**Etude des Déficits en Complément Révélés à l’âge Adulte par une Infection**

**Etude DECORAPI**

**Investigateur principal de l’étude :**

- Pr Boris BIENVENU

Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier et Universitaire de Caen

Avenue de la Côte de Nacre, CS 30001, 14 033 CAEN Cedex 09

Téléphone 02 31 06 45 79

Télécopie 02 31 06 49 54

**Investigateurs associés de l’étude :**

- Dr Nizar MAHLAOUI

 Centre de Référence Déficits Immunitaires Héréditaires

Unité d'Immuno-Hématologie & Rhumatologie pédiatriques

Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75743 PARIS Cedex 15

- Dr Véronique FREMEAUX-BACCHI

 Laboratoire d'immunologie biologique

Hôpital Européen Georges Pompidou 20 Rue Leblanc, 75908 PARIS CEDEX 15

- Alexandra Audemard, interne en médecine

Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier et Universitaire de Caen

Avenue de la Côte de Nacre, CS 30001, 14 033 CAEN Cedex 09

**Statisticien/Méthodologie:**

- Pr Jean-Jacques PARIENTI

Unité de Biostatistique et de recherche clinique

Centre Hospitalier et Universitaire de Caen

Avenue de la Côte de Nacre, CS 30001, 14 033 CAEN Cedex 09

**I- Justification de l’étude :**

 Les déficits immunitaires primitifs (DIP) sont souvent diagnostiqués dans l’enfance surtout lorsqu’ils se présentent par des formes graves. Cependant, une proportion non négligeable, en particulier quand les manifestations sont frustes, peut être diagnostiquée à l’âge adulte.

A ce jour plus d’une centaine de DIP ont été répertoriés. Les manifestations cliniques qui peuvent conduire le clinicien à évoquer un DIP chez un adulte sont diverses : infections sévères ou à répétition, syndrome d’activation macrophagique, granulomatose, auto-immunité, lymphome, tumeur solide, à fortiori lorsque ces manifestations s’intègrent dans une histoire familiale.

Lorsque les infections sont liées à un DIP elles sont volontiers sévères, récidivantes, chroniques ou liées à des germes opportunistes. Le DIP révélé à l’âge adulte le plus fréquent est un déficit humoral : le déficit immunitaire commun variable (DICV). Mansouri et al ont récemment rapporté une série de 55 DIP révélés à l’âge adulte (1). La moitié de ces patients présentaient un DICV. Voici la répartition des patients en fonction de l’étiologie du DIP. Dans cette étude, seul un malade présente un déficit en complément.



Découvert au début du XXème siècle comme une substance sérique thermolabile qui «complétait» l’action des anticorps, le complément fait partie de l’immunité non spécifique et comporte environ 30 protéines.

Trois voies d’activation du complément sont décrites, chacune aboutissant à la formation d’une C3 convertase, enzyme clivant le C3 :

- *la voie classique*, au cours de laquelle le C1q se lie aux complexes anticorps-antigènes (complexes immuns) puis fait intervenir le C2 et le C4.

- *la voie alterne*, par liaison de la properdine du facteur B, D aux virus ou bactéries.

 - *la voie des lectines*, par interaction de la MBL (Mannose binding lectin) ou MASP avec différentes bactéries aux structures carbohydrates.

Après formation de la C3 convertase, le C3 est clivé en C3a (opsonine) et en C3b, qui va à son tour provoquer la formation du complexe d’attaque membranaire, constitué des composés C5b à C9, jouant un rôle dans la lyse cellulaire.

L’un des rôles principal du complément est de lutter contre les infections via

- la formation de complexes d’attaque membranaire qui vont former des pores dans la paroi de la bactérie

- l’opsionisation, qui facilite la phagocytose

- la formation d’anaphylactoxine C3aC5a aux propriétés de chimiotactisme.

Il joue aussi un rôle très important dans la protection contre l’auto-immunité en favorisant la clairance de complexes immuns.

Les déficits en complément représentent l’une des causes de DIP. Plusieurs dizaines de déficits en complément ont ainsi été décrits et sont responsables d’infections et de maladies auto-immunes ou (2), illustrées dans le tableau ci-dessous.

****

Les infections sont principalement des infections bactériennes représentées par

- des germes encapsulés (streptococcus *pneumonia* et, *haemophilius influenza* dans le déficit en C1, C2, C3, C4 ou en facteur I ou H)

- ou des cocci gram négatifs : *neisseria meningitidis* et *neisseria gonorrhea* (en cas de déficit de la voie commune du complément ou en properdine).

Les déficits en compléments ne sont pas corrélés à un risque accru d’infection virale, parasitaire ou mycologique.

Les déficits en complément peuvent également s’accompagner de maladies auto-immunes :

- Lupus érythémateux disséminé dans les déficits en C1, C2 ou C4

- Glomérulonéphrite membrano-proliférative dans les déficits en C3

- Glomérulonéphritemembrano-prolifératives et syndrome hémolytique et urémique (SHU) dans les déficits en facteur H

- Angio-oedème neurotique dans le déficit en C1

Ces déficits en complément sont souvent diagnostiqués dans l’enfance, cependant le clinicien peut être parfois amené à en diagnostiquer à l’âge adulte pour différentes raisons : événement infectieux unique, retard diagnostique, forme fruste etc…

Il n’existe à notre connaissance aucune étude dans la littérature s’attachant à étudier spécifiquement les déficits en complément révélés à l’âge adulte, la plupart des séries de déficit en complément étant pédiatrique ou mixte pédiatriques et adultes (3). Ainsi les spécificités de la présentation du déficit en compléments révélé à l’âge adulte ne sont pas connues et se résument en effet à quelques cas cliniques rapportés ou à de petites séries (4,5,6,7).

La prise en charge actuelle des malades atteints de compléments se caractérisant un risque accru infectieux se base essentiellement sur la prévention avec

- la vaccination qui doit être réalisée chez tous les malades : vaccin anti-pneumocoque, anti-haemophilius, anti-méningocoque et anti-grippal (afin de limiter les surinfections à *staphylocoque auréus*)

- et l’antibioprophylaxie qui peut être utilisée dans certain cas mais dont l’efficacité n’est pas clairement démontrée dans la littérature.

Afin d’optimiser la prise en charge de patients adultes atteints de déficits en compléments, il nous parait important de caractériser et d’individualiser cette entité afin notamment d’améliorer son dépistage et sa prise en charge.

**II- Objectifs de l’étude :**

 **🡪 principal :** décrire la présentation clinico-biologique des patients présentant un déficit en complément diagnostiqués à l’âge adulte par une infection

 **🡪secondaire(s):**

 - comparer la présentation clinico-biologique de déficits en complément révélés à l’âge adulte par une infection par rapport à une présentation pédiatrique

 - décrire le type d’infections (germe, localisation), leur sévérité

 - évaluer la prise en charge thérapeutique de ces malades, notamment l’effet de l’antibioprophylaxie et évaluer la couverture vaccinale de ces malades.

 - évaluer le temps séparant le premier événement infectieux du diagnostic

 - évaluer la survie de ces malades

 - évaluer dans cette population la prévalence de maladies-auto-immunes, de cancer

 - évaluer dans cette population la prévalence d’infections virales, parasitaires ou mycologiques

**III- Méthodes**

 🡪 Schéma général de l’étude

Pour répondre à ces questions, nous réaliserons une étude multicentrique, française, rétrospective. Pour ce faire, nous lancerons un appel à observations en sollicitant :

- Le Centre de Référence Déficits Immunitaires Héréditaires (CEREDIH)

- Les laboratoires d’immunologie français dépistant les déficits en compléments

- la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)

- l’Amicale des Jeunes Internistes ( AJI)

- la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)

- le Groupe pour la Recherche et l’Enseignement en Peumo-Infectiologie (GREPI)

- La Société Française de Pédiatrie (SFP) et le Groupe de Pathologie Infectieuse pédiatrique (GPIP)

Les données cliniques et biologiques seront recueillis par le biais d’une fiche de recueil standardisée (CRF) envoyée aux différents services hospitaliers français, avec comme seuls critères de reconnaissance des fiches la première lettre des « Nom et prénom », et l'âge des patients. Chaque fiche de recueil sera remplie par le clinicien en charge du patient. La nature des données recueillies est indiquée dans les fiches de recueil en Annexe. Ces données sont nécessaires pour répondre aux différents objectifs de cette enquête visant à définir la meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces patients.

L'objectif en terme de nombre de patients est d'inclure au moins 30 patients adultes et 30 patients pédiatrique pour pouvoir les apparier un à un.

De plus nous consulterons la base de données du CEREDIH, dans laquelle sont répertoriés, entre autre, les déficits en compléments.

Afin d’apprécier l’exhaustivité de notre recueil, nous consulterons les codages national du PMSI, afin de comparer le nombre de patients déclarés et le nombre de patients ayant été « codés » comme déficit en complément et infection.

 🡪 Sélection des patients

 - critères d’inclusion

- patient ayant un déficit en complément prouvé par génotypage du complément

- quel que soit son âge (les adultes et les enfants pouvant être inclus)

- ayant été révélé par une infection

 - critères de non inclusion

- existence d’un déficit immunitaire secondaire associé (immunosuppresseur, VIH, splénectomie, syndrome néphrotique, entéropathie exsudative...)

- existence d’un autre déficit immunitaire primitif associé

 🡪 Critères de jugements

 - principal: le critère de jugement principal sera la présentation clinico-biologique initiale de déficits en compléments révélés à l’âge adulte par une infection

 🡪 Données recueillies : se référer au CRF, en annexe

 🡪 Circuit des données :

Les documents remplis seront transmis par le clinicien en charge du patient, par fax, ou par mail à l’investigateur principal : le Pr Boris Bienvenu.

Les formulaires faxés seront conservés dans une pièce où l’accès est règlementé (bureau de l’investigateur principal). Ensuite les données seront saisies sur logiciel Excel avec accès restreint et réservé au Pr Boris Bienvenu et Alexandra Audemard. Cet accès restreint est protégé par un mot de passe individuel.

 🡪 Analyses statistiques

Les analyses seront effectuées sur les données provenant de tous les patients respectant les critères d’inclusion et d’exclusion. L’analyse répondra à une présentation descriptive simple de la présentation clinico-biologique des patients sans test statistique en tableaux de contingence avec calcul des moyennes, médianes, percentiles, maximums, minimums, étendues pour les variables quantitatives, en tableaux de contingence avec précision des effectifs et des pourcentages pour les variables qualitatives. Les indicateurs (essentiellement des proportions ou moyennes plus moins un écart-type, SD - standard déviation) seront estimés avec un intervalle de confiance de 95%. Pour la comparaison de la population pédiatrique et adulte, un test de chi 2 sera effectué.

 🡪 Financement de l’étude :

Cette étude n’engendrera aucun cout. Ainsi aucun financement n’a été prévu.

**IV- Aspects éthiques et légaux** :

L’avis d’un Comité de Protection des Personnes et du CTTIRS / CNIL seront demandés.

Pour les malades suivis, une lettre d’information ainsi qu’un consentement sera recueilli. Pour les malades mineurs, le consentement du représentant légal sera recueilli. Pour les malades perdus de vu ou décédé aucune information ne pourra être délivrée.

**V- Durée de l’étude et calendrier de réalisation :**

La durée de l’enquête s’étalera sur une période de 6 mois pour le recueil des données. Des relances seront effectuées à mi- enquête (après 3 mois). Cette dernière relance rappellera également la date de clôture de l’enquête. En cas d’incompréhension des données recueillies, une vérification des données sera effectuée auprès du clinicien en charge du patient, qui seul aura connaissance de l’identité du malade qu’il aura inclus.

**VI- Bibliographie :**

1 / Mansouri D, Adimi P, Mirsaedi M, Mansouri N, Tabarsi P, Amiri M, Jamaati HR, Motavasseli M, Baghaii N, Cheraghvandi A, Rouhi R, Roozbahany NA, Zahirifard S, Mohammadi F, Masjedi MR, Velayati AA, Casanova JL, Speert DP, Elwood RK, Schellenberg R, Turvey SE. [Primary immune deficiencies presenting in adults: seven years of experience from Iran.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16133995)J Clin Immunol. 2005;25:385-91.

2/ Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. [Clinical significance of complement deficiencies.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758139)

Ann N Y Acad Sci. 2009;1173:108-23.

3 / Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L. Complement deficiency states and associated association. Molecular Immunology 2011 ;48 :1643-1655.

4/ C. Suna, S. Vinzio, B. Goichot, C. Definis, J.-L. Schlienger, J. Goetz, J. Boileau. [Un déficit complet en C5 révélé par une méningococcémie](http://www.sciencedirect.com.gate2.inist.fr/science/article/pii/S024886630901114X). La Revue de Médecine Interne, Volume 30, Supplement 4, December 2009, Page S436.

[5/ M. Khellaf, C. Pinganaud, C. Goujard, M.A. Dragon-Durey, P. Lebras, F.X. Blanc, J.F. Delfraissy.](http://www.sciencedirect.com.gate2.inist.fr/science/article/pii/S0248866301802812)

[Déficit homozygote en fraction C6 du complément et méningite à Neisseria meningitidis](http://www.sciencedirect.com.gate2.inist.fr/science/article/pii/S0248866301802812). La Revue de Médecine Interne, Volume 22, Supplement 4, December 2001, Page 556s

6/ [Corvini M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Corvini%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15328683), [Randolph C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Randolph%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15328683), [Aronin SI](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Aronin%20SI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15328683). Complement C7 deficiency presenting as recurrent aseptic meningitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004 ;93:200-5.

7/ [Chapel HM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chapel%20HM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3497744), [Peto TE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Peto%20TE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3497744), [Luzzi GA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Luzzi%20GA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3497744), [Thompson RA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Thompson%20RA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3497744), [Fielder AH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Fielder%20AH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3497744), [Batchelor JR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Batchelor%20JR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3497744). Combined familial C7 and C4B deficiency in an adult with meningococcal disease. J Clin Immunol. 2005;25:385-91.