

« Etude CANICEL » : Synopsis

Etude des Caractéristiques Neurologiques et Immunologiques des patients atteints d'un déficit héréditaire en CTLA-4 Et LRBA

Contexte :

Les déficits immunitaires combinés par haploinsuffisance en CTLA4 de transmission autosomique dominante sont responsables d'un large spectre de manifestations cliniques, incluant auto-immunité, lymphoproliférations et une augmentation du risque néoplasique (lymphomes, cancers gastriques), ainsi que complications infectieuses. D'un point de vue immunobiologique, ils sont caractérisés de manière inconstante par une hypogammaglobulinémie variable et parfois tardive et une lymphopénie B et T, avec augmentation de lymphocytes T doubles négatifs, et une baisse du pourcentage de T régulateurs chez les patients mutés.(1–3) Si le début de la maladie survient le plus souvent au cours de l'enfance, des débuts plus tardifs chez l'adolescent et l'adulte sont possibles, avec une expressivité clinique de la maladie extrêmement variable et la pénétrance clinique du défaut génétique est incomplète. (1,4,5) De plus, si moins de 10% des patients présentent une manifestation neurologique inaugurale, la fréquence globale des atteintes neurologiques semble être d'environ 30 %. Le spectre de ces manifestations neurologiques n'est cependant pas clairement défini à ce jour. (1,4,6) Nous avons rapporté la présence de manifestations neurologiques chez 3 patients (dont 2 issus de la même fratrie) ayant un début infantile de la maladie, mais également chez une troisième patiente ayant un tableau de bronchiectasie survenant au début de la 5^{ème} décennie avec, rapidement, survenue de troubles de la marche et cécité progressifs traduisant la diversité phénotypique de l'atteinte neurologique. (4) Etant donné la possibilité de traitement des patients porteurs de déficits immunitaires combinés héréditaires par déficit en CTLA4, il semble particulièrement important de mieux préciser les caractéristiques clinique et d'imagerie des manifestations neurologiques associées à cette maladie. (4,6–8).

Le déficit autosomique récessif en LRBA est une phénocopie du déficit en CTLA4. L'âge de début est souvent plus précoce et la sévérité plus marquée. La proximité phénotypique entre ces deux maladies s'explique par une proximité physiopathologique, la protéine LRBA étant impliquée dans le recyclage de la molécule CTLA4. De ce fait, le défaut en LRBA entraîne un défaut d'expression en CTLA4.

Objectifs :

- 1) Identifier, au sein du registre du CRMR Déficits Immunitaires Héréditaires (CEREDIH), ainsi que via un appel à observation auprès des sociétés savantes de neurologie et médecine interne, la proportion de patients porteurs de mutations de CTLA4 et LRBA présentant une atteinte neurologique centrale.
- 2) Décrire l'atteinte neurologique centrale (comprenant les atteintes radiologiques asymptomatiques) avec :
 - a. Le délai de survenue des manifestations neurologiques par rapport à l'atteinte systémique.
 - b. Les données d'imagerie cérébrale incluant l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

- 3) Si possible, décrire le profil immunobiologique de la population d'étude, et selon les présentations neurologiques (EPP, immunophénotypage lymphocytaire, autres manifestations dysimmunes, présence d'auto-anticorps).

Méthode :

Étude non interventionnelle rétrospective.

Critères d'inclusion :

- Patients porteurs d'une mutation d'un gène responsable de déficit immunitaire primaire
- Patient ayant donné son accord pour appartenir au registre d'étude et de suivi

Identification des cas :

- A partir du registre national du Centre de Référence Déficits Immunitaires Héritaires (CEREDIH) avec l'aide du Dr N Mahlaoui et Pr B Neven.
- Mail d'appel à observations auprès de la Société Française de Neurologie et la Société Nationale Française de Médecine Interne.

Recueil des données :

- Données générales :
 - Date de début de la maladie.
 - Date de début des principales manifestations autoimmunes.
 - Date de début des principales manifestations lymphoprolifératives.
 - Date de début des principales infections.
 - Date et type des principales manifestations neurologiques et psychiatriques.
 - Date et type des comorbidités d'intérêt (néoplasies, complications cardiovasculaires...)
- Données biologiques :
 - Profil immunologique sérique (EPP, Dosage pondéral des IgG, IgA et IgM, Dosage des IgE totales, dosage des sous classes d'IgG, immunophénotypage lymphocytaire, sérologies post-vaccinales).
 - Principaux autoanticorps identifiés.
- Données d'imagerie :
 - Les IRM seront centralisées sur le serveur du CHU de Montpellier après accord des médecins suivants les patients.
 - Les médecins responsables du suivi des patients seront contactés pour assurer une exhaustivité maximale du recueil des données.
 - Les TDM Thoraco-abdomino-pelviens ou autres imageries d'intérêt seront recueillies (recherche de granulomatose systémique ou lymphoprolifération)

Analyse statistique :

- Il s'agit d'une étude descriptive / aucune analyse statistique spécifique n'est prévue.

Ethique : anonymisation des données ; une validation par le comité d'éthique du CHU de Montpellier sera demandée (méthodologie MR-004).

Résultats attendus :

Nous espérons mieux caractériser les manifestations neurologiques associées aux déficits immunitaires combinés héréditaires, qui peuvent être un élément révélateur de la maladie. Cette meilleure caractérisation permettra aux neurologues ou aux internistes de savoir rechercher les éléments essentiels qui doivent faire évoquer ces maladies, qui sont aujourd'hui potentiellement accessibles à une « immunothérapie substitutive » à un stade précoce. Cette prise en charge pourrait potentiellement ralentir l'évolution de la maladie au niveau neurologique mais aussi systémique.

Contacts :

Cyrille Coustal (Interne DES Médecine interne, CHU Montpellier): c-coustal@chu-montpellier.fr / 06.31.22.94.14

Radjiv Goulabchand (Médecine interne, CHU Nîmes): radjiv.goulabchand@chu-nimes.fr / 07.61.39.30.82

Xavier Aygnac (Neurologie, CHU Montpellier) : x-aygnac@chu-montpellier.fr / 06.87.20.23.93