

UE MCP 2014 – Cours n°5

Déficit en alpha-1 antitrypsine (DAAT)

1) Généralités

Alpha-1 antitrypsine (AAT) :

- Protéine sérique, à activité d'inhibiteur de la sérine protéase
- Synthèse hépatique
- Protection du poumon contre les inflammations

Maladie : déficit en AAT :

- Maladie génétique, chronique
- Maladie fréquente: 1/1600 à 1/1800
- Manifestations hépatiques chez l'enfant
- Manifestations pulmonaires chez l'adulte (rôle du tabac)
- Possibilités atteintes glomérulaires, vasculaires, panniculites

2) Variants électrophorétiques, phénotypes

Différents variants génétiques (allèles) du gène de l'AAT :

- **Pi M: variant normal**
- **Pi Z : variant pathologique** → donne des atteintes poumon et foie
 - mutation ponctuelle Lys → Glu en 342
 - avec un gradient nord-sud en Europe
 - concentrations plasmatiques 10 à 15% celles de l'allèle M
 - 4% des européens du nord : hétérozygotes (Pi MZ) et 1/1700 homozygotes (Pi ZZ)
- **Pi S : variant pathologique** → absence de manifestations cliniques
 - moins pathologique que Z
 - fréquent en Espagne
 - concentration plasmatique à 80% de celle de M
 - 28% européens du sud : hétérozygotes (Pi MS)

Déficit en AAT :

- **Malade si génotype Pi ZZ ou Pi ZS**
- Emphysème: mutations nulles et mutations à l'origine de protéine défectueuse ou non exportée
- Atteinte hépatique: seulement mutations entraînant synthèse de protéine retenue dans l'hépatocyte

Définition des différents phénotypes :

- Initialement par électrophorèse
- Maintenant par biologie moléculaire (PCR digestion) → besoin du consentement écrit du patient

3) **Diagnostic**

- Cholestase néonatale prolongée = ictère (selles décolorées, urines foncées, hépatomégalie)
- Electrophorèse des protéines
- Dosage et phénotype Pi
- Surveillance car risque de cirrhose
- Plus de biopsie de foie !!

4) **Facteurs aggravants**

- Tabac
- Environnement
- Pollution
- Facteurs génétiques

5) **Manifestations cliniques**

- Atteinte hépatique : liée à la rétention de la protéine dans l'hépatocyte

Infancy	<ul style="list-style-type: none">• Prolonged obstructive jaundice• Elevated transaminases
Early childhood	<ul style="list-style-type: none">• Symptoms of cholestasis• Elevated transaminases• Assymptomatic hepatomegaly• Severe liver dysfunction
Late childhood/adolescence	<ul style="list-style-type: none">• Chronic active hepatitis• Cryptogenic cirrhosis• Portal hypertension• Hepatocellular carcinoma

- Atteinte pulmonaire : liée à l'absence de la protéine
⇒ Emphysème

6) **Prise en charge**

Traitement préventif +++

- Eviter l'exposition aux irritants bronchiques (fumée, tabac...)
- Eviter l'exposition aux agents hépato-toxiques
- Eviter l'intoxication alcoolo-tabagique

Importance de l'apport en vitamine K pour la prévention des saignements !