



FILFOIE

Filière de Santé Maladies Rares du Foie de l'Adulte et de l'Enfant

5^e Journée Filfoie
28 novembre 2019

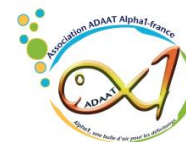




Cohorte pédiatrique du déficit en alpha1-antitrypsine

Mathias RUIZ
CRMR AVB-CG
Hépatologie pédiatrique - Lyon

5^e Journée Filfoie
28 novembre 2019

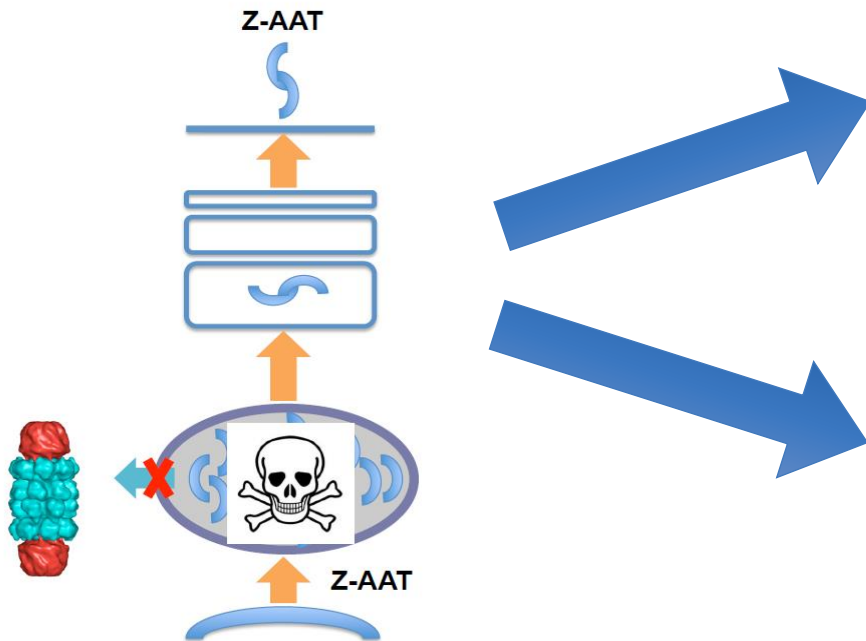
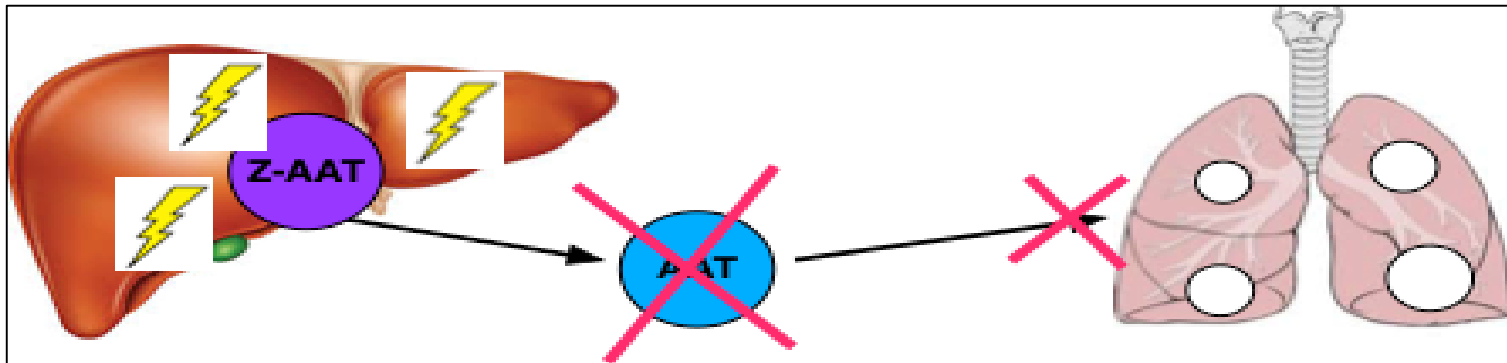


Aucun conflit d'intérêt

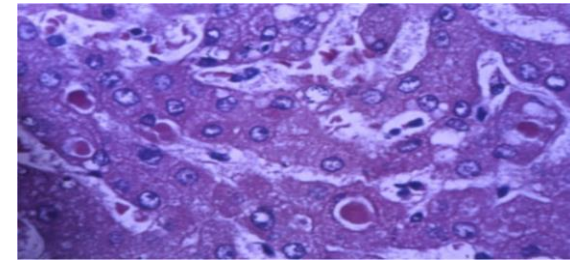
- Généralités
- Cohorte DEFI-ALPHA
- Polygen DEFI-ALPHA
- Perspectives

Déficit en alpha1-antitrypsine

- 1ère cause génétique de maladie hépatique de l'enfant

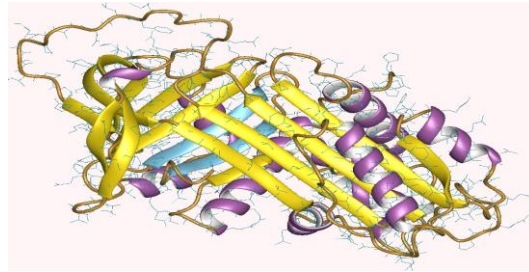


Voie ERAD (Endoplasmic reticulum associated degradation)



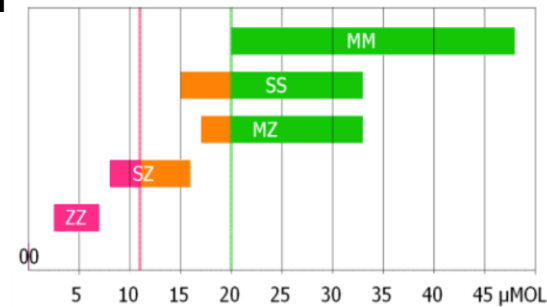
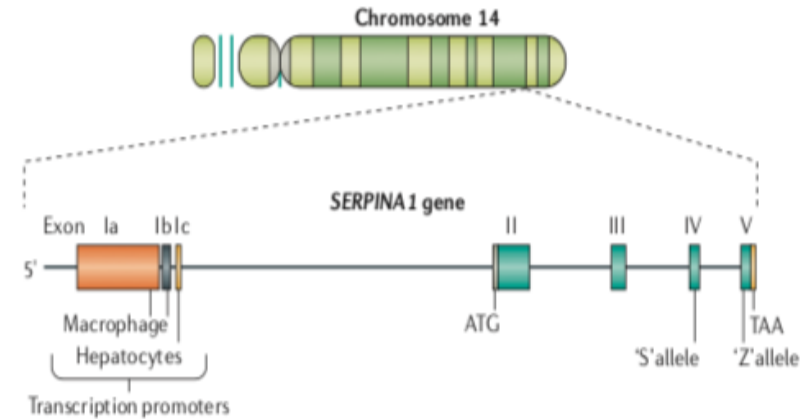
Dégradation lysosomale des protéines mal repliées (autophagie)

Déficit en alpha1-antitrypsine



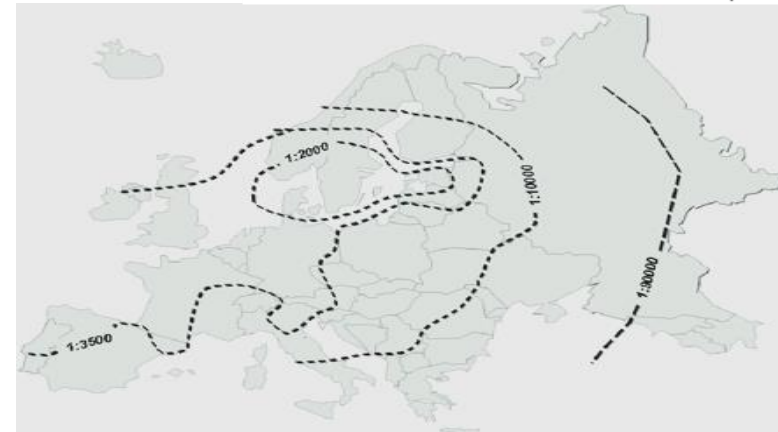
• Génétique :

- Gène SERPINA1
- Allèle sauvage = allèle PiM
- Mutation (Glu342Lys) => **allèle PiZ**
 - à l'état homozygote : génotype ZZ => production de **Z-AAT**
- Autres mutations : S, M_{Malton}, Duarte, null...
 - => phénotypes intermédiaires



• Epidémiologie :

- Génotype PiZZ :
 - 1 naissance sur 2500 (1/1500 à 1/6000)
 - Dans le monde : 3,4 millions d'individus
 - En France : environ 10 000 individus



- Maladie hépatique de présentation et de sévérité variables dans l'enfance
 - Asymptomatique
 - Cholestase néonatale (15%)
 - Cytolyse et cholestase chroniques, hépato-splénomégalie
 - Cirrhose (3% avant 20 ans)
 - ⇒ Évolution à bas bruit
 - ⇒ Transplantation hépatique (1^{ère} cause génétique de TH chez l'enfant, 5-10% des indications)
- Facteurs pronostiques d'atteinte hépatique sévère non connus
 - T. Sveger NEJM, 1976
 - Ibarguen *et al.* J Pediatr, 1990
 - JH. Teckman *et al.* JPGN, 2015



Hospices Civils de Lyon

- A l'initiative du GFHGNP
- Coordonnée par le service d'hépatogastro-entérologie pédiatrique à Lyon, Pr Alain LACHAUX, Dr Mathias RUIZ
- Financée initialement par le laboratoire LFB, France
- Soutien de FILFOIE
- Soutien de l'association des patients (ADAAT)



Received: 9 September 2018 | Revised: 15 December 2018 | Accepted: 18 December 2018

DOI: 10.1111/liv.14035

ORIGINAL ARTICLE

WILEY **Liver**
INTERNATIONAL

Liver disease related to alpha1-antitrypsin deficiency in French children: The DEFI-ALPHA cohort

Mathias Ruiz^{1,2}  | Florence Lacaille³ | Julien Berthiller⁴ | Philippe Joly^{5,6}  |
Jérôme Dumortier⁷  | Madeleine Aumar⁸ | Laure Bridoux-Henno⁹ |
Emmanuel Jacquemin^{10,11}  | Thierry Lamireau¹²  | Pierre Broué¹³ | Christine Rivet¹ |
Abdelouahed Belmalih¹ | Liara Restier¹ | Colette Chapuis-Cellier^{2,14} |
Marion Bouchecareilh¹⁵  | Alain Lachaux^{1,2} | Groupe Francophone d'Hépatologie
Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques

- Principal : identifier des facteurs pronostiques de l'atteinte hépatique chez des enfants atteints de déficit en AAT en France
- Secondaires :
 - décrire l'histoire naturelle de la maladie
 - réaliser un état des lieux et établir des recommandations de prise en charge et de suivi
 - déterminer les polymorphismes génétiques impliqués dans les complications hépatiques (PHRC Polygen DEFI-ALPHA)

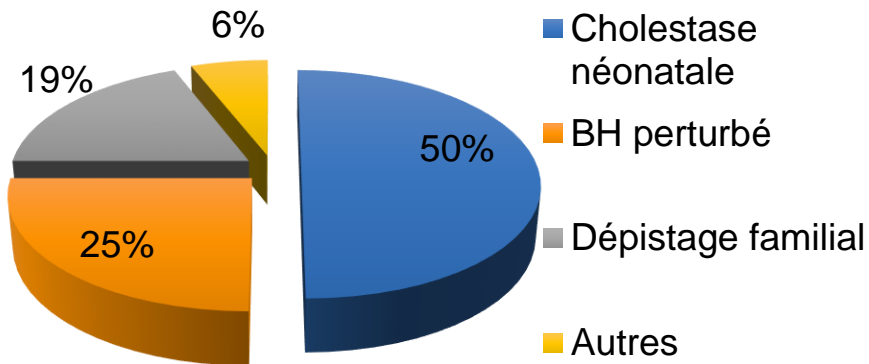
- Autorisations :
 - CPP : 01/10/2008
 - Comité éthique : 27/04/2009
 - CNIL : 29/10/2010
- Etude multicentrique, rétrospective puis prospective depuis 2010
- Inclusions :
 - enfants nés en France, depuis 1989
 - concentration d'AAT < 0,80 g/L, puis < 1,10 g/l depuis 2019
 - quel que soit le phénotype

3 groupes de sévérité de l'atteinte hépatique :

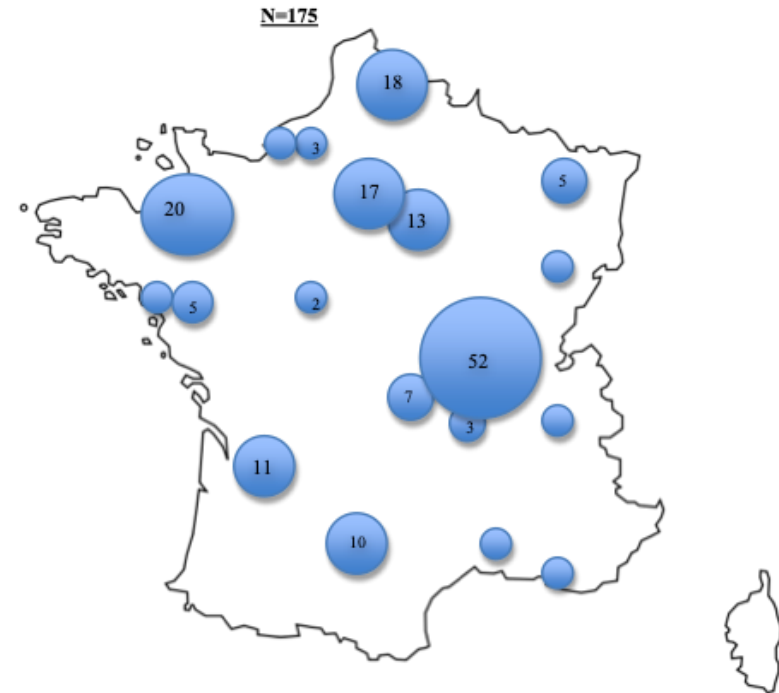
- **Sévère :**
 - Hypertension portale (VO, signes écho, plq < 150 G/L)
 - Transplantation hépatique
- **Modérée :**
 - Perturbation du bilan biologique hépatique (ALAT et/ou GGT > 2N)
- **Légère/absente :**
 - Bilan hépatique normal

190 enfants, 20 centres

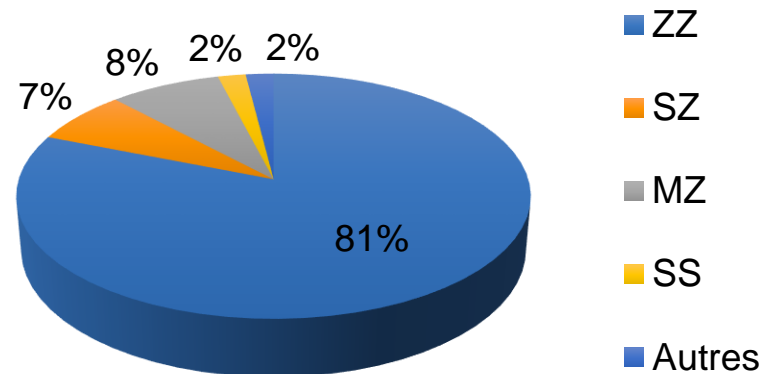
Mode de diagnostic



- 120 garçons / 70 filles
- Age moyen = 14,4 ans
- Age moy au dg = 1,9 ans
 - 50% avant 2 mois
 - 2/3 avant 1 an
- Suivi moyen = 6,4 ans



Génotypes



- Sévères = 33 patients (17%)
 - 18 greffés
 - 90% de PiZZ
 - 2 SZ, 1 M_{like}Z + muco
- Modérés = 82 patients (43%)
 - 90% de PiZZ
 - 5 SZ, 1 MM_{Malton}
 - 62 patients (76%) normalisent leur BH

=> 60% d'atteinte hépatique « significative »

- Légère/absente = 75 patients (40%)

Facteurs pronostiques d'atteinte hépatique sévère

- Analyse univariée

Facteurs	HR	p
Age > 2m	0,6	0,29
Garçons	2,5	0,07
ZZ	2,4	0,23
Cholestase néonatale	3,7	0,009
Dg sur BH perturbé	0,3	0,08
Dépistage familial	0,2	0,12

- Analyse multivariée

Facteurs	HRa	p
Cholestase néonatale	4,8	0,007

- Cohorte multicentrique nationale de 190 enfants déficitaires en AAT
 - « purs », sans co-facteurs
- Déficit en AAT = cause « fréquente » de maladie hépatique chez l'enfant
 - Parfois sévère
 - Probablement sous diagnostiqué
- Cholestase néonatale = facteur pronostique d'atteinte hépatique sévère
 - Mode de diagnostic le plus fréquent (biais)
- Maladie hépatique non restreinte au phénotype PiZ
 - SZ, M_{Malton}

Objectif : Etude des polymorphismes génétiques
d'atteinte hépatique sévère

2 stratégies :

- Séquençage Sanger de gènes candidats
- Whole exome sequencing de fratries

1) Séquençage Sanger de gènes candidats

RAPID COMMUNICATION



***SERPINA1* and *MAN1B1* polymorphisms are not linked to severe liver disease in a French cohort of alpha-1 antitrypsin deficiency children**

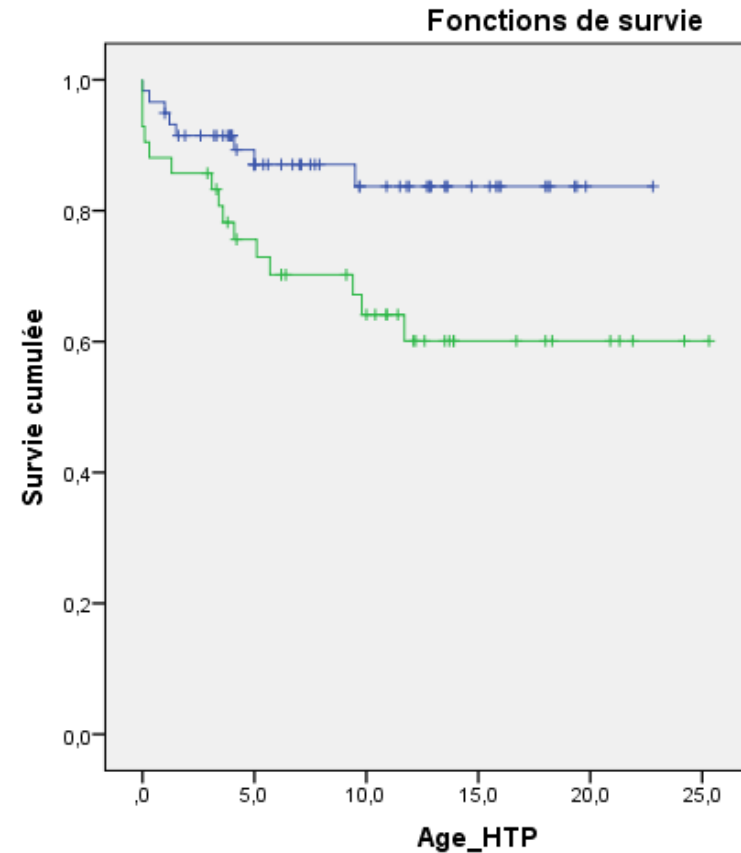
Philippe Joly^{1,2}  | Alain Lachaux³ | Mathias Ruiz³ | Lioara Restier³ |
Abdelhouaed Belmalih³ | Colette Chapuis-Cellier⁴ | Alain Francina¹ | Céline Renoux^{1,2} |
Marion Bouchecareilh^{5,6,7}

Liver int. 2017

1) Séquençage Sanger de gènes candidats

- Un polymorphisme de SORL1 (micro-haplotype TTC)
- Associé avec HTP à l'état homozygote ($p=0.024$)

=> à valider par des études fonctionnelles



2) Séquençage d'exome complet de fratries

RESEARCH ARTICLE

ERAD defects and the HFE-H63D variant are associated with increased risk of liver damages in Alpha 1-Antitrypsin Deficiency

Philippe Joly^{1,2}*, H el ene Vignaud³*, Julie Di Martino^{3,4}, Mathias Ruiz⁵, Roman Garin⁵, Lioara Restier⁵, Abdelouahed Belmalih⁵, Christelle Marchal³, Christophe Cullin³, Benoit Arveiler⁶, Patricia Fergelot⁶, Aaron D. Gitler⁷, Alain Lachaux⁵, Julien Couthouis⁷, Marion Bouchecareilh^{3,4}*

PLOSOne. 2017

En France :

- DEFI-ALPHA
 - Poursuite inclusions, enfants avec AAT < 1,10g/L
 - Augmenter le recrutement (TEC FILFOIE)
 - Transition de la cohorte, suivi des patients à l'âge adulte
 - Compléments d'analyse : Fibroscan, suivi longitudinal
 - Association des patients (ADAAT), réunions annuelles

En France :

- Projets de recherche
 - Etudes fonctionnelles des polymorphismes génétiques identifiés
 - PHRC Polygen 2 => identifier de nouveaux gènes modificateurs
 - Rôle des polymorphismes génétiques dans les autres pathologies hépatiques de l'enfant (AVB, muco,...)
 - Explorations Fonctionnelles Respiratoires : mesure de l'Index de Clairance Pulmonaire (Pr Ph. Reix)

En Europe :

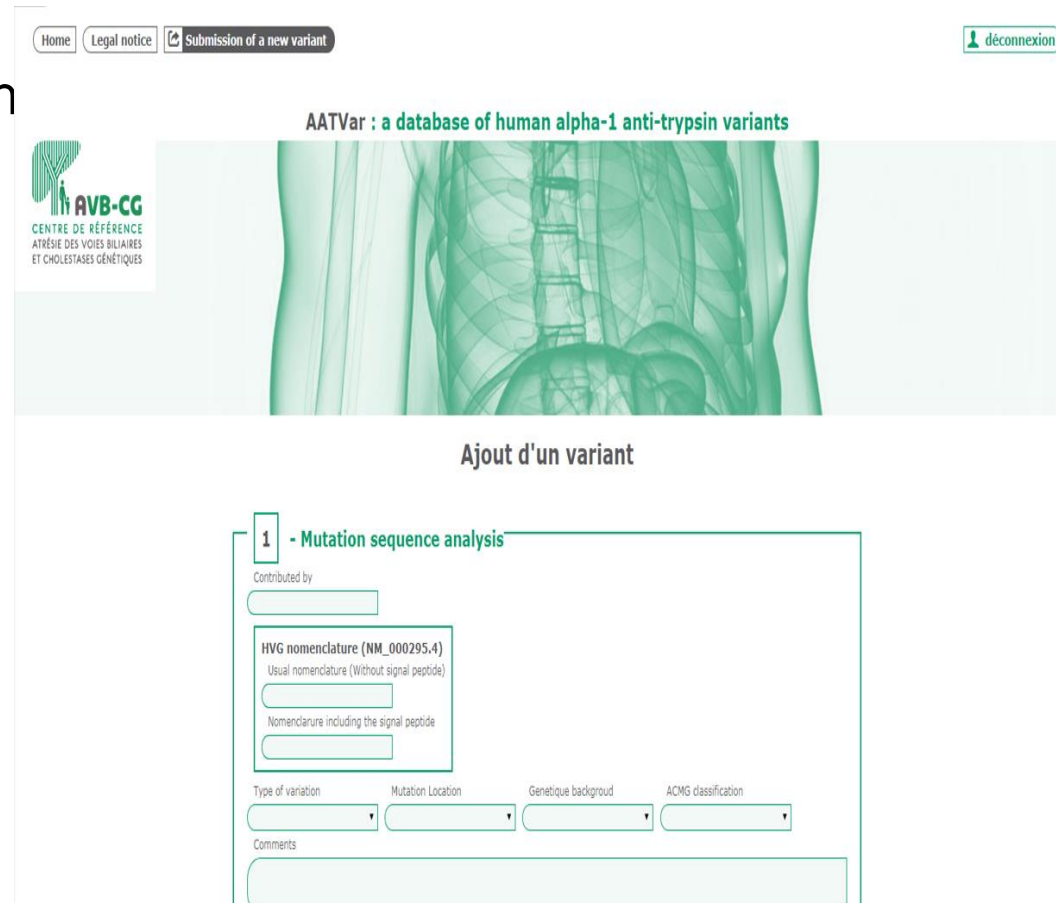
- ESPGHAN - Alpha1 Working Group
 - Création d'un registre européen
 - eCRF cohorte DEFI-ALPHA
- ERN Rare Liver
 - Collaboration avec Pr. P. Strnad (Aix la Chapelle) => registre EASL
 - Plateforme commune
 - Position Paper
 - Comparaison de l'histologie adulte/enfant
- AATVar database (Ph. Joly)



Base de données des variants humains de l'alpha1-antitrypsine


- Identification de la mutation
- Identification du variant
 - Pathogénicité
 - Concentration d'AAT
- Occurrence
- Références
- Iconographie

Livraison prochainement



Home Legal notice Submission of a new variant [déconnexion](#)

AATVar : a database of human alpha-1 anti-trypsin variants

 AVB-CG
CENTRE DE RÉFÉRENCE
ATRIÈSE DES VOIES BILIAIRES
ET CHOLESTASES GÉNÉTIQUES

Ajout d'un variant

1 - Mutation sequence analysis

Contributed by

HVG nomenclature (NM_000295.4)
Usual nomenclature (Without signal peptide)

Nomenclature including the signal peptide

Type of variation Mutation Location Genetique background ACMG classification

Comments

Merci de votre attention

mathias.ruiz@chu-lyon.fr

lioara.restier@chu-lyon.fr

noemie.laverdure@chu-lyon.fr

marionb@ibgc.cnrs.fr

florence.lacaille@aphp.fr

emmanuel.gonzales@aphp.fr

alain.lachaux@chu-lyon.fr