



PARTAGE D'EXPIRIENCE DU CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES
PULMONAIRES RARES DE L'ADULTE - SITE COORDONNATEUR
HOSPICES CIVILS DE LYON - HÔPITAL LOUIS PRADEL



Édition réalisée en partenariat
avec la filière RespiFil

RespiFil

FILIÈRE
MALADIES
RESPIRATOIRES
RARES

#3

OCTOBRE 2026

 **LE DAAT À LYON :**
de l'expertise historique
aux perspectives
thérapeutiques

DÉCOUVRIR



SOMMAIRE



01 ÉDITORIAL



02 LES MISSIONS DE RespiFIL :

organiser les soins,
former, soutenir
la recherche



05 LA SURVEILLANCE HÉPATIQUE CHEZ L'ADULTE :

repérer une atteinte longtemps
silencieuse →

06 RECHERCHE ET PERSPEC- TIVES THÉRAPEUTIQUES :

des avancées, mais encore
beaucoup de questions →

07 POINTS CLÉS À RETENIR



02 - INTERVIEW

LES MISSIONS DE RespiFIL :
ORGANISER LES SOINS, FORMER,
SOUTENIR LA RECHERCHE



Pr Vincent Cottin
Pneumologue

03 - INTERVIEW

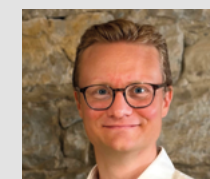
LA RCP NATIONALE :
VALIDER, COORDONNER, HARMONISER
LES PRATIQUES



Dr Julie Traclet
Pneumologue

04 - INTERVIEW

LA COHORTE DEFI-ALPHA :
COMPRENDRE L'ATTEINTE HÉPATIQUE
DE L'ENFANT



Dr Mathias Ruiz
Hépatologue pédiatre

05 - INTERVIEW

LA SURVEILLANCE HÉPATIQUE
CHEZ L'ADULTE : REPÉRER UNE ATTEINTE
LONGTEMPS SILENCIEUSE



Dr Olivier Guillaud
Hépatologue

06 - INTERVIEW

RECHERCHE ET PERSPECTIVES
THÉRAPEUTIQUES : DES AVANCÉES,
MAIS ENCORE BEAUCOUP DE QUESTIONS



**Pr Jean-François
Mornex**
Pneumologue

ÉDITO

LE DAAT À LYON : de l'expertise historique aux perspectives thérapeutiques



Pr Jean-François Mornex

Pneumologue, centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte (OrphaLung), Hospices Civils de Lyon

Quand on me demande quelle est la place de Lyon dans la prise en charge du déficit en alpha-1-antitrypsine, je commence toujours par rappeler une chose : elle est d'abord historique. Lyon occupe notamment une place importante dans le développement de l'isoélectrofocalisation appliquée au déficit, dès les années 1970. Depuis, l'expertise ne s'est jamais interrompue. Biochimie, génétique, pathologies pédiatriques, pathologies adultes, pneumologie : toutes ces compétences coexistent à Lyon depuis très longtemps, et surtout, elles interagissent. C'est cette continuité, et ce dialogue

entre spécialités, qui font la singularité du centre. Avec Bichat, Lyon fait partie des sites français historiques les plus structurants pour cette maladie. Nous prenons en charge un nombre important de patients, issus de Lyon mais aussi d'un territoire plus large, de Dijon à Valence, d'Aurillac à Annemasse. Cette expertise transversale permet d'accompagner des situations très diverses, jusqu'à la greffe pulmonaire pour les atteintes respiratoires les plus sévères. Faire vivre cette pluridisciplinarité au quotidien reste un travail de tous les instants. Nous avons

longtemps tenu des réunions locales rassemblant biochimistes, pédiatres, hépatologues et pneumologues ; je regrette que nous les ayons interrompues, car ce temps d'échange était précieux. Mais notre coopération se prolonge ailleurs, notamment autour de la recherche clinique. Lyon est aujourd'hui impliqué dans plusieurs développements autour d'approches innovantes, encore en cours d'évaluation. Notre centre contribue également à deux outils structurants à l'échelle nationale. La filière RespiFIL, dont la coordination médicale est assurée à Lyon par le Pr

Vincent Cottin, et la réunion de concertation pluridisciplinaire nationale dédiée au déficit, que j'anime depuis sa création en 2021.¹ En près de quarante réunions, nous avons discuté quelque 400 dossiers, à un rythme mensuel. Cette RCP réunit des pneumologues, biochimistes, biologistes moléculaires et généticiens de plusieurs centres français, avec une ouverture européenne singulière grâce à la participation régulière d'un pneumologue d'Athènes, qui nous amène à discuter de patients grecs et chypriotes porteurs de variants rares. La recherche, enfin, irrigue toute notre activité. Lyon

est, avec Bichat, l'un des principaux centres contributeurs français de l'étude européenne EARCO, une cohorte observationnelle qui rassemble près de 5 000 patients à l'échelle du continent. La France y a inclus environ 500 patients, et cette étude commence à livrer une description précieuse de l'histoire naturelle du déficit.²

Ce numéro Horizon DAAT donne à voir cette réalité lyonnaise : une expertise ancienne, une organisation collective et une recherche qui nourrit en permanence la clinique. Il donne la parole à ceux qui font vivre ce parcours – pneumologues, hépatologues, pédiatres – autour d'un même objectif : ne jamais laisser un patient déficitaire se perdre entre les spécialités.

LES MISSIONS DE RespiFIL : organiser les soins, former, soutenir la recherche



La filière RespiFIL fédère l'ensemble des centres experts français des maladies respiratoires rares. Au sein de cet écosystème, le déficit en alpha-1-antitrypsine occupe une place à part : rare par son origine génétique, il se révèle souvent à travers des maladies respiratoires fréquentes, comme la BPCO ou l'emphysème. Le Pr Vincent Cottin, coordonnateur médical de RespiFIL et coordonnateur du centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte (OrphaLung), détaille les missions de la filière et la manière dont elles soutiennent le parcours des patients concernés.

Quelles sont les grandes missions de la filière RespiFIL ?

Pr Cottin : Les missions de RespiFIL sont, pour l'essentiel, communes à toutes les filières de santé maladies rares ; elles sont définies par le Plan National Maladies Rares, dont la quatrième édition couvre la période 2025-2030.

L'objectif final est toujours le même : améliorer la prise en charge des patients, mais aussi la formation et la recherche. La première mission, c'est l'organisation des soins. Suivant les maladies, la filière n'a pas vocation à voir tous les patients, mais à s'assurer de la qualité de leur prise en charge : son rôle est d'identifier les centres experts – centres de référence coordonnateurs, centres de référence constitutifs, centres de compétences régionaux – capables de prendre en charge les cas difficiles, de valider ou redresser les diagnostics, et de donner les orientations thérapeutiques. À l'échelle de l'ensemble de ses réseaux, RespiFIL rassemble près de 90 centres, organisés en trois réseaux : OrphaLung pour les maladies pulmonaires rares de l'adulte, dont relève le DAAT chez l'adulte ; PulmoTension pour l'hypertension pulmonaire ; et RespiRare pour les maladies pulmonaires rares de l'enfant.³

La filière travaille aussi au parcours de soins et soutient l'élaboration des recomman-

dations. Pour le DAAT, elle a accompagné la réalisation du Protocole National de Diagnostic et de Soins, le PNDS, publié sous l'égide de la HAS, et des recommandations françaises publiées. S'y ajoutent une mission de recherche par l'organisation de la collecte de données, notamment vers la Banque Nationale de Données Maladies Rares, une mission de formation et d'information, et enfin la coordination à l'échelle européenne, à travers le réseau ERN-LUNG, qui comporte une composante dédiée au DAAT, et au registre européen EARCO de l'ERS.³⁻⁴

Quelle est la nature concrète des actions de formation, y compris pour des médecins non spécialistes ?

Pr Cottin : Elles prennent plusieurs formes. Nous organisons des webinaires, certains dédiés à une maladie, d'autres plus larges : celui consacré aux pathologies interstitielles représente six heures de formation chaque année. Un webinaire spécifiquement dédié au DAAT, mené avec la Société de Pneumologie de Langue Française, est

par ailleurs programmé. La journée annuelle de la filière diffuse les nouveautés issues de la recherche, et la dissémination des PNDS participe pleinement de cet effort.⁵ Les RCP elles-mêmes ont un rôle formateur avéré. Quand on présente un cas, on vient chercher une décision diagnostique ou thérapeutique ; mais on se forme aussi, au contact d'experts régionaux et nationaux. C'est si vrai que les RCP de RespiFIL sont validantes pour le développement professionnel continu, le DPC, dès lors qu'on y participe régulièrement.

Le DAAT a-t-il une place particulière au sein de la filière ?

Pr Cottin : Oui, à plusieurs titres. C'est une forme génétique rare au sein d'un groupe de maladies fréquentes : on la dépiste chez des patients qui présentent par ailleurs une BPCO, un emphysème ou plus rarement des symptômes asthmatiques.⁶ Les autres pathologies dont nous nous occupons, les pneumopathies interstitielles diffuses par exemple, sont chacune rares et vues par des médecins ha-

bitués aux maladies rares. Le déficit, lui, doit être débusqué au milieu de pathologies habituelles. À cela s'ajoutent un nombre limité d'experts en France (pneumologues, hépatologues, biologistes) et un sous-diagnostic particulièrement marqué.

Pour autant, toutes les missions de la filière incluent le DAAT : la collecte de données dans la BNDMR, les actions de formation, les recommandations, le lien européen via l'ERN-LUNG. Il n'est simplement pas toujours individualisé par rapport aux autres maladies.

Quelles sont vos priorités pour l'avenir ?

Pr Cottin : La première, c'est de poursuivre ce que nous faisons déjà, avec le même niveau de présence et de qualité auprès des praticiens. Je souhaite ensuite que nous développiions davantage les liens avec l'Europe, en lien avec l'ERN-LUNG, ainsi que notre implication dans la recherche et la facilitation des registres et des bases de données. La filière ne conduit pas elle-même les essais thérapeutiques : ce

Pr Vincent Cottin

Pneumologue, coordonnateur médical de la filière RespiFIL et coordonnateur du centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte (OrphaLung), Hospices Civils de Lyon



Le déficit en alpha-1-antitrypsine, c'est une forme génétique rare qu'il faut débusquer au milieu de pathologies fréquentes, d'où un sous-diagnostic particulièrement marqué

sont les centres qui les portent. Mais elle peut les soutenir par la communication et la circulation de l'information au sein de notre réseau.

C'est notamment le cas pour le registre européen EARCO², une cohorte observationnelle dans laquelle les inclusions françaises progressent, notamment grâce à la mobilisation des centres. Lors de nos réunions, nous rappelons régulièrement l'importance d'y inclure les patients éligibles, et cette dynamique porte ses fruits.

LA RCP NATIONALE : valider, coordonner, harmoniser les pratiques



Chaque mois, une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale réunit autour d'un même écran les principaux experts français du déficit en alpha-1-antitrypsine. Validation des indications de traitement substitutif, discussion des cas atypiques, décryptage des variants rares : la RCP harmonise les pratiques à l'échelle du pays. Le Dr Julie Traclet, pneumologue au CHU de Lyon, en décrit le fonctionnement et l'apport pour le parcours des patients.

De qui se compose cette RCP nationale, et à quelle fréquence se réunit-elle ?

Dr Traclet : Elle se tient une fois par mois, le jeudi, soit une dizaine de réunions par an en tenant compte des vacances. Son organisation est déléguée à la filière RespiFIL, qui adresse les invitations et organise la présentation des dos-

siers. Le Pr Mornex en assure la coordination.¹ Le quorum réunit trois grandes familles de spécialistes. Les pneumologues, d'abord, présents en alternance selon les disponibilités : à Lyon, le Pr Mornex, le Pr Cottin et l'équipe en charge des maladies pulmonaires rares (Dr Ahmad, Dr Lestelle et Dr Traclet), le Pr Le Rouzic à Lille, le Dr Kerjouan à Rennes, le Pr Zysman à Bordeaux, et l'équipe de Bichat à Paris avec les Drs Weisenburger et Bunel, le Pr Cuvelier à Rouen, par exemple. Les biologistes référents ensuite, les Drs Balduyck et Dechomet notamment, essentiellement les équipes de Lyon et de Lille, qui réalisent la majorité des analyses. Et, pour le versant hépatique, des hépatologues adultes et pédiatriques, dont le Dr Mathias Ruiz, gastro-pédiatre. Les médecins qui présentent les dossiers peuvent être pneumologues hospitaliers, de CHU ou de CHG, ou libéraux.

Quelles situations cliniques y sont discutées ?

Dr Traclet : La principale discussion porte sur la validation de l'indication du traitement substitutif. Beau-

coup de dossiers correspondent à des situations classiques, déjà couvertes par les recommandations : il s'agit alors simplement de valider. Les médecins nous sollicitent surtout quand un patient se situe en dehors des indications habituelles : un VEMS trop altéré ou, au contraire, au-dessus des seuils retenus. Nous discutons alors en fonction de l'âge du patient, de la vitesse d'évolution du VEMS et des résultats biologiques (dosage, phénotypage). Certains praticiens, moins habitués à la prise en charge du DAAT, nous soumettent des dossiers de patients hétérozygotes (SZ par exemple) : ils ne relèvent généralement pas du traitement substitutif, mais la RCP permet d'apporter une réponse formelle au patient ou au pneumologue demandeur. Nous abordons aussi les indications de greffe, de réadaptation, de limitation des expositions avec par exemple le sevrage tabagique ou les protections pour les professions exposées. Enfin, une bonne partie de la discussion revient souvent aux biologistes, notamment sur l'identification

INTERVIEW/De la pneumologue

des variants rares, leur signification et leurs conséquences pulmonaires ou hépatiques. Il s'agit d'une partie très intéressante pour les pneumologues, avec un apprentissage permanent et de la formation médicale continue. Plus exceptionnellement, certains projets de grossesse peuvent également être discutés.

Comment un médecin prépare-t-il la présentation d'un cas ?

Dr Traclet : Le médecin demandeur doit remplir la fiche dédiée, disponible sur le site de RespiFIL (<https://respifil.fr/professionnels/rcp/>) et l'adresser au référent RespiFIL de la RCP ainsi qu'au Pr Mornex. Celui-ci met ensuite les dossiers en forme, dans une présentation rapide regroupant les éléments essentiels, et organise un ordre de discussion logique : on commence par les indications simples, puis les phénotypes adaptés au traitement mais hors recommandations, puis les phénotypes normalement non indiqués, et enfin les cas rares. À chaque réunion, nous discutons environ une quinzaine de dossiers.

Le versant hépatique y a-t-il aussi sa place ?

Dr Traclet : Oui, le sujet est abordé pour tous les patients. Le plus souvent, il s'agit d'orienter un patient qui n'a pas eu d'évaluation hépatique vers un

hépatologue proche de chez lui. La question se pose surtout quand le patient porte un variant hépatotoxique. Nous pouvons également discuter avec les hépatologues présents des résultats des bilans hépatiques et FibroScan®, quand ils ont été faits en amont, et émettre des recommandations de préservation hépatique avec limitation des cofacteurs de toxicité hépatique.

En quoi la RCP sécurise-t-elle le parcours des patients ?

Dr Traclet : Elle sert avant tout à coordonner et à garantir une prise en charge équitable, conforme aux recommandations nationales, validée par un panel d'experts qui connaît bien la maladie. Elle unifie les pratiques. Elle permet aussi de mieux identifier les patients : auparavant, notre cohorte reposait sur le bon vouloir des médecins déclarants. Désormais, chaque dossier débouche sur une conduite à tenir consensuelle et sur la proposition d'inclure le patient dans la cohorte européenne EARCO², ce qui contribue à rendre le recueil épidémiologique plus exhaustif.

Cette RCP fait-elle aussi progresser vos propres connaissances ?

Dr Traclet : Clairement. Les discussions autour des variants rares, que les biologistes maîtrisent parfaitement,



Dr Julie Traclet

Pneumologue,
Hospices Civils de Lyon

À chaque réunion, nous discutons au moins une quinzaine de dossiers : c'est toujours plus solide scientifiquement de décider collégialement que seul dans son coin

comme les expertises issues de la recherche sur la BPCO, enrichissent notre pratique. Il est toujours plus intéressant de décider collégialement que seul dans son coin ; en termes de formation continue, c'est précieux.

Nous abordons également en fin de RCP les projets de recherche éventuels, les futurs essais et développements thérapeutiques. Cela permet d'avoir des discussions inter-centres très intéressantes pour la recherche dans ce domaine.

Un point qui vous semble encore perfectible ?

Dr Traclet : La communication auprès des pneumologues libéraux pourrait probablement être améliorée. Aujourd'hui, les praticiens qui découvrent la RCP sont surtout ceux qui la cherchent activement. Mieux faire connaître cette ressource à l'ensemble des praticiens reste, à mon sens, un axe de progrès.



LA COHORTE DEFI-ALPHA : comprendre l'atteinte hépatique de l'enfant



Si le déficit en alpha-1-antitrypsine est d'abord connu pour son atteinte pulmonaire à l'âge adulte, il peut aussi toucher le foie de l'enfant, parfois dès la période néonatale. Pour explorer cette atteinte hépatique pédiatrique et sa déroutante variabilité, le CHU de Lyon coordonne depuis 2010 la cohorte nationale DEFI-ALPHA. Le Dr Mathias Ruiz, hépatologue pédiatre, en retrace l'histoire, les enseignements et les perspectives.

Quel était l'objectif initial de la cohorte DEFI-ALPHA ?

Dr Ruiz : L'atteinte hépatique du déficit en alpha-1-antitrypsine (DAAT) est très variable, notamment chez l'enfant, avec certains patients qui évoluent vers des formes sévères. La cohorte DEFI-ALPHA⁷, mise en place en 2010, avait pour objectif de décrire l'histoire naturelle de l'atteinte hépatique des enfants

atteints de DAAT, et d'identifier des facteurs pronostiques d'atteinte hépatique sévère. Les premiers résultats de cette étude ont été rapportés en 2019 dans la revue *Liver International*.⁸

Comment se manifeste cette atteinte hépatique chez l'enfant ?

Dr Ruiz : L'atteinte la plus classique, retrouvée dans 10 à 15% des cas, est une cholestase néonatale, c'est-à-dire un ictère associé à une atteinte hépatique qui persiste en période néonatale, bien distinct de l'ictère bénin du nourrisson. Cette cholestase néonatale doit faire rechercher plusieurs maladies, dont l'atrésie des voies biliaires et le DAAT. Chez la plupart des patients, l'évolution est favorable avec une régression de la cholestase, mais des perturbations chroniques du bilan hépatique peuvent persister dans l'enfance. Parfois le diagnostic est fait plus tardivement, lors d'explorations de perturbations chroniques du bilan hépatique, voire en cas d'atteinte déjà avancée.

Rarement, l'atteinte hépatique peut être sévère à type de fibrose voire de cirrhose, avec moins de 5 % des patients qui vont présenter une atteinte sévère décompensée pouvant nécessiter une greffe de foie. Chez ceux dont l'évolution est favorable dans l'enfance, l'atteinte hépatique reste souvent peu évolutive pendant de nombreuses années, puis elle peut se dégrader à l'âge adulte, généralement après 40 ans, notamment en présence de cofacteurs comme l'alcool, le surpoids ou d'autres maladies chroniques du foie.

Quels génotypes sont concernés ?

Dr Ruiz : Le génotype ZZ, c'est-à-dire la présence du variant Z à l'état homozygote, est le principal responsable des atteintes hépatiques, notamment les plus sévères. D'autres génotypes, comme SZ ou associés au variant MMalton, peuvent aussi entraîner des atteintes parfois significatives. Les patients hétérozygotes (génotype MZ) peuvent présenter une cholestase néonatale transitoire

ou des fluctuations du bilan hépatique dans l'enfance, mais ils évoluent rarement vers des formes sévères.⁹

La cohorte DEFI-ALPHA ciblait initialement les patients ZZ, avec un seuil d'alpha-1-antitrypsine inférieur à 0,8 g/L pour inclure les patients. Nous l'avons élargi à 1,1 g/L, ce qui a fait entrer beaucoup de MZ sans atteinte significative ; nous réfléchissons aujourd'hui à recentrer les inclusions sur les patients porteurs de deux variants pathogènes.

Les premiers travaux ont-ils permis d'identifier des facteurs de mauvais pronostic ?

Dr Ruiz : C'était l'objectif principal de l'étude. Nous avons montré que les patients ayant présenté une cholestase néonatale semblaient plus à risque d'évolution péjorative, avec toutefois un biais de recrutement, ces enfants étant suivis en centres d'hépatologie pédiatrique.⁸ Cette donnée a depuis été confirmée par d'autres registres, notamment un registre américain, qui pointent un pronostic plus défavorable en cas de gamma-GT élevées à la naissance. En objectif secondaire, la cohorte a permis de réaliser des travaux de recherche fonda-

mentale afin d'identifier des polymorphismes génétiques impliqués dans les atteintes sévères, menés par le Dr Marion Bouchecareilh à l'INSERM de Bordeaux. Quelques variants génétiques ont été identifiés, et doivent être confirmés sur de plus grands effectifs avant de pouvoir être utilisés en pratique clinique.

Combien d'enfants la cohorte rassemble-t-elle aujourd'hui ?

Dr Ruiz : Nous étions à environ 150 patients lors de la publication de 2019 ; nous en sommes aujourd'hui à 280.

Quelles sont vos perspectives ?

Dr Ruiz : La perspective principale est de faire évoluer cette cohorte en registre au long cours, y compris à l'âge adulte. Cela permettra de poursuivre la description de l'histoire naturelle de la maladie, de suivre l'évolution de l'atteinte hépatique notamment grâce aux techniques non invasives comme le FibroScan®, et de poursuivre les travaux de recherche fondamentale. Enfin, des innovations thérapeutiques arrivent dans le déficit en alpha-1-antitrypsine, avec des perspectives intéressantes. Un registre structuré permettra d'identifier les candidats po-



Dr Mathias Ruiz

Hépatologue pédiatre,
Hospices Civils de Lyon

La sévérité de l'atteinte hépatique dans l'enfance semble se jouer sur les trois à cinq premières années de vie : tout l'enjeu est d'identifier très tôt les enfants à risque d'évolution sévère

tentiels à ces traitements.

Un des enjeux majeurs est d'identifier les patients sévères : la sévérité semble se déterminer sur les cinq premières années de vie, et ces approches innovantes nécessitent encore beaucoup de recul. Il faut donc être prudent dans la sélection des enfants qui pourraient, un jour, en bénéficier.

Un dernier point à souligner ?

Dr Ruiz : La cohorte DEFI-ALPHA a bénéficié d'un soutien industriel à sa création et se poursuit aujourd'hui grâce à l'appui de l'association de patients ADAAT¹⁰ et de la filière de santé des maladies rares hépatiques FILFOIE. Cette cohorte éclaire l'histoire naturelle de la maladie, permettant ainsi l'élaboration prochaine de recommandations européennes de diagnostic et de suivi.



LA SURVEILLANCE HÉPATIQUE CHEZ L'ADULTE : repérer une atteinte longtemps silencieuse



Chez l'adulte atteint d'un déficit en alpha-1-antitrypsine, le foie reste longtemps silencieux et c'est précisément ce qui rend sa surveillance délicate. Faute de marqueur permettant de désigner à l'avance les patients à risque, l'hépatologue avance par stratification du risque et prévention. Le Dr Olivier Guillaud, hépatologue au CHU de Lyon, détaille un suivi qu'il veut systématique mais adapté à chaque profil.

Pourquoi les patients déficitaires doivent-ils bénéficier d'une surveillance hépatique ?

Dr Guillaud : D'abord, il faut clarifier de quel déficit on parle. Il y a le déficit sévère, les patients ZZ ; le déficit modérément sévère, comme les SZ ; et le déficit modéré des hétérozygotes. Le risque d'atteinte hépatique diffère selon la forme, et les modalités de surveillance aus-

si. Quand on parle de déficit, on pense surtout aux ZZ sévères : on sait que 10 à 15 % d'entre eux développeront une atteinte hépatique fibrosante sévère, avec un risque d'évolution vers la cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. L'enjeu, c'est de dépister cette minorité, que l'on ne sait pas encore identifier⁹, pour adapter leur prise en charge et les orienter, le cas échéant, vers des approches thérapeutiques en cours d'évaluation. Cette consultation a aussi une vertu préventive. De la même manière que l'arrêt du tabac est essentiel pour protéger les poumons, il faut limiter les facteurs de risque hépatiques : la consommation excessive d'alcool et l'obésité, avec le risque de stéatose. J'explique à mes patients qu'ils présentent une vulnérabilité particulière, et qu'il faut d'autant plus se protéger.

En quoi consiste le bilan initial chez un patient ZZ ?

Dr Guillaud : Un bilan biologique complet, d'abord : bilan hépatique, numération formule sanguine (notamment

à la recherche d'éléments en faveur d'un hypersplénisme), taux de prothrombine pour évaluer la fonction de synthèse. On recherche ensuite des comorbidités (sérologies virales, bilan immunologique, métabolique, lipidique et ferrique) pour s'assurer qu'aucune autre hépatopathie ne s'associe au déficit. Le dosage sérique, le phénotype et/ou le génotype, eux, ont habituellement déjà été déterminés en amont.

Vient ensuite l'imagerie : une échographie de débrouillage en première intention, à la recherche d'une dysmorphie hépatique, d'un aspect de surcharge (le plus souvent stéatosique), de nodules ou de signes d'hypertension portale. On évalue enfin la fibrose. Je privilégie la mesure de l'élasticité hépatique, fiable et reproductible : en dessous de 7 kPa, le risque de fibrose sévère (F3F4) est très faible. Le score sanguin FIB-4 peut compléter, même s'il n'est pas validé spécifiquement dans le déficit. En cas de suspicion de fibrose avancée, je complète volon-

INTERVIEW/De l'hépatologue

tiers par une IRM hépatique : elle dresse un état des lieux morphologique de référence, quantifie la stéatose et la surcharge ferrique, et vérifie l'absence de nodules.

À quel rythme assurez-vous ensuite le suivi ?

Dr Guillaud : C'est là que les données manquent ; j'adapte donc le suivi en fonction du degré de fibrose initial et de la présence de facteurs de risque de fibrose hépatique associé (consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique avec notamment présence d'une obésité et surtout d'un diabète). Un patient cirrhotique est suivi comme toute cirrhose : bilan biologique et échographie tous les six mois pour dépister le carcinome hépatocellulaire, avec gastroscopie initiale à la recherche de varices œsophagiennes. Un patient avec une fibrose sévère sans cirrhose, je le revois chaque année. En l'absence de fibrose sévère mais avec des facteurs de risque, tous les deux à trois ans. Et sans

fibrose ni facteur de risque, tous les cinq ans, à moduler selon l'âge.

Et pour les formes non sévères, SZ ou hétérozygotes MZ ?

Dr Guillaud : L'évaluation initiale, je la fais pour tous mes patients ; c'est ensuite la surveillance que j'adapte. Chez les SZ, l'atteinte hépatique est moins fréquente que chez les ZZ (probablement moins de 10 %), mais la même logique de stratification s'applique. Chez les MZ, l'hétérozygotie n'est pas en soi un facteur de maladie hépatique : elle agit plutôt comme un amplificateur d'une maladie associée, alcoolique ou métabolique. J'adapte donc le suivi à cette maladie sous-jacente. Avant 40 ans, il ne se passe en général pas grand-chose ; un bilan entre 40 et 50 ans me paraît raisonnable, et sans fibrose ni facteur de risque de fibrose, il n'y a pas nécessairement lieu de poursuivre une surveillance spécifique chez ces patients hétérozygotes.



Dr Olivier Guillaud
Hépatologue,
Hospices Civils de Lyon

La plupart des patients déficitaires que je vois ont un bilan hépatique et une élasticité parfaitement normaux. Quand ce n'est pas le cas, il faut se poser des questions

Quels signaux d'alerte un médecin non spécialiste doit-il avoir en tête ?

Dr Guillaud : Il faut être systématique : on ne raisonne pas autrement que pour une maladie alcoolique ou métabolique. L'essentiel est de stratifier le patient. Une élastométrie supérieure à 8 kPa doit attirer l'œil, de même que tout signe d'hypertension portale, comme une splénomégalie. La plupart des patients déficitaires que je vois ont un bilan hépatique et une élasticité parfaitement normaux. Quand ce n'est pas le cas, il faut se poser des questions : ce n'est pas toujours le déficit, mais cela mérite toujours d'être exploré.

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





RECHERCHE ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES : des avancées, mais encore beaucoup de questions



Maladie connue depuis plusieurs décennies, le DAAT reste un champ de recherche actif. Les travaux portent à la fois sur la compréhension de l'évolution de la maladie, l'amélioration des traitements existants et l'évaluation de nouvelles approches ciblant notamment le foie. Mais ces perspectives ne résolvent pas tout : elles déplacent aussi les questions vers la démonstration du bénéfice clinique, l'identification des bons patients, l'accès aux traitements et les enjeux éthiques. Le Pr Jean-François Mornex, pneumologue au CHU de Lyon, revient sur ces lignes de recherche et leurs limites.

Où en est aujourd'hui la prise en charge thérapeutique du DAAT ?

Pr Mornex : Aujourd'hui, la prise en charge repose d'abord sur le diagnostic, le dépistage des patients concernés, l'organisation du suivi entre pneumologues et hépatologues, et, pour une partie des patients,

la discussion d'un traitement substitutif. Mais il reste des difficultés importantes : dépister suffisamment tôt, organiser un réseau fluide, et déterminer à quel moment un traitement est utile. Le traitement substitutif permet d'apporter une réponse chez de nombreux patients avec une atteinte pulmonaire, mais plusieurs questions demeurent. On peut démontrer une efficacité biologique : restaurer une concentration d'alpha-1-antitrypsine, prouver une activité anti-élastasique, mesurer des effets sur certains paramètres, mais la traduction clinique peut montrer une variation interindividuelle aux traitements.

La recherche essaie-t-elle aussi de comprendre pourquoi certains patients ZZ évoluent et d'autres non ?

Pr Mornex : Tout à fait. De nombreuses études ont tenté de l'expliquer, indépendamment de l'âge, du sexe ou de la consommation d'alcool. Pour l'instant, aucun marqueur robuste ne s'est encore imposé. Il existe certainement des facteurs génétiques supplémentaires. La BPCO comme les maladies chroniques du foie sont des maladies multi-

géniques, il est peu probable qu'un seul gène explique, à lui seul, pourquoi un patient évolue vers une forme sévère et un autre non.

Pour la BPCO, il existe des scores génétiques reposant sur plusieurs variants. On peut imaginer qu'un patient ZZ, qui présente déjà un risque lié au DAAT, puisse avoir un risque plus élevé s'il porte d'autres variants de susceptibilité. L'intelligence artificielle permettra peut-être, dans les années qui viennent, de faire émerger de nouveaux profils de risque. Mais, à ce stade, cette recherche aide surtout à mieux comprendre la maladie ; même si elle ne se traduit pas encore par un outil utilisable en pratique courante.

Le traitement substitutif lui-même fait-il encore l'objet de développements ?

Pr Mornex : Oui, notamment dans une logique d'optimisation. Des développements cherchent à réduire la contrainte de prise en charge ou à améliorer l'efficacité biologique. D'autres pistes ciblent plus directement les mécanismes de destruction du tissu pulmonaire, comme l'inhibition de l'élastase des neutrophiles.

INTERVIEW / Du pneumologue

Ces travaux sont intéressants, même s'ils ne modifient pas encore l'équilibre général de la prise en charge. Le traitement substitutif soulève aussi une question de fond : quels critères retenir pour démontrer qu'un traitement change réellement l'histoire de la maladie ? Certains considèrent que l'évolution de l'emphysème peut être appréciée par la densité pulmonaire mesurée au scanner. D'autres estiment qu'il faudrait privilégier des critères plus directement cliniques : exacerbations, dyspnée, qualité de vie, VEMS. Ces critères sont importants pour les patients, mais difficiles à utiliser dans les essais, car ils dépendent de nombreux facteurs autres que la seule progression de l'emphysème.

Quelles sont les nouvelles approches thérapeutiques actuellement explorées ?

Pr Mornex : Plusieurs approches innovantes sont en cours d'évaluation, notamment autour de l'acheminement d'acides nucléiques vers le foie. Elles poursuivent des objectifs différents : diminuer la production de la protéine anormale impliquée dans l'atteinte hépatique, corriger l'ARN messager ou, plus en amont, l'anomalie génétique elle-même, afin de restaurer une production fonctionnelle d'alpha-1-antitrypsine. Ces stratégies sont prometteuses sur le plan biologique, mais restent à des stades différents de développement. Si elles confirmaient

leur efficacité et trouvaient leur place, elles pourraient modifier une partie de la prise en charge, en particulier dans les formes avec atteinte hépatique. Mais elles ouvrent aussi des questions nouvelles : à quel moment les utiliser ? Chez quels patients ? Avant l'apparition d'une atteinte sévère, ou seulement lorsque la maladie est déjà déclarée ? Comment évaluer leur bénéfice réel à long terme ?

Quelles limites ces nouvelles approches soulèvent-elles ?

Pr Mornex : La première limite tient à la démonstration clinique. On peut montrer qu'une stratégie fonctionne biologiquement, mais cela ne suffit pas toujours à démontrer qu'elle améliore le pronostic. Cela ne veut pas dire que ces approches ne sont pas pertinentes, mais cela complique l'évaluation de leur bénéfice. La deuxième limite est médico-économique. Certaines approches innovantes peuvent avoir des coûts très élevés. Si elles arrivent un jour en pratique, il faudra déterminer si les autorités de santé jugent pertinent de les intégrer dans le cadre de la solidarité nationale, et dans quelles indications. La troisième limite est organisationnelle : il faudra disposer d'un réseau capable d'identifier les bons patients, de les orienter au bon moment, et de suivre les effets à long terme. C'est un enjeu majeur dans une maladie rare où tous les patients ZZ ne dé-



Pr Jean-François Mornex

Pneumologue,
Hospices Civils de Lyon

L'intelligence artificielle permettra peut-être, dans les années qui viennent, de faire émerger de nouveaux profils de risque

velopperont pas une atteinte sévère du foie ou du poumon.

Ces recherches soulèvent-elles aussi des questions éthiques ?

Pr Mornex : Oui, notamment lorsque l'on envisage de corriger un risque génétique avant même que la maladie ne se déclare. Tous les patients ZZ ne deviendront pas gravement malades. Intervenir très tôt, avec des approches lourdes ou manquant de recul suppose donc de savoir à qui elles s'adressent réellement. Ce n'est pas parce que l'on sait faire quelque chose qu'il faut nécessairement le faire. Le point de vue des patients est central dans cette réflexion. Mais il suppose un partage d'informations complexe : pour se prononcer, il faut comprendre à la fois la maladie, le risque individuel, l'incertitude scientifique et les limites des traitements. C'est probablement là que se situe l'un des grands enjeux des prochaines années : développer de nouvelles approches, mais aussi savoir comment les évaluer, les expliquer, les positionner et les rendre accessibles de façon juste.



POINTS CLÉS À RETENIR :

1/ Une expertise lyonnaise historique et transversale

Lyon occupe une place structurante dans l'histoire du déficit en alpha-1-antitrypsine. Biochimie, génétique, pédiatrie, hépatologie, pneumologie adulte et greffe pulmonaire y dialoguent autour d'un même objectif : éviter que les patients se perdent entre les spécialités.

2/ Une maladie rare à repérer dans des pathologies fréquentes

Le DAAT se révèle souvent à travers une BPCO, un emphysème ou des anomalies hépatiques. C'est toute la difficulté : savoir rechercher une maladie génétique rare au sein de situations cliniques courantes, encore largement sous-diagnostiquées.

3/ Le foie doit être surveillé à tous les âges

Chez l'enfant, l'atteinte hépatique peut débuter dès la période néonatale et sa sévérité semble se jouer très tôt. Chez l'adulte, le foie reste longtemps silencieux : l'enjeu est donc de stratifier le risque, d'évaluer la fibrose et de prévenir les cofacteurs d'aggravation, comme l'alcool, l'obésité ou les maladies métaboliques.

4/ La RCP nationale harmonise les pratiques

Chaque mois, la RCP nationale permet de discuter les indications de traitement substitutif, les cas atypiques, les variants rares, les atteintes hépatiques ou les orientations vers la greffe. Elle sécurise les décisions et contribue à une prise en charge plus équitable.

5/ La recherche prépare une prise en charge plus ciblée

Registres, cohortes et nouvelles approches thérapeutiques ouvrent des perspectives importantes. Mais les défis demeurent : identifier les bons patients, démontrer le bénéfice clinique, organiser l'accès aux innovations et accompagner les choix éthiques.

RÉFÉRENCES :

1. Filière RespiFil - Les RCP respiFil : pour qui ? <https://respiFil.fr/professionnels/rcp/>
2. Filière RespiFil - Ouverture du registre EARCO (European Alpha-1 Research Collaboration) en France. <https://respiFil.fr/actus/actualites/ouverture-registre-earco-european-alpha-1-research-collaboration-en-france/>
3. Filière RespiFil - Organisation et missions <https://respiFil.fr/la-filiere/organisation-et-missions/>
4. Filière RespiFil - Vers l'Europe : <https://respiFil.fr/la-filiere/vers-l-europe/>
5. Filière RespiFil - Se former aux maladies respiratoires rares : <https://respiFil.fr/professionnels/formations/se-former-aux-maladies-respiratoires-rares/>
6. PNDS - Atteinte pulmonaire associée à un déficit en alpha1-antitrypsine. Décembre 2022. www.has-sante.fr
7. P Joly et al. DEFI-ALPHA cohort and POLYGEN DEFI-ALPHA clinical research hospital programme. A study about clinical, biological and genetics factors associated with the occurrence and the evolution of hepatic complications in children with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Rev Mal Respir.* 2015 Sep;32(7):759-67.
8. M Ruiz et al. Liver disease related to alpha1-antitrypsin deficiency in French children: The DEFI-ALPHA cohort. *Liver Int.* 2019 Jun;39(6):1136-1146.
9. D Patel et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr 5;6:23.
10. Association ADAAT Alpha1-France : <https://www.alpha1-france.org/>

1^{ÈRE} 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

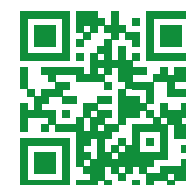


Prix des Caducées dans la catégorie «Parcours Patient»

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 :

Service de Pneumologie
Hospices Civils de Lyon
Hôpital Louis Pradel

59 boulevard Pinel, 69500 Bron
Tél : 04 27 85 77 00



HORIZON DAAT N°4
Bientôt disponible sur RARE à l'écoute