



PARTAGE D'EXPÉRIENCE DU CENTRE DE COMPÉTENCE
DES MALADIES PULMONAIRES RARES DE L'ADULTE
CHU DE BORDEAUX - GROUPE HOSPITALIER SUD



Édition réalisée en partenariat
avec la filière RespiFil

RespiFil

FILIÈRE
MALADIES
RESPIRATOIRES
RARES

SOMMAIRE

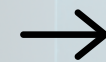


01 ÉDITORIAL



02 L'IMAGERIE PULMONAIRE :

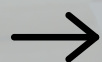
phénotyper pour mieux
orienter la prise
en charge



05 RÉHABILITATION RESPIRATOIRE : au-delà du souffle, le rôle clé du muscle

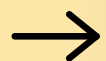


06 LA RECHERCHE SUR LE DAAT



03 GREFFE PULMONAIRE :

du bilan pré-greffe
au suivi à vie



04 BIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE : mieux diagnostiquer le déficit en alpha-1-antitrypsine



07 POINTS CLÉS À RETENIR



02 - INTERVIEW

L'IMAGERIE PULMONAIRE :
PHÉNOTYPER POUR MIEUX ORIENTER
LA PRISE EN CHARGE



Pr Gaël Dournes
Radiologue

03 - INTERVIEW

GREFFE PULMONAIRE :
DU BILAN PRÉ-GREFFE AU SUIVI À VIE



Dr Claire Bon
Pneumologue

04 - INTERVIEW

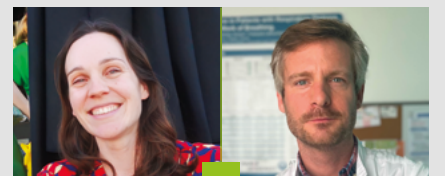
BIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE :
MIEUX DIAGNOSTIQUER LE DÉFICIT
EN ALPHA-1-ANTITRYPSINE



Dr Julian Boutin
Biologiste médical

05 - REGARDS CROISÉS

RÉHABILITATION RESPIRATOIRE : AU-DELÀ
DU SOUFFLE, LE RÔLE CLÉ DU MUSCLE



Dr Pauline Henrot
Médecin du service
des explorations
fonctionnelles
respiratoires

**M. Mathieu
Delorme**
Kinésithérapeute
respiratoire

06 - REGARDS CROISÉS

LA RECHERCHE SUR LE DAAT



**Dr Marion
Bouchecareilh**
Directrice de
recherche CNRS

**Mme Marine
Douillet**
Attachée de
recherche clinique
au CIC

ÉDITO

HORIZON DAAT BORDEAUX : du diagnostic précoce à la prise en charge personnalisée



Pr Maëva Zysman

Pneumologue au sein du centre
de compétence des maladies pulmonaires
rares de l'adulte coordonné par le Dr Blanchard,
CHU de Bordeaux, filière RespiFil

S'occuper du déficit en alpha-1-antitrypsine au sein du centre de compétence des maladies pulmonaires rares de l'adulte coordonné par le Dr Blanchard à Bordeaux, c'est porter une mission qui dépasse largement nos murs. Sur le déficit en alpha-1-antitrypsine, nous avons vocation à recevoir les diagnostics inauguraux de la région, dans un territoire large où l'activité reste aujourd'hui fortement concentrée à Bordeaux. Cela engage un suivi qui peut aller loin, et une responsabilité que nous prenons au sérieux.

Notre premier combat reste le diagnostic. Le délai entre la découverte d'une BPCO

et l'identification du déficit demeure souvent trop long. Nous nous efforçons de sensibiliser nos confrères pneumologues, à un message simple : ce dépistage doit concerner tous les patients atteints de BPCO, y compris les fumeurs. L'idée reçue selon laquelle on ne chercherait le déficit que chez les non-fumeurs a la vie dure, et elle prive des patients d'un diagnostic. Une collaboration se tisse aussi, de plus en plus étroite, avec les hépatologues : l'atteinte hépatique liée au déficit peut elle aussi mener à la cirrhose¹, et il est essentiel de la dépister chez des patients sans autre cause identifiée, comme l'alcool ou une hépatite virale.

Une prise en charge réussie, c'est d'abord savoir répondre aux questions que pose l'origine génétique de la maladie : expliquer la vulnérabilité des apparentés du premier degré, proposer ce qu'il faut faire sans multiplier les examens inutiles. C'est aussi ne jamais perdre de vue l'atteinte hépatique possible : il arrive que la maladie respiratoire soit parfaitement suivie par le pneumologue traitant, et qu'il manque seulement le bilan hépatologique complémentaire. C'est enfin discuter, au cas par cas, l'indication thérapeutique¹, qui ne concerne finalement qu'une minorité de patients, les hétérozygotes simples

n'en relevant généralement pas, en pesant honnêtement le bénéfice attendu face à la contrainte d'un traitement intra-veineux, hebdomadaire, au long cours.

Le dernier point qui me tient à cœur, c'est de faire bénéficier les patients des avancées de la recherche. Les cohortes, comme EARCO², permettent de mieux décrire l'histoire naturelle de la maladie, ses comorbidités et ses profils évolutifs. Des essais cliniques sont également en cours ou en préparation, notamment dans les formes avec atteinte hépatique, mais aussi autour de stratégies visant à alléger la prise en charge. Nous menons par ailleurs le projet

FLARE, promu par le CHU de Bordeaux, qui explore l'apport du scanner quantitatif analysé par intelligence artificielle pour mieux prédire le profil évolutif de la maladie et adapter, à terme, la surveillance ou l'orientation des patients.

Ce numéro Horizon DAAT donne à voir comment notre équipe bordelaise travaille au quotidien autour de ces patients. Il rappelle aussi que nous ne sommes jamais seuls : dans les maladies rares, le lien entre le médecin de proximité et le centre de référence est fondamental pour guider le diagnostic, la prise en charge et l'accès à l'expertise. Notre centre s'inscrit ainsi dans un réseau national, fédéré par la coordination nationale assurée par le Pr Mornex, qui nous permet de présenter en RCP nationale les cas les plus difficiles. Mettre toutes les compétences au service du patient, c'est tout le sens de notre engagement.



L'IMAGERIE PULMONAIRE :

phénotyper pour mieux orienter
la prise en charge



Longtemps cantonnée au diagnostic, l'imagerie pulmonaire devient un outil de phénotypage et de décision thérapeutique dans le déficit en alpha-1-antitrypsine. Quantification de l'emphysème, mesure des bronches, détection du mucus, apport de l'intelligence artificielle : le Pr Gaël Dournes, radiologue au CHU de Bordeaux, décrit une discipline en pleine mutation, témoin et acteur des innovations à venir.

À quel moment intervenez-vous dans le parcours d'un patient atteint d'un déficit en alpha-1-antitrypsine ?

Pr Dournes : L'imagerie peut être sollicitée à toutes les étapes. D'abord au diagnostic : quand on cherche à comprendre de quelle pathologie souffre le patient, devant des symptômes ou une anomalie des tests du souffle, le scanner peut apporter des arguments. L'atteinte respiratoire du dé-

ficit peut prendre la forme d'une BPCO¹ particulière, dont la morphologie des lésions et leur répartition régionale, notamment dans les bases pulmonaires, peuvent orienter le diagnostic. Ensuite au stade du pronostic : grâce aux outils de quantification, on évalue si l'atteinte est étendue ou localisée, ce qui renseigne sur le risque d'exacerbation et de progression. Enfin au moment du suivi sous traitement substitutif, ou dans le cadre des bilans pré-greffe quand la maladie a échappé aux traitements. L'imagerie accompagne donc tout le parcours.³

Vous évoquez des outils de quantification. Qu'apportent-ils concrètement ?

Pr Dournes : Il faut distinguer plusieurs atteintes. La plus classique est la destruction du parenchyme, l'emphysème. Pour le quantifier, on dispose d'outils anciens et robustes : un simple seuillage des densités. L'emphysème augmente le contenu en air du poumon et donc les hypodensités ; en abaissant les seuils, on obtient une mesure internationalement recon-

nue, validée par des milliers d'articles et directement corrélée à l'anatomopathologie.⁴ Sa force, c'est sa simplicité : trois clics, sans impact sur le temps d'analyse. Tous les constructeurs la proposent aujourd'hui en routine. Je l'ai introduite sans hésiter dans mes comptes rendus.

L'atteinte bronchique est plus délicate. Les mesures de calibre des bronches sont très fines (on travaille à l'échelle du voxel, où un pixel de plus modifie énormément le résultat), donc chronophages et peu reproductibles. Je ne les utilise pas en routine, et ne les recommande pas à mes confrères. Mais c'est là que l'intelligence artificielle prend tout son sens : reproductible, elle analyse la totalité des voxels en cinq à six minutes. Ces algorithmes sont encore en cours de validation, mais j'ai la conviction qu'ils fonctionneront. Pour l'emphysème, on y est déjà ; pour les voies aériennes, on y sera, peut-être l'an prochain.

L'imagerie est la seule à pouvoir détecter ces anomalies de façon non invasive. Un test du souffle ne dit pas si l'obstruc-

tion vient de l'emphysème ou de bouchons muqueux.

Vous mentionnez aussi le mucus.

Pr Dournes : Oui, et c'est une mesure récente ; la littérature sur le sujet date de 2022. Pendant longtemps, la communauté scientifique était focalisée sur la paroi bronchique ; il a fallu attendre cette prise de conscience pour intégrer les bouchons muqueux, dont la pertinence clinique, fonctionnelle et thérapeutique est pourtant majeure.⁵ Le mucus se repère sur l'image de scanner, en cherchant les bronches non aérées. Le mucus est une anomalie potentiellement réversible, susceptible d'être ciblée par des stratégies thérapeutiques adaptées, selon les situations cliniques. C'est tout l'enjeu du phénotypage : traiter le mucus ne sert à rien chez un patient qui n'en a pas mais qui présente de l'emphysème, et inversement. Curieusement, des scores visuels très simples fonctionnent ici remarquablement bien, sans logiciel et accessibles à tous ; des solutions d'IA permettent en complément de segmenter et caractériser le mucus. C'est une mesure que j'ai, là aussi, introduite dans mes comptes rendus.

En quoi l'imagerie contribue-t-elle à la décision thérapeutique ?

Pr Dournes : Avant tout par le phénotypage. Certains patients déficitaires n'ont pas d'emphysème : ils présentent uniquement une atteinte bronchique, voire un poumon normal. Identifier cela est essentiel avant de discuter l'indication d'un traitement substitutif dans les formes emphysémateuses éligibles. Les approches ciblant les bronchectasies et le mucus dans cette pathologie n'ont pas encore fait l'objet d'essais validés, mais elles pourraient faire évoluer les réflexions thérapeutiques dans les années à venir. En imagerie, nous sommes souvent les témoins des essais cliniques : dès qu'un critère d'inclusion ou de réponse repose sur l'image, le soin courant suit, et de nouveaux examens entrent dans la pratique. C'est ce qui s'est passé en neuroradiologie avec la thrombectomie ; je crois que le scanner thoracique connaîtra une évolution comparable dans les années qui viennent.

Qu'attendez-vous des prochaines années ?

Pr Dournes : Plusieurs avancées. D'abord les scanners à comptage photonique, qui améliorent la résolution spa-



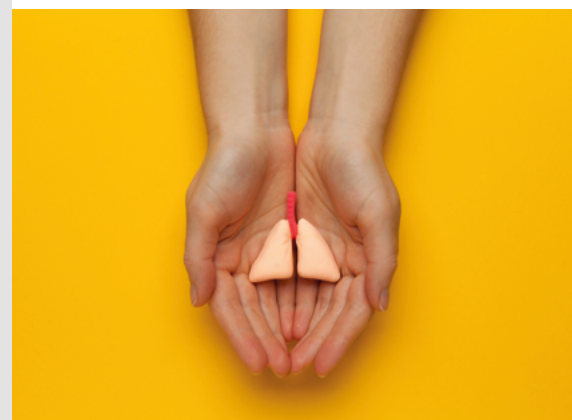
Pr Gaël Dournes

Radiologue, service d'imagerie thoracique, CHU de Bordeaux

L'imagerie est la seule à pouvoir détecter ces anomalies de façon non invasive. Un test du souffle ne dit pas si l'obstruction vient de l'emphysème ou de bouchons muqueux

tiale et pourraient contribuer à réduire les doses ; nous avons la chance d'en disposer à Bordeaux en soins courants. On voit mieux les lésions : des atteintes emphysémateuses jusque-là difficiles à objectiver peuvent parfois devenir visibles. C'est précieux face à un piège classique, l'atteinte diffuse et homogène, où l'absence de contraste laisse croire que tout va bien alors que tout est hypodense. La quantification corrige cette illusion. Nous participons aussi à des études multicentriques avec le Pr Zysman, comme FLARE pilotée par Bordeaux, et menée conjointement sur Lille, Lyon, Bordeaux et l'AP-HP, où ces outils servent à mesurer les bronches. L'IRM, en revanche, me paraît avoir peu d'indications ici, sauf si un traitement imposait un jour des imageries répétées, où son caractère non irradiant ferait la différence.

GREFFE PULMONAIRE : du bilan pré-greffe au suivi à vie



Au stade de l'insuffisance respiratoire terminale, la transplantation pulmonaire peut devenir l'option de recours. Pour les patients atteints d'un déficit en alpha-1-antitrypsine, les critères d'orientation et d'évaluation rejoignent largement ceux des autres BPCO, avec une vigilance spécifique : l'atteinte hépatique. Le Dr Claire Bon, pneumologue au CHU de Bordeaux, détaille les conditions, le déroulé et le suivi d'un parcours exigeant.

Dans quelle situation la greffe peut-elle être envisagée chez un patient atteint d'un déficit en alpha-1-antitrypsine ?

Dr Bon : Au stade de l'insuffisance respiratoire terminale, exactement comme pour les autres patients atteints de BPCO, quelle qu'en soit la cause. Ce sont les mêmes critères de sélection. On l'envisage lorsque, malgré les

thérapeutiques, on atteint ce stade défini par une hypoxémie, un VEMS abaissé sous 20 %, une hypercapnie, une dégradation majeure de la qualité de vie ou un déclin rapide de la fonction pulmonaire. Tout cela est matérialisé par le score de BODE, que l'on mesure chez les patients BPCO toutes causes confondues. À partir d'un BODE supérieur ou égal à 7, on envisage la transplantation.⁶

Comment évaluer le bon moment pour adresser le patient à l'équipe de transplantation ?

Dr Bon : Il faut savoir l'adresser assez précocement vers un centre expert, ne serait-ce que pour un premier point d'évaluation. Dès le stade de l'insuffisance respiratoire chronique, il est important de référer ces patients, puis de refaire le point une fois par an sur l'évolution. Concrètement, nous souhaitons recevoir ces patients dès que le score de BODE atteint 5. Ce score combine quatre paramètres : le BMI (un point s'il est inférieur à 21), l'obstruction mesurée par le VEMS, la dyspnée évaluée en échelle mMRC et la distance au test de marche, qui

reflète l'exercice. À un BODE de 5, les patients ont en général un VEMS autour de 30 % et une dyspnée de stade 2 à 3 : c'est le bon moment pour une première évaluation, voire un bilan pré-greffe. L'inscription sur liste intervient, elle, quand le BODE atteint 7.⁶

En quoi consiste ce bilan pré-greffe ?

Dr Bon : C'est une hospitalisation de sept à dix jours dans un centre de référence. Elle vise deux objectifs : évaluer l'indication à la transplantation, et faire le point sur les comorbidités, contre-indications ou limitations éventuelles, afin de préparer ce qui doit l'être en amont. Chez les patients déficitaires, le point de vigilance majeur est l'atteinte hépatique, le foie étant le second organe touché, parfois jusqu'à la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire. Le foie doit être très bien évalué : dans certaines situations, cela peut contre-indiquer la greffe, ou imposer une bi-transplantation poumon-foie. C'est rare, mais cela se fait.

C'est donc la principale spécificité de ces patients ?

Dr Bon : Oui, c'est la principale,

INTERVIEW/De la pneumologue

dans le cadre de l'évaluation pré-greffe. Il n'y a pas d'autre limitation par rapport aux patients BPCO d'une autre cause : une fois l'atteinte respiratoire installée, la prise en charge pulmonaire se rapproche de celle des autres BPCO. Nous nous calons sur ce que nous faisons avec les autres patients BPCO, dans l'évaluation comme dans la transplantation. Seul le versant hépatique impose cette vigilance supplémentaire.¹

On dit souvent à nos patients qu'on leur enlève une maladie pour leur en greffer une autre. Ce n'est pas un long fleuve tranquille.

Comment se déroule la procédure en elle-même ?

Dr Bon : C'est une chirurgie très longue, entre 8 et 12 heures selon la complexité anatomique. Quand un greffon correspondant est trouvé, le patient arrive, bénéficie d'un bilan initial puis de la pose des cathéters. On commence souvent à explanter le premier poumon avant même l'arrivée des greffons, car le temps d'ischémie doit rester idéalement sous 6 à 7 heures : une équipe part chercher les greffons pendant qu'une autre opère.

Le patient part ensuite en réanimation, intubé et ventilé, puis est réveillé sous 48 à 72 heures. Il faut compter lorsque tout se déroule bien une à deux semaines en réanimation, environ six semaines en pneumologie, puis six semaines en réhabilitation respiratoire, soit trois mois de prise en charge hospitalière au minimum.

Quel est le pronostic de ces patients ?

Dr Bon : À long terme, la survie est identique à celle des patients BPCO classiques : de 50 à 58 % à cinq ans. Le seul bémol concerne la survie à un an, un peu moins bonne, de 74 à 81 % contre 78 à 85 %, en raison d'infections précoces plus fréquentes, possiblement liées à une dysfonction neutrophilique décrite dans le DAAT, ainsi qu'à des complications anastomotiques et digestives. La première année est houleuse : immunosuppression à fortes doses, risques infectieux, diabète cortico-induit, rejets aigus voire chroniques. Le suivi est lourd : une consultation mensuelle la première année, des fibroscopies à J7, à trois mois et sur point d'appel clinique, puis un suivi trimestriel à vie.

Quel message souhaitez-vous



Dr Claire Bon
Pneumologue,
CHU de Bordeaux

On dit souvent à nos patients qu'on leur enlève une maladie pour leur en greffer une autre. Ce n'est pas un long fleuve tranquille

transmettre ?

Dr Bon : Que les résultats de la transplantation dans le DAAT sont bons, et qu'elle doit être envisagée systématiquement chez les patients jeunes lorsqu'il n'y a pas d'autre option. Il faut savoir référer précocement à un centre transplantateur, d'autant plus en cas d'exacerbations répétées ou d'évolution rapide. Que le patient bénéficie ou non d'un traitement substitutif ne doit pas modifier cette orientation. Le rôle du traitement substitutif après la greffe reste très mal défini : il n'existe pas de consensus, et l'évaluation se fait au cas par cas. Enfin, une cirrhose associée ne doit pas, à elle seule, faire écarter d'emblée une évaluation spécialisée : la prise en charge doit rester multidisciplinaire, sans jamais oublier le foie.

Pour plus d'information sur
le déficit en alpha-1-antitrypsine



BIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE : mieux diagnostiquer le déficit en alpha-1-antitrypsine



Du dosage sanguin au séquençage du gène, en passant par le phénotypage, la biologie structure le parcours diagnostique et contribue à orienter la prise en charge. Mais le défi reste immense : la grande majorité des patients déficitaires s'ignorent encore. Le Dr Julian Boutin, biologiste médical, décrit une stratégie bien cadrée et les leviers pour mieux dépister.

Quelles sont les principales analyses biologiques mobilisées dans le parcours diagnostique ?

Dr Boutin : La première étape, recommandée, c'est le dosage de l'alpha-1-antitrypsine dans le sérum : une simple prise de sang¹, réalisable presque partout, y compris en laboratoire privé. Elle permet déjà de trier : seuls les patients avec un seuil en dessous de 1,1 gramme par litre doivent bénéficier d'une analyse approfondie. Atten-

tion toutefois aux biais, mal connus : un syndrome inflammatoire fait grimper la valeur et peut masquer un déficit, d'où l'intérêt de doser la CRP en parallèle.¹ À l'inverse, une insuffisance hépatocellulaire abaisse la valeur, puisque la protéine est produite par le foie. Chez les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire ou certaines complications hépatiques, il peut donc être nécessaire de recourir d'emblée à des techniques spécialisées.

Que se passe-t-il quand le dosage est abaissé ?

Dr Boutin : On cherche à comprendre pourquoi. On réalise un phénotypage par iso-électrofocalisation¹, qui peut se faire sur le même tube, c'est très pratique : le dosage revient abaissé, et le tube passe directement au secteur spécialisé. Cela identifie les principaux variants : le M, normal, puis le S et le Z, les deux variants fréquents, et parfois d'autres. En croisant le variant identifié et la valeur du dosage, on vérifie la cohérence. Dans la plupart des situations, lorsque dosage et phénotypage sont concordants, on peut s'arrêter là. En cas de doute, ou de sus-

picion d'un variant très rare, on passe au séquençage du gène, la troisième étape. Tout cela n'est pas disponible partout : le dosage, oui ; le phénotypage, dans les laboratoires experts (Lille, Lyon, Paris, et Bordeaux depuis deux ans) ; le séquençage, dans la plupart des CHU.

Une fois le diagnostic confirmé, que se passe-t-il pour le patient ?

Dr Boutin : La première étape est d'éviter que le résultat reste isolé. Le dosage est demandé par des profils de médecins très variés, parfois moins familiers de la pathologie. Quand un déficit est identifié, et donc le plus souvent un ou des variants identifiés, je fais donc un retour au prescripteur : j'explique le résultat et je mets en copie les référents concernés, notamment pneumologues et hépatologues, adultes ou pédiatriques selon le cas, pour que le patient soit bien orienté. L'objectif est qu'il soit adressé aux bons spécialistes, afin d'évaluer l'atteinte pulmonaire, l'atteinte hépatique, ou les deux.

Qu'est-ce que cela déclenche ensuite pour les apparentés ?

INTERVIEW / Du biologiste médical

Dr Boutin : L'information des apparentés dépend du contexte familial. Lorsqu'un apparenté est identifié comme hétérozygote M/Z, il n'est généralement pas malade, mais il peut présenter un surrisque, notamment en cas de tabagisme. Il faut donc lui donner des consignes simples : éviter le tabac, limiter les facteurs de risque hépatiques, notamment l'alcool,¹ et prévoir une évaluation pneumologique si nécessaire, avec EFR et DLCO. En cas de projet parental, on propose de tester le conjoint ou la conjointe afin d'évaluer le risque de transmission à l'enfant.

Le conseil génétique est-il différent ici ?

Dr Boutin : Oui, parce que le DAAT est une maladie récessive, souvent découverte sans antécédent familial connu et qui peut évoluer à bas bruit. Dans la pratique, sa sévérité ne conduit jamais à proposer un diagnostic prénatal ou une interruption médicale de grossesse. Le conseil consiste donc à expliquer la maladie, la transmission, et à poser des consignes de bon sens : vigilance accrue à la naissance, car certains nouveau-nés peuvent présenter des complications hépatiques, notamment une cholestase sévère. À Bordeaux, c'est surtout le Pr Zysman qui assure ce

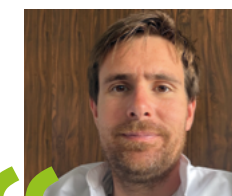
conseil auprès de ses patients adultes ; nous intervenons en complément. Compte tenu de la fréquence de la maladie et des ressources disponibles, il n'est pas toujours réaliste de recevoir tous les apparentés en consultation de génétique, dont les créneaux sont réservés aux situations où l'apport du conseil génétique est le plus déterminant (pathologie avec un diagnostic prénatal).

Existe-t-il un travail collaboratif formalisé entre biologistes, généticiens et cliniciens ?

Dr Boutin : Oui, et nous le développons. La mise en place de l'iso-électrofocalisation a marqué une étape importante à Bordeaux : nous pouvons désormais tout faire sur place. Nous avons organisé un premier symposium en présentiel en mars 2025, réunissant pneumologues adultes et pédiatres, hépatologues et biologistes, puis une visioconférence régionale à l'automne, à l'échelle de l'ancienne Aquitaine. L'objectif est de promouvoir le diagnostic et de tisser des liens, y compris avec les spécialistes libéraux, ce qui est essentiel, car beaucoup de patients sont suivis hors CHU.

Quel message souhaitez-vous transmettre ?

Dr Boutin : Que l'information est le nerf de la guerre. Tout



Dr Julian Boutin

Biologiste médical,
responsable des tests
génétiques,
CHU de Bordeaux

Le plus gros challenge du déficit, c'est d'attraper les patients. On estime qu'une large majorité des formes sévères reste non diagnostiquée

patient atteint de BPCO devrait bénéficier d'un dosage. Une proportion non négligeable peut présenter un déficit ou un variant, et les formes sévères restent largement sous-diagnostiquées. Nous avons récemment diagnostiqué un déficit Z/Z chez un patient déjà greffé pulmonaire, et un autre au décours d'un carcinome hépatocellulaire : deux situations qui montrent l'intérêt d'un diagnostic plus précoce. Le dépistage actuel, via une ordonnance que le patient porte lui-même au laboratoire, est inefficace : il y a trop de perdus de vue. Nous évaluons un projet pilote de diagnostic par écouvillon salivaire couplé à une analyse génétique après un dosage < 1,1 g/L, inspiré d'expériences menées dans d'autres pays, avec un retour direct au médecin. Il faut faire de ce réflexe une évidence : quand on a une BPCO ou une atteinte hépatique inexpliquée, on pense à doser l'alpha-1-antitrypsine.

RÉHABILITATION RESPIRATOIRE : au-delà du souffle, le rôle clé du muscle



Pilier de la prise en charge, la réhabilitation respiratoire repose sur un constat encore mal exploré : chez certains patients atteints de DAAT, l'atteinte musculaire pourrait être plus marquée et répondre différemment à l'effort que chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) non-DAAT. Entre recherche physiopathologique et pratique de terrain, le Dr Pauline Henrot et M. Mathieu Delorme croisent leurs regards sur une discipline qui dépasse de loin le seul réentraînement à l'effort.

Dr Pauline Henrot

Médecin du service des explorations fonctionnelles respiratoires et enseignante en physiologie, CHU de Bordeaux

Il est important de prendre en compte ces différences pour adapter les programmes de réadaptation, sans forcément les calquer sur ceux des patients BPCO

Pourquoi la réhabilitation respiratoire occupe-t-elle une place centrale dans la prise en charge ?

Dr Henrot : C'est une intervention centrale de la prise en charge, avec un rapport bénéfice-risque très favorable, notamment pour préserver ou restaurer la fonction musculaire et améliorer la tolérance à l'effort.⁷ Dans le DAAT comme dans la BPCO classique (non-DAAT), une proportion de patients présente une fonte musculaire qui n'est pas seulement liée au fait qu'ils respirent moins bien ou se déplacent moins : il pourrait exister une atteinte propre, au-delà du seul déconditionnement lié à l'essoufflement et à la limitation des déplacements. J'étudie cette sarcopénie sur le plan physiopathologique, et nous avons récemment mené un premier travail spécifiquement chez les patients atteints de DAAT.

Qu'a montré ce travail ?

Dr Henrot : C'est un terrain très en friche : très peu d'équipes s'intéressent à la différence d'atteinte musculaire entre le DAAT et la BPCO. Notre étude

préliminaire a mesuré, sur des scanners thoraciques, les surfaces musculaires des muscles pectoraux et érecteurs du rachis. En comparant des patients déficitaires à des patients BPCO non déficitaires appariés sur l'âge et le sexe, nous avons constaté des surfaces plus atrophiées chez les premiers, ce qui pourrait constituer un indicateur de sévérité supplémentaire, une faible masse musculaire étant associée à un pronostic plus défavorable. Un seul article a comparé le tissu musculaire avant et après réhabilitation : dans cette étude, les patients déficitaires semblaient ne pas augmenter leur proportion de fibres lentes après réhabilitation, contrairement aux patients BPCO. En revanche, ils semblaient mieux améliorer leur vascularisation. Ces différences plaident pour des programmes personnalisés, non calqués sur ceux de la BPCO.

M. Delorme : Le DAAT étant une maladie rare, ces patients sont rarement vus en cabinet, plutôt de façon sporadique. Mais ce que décrit Pauline éclaire notre pratique. Quelle

REGARD/Du kinésithérapeute

que soit l'étiologie de l'insuffisance respiratoire, on observe une désadaptation musculaire au profit des fibres rapides. En réentraînement à l'effort, on cible donc la filière aérobie et les fibres lentes : des exercices prolongés à basse intensité plutôt qu'explosifs, plus de la course de fond que du sprint. Dans les formes pulmonaires du DAAT, la prédominance de l'emphysème peut entraîner une dyspnée précoce à l'effort d'endurance.¹ Tout l'enjeu est de jauger l'intensité pour que le patient ne soit pas limité par son seul essoufflement, tout en obtenant un renforcement musculaire. Cela passe par le fractionnement de l'effort : augmenter le volume total en multipliant les pauses. C'est à la fois une technique de rééducation et un conseil du quotidien : si vous avez 500 mètres à faire, faites cinq fois cent mètres. Vous irez plus loin, plus facilement, parce que ce sera moins coûteux énergétiquement.

Quels exercices proposez-vous concrètement ?

M. Delorme : Des choses assez classiques, sur deux axes. D'abord l'endurance : tapis de marche, cycloergomètre, rameur, elliptique. Ensuite le renforcement musculaire, ciblant les membres inférieurs, notamment les quadriceps, et les membres supérieurs. Chez certains patients, on ajoute un

renforcement des muscles inspirateurs, pour peu qu'un déficit soit objectivé au bilan. J'insiste sur un point auprès des patients : quand les muscles se déconditionnent, ils utilisent moins bien l'oxygène qu'on leur amène, ce qui a des répercussions ventilatoires. À cela s'ajoute, chez ces patients souvent plus jeunes, une dimension anxieuse dans le vécu de la gêne respiratoire. L'accompagnement psychologique fait pleinement partie de la réadaptation.

Sur le plan physiopathologique, cette image du muscle « gourmand » est-elle juste ?

Dr Henrot : L'image est utile, même si elle simplifie le mécanisme. Dans la BPCO, on sait que le muscle perd des fibres lentes, des mitochondries et une partie de sa capillarisation. Il devient donc moins efficace pour utiliser l'oxygène qui lui est apporté, ce qui peut contribuer à l'intolérance à l'effort. Ce mécanisme est probablement aussi à l'œuvre dans le DAAT, mais nous manquons encore de données spécifiques : très peu d'études ont réalisé des biopsies musculaires chez ces patients, alors que c'est l'examen qui permettrait d'analyser finement la vascularisation, les mitochondries et le fonctionnement du tissu musculaire.

Quelles sont vos prochaines



M. Mathieu Delorme

Kinésithérapeute respiratoire et docteur en sciences

L'essoufflement ne vient pas que du souffle. La fonction respiratoire n'est qu'une composante : il y a aussi le cœur, les muscles et l'état psychologique

étapes ?

Dr Henrot : J'aimerais étendre le travail préliminaire à des cohortes plus larges, multicentriques ; la cohorte européenne EARCO² offre ce type d'opportunité. On peut aussi mobiliser des méthodes fines d'analyse de la composition corporelle, et, au laboratoire, développer des modèles 3D de muscle à partir de cellules de patients, pour caractériser l'atteinte et, à terme, identifier des thérapies spécifiques.

M. Delorme : En cabinet, nous manquons d'outils non invasifs pour caractériser l'atteinte musculaire et objectiver si un patient répond au programme. Des marqueurs fonctionnels accessibles sur le terrain seraient précieux, car la majorité des patients sont suivis en ville. Deux aspects, enfin, ne doivent jamais être passés sous silence : le sevrage tabagique, absolument incontournable ici, et l'accompagnement nutritionnel, la nutrition étant elle aussi un pilier contre l'atrophie musculaire.

REGARD/Du médecin

LA RECHERCHE SUR LE DAAT



De la mécanique intime de la cellule hépatique aux grandes cohortes internationales, la recherche sur le DAAT avance sur deux fronts complémentaires. Mme Marion Bouchecareilh, chercheuse fondamentale, et Mme Marine Douillet, attachée de recherche clinique, croisent leurs regards sur une dynamique bordelaise en plein essor entre compréhension des mécanismes, identification de biomarqueurs et structuration des études cliniques.

Dr Marion Bouchecareilh

Directrice de recherche CNRS, unité INSERM BRIC U1312, CHU de Bordeaux



Les patients ZZ ont 20 à 40 fois plus de risque de cancer du foie, y compris sur foie non cirrhotique

Vous travaillez sur le DAAT depuis 2009. Quel est le fil conducteur de vos recherches ?

Dr Bouchecareilh : Tout est parti d'un constat : environ 10 % des patients homozygotes ZZ développent des atteintes hépatiques significatives.¹ Pourquoi ces 10 % ? J'ai longtemps cherché à comprendre la protéotoxicité associée au variant Z. En effet, ce variant existe sous deux formes au niveau intracellulaire : une forme soluble, dégradée par le protéasome, et une forme agrégée, prise en charge par l'autophagie⁸. Nous avons montré que l'expression du mutant Z pouvait saturer la voie de dégradation protéasomale, jusqu'à provoquer un véritable « shutdown » de cette machinerie⁹. L'hépatocyte, ainsi submergé par les agrégats, peut alors basculer vers la mort cellulaire. Toutefois, la voie autophagique devrait normalement compenser ce dysfonctionnement et limiter l'accumulation de ces agrégats. Ainsi, une altération de la voie autophagique associée au variant Z pourrait également expliquer pourquoi seuls 10 % des patients développent des atteintes hépatiques. C'est l'une des hypothèses que nous explorons actuellement.

Avez-vous une hypothèse sur ces 10 % de patients qui développent une atteinte hépatique ?

Dr Bouchecareilh : Nous pensons qu'elle est en partie génétique. On l'observe dès l'enfance : dans certaines fratries, un enfant ZZ développe des atteintes hépatiques, alors que son frère ou sa sœur non. En étudiant une dizaine de fratries, nous avons mis en évidence des gènes impliqués dans la voie de dégradation ERAD, associée au protéasome, une piste qui a par ailleurs été confirmée par un autre groupe. Il ne s'agit probablement pas d'un candidat unique, mais plutôt de plusieurs polymorphismes qui, isolément, n'ont pas d'effet délétère, mais deviennent pathogènes dès lors que les voies de dégradation sont submergées ou inefficaces. À cela s'ajoutent des cofacteurs environnementaux tels que le syndrome métabolique ou les infections virales. Par ailleurs, l'alpha-1-antitrypsine étant une protéine de l'inflammation, sa surexpression lors des épisodes infectieux chez les porteurs du mutant favorise sa production sous forme d'agrégats. Il en résulte un véritable cercle vicieux.

Vous explorez aussi le risque

REGARD / De l'attachée de recherche clinique



Mme Marine Douillet

Attachée de recherche clinique au CIC, CHU de Bordeaux

Dans une maladie rare comme le DAAT, la recherche clinique est un défi : trouver les bons profils, au bon stade, dans des protocoles exigeants

de cancer du foie.

Dr Bouchecareilh : C'est mon second axe. Grâce aux grandes cohortes comme la UK Biobank, on sait désormais que les patients ZZ ont 20 à 40 fois plus de risque de cancer du foie, y compris sur foie non cirrhotique, ce qui suggère une carcinogenèse spécifique au variant Z.¹⁰ Sur des échantillons collectés en France, avec le Pr Zysman pour le versant pulmonaire, nous menons des analyses multi-omiques pour établir la « carte d'identité » moléculaire de ces tumeurs : partagent-elles une signature avec les cancers d'autre origine, ou leur est-elle propre ? L'objectif est d'identifier des mécanismes, des biomarqueurs et, à terme, de potentielles cibles de modulation.

Comment ces travaux pourraient-ils, à terme, orienter la recherche thérapeutique ?

Dr Bouchecareilh : Nous vivons une période très dynamique. L'alpha-1-antitrypsine est une cible de recherche importante, car elle est majoritairement produite par le foie, un organe aujourd'hui au cœur de nombreuses approches innovantes. Plusieurs stratégies sont explorées au niveau international : modulation de l'expression du variant Z, édition génétique ou édition de l'ARN, mais aussi recherche de molécules capables d'agir sur la conformation de la protéine Z. Ces approches ne s'adres-

seront pas nécessairement à tous les patients, et soulèvent encore de nombreuses questions scientifiques, pratiques et économiques. D'où l'intérêt de poursuivre aussi la recherche de biomarqueurs et de stratégies complémentaires, capables d'orienter la surveillance et, à terme, la prise en charge.

Comment cette recherche fondamentale se prolonge-t-elle côté clinique ?

Mme Douillet : Par plusieurs voies complémentaires. D'abord la cohorte européenne EARCO², à laquelle Bordeaux participe : une étude observationnelle dont l'enjeu est de mieux comprendre l'histoire naturelle du DAAT (comment les paramètres respiratoires évoluent selon le profil génotypique du patient) et d'améliorer le diagnostic et la prise en charge. À côté de cette cohorte, le projet FLARE, porté par le Pr Zysman, vise à développer un score prédictif du risque de décès ou de transplantation pulmonaire chez des patients présentant un emphysème secondaire au DAAT. Enfin, un essai clinique de phase III concerne des patients ZZ présentant une fibrose hépatique avancée.

Qu'est-ce qui rend ces essais si difficiles à mener dans le DAAT ?

Mme Douillet : Le dernier essai pose le plus de difficulté. La rareté de la maladie d'abord mais

aussi des profils bien précis : trouver des patients ZZ avec une fibrose hépatique associée à une atteinte pulmonaire aux stades requis par le protocole, relève du défi. La lourdeur de l'essai constitue un autre frein avec un suivi d'environ quatre ans, des visites fréquentes sur site comprenant de nombreux examens, dont certains invasifs, comme des biopsies hépatiques. Devant la complexité de l'étude, certains patients refusent. Deux patients avaient accepté mais sont finalement non éligibles. Dans une maladie rare, ces contraintes rendent la recherche clinique particulièrement exigeante. La participation à un essai peut aussi être perçue comme une façon de contribuer à faire avancer les connaissances. En effet, la recherche clinique reste indispensable pour permettre de développer de nouveaux traitements ou stratégies afin de proposer une meilleure prise en charge aux patients, particulièrement dans des maladies rares où les patients sont très demandeurs.

REGARD / De la directrice de recherche



POINTS CLÉS À RETENIR :

1/ Penser au diagnostic, y compris chez les patients fumeurs

Le déficit en alpha-1-antitrypsine reste largement sous-diagnostiqué. Tout patient présentant une BPCO, une atteinte respiratoire évocatrice ou une atteinte hépatique inexpliquée devrait bénéficier d'un dosage sanguin, en tenant compte des situations pouvant fausser le résultat, comme l'inflammation ou l'insuffisance hépatique.

2/ La biologie structure le parcours du patient et de ses apparentés

Dosage sérique, phénotypage puis, si nécessaire, séquençage génétique permettent de confirmer le diagnostic et d'orienter le patient vers les bons spécialistes. L'enjeu est aussi d'informer les apparentés, sans multiplier les examens inutiles, en insistant sur les facteurs de risque évitables, notamment le tabac et l'alcool.

3/ L'imagerie devient un outil de phénotypage

Au-delà du diagnostic, le scanner permet aujourd'hui de quantifier l'emphysème, d'analyser la répartition des lésions et d'identifier d'autres composantes, comme les atteintes bronchiques ou les bouchons muqueux. Ces informations contribuent à mieux caractériser les profils de patients et à affiner les décisions de suivi.

4/ La prise en charge ne se limite pas au souffle

La réhabilitation respiratoire occupe une place centrale, en intégrant l'effort, le renforcement musculaire, la nutrition, le sevrage tabagique et l'accompagnement psychologique. Chez certains patients, l'atteinte musculaire pourrait constituer un facteur de sévérité supplémentaire.

5/ Une recherche bordelaise tournée vers les profils évolutifs

À Bordeaux, la recherche articule cohortes, imagerie quantitative, physiopathologie hépatique et essais cliniques. L'objectif est de mieux comprendre pourquoi certains patients évoluent plus sévèrement que d'autres, d'identifier des biomarqueurs et, à terme, d'adapter plus finement la surveillance et la prise en charge.

1ÈRE APPLICATION DESTINÉE AUX PATIENTS ATTEINTS DE DAAT



Cette application propose des **vidéos d'exercices physiques adaptés**, un soutien pour **planifier ses voyages, préparer ses consultations médicales**, un **suivi intuitif des symptômes**, des **rappels de rendez-vous** et bien plus encore.

Découvrez l'application en scannant ce QR code



Prix des Caducées dans la catégorie «Parcours Patient»

Une revue conçue par RARE à l'écoute, premier média d'influence 100 % maladies rares, **RARE à l'écoute** crée des formats engagés pour mieux faire connaître les parcours de soins, favoriser le diagnostic précoce et valoriser les initiatives des centres experts.

Les **Revue Horizon** sont réalisées en partenariat avec les filières de santé maladies rares et les centres experts hospitaliers concernés.

Plus d'infos et versions digitales sur www.rarealecoute.com



Centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte :

CHU Bordeaux - Groupe hospitalier Sud
Hôpital du Haut-Lévêque
Service de pneumologie
Bâtiment François Magendie
1 avenue Magellan - 33604 Pessac cedex
Tél : 05 57 65 64 89

RÉFÉRENCES :

1. PNDS - Atteinte pulmonaire associée à un déficit en alpha-1-antitrypsine. Décembre 2022. www.has-sante.fr
2. Filière RespiFil - Ouverture du registre EARGO (European Alpha-1 Research Collaboration) en France. <https://respiFil.fr/actus/actualites/ouverture-registre-eargo-european-alpha-1-research-collaboration-en-france/>
3. Santos G et Turner A M. Alpha-1 antitrypsin deficiency: an update on clinical aspects of diagnosis and management. *Fac Rev.* 2020 Oct 28;9:1.
4. Stoel B C. Regional lung densities in alpha-1 antitrypsin deficiency compared to predicted values. *Respir Res.* 2019 Feb 28;20(1):45.
5. Tran C et al. Luminal mucus plugs are spatially associated with airway wall thickening in severe COPD and asthma: A single-centered, retrospective, observational study. *Respir Med.* 2022 Oct;202:106982.
6. Leard L E et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021 Nov;40(11):1349-1379.
7. El Khattabi W, et al. L'apport de la réhabilitation respiratoire chez les patients suivis pour bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Mal Respir.* 2018;35(Suppl):A186.
8. Bouche-careilh M. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency-Mediated Liver Toxicity: Why Do Some Patients Do Poorly? What Do We Know So Far ? *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2020 Jul;7(3):172-181.
9. Lehmann A et al. Alpha-1 Antitrypsin-Mediated Liver Disease: A Role for the NRF1-Proteasome Axis? *Liver International Communications.* 2025;6(3):e70026.
10. Fromme M, Schneider CV, Pereira V, et al. Hepatobiliary phenotypes of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Gut.* 2021;70(10):1906-1916.



HORIZON DAAT N°3
Bientôt disponible sur RARE à l'écoute