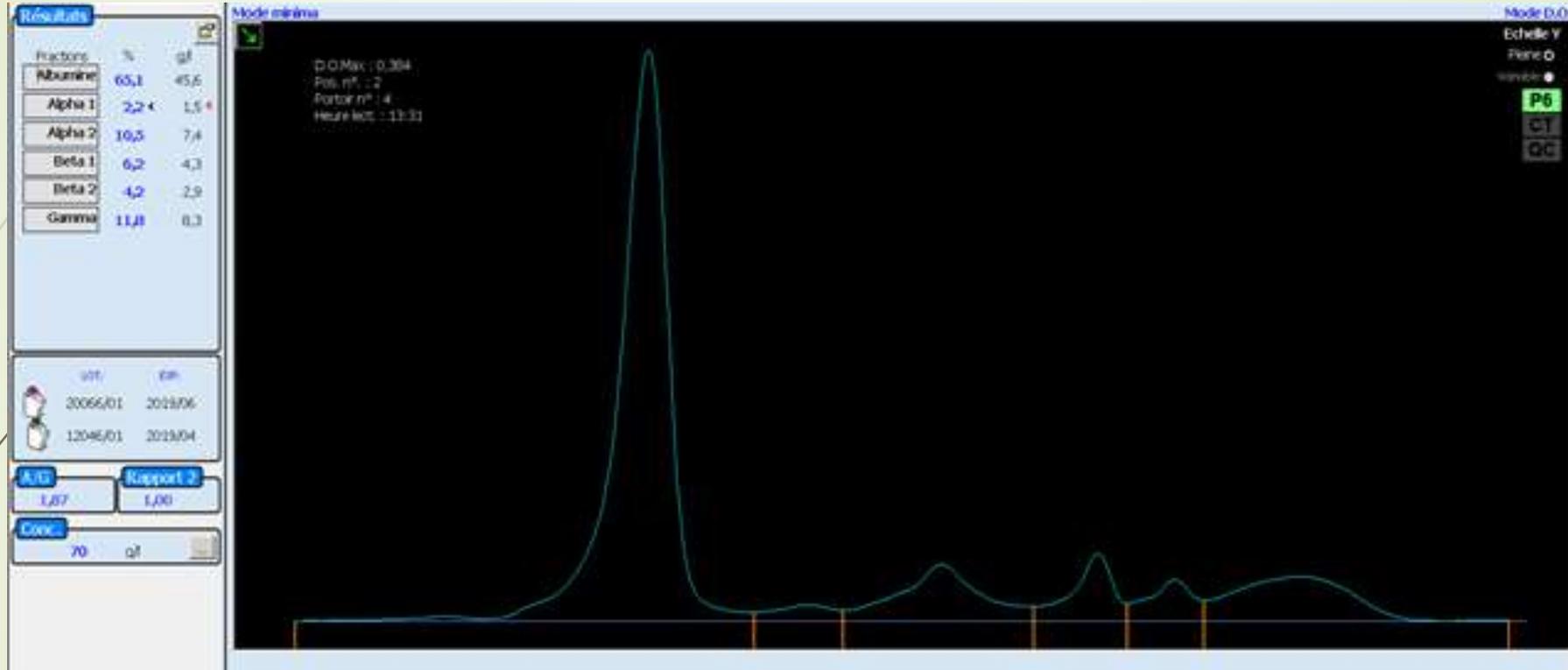
➤ Antécédents :

- Dilatation des bronches diagnostiquée à l'âge adulte, étiquetée comme secondaire à une coqueluche dans l'enfance, bronchopathie obstructive, emphysème pan-lobulaire
- Depuis septembre 2022, la patiente décrit une dyspnée d'effort avec difficulté à monter les marches de sa maison (13 marches)
- SAOS appareillé
- HTA
- Péricardites à répétition : 3 épisodes entre 2013 et 2017 sans étiologie retrouvée
- Trouble mnésique avec hypothèse de démence vasculaire

Cas clinique 1

Mme M, 74 ans

Année 2017



Commentaire ELP : Diminution des alpha-1 globulines pouvant faire suspecter un déficit en alpha-1 antitrypsine. Dosage de l'alpha-1 antitrypsine rajouté et envoyé chez Cerba.

• ALPHA 1-ANTITRYPSINE (Immunoturbidimétrie)

Prélèvement : 27.04.2017 Sérum ou Plasma

0,22 g/l N : 0,90 à 2,00
4,05 µmol/l N : 16,56 à 36,80

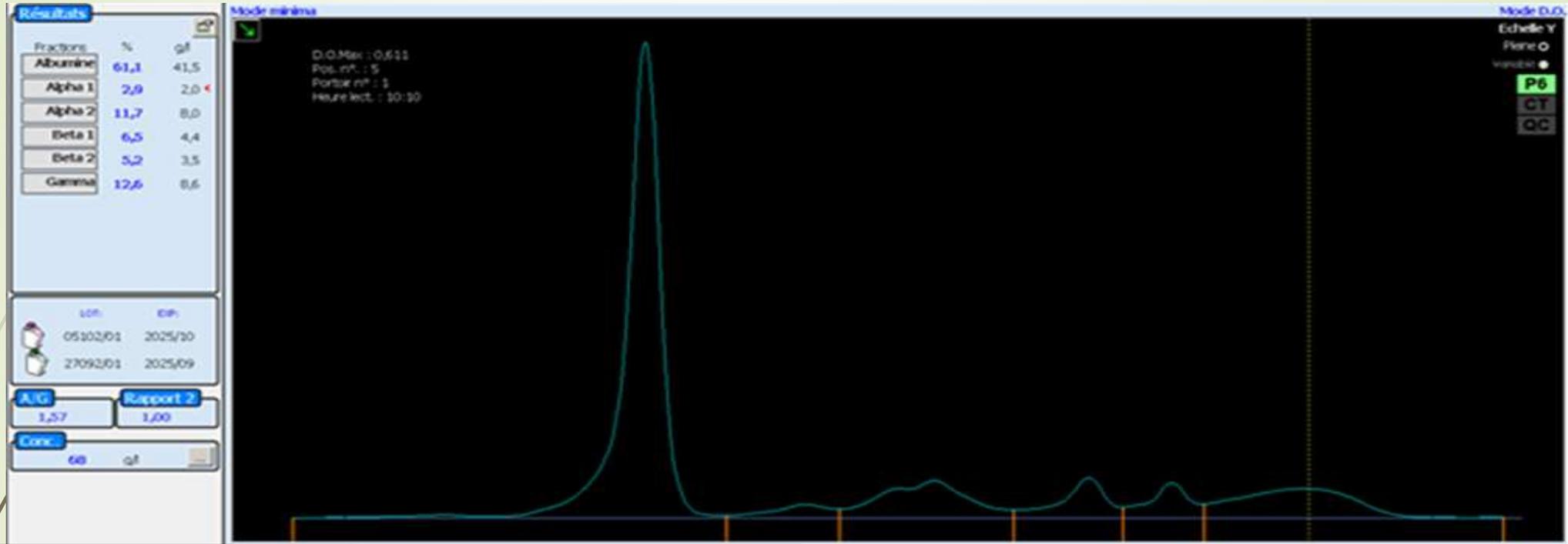
A noter :

En 2017, pas de commentaire accompagnant un déficit qui préconise le phénotypage ou génotypage

Cas clinique 1

Mme M, 74 ans

Année 2023



● ALPHA 1-ANTITRYPSINE (Immunoturbidimétrie)

Prélèvement: 24.01.2023 Sérum 12h 06

0,27 g/l

4,97 µmol/l

N: 0,90 à 2,00

N: 16,56 à 36,80

Un phénotypage ou un génotypage de l'A1AT est recommandé

● ALPHA-1 ANTITRYPSINE (étude du gène SERPINA1)

Prélèvement: 23.01.2023 Sang EDTA 17h 43

Indication:

Etude moléculaire d'un déficit en AAT

Complément dosage

Résultat:

Homozygote pour la mutation p.Glu366Lys (génotype ZZ) (nomenclature HGVS: c.1096G>A)

Conclusion:

Ce résultat confirme le déficit en alpha-1 antitrypsine.

Cet allèle Z est le variant le plus communément associé à des troubles hépatiques et /ou pulmonaires graves.

Il est recommandé qu'une consultation médicale soit proposée à la famille afin de réaliser une étude moléculaire du gène SERPINA1 pour confirmation du statut homozygote du patient et de déterminer celui des autres membres pour lesquels des conseils médicaux pourront être apportés.

Cas clinique 1

Mme M, 74 ans

➤ Au total :

- Diagnostic de déficit sévère en alpha-1-antitrypsine posé grâce à la vigilance du biologiste
- Probablement la cause de ses symptômes, aurait donc pu être pris en charge beaucoup plus rapidement
- Eligible à un traitement par PROLASTIN®
- Importance du suivi et du bilan de la fonction hépatique

Cas clinique 2

Mr L, 63 ans

➤ Antécédents :

- Familiaux = Père décédé d'un cancer colo-rectal
- Personnels = Cancer de la thyroïde opéré suivi d'une IRAtérapie ; HTA ; Tabac

➤ Réalisation d'une ELP en ville, indication ?

- Pas d'anomalie qualitative mais diminution des alpha-1-globulines à **2 g/L** (N = 2,1-3,5 g/L)
- Dosage pondéral **AAT = 0,71 g/L**
- Orientation vers un pneumologue du CHU

➤ Consultation pneumologie :

- Aucun signe clinique
- AAT recontrôlée à 0,77 g/L en dehors de tout SIB
- Demande génotypage *SERPINA1* = **SZ**

Cas clinique 2

Mr L, 63 ans

- **Hétérozygote composite SZ** = déficit sévère en alpha-1-antitrypsine
- Importance du suivi et de la prévention, arrêt du tabac et alcool +++
- Inclusion **protocole eARCO** (étude observationnelle prospective paneuropéenne visant à obtenir de grandes cohortes)

Quelle place pour l'électrophorèse des protéines ?

Take home message

- Un examen souvent prescrit en routine, très utile pour un dépistage fortuit
 - Ne pas passer à côté d'une hypoalpha-1-globulinémie
 - **Réaliser ou envoyer le dosage pondéral** de sa propre initiative
- **Proposer un génotypage/phénotypage au prescripteur** en cas de dosage < 1,1 g/dL
- Communiquer, informer, et sensibiliser le prescripteur en cas de déficit

Bibliographie

- ▶ Laurell, C.-B., and S. Eriksson. 1963. **The electrophoretic α -1-globulin pattern of serum in α -1-antitrypsin deficiency.** *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 15:132–140
- ▶ Dechomet, Moschetti, Lombard, **Un déficit sévère en alpha1-antitrypsine révélé par un ictère néonatal,** *Revue Francophone des Laboratoires*, Volume 2021, Issue 536, 2021
- ▶ Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. **Alpha1-Antitrypsin Deficiency.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1443-1455. doi: 10.1056/NEJMra1910234. PMID: 32268028
- ▶ J.-F. Mornex, M. Balduyck, M. Bouchecareilh et al, **Atteinte pulmonaire du déficit en alpha-1 antitrypsine. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge,** *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 39, Issue 7, 2022
- ▶ Sanchez-Navarro, Gonzalez-Sorria, Caldino-Bohn, Bobadilla. **An integrative view of serpins in health and disease: the contribution of SerpinA3.** *Am J Physiol Cell Physiol* 2020
- ▶ David A. Lomas and Ravi Mahadeva, **α 1-Antitrypsin polymerization and the serpinopathies: pathobiology and prospects for therapy.** *J. Clin. Invest.* 110:1585–1590 (2002). doi:10.1172/JCI200216782.
- ▶ Gooptu B, Lomas DA. **Polymers and inflammation: disease mechanisms of the serpinopathies.** *J Exp Med.* 2008;205:1529—34
- ▶ Esquinas, Belmonte et al. **Structural and clinical characterization of novel missense variants of SERPINA1 gene causing alpha-1 antitrypsin deficiency.** *European Respiratory Journal* Sep 2019

Bibliographie

- Stoller JK. **Alpha-1 antitrypsin deficiency: An underrecognized, treatable cause of COPD.** Cleve Clin J Med. 2016, PMID: 27399863.
- Gooptu B, Dickens JA, Lomas DA. **The molecular and cellular pathology of α_1 -antitrypsin deficiency.** Trends Mol Med. 2014
- Ugo I Ekeowa, Stefan J Marciniak, David A Lomas. **α -1-antitrypsin deficiency and inflammation.** Expert Rev. Clin. Immunol. 7(2), 243–252 (2011)
- Gooptu B, Hazes B, Chang W-SW, et al. **Inactive conformation of the serpin α 1-antichymotrypsin indicates two stage insertion of the reactive loop; implications for inhibitory function and conformational disease.** Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:67–72
- Parmar JS, Mahadeva R et al. **Polymers of alpha(1)-antitrypsin are chemotactic for human neutrophils: a new paradigm for the pathogenesis of emphysema.** Am J Respir Cell Mol Biol. 2002
- Mahadeva et al. **Polymers of Z α -1-Antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and are chemotactic in vivo.** American Journal of Pathology, February 2005.
- Alam S, Li Z, Janciauskiene S, Mahadeva R. **Oxidation of Z α 1-antitrypsin by cigarette smoke induces polymerization: a novel mechanism of early-onset emphysema.** Am J Respir Cell Mol Biol. 2011

Bibliographie

- Luisetti M, Seersholm N. **Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency.** Thorax. 2004
- Sveger et al. **Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,00 infants.** NEJM 1976
- Greulich T, Nell C, Hohmann D, et al. **The prevalence of diagnosed a1-antitrypsin deficiency and its comorbidities: results from a large population-based database.** Eur Respir J 2017
- Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson J, et al. **Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ).**Thorax 2008;63:1091-1095
- Mario Cazzola, Daiana Stolz, Paola Rogliani, Maria Gabriella Matera. **a1-Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders.** European Respiratory Review Mar 2020
- Hamesch et al. **European Alpha1-Liver Study Group. Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi*ZZ Mutation.** Gastroenterology. 2019
- Foil KE. **Variants of SERPINA1 and the increasing complexity of testing for alpha-1 antitrypsin deficiency.** Ther Adv Chronic Dis. 2021
- Balduyck M, et al. **Diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency: Modalities, indications and diagnosis strategy.** Revue des Maladies Respiratoires (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.06.001>
- Tejwani V, Nowacki AS, Fye E, Sanders C, Stoller JK. **The Impact of Delayed Diagnosis of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Association Between Diagnostic Delay and Worsened Clinical Status.** Respir Care. 2019
- Tomoko Nakanishi, Vincenzo Forgetta, Tomohiro Handa, Toyohiro Hirai, Vincent Mooser, Mark G. Lathrop, William O.C.M. Cookson, J. Brent Richards. **The Undiagnosed Disease Burden Associated with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Genotypes.** European Respiratory Journal Jan 2020

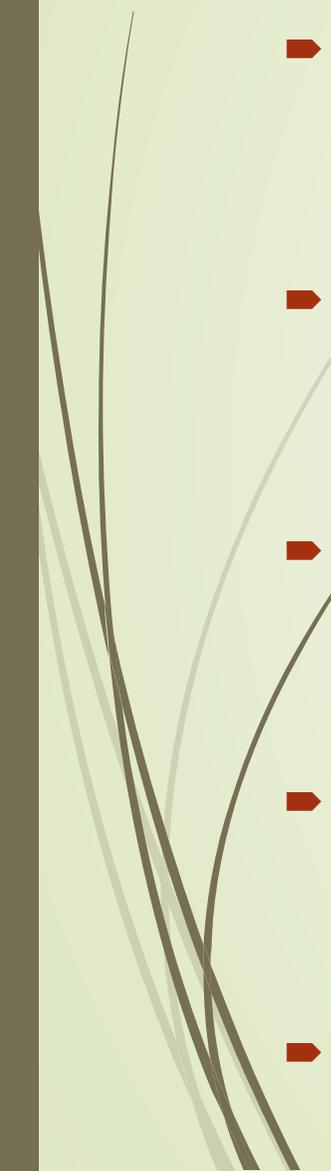
Bibliographie

- Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, Crystal RG. **Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema.** N Engl J Med. 1987
- Chapman et al. **Intravenous augmentation treatment and lung density in severe a1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** Lancet. 2015
- Turner AM, Stolk J, Bals R, Lickliter JD, Hamilton J, Christianson DR, Given BD, Burdon JG, Loomba R, Stoller JK, Teckman JH. **Hepatic-targeted RNA interference provides robust and persistent knockdown of alpha-1 antitrypsin levels in ZZ patients.** J Hepatol. 2018
- Mallya et al. **Small molecules block the polymerization of Z alpha1-antitrypsin and increase the clearance of intracellular aggregates.** J Med Chem. 2007
- Hidvegi et al. **An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis.** Science. 2010
- C. Chapuis Cellier, C. Narjoz, F. Zerimech, M.-F. Odou, P. Joly, C. Lombard, J.-F. Mornex, M. Balduyck. **Dépistage du déficit en alpha1-antitrypsine sur sang capillaire recueilli sur papier-filtre : bilan des 20 premiers mois.** Revue des Maladies Respiratoires, 2020.
- Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, et al. **Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions.** Orphanet J Rare Dis. 2018

Bibliographie

- Scarlata et al. "**Electrophoretic α 1-globulin for screening of α 1-antitrypsin deficient variants**" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2020.
- Ferrarotti I, Poplawska-Wisniewska B, Trevisan MT, Koepke J, Dresel M, Koczulla R, et al. (2015) **How Can We Improve the Detection of Alpha1-Antitrypsin Deficiency?** *PLoS ONE* 10(8): e0135316. doi:10.1371/journal.pone.0135316
- Patricia R. Slev, et al. **Efficacy of the Detection of the α 1-Antitrypsin "Z" Deficiency Variant by Routine Serum Protein Electrophoresis**, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 130, Issue 4, October 2008, Pages 568–572.
- Fernandez-Gomez et al. **Utility of the Serum Protein Electrophoresis in the Opportunistic Screening for the Deficiency of Alpha-1 Antitrypsin.** *Diagnostics* 2023.

De nombreux sujets de recherche

- 
- Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire et hépatique, notamment chez l'enfant
 - Compréhension des facteurs de risque, de l'hétérogénéité des évolutions cliniques
 - Manque de données épidémiologiques, peu d'études de cohortes pronostiques
 - Manque de marqueurs pronostiques
 - Manque de données sur l'efficacité du traitement substitutif
- 

Cohorte du CHU de Bordeaux

- ▶ 322 génotypages réalisés entre 1992 et 2002
- ▶ 83 diagnostics de déficit en AAT
- ▶ Adresseur principale → Pneumologie (55/83)
- ▶ Atteinte pulmonaire chez 81% des patients
- ▶ Atteinte hépatique chez 21% des patients

	Nombre	Poumon	Foie	Dosage AAT
ZZ	50	35	9	0,33
SZ	27	16	5	0,64
Autres	6	4	0	0,45
Total	83	55	14	0,46

Cohorte du CHU de Bordeaux

- Age moyen au diagnostic = 53 ans ; médiane = 60 ans
- 10 enfants → 6 asthmes comme porte d'entrée ; 3 cholestases néonatales (toutes PiZZ)
- 38 patients atteints d'emphysème = 46%
 - Fq emphysème PiZZ = 32/50 = 64%
 - Fq emphysème SZ = 4/27 = 15%
 - 11 transplantations pulmonaires ; Fq transplantation pulmonaire PiZZ = 18%
- 8 cirrhoses = 10%
 - 4 SZ ; 4 ZZ
 - Fq ZZ = 8%
 - Fq cirrhose SZ = 15% ;

	Nombre	Poumon	Foie	Dosage AAT
ZZ	50	35	9	0,33
SZ	27	16	5	0,64
Autres	6	4	0	0,45
Total	83	55	14	0,46

Annexe

Atteinte hépatique

➤ Flow chart et tableau 1, Hamesch et al. 2019

Table 1. Characteristics of Homozygous Carriers of the α 1-Antitrypsin Pi*Z Variant (Pi*ZZ) and Pi*Z Non-Carriers (Exploratory Cohort)

Variable	Non-carriers (n = 234)	Carriers (Pi*ZZ) (n = 403)	P value
Characteristics			
Age, y	53.1 ± 14.6	54.1 ± 13.0	.39
Women	48.7	45.4	.42
BMI, kg/m ²	25.1 ± 3.8	24.8 ± 4.4	.34
Mean alcohol consumption, g/d	7.9 ± 10.1	6.6 ± 10.3	.14
AAT serum level, ^a mg/dL ^b	139.7 ± 25.3	28.6 ± 16.6	<.001
Risk factors			
BMI ≥30 kg/m ²	14.9	13.0	.51
Waist circumference, cm	102.0 ± 4.6	95.0 ± 14.2	.40
Diabetes mellitus	5.6	5.0	.78
Relevant alcohol intake ^c	12.8	10.4	.38
Lung status			
Cigarette consumption, pack-years	9.3 ± 17.8	10.0 ± 14.0	.62
CAT score (points) ^b	6.8 ± 6.0	16.9 ± 7.7	<.001
Long-term oxygen treatment ^b	0.4	25.8	<.001
Liver status			
Liver stiffness, kPa ^b	4.6 ± 1.7	6.7 ± 5.8	<.001
Liver stiffness ≥7.1 kPa ^b	6.4	23.6	<.001
Liver stiffness ≥10.0 kPa ^{b,d}	1.3	13.6	<.001
CAP, dB/m ^b	246 ± 59	267 ± 57	<.001
CAP ≥248 dB/m ^e	48.2	61.1	.002
CAP ≥280 dB/m ^{f,g}	28.4	38.7	.012
APRI, units ^b	0.27 ± 0.12	0.41 ± 0.36	<.001
APRI ≥0.50 units ^e	5.4	19.6	<.001
APRI ≥1.00 units ^{e,h}	0.5	4.5	.005
HepaScore, units ^b	0.25 ± 0.21	0.43 ± 0.32	<.001
HepaScore ≥0.48 units ^b	13.5	36.3	<.001
HepaScore ≥0.72 units ^{b,i}	4.1	25.6	<.001

