



HAL
open science

Le déficit en alpha 1 antitrypsine est sous diagnostiqué chez les patients cirrhotiques transplantés hépatiques : étude multicentrique rétrospective

Manon Evain

► To cite this version:

Manon Evain. Le déficit en alpha 1 antitrypsine est sous diagnostiqué chez les patients cirrhotiques transplantés hépatiques : étude multicentrique rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2022. <dumas-03920214>

HAL Id: dumas-03920214

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03920214v1>

Submitted on 3 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2022

Par

Manon EVAIN

Le déficit en alpha 1 antitrypsine est sous diagnostiqué chez les patients cirrhotiques transplantés hépatiques : étude multicentrique rétrospective

Dirigée par Dr Audrey COILLY

JURY

Mme. La Professeure Dominique THABUT

Présidente

Mme. La Docteure Audrey COILLY

Directrice

Mme. La Docteure Isabelle ROSA

Membre du jury

Mme. La Docteure Teresa ANTONINI

Membre du jury

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2022

Par

Manon EVAIN

Le déficit en alpha 1 antitrypsine est sous diagnostiqué chez les patients cirrhotiques transplantés hépatiques : étude multicentrique rétrospective

Dirigée par Dr Audrey COILLY

JURY

Mme. Le Professeur Dominique THABUT

Présidente

Mme. La Docteure Audrey COILLY

Directrice

Mme. La Docteure Isabelle ROSA

Membre du jury

Mme. La Docteure Teresa ANTONINI

Membre du jury

AVANT PROPOS

En 1963, Laurell et Eriksson décrivent pour la première fois le déficit en alpha 1 antitrypsine (DA1AT) (1). Lors de l'analyse de protéines sériques par électrophorèse, ils mettent en évidence l'absence de la bande correspondant à l'alpha 1 chez 5 patients de leur série. En s'intéressant au profil clinique de ces patients, trois d'entre eux avaient un emphysème pulmonaire précoce. C'est alors la première connexion entre le DA1AT et la dégénérescence pulmonaire, qui a ensuite mené à plusieurs dizaines d'années de recherche. En 1969, Sharp *et al.* ont associé le DA1AT à des anomalies hépatiques, en mettant en évidence la diminution d'alpha 1 antitrypsine chez 10 enfants souffrant de cirrhose (2).

Le DA1AT est une des maladies génétiques les plus fréquentes en Europe.

Après l'atteinte pulmonaire, l'atteinte hépatique est la 2e cause de mortalité et est une indication de transplantation hépatique chez l'enfant comme chez l'adulte.

L'absence de recommandations et de traitement curatif en cas d'atteinte hépatique a fait de cette maladie une oubliée des hépatologues mais la preuve récente de son rôle comme cofacteur de cirrhose en cas d'atteinte hétérozygote et l'avancée rapide des traitements explique l'engouement actuel de la recherche dans ce domaine.

RESUME

Introduction :

Le déficit en alpha 1 antitrypsine (DA1AT) est une des maladies génétiques les plus fréquentes en Europe. Elle cause principalement un emphysème pulmonaire. Bien qu'elle soit aussi responsable d'une fibrose hépatique, le diagnostic n'est pas toujours posé, y compris chez les patients les plus graves, candidats à la transplantation hépatique. L'objectif de ce travail était de connaître à quelle fréquence le diagnostic était posé avant transplantation chez des patients transplantés et atteints de DA1AT, mais aussi leurs caractéristiques cliniques ainsi que leur évolution sur liste de transplantation. Par ailleurs nous avons comme objectif secondaire d'appréhender le niveau de connaissance sur le DA1AT et les pratiques des médecins spécialisés en transplantation hépatique en France.

Méthodologie :

Nous avons créé une cohorte rétrospective multicentrique entre mai 2019 et juin 2021 dans 9 centres français et canadien en incluant tous les patients transplantés hépatiques chez lesquels il y avait du PAS + en faveur d'un DA1AT sur l'explant. Les caractéristiques cliniques, biologiques et de greffe ont été recueillies. Un groupe contrôle pour étudier l'évolution sur liste a été sélectionné à partir d'une cohorte monocentrique déjà existante de patients transplantés hépatiques toutes causes confondues. Par ailleurs un questionnaire comprenant 22 questions a été créé et envoyé à 99 praticiens spécialisés en transplantation hépatique en France.

Résultats :

Nous avons inclus 58 patients transplantés hépatiques atteints de DA1AT entre 1996 et 2020. Le diagnostic de DA1AT avait été fait en pré-transplantation hépatique (TH) dans seulement 40% des cas, en post-TH dans 15% des cas et pour 45% des patients, le diagnostic n'a jamais été confirmé. Moins de 25% des patients avaient une symptomatologie pulmonaire non spécifique associée à l'atteinte hépatique, 8% avaient un emphysème pulmonaire et 7% un syndrome obstructif. La comparaison avec le groupe contrôle a permis de montrer que les patients atteints de DA1AT avaient un score de MELD plus élevé lors de l'inscription sur liste de greffe (21,9 vs 14,2, $p < 0,001$) et une durée d'attente sur liste de TH plus courte (4,7 mois vs 8,3 mois, $p < 0,001$). Par ailleurs les résultats de l'enquête de pratiques nationales montrent une mauvaise connaissance du DA1AT. 81 % des praticiens estiment leur niveau de connaissance comme très faible, faible ou moyen et seuls 22 % ont répondu correctement à la question de la prévalence de la maladie. 57% des praticiens réalisent systématiquement un dépistage en pré-TH et seulement 50% des praticiens réalisent un dépistage familial en cas de diagnostic confirmé de DA1AT.

Conclusion :

Le DA1AT est une pathologie sous diagnostiquée y compris en contexte de pré transplantation hépatique et est mal connue par les praticiens en France. Un meilleur dépistage permettrait une meilleure prise en charge des patients et de leur famille surtout dans le contexte actuel de développement de traitements potentiellement curatifs de l'atteinte hépatique.

LISTE DES ABBREVIATIONS

AAT : alpha 1 antitrypsine

ACLF : acute on chronic liver failure

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

DA1AT : déficit en alpha 1 antitrypsine

DOA : décompensation oedémato-ascitique

EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires

EH : encéphalopathie hépatique

IMC : indice de masse corporelle

MELD : Model for End stage Liver Disease

PAS : Periodic Acid-Schiff Stain

PBH : ponction biopsie hépatique

PNN : polynucléaires neutrophiles

SHM : stéatohépatite métabolique

TH : transplantation hépatique

VO : varices œsophagiennes

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
AVANT PROPOS	11
RESUME	12
LISTE DES ABBREVIATIONS	13
TABLE DES MATIERES	14
I – INTRODUCTION SUR LE DEFICIT EN ALPHA 1 ANTITRYPSINE	15
1/ Épidémiologie	15
2/ Physiopathologie.....	16
3/ Signes cliniques	18
4/ Diagnostic.....	20
5/ Dépistage de l’atteinte hépatique, pronostic et suivi.....	23
6/ Traitements médicaux du déficit en alpha 1 antitrypsine	27
7/ Transplantation hépatique et déficit en alpha 1 antitrypsine.	29
II – OBJECTIFS DE L’ETUDE	31
III – MATERIEL ET METHODES	32
1/ Cohorte multicentrique de patients transplantés hépatiques atteints de déficit en alpha 1 antitrypsine.	32
2/ Enquête de pratiques.....	33
3/ Analyses statistiques.....	34
IV - RESULTATS	35
1/ Diagnostic du déficit en alpha 1 antitrypsine au sein de notre cohorte.....	35
1.1/ Caractéristiques des patients.....	35
1.2/ Diagnostic du déficit en alpha 1 antitrypsine	38
1.3/ Symptomatologie associé au déficit en alpha 1 antitrypsine autre qu’hépatique	41
2/ Evolution pré transplantation hépatique	42
3/ Etat des lieux des connaissances et pratiques – Questionnaire multicentrique en France.	44
V – DISCUSSION	53
VI – CONCLUSION	58
BIBLIOGRAPHIE	59
TABLE DES TABLEAUX	63
TABLE DES FIGURES	64
ANNEXES	65

I – INTRODUCTION SUR LE DEFICIT EN ALPHA 1 ANTITRYPSINE

1/ Épidémiologie

Le déficit en alpha 1 antitrypsine (DA1AT) est une des maladies génétiques les plus fréquentes en Europe et dans le monde.

La prévalence de la maladie n'est pas identique dans tous les pays, elle est plus élevée en Europe et présente à minima chez les Caucasiens d'Amérique et d'Australie. La mutation proviendrait initialement de Suède et aurait disséminée par voie maritime en Europe, il y a environ 2 000 ans.

En France, 1,6 % de la population serait hétérozygote et 0,02 % homozygote (3).

La majorité de la population est porteuse de deux allèles sauvages M du gène SERPINA 1 qui code pour l'alpha 1 antitrypsine (AAT), et a donc des taux sanguins normaux de la protéine.

Il existe plus de 100 variants alléliques du gène SERPINA 1 (*AATvar database*). Les plus fréquents sont appelés Fast (F), Medium (M), Slow (S), and Very Slow (Z), basés sur leur vitesse de migration sur le gradient de PH isoélectrique.

La transmission est autosomique codominante, ce qui signifie que la contribution au phénotype est identique pour chacun des allèles.

La mutation la plus fréquente (qui représente le DA1AT sévère à l'état homozygote) est la substitution Glu341Lys du gène SERPINA 1 sur le chromosome 14, qui est appelé PI-Z. Elle représente en Europe 1/25 des individus à l'état hétérozygote et 1/2000 à l'état homozygote (4).

L'allèle S (PI-S) résulte de la mutation Glu264Val, elle est présente majoritairement dans la péninsule Ibérique ou elle concerne 1 individu sur 4 à l'état hétérozygote (4).

Plusieurs autres mutations existent, elles peuvent être responsables de la création de protéines malformées (comme c'est le cas pour les allèles Z ou S), de l'absence de création de protéine (allèle *null*) ou bien sans effet sur la fonction ou la quantité de protéine produite.

Le DA1AT est une des maladies génétiques les plus fréquente en Europe. Il existe plus de 100 mutations différentes du gène SERPINA-1. L'allèle sauvage est Pi-M. La mutation la plus fréquente est appelée Pi-Z et représente 1/25 des individus à l'état hétérozygote et 1/2000 à l'état homozygote.

2/ Physiopathologie

L'AAT est une glycoprotéine de la famille des serpins codée par le gène SERPINA 1 et produite à 80% par le foie. Elle est également produite dans les cellules intestinales, les alvéoles pulmonaires, les macrophages, les neutrophiles et dans la cornée.

C'est une protéine inhibitrice des sérine protéase et notamment de l'élastase neutrophilique (produite par les polynucléaires neutrophiles (PNN)). L'AAT a également des fonctions immunomodulatrices. Elle permet de réguler l'activation des PNN via la diminution du chimiotactisme et de la dégranulation (4).

Après sa synthèse elle est transportée dans le réticulum endoplasmique pour être sécrétée par l'appareil de Golgi dans la circulation sanguine. Son taux normal est entre 0,9 et 1,7mg/ml et sa demi-vie de 3 à 5 jours. Son taux peut doubler en phase aigüe d'une inflammation chez les sujets avec un phénotype sauvage PI-MM (4).

La mutation génétique de SERPINA 1 est responsable d'une malformation et d'une accumulation intra-hépatocytaire de polymères d'AAT. Cette accumulation est visualisée en anatomopathologie par des inclusions PAS + (Periodic Acid -Schiff Stain) diastases résistantes dans les hépatocytes.

La conséquence de cette malformation aboutit à :

- Une perte de fonction de cette protéine au niveau pulmonaire. L'absence d'inhibition des élastases neutrophiliques par l'AAT dans le poumon aboutit à une destruction du parenchyme pulmonaire et donc à un emphysème.
- Un gain de fonction via l'accumulation intra-hépatique des polymères malformés. Cela cause un stress protéotoxique dans les hépatocytes qui aboutit à une atteinte hépatique.

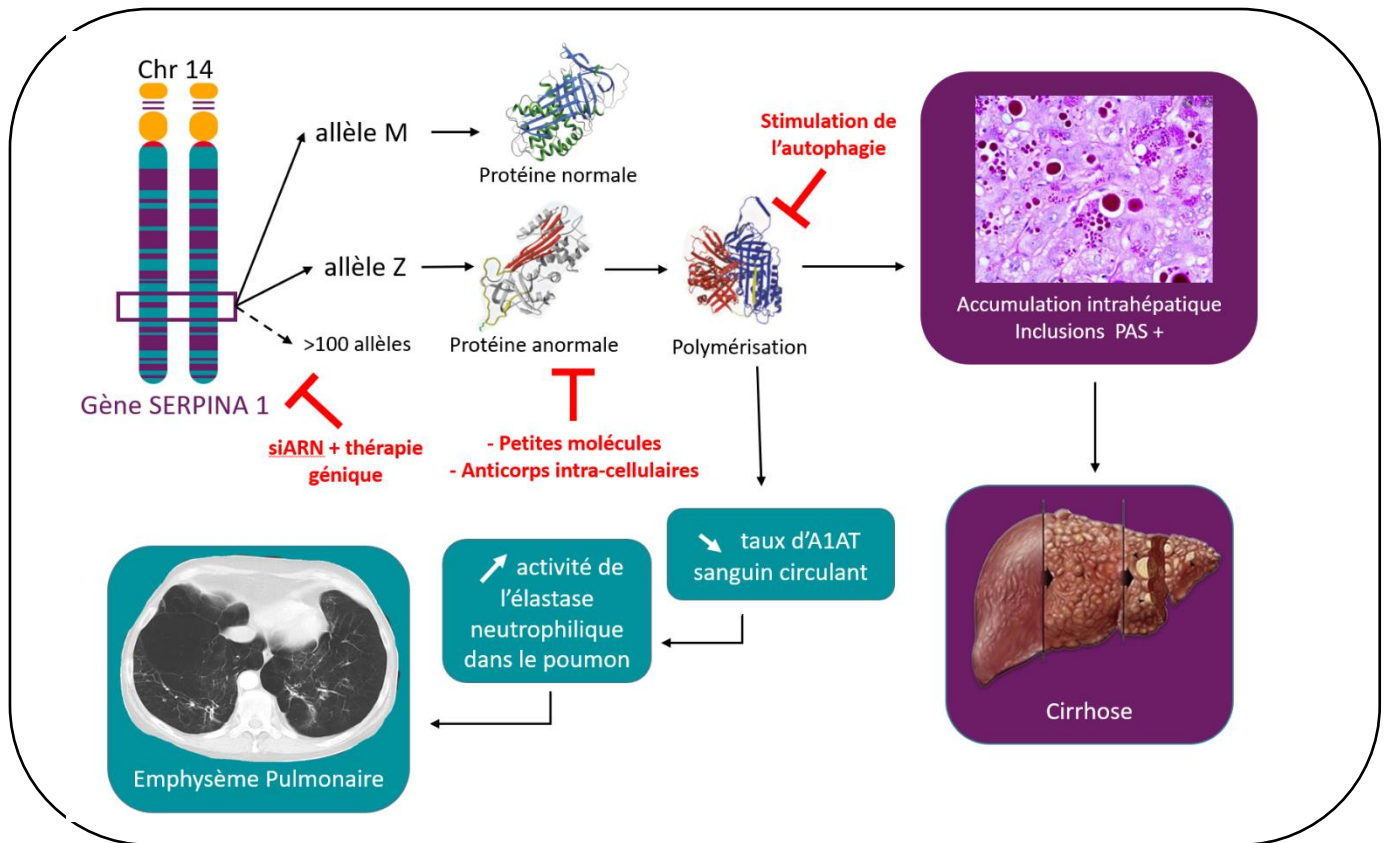


Figure 1 : Physiopathologie du déficit en alpha 1 antitrypsine. Le gène SERPINA-1 code pour l'alpha 1 antitrypsine, il existe plus de 100 allèles différents. L'allèle M, sauvage, aboutit à la production d'une protéine normale. L'allèle Z, entre autres, aboutit à la production d'une protéine malformée et forme des polymères qui s'accumulent en intra-hépatique, processus qui peut aboutir à une cirrhose. Un taux circulant insuffisant de la protéine ne permet pas l'inhibition nécessaire des élastases neutrophiliques dans le poumon. Ces dernières détruisent le parenchyme pulmonaire dont la conséquence est l'apparition d'un emphysème. En rouge sont précisés les différents types de traitements en cours d'étude et leurs cibles d'action (cf. partie 6/ de l'introduction) (5).

Plus précisément, **l'atteinte hépatique** est différente selon les mutations alléliques. Le pourcentage de polymérisation de la protéine malformée est dépendant de sa stabilité et n'est pas identique dans tous les phénotypes. Les allèles Z, M_{Malton}, S_{Iiyama} et King's sont les plus susceptibles de provoquer une atteinte hépatique car la synthèse de la protéine malformée est maintenue. Bien que 70% de la protéine soit dégradée dans le réticulum endoplasmique, 15% sont sécrétés et 15% forment des polymères dont plus de la moitié n'est pas détruit par autophagie et s'accumule dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes (4)(6).

A contrario, les protéines issues des allèles S, I ou Queen's sont instables et dégradées, ce qui provoque une diminution du taux circulant mais très peu de polymérisation et donc pas d'atteinte hépatique.

On retrouve une atteinte hépatique également en cas d'hétérozygotie Pi-Z, notamment en présence de cofacteur d'agression hépatique comme la SHM (stéatohépatite métabolique) ou la consommation chronique d'alcool. Ces derniers se potentialisent. En effet, la formation d'AAT et donc de polymères est augmentée par l'inflammation hépatique secondaire à l'alcool ou la SHM, et ces derniers inhibent l'autophagie qui permet la clairance du polymère. Par ailleurs, à l'état physiologique, l'AAT permet de diminuer le stress du réticulum endoplasmique qui est particulièrement augmenté dans la SHM et l'hépatopathie alcoolique, et agirait donc comme un facteur protecteur, qui disparaît en cas de mutation (7).

En ce qui concerne **l'atteinte pulmonaire**, elle est multifactorielle. L'élastase neutrophilique produite par les PNN peut détruire plusieurs protéines structurales du poumon et certaines cellules immunitaires innées. En cas de phénotype ZZ, le taux circulant de protéine est insuffisant pour inhiber cette élastase et le polymère malformé joue également un rôle pro inflammatoire en attirant les PNN. Cet état est d'autant plus aggravé par la consommation de tabac qui oxyde l'un des sites actifs de l'AAT Z et augmente sa polymérisation. Cette augmentation du nombre de PNN avec un taux insuffisant d'AAT pour inhiber l'action de l'élastase neutrophilique aboutit chez les patients avec DA1AT à une susceptibilité aux infections et à un emphysème sévère et précoce d'autant plus en présence de tabac (4).

L'AAT est une glycoprotéine produite par le foie qui a pour rôle l'inhibition de l'élastase neutrophilique dans le poumon. La mutation génétique de SERPINA-1 est responsable d'une malformation de l'AAT qui s'accumule dans le foie ce qui peut aboutir à une fibrose. Par ailleurs, un taux circulant d'AAT insuffisant ne permet plus l'inhibition de l'élastase pulmonaire aboutissant à de l'emphysème.

3/ Signes cliniques

L'atteinte clinique est variée et très dépendante du phénotype. L'atteinte emphysémateuse pulmonaire et la cirrhose sont les deux causes principales de mortalité.

L'atteinte pulmonaire a fait l'objet de beaucoup de recherche et est bien connue. Il s'agit d'un emphysème pulmonaire, secondaire à la perte de protection de l'AAT, ce dernier est difficilement distinguable de l'emphysème pulmonaire non génétique. Il s'agit d'un emphysème majoritairement pan-lobulaire et au niveau des 2 bases pulmonaires, chez des

patients typiquement plus jeunes (autour de 45 ans en moyenne) et non-fumeurs (8). Des dilatations des bronches sont également décrites (4).

L'atteinte hépatique est très hétérogène, moins bien connue et l'impact d'autres mutations génétiques et de facteurs environnementaux (syndrome métabolique, consommation d'alcool) est important. Elle est secondaire à l'accumulation de polymères d'AAT dans les hépatocytes. Il y a deux pics de symptomatologie au cours de la vie.

Dès la naissance beaucoup de nourrissons sont asymptomatiques. Cependant dans une cohorte suédoise de 120 nouveau-nés Pi-ZZ, il est montré qu'environ 70% des nourrissons ont une élévation des ALAT dans la 1^{ère} année de vie et 11% une augmentation de la bilirubine avec ictère dans les 6 premiers mois. Seuls 6% des enfants ont des signes cliniques de maladie chronique du foie et 2 à 3% décèdent. Tous les autres sont asymptomatiques jusqu'à l'âge de 12 ans (9).

La maladie peut se déclarer plus tard à l'âge adulte, de manière plus ou moins symptomatique. Elle est responsable de perturbations chroniques du bilan hépatique et de fibrose pouvant aller jusqu'au stade de cirrhose, il existe également un surrisque de CHC (10).

En cas de ponction biopsie hépatique (PBH) systématique chez des patients homozygotes Pi-ZZ, on retrouve 35% de fibrose, avec comme facteur de risque le sexe masculin, l'obésité, le syndrome métabolique et la consommation d'alcool (11).

Récemment, l'étude de Strnad et al., publiée en 2019, s'est intéressé à l'impact d'un phénotype hétérozygote de la maladie et a analysé des cohortes composées de plus de 3 500 patients présentant une SHM et une hépatopathie alcoolique. Le taux d'hétérozygotes MZ était significativement plus élevé chez les patients avec une cirrhose. Dans cette étude, la fibrose était gradée histologiquement. Les patients hétérozygotes MZ ont donc un risque 6 fois plus élevé de développer une cirrhose en cas d'hépatopathie alcoolique ou de SHM associée (7).

Il existe également des **atteintes plus rares** : des panniculites notamment chez des femmes jeunes (infiltrat neutrophilique sous cutané avec la formation de nodules douloureux chez <1% des patients Pi-ZZ), des anévrysmes intracérébraux, des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et des glomérulopathies (12).

Le profil clinique des patients est varié et dépendant du phénotype. L'emphysème pulmonaire touche typiquement des patients jeunes et non-fumeurs. L'atteinte hépatique peut se déclarer dans l'enfance (11% d'ictère, 6% de cirrhose) ou à l'âge adulte ou elle sera plus dépendante des cofacteurs d'atteinte hépatique (SHM, consommation d'alcool) notamment pour les patients hétérozygotes.

4/ Diagnostic

Qui tester ?

Il s'agit d'une maladie mal connue d'où l'absence de diagnostic dans 90% des cas et le délai de 5 à 7 ans entre les symptômes et le diagnostic (13).

Les recommandations américaines proposent de dépister tous les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), quels que soient leur âge et leur ethnie, ainsi que ceux présentant une cirrhose sans étiologie évidente, une panniculite, une vascularite à ANCA et une dilatation des bronches. Il est également recommandé de faire un dépistage chez les membres de la famille d'un cas index (14). Étant donné son imputabilité comme cofacteur de cirrhose, notamment à l'état hétérozygote, et le sous-diagnostic global en hépatologie, on pourrait envisager que soit réalisé un génotypage systématique au cours du bilan pré-TH.

Nous proposons dans la **figure 2** les différentes situations devant amener à évoquer le DA1AT et le dépister.

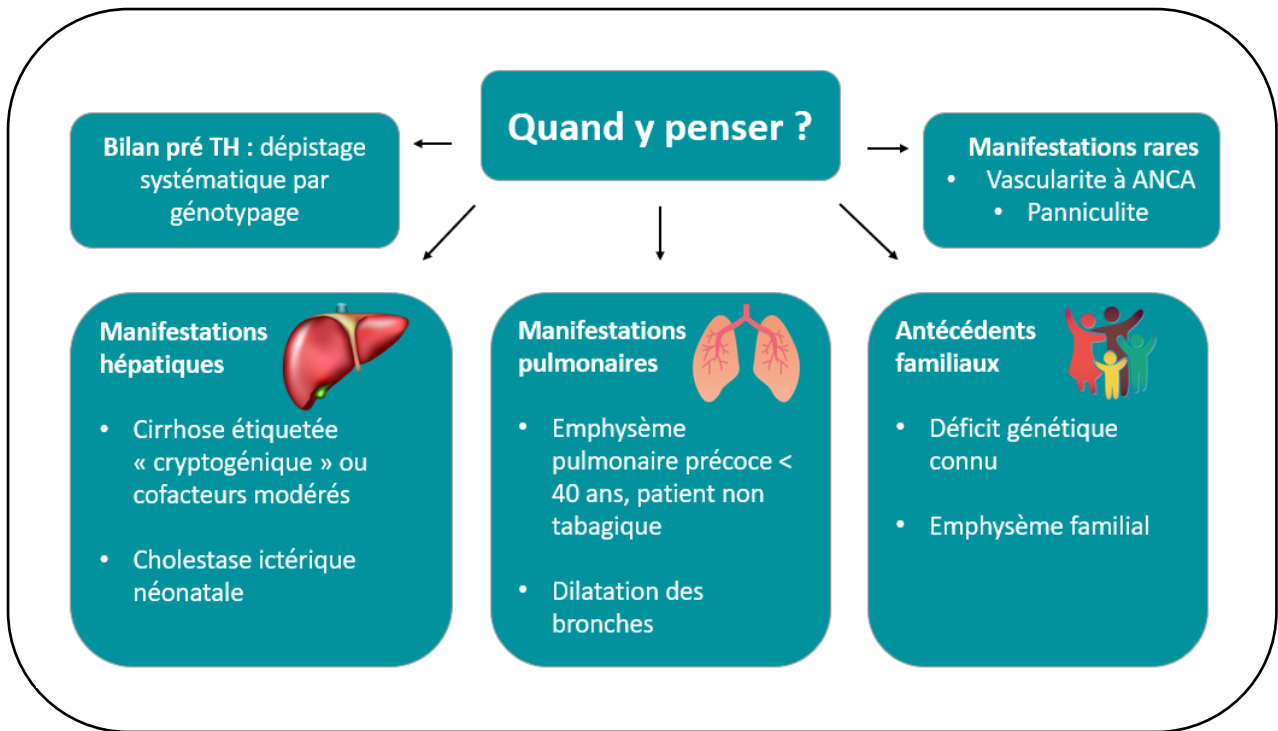


Figure 2 : Quand penser à dépister un déficit en alpha 1 antitrypsine ?

Comment ?

Nous avons identifié dans la figure 2 les situations devant faire évoquer le DA1AT. Mais quel moyen utiliser pour le diagnostiquer ?

La première étape du diagnostic est le **dosage sérique du taux d'AAT**. L'AAT étant une protéine de la phase précoce de l'inflammation, produite par le foie, plusieurs situations peuvent modifier son taux. Ce dernier est augmenté en cas d'inflammation/d'agression tissulaire ou de grossesse (sous l'effet des œstrogènes) et peut être diminué en cas d'insuffisance hépatique quelle qu'en soit la cause. Il existe donc des risques de faux positif notamment en cas d'inflammation ou de faux négatif en cas de cirrhose.

On interprète le dosage sérique d'AAT avec un dosage couplé de CRP. Un taux supérieur à 1,1 g/L avec une CRP normale permet d'éliminer un déficit en AAT homozygote (**figure 3**). Cependant, le dosage sanguin n'est pas fiable pour détecter une hétérozygotie dont le diagnostic est un réel défi, car les taux sont souvent dans la norme. La mise au point d'un cut-off notamment en cas de maladie chronique du foie semble essentielle. Si le taux est normal dans un contexte d'inflammation, il semble raisonnable de réaliser un nouveau dosage à

distance de l'épisode ou de réaliser un génotypage en cas de forte suspicion. Si le taux est anormal, il est recommandé de réaliser un phénotypage ou un génotypage.

Le **phénotypage** permet de détecter par focalisation isoélectrique les variants d'AAT selon leur vitesse de migration. Il existe des faux négatifs, notamment en cas d'allèle dit *Null*, car il n'y a pas de production de protéine avec cet allèle. C'est un examen d'interprétation difficile.

Le **génotypage** utilise l'amplification par PCR et ne détecte en routine que les allèles Z ou S, parfois les allèles *Null* et M_{Malton}. En effet, le gène qui code pour l'AAT, SERPINA1, est un gène long, dont le séquençage complet n'est pas réalisé en routine. Celui-ci ne sera fait qu'en cas de recherche d'un allèle spécifique dans un contexte de dépistage familial, ou en cas de génotype non concluant avec une forte suspicion clinique. Un génotypage d'emblée en cas de cirrhose, sans dosage sérique préalable, est aujourd'hui souvent proposé par les experts, notamment grâce à la réduction des coûts, mais sans que cette démarche ne soit sous-tendue par un haut niveau de preuve.

La **ponction biopsie hépatique** montre des inclusions globulaires d'AAT dans les hépatocytes de l'espace péri-portal, ils sont faiblement acidophiles et peuvent passer inaperçus lors d'une coloration HES. Après diastase (élimination du glycogène) les polymères d'AAT prennent fortement la coloration PAS. La présence de ces globules PAS + a une spécificité pour le diagnostic du DA1AT de 94%. Cependant ces derniers augmentent en quantité avec l'âge du patient et l'activité de la maladie et peuvent être ratés sur des PBH de patient hétérozygote (15). Seuls 40% des patients Pi-MZ ont des inclusions PAS + sur la PBH. (16)

Nous proposons dans la **figure 3**, un arbre diagnostique en cas de suspicion de DA1AT (8,17).

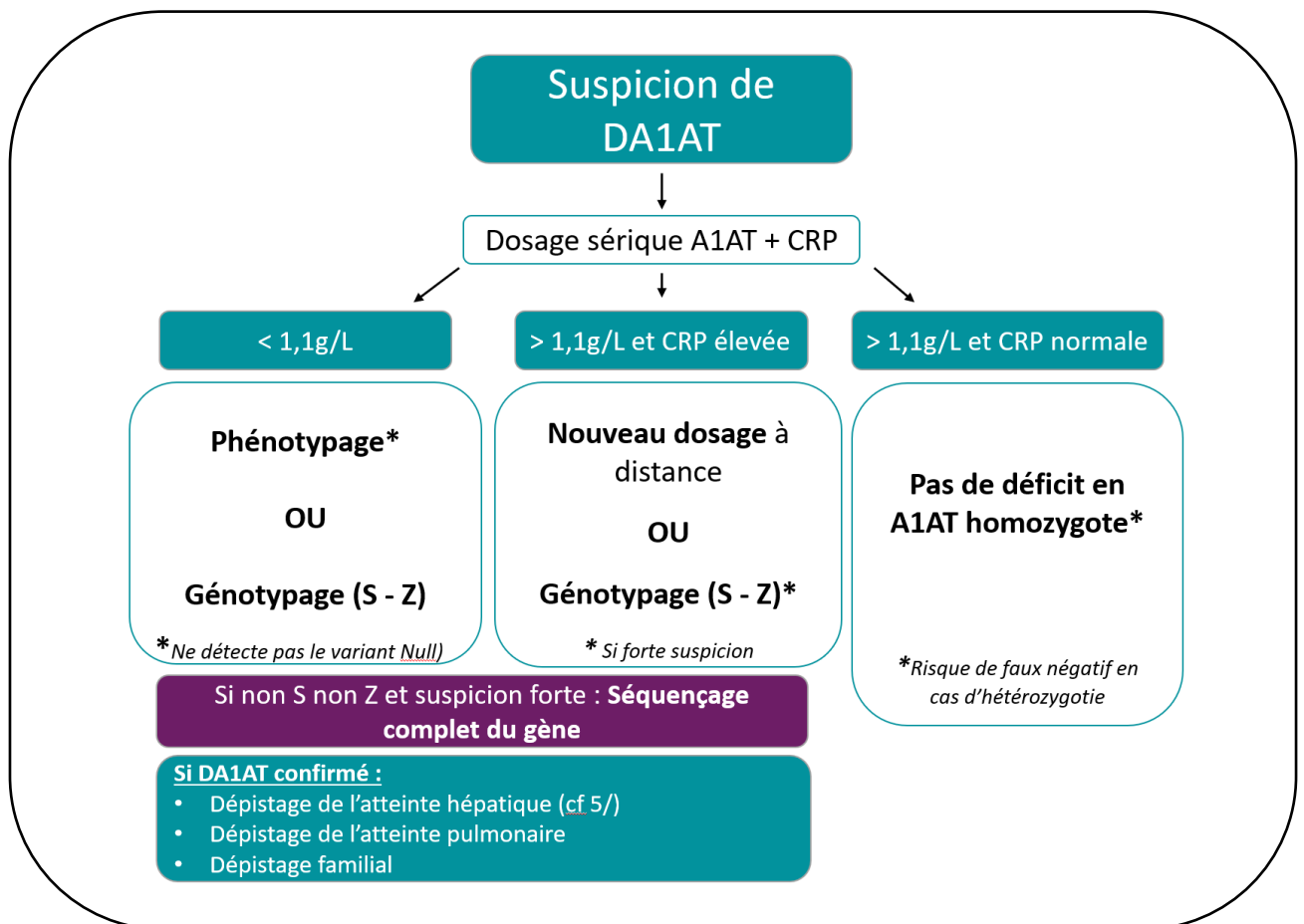


Figure 3 : Diagnostic du déficit en alpha 1 antitrypsine.

5/ Dépistage de l'atteinte hépatique, pronostic et suivi

Le profil clinique des patients atteints de déficit en AAT est très varié. Certains nourrissons ont une greffe de foie mais n'ont pas d'atteinte pulmonaire. Des patients présentent un emphysème pulmonaire terminal au cours de la quatrième décennie de vie, sans cirrhose associée. Pour certains, la découverte de la cirrhose est tardive et l'emphysème minime. Ces différents tableaux dépendent du phénotype de la maladie ainsi que des cofacteurs d'agression hépatique ou pulmonaire.

Il n'est donc pas évident après avoir diagnostiqué la maladie de savoir quand et comment dépister l'atteinte hépatique.

Quel pronostic hépatique ?

Il n'y a pas de lien entre l'atteinte pulmonaire et l'atteinte hépatique. Des patients asymptomatiques sur le plan pulmonaire peuvent développer une atteinte hépatique et doivent donc absolument être dépistés (18).

Deux études récentes, réalisées dans des cohortes anglaise et européenne ont tenté de décrire le profil hépatique en fonction du phénotype des patients, dans une volonté d'améliorer la connaissance du pronostic hépatique et le dépistage de la fibrose chez ces patients.

Le **tableau 1**, résume les caractéristiques du phénotype hépatique de patients DA1AT par rapport à des sujets sains, notamment le pourcentage de patients avec des taux d'ASAT, d'ALAT et de GGT augmentés, le pourcentage de patients avec une fibrose ≥ 2 au Fibroscan®, et le surrisque de fibrose/cirrhose et de tumeur primitive.

	Pi-ZZ (n= 138)	Pi-SZ (n= 864)	Pi-MZ (n= 17 006)
ASAT \geq ULN (%)	14,5 *	5,3 *	5 *
ALAT \geq ULN (%)	10,9 *	8,8 *	7,2 *
GGT \geq ULN (%)	21,7 *	18,2	16,8 *
Surrisque de fibrose ou cirrhose (OR [IC])	21,7 [8,8-53,7]	3,1 [1,1-8,2]	1,7 [1,2-2,2]
Surrisque de tumeur primitive du foie (OR [IC])	44,5 [10,8-183,6]	6,6 [1,6-26,9]	1,4 [0,7-2,7]
	Pi-ZZ (n= 586)	Pi-SZ (n= 239)	Pi-MZ (n= 419)
Elasticité hépatique $\geq 7,1$ kPA (%)	23,9 *	12,6 *	10 *

Tableau 1 : Comparaison du phénotype hépatique des patients Pi-ZZ, Pi-MZ et Pi-SZ par rapport à des patients sains. * = $p < 0,05$ lors de la comparaison avec les sujets sains. L'élasticité hépatique a été mesurée par Fibroscan. Tableau résumant les données de l'étude de Fromme M, et al. Gut 2022 (10) et de Schneider C, et al. Gastroenterology 2020 (16)

Les homozygotes Pi*ZZ sont donc 20 fois plus susceptibles que des sujets sains de développer une fibrose hépatique avancée et plus de 40 fois plus susceptibles de développer une tumeur primitive du foie. Le portage hétérozygote Pi*Z est un facteur de risque de développement de fibrose ou cirrhose (OR 1,7 (Pi-MZ) et 3,1 (Pi-SZ)) et en particulier un risque 6 fois plus élevé de développer une cirrhose en cas d'hépatopathie métabolique ou de SHM associée (7). Le surrisque d'atteinte hépatique en cas de phénotype Pi-SZ par rapport au phénotype Pi-MZ bien que l'allèle S ne soit habituellement pas imputé pour l'atteinte hépatique est en lien avec une hétéro-polymérisation entre les protéines S et Z qui majore l'atteinte hépatique (19).

Il a également été montré (dans des cohortes de faible effectif) une plus grande probabilité de fibrose hépatique en présence de l'allèle Z associé à une hépatite B (OR 10) ou une mucoviscidose (OR 5) (20).

Le sexe masculin (induction de la production d'AAT par la testostérone), l'âge > 50 ans, l'obésité et la présence d'un diabète sont des cofacteurs d'évolution de la maladie hépatique en cas de DA1AT quel que soit le phénotype (**figure 4**).

Le DA1AT joue également un rôle pronostic en cas de cirrhose installée. Une étude publiée en 2018 par Schaefer a montré que le phénotype Pi-MZ est un facteur de risque de maladie plus avancée chez les patients cirrhotiques. En effet, dans cette cohorte de patients cirrhotiques, 19% des patients étaient PI-MZ dans le groupe de patients avec un MELD > 30 vs 5.8% dans le groupe MELD < 10. Les patients cirrhotiques Pi-MZ avaient également plus de décompensation oedemato-ascitique (DOA) et d'encéphalopathie hépatique (EH) (21).

Comment réaliser le dépistage de l'atteinte hépatique ?

Le dépistage de l'atteinte hépatique est actuellement insuffisant. Environ 90 % des patients Pi-ZZ ont un suivi pneumologique régulier, mais seulement 45 % ont des tests hépatiques sanguins au moins 1 fois par an et 21 % un suivi de la fibrose hépatique par élastométrie (11).

Les questions qui se posent sont : Quels patients dépister ? Comment les dépister ?

La surveillance des tests hépatiques biologiques seule n'a pas prouvé son efficacité pour détecter l'atteinte hépatique. Il existe une mauvaise corrélation entre les tests hépatiques et l'atteinte hépatique. Cependant l'augmentation isolée du taux de gamma GT peut être évocatrice, mais une atteinte hépatique sévère peut être présente sans aucun signe clinico-biologique (11).

La mesure de la rigidité hépatique par Fibroscan® est la méthode non invasive la plus précise pour la reconnaissance de la fibrose hépatique avancée (11,22).

Hamesch et al. ont publié en 2019 une étude de cohorte internationale analysant le phénotype hépatique des patients Pi-ZZ. La combinaison de 3 tests non invasifs (APRI, Hépatoscore® et FibroTest®) semblait intéressante pour le dépistage de la fibrose hépatique, mais doit être confirmée par une étude à plus grande échelle (18).

Le moyen le plus fiable pour dépister une fibrose hépatique le plus tôt possible reste la PBH, mais il s'agit d'un examen invasif.

L'utilisation de tests de fibrose non invasifs et notamment le Fibroscan® est probablement le meilleur compromis et doit être fait chez tous les patients quel que soit leur phénotype (Pi-ZZ, Pi-MZ ou Pi-SZ). Cependant certains patients présentent une fibrose avancée malgré des tests non invasifs normaux. En cas de doute, et notamment chez des sujets jeunes, la biopsie hépatique doit être réalisée (23).

Quel suivi en cas d'atteinte hépatique ?

En cas d'atteinte hépatique diagnostiquée chez un patient avec DA1AT : quel suivi réaliser ? Il n'existe pas de recommandation spécifique au déficit en alpha 1 antitrypsine.

En cas de fibrose non avancée, le suivi sera individualisé en fonction du phénotype du patient et surtout de ses comorbidités. Un contrôle des enzymes hépatiques tous les 6 à 12 mois et un dépistage de la fibrose par tests non invasifs de fibrose tous les 1 à 2 ans semblent raisonnables (24).

En raison du surrisque de CHC chez les patients Pi-ZZ (x 40) et Pi-SZ (x7) même sans cirrhose, un dépistage annuel par échographie semble raisonnable bien que non recommandé ni prouvé à l'heure actuelle (23).

En cas de cirrhose les recommandations habituelles s'appliquent, notamment le dépistage du CHC par imagerie tous les 6 mois.

Il n'y a pas de lien entre l'atteinte pulmonaire et hépatique. Le surrisque de fibrose avancée par rapport à des sujets sains est d'environ 20 pour les patients homozygotes PI-ZZ et entre 2 et 3 pour les patients hétérozygote Pi-MZ et Pi-SZ mais jusqu'à 6 fois plus élevé en cas d'hépatopathie alcoolique ou de SHM associée. Le dépistage peut être fait par des tests non invasifs de fibrose (Fibroscan ou combinaisons de tests sanguins) et par PBH en cas de doute.

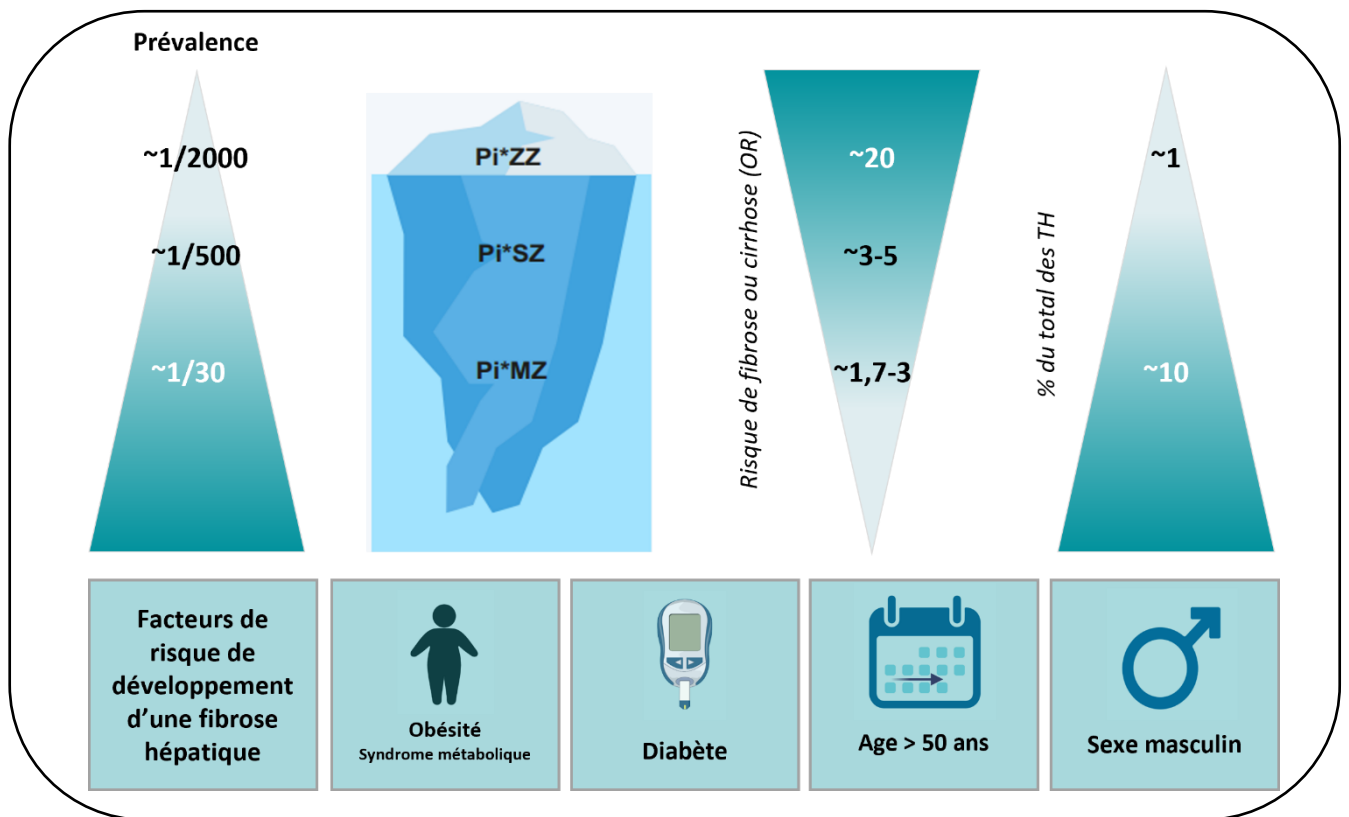


Figure 4 : Prévalence, surrisque de fibrose ou cirrhose et % du total de transplantation hépatique en fonction du phénotype de déficit en alpha 1 antitrypsine. Facteurs communs de risque de développement d'une fibrose hépatique. Adapté de Fromme M, et al. J Hepatol 2022 (23) (10).

6/ Traitements médicaux du déficit en alpha 1 antitrypsine

Le principal traitement repose sur l'éviction des autres facteurs de risque sur les plans pulmonaire et hépatique : suppression du tabac et de l'alcool, et sur la prévention du syndrome métabolique. Le seul traitement sur le marché actuellement recommandé est l'AAT purifiée, administrée en perfusion toutes les semaines. Son but est d'obtenir un taux protecteur de la protéine. Elle n'a d'indication et d'AMM que dans la maladie pulmonaire chez des patients ayant un phénotype ZZ, SZ ou *Null* présentant un emphysème. Elle permet d'obtenir une fonction correcte de la protéine contre l'élastase neutrophilique. Il n'y a jamais eu d'étude de phase III prouvant son efficacité mais, malgré son coût très élevé, ce traitement est très largement prescrit (125 000 dollars par an et par patient traité). En toute logique, ce traitement n'a aucune efficacité sur la fibrose hépatique, car il n'empêche pas l'accumulation de la protéine anormale.

En ce qui concerne l'atteinte hépatique, le seul traitement actuellement disponible est la transplantation hépatique (TH) et, en amont, l'éviction des autres facteurs de risque de maladie hépatique. Actuellement, plusieurs axes sont développés dans des études précliniques ou cliniques et semblent être des thérapies d'avenir pour l'atteinte hépatique du déficit en AAT (**Figure 1**) :

► la réduction de production de la protéine malformée (via des siARN) combinée à la production d'une protéine normale via la thérapie génique (25), (26).

Une étude clinique récente, publiée par Strnad et *al.*, a montré que le Fazirsiran, un siARN spécifique des hépatocytes bloque la production de l'AAT-Z chez les patients Pi-ZZ et permet une diminution du taux d'AAT-Z dans le sérum et dans le foie. Sur une PBH réalisée à 48 semaines du début du traitement, il montre une disparition des globules PAS +, avec une diminution de la fibrose par mesure Fibroscan® et une amélioration du bilan hépatique. Ce traitement est très bien toléré (27).

► l'utilisation de petites molécules ou d'anticorps intracellulaires permettant de limiter la polymérisation de la protéine malformée (28), (29).

► l'augmentation de la clairance des polymères intracellulaires en stimulant l'autophagie (carbamazépine, sirolimus) ou en surexprimant un facteur de transcription régulateur de l'autophagie. (30), (31). Un essai clinique est en cours pour tester l'efficacité de la Carbamazépine.

Il est intéressant de noter également que la thérapie substitutive par perfusion d'AAT, a des effets bénéfiques intrinsèques. En effet l'AAT a des propriétés immunomodulatrices et son efficacité a été montrée dans des modèles de GVHD (*graft versus host disease*), dans des modèles de greffe pulmonaire, rénale et d'ilots pancréatiques et dans des modèles d'ALI (*acute liver injury*) (23).

La première étape du traitement consiste en l'éviction des facteurs de risque hépatique et pulmonaire. En cas d'atteinte pulmonaire le traitement consiste en des perfusions substitutives d'AAT qui n'ont aucun effet sur l'atteinte hépatique. Le seul traitement de l'atteinte hépatique à l'heure actuelle est la transplantation hépatique mais de nombreux traitements sont en cours d'étude, notamment le Fazirsiran.

7/ Transplantation hépatique et déficit en alpha 1 antitrypsine.

La transplantation hépatique est actuellement le seul traitement curatif du DA1AT et permet de restaurer une production normale de protéine. Elle doit être envisagée précocement chez les patients avec une atteinte hépatique en raison du risque de décompensation plus rapide en cas de DA1AT (21). Il a en effet été montré que les patients cirrhotiques Pi-MZ avaient un risque plus élevé de décès lié au foie et de TH par rapport aux patients cirrhotiques Pi-MM (32). En cas de TH les patients Pi-MZ avaient un délai d'attente plus court (5,2 vs 16,1 mois) et un MELD plus élevé à la greffe (19,5 vs 15,6) par rapport aux patients Pi-MM (33).

Il est cependant important de distinguer la TH pédiatrique (patients homozygotes diagnostiqués et suivis) et la TH adulte où les patients sont plus hétérogènes tant sur le plan phénotypique que diagnostique.

Parmi toutes les transplantations hépatiques, environ 1% le sont pour DA1AT (34,35). Une étude récente de la Mayo Clinic montre cependant que 9,7% des transplantés hépatiques ont un phénotype Pi-MZ (33), (**figure 4**). Il s'agit donc d'une maladie sous diagnostiquée, y compris en contexte pré-TH et notamment en cas de cofacteurs identifiés. En accord avec les phénotypes hépatiques décrits précédemment, <10 % des patients Pi*ZZ transplantés hépatiques ont un cofacteur de cirrhose, comparativement à 40 % et 90 % des patients transplantés Pi*SZ et Pi*MZ, respectivement (36).

Les résultats à long terme de la greffe pour déficit en AAT sont excellents. Dans une cohorte française la survie était de 97,8 % à 1 an et de 95,0 % à 10 ans, cependant la majorité des patients étaient PI-ZZ et dans plus de 60% il s'agissait de greffe pédiatrique (37).

Dans une cohorte Américaine avec plus de 97% d'adultes les taux de survie étaient de 86% à 1 an et 72% à 10 ans pour les patients Pi-ZZ et 91% à 1 an et 79% à 10 ans pour les patients Pi-SZ (36).

Bien que la greffe d'un foie sain soit censée guérir la maladie, il a été décrit quelques aggravations de la VEMS post-TH. Cependant le risque de décès de cause pulmonaire post-TH est extrêmement faible chez des patients sélectionnés (36).

La transplantation hépatique est actuellement le seul traitement curatif du DA1AT. Elle doit être envisagée précocement notamment chez les patients hétérozygotes avec cofacteurs en raison d'une aggravation plus rapide en pré-TH de ces patients. Les résultats à long terme de la greffe pour déficit en AAT sont excellents, d'autant plus en cas de greffe pédiatrique.

En résumé, le DA1AT est une maladie fréquente et fréquemment responsable d'une atteinte hépatique seule ou en association à des cofacteurs. Malgré un intérêt croissant pour cette maladie, la majorité des patients n'est pas diagnostiquée même en cas de phénotype Pi-ZZ sévère. De plus une grande partie des atteintes hépatiques sont attribuées à tort à une SHM ou une consommation excessive d'alcool.

La recherche en thérapeutique avance à grands pas et il est essentiel que nous progressions sur la connaissance de cette maladie, les moyens de la diagnostiquer et le dépistage de l'atteinte hépatique.

Très peu d'études s'intéressent au DA1AT en France où le sujet semble assez méconnu. C'est dans ce cadre que s'inscrit ce travail de thèse.

II – OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les objectifs de notre étude sont :

1/ D'évaluer le diagnostic pré-TH (pourcentage et moyen de diagnostic) du DA1AT chez des patients transplantés hépatiques atteints de la maladie et d'étudier les caractéristiques cliniques de ces patients.

2/ D'étudier l'évolution pré-TH de ces patients transplantés hépatiques atteints de DA1AT par rapport à des patients non atteints de DA1AT.

3/ De faire un état des lieux des connaissances et des pratiques dans la prise en charge du DA1AT en France.

III – MATERIEL ET METHODES

1/ Cohorte multicentrique de patients transplantés hépatiques atteints de déficit en alpha 1 antitrypsine.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons constitué une cohorte multicentrique de patients adultes transplantés hépatiques atteints de DA1AT.

L'inclusion des patients a été volontairement faite sur la présence de PAS + sur l'anatomopathologie de l'explant pour un recrutement exhaustif des patients atteints et non sur le phénotypage ou le génotypage qui n'est que rarement fait.

Les critères d'inclusion étaient : présence de PAS + en faveur d'un DA1AT sur l'explant, TH entre 1995 et 2020 et âge > 18 ans au moment de la greffe.

Les seuls patients exclus ont été ceux pour lesquels le PAS + était retrouvé sur le greffon hépatique après une re-TH.

Les patients ont tous été recrutés via le compte rendu anatomopathologique de l'explant hépatique. Il n'y a pas eu de relecture anatomopathologique des lames. Un screening via le codage du PAS + sur l'explant a été demandé aux services d'anatomopathologie de chaque centre participant, et l'inclusion a été faite par le référent dans chaque centre participant.

Le recueil des données a été effectué entre mai 2019 et juin 2021 dans 9 centres Français et Canadien (Hôpital Paul Brousse (Villejuif), CHUM (Montréal), CHU de Lille, Hôpital de la Croix Rousse (Lyon), Hôpital Beaujon (Clichy), Hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris), CHU de Rennes, CHU de Nice et CHU de Tours.

Pour tous les patients nous avons recueilli rétrospectivement toutes les données cliniques et biologiques à partir des dossiers papiers, électroniques et base de données Crystal de l'Agence de Biomédecine.

Ont été recueillis : les caractéristiques cliniques notamment pulmonaires (la présence d'un emphysème a été objectivé sur des scanners thoraciques) et hépatiques (étiologie et complications de la cirrhose), les antécédents familiaux, les données de TH (données

d'inscription et de greffe, complications pulmonaires pré et post-TH), les informations concernant le DA1AT : dosage sérique, phénotype et génotypage si présent. Le statut vivant ou décédé des patients a été censuré à la date du recueil. Il n'y a pas eu de suivi des patients.

Dans l'hypothèse d'une évolution différente des patients atteints de DA1AT par rapport aux patients cirrhotiques secondairement à une autre étiologie nous avons utilisé un groupe contrôle.

Il a été constitué à partir d'une cohorte prospective monocentrique déjà existante de l'Hôpital Paul Brousse (Villejuif) qui a inclus tous les patients transplantés hépatiques entre janvier 2004 et décembre 2018 toutes causes confondues, à savoir 1641 patients.

Nous avons gardé pour la création du groupe contrôle uniquement les patients transplantés pour la composante cirrhose décompensée quel que soit la cause en excluant les patients transplantés pour DA1AT.

La comparaison a donc été faite avec 305 patients transplantés hépatiques. Seules certaines variables d'intérêt ont été comparées dans le but d'étudier l'évolution pré-TH : sexe, âge à la TH, antécédent d'ascite, d'infection du liquide d'ascite, de pathologie respiratoire pré-TH et notamment de pneumopathie, et les données post-TH : réanimation pré-TH (< 1 mois), MELD à l'inscription et durée d'attente sur liste de TH, rejet, insuffisance rénale post-TH, décès.

Cette étude est conforme à la Déclaration d'Helsinki et aux principes de bonne pratique. Cette recherche est une étude rétrospective non interventionnelle.

2/ Enquête de pratiques

Une enquête de pratiques de 22 questions a été élaborée selon les règles de bonne conception d'un questionnaire (38). Des questions à choix multiples sous la forme d'un questionnaire créé et diffusé via GoogleForm ont été utilisées afin d'obtenir des informations sur (1) le profil clinique et géographique du praticien, (2) le niveau de connaissance théorique sur le DA1AT, (3) la fréquence et les moyens de dépistage de la maladie notamment en contexte de greffe hépatique, (4) la prise en charge thérapeutique et le suivi des patients atteints de DA1AT. L'enquête finale a été distribuée par courriel à 99 praticiens hépatologues, anesthésistes spécialisés en hépatologie ou chirurgiens digestif en France. Les non-répondants ont reçu jusqu'à 2 courriels de suivi sur une période de 2 mois. La réalisation de l'enquête était

volontaire et aucune mesure incitative n'a été offerte. Une étude en sous-groupe a également été réalisée en fonction de l'expérience des praticiens : <5 ans, entre 5 et 15 ans et >15 ans.

3/ Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm écart-type (ET) pour les variables quantitatives, et de nombres n (%) pour les variables qualitatives.

En ce qui concerne l'analyse des caractéristiques des patients de la cohorte multicentrique : la comparaison des variables qualitatives a été réalisée à l'aide du test du Chi 2 (ou test de Fisher, si l'effectif du groupe était inférieur à 5) et à l'aide du test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Lorsqu'il y avait trois groupes à comparer un test one-way ANOVA non paramétrique (Kruskal-Wallis) à comparaisons multiples a été réalisé sauf lorsqu'un des effectifs était < 5 où un test de Fisher a été réalisé.

En ce qui concerne la comparaison de la cohorte au groupe contrôle, l'analyse des variables qualitatives a été réalisée à l'aide du test du Chi 2 et celle des variables quantitatives à l'aide d'un test de Student.

Pour l'analyse en sous-groupe du questionnaire : la comparaison des variables qualitatives a été réalisée à l'aide du test du Chi 2 (ou test de Fisher, si l'effectif du groupe était inférieur à 5). Lorsqu'il y avait trois groupes à comparer un test one-way ANOVA non paramétrique (Kruskal-Wallis) à comparaisons multiples a été réalisé sauf lorsqu'un des effectifs était < 5 où un test de Fisher a été réalisé.

Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de pValue 10.

IV - RESULTATS

1/ Diagnostic du déficit en alpha 1 antitrypsine au sein de notre cohorte.

1.1/ Caractéristiques des patients

Au total, 60 patients issus des 9 centres Français et Canadien ont été inclus dans la cohorte de patients transplantés atteints de DA1AT.

On notait 2 patients qui ont été exclus de l'analyse des résultats car leur phénotype était Pi-MM (sauvage). Cependant, la probabilité d'un DA1AT pour ces 2 patients est très forte (dosage sérique très bas en pré-TH, PBH avec PAS + en pré-TH et PAS+ sur l'explant ainsi que des antécédents familiaux de DA1AT). Un génotypage complet à la recherche d'un variant rare aurait dû être fait pour diagnostiquer la maladie. Par soucis de clarté, ils ont été retirés de l'analyse des résultats.

Les 58 patients analysés de notre cohorte avaient une moyenne d'âge de $55,6 \pm 9.9$ ans à la TH, majoritairement des hommes (78%), transplantés hépatiques dans 31% des cas pour une cirrhose secondaire à un DA1AT, 43% sur consommation excessive d'alcool, 14% pour SHM et 12% pour cirrhose cryptogénique. Cette cirrhose était compliquée dans 93% des cas de DOA, 50% d'ascite refractaire et 33% d'infection spontanée du liquide d'ascite. De plus, 66% avaient un antécédent d'EH et 24% d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes. Le MELD moyen à la TH était de 24.1 ± 8.8 (**Tableau 2**).

Le diagnostic de DA1AT avait été fait en pré-TH dans seulement 40% des cas. Pour les 60% de patients non diagnostiqué en pré-TH : il a été confirmé en post-TH dans 15% des cas et dans 45% des cas, le diagnostic n'a jamais été confirmé (**Tableau 2**). Seuls 35 patients avaient eu un dosage d'AAT sérique en pré-TH qui était en moyenne de 0,68mg/ml. Il faut noter que 4 patients de notre cohorte avaient un taux sérique $> 1,1$ mg/ml, considéré comme normal.

En post-TH, 34% des patients ont été hospitalisés en réanimation plus de 10 jours ou ont été réhospitalisés en réanimation le mois suivant la TH ($12,6 \pm 30$ jours de moyenne). 26% des patients avaient eu une infection pulmonaire post-TH et 40% une insuffisance rénale aigüe. Il

y a eu que peu de rejet (10%) et 3 patients (5%) ont été retransplantés. Au total 8.6% des patients sont décédés (**Tableau 3**).

Ces caractéristiques ont ensuite été comparées en fonction du phénotype homozygote ou hétérozygote. Il y avait 9 patients (15%) dans le groupe homozygote (PI-ZZ) et 16 patients (27%) dans le groupe hétérozygote (PI-SZ, PI-MZ, PI-M_{Malton}). Il est important de noter que 58% des patients n'avaient eu aucun phénotypage ni génotypage.

Les patients homozygotes Pi-ZZ étaient significativement plus âgés à la TH que les patients hétérozygotes (60 ans vs 52 ans, $p=0.01$), transplantés dans 100% des cas pour DA1AT contre 31% pour les hétérozygotes ($p<0,01$), avec un diagnostic pré-TH dans 100% des cas contre 44% pour les hétérozygotes ($p<0.01$). Le dosage sérique pré-TH était significativement plus bas chez les patients homozygotes par rapport aux patients hétérozygotes (0.36 vs 0.82mg/ml, $p<0.01$) (**Tableau 2**).

	Données disponibles N = 58	Cohorte totale N = 58	Homozygote PI-ZZ N = 9 (15%)	Hétérozygote PI-SZ PI-MZ PI-MM _{Malton} N = 16 (27%)	p value
Sexe masculin	58	45 (78.0)	6 (67.0)	12 (75.0)	0.67
Age à la TH ¹ , année	58	55.6 ± 9.96	60.6 ± 4.65	51.9 ± 10.1	0.01
Etiologie principale de la cirrhose	58				< 0.01
DA1AT		18 (31.0)	9 (100)	5 (31.0)	
Consommation chronique d'alcool		25 (43.0)	0 (0)	7 (44.0)	
SHM ²		8 (14.0)	0 (0)	1 (6.0)	
Cryptogénique		7 (12.0)	0 (0)	3 (19.0)	
Tabagisme	58	34 (59.0)	3 (33.0)	9 (56.0)	0.41
Consommation d'alcool > 50g/j > 5 ans	52*	14 (24.0)	2 (29.0)	0 (0)	0.09
Hypertension artérielle	57	14 (25.0)	1 (11.0)	3 (20.0)	1
IMC ³ , kg/m ²	55**	26.3 ± 5.76	23.8 ± 4.41	25.7 ± 4.87	0.41
Diabète de type 2	57	17 (30.0)	2 (22.0)	4 (27.0)	1
Hémorragie digestive par rupture de VO ⁴	58	14 (24.0)	1 (11.0)	5 (31.0)	0.36
Encéphalopathie hépatique	58	38 (66.0)	6 (67.0)	9 (56.0)	0.69
DOA ⁵	58	54 (93.0)	8 (89.0)	15 (94.0)	1
Infection spontanée du liquide d'ascite	58	19 (33.0)	3 (33.0)	5 (31.0)	1
Ascite refractaire	58	29 (50.0)	8 (50.0)	4 (44.0)	1
Carcinome hépato-cellulaire	58	14 (24.1)	5 (56.0)	3 (19.0)	0.08
MELD ⁶ score à la TH	58	24.1 ± 8.81	29.1 ± 8.24	22.5 ± 9.35	0.08
Indication de la TH	58				0.28
Cirrhose		53 (91.4)	9 (100)	13 (81.0)	
CHC		5 (8.6)	0 (0)	3 (19.0)	
Diagnostic du DA1AT	58				<0.01
Avant greffe		23 (40.0)	9 (100)	7 (44.0)	
Après greffe		9 (15.0)	0 (0)	9 (56.0)	
Non diagnostiqué		26 (45.0)	0 (0)	0 (0)	
Dosage sérique pré-TH, mg/ml	35 ***	0.68 ± 0.32	0.36 ± 0.21	0.82 ± 0.27	<0.01

*Tableau 2 : Caractéristiques pré-TH des 58 patients analysés en fonction de leur statut hétérozygote (PI-SZ, PI-MZ, PI-MM_{Malton}) ou homozygote (PI-ZZ). ¹ : transplantation hépatique, ² : stéatohépatite métabolique, ³ : Indice de masse corporelle, ⁴ : varices œsophagiennes, ⁵ : décompensation oedemato ascitique, ⁶ : Model for End stage Liver Disease * Deux données manquantes dans le groupe des patients homozygotes, une donnée manquante dans le groupe hétérozygote. ** Deux données manquantes dans le groupe des patients hétérozygotes, *** Une donnée manquante dans chaque groupe. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± ET. Les variables qualitatives sont exprimées en n (%). Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.*

	Données disponibles N = 58	Cohorte totale N = 58	Homozygote PI-ZZ N = 9 (15%)	Hétérozygote PI-SZ PI-MZ PI-MM _{Malton} N = 16 (27%)	p value
Infection pulmonaire post TH ¹	58	15 (26.0)	2 (22.0)	3 (19.0)	1
Insuffisance rénale aiguë post TH	58	23 (40.0)	3 (33.0)	7 (44.0)	0.69
Réanimation > 10j ou retour en réanimation	58	20 (34.0)	5 (56.0)	4 (25.0)	0.20
Jours de réanimation post TH	55*	12.6 ± 30	22.1 ± 44.4	8.69 ± 20.1	0.23
Rejet	58	6 (10.0)	1 (11.0)	2 (12.0)	1
Re transplantation hépatique	58	3 (5.2)	2 (22.0)	0 (0)	0.12
Décès	58	5 (8.6)	1 (11.0)	2 (12.0)	1

*Tableau 3 : Caractéristiques post-TH des 58 patients analysés en fonction de leur statut hétérozygote (PI-SZ, PI-MZ, PI-MM_{Malton}) ou homozygote (PI-ZZ). ¹ : transplantation hépatique. * Une donnée manquante dans le groupe des patients homozygotes. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± ET. Les variables qualitatives sont exprimées en n (%). Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.*

1.2/ Diagnostic du déficit en alpha 1 antitrypsine

Le premier objectif de cette étude est de savoir le pourcentage de patients transplantés hépatiques atteints de DA1AT qui ont été diagnostiqués en pré-TH.

Le diagnostic du DA1AT a été réalisé chez seulement 40% des patients en pré-transplantation hépatique. Dans près de 80% des cas il a été confirmé par phénotypage ou génotypage et dans 20% des cas par un dosage bas en AAT en pré-TH associé à un contexte clinique compatible et une PBH avec PAS +. Dans 50% des cas il s'agit de patients homozygotes PI-ZZ et dans près de 40% des cas de patients hétérozygotes. Pour les 2 patients restants, un génotypage a été fait mais le résultat était introuvable (**Tableau 4**).

En ce qui concerne les 9 patients (15%) diagnostiqués en post-TH, le diagnostic a été fait par phénotypage ou génotypage dans 100% des cas, ils étaient tous hétérozygotes PI-MZ.

En ce qui concerne les 26 patients (45%) pour lesquels aucun diagnostic n'a été confirmé malgré la présence de PAS + sur l'explant, 7 patients (27%) avaient eu un dosage en pré-TH sans suite et 19 patients (73%) n'ont eu aucune exploration ni avant ni après la TH (**Tableau 4**).

Il est également important de noter que si l'on se concentre sur les patients pour qui un cofacteur de cirrhose avait été diagnostiqué, seuls 25% d'entre eux avait également été diagnostiqué du DA1AT en pré-TH.

Concernant le dosage sérique d'AAT pré-TH, le taux n'était pas différent entre les différents groupes. Il avait été réalisé dans 87% des cas dans le groupe des patients diagnostiqués pré-TH. Pour 89% des patients diagnostiqués post-TH, le taux sérique avait été dosé en pré-TH avec une moyenne à 0,8mg/ml mais sans diagnostic posé ni explorations complémentaires pré-TH.

Concernant la PBH pré-TH, elle avait été faite pour 36% des patients de notre cohorte, majoritairement dans le groupe des patients diagnostiqués pré-TH pour qui elle avait été faite dans 60% des cas, avec du PAS + dans 97% des cas. Il faut noter que 20% des patients diagnostiqués post-TH ou non diagnostiqués avaient eu une PBH pré-TH qui ne retrouvait pas de PAS+.

Il est intéressant de remarquer que les patients diagnostiqués post-TH ou non diagnostiqués étaient transplantés dans plus de 60% des cas pour une consommation chronique d'alcool, bien qu'une minorité d'entre eux aient une consommation de plus de 50g/jour pendant plus de 5 ans. Ils étaient par ailleurs transplantés dans 20% des cas pour une cirrhose SHM et dans 17% des cas pour une cirrhose cryptogénique (**Tableau 4**).

A contrario la plupart (78%) des patients diagnostiqués pré-TH étaient transplantés pour DA1AT, dans le reste des cas le DA1AT avait été considéré comme un cofacteur mais avait tout de même été diagnostiqué. (**Tableau 4**)

Par ailleurs, nous avons mis en évidence des différences de pratiques entre les centres. En effet la majorité des patients diagnostiqués post-TH (67%) avaient été pris en charge au CHU de Lyon, alors que pour les autres centres de greffe les patients non diagnostiqués pré-TH ne l'avaient pas été non plus post-TH.

Le moment du diagnostic n'influençait pas de manière significative le pronostic (MELD à la TH et décès).

	Données disponibles N = 58	Diagnostic pré-TH N = 23 (40%)	Diagnostic post-TH N = 9 (15%)	Non diagnostiqué N= 26 (45%)	p value
Sexe masculin	58	15 (65.0)	9 (100)	21 (81.0)	0.09
Age à la TH ¹ , année	58	53.5 ± 10.9	61.1 ± 5.37	55.4 ± 9.89	0.18
Etiologie principale de la cirrhose	58				< 0.001
DA1AT		18 (78.0)	0 (0)	0 (0)	
Consommation chronique d'alcool		3 (13.0)	6 (67.0)	16 (62.0)	
SHM ²		1 (4.5)	1 (11.0)	6 (23.0)	
Cryptogénique		1 (4.5)	2 (22.0)	4 (15.0)	
Tabagisme	58	9 (39.0)	7 (78.0)	18 (69.0)	0.05
Consommation d'alcool > 50g/j > 5 ans	52	3 (15.0)	0 (0)	11 (48.0)	< 0.01
Centre de prise en charge	58				<0.01
Villejuif (n=17)		4 (17.0)	3 (33.0)	10 (38.0)	
Montréal (n=12)		7 (30.0)	0 (0)	5 (19.0)	
Lille (n=9)		2 (8.7)	0 (0)	7 (27.0)	
Lyon (n=9)		2 (8.7)	6 (67.0)	1 (4.0)	
Clichy (n=5)		4 (17.0)	0 (0)	1 (4.0)	
Paris (n=3)		1 (4.3)	0 (0)	2 (8.0)	
Rennes (n=1)		1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	
Nice (n=1)		1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	
Tours (n=1)		1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	
Phénotypage ou Génotypage	27	18 (78.0)	9 (100)	0 (0)	<0.001
PI-ZZ		9 (49.5)	0 (0)	0 (0)	<0.001
PI-SZ		2 (11.0)	0 (0)	0 (0)	
PI-MZ		4 (22.0)	9 (100)	0 (0)	
PI-MM _{Malton}		1 (5.5)	0 (0)	0 (0)	
Donnée manquante		2 (11.0)	0 (0)	0 (0)	
Dosage sérique pré-TH	35	20 (87.0)	8 (89.0)	7 (27.0)	<0.001
Taux, mg/ml		0.60 ± 0.34	0.80 ± 0.25	0.81 ± 0.30	0.17
PBH³ pré-TH	21	14 (60.0)	2 (22.0)	5 (19.0)	<0.01
PAS +		13 (93.0)	0 (0)	0 (0)	<0.001
Pas de PAS +		1 (7.1)	2 (100.0)	5 (100.0)	
MELD score à la TH	58	24 ± 8.1	23.1 ± 11.2	24.6 ± 8.8	0.77
Indication de la TH	58				0.29
Cirrhose		22 (96.0)	7 (78.0)	24 (92.0)	
CHC		1 (4.3)	2 (22.0)	2 (7.7)	
Décès	58	2 (8.7)	1 (11.0)	2 (7.7)	1

Tableau 4 : Caractéristiques des 58 patients analysés en fonction du moment de leur diagnostic de la maladie : pré-TH, post-TH ou non diagnostiqué. ¹ : transplantation hépatique, ² : stéatohépatite métabolique, ³ : ponction biopsie hépatique. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± ET. Les variables qualitatives sont exprimées en n (%). Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

1.3/ Symptomatologie associée au déficit en alpha 1 antitrypsine autre qu'hépatique

Nous nous sommes ensuite intéressés à la présence de symptômes non hépatiques associés au DA1AT. Une hypothèse concernant le sous-diagnostic de cette maladie pourrait être que les praticiens s'attendent, à tort, à ce que l'atteinte pulmonaire soit systématiquement associée à l'atteinte hépatique.

Dans notre cohorte de 58 patients atteints de DA1AT, moins de 25% avaient des symptômes pulmonaires non spécifiques : toux (3,4%), dyspnée (19%). De plus, 5 patients (8,6%) avaient un emphysème, tous étaient tabagiques et 3 patients (5,1%) avaient un antécédent familial d'emphysème. Seuls 43 patients (74%) avaient bénéficié d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) pré-TH qui pour la plupart (67%) étaient normaux. On notait un syndrome ventilatoire obstructif et restrictif dans 16,5% des cas. Pour finir, un seul patient avait été transplanté des poumons pour DA1AT, et aucun patient n'avait reçu de thérapie substitutive par AAT.

Par ailleurs nous n'avons recensé aucun cas de panniculite, vascularite à ANCA ou glomérulopathie. Cependant, un seul cas d'anévrisme intra cérébral a été trouvé chez un patient homozygote. (**Tableau 5**)

	Données disponibles N= 58	Cohorte totale N = 58
Emphysème pulmonaire	58	5 (8.6)
Toux	58	2 (3.4)
Dyspnée	58	11 (19.0)
Epreuves fonctionnelles respiratoire	43	
Normaux		29 (67.0)
Syndrome ventilatoire obstructif		7 (16.5)
Syndrome ventilatoire restrictif		7 (16.5)
Transplantation pulmonaire	58	1 (1.7)
Perfusion d'AAT	58	0 (0)
Antécédent familial d'emphysème	58	3 (5.1)
Panniculite	58	0 (0)
Vascularite à ANCA	58	0 (0)
Anevrisme intra-cérébral	58	1 (1.7)
Glomérulopathie	58	0 (0)

Tableau 5 : Symptomatologie pulmonaire et atteinte rares du déficit en alpha 1 antitrypsine des 58 patients analysés. Les variables sont exprimées en n (%).

2/ Evolution pré transplantation hépatique

Le deuxième objectif de ce travail est d'étudier l'évolution pré-TH des patients atteints de DA1AT. Dans notre cohorte, 23 patients (40%) étaient hospitalisés au moment de la TH, et 22% avaient fait de la réanimation le mois précédant la TH.

Concernant les complications de la cirrhose au moment de la TH, 12 patients (21%) étaient en ACLF (acute on chronic liver failure), 28 patients (48%) avaient une encéphalopathie hépatique, 17 patients (29%) étaient en sepsis et 41 patients (71%) avaient une DOA.

Par ailleurs 16 patients (27%) avaient une pathologie respiratoire au moment de la TH, dont 5 d'entre eux étaient sous oxygénothérapie. Il s'agissait de pneumopathie (n=5), d'hydrothorax (n=7), de syndrome hépato-pulmonaire (n=1), de pneumothorax (n=1), d'un emphysème sévère secondaire au DA1AT (n=1) et d'une cause inconnue (n=1).

Les patients avaient un délai entre l'inscription sur liste et la TH de 4,7 mois avec un delta de MELD de 2,91 (**Tableau 6**).

Ces caractéristiques ne sont pas significativement différentes selon le moment du diagnostic de DA1AT, de même qu'en fonction du statut homozygote/hétérozygote dans notre cohorte.

	Données disponibles N= 58	Cohorte totale N = 58
Hospitalisation lors de la TH ¹	58	23 (40.0)
Réanimation le mois précédant la TH	58	13 (22.0)
ACLF ² pré-TH immédiat	58	12 (21.0)
EH ³ pré-TH immédiat	58	28 (48.0)
Sepsis pré-TH immédiat	58	17 (29.0)
Pathologie respiratoire pré-TH immédiat	58	16 (27.0)
DOA ⁴ pré-TH immédiat	58	41 (71.0)
<hr/>		
Délai entre l'inscription sur liste et la TH, mois	58	4.7 ± 6.2
Δ de MELD entre l'inscription sur liste et la TH	58	2.91 ± 4.21

Tableau 6 : Caractéristiques pré-transplantation hépatique des 58 patients analysés. ¹ : transplantation hépatique, ² : acute liver failure, ³ : encéphalopathie hépatique, ⁴ : décompensation oedemato-ascitique. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± ET. Les variables qualitatives sont exprimées en n (%).

Nous avons ensuite voulu comparer cette évolution pré-TH à d'autres patients cirrhotiques transplantés hépatiques pour d'autres étiologies que le DA1AT afin de comprendre si la présence d'un DA1AT pourrait être pourvoyeuse d'une évolution différente.

Pour ce faire nous avons utilisé un groupe contrôle issu d'une cohorte déjà existante pour effectuer cette comparaison. Dans les deux cohortes, l'âge à la TH était similaire et le pourcentage de patients de sexe masculin l'était également. Cependant les patients atteints de DA1AT avaient significativement plus de complication de leur cirrhose en pré-TH et étaient significativement plus souvent hospitalisés en réanimation le mois précédant la TH par rapport aux patients transplantés pour une autre étiologie (22,4% vs 4,3%, $p < 0.001$). Le MELD à l'inscription était significativement plus élevé chez les patients DA1AT par rapport aux autres (21.9 vs 14.2, $p < 0.001$) et la durée d'attente sur liste de TH plus courte (4,7 mois vs 8,3 mois, $p < 0.001$), (Tableau 7).

	Patients DA1AT N = 58	Patients autres que DA1AT N = 305	p value
Sexe masculin	45 (77.0)	252 (82.2)	0.36
IMC ¹	26.3 ± 5.8	30 ± 2.8	0.41
Antécédent de DOA ²	54 (93)	176 (57.9)	<0.001
Antécédent d'infection spontanée du liquide d'ascite	19 (32.7)	14 (4.6)	<0.001
Pneumopathie pré-TH ³ immédiat	5 (8.6)	27 (6.3)	<0.001
Sepsis pré-TH immédiat	17 (29.0)	19 (5.1)	<0.001
Réanimation le mois précédant la TH	13 (22.0)	13 (4.3)	<0.001
MELD score à l'inscription	21.9 ± 8.1	14.2 ± 7.3	<0.001
Créatinine	105 ± 74.3	109 ± 119	0.84
INR ⁴	2.1 ± 1.6	2.3 ± 1.14	0.77
Bilirubine	136 ± 192	126 ± 148	0.63
Durée d'attente sur liste de TH, mois	4.7 ± 6.2	8.3 ± 7.0	<0.001
Age à la TH, année	55.6 ± 10	56.7 ± 8.4	0.34
Rejet	6 (10.3)	35 (11.5)	0.80
Insuffisance rénale post-TH	23 (39.7)	84 (27.5)	0.40
Décès	5 (8.6)	99 (32.5)	<0.001
Re-transplantation hépatique	3 (5.2)	15 (4.9)	0.93

Tableau 7 : Comparaison de l'évolution pré-TH des 58 patients atteints de DA1AT par rapport au groupe contrôle.

¹: indice de masse corporelle, ²: décompensation oedemato ascitique, ³: transplantation hépatique, ⁴: International Normalized Ratio. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± ET. Les variables qualitatives sont exprimées en n (%). Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

3/ Etat des lieux des connaissances et pratiques – Questionnaire multicentrique en France.

Le troisième objectif de ce travail est de faire un état des lieux actuel des connaissances et des pratiques concernant le DA1AT auprès des médecins et chirurgiens impliqués dans la TH.

Après envoi du questionnaire via GoogleForm nous avons récupéré 54 réponses, soit 54 % des questionnaires envoyés.

Parmi les répondants, 89 % étaient des gastroentérologues, 7.5 % des chirurgiens hépatiques et 3.5 % des anesthésistes-réanimateurs. Ils exerçaient pour 96 % d'entre eux en CHU. Ils avaient pour la plupart une longue expérience en TH (52 % d'entre eux avaient plus de 15 ans d'expérience et 52 % suivaient plus de 50 patients transplantés hépatiques par an). On notait que 28 % d'entre eux estimaient à 0 le pourcentage de leurs patients transplantés ayant un DA1AT, 55 % l'estimaient à moins de 2% et 17 % entre 2 et 5%. La répartition géographique des répondants est montrée dans la **Figure 5**.

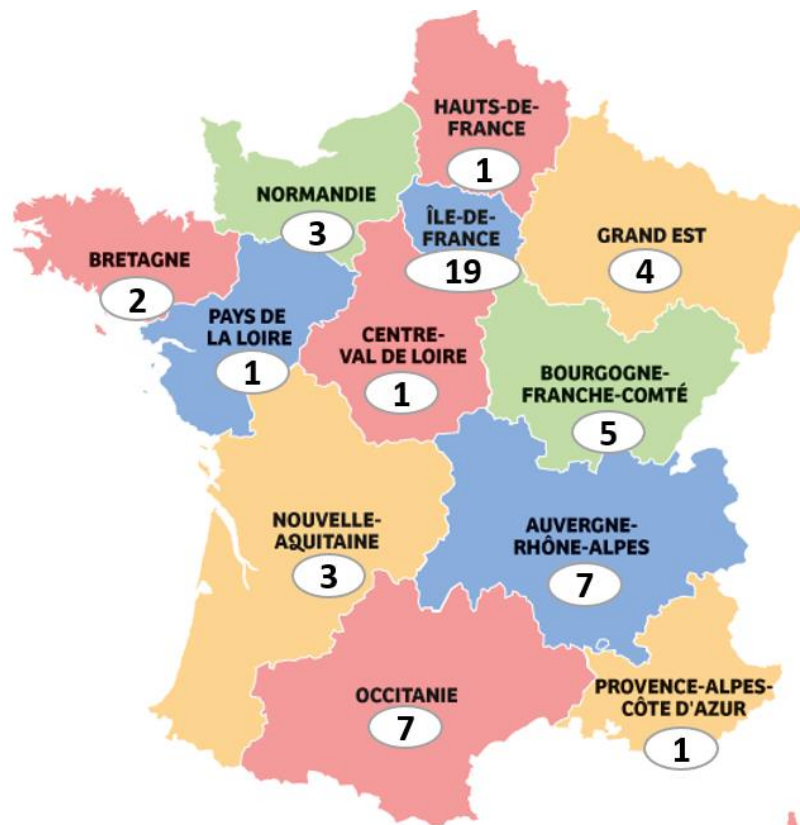
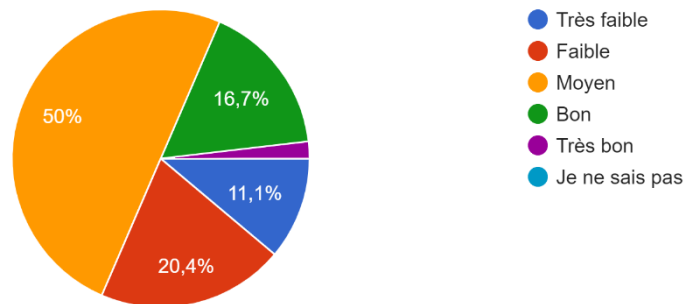


Figure 5 : Répartition en région des répondants au questionnaire.

Il ressort du questionnaire une méconnaissance du DA1AT par les praticiens en France. Ils estiment pour 81 % d'entre eux leur niveau de connaissances comme très faible, faible ou moyen (**Figure 6A**). Seuls 22 % ont répondu correctement à la question de la prévalence de la maladie, qui est toujours grandement sous-estimée. L'imputabilité du déficit homozygote comme facteur de maladie chronique du foie est reconnue, 65 % des praticiens l'estime comme forte ou très forte. Néanmoins 15 % la considèrent faible ou très faible. En ce qui concerne le déficit hétérozygote 53% des praticiens considèrent son imputabilité comme facteur de maladie chronique du foie comme faible, très faible ou nulle (**Figure 6B**) et seulement 50 % des praticiens ont changé leurs pratiques à la suite de la publication des études récentes prouvant l'impact du DA1AT hétérozygote comme cofacteur de cirrhose en cas de SHM ou de consommation excessive d'alcool (**Figure 6C**).

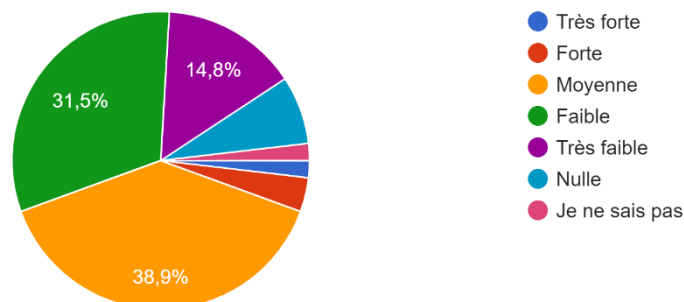
Selon vous, quel est votre niveau de connaissance concernant le déficit en alpha 1 anti trypsine (DA1AT) ?

54 réponses



Quelle est selon vous l'imputabilité d'un déficit hétérozygote en A1AT comme facteur de maladie chronique du foie?

54 réponses



Plusieurs études récentes ont prouvé l'impact du déficit hétérozygote en A1AT comme cofacteur de cirrhose en cas de NASH ou de consommation exc...lcool associé. Cela a t'il changé votre pratique?
54 réponses

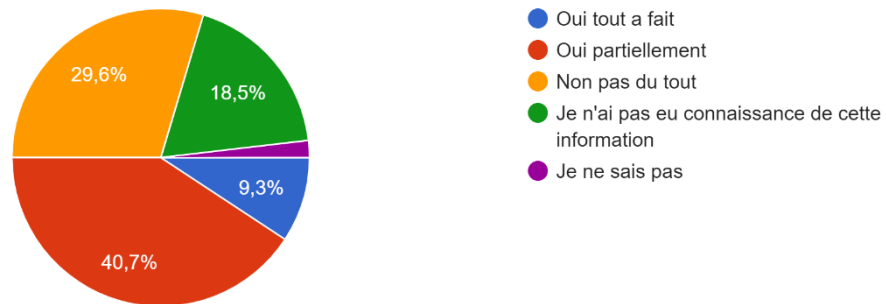


Figure 6 : Connaissance du DA1AT selon 54 praticiens.

Il ressort du questionnaire que la plupart des hépatologues ne se sentent pas qualifiés pour la prise en charge de cette pathologie : pour 61% des praticiens les pneumologues connaissent et prennent en charge le DA1AT, pour 35% les pédiatres connaissent et prennent en charge le DA1AT, pour seulement 11% des praticiens c'est le cas des hépatologues et 39% des praticiens considèrent qu'elle est peu connue de tous.

En ce qui concerne l'évolution sur liste de greffe, 20 % ont un sentiment d'aggravation plus rapide de leur patients atteints de DA1AT contre 13 % qui n'ont pas l'impression d'une aggravation différente des patients cirrhotiques secondaire à une autre étiologie. En revanche 67 % ne savent pas ou ne sont pas confrontés à cette situation (**Figure 7**).

En contexte pré greffe, avez vous l'expérience d'une aggravation plus rapide des patients atteints de DA1AT par rapport aux patients non atteints?

54 réponses

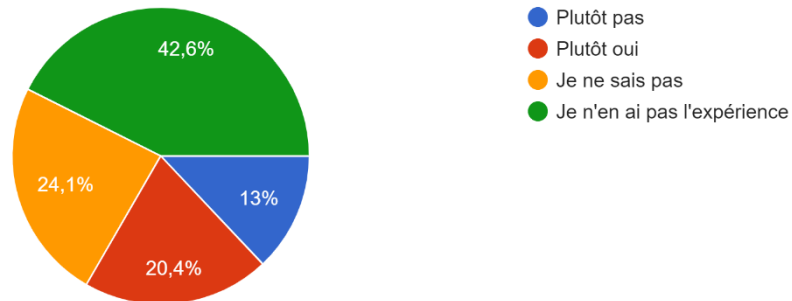


Figure 7 : Evolution pré-TH des patients atteints de DA1AT selon 54 praticiens.

Concernant les pratiques en termes de dépistage, en contexte pré-TH, 57% des praticiens le réalisent systématiquement, 35% réalisent le dépistage seulement si la cirrhose est de cause indéterminée et 8% ne le dépistent jamais (**Figure 8A**).

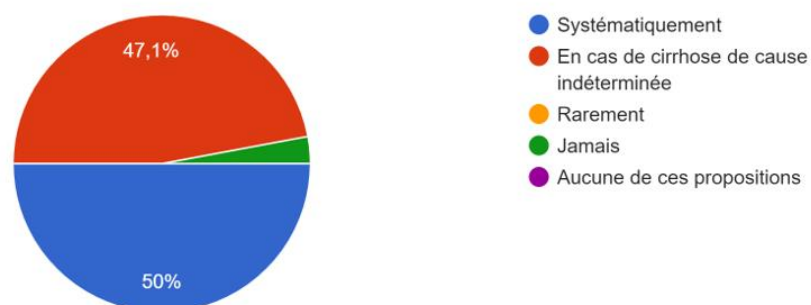
Il est intéressant de noter que le dosage sérique est utilisé dans 97 % des cas pour ce dépistage mais que son interprétation est finalement assez méconnue (**Figure 8B**). La plupart des praticiens connaissent peu les facteurs pouvant influencer son taux : 47 % savent qu'il est diminué par une insuffisance hépato-cellulaire et 20 % par la grossesse. L'influence d'une infection ou d'une inflammation est mieux connue (62%). De plus, seuls 4% des praticiens considèrent qu'un taux normal d'AAT peut être compatible avec une maladie chronique du foie. (**Figure 8C**).

En contexte pré-TH, une recherche génétique par phénotypage ou génotypage est réalisée par 29% des praticiens (**Figure 8B**).

Une des limites de cette méthode est son accessibilité en pratique clinique, cependant pour 57 % des praticiens cet accès est intra-GH et simple à réaliser, pour 15% il est accessible intra-GH mais compliqué à obtenir. Enfin, 19% n'ont pas d'accès à la génétique et 4% utilisent les laboratoires privés de ville.

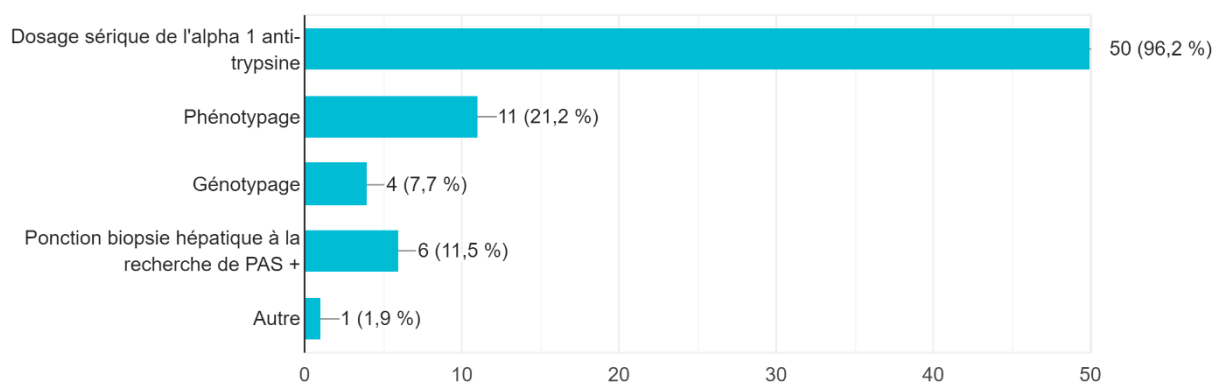
Dans quel contexte réalisez vous un dépistage du DA1AT en pré greffe ?

34 réponses



Dans ce cas, quel moyen de dépistage utilisez vous? (plusieurs réponses possibles)

52 réponses



Selon vous quel taux sérique d'A1AT est compatible avec l'implication d'un DA1AT comme maladie chronique du foie? (plusieurs réponses possibles)

53 réponses

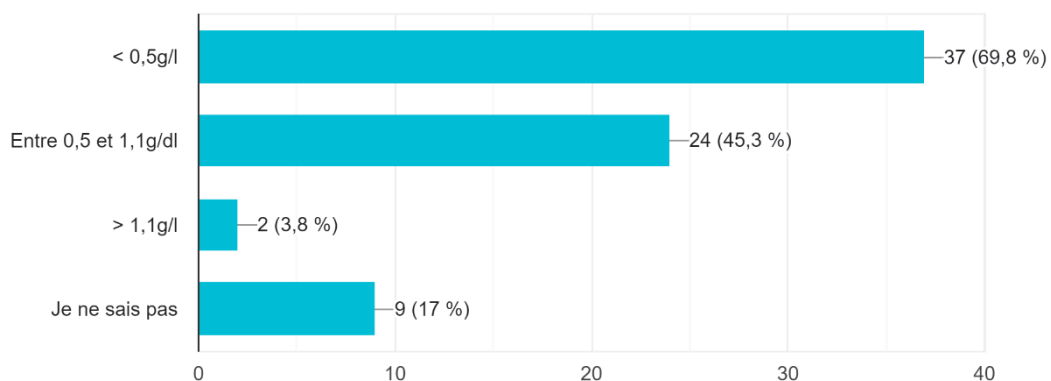


Figure 8 : Dépistage du DA1AT selon 54 praticiens.

En ce qui concerne le post-TH. En cas de découverte de PAS + sur l'explant 42.5% dépistent systématiquement le DA1AT, 13% le dépistent parfois et 7.5% ne le dépistent jamais (**Figure 9**).

En cas de PAS + sur un foie explanté, réalisez vous un dépistage du DA1AT en post greffe ?
54 réponses

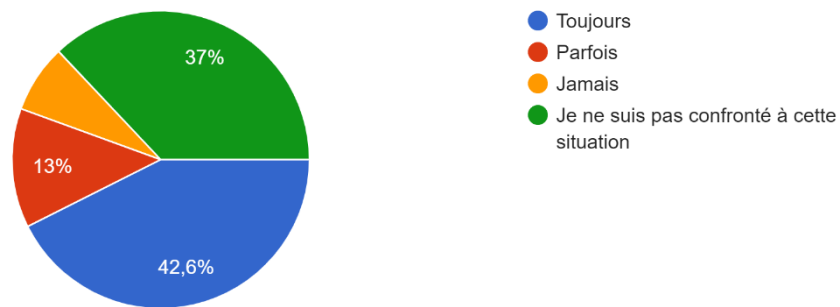


Figure 9 : Dépistage du DA1AT post-TH selon 54 praticiens

Nous nous sommes également posé la question de la prise en charge des patients diagnostiqués d'un DA1AT. Parmi les praticiens interrogés, 90% adressent systématiquement les patients atteints de DA1AT au pneumologue et 5.5 % les adressent seulement en cas de point d'appel pulmonaire. Par ailleurs 15% d'entre eux maintiennent un suivi habituel et 13% adressent le patient à un confrère hépatologue spécialisé. En ce qui concerne le dépistage familial il est réalisé par seulement 50% des praticiens.

En ce qui concerne les traitements, 78% considèrent la TH comme un traitement de la maladie chronique du foie associée au DA1AT et moins de 30 % des praticiens connaissent les nouveaux traitements en cours d'étude. Il faut noter que 30% des praticiens considèrent la perfusion substitutive d'AAT comme un traitement de la maladie chronique du foie bien que ça n'en soit pas un, et 15% ne connaissent aucun traitement de l'atteinte hépatique du DA1AT.

Nous avons ensuite réalisé une analyse comparative de sous-groupe en fonction de l'expérience du praticien, > 5 ans, entre 5 et 15 ans et > 15 ans (**Tableau 8**).

Il en ressort que les praticiens avec une expérience > 15 ans, considèrent plus fréquemment avoir un bon niveau de connaissance contrairement aux praticiens avec une expérience < 5 ans (32% vs 0%, $p=0.03$). Cependant, de façon intéressante, la connaissance de la prévalence de la maladie, des possibilités thérapeutiques, des facteurs influençant le taux sérique ou le

taux compatible avec l'implication d'un DA1AT dans l'atteinte hépatique n'étaient pas statistiquement différent entre les groupes (**Tableau 8**).

Les praticiens avec une expérience < 5 ans considèrent donc dans 62% leur niveau de connaissance comme faible mais dépistent systématiquement en pré-TH dans 75% des cas (vs 44% pour les praticiens avec une expérience entre 5 et 15 ans et 61% pour les praticiens avec une expérience > 15 ans). De plus ces mêmes praticiens considèrent l'imputabilité du déficit hétérozygote comme moyenne dans 62% des cas (vs 41% pour les praticiens avec une expérience entre 5 et 15 ans et 32% pour les praticiens avec une expérience > 15 ans).

Il est également intéressant de noter que les praticiens avec une expérience < 5 ans ont modifié leurs pratiques suite aux publications prouvant le rôle d'un déficit hétérozygote comme cofacteur de cirrhose plus fréquemment que les praticiens avec une expérience > 15 ans (63% vs 43%, $p=0.05$) (**Tableau 9**).

	Expérience < 5 ans N=8	Expérience entre 5 et 15 ans N=18	Expérience > 15 ans N=28	p value
Niveau de connaissance estimé				0.03
Très faible ou Faible	5 (62.0)	7 (39.0)	5 (18.0)	
Moyen	3 (38.0)	10 (56.0)	14 (50.0)	
Bon ou très bon	0 (0)	1 (5.0)	9 (32.0)	
Prévalence du DA1AT				0.23
Réponse correcte	0 (0)	5 (28.0)	9 (32.0)	
Réponse incorrecte	8 (100)	13 (72.0)	19 (68.0)	
Imputabilité d'un déficit hétérozygote comme cofacteur de maladie du foie				0.43
Très faible ou Faible	3 (38.0)	10 (59.0)	16 (57.0)	
Moyen	5 (62.0)	7 (41.0)	9 (32.0)	
Forte ou très forte	0 (0)	0 (0)	3 (11.0)	
Taux compatible avec l'implication d'un DA1AT comme maladie chronique du foie				0.29
< 0,5g/l	5 (63.0)	4 (22.0)	10 (36.0)	
< 1,1g/l	2 (25.0)	7 (39.4)	14 (50.0)	
Quel que soit le taux, y compris normal	0 (0)	1 (5.6)	1 (3.0)	
Ne sait pas	1 (12.0)	6 (33.0)	3 (11.0)	
Nombre de facteurs connus pouvant influencer le taux sérique d'AAT				0.47
Aucun	3 (38.0)	7 (39.0)	9 (32.0)	
1 ou 2	2 (25.0)	10 (56.0)	16 (57.0)	
Tous (3)	3 (38.0)	1 (5.6)	3 (11.0)	
Traitement de l'atteinte hépatique du DA1AT				0.15
Perfusion substitutive	1 (12.0)	4 (22.0)	13 (46.0)	
TH	3 (38.0)	4 (22.0)	8 (29.0)	
TH + traitements médicaux en cours d'étude	4 (50.0)	6 (33.0)	4 (14.0)	
Ne sait pas	0 (0)	4 (22.0)	3 (11.0)	

Tableau 8 : Analyse des connaissances concernant le DA1AT en fonction de l'expérience des praticiens à partir des réponses au questionnaire. Certaines réponses aux questions ont été regroupées par souci de simplification. Les variables sont exprimées en n (%). Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

	Expérience < 5 ans N=8	Expérience entre 5 et 15 ans N=18	Expérience > 15 ans N=28	p value
Dépistage du DA1AT en pré-TH				
Systematiquement	6 (75.0)	8 (44.0)	17 (61.0)	0.34
En cas de cirrhose indéterminée seulement	1 (12.0)	8 (44.0)	10 (36.0)	
Jamais	1 (12.0)	2 (11.0)	1 (3.6)	
Expérience d'une aggravation plus rapide des patients DA1AT en pré-TH				
Plutôt oui	4 (50.0)	4 (22.0)	3 (11.0)	0.12
Plutôt non	1 (12.0)	1 (5.6)	5 (18.0)	
Ne sait pas	3 (38.0)	13 (72.0)	20 (71.0)	
Modification des pratiques à la suite des publications prouvant le rôle d'un déficit hétérozygote du DA1AT comme cofacteur de cirrhose				
Oui	5 (63.0)	10 (56.0)	12 (43.0)	0.05
Non	1 (12.0)	2 (11.0)	13 (46.0)	
Pas au courant de cette information	2 (25.0)	6 (33.0)	3 (11.0)	

Tableau 9 : Analyse des pratiques concernant le DA1AT en fonction de l'expérience des praticiens à partir des réponses au questionnaire. Certaines réponses aux questions ont été regroupées par souci de simplification. Les variables sont exprimées en n (%). Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

V – DISCUSSION

Cette thèse a permis de confirmer que le DA1AT est une maladie mal connue des praticiens même en contexte de greffe hépatique et qu'il s'agit d'une maladie largement sous diagnostiquée chez les patients cirrhotiques en attente de TH.

Premièrement nous avons montré que seuls 40% des patients de la cohorte multicentrique ont été diagnostiqués en pré-TH. C'est un pourcentage très bas pour des patients qui sont théoriquement bien explorés avant la greffe hépatique. Ce résultat est concordant avec une cohorte américaine de 117 patients publiée en 2021 avec une méthodologie de recrutement similaire à la nôtre qui retrouve 30% de diagnostic pré-TH (39).

Nous avons fait le choix de recruter les patients de notre cohorte sur l'anatomopathologie des explants hépatiques dans le but d'étudier le diagnostic pré-TH des patients. En effet la présence de PAS+ a une bonne spécificité pour le diagnostic du DA1AT. Nous n'avons cependant pas de confirmation par immunohistochimie pour tous nos patients. Une étude américaine a étudié une cohorte d'explants hépatiques et montrait que 11% d'entre eux étaient PAS+. L'analyse en immunohistochimie spécifique de l'AAT réalisée *a posteriori* était positive dans 100% des cas, et l'analyse génotypique montrait que 85% des patients étaient porteurs de l'allèle Z ou S, sans qu'aucun autre phénotype n'ait été recherché, notamment l'allèle M_{Malton} ce qui peut expliquer cette dissociation (40). Cela confirme la fiabilité du PAS + comment critère diagnostique.

Il s'agit donc d'une cohorte où sont inclus des patients homozygotes (15%), des patients hétérozygotes (27%) et des patients pour lesquels nous ne disposons d'aucun diagnostic phénotypique ou génotypique (58%). Les patients homozygotes sont dans 100% des cas transplantés pour DA1AT et diagnostiqués en pré-TH. A l'inverse les patients hétérozygotes ont des profils très variés tant sur le plan du diagnostic, souvent non réalisé en pré-TH, que sur le plan phénotypique.

Il est désormais connu que le DA1AT hétérozygote est un cofacteur important de cirrhose notamment en cas de consommation excessive d'alcool ou SHM avec un très probable mécanisme synergique (7). L'étude de Cheeny publiée en 2020 montre que dans une cohorte

d'explants hépatiques de patients SHM, 42% d'entre eux étaient PAS + dont 92% sont porteurs de l'allèle Z (40). On sait également que le phénotype MZ est surreprésenté dans la population de transplantés hépatiques par rapport à la population générale. Une étude récente de la Mayo Clinic montre que 9,7% des transplantés hépatiques ont un phénotype Pi-MZ. Parmi eux 22% avaient une SHM, 20% une hépatopathie alcoolique et 23% une cirrhose cryptogénique (33).

Le déficit hétérozygote est donc le plus souvent associé à un cofacteur de cirrhose ce qui rend son diagnostic plus difficile. Dans notre cohorte, lorsqu'un cofacteur de cirrhose était diagnostiqué, le diagnostic du DA1AT baissait à 25% des cas en pré-TH.

On a montré dans notre cohorte qu'une symptomatologie pulmonaire associée est rare. Une étude publiée en 2019 par Abu Rmilah et *al.* montrait une augmentation du nombre de BPCO diagnostiquée à l'aide des EFR chez les patients cirrhotiques Pi-MZ vs Pi-MM (15.4% vs 9%, $p < 0.05$). Or il n'y avait pas d'information sur la symptomatologie de ces patients. Dans notre étude, 7% des patients avaient un syndrome obstructif mais seulement 75% des patients de notre cohorte avaient eu des EFR ce qui pourrait expliquer cette différence. L'absence de symptomatologie pulmonaire souvent attendue par les praticiens pour évoquer la maladie complique certainement son diagnostic.

Par ailleurs nous avons montré que le taux sérique d'AAT est plus élevé (et parfois normal) lors d'un déficit hétérozygote que lors d'un déficit homozygote et la PBH est parfois normale. Ce sont autant d'arguments qui montrent qu'au-delà de l'association fréquente à un cofacteur qui diminue le dépistage par les praticiens, les patients hétérozygotes sont également plus difficiles à diagnostiquer.

Notre étude souligne également la problématique concernant les patients suivis pour cirrhose sur consommation d'alcool. Seuls 12% d'entre eux ont été diagnostiqués en pré-TH et 70% n'ont pas eu de confirmation phénotypique et génotypique. Nous ne connaissons pas le pourcentage de patients ayant un DA1AT et une cirrhose sur consommation excessive d'alcool ayant été récusés de la greffe pour suspicion de consommation active devant l'aggravation de leur cirrhose. A ce titre, un dépistage systématique de la maladie pourrait éviter cette situation.

Le diagnostic post-TH était également faible et représentaient 15% des patients de notre cohorte, ce qui correspond à 25% des patients qui n'avaient pas été déjà diagnostiqués pré-TH. Une hypothèse pour expliquer ce faible pourcentage peut être que les praticiens ont considérés le PAS + comme suffisant pour poser le diagnostic. Cependant, dans de nombreux dossiers, le DA1AT n'était pas évoqué dans les consultations de suivi malgré le PAS +, ce qui n'est pas en faveur d'une prise en charge ni d'un dépistage familial. Un diagnostic post-TH peut sembler futile en raison du caractère curatif de la greffe. En réalité, il joue un rôle majeur en ce qui concerne le dépistage familial et ce, d'autant plus avec l'arrivée des nouveaux traitements.

Notre analyse n'a pas retrouvé de différence de nombre de décès en fonction du moment du diagnostic. Cependant nous n'avons pas réalisé d'analyse de survie pour confirmer ce postulat. L'étude de Shah *et al.* publié en 2021 montrait une tendance à une meilleure survie chez les patients diagnostiqués pré-TH ce qui conforte l'importance du diagnostic (39).

Un résultat important de ce travail est aussi l'aggravation plus rapide des patients atteints de DA1AT avec notamment un MELD plus élevé à l'inscription et un délai d'attente plus court sur liste. Nous n'avons pas le MELD à la TH et la durée d'attente plus courte pourrait être en lien avec le MELD plus élevé à l'inscription. Cependant, nos résultats sont concordants avec plusieurs études qui montraient que les patients cirrhotiques hétérozygotes Pi-MZ avaient des scores de MELD plus élevés et plus de complications de leur cirrhose (encéphalopathie hépatique et ascite) avec un risque de TH et de décès plus important par rapport aux patients cirrhotiques Pi-MM (21,32) mais également des délais d'attente plus courts sur liste (33),(41). Cette aggravation plus rapide s'explique sur le plan physiopathologique, l'AAT est une protéine de la phase aigüe de l'inflammation, et l'effet toxique de son accumulation peut augmenter dans des situations de stress pour l'organisme. Par ailleurs cette protéine joue un rôle immunomodulateur et sa dérégulation peut contribuer au développement d'ACLF (41).

Notre analyse est cependant critiquable, nous n'avons pas de comparaisons d'éventuels facteurs confondants concernant la gravité (la poursuite du facteur étiologique de cirrhose, l'inscription pour CHC ou cirrhose et les évènements et complications pré-TH). De plus une vraie étude cas témoins aurait permis une plus grande précision avec notamment un appariement sur le MELD à l'inscription mais n'était pas réalisable au vu des données disponibles. Une étude prospective devrait être réalisée pour confirmer cette aggravation plus

rapide. Cependant, on peut considérer notre étude comme étant en faveur d'un dépistage précoce et minutieux des patients cirrhotiques atteints de DA1AT, ainsi qu'un suivi rapproché et une inscription anticipée sur liste de TH. Notre étude suggère également qu'une évolution péjorative sur liste de TH d'un patient dont la cause de la cirrhose est censée être contrôlée (sevrage en alcool par exemple) doit faire évoquer le diagnostic.

Pour finir nous avons réalisé une enquête de pratique à propos du DA1AT. A notre connaissance, il s'agit de la première en France et les résultats sont concordants avec ceux de l'analyse de notre cohorte. Ils confirment la méconnaissance de la maladie par les praticiens et la sous-estimation de sa prévalence.

Cette enquête montre que le dépistage pré-TH est insuffisant en pratique clinique, seuls 50% des praticiens la dépistent systématiquement, bien qu'il semble exister, au regard de la littérature, une tendance au génotypage systématique en pré-TH (4). Cette enquête met également en lumière la difficulté de diagnostic de la maladie. En effet, les taux compatibles avec une atteinte hépatique sont mal connus, seuls 4% des praticiens savent qu'un taux sérique normal d'AAT n'élimine pas un DA1AT (notamment hétérozygote) et une atteinte hépatique associée. La plupart des praticiens dépistent par dosage sérique de l'AAT mais connaissent peu les facteurs qui l'influencent notamment l'inflammation (62%) et l'insuffisance hépatocellulaire (47%). Un génotypage ou phénotypage pour le dépistage est réalisé dans moins de 30% des cas, bien que l'accès à la génétique soit simple pour 60% d'entre eux. Le développement d'un seuil d'AAT sérique en pré-TH associé au MELD et à la CRP pourrait être pertinent dans ce contexte.

On a également montré que les praticiens avec une expérience plus longue avaient une mauvaise auto-évaluation de leur niveau concernant le DA1AT et considéraient le déficit hétérozygote comme peu imputable à une cirrhose. De plus, ces mêmes praticiens dépistaient moins systématiquement en pré-TH par rapport aux praticiens plus jeunes. Ces derniers ont sans doute été plus sensibilisés à cette pathologie, ce qui nous conforte dans l'idée qu'avoir une meilleure connaissance de la maladie appelle à un meilleur dépistage.

Par ailleurs, le dépistage post-TH en cas de PAS+ sur l'explant était faible (42%) et le dépistage familial en cas de DA1AT confirmé était de 50%. Ces résultats prouvent qu'au-delà d'une difficulté diagnostique de la maladie il existe un réel désintéressement. La sous-estimation de

la prévalence de la maladie (22% des praticiens la connaissent) ainsi que la méconnaissance des traitements curatifs de l'atteinte hépatique autre que la TH pourrait en être l'explication.

Il est important que les connaissances des praticiens s'améliorent concernant le DA1AT. En effet un dépistage pré-TH de la maladie pourrait permettre : 1/ un meilleur contrôle des cofacteurs de cirrhose et d'emphysème (il y a moins de consommation de tabac et d'alcool dans le groupe des patients de notre cohorte diagnostiqués en pré-TH), 2/ une inscription plus précoce sur liste de greffe ainsi qu'une meilleure surveillance, 3/ moins de stigmatisation, 4/ un dépistage de l'atteinte pulmonaire ainsi que de l'entourage du cas index. De surcroit, le développement actif de traitement curatif de l'atteinte hépatique autre que la transplantation hépatique pourrait changer radicalement la prise en charge de ces patients.

VI – CONCLUSION

Le déficit en alpha 1 antitrypsine est une des maladies génétiques les plus fréquentes en Europe. Son impact sur le plan hépatique est important tant à l'état homozygote qu'à l'état hétérozygote où elle représente un cofacteur majeur de cirrhose, notamment en association avec une consommation excessive d'alcool ou une SHM.

Cette étude de cohorte rétrospective multicentrique a montré que malgré l'impact de cette maladie, il s'agit d'une pathologie sous diagnostiquée y compris en pré-TH ou seulement 40% des patients atteints sont diagnostiqués. Nous avons également montré que ces patients ont tendance à s'aggraver plus vite en pré-TH. Par ailleurs notre enquête nationale des pratiques a montré que les praticiens connaissent mal cette pathologie et que sa prise en charge était sous optimale.

Un diagnostic plus précoce et plus large permettrait une meilleure prise en charge de ces patients avec une meilleure gestion des cofacteurs d'agression hépatique, une surveillance plus accrue et une inscription sur liste plus précoce. Cela permettrait également un meilleur dépistage pulmonaire et familial. Le développement actuel de traitements curatifs de l'atteinte hépatique autre que la transplantation hépatique qui pourraient changer radicalement la prise en charge des patients est un argument fort devant encourager un meilleur dépistage du DA1AT.

Un meilleur dépistage passe probablement par une meilleure connaissance de la pathologie pour connaître sa physiopathologie et son impact sur le foie, mais également sur une meilleure connaissance des moyens de dépistage. Nous avons pour objectif la création d'une cohorte prospective qui nous permettra de connaître plus précisément les caractéristiques de ces patients et leur évolution, mais également de créer un outil diagnostique plus facile d'accès et adapté aux patients cirrhotiques sévères.

BIBLIOGRAPHIE

1. Laurell CB, Eriksson S. The Electrophoretic α_1 -Globulin Pattern of Serum in α_1 -Antitrypsin Deficiency. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 7 mars 2013;10(sup1):3-8.
2. Sharp HL. Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. *J Lab Clin Med*. juin 1969;934-9.
3. Blanco I, Bueno P, Diego I, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Esquinas C, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 13 févr 2017;12:561-9.
4. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 8 avr 2020 [cité 18 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1910234>
5. Evain M. Déficit en alpha-1 antitrypsine : que doit savoir l'hépatogastroentérologue ? *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue*. 2021;
6. Lomas DA, Carrell RW. The mechanism of Z α_1 -antitrypsin accumulation in the liver. 1992;3.
7. Strnad P, Buch S, Hamesch K, Fischer J, Rosendahl J, Schmelz R, et al. Heterozygous carriage of the alpha1-antitrypsin Pi*Z variant increases the risk to develop liver cirrhosis. *Gut*. 1 juin 2019;68(6):1099-107.
8. Mornex JF, Balduyck M, Bouchecareilh M, Cuvelier A, Epaud R, Kerjouan M, et al. Atteinte pulmonaire du déficit en alpha-1 antitrypsine. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge. *Revue des Maladies Respiratoires*. sept 2022;39(7):633-56.
9. Sveger T. Liver Disease in Alpha1-Antitrypsin Deficiency Detected by Screening of 200,000 Infants. *New England Journal of Medicine*. 10 juin 1976;294(24):1316-21.
10. Fromme M, Schneider CV, Pereira V, Hamesch K, Pons M, Reichert MC, et al. Hepatobiliary phenotypes of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Gut*. févr 2022;71(2):415-23.
11. Clark VC, Marek G, Liu C, Collinsworth A, Shuster J, Kurtz T, et al. Clinical and histologic features of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency in a non-cirrhotic cohort. *J Hepatol*. déc 2018;69(6):1357-64.
12. Franciosi AN, Ralph J, O'Farrell NJ, Buckley C, Gulmann C, O'Kane M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated panniculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. janv 2021;S0190962221002322.

13. Stoller JK, Aboussouan LS. α 1-antitrypsin deficiency. *The Lancet*. 25 juin 2005;365(9478):2225-36.
14. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 3(3):668-82.
15. Benhamou JP. Déficit en alpha 1 antitrypsine et maladies apparentées. In: *Hépatologie clinique*. 2002.
16. Schneider CV, Hamesch K, Gross A, Mandorfer M, Moeller LS, Pereira V, et al. Liver Phenotypes of European Adults Heterozygous or Homozygous for Pi*Z Variant of AAT (Pi*MZ vs Pi*ZZ genotype) and Noncarriers. *Gastroenterology*. août 2020;159(2):534-548.e11.
17. Association Française pour l'Étude du Foie. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie; 2020 [Available from: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VER SION-FINALE-RECO-2020.pdf>].
18. Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, Moeller LS, Pons M, Dolman GE, et al. Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi*ZZ Mutation. *Gastroenterology*. 1 sept 2019;157(3):705-719.e18.
19. Laffranchi M, Berardelli R, Ronzoni R, Lomas DA, Fra A. Heteropolymerization of α -1-antitrypsin mutants in cell models mimicking heterozygosity. *Human Molecular Genetics*. 15 mai 2018;27(10):1785-93.
20. Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Corvol H. SERPINA1 Z allele is associated with cystic fibrosis liver disease. *Genetics in Medicine*. sept 2019;21(9):2151-5.
21. Schaefer B. Heterozygosity for the alpha-1-antitrypsin Z allele in cirrhosis is associated with more advanced disease.pdf. *Liver Transplantation*. mars 2018;
22. Kümpers J, Fromme M, Schneider CV, Trautwein C, Denk H, Hamesch K, et al. Assessment of liver phenotype in adults with severe alpha-1 antitrypsin deficiency (Pi*ZZ genotype). *Journal of Hepatology*. déc 2019;71(6):1272-4.
23. Fromme M, Schneider CV, Trautwein C, Brunetti-Pierri N, Strnad P. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-surfacing adult liver disorder. *Journal of Hepatology*. avr 2022;76(4):946-58.
24. Hamesch K, Strnad P. Non-Invasive Assessment and Management of Liver Involvement in Adults With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. 2020;7(3):12.
25. Connolly B, Isaacs C, Cheng L, Asrani KH, Subramanian RR. SERPINA1 mRNA as a Treatment for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *J Nucleic Acids*. 2018;2018:8247935.

26. Turner AM, Stolk J, Bals R, Lickliter JD, Hamilton J, Christianson DR, et al. Hepatic-targeted RNA interference provides robust and persistent knockdown of alpha-1 antitrypsin levels in ZZ patients. *J Hepatol.* août 2018;69(2):378-84.
27. Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, Griffiths W, Trautwein C, Loomba R, et al. Fazirsiran for Liver Disease Associated with Alpha₁-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med.* 25 juin 2022;NEJMoa2205416.
28. Ordóñez A, Pérez J, Tan L, Dickens JA, Motamedi-Shad N, Irving JA, et al. A single-chain variable fragment intrabody prevents intracellular polymerization of Z α 1-antitrypsin while allowing its antiprotease activity. *FASEB J.* juin 2015;29(6):2667-78.
29. Mallya M, Phillips RL, Saldanha SA, Gooptu B, Leigh Brown SC, Termine DJ, et al. Small molecules block the polymerisation of Z α 1-antitrypsin and increase the clearance of intracellular aggregates. *J Med Chem.* 1 nov 2007;50(22):5357-63.
30. Pastore N, Ballabio A, Brunetti-Pierri N. Autophagy master regulator TFEB induces clearance of toxic SERPINA1/ α -1-antitrypsin polymers. *Autophagy.* juill 2013;9(7):1094-6.
31. Hidvegi T, Ewing M, Hale P, Dippold C, Beckett C, Kemp C, et al. An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis. *Science.* 9 juill 2010;329(5988):229-32.
32. Chen VL, Burkholder DA, Moran IJ, DiBattista JV, Miller MJ, Chen Y, et al. Hepatic decompensation is accelerated in patients with cirrhosis and alpha-1 antitrypsin Pi**MZ* genotype. *JHEP Reports.* juin 2022;4(6):100483.
33. Abu Rmilah A, Fencel R, Watt K, Krowka M, Wiesner R, Murray D, et al. Association of α 1 Antitrypsin Phenotype and Development of Advanced Liver Disease and Pulmonary Complications Before and After Liver Transplantation. *Transplantation.* juill 2021;105(7):1576-84.
34. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of Hepatology.* sept 2012;57(3):675-88.
35. Kemmer N, Kaiser T, Zacharias V, Neff GW. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency: Outcomes After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings.* juin 2008;40(5):1492-4.
36. Carey EJ, Iyer VN, Nelson DR, Nguyen JH, Krowka MJ. Outcomes for recipients of liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency-related cirrhosis: LT for AAT Deficiency-Related Cirrhosis. *Liver Transpl.* déc 2013;19(12):1370-6.
37. Guillaud O, Jacquemin E, Couchonnal E, Vanlemmens C, Francoz C, Chouik Y, et al. Long term results of liver transplantation for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Dig Liver Dis.* 30 oct 2020;
38. Story DA. Survey Research. *Anesthesiology.* 2019;

39. Shah RS, Alsuleiman B, Bena J, Stoller JK, Wakim-Fleming J. Alpha-1 antitrypsin deficiency is under-recognized in individuals with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 30 nov 2020;
40. Cheeney G, Pac LJ, Gopal P, Landis CS, Konnick EQ, Swanson PE, et al. Increased Frequency of Heterozygous Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Liver Explants From Nonalcoholic Steatohepatitis Patients. *Liver Transpl.* janv 2020;26(1):17-24.
41. Meister F, Lurje G, Neumann UP, Trautwein C, Strnad P. Heterozygosity for the Alpha-1-Antitrypsin Z Allele in Cirrhosis Is Associated With More Advanced Disease. *Liver Transpl.* févr 2019;25(2):342-3.

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison du phénotype hépatique des patients Pi-ZZ, Pi-MZ et Pi-SZ par rapport à des patients sains.

Tableau 2 : Caractéristiques pré-TH des 58 patients en fonction de leur statut hétérozygote (PI-SZ, PI-MZ, PI-M_{Malton}) ou homozygote (PI-ZZ).

Tableau 3 : Caractéristiques post-TH des 58 patients en fonction de leur statut hétérozygote (PI-SZ, PI-MZ, PI-M_{Malton}) ou homozygote (PI-ZZ).

Tableau 4 : Caractéristiques des 58 patients en fonction du moment de leur diagnostic de la maladie : pré-TH, post-TH ou non diagnostiqué.

Tableau 5 : Symptomatologie pulmonaire et atteinte rares du déficit en alpha 1 antitrypsine des 58 patients analysés.

Tableau 6 : Caractéristiques pré-transplantation hépatique des 58 patients analysés.

Tableau 7 : Comparaison de l'évolution pré-TH des 58 patients atteints de DA1AT par rapport au groupe contrôle.

Tableau 8 : Analyse des connaissances concernant le DA1AT en fonction de l'expérience des praticiens à partir des réponses au questionnaire.

Tableau 9 : Analyse des pratiques concernant le DA1AT en fonction de l'expérience des praticiens à partir des réponses au questionnaire.

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Physiopathologie du déficit en alpha 1 antitrypsine.

Figure 2 : Quand penser à dépister un déficit en alpha 1 antitrypsine ?

Figure 3 : Diagnostic du déficit en alpha 1 antitrypsine.

Figure 4 : Prévalence, surrisque de fibrose ou cirrhose et % du total de transplantation hépatique en fonction du phénotype de déficit en alpha 1 antitrypsine.

Figure 5 : Répartition en région des répondants au questionnaire.

Figure 6 : Connaissance du DA1AT selon 54 praticiens.

Figure 7 : Evolution pré-TH des patients atteints de DA1AT selon 54 praticiens.

Figure 8 : Dépistage du DA1AT selon 54 praticiens.

Figure 9 : Dépistage du DA1AT post-TH selon 54 praticiens

ANNEXES

Annexe 1 : Centres participants et référents dans chaque centre (ordre en fonction du nombre d'inclusion).

- Hôpital Paul Brousse (Villejuif) – Dr Audrey Coilly
- CHUM (Montréal) – Dr Isaac Ruiz
- CHU de Lille – Dr Guillaume Lassailly
- Hôpital de la Croix Rousse (Lyon) – Dr Teresa Antonini
- Hôpital Beaujon (Clichy) – Dr Olivier Roux
- Hopital de la Pitie Salpêtrière (Paris) – Dr Alessandra Mazzola
- CHU de Rennes – Dr Pauline Housel-Debry
- CHU de Nice – Dr Rodolphe Anty
- CHU de Tours – Dr Laure Elkrief

Je remercie l'ensemble des médecins référents de chaque centre pour leur investissement dans ce projet, ainsi que les services d'anatomopathologie et notamment le Dr Mylène Sebagh à l'hôpital Paul Brousse.

Je remercie Ilias Kounis pour son aide pour les statistiques.

Annexe 2 : Données recueillies pour les patients de la cohorte multicentrique.

<u>Caractéristiques du patient</u>	Dyspnée
Nom	Emphysème sur TDM
Sexe	EFR
Date de naissance	Perfusion d'A1AT
Centre de prise en charge	Oxygénothérapie
Antécédent familial pulmonaire	Transplantation pulmonaire
Tabagisme (et nombre de PA)	Panniculite
Antécédent de cancer ou cancer actif (+ le type de cancer)	Anevrysme intra cérébral
Maladie cardiaque	Vascularite
Date	Glomérulopathie
Date de diagnostic de la cirrhose	Dosage sérique pré transplantation
MELD au diagnostic	Phénotypage
VHC	Génotypage
VHB	PBH pré-TH (et présence de PAS +)
VIH	<u>Transplantation hépatique</u>
IMC	Date d'inscription sur liste
Diabète de type 2	MELD à l'inscription
SAOS	CHILD à l'inscription
HTA	Problème respiratoire pré-TH (lequel ?)
Alcool (et nombre de g/j pendant combien d'années)	Infection respiratoire pré-TH
Ferritine	Oxygénothérapie pré-TH
CST	Réanimation le mois précédant la TH
Cholangite sclérosante primitive	ACLF le mois précédant la TH
Cirrhose biliaire primitive	EH le mois précédant la TH
Hépatite auto-immune	DOA le mois précédant la TH
Maladie de Wilson	Sepsis le mois précédant la TH
Maladie vasculaire du foie	Date de la TH
Toxique	MELD à la TH
Varices œsophagiennes – RVO - TIPS	CHILD à la TH
Décompensation oedemato-ascitique - ISLA	Indication de la TH (cirrhose ou CHC)
Ascite réfractaire	Etiologie de la cirrhose
Thrombose porte	Hospitalisation au moment de l'appel pour TH
<u>Déficit en alpha 1 antitrypsine</u>	<u>Post-TH</u>
Diagnostic prouvé/suspecté pré ou post-TH	Insuffisance rénale aigue
Toux	Réanimation > 10 jours ou retour en ré

Nombre de jours en réanimation	Décès
Nombre de jours d'IOT post réanimation	PAS + sur foie natif
Infection pulmonaire post TH	SHM sur foie natif
Rejet	Dosage sérique de l'A1AT post-TH
Replantation hépatique	

Annexe 3 : Questionnaire envoyé aux praticiens

[https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdtu_I1soGL2-vmBIKQLisu-
iuLIXJFfWLcLDwfvdQp2ajH1w/viewform?usp=sf_link](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdtu_I1soGL2-vmBIKQLisu-
iuLIXJFfWLcLDwfvdQp2ajH1w/viewform?usp=sf_link)

Quelle est votre spécialité?

- Hépto-gastro-entérologue
- Chirurgien
- Anesthésiste-réanimateur
- Autre

Vous exercez en

- CHG
- CHU
- Autre

Dans quelle région exercez vous?

Votre réponse _____

Combien d'années d'expérience avez-vous en hépatologie ?

- < 5 ans
- 5-15 ans
- > 15 ans

Combien de **patients transplantés hépatiques** suivez vous par an?

- <10
- 10-50
- >50
- Je ne sais pas

Selon vous, quel est votre niveau de connaissance concernant le déficit en alpha 1 anti trypsine (DA1AT) ?

- Très faible
- Faible
- Moyen
- Bon
- Très bon
- Je ne sais pas

La prévalence du DA1AT en France (homozygote ou hétérozygote) est de :

- Environ 1/100
- Environ 1/1000
- Environ 1/10 000
- Environ 1/100 000
- Je ne sais pas

Selon vous quel pourcentage de **VOS patients transplantés** ont un DA1AT ?

- 0%
- <2%
- 2-5%
- 5-10%
- 10-20%
- Plus de 20%

Vous considérez le DA1AT comme une maladie (*plusieurs réponses possibles*)

- bien connue et prise en charge par les pédiatres
- bien connue et prise en charge par les pneumologues
- bien connue et prise en charge par les hépatologues
- Peu connue de tous
- Je ne sais pas

Quelle est selon vous l'imputabilité d'un déficit **homozygote** en A1AT comme facteur de maladie chronique du foie ?

- Très forte
- Forte
- Moyenne
- Faible
- Très faible
- Nulle
- Je ne sais pas

Quelle est selon vous l'imputabilité d'un déficit **hétérozygote** en A1AT comme facteur de maladie chronique du foie?

- Très forte
- Forte
- Moyenne
- Faible
- Très faible
- Nulle
- Je ne sais pas

En contexte pré greffe, avez vous l'expérience d'une aggravation plus rapide des patients atteints de DA1AT par rapport aux patients non atteints?

- Plutôt pas
- Plutôt oui
- Je ne sais pas
- Je n'en ai pas l'expérience

Dans quel contexte réalisez vous un dépistage du DA1AT **en pré greffe** ?

- Systématiquement
- En cas de cirrhose de cause indéterminée
- Rarement
- Jamais
- Aucune de ces propositions

Dans ce cas, quel moyen de dépistage utilisez vous? (*plusieurs réponses possibles*)

- Dosage sérique de l'alpha 1 anti-trypsine
- Phénotypage
- Génotypage
- Ponction biopsie hépatique à la recherche de PAS +
- Autre

Selon vous quel taux sérique d'A1AT est compatible avec l'implication d'un DA1AT comme maladie chronique du foie? (*plusieurs réponses possibles*)

- < 0,5g/l
- Entre 0,5 et 1,1g/dl
- > 1,1g/l
- Je ne sais pas

Le taux sérique d'A1AT peut être influencé par : (*plusieurs réponses possibles*)

- L'insuffisance hépato-cellulaire
- Une infection/inflammation
- La grossesse
- Je ne connais pas les facteurs influençant le taux sérique d'alpha 1 antitrypsine
- Je connais ces facteurs mais je ne sais pas bien comment les interpreter

Avez vous un réseau d'accès à la recherche génétique du déficit en alpha 1 anti trypsine ?

- Oui et c'est simple dans mon GH
- Oui mais c'est compliqué dans mon GH
- Non je n'en ai pas
- Non je fais toutes ces recherches dans les laboratoires privées de ville
- Autre

Plusieurs études récentes ont prouvé l'impact du déficit hétérozygote en A1AT comme cofacteur de cirrhose en cas de NASH ou de consommation excessive d'alcool associé. Cela a t'il changé votre pratique?

- Oui tout a fait
- Oui partiellement
- Non pas du tout
- Je n'ai pas eu connaissance de cette information
- Je ne sais pas

En cas de PAS + sur un foie explanté, réalisez vous un dépistage du DA1AT en post greffe ?

- Toujours
- Parfois
- Jamais
- Je ne suis pas confronté à cette situation

En cas de diagnostic confirmé de DA1AT chez un de vos patient, que proposez vous (*plusieurs réponses possibles*)

- J'adresse systématiquement au pneumologue
- J'adresse au pneumologue seulement en cas de point d'appel respiratoire
- Je réalise systématiquement un dépistage familial
- J'adresse à un confrère hépatologue spécialisé
- Je poursuis un suivi habituel
- Aucune de ces propositions

Selon vous quelles sont les **possibilités thérapeutiques (*existantes ou en cours d'étude*) pour la maladie chronique du foie** en cas de DA1AT ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Perfusion susbtitutive d'A1AT
- siARN pour réduire la production de la protéine
- Petites molécules ou anticorps intracellulaires permettant de limiter la polymérisation de la protéine
- Médicaments stimulant l'autophagie
- Transplantation hépatique
- Aucune
- Je ne sais pas

Avez vous des remarques supplémentaires ou des questions?

Votre réponse

Le déficit en alpha 1 antitrypsine est sous diagnostiqué chez les patients cirrhotiques transplantés hépatiques : étude multicentrique rétrospective

Introduction : Le déficit en alpha 1 antitrypsine (DA1AT) est une des maladies génétiques les plus fréquentes en Europe. Elle cause principalement un emphysème pulmonaire. Bien qu'elle soit aussi responsable d'une fibrose hépatique, le diagnostic n'est pas toujours posé, y compris chez les patients les plus graves, candidats à la transplantation hépatique. L'objectif de ce travail était de connaître à quelle fréquence le diagnostic était posé avant transplantation chez des patients transplantés et atteints de DA1AT, mais aussi leurs caractéristiques cliniques ainsi que leur évolution sur liste de transplantation. Par ailleurs nous avons comme objectif secondaire d'appréhender le niveau de connaissance sur le DA1AT et les pratiques des médecins spécialisés en transplantation hépatique en France.

Méthodologie : Nous avons créé une cohorte rétrospective multicentrique entre mai 2019 et juin 2021 dans 9 centres français et canadien en incluant tous les patients transplantés hépatiques chez lesquels il y avait du PAS + en faveur d'un DA1AT sur l'explant. Les caractéristiques cliniques, biologiques et de greffe ont été recueillies. Un groupe contrôle pour étudier l'évolution sur liste a été sélectionné à partir d'une cohorte monocentrique déjà existante de patients transplantés hépatiques toutes causes confondues. Par ailleurs un questionnaire comprenant 22 questions a été créé et envoyé à 99 praticiens spécialisés en transplantation hépatique en France.

Résultats : Nous avons inclus 58 patients transplantés hépatiques atteints de DA1AT entre 1996 et 2020. Le diagnostic de DA1AT avait été fait en pré-transplantation hépatique (TH) dans seulement 40% des cas, en post-TH dans 15% des cas et pour 45% des patients, le diagnostic n'a jamais été confirmé. Moins de 25% des patients avaient une symptomatologie pulmonaire non spécifique associée à l'atteinte hépatique, 8% avaient un emphysème pulmonaire et 7% un syndrome obstructif. La comparaison avec le groupe contrôle a permis de montrer que les patients atteints de DA1AT avaient un score de MELD plus élevé lors de l'inscription sur liste de greffe (21,9 vs 14,2, $p < 0,001$) et une durée d'attente sur liste de TH plus courte (4,7 mois vs 8,3 mois, $p < 0,001$). Par ailleurs les résultats de l'enquête de pratiques nationales montrent une mauvaise connaissance du DA1AT. 81 % des praticiens estiment leur niveau de connaissance comme très faible, faible ou moyen et seuls 22 % ont répondu correctement à la question de la prévalence de la maladie. 57% des praticiens réalisent systématiquement un dépistage en pré-TH et seulement 50% des praticiens réalisent un dépistage familial en cas de diagnostic confirmé de DA1AT.

Conclusion : Le DA1AT est une pathologie sous diagnostiquée y compris en contexte de pré transplantation hépatique et est mal connue par les praticiens en France. Un meilleur dépistage permettrait une meilleure prise en charge des patients et de leur famille surtout dans le contexte actuel de développement de traitements potentiellement curatifs de l'atteinte hépatique.

Discipline administrative : Médecine spécialisée, Hépato-gastroentérologie

Mots clés : Déficit en alpha 1 antitrypsine, dépistage, cirrhose, transplantation hépatique, évaluation des pratiques

**Université de Paris
UFR de Médecine de Paris Centre
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**