

# La présence du variant Pi\*Z de l'α1-antitrypsine augmente le risque de cirrhose alcoolique et de cirrhose « métabolique »

*The presence of Pi\*Z carriage is strongly associated with cirrhosis in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease*

Alexandre Pariente

40240 Mauvezin d'Armagnac



Correspondance : A. Pariente  
al.pariente@laposte.net

### Référence

Strnad P, Buch S, Hamesch K, *et al.* Heterozygous carriage of the alpha-1-antitrypsin Pi\*Z variant increases the risk to develop liver cirrhosis. *Gut* 2018 Aug 1. doi : 10.1136/gutjnl-2018-316228 [Epub ahead of print]

**S**eule une partie des malades atteints de maladie alcoolique (MAF) ou d'hépatopathie stéatosique non alcoolique (HSNA) développe une cirrhose. Le surpoids ou l'obésité, le sexe féminin, la quantité d'alcool ingéré, la durée de l'intoxication, la consommation d'alcool en dehors des repas sont des facteurs de risque indépendants de développement des lésions hépatiques et de progression vers la cirrhose.

L'α1-antitrypsine (A1AT) synthétisée par le foie (et plus accessoirement l'intestin), est le principal responsable de l'activité antiprotéasique (et notamment anti-élastase des neutrophiles) du sérum [1, 2]. Elle est codée par le gène *SERPINA 1* situé sur le chromosome 14. Le déficit sévère en A1AT qui cause un emphysème pulmonaire (particulièrement chez les fumeurs) et plus rarement une cirrhose<sup>1</sup>, atteint un caucasoïde sur 1 500 à 3 000 environ, et représente la troisième cause de mort par maladie génétique dans le monde.

Les variants de l'A1AT ont été nommés en fonction de leur mobilité électrophorétique : M est le normal, Z le plus lent (prévalence allant jusqu'à 8 % en Europe du Nord), S un variant moins sévère (prévalence allant jusqu'à 20 % en Europe du Sud). Le phénotype normal est Pi (pour *protease inhibitor*) MM, le phénotype PiZZ, responsable de la forme classique sévère. La responsabilité du phénotype MZ (et d'autres moins déficitaires) dans le développement de maladies chroniques du foie, de cause connue ou non, est débattue depuis 1975 (à l'époque on utilisait l'iso-électrofocalisation, aujourd'hui un génotypage direct pour caractériser les variants).

Le but de cette nouvelle étude était de savoir si l'hétérozygotie PiZ ou PiS pouvait favoriser le développement d'une maladie du foie sévère chez des malades ayant une maladie du foie due à l'alcool ou à une HSNA.

### Les quatre cohortes de l'étude

Les 1 184 malades atteints d'hépatopathies stéatosiques non alcooliques (HSNA) étaient d'ascendance européenne, recrutés en Allemagne et en

<sup>1</sup> Ainsi que dilatation des bronches, panniculite nécrosante et granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener).

Pour citer cet article : Pariente A. La présence du variant Pi\*Z de l'α1-antitrypsine augmente le risque de cirrhose alcoolique et de cirrhose « métabolique ». *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2019 ; 26 : 539-542. doi : 10.1684/hpg.2019.1782

Autriche (deux cohortes successives et indépendantes de 643 et 541 malades). Tous avaient eu une biopsie du foie dont 94 avaient une cirrhose (les cas) et 618 (les témoins) une stéatose hépatique sans fibrose.

Les 2 462 malades atteints d'hépatopathies alcooliques (consommation égale ou supérieure à 60 g/j chez les femmes et 80 g/j chez les hommes pendant au moins dix ans), d'ascendance européenne également étaient allemands et suisses, ou britanniques et irlandais (deux cohortes indépendantes de 1 798 et 664 malades). Une cirrhose – de diagnostic histologique ou clinique – était présente chez 1 251 malades (les cas) ; les 1 211 témoins avaient une consommation d'alcool équivalente mais pas de maladie sévère du foie basée à partir de critères clinico-biologiques et d'une évaluation histologique ou non invasive de la fibrose.

Dans ces deux cohortes, les autres causes de maladie chronique du foie étaient rigoureusement exclues.

## Le génotypage

Il cherchait les deux principales mutations du gène de l'A1AT (PiZ et PiS), ainsi que les variants de *PNPLA3*, *TM6SF2* et *MBOAT7* déjà impliqués dans la prédisposition à la cirrhose.

## Le risque de cirrhose chez les patients ayant une hépatopathie stéatosique non alcoolique porteurs de l'allèle Pi\*Z ou Pi\*S

Dans les deux cohortes indépendantes, les malades atteints de cirrhose étaient plus âgés, et plus souvent diabétiques. Aucun n'était homozygote Pi\*ZZ ou hétérozygote Pi\*SZ. Il y avait une augmentation de la prévalence de l'allèle Pi\*Z avec la sévérité de la fibrose (mais pas de l'activité jugée sur le score NAFLD), et le génotype Pi\*MZ était surreprésenté chez les malades atteints de cirrhose par rapport à leurs témoins non fibreux (13,2 % vs. 2,5 %). L'odds-ratio (OR) brut de la présence d'une cirrhose en cas de génotype Pi\*MZ était de 5,8 (IC95 % : 1,8-18,4 ;  $P < 0,003$ ), et de 6,7 (IC95 % : 1,5-31,0,  $P = 0,01$ ) après ajustement sur le sexe, l'âge, l'IMC et la présence d'un diabète ; il était inchangé après ajustement supplémentaire sur la présence de variants de *PNPLA3*, *TM6SF2* et *MBOAT7*.

**/// L'hétérozygotie Pi\*Z est associée à un risque de cirrhose sextuplé en cas d'hépatopathie stéatosique non alcoolique ///**

En revanche, le risque de cirrhose n'était pas modifié en présence du génotype Pi\*MS.

Des résultats similaires étaient obtenus dans la seconde cohorte indépendante, et la méta-analyse des deux cohortes aboutissait à un OR brut de 6,6 et à un OR ajusté de 7,3.

## Le risque de cirrhose chez les patients ayant une maladie alcoolique du foie porteurs de l'allèle Pi\*Z ou Pi\*S

Dans les deux cohortes germano-suisse et britannique-irlandaise, les malades atteints de cirrhose étaient plus âgés et plus souvent des femmes (et avaient un BMI plus élevé et plus de diabètes dans la première cohorte) que leurs témoins. Le phénotype Pi\*Z était sur-représenté (6,0 % vs. 2,6 % et 6,2 % vs. 2,2 %,  $p < 0,0001$ ) chez les malades atteints de cirrhose ; il y avait aussi un excès modéré du phénotype Pi\*MS, significatif dans la première mais pas dans la seconde cohorte. De plus, on découvrit 4 homozygotes Pi\*ZZ, tous avec une cirrhose, 8 Pi\*SZ dont 7 avec une cirrhose, et 5 Pi\*SS dont 3 avaient une cirrhose. Dans les deux cohortes, les OR du risque de cirrhose associé à la présence du variant Pi\*Z, brut ou ajusté sur le sexe, l'âge, l'IMC, le diabète et les variants de *PNPLA3*, *TM6SF2* et *MBOAT7* étaient entre 5 et 6, hautement significatifs. En revanche l'association du variant Pi\*S avec la cirrhose, autour de 1,5 pour l'ensemble des deux cohortes, n'était significatif que dans une, et trouvé seulement dans certains modèles ajustés, mais pas tous.

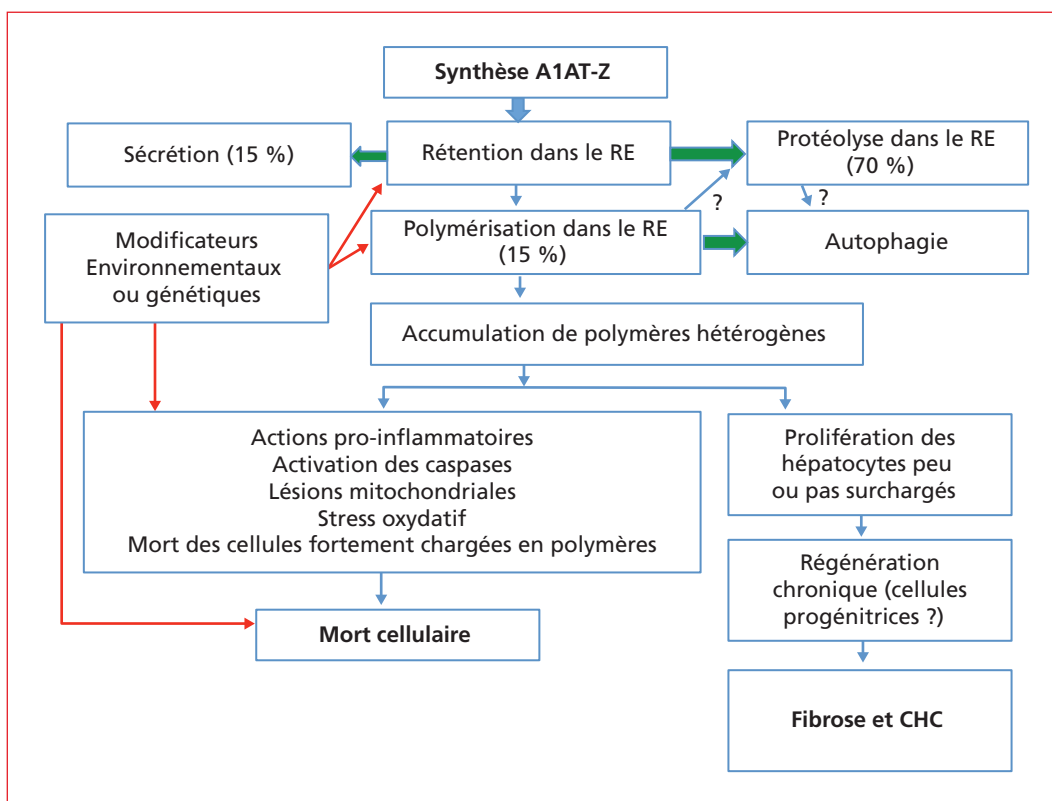
**/// L'hétérozygotie Pi\*Z est associée à un risque de cirrhose quintuplé en cas de maladie alcoolique du foie ///**

## Commentaires

L'association du variant Pi\*Z de l'A1AT et cirrhose du foie est un serpent de mer en hépatologie depuis qu'on a découvert l'association de l'état homozygote Pi\*ZZ avec des maladies sévères du foie chez l'enfant et l'adulte. Même à l'état hétérozygote Pi\*MZ, on trouve dans le foie les globules PAS-positifs diastase-résistant caractéristiques, constitués de la protéine anormale, anormalement plissée, agrégée et polymérisée dans de grosses vacuoles du reticulum endoplasmique [2, 3], mais leur caractère directement pathogène a été longtemps discuté.

Cette étude cas-témoin très bien faite montre que la présence de l'allèle Pi\*Z à l'état hétérozygote est associée en Europe occidentale à la présence d'une cirrhose, chez les malades exposés soit à une consommation excessive d'alcool, soit au risque « métabolique », et ce dans des cohortes abondantes distinctes, et avec des OR très proches, autour de 6. L'hétérozygotie Pi\*MS en revanche n'est pas (ou très faiblement) associée à la cirrhose alcoolique ou « métabolique ».

L'originalité (et la force principale) de ce travail est que les témoins très bien définis sont eux-mêmes exposés à la même agression hépatique. Dans des travaux antérieurs négatifs, comme celui mené à Beaujon dans mes jeunes années, les malades avaient une cirrhose alcoolique mais



**Figure 1** • Toxicité hépatocytaire du variant Pi\*Z de l'A1AT. La protéine Z mutante est normalement synthétisée mais 85 % est retenue dans le réticulum endoplasmique (RE) au lieu d'être sécrétée. La plus grande partie (70 %) de la protéine mutante est soumise à la protéolyse intracellulaire dans le RE. Une partie (15 %) de la protéine mutante Z échappe à la protéolyse et se polymérise, formant les inclusions caractéristiques dans le RE. L'autophagie est activée pour dégrader la protéine mais, pour des raisons inconnues, certaines cellules restent engorgées de protéine mutante polymérisée. Dans les cellules les plus surchargées, la mort hépatocytaire résulte de l'activation de mécanismes pro-inflammatoires, de la cascade apoptotique, du stress oxydatif et peut-être d'autres mécanismes. Une régénération hépatocytaire compensatrice est stimulée pour préserver la masse cellulaire. Le cycle chronique de mort cellulaire et de régénération entraîne fibrose et éventuellement carcinome hépatocellulaire (CHC). Comme la sévérité de la maladie hépatique est extrêmement variable chez des individus ayant le même génotype Pi, il est très probable que des modificateurs génétiques ou environnementaux de ces mécanismes, et d'autres agents toxiques pour l'hépatocyte jouent un rôle important. D'après [2, 3].

les témoins étaient des donneurs de sang sobres sinon abstinents [4] alors qu'ici il s'agit de buveurs très excessifs.

Par ailleurs, dans les HSNA, le variant Pi\*Z, qui était associé à la cirrhose (et plus généralement à l'intensité de la fibrose) ne l'était pas à l'activité histologique. Des constatations similaires (effet sur la fibrose plus que sur l'activité de la maladie) ont été faites avec le variant *rs738409* de *PNPLA3* tant dans les HSNA que dans les maladies alcooliques du foie [5, 6].

Le risque attribuable pour le variant Pi\*Z calculé à partir des données de ce travail<sup>2</sup> serait ici de 39 % pour les cirrhoses métaboliques, et 23 % pour les cirrhoses alcooliques ; il a été évalué à 27 % pour le variant

<sup>2</sup> Calculé à partir des données du travail analysé en utilisant la formule : RA (risque attribuable) = prévalence de l'exposition chez les cas (p) × (RR-1)/p RR+ (1 - p). On a assimilé ici l'OR au risque relatif (RR).

*rs738409* de *PNPLA3* [7] dans une population allemande. On n'a pas les données de cette étude permettant de calculer le risque attribuable de la combinaison de Pi\*Z et des variants de *PNPLA3*, *TM6SF2* et *MBOAT7*, mais il est probablement important [8]. Par ailleurs, la raison pour laquelle le polymorphisme de l'A1AT n'a pas été détecté comme un facteur de risque de cirrhose dans les études pangénomiques dépasse mes faibles compétences en génétique.

La pathogénie des lésions hépatiques induites par la présence de l'allèle Z [2, 3] est incertaine (figure 1) mais il apparaît tout à fait possible qu'elle augmente la toxicité hépatique d'autres agresseurs (alcool, syndrome métabolique, etc.) et en particulier la fibrogenèse ; l'accumulation et la polymérisation hépatocytaire de la protéine anormale joue probablement un rôle central (il n'y a pas d'atteinte hépatique lorsque le déficit en A1AT est dû à un variant Pi\*null, où il n'y a aucune synthèse hépatocytaire d'A1AT). Contrairement au poumon, le rôle de

l'insuffisance de l'activité antitrypsique (qui limite les dégâts causés par les enzymes protéolytiques des polynucléaires notamment) est sans doute accessoire (encore qu'on puisse l'imaginer facilement dans l'hépatite alcoolique aiguë) ; cependant, le déficit antitrypsique n'est opérant qu'en cas de carence majeure (en pratique en cas d' homozygotie Pi\*ZZ ou de double hétérozygotie Pi\*SZ). La comparaison de l'activité nécrotico-inflammatoire histologique (ou au moins celle des aminotransférases sériques) entre patients hétérozygotes Pi\*Z et normaux aurait été intéressante à connaître.

### /// Faut-il chercher les variants protéiques « cirrhogènes » en clinique ? ///

La prédiction est un art difficile, surtout en ce qui concerne l'avenir<sup>3</sup> ! Et donc devra-t-on se passer encore longtemps de la détermination de quelques variants protéiques dans la prise en charge des malades alcooliques ou atteints d'HSNA ? Alors qu'elle permettrait déjà d'isoler un sous-groupe notable de malades à risque élevé d'évolution sévère, justifiant sans doute une prise en charge plus agressive (en tous cas plus exigeante) de l'exposition à l'alcool et du syndrome métabolique ?

### ☺ Remerciements :

À Philippe Mathurin et Alexandre Louvet pour leur amicale relecture.

### 🔗 Liens d'intérêts :

L'auteur conseille et est orateur occasionnel pour les laboratoires Intercept, Mayoly Spindler et Zambon.

### Références

Les références les plus importantes sont en gras.

- 1 • Ferrarotti I, Ottaviani S, De Silvestri A, Corsico AG. Update on  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Breathe* 2018 ; 14 : e17-24.
- 2 • Lomas DA, Hurst JR, Gooptu B. Update on  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency: New therapies. *J Hepatol* 2016 ; 65 : 413-24.
- 3 • Patel D, Teckman JH. Alpha-1-antitrypsin deficiency liver disease. *Clin Liver Dis* 2018 ; 22 : 643-55.
- 4 • Morin T, Martin JP, Feldmann G, Rueff B, Benhamou JP, Ropartz C. Heterozygous alpha 1-antitrypsin deficiency and cirrhosis in adults, a fortuitous association. *Lancet* 1975 ; i : 250-1.
- 5 • Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 1461-5.
- 6 • Salameh H, Raff E, Erwin A, et al. PNPLA3 gene polymorphism is associated with predisposition to and severity of alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 846-56.
- 7 • Stickel F, Buch S, Lau K, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2011 ; 53 : 86-95.
- 8 • Meroni M, Longo M, Rametta R, Dongiovanni P. Genetic and epigenetic modifiers of alcoholic liver disease. *Int J Mol Sci* 2018 ; 19 : 3857-78.

<sup>3</sup> Cet aphorisme a été attribué à Mark Twain, Tristan Bernard, Pierre Dac et Niels Bohr (Wikipedia) ; plus que de père inconnu, il est donc de pères putatifs multiples, ce qui n'en fait pas moins un joli bébé !