



 AlphaNet

 AlphaNet

Votre foie,
votre Alpha-1
et vous

LE FOIE DANS LE DÉFICIT EN ALPHA-1 ANTITRYPSINE

Le déficit en Alpha-1 antitrypsine est une maladie génétique qui peut provoquer des maladies des poumons, du foie, de la peau et des vaisseaux sanguins. Même si le projecteur est braqué sur le rôle de l'Alpha-1 dans le développement des maladies respiratoires chez l'adulte, en réalité, l'Alpha-1 est surtout responsable de problèmes de foie. Les maladies du foie par l'Alpha-1 peuvent se manifester chez les nouveaux-nés, chez les enfants ou chez les adultes. Ce guide est à la fois destiné aux parents dont l'enfant est atteint d'un déficit en Alpha-1, aux malades, ainsi qu'aux médecins.

Il est toujours important de confirmer un diagnostic de déficit en Alpha-1 s'il cela n'a pas encore été fait. Ce diagnostic consiste à identifier la présence d'une protéine A1AT anormale (généralement la protéine Z) par une prise de sang (on recherche alors le phénotype et les allèles). Le diagnostic peut également être réalisé en observant la présence d'anomalies dans le gène A1AT, là encore par une prise de sang. Ces tests sont généralement complétés par une analyse du taux de protéine A1AT dans le sang.

INTRODUCTION À L'ATTEINTE HÉPATIQUE DE L'ALPHA-1

Normalement, la protéine Alpha-1 antitrypsine ou A1AT est fabriquée en grande quantité dans le foie avant de se répartir dans le sang. Cependant, les individus qui possèdent deux gènes anormaux d'Alpha-1 (deux gènes « Z » à côté du gène « M », considéré normal) produisent une protéine A1AT anormale que les cellules du foie sont incapables de libérer. C'est pourquoi une surconcentration de la protéine A1AT dans le foie entraîne une concentration déficitaire de cette protéine dans le sang. Si les maladies respiratoires chez les personnes qui ont un déficit en Alpha-1 sont directement liées au manque d'A1AT dans le sang, le foie est également touché par la concentration anormale de la protéine Z.

La majorité des recherches sur les maladies du foie liées à l'Alpha-1 s'étant focalisées sur la protéine Z, ce guide va se concentrer sur ce gène déviant. Il faut toutefois noter qu'il existe beaucoup d'autres types de gènes déviants A1AT qui sont responsables du déficit en Alpha-1.



INFORMATION CLÉ : Si les lésions pulmonaires par déficit en Alpha-1 sont directement provoquées par l'insuffisance de protéine A1AT dans le sang, le foie est le premier touché par la concentration excessive de la protéine anormale A1AT.

Pour commencer à comprendre la maladie du foie associée au Alpha-1, il est utile de passer en revue les fonctions basiques d'un foie sain et d'appréhender les traitements médicaux pour recouvrer la santé du foie.

LES FONCTIONS D'UN FOIE SAIN

Le fonctionnement du foie ne varie pratiquement pas au cours d'une vie une fois que l'organe a atteint sa maturité.

LA SYNTHÈSE. Le foie emmagasine un grand nombre de protéines et autres substances cruciales au bon fonctionnement du corps. De nombreux composants du liquide biliaire, produit par la dégradation des globules rouges, sont fabriqués dans le foie. Ces substances sont essentielles à la coagulation, à la distribution des sels minéraux et des nutriments via le sang et vitaux pour fournir au corps de l'énergie pendant un effort.



C'EST UN FAIT : Le foie est à la fois un filtre et un centre de redistribution pour le corps. L'une de ses fonctions est de trier les déchets et de générer des protéines et substances vitales pour que le corps continue à fonctionner sur des roulettes.

LA DIGESTION. Tout le sang qui quitte les intestins passe à travers le foie pour que les nutriments de la nourriture puissent y être transformés, emmagasinés ou distribués aux autres parties du corps. Le foie produit également une substance appelée bile. La bile est produite par les cellules du foie puis emmagasinée dans la vésicule biliaire avant qu'un repas soit ingéré. Ensuite, la bile est drainée dans l'intestin, à travers un tube appelé la voie biliaire principale, pour y mixer les aliments et aider à une digestion rapide et enlever les graisses de certains nutriments. La bile est ensuite transférée à nouveau de l'intestin au foie par le biais de la circulation sanguine, avant

d'être recyclée par les cellules du foie pour être à nouveau utilisée. Une partie de la bile reste avec les déchets intestinaux, ce qui donne aux selles leur couleur caractéristique. Le foie a son propre fournisseur de sang appelé « la veine porte ». C'est elle qui transporte le sang depuis les intestins et l'estomac vers le foie et la rate. Nous reparlerons de l'importance de la veine porte quand nous aborderons les maladies.

L'EPURATION. Le foie participe au tri des déchets du corps à de plusieurs manières. Premièrement, les toxines absorbées avec la nourriture sont nettoyées par le foie à mesure que le sang qui vient des intestins passe dans le foie. Certains de ces déchets sont ensuite transformés dans les cellules du foie, transférés dans la bile, drainés dans l'intestin et finalement éliminés par les selles. D'autres déchets qui proviennent du corps sont transférés au foie à travers le sang pour être transformés et/ou éliminés via la bile et les selles.

Un mécanisme similaire est utilisé par le corps pour métaboliser certains médicaments. Ceux-ci sont décomposés et rendus inactifs dans le foie puis rejetés hors du corps à travers la bile et les selles.

RENDRE VISITE À VOTRE MÉDECIN

Vous devez consulter votre médecin si vous ne vous sentez pas bien ou parce que vous avez remarqué un changement dans votre état de santé ou si vous avez un nouveau symptôme et que vous êtes particulièrement préoccupé étant porteur du Alpha-1. Vous devez également consulter votre médecin si vous attendez un enfant. Il est normal de s'interroger sur les risques que cet enfant naisse avec un déficit en Alpha-1 et sur les maladies du foie dont il pourrait souffrir durant son enfance.

Quelles que soient les raisons de votre visite, votre première rencontre avec le médecin va supposer un bilan de santé, une évaluation du handicap ainsi que le passage d'une série d'examens médicaux, le tout pour déterminer s'il y a un problème et quelles en sont les solutions.



LES EXAMENS DE SANTÉ DU FOIE

Les médecins utilisent le bilan de santé, évaluent le degré de handicap physique et s'appuient sur d'autres tests pour se forger une opinion générale sur le bon fonctionnement ou non du foie.

LE BILAN MÉDICAL. Le médecin va d'abord examiner votre histoire de santé personnelle pour déceler un éventuel signe avant-coureur d'une maladie du foie. Il vous demandera si vous avez déjà eu la jaunisse, si vous avez subi une opération, si vous avez déjà eu des calculs rénaux ou biliaires, blessures graves, hospitalisations, transfusions sanguines ou autres éléments significatifs de votre parcours de santé. Le médecin s'intéressera aussi à vos antécédents familiaux. Il s'intéressera également aux facteurs de risque qui concernent l'état de santé du foie. Les hépatites A, B ou C, la tuberculose, le VIH et autres maladies sexuellement transmissibles ou encore un cancer sont des éléments cruciaux. Il dressera la liste des médicaments et compléments alimentaires consommés par le patient ainsi que la consommation d'alcool et de drogue et l'exposition à un environnement toxique dans le travail. Tous ces éléments peuvent avoir une influence sur le foie, c'est pourquoi ils doivent être examinés attentivement avec votre médecin. Particulièrement pour les personnes avec un déficit en Alpha-1.

Enfin, il vous posera des questions concernant des symptômes spécifiques aux maladies du foie qui pourraient vous avoir semblé anodins.

Par exemple :

- La diarrhée peut être provoquée par de nombreux facteurs, mais elle est souvent présente chez les enfants et adultes qui rencontrent des problèmes de flux biliaire et de digestion.
- Les personnes malades du foie ont une forte tendance à souffrir de ballonnements. Ces ballonnements sont causés par l'accumulation de déchets qui n'ont pas été métabolisés.
- Les douleurs abdominales, l'indigestion et les vomissements sont des symptômes d'un foie malade, même s'ils ne sont pas spécifiques à cette maladie.

Les tissus cellulaires du foie peuvent être endommagés par le déficit en Alpha-1 ou par d'autres maladies du foie. Cette destruction des tissus est appelée cirrhose. La **Cirrhose** peut entraver la circulation sanguine entre l'intestin et le foie, provoquant un excès de pression dans les vaisseaux sanguins. La terminologie médicale parle d'**hypertension portale** (à cause de la « veine porte » qui conduit jusqu'au foie le sang veineux qui provient du foie, « hypertension » signifiant l'augmentation de la pression sanguine dans cette veine). L'hypertension portale peut provoquer chez le patient des hémorragies digestives (sang dans les selles ou vomissures), une distension de l'abdomen ou des ballonnements.

Il est important de signaler à votre médecin tout saignement anormal. Les hémorragies peuvent être dues au manque de vitamine K ou à la dégradation de la fonction de synthèse du foie. De la même manière, il est important de signaler tout changement de sommeil ou d'acuité mentale qui sont aussi des symptômes d'un dérèglement du foie.



C'EST UN FAIT : Foie et alimentation sont intimement liés.

Afin de vérifier le bon état du foie, le médecin va devoir effectuer une série d'analyses concernant l'alimentation du patient. Des mesures telles que la taille, le poids, le pourcentage de graisses présent dans le corps et l'indice de masse corporelle (IMC) sont souvent utilisées, spécialement chez les enfants en période de croissance.

L'évaluation de la vitesse et de la qualité de cicatrisation, le bon état de la peau et des cheveux, et enfin, la mesure des taux de protéines contenues dans le sang peuvent également informer le médecin sur la qualité de la nutrition du patient et sur des manifestations éventuelles d'une maladie du foie.

Tout rapport médical sur les problèmes liés au foie comporte des questions sur la consommation d'alcool. La consommation excessive d'alcool est la première cause mondiale des maladies du foie, mais la consommation occasionnelle peut aussi parfois s'avérer problématique chez certains individus qui cumulent d'autres facteurs de risque, et notamment chez les personnes qui ont un déficit en Alpha-1.

L'EXAMEN PHYSIQUE. Lorsqu'un médecin procède à l'examen physique, il ou elle fera particulièrement attention aux symptômes révélateurs d'une maladie du foie. Premièrement, le médecin va observer attentivement la peau du patient et rechercher des éruptions cutanées ou des lésions, des signes d'irritations ou de démangeaisons, qui peuvent être liées à un dysfonctionnement du foie. Les démangeaisons sont souvent liées à la jaunisse. La **jaunisse** correspond à la coloration de la peau en jaune provoquée par l'accumulation de bilirubine, un résidu de cellules sanguines. La bilirubine est métabolisée par le foie mais son élimination peut être contrariée si le foie est malade. Ce même phénomène peut provoquer la coloration en jaune du blanc des yeux.



POUR APPROFONDIR: Il est important de savoir que la jaunisse est fréquente chez les nourrissons mais qu'elle n'est pas forcément liée à une maladie du foie par déficit en Alpha-1.

Il est important de savoir que la jaunisse est fréquente chez les nourrissons mais qu'elle n'est pas forcément liée à une maladie du foie par déficit en Alpha-1. Cette jaunisse très courante est liée à la destruction excessive de globules rouges chez un foie immature incapable de métaboliser la bilirubine. Une simple analyse de sang permet de distinguer la jaunisse du nouveau-né de la jaunisse provoquée par une lésion du foie.

Quelques fois, une protubérance des veines sous-cutanées se manifeste chez les patients dont le foie est malade, sans qu'ils manifestent pour autant d'autres symptômes. Parfois, des veines très larges apparaissent dans la région du nombril, conséquence d'une circulation collatérale du sang qui ne peut plus passer par la veine portale obstruée par une hypertension portale.

Des mains et des pieds gonflés peuvent être le signe d'une rétention d'eau, elle aussi causée par un foie malade. Les médecins observent la déformation des extrémités des doigts et des pieds appelée « hippocratisme digital » qui peut être due à une maladie pulmonaire ou plus rarement à une maladie du foie. Le médecin va examiner attentivement le cœur et les poumons qui peuvent souvent être affectés par une maladie du foie.

La palpation du ventre peut fournir des informations sur la santé du foie. Le foie est situé en haut à droite de l'abdomen. Chez un nourrisson, il peut occuper une large proportion de l'abdomen. Par la palpation, on peut remarquer un foie élargi, un foie douloureux ou un foie irrégulier. Il peut être plus dur que la normale ou présenter une forme inhabituelle. Toutes ces informations peuvent révéler une maladie du foie.



INFORMATION CLÉ : L'ascite est une complication due à une maladie sévère du foie.

La rate est un large organe situé à gauche de l'abdomen. Elle peut gonfler à cause d'une maladie du foie, surtout en conséquence d'une circulation du sang altérée ou d'une hypertension portale. Le liquide s'accumule à l'intérieur de l'abdomen, c'est ce qu'on appelle une ascite. Elle est visible au cours de l'examen physique du patient. **L'ascite** est le signe d'un foie très malade. Pour finir, le médecin va examiner l'anus et le rectum pour détecter la présence d'hémorroïdes, d'un élargissement ou d'hémorragies, symptômes d'une mauvaise circulation sanguine due à une hypertension portale.

LES ANALYSES. Passer des analyses est une partie fondamentale du bilan de santé de votre foie. Ces analyses vont s'attacher à vérifier l'état de chacune des fonctions du foie.

L'ANALYSE GÉNÉRALE DU FOIE. De nombreuses analyses concernant la santé du foie sont à la fois capables de fournir des informations générales sur l'état du foie ainsi que de mettre le doigt sur certaines maladies. Les analyses de sang les plus cou-

rantes sont celles des dosages **d'ASAT** et **ALAT** (anciennement SGOT et SGOT). Ces tests font partie d'un panel d'analyses de sang destiné à évaluer les fonctions du foie (ou transaminase). Les ASAT et ALAT sont des enzymes localisées dans le foie et qui passent dans le sang à un niveau très faible. Mais si les cellules du foie sont endommagées ou irritées, alors ces enzymes augmentent dans le sang. En général, plus le taux de ces enzymes est élevé, plus la dégradation des cellules du foie est avancée.



BONNE NOUVELLE : Les taux d'ASAT et d'ALAT sont communément élevés chez les nouveaux-nés qui ont un déficit en Alpha-1. Ces taux retournent le plus souvent à la normale au cours des deux premières années de vie.

Au contraire, les adultes qui ont un déficit en Alpha-1 présentent des taux d'enzymes du foie normales, à moins qu'ils ne soient atteints d'une importante lésion au foie. Malheureusement, ces enzymes ne sont pas particulièrement élevées chez les personnes dont la maladie du foie se développe de manière longue et insidieuse, comme c'est le cas des maladies du foie chronique avec déficit en Alpha-1.

Les **Phosphatases Alcalines (PA)** et les **gamma-glutamyl transpeptidas (GGT** ou **yGT)** sont des enzymes présents dans les voies biliaires- ces canaux qui drainent la bile du foie à l'intestin- et qui en surnombre obstruent ces voies. Les analyses de sang générales qui mesurent la présence de fer et de constituants ioniques (les électrolytes comme le sodium, le potassium, le chlorure et le bicarbonate) révèlent des taux plus élevés que la normale chez les personnes atteintes d'une maladie du foie. Toutefois, pour une personne avec un risque de développement d'une maladie du foie, des taux trop bas peuvent être le signe d'hémorragies.

Parce que les maladies du foie peuvent affecter de nombreux organes, d'autres analyses sanguines doivent être réalisées. Pour vérifier les fonctions rénales, on va mesurer la quantité (des substances normalement éliminées par le rein) de **créatinine** et **d'urée**. D'autre part, les taux d'amylase et de lipase dépistent une maladie du pancréas. Le pancréas est un organe de l'abdomen qui est important dans le processus digestif, puisque la voie biliaire qui draine la bile, du foie jusqu'à l'intestin, passe par le pancréas ; les maladies du foie et des voies biliaires peuvent en conséquent endommager le pancréas. L'alpha-fœtoprotéine lorsqu'elle est présente avec des taux élevés, est également un marqueur tumoral chez les adultes, notamment pour le cancer du foie. Il est particulièrement important d'analyser régulièrement le taux d'alpha-fœtoprotéine si on a un déficit en Alpha-1.

En complément des tests énoncés ci-dessus, d'autres analyses peuvent servir à examiner l'état des fonctions du foie.

ANALYSER LA FONCTION DE SYNTHÈSE. L'analyse de la fonction de production ou de synthèse du foie se centre surtout sur les mesures des taux de substances produites dans le foie. L'albumine est une protéine qui aide à transporter les sels et les nutriments dans le corps. On analyse souvent les taux des substances facteurs de coa-

gulation, comme le **taux de prothrombine**, et la mesure du temps de formation d'un caillot par la **thromboplastine**. Les analyses sont anormales lorsque le taux de présence de ces protéines, fabriquées par le foie et nécessaires à la coagulation, est bas. Cependant, certaines substances (drogues ou médicaments) peuvent altérer les résultats de ces facteurs de coagulation.

LES ANALYSES DE LA FONCTION DIGESTIVE. Un moyen efficace pour évaluer la fonction digestive du foie consiste à mesurer le taux de vitamines liposolubles présentes dans le sang. La bile drainée dans les intestins peut altérer une digestion normale et l'absorption de ces vitamines. Les taux des vitamines A, D et E peuvent signaler aux médecins des manques nutritionnels, particulièrement chez les enfants.



C'EST UN FAIT : Les patients atteints d'une maladie du foie ont tendance à manquer de vitamine K.

La vitamine K, autre vitamine liposoluble, joue également un rôle primordial dans la coagulation. Elle peut altérer les résultats des analyses de prothrombine et thromboplastine que nous avons évoqués auparavant. Si une importante carence en vitamine K peut provoquer des hémorragies, cette carence alimentaire n'est pas détectée chez l'adulte puisque cette vitamine pénètre dans l'organisme avec les graisses. Le manque de vitamine K se mesure donc par des taux anormaux de prothrombine et thromboplastine. C'est pourquoi les médecins recommandent un régime en vitamine K aux personnes qui présentent des taux anormalement bas de prothrombine et thromboplastine.

LES ANALYSES DE LA FONCTION D'ÉPURATION. La méthode la plus courante pour évaluer cette fonction du foie consiste à mesurer la présence de la **bilirubine**. La bilirubine est un déchet éliminé par le foie avec la bile. Il existe plusieurs types de bilirubine dans le sang et leurs taux peuvent être anormalement élevés si la fonction d'épuration du foie est touchée. Toutefois, certains types de bilirubine n'ont aucune influence sur cette fonction.

Si les fonctions du foie sont endommagées, cet organe est alors incapable de réaliser correctement la digestion des protéines. Lorsque les protéines sont digérées, l'ammonium est libéré dans le sang alors qu'il serait purgé par un foie sain. Un taux surélevé d'ammonium dans le sang provoque plusieurs symptômes : endormissements, tremblements, altérations d'humeur. On mesure le taux d'ammonium par une prise de sang par ponction artérielle. Si ce taux est trop élevé, le foie est probablement malade.

AUTRES ANALYSES. Le scanner ou l'IRM permettent de visualiser des images du foie très précises et de détecter de nombreuses anomalies : déformations congénitales, traumatismes, calculs dans la vésicule biliaire, tumeurs, déformations, présence de liquides ou lésions des tissus. Ces anomalies sont révélatrices d'une ou plusieurs maladies du foie. L'endoscopie est un autre examen courant. C'est une technique qui consiste à introduire, dans la bouche ou le rectum, un tube flexible muni d'une caméra miniature et d'une petite lumière afin d'observer l'estomac et/ou les intestins. Cet examen permet de visualiser les vaisseaux sanguins pour éventuellement repérer une hypertension portale mais également de détecter d'autres maladies. Pour diagnostiquer et même traiter les calculs biliaires, on peut passer une CPRE, un examen qui combine une endoscopie et une radiographie.

Votre médecin peut aussi vous prescrire une biopsie. La biopsie du foie consiste à prélever un tout petit morceau de foie afin de l'analyser au microscope. Après avoir nettoyé la zone avec une solution antiseptique, une anesthésie locale est pratiquée du côté droit de l'abdomen, dans la zone des premières côtes. Le patient pourra également demander des médicaments contre la douleur. L'opération consiste à introduire une aiguille très fine entre deux côtes, directement dans le foie, pour y prélever un morceau de la taille d'un cure-dents. Si la biopsie est très utile pour détecter un problème au foie, elle comporte, comme toute opération chirurgicale, un risque de complication.



INFORMATION CLÉ : La biopsie du foie n'est pas nécessaire au diagnostic du déficit en Alpha-1 ni à celui d'une maladie du foie par déficit en Alpha-1.

La biopsie du foie n'est pas nécessaire au diagnostic du déficit en Alpha-1 ni à celui d'une maladie du foie par déficit en Alpha-1, mais elle peut être utile pour déterminer d'autres facteurs de troubles du foie comme des infections, des expositions toxiques ou des lésions.

LA PREMIÈRE VISITE MÉDICALE

Si un nouveau-né est systématiquement pris en charge dans une structure hospitalière lorsqu'il souffre de troubles du foie, beaucoup d'enfants et d'adultes sont en revanche suivis en dehors du circuit hospitalier. La première visite médicale pour un patient tout juste diagnostiqué d'une maladie du foie par déficit en Alpha-1 doit se centrer sur l'évaluation, le traitement et la prévention d'éventuelles complications.

Comme nous l'avons décrit plus haut, une anamnèse et un examen physique, focalisés sur l'état de santé général du foie, doivent être pratiqués. L'examen physique peut par exemple détecter un problème de croissance lié à l'enfance ou une taille anormale de l'organe. Ces indicateurs sont les porteurs potentiels de sérieuses anomalies du foie comme l'hypertension portale, entre autres et des examens complémentaires devront, par la suite, être mis en œuvre.

Dans de nombreuses situations, des analyses basiques de laboratoire seront réalisées suite à votre première visite médicale pour des problèmes de foie. Ces analyses vont tester :

- Les dosages d'ASAT et d'ALAT
- Le taux de bilirubine
- Le taux d'albumine
- Prothrombine, thromboplastine et vitamines liposolubles (A, D et/ou Z)
- Les marqueurs des hépatites virales
- Les électrolytes
- Le taux d'urée
- Le taux de créatine
- Le taux d'amylase
- Le taux de lipase

Ces tests ont été décrits dans les pages 6 à 9. Des analyses complémentaires peuvent être réalisées en fonction de l'âge et de l'historique de santé du patient.

Un scanner ou une IRM peuvent se révéler, dans ce cas, très utiles. Ces examens vont montrer dans quel l'état se trouve l'organe et peuvent diagnostiquer un cancer du foie ou une hypertension portale. Une biopsie du foie est recommandée pour d'autres troubles. La vaccination contre les virus de l'hépatite A et B est primordiale chez les personnes qui ne sont pas encore immunisées. En cas de problème de croissance, de maigreur ou de faible apport en vitamines, un régime de compléments alimentaires à base de vitamine et/ou riches en calories peut être envisagé. Si la maladie est très avancée, on mettra en place des traitements pour lutter contre l'ascite, les hémorragies, l'hypertension portale, le ballonnement, les coliques, les douleurs ou les démangeaisons.



QUESTION BRÛLANTE : Les adultes qui ont un déficit en Alpha-1 sont sujets aux maladies du foie. Discutez avec votre médecin des symptômes et signes avant-coureurs.

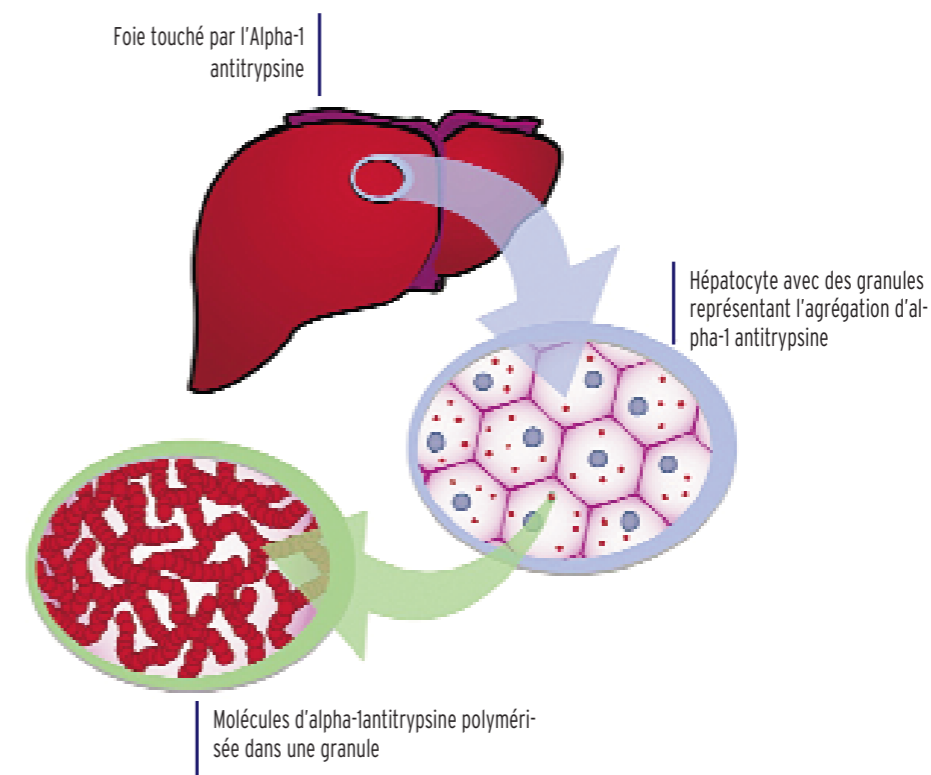
À LA SUITE DES VISITES MÉDICALES

Une fois que le degré d'avancée et la nature de la maladie du foie sont définis, un suivi peut être mis en place. S'il n'y a aucune trace de maladie du foie chez l'enfant, celui-ci peut continuer à rendre visite à son médecin annuellement et effectuer des visites sporadiques chez le gastro-entérologue. Les personnes adultes qui ne présentent pas de symptôme d'une maladie du foie doivent néanmoins consulter régulièrement un médecin qualifié dans le domaine du foie et s'adresser à un gastro-entérologue en cas de problème. Pour se maintenir en bonne forme, la réalisation d'une analyse de sang annuelle relative aux problèmes de foie (ASAT /ALAT, bilirubine, PA, GGT, prothrombine et thromboplastine, albumine) est de mise pour les adultes comme pour les enfants, en particulier s'il existe la moindre possibilité de cancer. De nombreux sujets vont présenter des taux relativement élevés de prothrombine et thromboplastine sans qu'ils soient liés à une maladie du foie et pourront être suivi par leur médecin traitant.

S'il existe des signes significatifs d'une maladie, il est recommandé d'être suivi par un gastro-entérologue, spécialiste du déficit en Alpha-1. Ce suivi est en général constitué d'une étude de croissance et des habitudes nutritionnelles, d'un examen physique du foie, d'analyses sanguines et d'examens par imagerie médicale (IRM ou scanner). On fera particulièrement attention aux manifestations éventuelles de complications typiques de l'ascite, de l'hypertension portale, aux hémorragies et autres dysfonctionnements du foie.

CAUSES ET THÉRAPIE D'UNE MALADIE PULMONAIRE ASSOCIÉE À L'A1AT

Les mécanismes qui entraînent la concentration d'une protéine variante A1AT dans les cellules du foie ont été mis à jour depuis à peine deux décennies. Les variations de la protéine alpha-1 antitrypsine et particulièrement la mutation Z d'A1AT se plie anormalement et permet à d'autres molécules A1AT altérées de se coller les unes aux autres et de se souder dans des agglomérations moléculaires. Ce processus est appelé polymérisation. Les molécules A1AT agrégées peuvent d'ailleurs être observées au microscope comme de véritables « grappes » à l'intérieur du foie.



Le mécanisme exact par lequel les protéines altérées A1AT s'accumulent dans le foie provoquant la maladie du foie demeure inconnu à ce jour. Ce que l'on sait, c'est que les individus qui sont porteurs du variant S (null) ne développent pas de maladie du foie par déficit en alpha-1 antitrypsine. De fait, il est donc raisonnable de penser que ce sont les autres variants de l'A1AT, comme le variant Z, qui provoquent ces maladies. En revanche, les personnes porteuses du variant S ont une forte probabilité de développer une maladie respiratoire, comme le reste des patients touchés par le déficit en Alpha-1 antitrypsine.

Il n'existe aucune thérapie spécifique pour les maladies du foie associées au déficit en Alpha-1 antitrypsine. Les traitements utilisés sont les soins classiques réservés aux maladies du foie. Si ces maladies n'ont aucun lien avec un manque d'A1AT dans le sang, il n'y a pas de variations de ces traitements classiques. Cependant il ne faut pas oublier que la prévention des complications générales d'une maladie du foie et un traitement efficace et rapide de celle-ci sont primordiaux.



QUESTION BRÛLANTE : Il est impératif d'arrêter de fumer pour les adultes porteurs du déficit en A1AT ou pour les parents dont l'enfant est porteur.

Tous les patients sont immédiatement mis en garde contre la fumée de cigarettes qui multiplie les risques de lésions pulmonaires chez les personnes porteuses du déficit en A1AT, bien qu'il n'y ait aucun lien établi entre le fait de fumer et les maladies du foie par déficit en A1AT. La prévention des dangers du tabac chez les enfants devrait être primordiale. Un fumeur passif touché par le déficit en Alpha-1 est aussi exposé à ces risques que s'il fumait lui-même, à fortiori s'il s'agit d'un enfant.

L'excès d'alcool peut provoquer des lésions dans le foie même chez les personnes bien portantes et on sait que les personnes qui ont des problèmes de foie sont particulièrement sensibles aux effets toxiques de l'alcool. Très peu d'études existent concernant les effets de l'alcool sur le foie d'un individu porteur du déficit en A1AT.



INFORMATION CLÉ : La plupart des gastro-entérologues proscrivent la consommation d'alcool ou recommandent une consommation infinitésimale aux personnes atteintes du déficit en Alpha-1, même s'il n'y a aucun signe de lésion du foie.

LES THÉRAPIES DES MALADIES SPÉCIFIQUES DU FOIE

L'ALTÉRATION DE LA FONCTION DIGESTIVE. Chez les adultes comme chez les enfants, une croissance normale et une nutrition saine est l'un des principaux objectifs. Certains nourrissons et enfants sont traités avec des compléments alimentaires par intraveineuses si le régime alimentaire normal n'est pas suffisant à leur bonne croissance. Les problèmes de croissance et de nutrition sont communs bien qu'inexpliqués chez les nouveaux-nés présentant un déficit en A1AT, même chez ceux qui ne rencontrent pas de problème de foie.

La jaunisse, l'accumulation de bile dans le foie (cholestase), des carences en vitamines liposolubles ou des diarrhées chroniques sans infection notable peuvent être le signe que les graisses ne sont pas bien digérées. Un contrôle et un traitement de complément en vitamines peuvent prévenir des complications en cas de mauvaise digestion des graisses. Ces complications peuvent se traduire par des hémorragies fatales en cas de déficience en vitamine K, le rachitisme (maladie de croissance et de l'ossification observée chez les jeunes enfants) par manque de vitamine D, des problèmes neurologiques (cécité, troubles) provoqués par une carence en vitamine A ou encore, par une neuropathie périphérique (maladie des nerfs périphériques) en ce qui concerne le manque de vitamine E.

L'ALTÉRATION DE LA FONCTION D'ÉPURATION. Les enfants ou adultes qui présentent des signes de cholestase (accumulation de bile dans le foie) peuvent souffrir de démangeaisons sévères à cause des niveaux élevés de bile. Le sommeil, la vie à l'école, le travail ou la qualité de vie en général peuvent s'en trouver affectés. Les traitements à base d'antihistaminiques pour calmer les démangeaisons et les médicaments pour nettoyer les intestins de l'excès de bile (avec une résine comme la cholestyramine), les traitements par ultraviolets (photothérapie) et les médicaments qui peuvent aider à fluidifier la bile (l'acide ursodésoxycholique) peuvent soulager quelque peu ces symptômes sans pour autant faire disparaître le problème.

En cas de lésions sévères du foie, les excès d'ammonium et d'autres substances toxiques que le foie est incapable d'éliminer peuvent provoquer des insomnies et des troubles variés. L'ammonium étant fabriqué lors de la métabolisation des protéines, les personnes dont le foie est malade doivent suivre un régime strict faible en protéines afin de résorber l'excès d'ammonium. Quelques fois, des médicaments (comme ceux à base de lactulose) sont prescrits pour aider à nettoyer les intestins des substances toxiques.

L'ALTÉRATION DE LA FONCTION DE SYNTHÈSE. La fabrication déséquilibrée de protéines par le foie peut être responsable de nombreux problèmes de santé, comme c'est le cas de l'albumine ou de facteurs anticoagulants. Si les taux d'albumine sont anormalement bas, le transport de l'eau et des ions est altéré, provoquant des ballonnements et une accumulation de liquides dans l'abdomen (ascite). Chez les adultes, l'un des premiers traitements pour ce problème est de diminuer la consommation de sel.





BON CONSEIL : Limiter la consommation de sel peut aider à contrôler les ballonnements.

On limite parfois la consommation de sels chez les enfants, bien qu'il soit difficile de la contrôler totalement et que cela puisse avoir des répercussions négatives sur leur qualité de vie. Il existe par ailleurs plusieurs diurétiques (médicaments qui éliminent l'excès de liquide) pour aider les reins à éliminer davantage à travers l'urine et donc à diminuer la quantité de sels accumulés dans le corps. Enfin, les liquides peuvent être drainés à l'aide d'une opération chirurgicale et généralement anodine appelée ponction par l'introduction d'une aiguille, même si plusieurs opérations sont souvent nécessaires. Quelques fois des traitements par voie intraveineuse injectent de l'albumine pour augmenter son niveau dans le sang.

Si les analyses de coagulation sanguine révèlent des anomalies chez une personne dont le foie est malade, on prescrit généralement de la vitamine K dont la carence est souvent la cause de problèmes digestifs. Si le taux de vitamines K est normal à la prise de sang mais que la coagulation demeure anormale, cela peut être dû à sa mauvaise synthèse dans le foie. Cette situation est plus difficile à traiter. Si le patient présente des hémorragies ou des hématomes, on pourra y remédier par des perfusions de plasma frais congelé. Cependant, ce traitement par injections de plasma ne produit que des effets temporaires et ne pourra pas empêcher des saignements futurs. Chez les patients stables, ce traitement par perfusion de plasma ne sera donc pas envisagé, même si les analyses des facteurs de coagulation sanguine présentent des anomalies.

LA CIRRHOSE ET L'HYPERTENSION PORTALE. Les développements d'une cirrhose et d'une hypertension portale sont communs chez les malades du foie par déficit en Alpha-1. La cirrhose et l'hypertension portale sont abordés p.4. Il faut savoir que même avec ces deux maladies, adultes et enfants peuvent vivre normalement pendant plusieurs dizaines d'années sans développer d'autres complications. Toutefois, on recommande un traitement spécifique à aux personnes qui présentent en outre des problèmes de croissance, des coliques sévères ou des hémorragies importantes.

La cirrhose et l'hypertension portale peuvent générer des hémorragies et une ascite. Lorsque c'est le cas, le traitement initial recommande un régime sans sel, un traitement diurétique et une paracentèse.

On recommande à la plupart des patients atteints d'hypertension portale d'éviter le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui peuvent provoquer des hémorragies digestives. La prise normale de ces médicaments n'est toutefois pas contre-indiquée chez les personnes qui souffrent de maladies du foie chroniques à un stade d'avancement léger ou moyen.

Lorsque des hémorragies sont constatées dans l'œsophage (qui relie la gorge à l'estomac), l'estomac, les intestins ou le rectum et qu'elles sont liées à l'hypertension portale, plusieurs traitements sont possibles.



POUR APPROFONDIR : Le surdosage de paracétamol peut endommager le foie.

Les traitements par endoscope, un tube flexible muni d'une caméra, peuvent réduire ou prévenir les hémorragies de l'œsophage, tout comme l'ingestion de divers médicaments par voie orale ou intraveineuse. Si la maladie du foie se trouve à un stade avancé, l'importance des hémorragies peut nécessiter une transfusion sanguine. Dans certains cas, une intervention en chirurgie abdominale peut être envisagée pour réduire le flux sanguin des vaisseaux. Mais ce type de chirurgie contient le risque d'altérer la fonction d'épuration du foie, aggravant de ce fait les symptômes d'assouplissement et de troubles.

Dans d'autres cas, particulièrement si le patient est candidat à la transplantation, une dérivation sanguine moins agressive appelée TIPS (shunt portosystémique intra-hépatique par voie transjugulaire), peut être pratiquée. Un TIPS est réalisé à l'aide d'un instrument spécifique inséré dans les vaisseaux sanguins du patient, similaire à la sonde utilisée pour un cathétérisme cardiaque, et peut réduire les risques d'hémorragie de l'œsophage tout en ayant une faible probabilité de complications postopératoires. Cependant, les effets ne durent que quelques semaines, voire mois, et l'opération doit être répétée si le patient n'a pas été transplanté.

TRAITEMENT DES INFECTIONS. Les maladies chroniques du foie peuvent altérer l'efficacité du système immunitaire, c'est pourquoi les patients tout comme les médecins doivent être particulièrement attentifs aux signes d'infection. Par exemple, n'importe quelle poussée de fièvre doit provoquer une consultation, au moins téléphonique, avec le médecin.

Ce réflexe est primordial si on constate en plus une douleur abdominale, des vomissements, de la diarrhée, une hémorragie ou une jaunisse, de manière passagère ou répétée. Les infections courantes et sans rapport avec la maladie du foie, comme par exemple la grippe, sont en général plus sévères et nécessitent un traitement plus agressif chez une personne dont le foie est touché.



UN BON CONSEIL : Toute personne qui souffre d'une maladie du foie doit appeler son médecin en cas de fièvre.

En plus, les patients atteints d'une maladie du foie ont tendance à développer des infections bactériennes dans le sang, des infections dans la voie biliaire

et des infections à l'intérieur de l'abdomen. Parfois, prises de sang, paracentèse ou biopsie du foie sont nécessaires pour évaluer la nature de ces infections mais un traitement peut être toutefois initié sans que l'ensemble de ces analyses soit réalisé. Le traitement par antibiotiques, la plupart du temps administrés par intraveineuse, sont les plus courants mais parfois on recourt à l'endoscopie et/ou à la radiographie pour déterminer et mettre en place le traitement.

LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE OU GREFFE DE FOIE

Si la maladie menace la survie du patient, soit parce que l'hypertension portale provoque des hémorragies sévères, soit parce que le foie est de moins en moins capable d'assurer ces fonctions de synthèse et/ou d'épuration, le dernier traitement efficace à ce stade est la transplantation. On retire le foie malade et on greffe un foie sain par chirurgie en lui reconnectant tous les vaisseaux sanguins et la voie biliaire. Certaines maladies du foie permettent de transplanter un greffon partiel d'un donneur vivant, dans la proche parenté du receveur. L'avantage de cette pratique est de garantir à la fois une disponibilité immédiate du greffon et une « bonne qualité de prise » entre le système immunitaire du receveur et le foie du donneur. La compatibilité parfaite pour une greffe n'existe qu'entre les vrais jumeaux. Cependant, les patients atteints d'un déficit en Alpha-1 n'ont pas le bon profil pour recevoir un greffon de la part d'un parent proche : le déficit en Alpha-1 étant une maladie génétique, la probabilité que le parent soit porteur d'au moins un ou deux gènes défectueux est extrêmement haute (et de 100% dans le cas des vrais jumeaux). La plupart des chirurgiens refusent de transplanter le foie d'un parent proche du malade Alpha-1 de peur que le foie transplanté augmente les risques de futures maladies.

Les greffes pour les personnes avec un déficit en Alpha-1 (et pour de nombreuses autres en phase terminale d'une maladie du foie) proviennent de donneurs sans lien de parenté, en général de personnes déclarées en état de mort encéphalique ayant manifesté la volonté de donner leurs organes. Le réflexe immunitaire du corps va considérer l'organe transplanté comme un « envahisseur » et va tenter de le rejeter, c'est pourquoi il faut prendre une série de précautions pour permettre la réussite de la greffe.

Premièrement, il convient de s'assurer de la compatibilité du donneur et du receveur. Ensuite, un puissant traitement médicamenteux doit être initié pour mettre en veille le système immunitaire et empêcher le rejet du nouvel organe par le corps. Mais le traitement d'immunosuppression est à double tranchant. Ces médicaments qui sont efficaces pour réduire le risque de rejet peuvent aussi laisser le corps sans défense

vis à vis des « envahisseurs véritables » comme les virus, les bactéries et autres mycoses. Les infections sérieuses sont monnaie courante durant les semaines et les mois qui suivent une transplantation.



BONNE NOUVELLE : La greffe de foie est une intervention bien maîtrisée en même temps qu'une solution à long terme pour les maladies du foie en stade terminal.

Une transplantation hépatique réussie garantit plusieurs décennies de bonne santé. Pour un individu porteur du déficit en Alpha-1, il existe un bénéfice supplémentaire à subir cette transplantation : le nouveau foie va fabriquer des quantités normales d'A1AT. En définitive, la greffe de foie guérit les malades par déficit en Alpha-1 ! Mais il est important de prendre conscience que même si le foie transplanté contient deux gènes normaux A1AT et fabrique des protéines A1AT en quantité normale, les autres cellules du corps sont toujours composées des gènes défectueux A1AT. Ainsi, un enfant ou une personne Alpha-1 qui reçoit une greffe de foie pourra toujours transmettre les gènes malades à ses propres enfants.

Pourquoi, si la greffe de foie est un franc succès, ne pas la généraliser à tous les porteurs du déficit en Alpha-1 ? Il existe plusieurs raisons. D'abord et avant tout, il n'y a pas assez de donneurs pour répondre aux demandes de malades nécessitant une transplantation. Ensuite, même si la greffe du foie est relativement bien tolérée, elle reste une opération chirurgicale qui peut entraîner des complications et son taux de mortalité demeure assez élevé.

L'ATTENTE D'UNE GREFFE DE FOIE. Comme évoqué plus haut, être candidat à la transplantation hépatique de foie et obtenir la greffe sont deux choses différentes. Si une personne Alpha-1 a développé une maladie du foie qui requière une greffe, la première étape consiste à être inscrit sur une liste d'attente.



INFORMATION CLÉ : Par le biais d'analyses des taux de bilirubine, TP et créatine, on pourra mesurer la gravité de la maladie pulmonaire du patient en lui assignant un numéro. Ce numéro est déterminé en fonction du score appelé MELD (score prédictif de la mortalité en liste d'attente pour une transplantation hépatique) ou PELD (équivalent pédiatrique pour les enfants âgés de moins de deux ans).

Les analyses qui définissent le score de MELD se basent sur les taux de bilirubine, TP et créatine (voir les détails pages 7 et 8). A partir de ces tests, un receveur potentiel se voit assigner un score entre 6 et 40, 6 représentant l'état le plus bénin et 40 le plus critique. Le calcul du PELD est un peu plus complexe et prend en compte plusieurs problématiques liées aux maladies du foie chez l'enfant. Lorsqu'un donneur de foie se présente, le patient compatible dont le score MELD ou PELD est le plus élevé devient le receveur. Il existe aussi des clauses d'exceptionnalités qualifiées de « super urgence » pour qu'un receveur devienne prioritaire. Pour simplifier, les malades dont la vie est menacée à très court terme (quelques heures) s'inscrivent dans la catégorie « super urgence ».

Même si le score est élevé et que votre maladie se trouve à un stade avancé, plusieurs facteurs peuvent empêcher une greffe du foie. Vous ne pourrez pas bénéficier d'une greffe si vous avez :

- un cancer (autre que le cancer du foie)
- une maladie grave au cœur, poumon ou du système nerveux
- une consommation abusive d'alcool ou illégale de drogues
- une infection sévère
- une incapacité à suivre les recommandations de votre médecin

Les personnes atteintes d'une maladie du foie par déficit en Alpha-1 sont parfois également victimes d'une maladie du poumon, ce qui peut représenter un obstacle à la transplantation hépatique.

LE CANCER DU FOIE

Il est nécessaire d'aborder le cancer du foie. Il existe un risque croissant de développer un cancer primitif du foie (appelé carcinome hépatocellulaire ou hépatocarcinome). C'est une forme rare de cancer dans la population globale autant que chez les personnes Alpha-1, même si elle est légèrement plus fréquente chez ces dernières. Il est important de dépister ce cancer par échographie ou par dosage sanguin du marqueur alpha foeto-protéine puisque s'il est traité assez tôt, le traitement chirurgical (par ablation du segment malade) offre de grandes chances de guérison.

QUESTIONS OUVERTES ET AVENIR DE LA MALADIE DU FOIE PAR DÉFICIT EN ALPHA-1

QUESTIONS OUVERTES. Nous savons que le foie est le premier organe touché par la production de la protéine A1AT et que c'est cette production problématique qui diffuse la protéine déviante A1AT dans le sang et provoque des maladies du foie chez certains individus. Pourtant nous ignorons totalement pourquoi certains enfants et adultes développent des maladies du foie tandis que d'autres non.

Environ 2% des enfants nés avec la variante Z du gène A1AT ont un foie défaillant qui nécessite une transplantation dès les deux premières années de leur vie. La plupart des enfants avec deux gènes Z présentent des analyses anormales des fonctions du foie durant la même période, mais ceux d'entre eux qui, par la suite, ne développent pas de maladie de cet organe voient leurs analyses se normaliser au cours du temps. Certains chercheurs pensent qu'il existe, chez 2% de ces enfants, un problème dans le mécanisme du foie chargé d'accumuler les protéines, et la poursuite des recherches dans cette voie pourrait produire de nouvelles thérapies.

Chez les adultes, la plupart des individus avec le déficit en Alpha-1 ne développent pas de maladies du foie sévères. Lorsqu'une maladie du foie se déclare, elle est souvent de gravité moyenne et chronique et se maintient stable, sans aggravation, pendant des années. Mais certains adultes contractent des maladies du foie de façon soudaine qui évoluent de manière extrêmement rapide jusqu'à une nécessaire transplantation. On ignore à l'heure actuelle l'existence de facteurs qui distinguent les sujets de maladies de gravité moyenne et chroniques de ceux dont les maladies sont soudaines et fulgurantes.

Des études ont montré que la plupart des personnes les plus âgées, atteintes du déficit en Alpha-1 (les plus de 65 ans), présentent des lésions au foie visibles au microscope, et ce, même si les analyses de leurs fonctions du foie se sont révélées entièrement normales. Cela suggère que la plupart des individus Alpha-1 souffrent de lésions continues au foie tout au long de leur vie. Heureusement, le foie est capable de tolérer ce type de lésions tout en continuant à remplir ses fonctions normales abordées au début de ce guide. L'une des grandes questions encore actuellement sans réponse est de comprendre pourquoi ces blessures peuvent devenir intolérables pour le foie chez certains individus et demeurer inoffensives pour d'autres. Des hypothèses avancent l'influence de facteurs environnementaux et éventuellement de facteurs génétiques additionnels comme responsables de l'aggravation de ces lésions.



LE FUTUR. Bien qu'il soit clair qu'il reste sur le sujet encore beaucoup à découvrir, la recherche avance pour développer des nouvelles thérapies à partir des connaissances déjà acquises sur le déficit en Alpha-1. Sachant que c'est à la fois le déficit dans le sang qui provoque les maladies du poumon et que c'est l'accumulation de protéines anormales dans les cellules du foie qui détériore cet organe, les scientifiques essaient de développer des médicaments capables de transférer ces protéines hors du foie directement dans le sang. Cette thérapie présenterait le double avantage de soulager les maux du foie et d'exporter cette protéine dans le sang afin qu'elle circule à travers les tissus du corps et qu'elle arrive dans les poumons. Un tel médicament représenterait la guérison potentielle de cette maladie génétique.

En complément des traitements préventifs ou curatifs des maladies par déficit en Alpha-1, les travaux s'orientent vers l'amélioration du dépistage des maladies du foie bénignes ou moyennement sévères.

AlphaNet tient à remercier le docteur Jeff Teckman, pour son aide dans la préparation de cette publication.



Ce fascicule été réalisée par AlphaNet dans le cadre de son programme de Prévention et de Gestion des Maladies Alpha-1 (ADMAP).

AlphaNet est une organisation à but non lucratif qui fournit des services de gestion et de soutien aux individus touchés par le déficit en Alpha-1, à travers une équipe de professionnels de la médecine et de coordinateurs spécialement formés au service des patients AlphaNet.