



# Le déficit en alpha-1 antitrypsine

---

## Les manifestations hépatiques en pédiatrie et ....à l'âge adulte

Alain LACHAUX

Service d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques

Hôpital Femme Mère Enfant, CHU de Lyon



*Hôpitaux de Lyon*



## **Introduction**

---

### **Histoire naturelle chez l'enfant ZZ**

**Les familles avec Jumeaux**

### **Histoire naturelle de la Mie hépatique chez l'adulte ZZ**

**Hépatologue**

**Pneumologue**

### **Les enfants et adultes hétérozygotes pour Z**

**Surreprésentation dans les hépatopathies chroniques**

**Sujet MM et MZ Malton**

**Notion d'hétérogénéité fonctionnelle de l'A1AT**

### **Perspectives en recherche**

**Défi alpha : 2008**

**POLYGEN Défi Alpha : PHRC 2010**

## **Conclusions**

# Alpha-1 antitrypsine : pathogénie



## Foie et poumon

- = 2 mécanismes différents
- = 2 maladies différentes

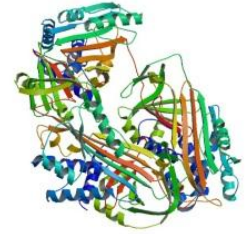
A1 AT (Protéine) : **1) Synthèse hépatocyttaire** >> monocyte et macrophage

**2) Fonction pulmonaire** : inhibition des protéases tissulaires  
(élastase libérée par PNN au **niveau du poumon** )

Pathogénie : **1) Atteinte hépatique : Accumulation A1 AT (R Endo)**

**2) Atteinte pulmonaire : déficit en Elastase**  
(lésions pulmonaires/ fibres élastiques)

# Les différents variant de l'A1 AT

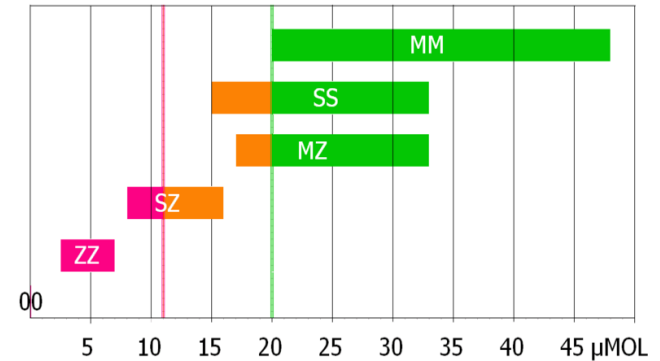


## Migration électrophorétique

Forme habituelle : MM

Polymorphismes : M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, X, P...

(absence de modification des tx sériques et de l'activité enzymatique )



## Autres variant

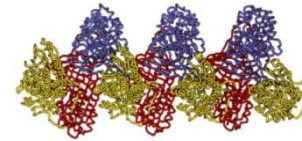
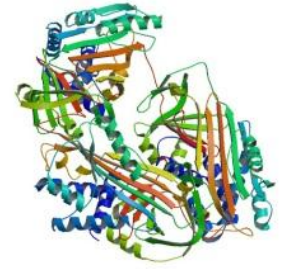
Z : mutation (Glu 342 Lys)

S : mutation (Glu 264 Lys)

Null (délétion)

Activité de A1AT: non faite en routine...mais hétérogénéité (homo ou hétérozygotes)

# Maladie hépatique



Accumulation de l'A1 AT  
dans le Reticulum endoplasmique  
**Globule PAS + ,**  
**Hépatocytes périportaux**

Lésions associées

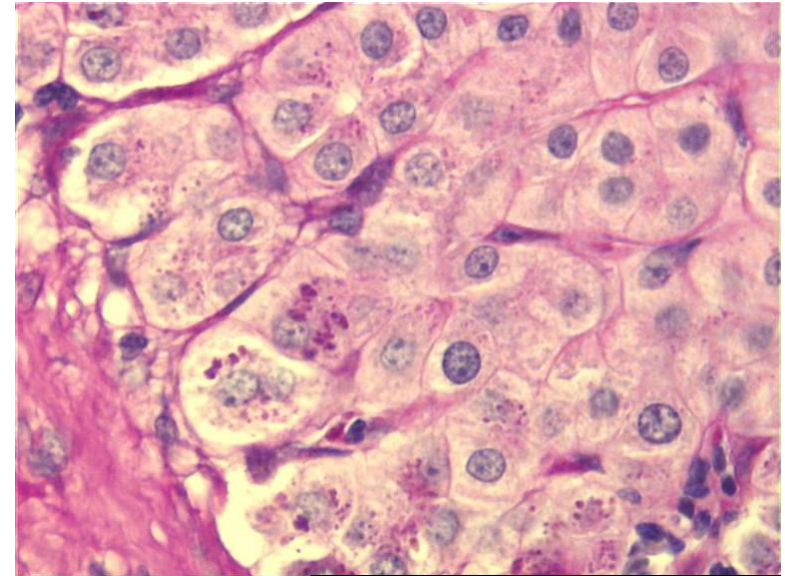
**Fibrose ++**

Signes d'obstacle :

*thrombi biliaires*

*prolifération néocanalaire*

Paucité des voies biliaires....



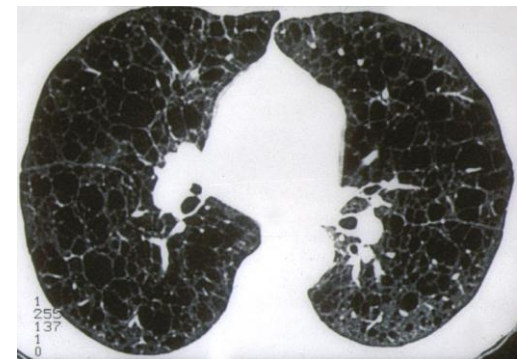
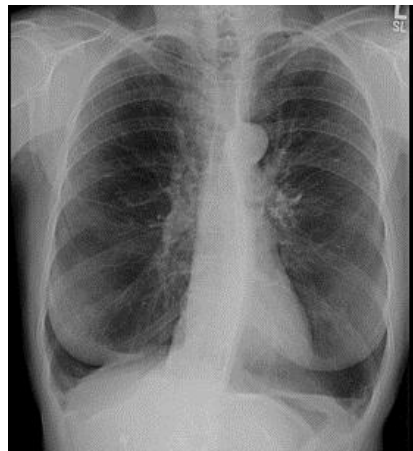
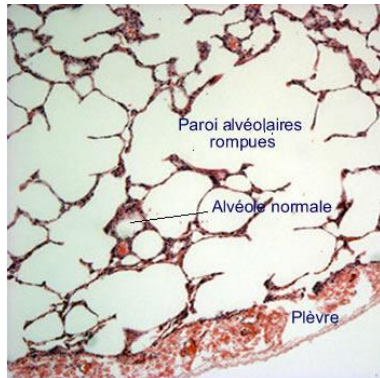
**Foie : microscopie optique**

# Maladie pulmonaire

Déficit en A1AT :

- 1) Absence d'activité anti élastasique au niveau pulmonaire
- 2) Activité anormale de la protéine circulant sous forme polymérisée

Résultat : Emphysème précoce





## Introduction

---

### **Histoire naturelle chez l'enfant ZZ**

**Les familles avec Jumeaux**

### **Histoire naturelle de la Mie hépatique chez l'adulte ZZ**

**Hépatologue**

**Pneumologue**

### **Les enfants et adultes hétérozygotes pour Z**

**Surreprésentation dans les hépatopathies chroniques**

**Sujet MM et MZ Malton**

**Notion d'hétérogénéité fonctionnelle de l'A1AT**

### **Perspectives en recherche**

**Défi alpha : 2008**

**POLYGEN Défi Alpha : PHRC 2010**

## Conclusions



# Circonstances du diagnostic en pédiatrie

---

## Cholestases néonatales :

Complète (Dg  $\neq$  AVBEH ) ou Incomplète

Evolution : régression de la cholestase en 3 à 6 mois  
persistance d'anomalies biologiques prolongées  
possibilité d'évolution vers la cirrhose avec HTP

## Anomalies du bilan hépatique notées dans l'enfance :

↑ ALAT et ou GGT

et cirrhose peu ou non symptomatique :

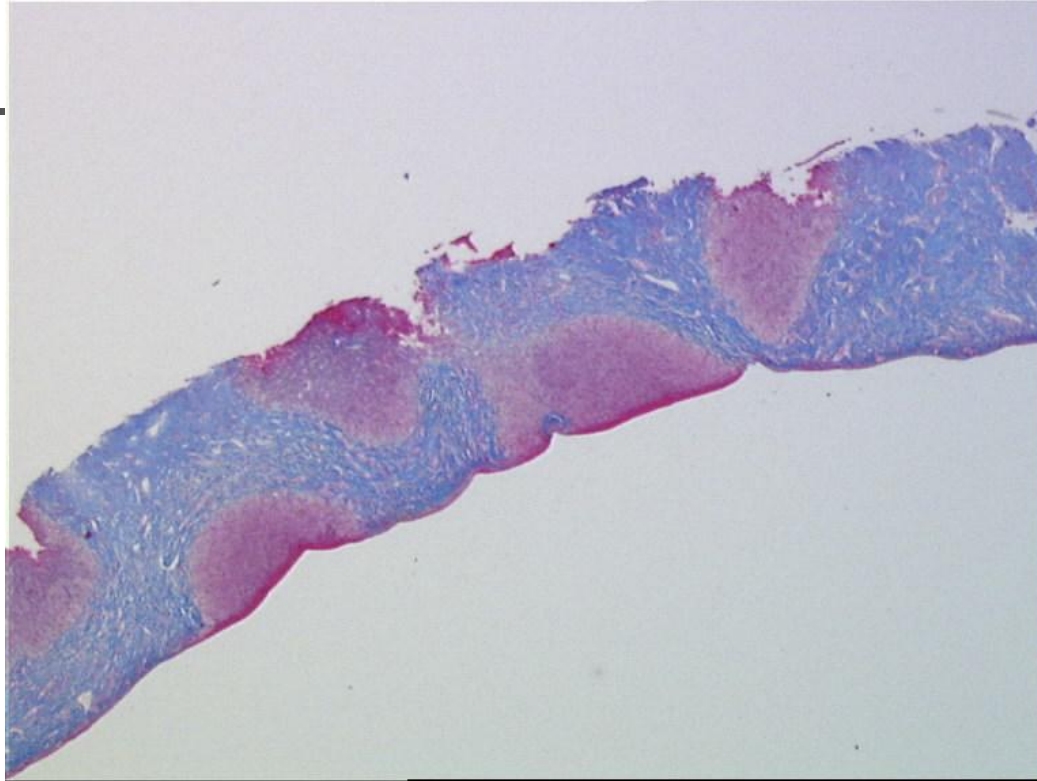
Asthénie .....Splénomégalie ou HM

Bio : anomalie du bilan hépatique ou hypersplénisme

Complication de l'HTP : H digestives....







M Pierre, 6 ans. Cirrhose micronodulaire.

Coloration : chromotrope 2R (GX15,5)



# Prévalence des allèles pathologiques

---

## Homozygote ZZ

. Suède : 1/ 1500

(Sveger T, N Engl J Med, 1976)

. Angleterre : 1/ 3400

(Psacharopoulos, Arch. Dis Child, 1983)

. **France** : **1/ 10 000**

(Sesbour R, Hum Hered, 1991)

**Maladie rare : incidence < 1: 2000 ([www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr))**



# 1) Sveger : La maladie hépatique évolue pendant l'enfance et l'adolescence sans atteinte pulmonaire

---

Travaux de Sveger , Étude suédoise

Calcul de l'incidence

Dépistage systématique 1972 – 1974 : 200 000 nouveaux nés

|          |     |        |
|----------|-----|--------|
| Pi ZZ :  | 127 | 1/1500 |
| Pi SZ :  | 54  |        |
| Pi S - : | 2   |        |
| Pi Z - : | 1   |        |

Suivi prospectif de sur 6 mois puis 12 ans , puis 18 ans

**The Natural History of Liver Disease in  $\alpha_1$ -Antitrypsin Deficient Children**

T. SVEGER

Table 1. *The total material of infants with  $\alpha_1$ ATD. Infants who have died*

*Infants with  $\alpha_1$ ATD*

|      |     |      |   |
|------|-----|------|---|
| PiZ  | 127 | PiZ- | 2 |
| PiSZ | 54  | PiS- | 1 |
| PiFZ | 1   |      |   |

*Infants who have died*

|   |      |                                  |
|---|------|----------------------------------|
| 2 | PiZ  | Liver cirrhosis                  |
| 1 | PiZ  | Aplastic anemia, liver cirrhosis |
| 1 | PiZ  | Accident                         |
| 1 | PiZ  | Anaphylactic shock               |
| 1 | PiSZ | Sudden infant death syndrome     |

# The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency

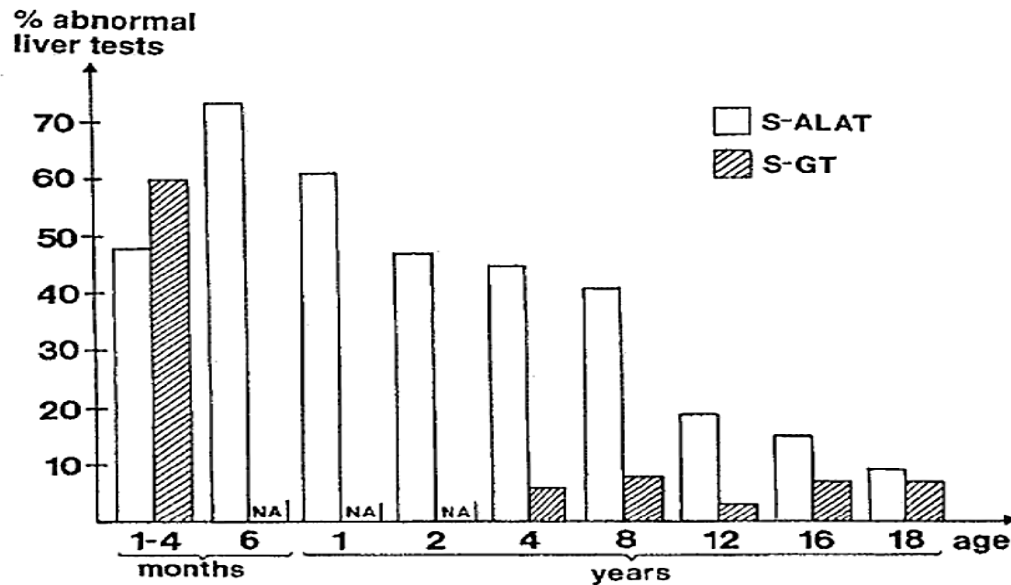
Cohorte initiale : n = 178 Pi ZZ (127) et Pi SZ (54)

16 et 18 ans de recul : examen de 121/178

Hépatomégalie : 0 à 16 et 18 ans (et la rate ?)

Phénotype et ↑ ALAT et/ou GGT : 17 % Pi ZZ ( N= 82)

18 % Pi SZ ( N= 40)



## Variable Degree of Liver Involvement in Siblings With PiZZ Alpha-1-Antitrypsin Deficiency-related Liver Disease

†R. Hinds, \*A. Hadchouel, †N.P. Shanmugham, \*A. Al-Hussaini, ‡S. Chambers,  
\*†P. Cheeseman, \*†G. Mieli-Vergani, and \*†N. Hadžić

Population: 1978-2002, 279 enfants (206 familles) avec maladie hépatique  
29 familles, 2ème enfant malade (aucune 3 ou +)  
58 déficit Pi ZZ (32/58 garçons), suivi de 80 mois (30-340)  
Sévérité de l'hépatopathie : A, B, C D

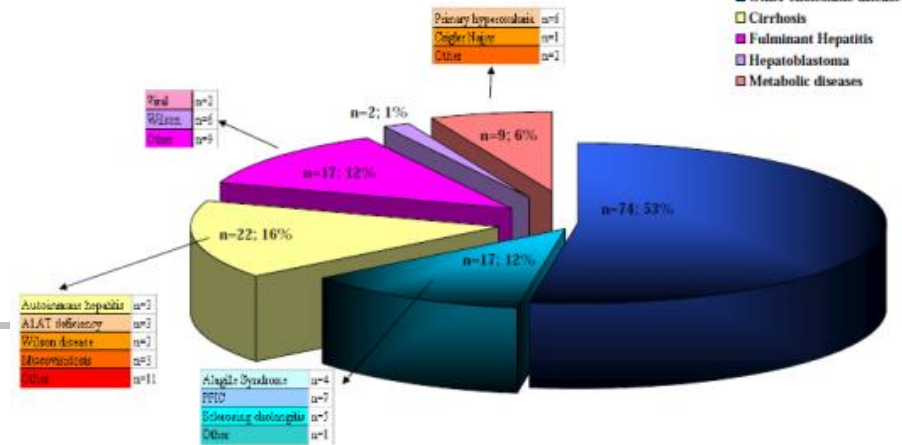
**TABLE 1.** *Severity of liver disease among PiZZ sibs from 29 families*

| Proband (n) | Concordant sibs (n) | Disconcordant sibs (n) |
|-------------|---------------------|------------------------|
| A (5)       | 2                   | 3 (B)                  |
| B (8)       | 3                   | 2 (A); 2 (C); 1 (D)    |
| C (4)       | 1                   | 2 (B); 1 (A)           |
| D (4)       | 0                   | 2 (A); 1 (C); 1 (B)    |
| TOTAL: 8    | TOTAL: 6            | TOTAL: 15*             |

\*Eight PiZZ sibs had no evidence of liver disease.

(A), indicates no clinical liver disease after neonatal biochemical dysfunction; (B), mild ongoing liver dysfunction; (C), moderate chronic liver disease; (D), end stage liver disease/liver transplantation.

# Evolution < 18 ans



L'atteinte hépatique évolue a bas bruit et passe souvent inaperçue

Compatible avec une vie normale pendant des années

Pbs : Hypertension portale et ses Kp  
Hépatokc

L'ictère est tardif et signe de gravité.

Maladie génétique la plus fréquente menant à la transplantation chez l'enfant

Représente : 5 à 10 % des indications de TH

*European Liver Transplantation Registry 2008*

*Sharp HL, Hepatology 1995*





## Introduction

---

**Histoire naturelle chez l'enfant ZZ**  
**Les familles avec Jumeaux**

**Histoire naturelle de la Mie hépatique chez l'adulte ZZ**

**Hépatologue**  
**Pneumologue**

**Les enfants et adultes hétérozygotes pour Z**  
**Surreprésentation dans les hépatopathies chroniques**  
**Sujet MM et MZ Malton**  
**Notion d'hétérogénéité fonctionnelle de l'A1AT**

**Perspectives en recherche**  
**Défi alpha : 2008**  
**POLYGEN Défi Alpha : PHRC 2010**

**Conclusions**

# Le pneumologue et l'hépatologue

---





# L'hépatologue : phénotype ZZ, maladie hépatique sévère possible chez l'adulte

---

Incidence d'une maladie hépatique sévère

**2% de 20 à 40 ans**

**> 40 ans : 5 à 15%**

Peut-être une prédominance **masculine**



# Chez l'adulte, l'atteinte hépatique PiZZ est elle méconnue ...par le malade et par le médecin ?

---

Berg NO, N Engl J Med. 1972

13 autopsies ZZ (12/13 emphysème)

8/13 : cirrhose ( 5/13) ou fibrose (3/13)

2/13 : hépatocarcinome

Risque : homme > femme

Eriksson S. N Engl J Med. 1986

1963-82, 38 250 autopsies, Malmö

17 / 38 250 = 1/ 2250

17 autopsies ZZ (1 enfant et 16 adultes)

7/17 cirrhoses

5/17 hepatokC

(OR : ZZ et cirrhose : 7,8 et OR : ZZ et hepatokc : 20)

# Prevalence and Risk Factors for Liver Involvement in Individuals with PiZZ-related Lung Disease

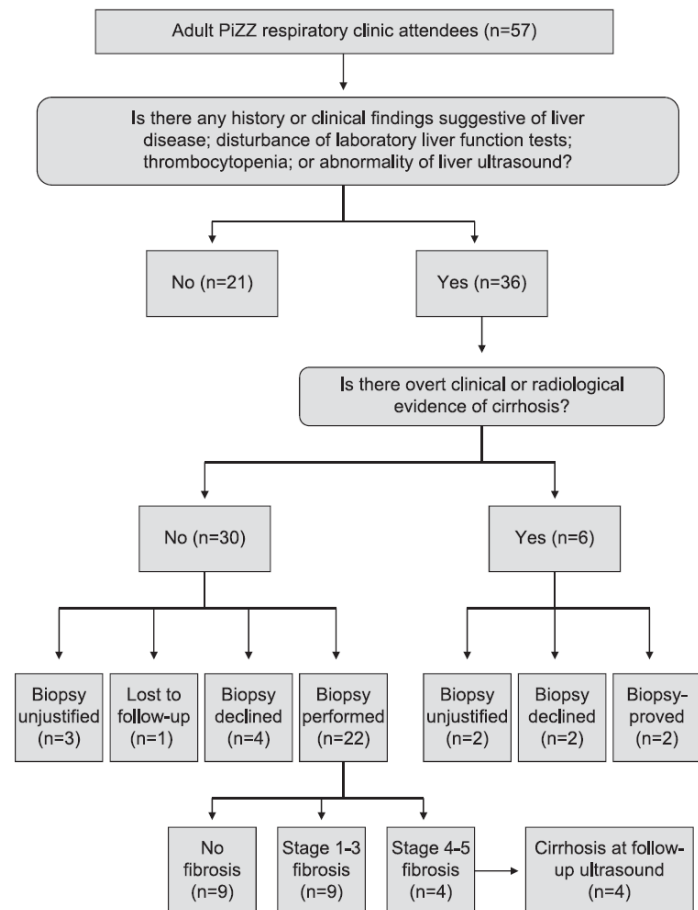
Muhammad F. Dawwas<sup>1</sup>, Susan E. Davies<sup>2</sup>, William J. H. Griffiths<sup>1</sup>, David A. Lomas<sup>3</sup>, and Graeme J. Alexander<sup>1</sup>

AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 187 2013

TABLE 3. LIVER DISEASE PARAMETERS (N = 57)

| Parameter   | Value            |
|---|------------------|
| Alanine transaminase, U/L                                   | 27 (17)          |
| ALP, U/L  | 86.0 (29)        |
| Bilirubin, mg/dl  | 0.5 (0.3)        |
| Elevated ALT, ALP, or bilirubin, %                          | 26.3             |
| Albumin, g/dl   | 4.1 (0.3)        |
| Sodium, mmol/L  | 140 (3)          |
| Creatinine, mg/dl   | 0.90 (0.26)      |
| Prothrombin time, seconds                                   | 12.8 (1.1)       |
| Platelets, per mm <sup>3</sup>                              | 250,000 (81,000) |
| Thrombocytopenia, %, platelets <150,000 per mm <sup>3</sup> | 5.3              |
| Hemoglobin, g/dl  | 15.0 (2.1)       |
| Ultrasound liver findings                                   |                  |
| Liver appearance, %   |                  |
| Normal  | 43.9             |
| Echogenic   | 24.6             |
| Heterogeneous   | 12.3             |
| Slightly nodular  | 3.5              |
| Cirrhotic   | 15.8             |
| Splenomegaly, %   | 7.0              |
| Abnormal ALT, ALP, bilirubin, or liver ultrasound, %        | 61.4             |
| Previous liver biopsy, %                                    | 5.3              |

Definition of abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine transferase. Values are medians (interquartile ranges) unless indicated as percentages.



**57 patients PiZZ, AM : 56 ans**

**Alcool ( 17%), Obésité (17%)**

**HTA (32%) et H lip (12%)**

**Fibrose sévère ou cirrhose : 17%**

**Echo: sensibilité et VPN: 100 %**



## Atteinte hépatique au cours du déficit en alpha 1 antitrypsine chez l'adulte (LIDIA-A1AT :LIVER DISEASES IN ADULTS WITH A1AT DEFICIT

---

**33 adultes déficitaires emphysémateux (26 recevaient un traitement substitutif)**

**21 hommes et 12 femmes**

**âge : 51 ± 10 ans**

**29 PiZZ, 2 PiSZ, 2 PiZnull**

**Bilan : clinique, écho du foie, biol hépatique, fibrotest et fibroscan.**

**Résultats 5/33 : > 1 des 5 examens anormal**

**2/5 : 5 des 5 examens anormal 1/2 (cirrhose déjà connue)**

**4/5 : hépatomégalie échographique,**

**3/5 : augmentation des GGT**

**3/5 : fibroscan anormal et 5/5 fibrotest anormal**

**Atteinte hépatique : 15% d'un groupe d'adulte déficitaires en alpha 1 antitrypsine**



## Introduction

---

### Histoire naturelle chez l'enfant ZZ

Les familles avec Jumeaux

### Histoire naturelle de la Mie hépatique chez l'adulte ZZ

Hépatologue

Pneumologue

### Les enfants et adultes hétérozygotes pour Z

Surreprésentation dans les hépatopathies chroniques

Sujet MM et MZ Malton

Notion d'hétérogénéité fonctionnelle de l'A1AT

### Perspectives en recherche

Défi alpha : 2008

POLYGEN Défi Alpha : PHRC 2010

## Conclusions

# High Prevalence of $\alpha$ -1-Antitrypsin Heterozygosity in Children With Chronic Liver Disease

1997-2004 : 264 patients chronique liver disease  
**Phénotype PiMZ**; 23 PiZZ exclus  
 241 patients inclus

**TABLE 1.** *Distribution of AIAT allele frequencies in children with chronic liver disease vs population-based data*

| Population                                  | No. patients (no. alleles) | Allele frequency, % |      |      |       |
|---|----------------------------|---------------------|------|------|-------|
|   |                            | M                   | S    | Z    | Other |
| US database (8)                             | 27,436 (54,872)            | 96.39               | 2.66 | 0.56 | 0.39  |
| CCHMC Liver Disease database <sup>†</sup>   | 241 (482)                  | 92.1*               | 4.0  | 2.2* | 1.7*  |
| Biliary atresia, Cincinnati                 | 67 (134)                   | 90.3*               | 5.6* | 3.4* | 0.7   |
| Nonbiliary atresia, Cincinnati <sup>†</sup> | 174 (348)                  | 92.8*               | 3.5  | 1.7* | 2.0*  |
| Transplant, Cincinnati <sup>†</sup>         | 117 (234)                  | 90.6*               | 4.9* | 2.4* | 2.1*  |
| Nontransplant, Cincinnati <sup>†</sup>      | 124 (248)                  | 93.5*               | 3.2  | 2.0* | 1.3   |

\*  $P < 0.001$  for comparison with US database.

<sup>†</sup> Excluding ZZ phenotype.



## Does the Heterozygous State of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Have a Role in Chronic Liver Diseases? Interim Results of a Large Case-Control Study

**Hépatopathie N = 651 Vs Témoins N = 754, âge moyen : 52 et 55 ans**

**Distribution du phénotype : 90,3 % population totale Pi MM**

**9,7 % population totale hétérozytote**

**Pi MS population totale 7,5 % (105/1405)**

**Pi MZ population totale 1,9 % (27/1405)**

**Différences selon l'origine ethnique**

**Pi MS : 9 % hispanique – VS 4,4 % blanc p = 0 018**

**Pi MZ : 3,5% blanc – VS 1,7 % hispanique p = 0,029**

**Hépatopathie Vs témoins**

**Pi MZ 2,1 % VS 1,7 % p= 0,64**

**Hépatopathie en attente de TH Vs témoins**

**Pi MZ 5,7 % VS 1,7 % p= 0,016**



**Chez l'adulte et chez l'enfant :**

**l'atteinte hépatique des hétérozygotes MZ et SZ et elle méconnue ....?**

---

**PiMZ = 2-3 % population française (0,5 à 8% en Europe)**

**PiSZ = 0,2 % population française ( 0,3% à 1/15000 en Europe)**

**Plus grande fréquence PiMZ % chez patients présentant une hépatopathie décompensée**

**Facteur de risque de progression fibrose si : alcool, surpoids, VHC**

**Recommandations de bilan hépatique chez le patient PiMZ ?**

**Systematique : xhez l'enfant ou après 60 ans ?**

**Si cofacteurs : VHC, alcool, surpoids, ... ?**

**Gènes modificateurs ?**



## Introduction

---

### Histoire naturelle chez l'enfant ZZ

Les familles avec Jumeaux

### Histoire naturelle de la Mie hépatique chez l'adulte ZZ

Hépatologue

Pneumologue

### Les enfants et adultes hétérozygotes pour Z

Surreprésentation dans les hépatopathies chroniques

**Sujet MM et MZ Malton**

Notion d'hétérogénéité fonctionnelle de l'A1AT

### Perspectives en recherche

Défi alpha : 2008

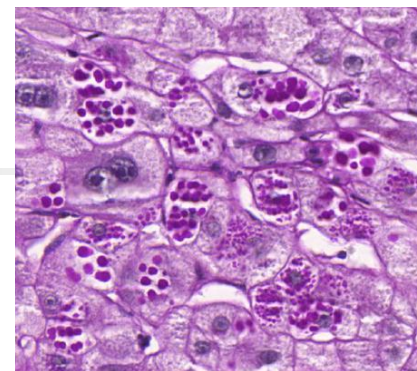
POLYGEN Défi Alpha : PHRC 2010

## Conclusions

# Clinical heterogeneity and potential high pathogenicity of the Mmalton Alpha 1 antitrypsin allele at the homozygous, compound heterozygous and heterozygous states



Philippe Joly<sup>1,6,7\*</sup>, Olivier Guillaud<sup>3</sup>, Valérie Hervieu<sup>2</sup>, Alain Francina<sup>1</sup>, Jean-François Mornex<sup>5</sup> and Colette Chapuis-Cellier<sup>4</sup>



**MMalton/MMalton**

**Results:** We report four cases of A1ATD involving the deficient Pi Mmalton allele with very different clinical expressions: (i) one Mmalton/Mmalton with liver fibrosis and cirrhosis, (ii) two Mmalton/Z with chronic pulmonary obstructive disease in one case and (iii) one M/Mmalton without liver or lung disease. In both cases, the correct diagnosis has necessitated a genetic analysis.

**Conclusions:** Our study provides another example of Pi Mmalton homozygosity associated with a severe liver disease that emphasizes the necessity of a not delayed diagnosis. The great clinical heterogeneity of the other genotypes (which is in agreement with the literature data) questions about the role of environmental and other modifier genes in the pathogenicity of A1ATD.



## Introduction

---

### Histoire naturelle chez l'enfant ZZ

Les familles avec Jumeaux

### Histoire naturelle de la Mie hépatique chez l'adulte ZZ

Hépatologue

Pneumologue

### Les enfants et adultes hétérozygotes pour Z

Surreprésentation dans les hépatopathies chroniques

Sujet MM et MZ Malton

**Notion d'hétérogénéité fonctionnelle de l'A1AT**

### Perspectives en recherche

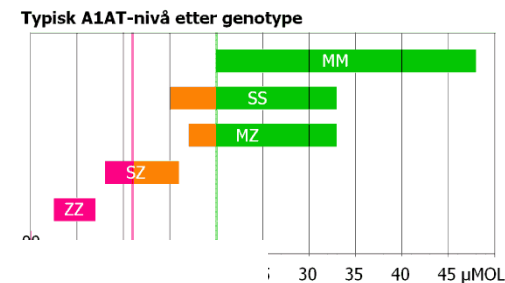
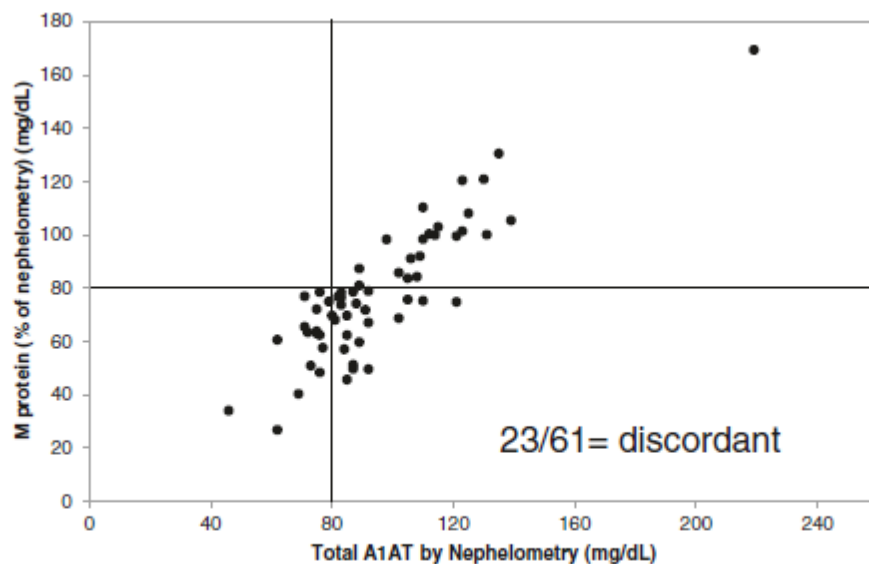
Défi alpha : 2008

POLYGEN Défi Alpha : PHRC 2010

## Conclusions

# Quantitation of circulating wild-type alpha-1-antitrypsin in heterozygous carriers of the S and Z deficiency alleles

L. J. Donato<sup>1</sup>, R. M. Karras<sup>2\*</sup>, J. A. Katzmann<sup>1</sup>, D. L. Murray<sup>1</sup> and M. R. Snyder<sup>1\*</sup>



**Fig. 4** Clinical concordance of wild-type A1AT and total A1AT in 61 M/Z patients. Concentration of wild-type protein (as calculated from percent of nephelometry concentration), y axis, versus total A1AT concentration by nephelometry, x-axis, in M/Z heterozygotes



## **Introduction**

---

### **Histoire naturelle chez l'enfant ZZ**

**Les familles avec Jumeaux**

### **Histoire naturelle de la Mie hépatique chez l'adulte ZZ**

**Hépatologue**

**Pneumologue**

### **Les enfants et adultes hétérozygotes pour Z**

**Surreprésentation dans les hépatopathies chroniques**

**Sujet MM et MZ Malton**

**Notion d'hétérogénéité fonctionnelle de l'A1AT**

### **Perspectives en recherche**

**Défi alpha : 2008**

**POLYGEN Défi Alpha : PHRC 2010**

## **Conclusions**

## DEFI-ALPHA

« Étude descriptive d'enfants atteints de déficit en Alpha 1 Antitrypsine. Constitution d'une cohorte. »

---

**Objectif principal : Identifier et décrire la population des enfants déficitaires**

**Objectifs secondaires**

Décrire l'évolution de la maladie et les relations phénotype-génotype.

Décrire les prises en charge para-cliniques et thérapeutiques.

Etudier les facteurs explicatifs potentiels de cette évolution

**Inclusion**

Enfants nés > 1990, atteints de DA1AT, quel que soit le phénotype.

DA1AT est défini par un dosage d'alpha 1 antitrypsine < 0,8 g/l

Phénotype : ZZ ou SZ, MZ, MS, SS

**Centres participants : services de pédiatrie, laboratoires, enquêtes familiales, aide des associations.**





# Nombre d'inclusion dans la Cohorte DEFI ALPHA

**Au 09/09/2015 : 142**

---

**Nombre de filles : 50 et Garçon : 92, âges moyens : 12 ans**

ALAT augmentés : 114; ictère à la naissance : 72 enfants

Greffe : 10 et HTTP/Cirrhose : 7

|                    |               |            |
|--------------------|---------------|------------|
| <b>Phénotype :</b> | <b>ZZ</b>     | <b>108</b> |
|                    | <b>MZ</b>     | <b>9</b>   |
|                    | <b>SZ</b>     | <b>10</b>  |
|                    | <b>SS</b>     | <b>2</b>   |
|                    | <b>Autres</b> | <b>11</b>  |

## **Etudes génétiques :**

**PHRC DEFI-ALPHA (P Joly, Gène SERPINA1, CFTR, MAN1B1, SORL1)**

Etude polymorphismes modificateurs et génotype ZZ

**ITMO (M Bouchcareilh, CNRS UMR 5095 Bordeaux )**

Séquençage d'exomes frateries (foie malade Vs non malade)

# Conclusions et perspectives



## Maladie génétique :

Affecte le foie avec parfois une fibrose parfois évolutive

Facteurs multiples pouvant influencer son évolution

## Travaux pédiatriques en cours

Cohorte

Etudes génétiques : polymorphismes/séquençage

Adultes avec atteinte pulmonaire mais aussi sans !

Dépistage des hétérozygotes MZ et MS ?

Sujets M Malton