

## Sommaire

1	Résumé de l'étude : .....	13
2	Introduction : .....	15
3	Matériel et méthodes : .....	16
3.1	Schéma de l'étude : .....	16
3.2	Cadre de l'étude : .....	16
3.3	Description de la population étudiée : .....	16
3.4	Variables étudiées : .....	16
3.5	Source des données : .....	17
3.6	Description des procédures mises en place pour réduire les biais : .....	17
3.7	Calcul de l'effectif nécessaire de l'étude : .....	18
3.8	Description et justification des modalités de variables quantitatives : .....	18
3.9	Aspects éthiques et réglementaires : .....	18
3.10	Analyse statistique : .....	18
4	Résultats : .....	19
4.1	Participants à l'étude : (nombre, raison de non inclusion) .....	19
4.2	Données descriptives des participants:.....	19
	Etude systématique de tous les cas publiés dans le monde et relevé sur Pubmed.....	19
4.3	Données concernant le critère principal d'évaluation et les autres critères d'évaluation ...	19
4.3.1	Données démographiques : (Référence : tous articles) : .....	19
4.3.2	Génotypes : .....	20
4.3.3	Phénotypes : .....	21
4.3.4	Traitements : .....	32
5	Discussion : .....	42
5.1	Résultats clés faisant référence aux objectifs de l'étude : .....	42
5.2	Limites et biais potentiels : .....	44
5.3	Interprétation : .....	45
5.4	Généralisation des résultats : discussion de cette possibilité .....	47
5.5	Conclusion avec perspectives de travail : .....	47
6	Références bibliographiques : .....	48
	Tableau des mutations hétérozygotes .....	49
	Tableau des mutations homozygotes : .....	50

## **Table des figures :**

Figure 1: Flow Chart .....	19
Figure 2: Génotype en fonction du type de mutation - non sens ou faux sens.....	20
Figure 3: Répartition du terme en semaine d'aménorrhée pour chaque cas.....	21
Figure 4: Répartition des signes cliniques antépartum .....	21
Figure 5: Répartition du poids, de la taille, du PC à la naissance .....	22
Figure 6: Combinaison de l'ensemble des phénotypes (n = 41 cas) .....	24
Figure 7: Segments atteints par MIA (n = 55 cas) .....	25
Figure 8: Répartition en pourcentage des DI (n = 51 cas) .....	26
Figure 9 : Ages de diagnostics des phénotypes et leurs évolution.....	28
Figure 10: Cas atteints de Maladies auto immunes et de Syndrome ELA .....	30
Figure 11: Conditionnement pré et post GSCH .....	37
Figure 12 : Courbe de survie de l'ensemble de la population étudiée (n = 71 cas) .....	38
Figure 13: Courbes de survie selon les 3 phénotypes principaux .....	39
Figure 14 : Survie en fonction du génotype et du type de mutation .....	40
Figure 15 : Taux de mortalité en fonction du type de mutation .....	40
Figure 16 : Age de décès en fonction du type de mutation .....	40
Figure 17 : Type de mutation en fonction des 3 phénotypes principaux .....	41

## Liste des acronymes :

AC : Anti Corps  
CMV : Cytomégalovirus  
DDB : Dilatation de bronche  
DI : Déficit Immunitaire  
DIC : Déficit Immunitaire Combiné  
DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable  
E : Entéropathie digestive  
ELA syndrome : Syndrome Entéropathie Lymphopénie Alopécie  
GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétique  
GVH : Greffon contre Hôte  
IBD: Inflammatory Bowel Disease  
IHC : Insuffisance Hépatocellulaire  
MIA : Multiples Atrésies Intestinales  
NE : Nutrition Entérale  
NP : Nutrition Parentérale  
NPT : Nutrition Parentérale Totale  
SA : Semaine d'Aménorrhée  
SCID : Déficit Immunitaire Combiné Sévère  
SNG : Sonde-Naso-Gastrique  
VEO - IBD: Very Early Onset - Inflammatory Bowel Disease  
VVC : Voie veineuse centrale

# **1 Résumé de l'étude :**

## **A. Contexte :**

Le déficit en TTC7A est défini depuis 2013 comme une maladie rare autosomique récessive dont le spectre clinique associe 3 signes principaux : une entéropathie, des atrésies intestinales et un déficit immunitaire. Même si le nombre de cas décrits s'est accru, de nombreux points sur l'évolution et le phénotype sont mal connus.

## **B. Objectif de l'étude:**

Effectuer une analyse systématique des phénotypes et de l'évolution des cas publiés afin de mieux décrire ce syndrome sur le plan clinique et d'étudier la corrélation génotype/phénotype ainsi que la morbi-mortalité.

## **C. Schéma de l'étude:**

Une analyse bibliographique systématique des patients publiés présentant un déficit en TTC7A a été réalisée en juillet 2019 sur Pubmed selon la méthodologie PRISMA sur NCBI et Google Scholar.

## **D. Lieu de l'étude :**

Analyse systématique de l'ensemble des articles publiés selon un recueil mondial.

## **E. Sujets :**

80 patients présentant un déficit en TTC7A

## **F. Intervention :**

Pour chaque patient ont été recueillis le sexe, les manifestations anténatales, les données anthropométriques à la naissance, l'évolution du phénotype clinique et des manifestations extra intestinales, les thérapeutiques médico-chirurgicales, le type de variants pathogènes (non sens ou faux sens), et la morbi-mortalité.

## **G. Critère de jugement principal :**

Recensement des critères épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et la morbi-mortalité de l'ensemble des cas publiés.

## **H. Résultats:**

31 articles sont inclus, correspondant à 80 patients. Le sexe ratio est de 1. Des patients ont été décrits sur tous les continents mais dans 14 cas sont issus de population Franco-Canadienne. Le taux de consanguinité était de 39% et celui des homozygotes de 58%. L'âge médian est de 35 SA (23 - 41). Des signes prénataux sont décrits chez 28 patients (10 calcifications intestinales, 11 atrésies

intestinales et 8 poly-hydramnios). Le poids de naissance médian est au 39ème percentile (1- 50) et la taille médiane au 8.25 percentile (0.7- 50). Une ou plusieurs atrésies intestinales (AI) sont décrites chez 72.4% des patients, une entéropathie (E) chez 78% et un déficit immunitaire (DI) à type de SCID, CID ou DICV chez 98%. Les principales associations phénotypiques sont : 35% (AI-DI-E), 30% (DI - E) et 27.5 % (DI - AI). Le taux de mortalité est de 66.2% avec un âge médian de décès de 8 mois (0-164). Les patients avec 2 mutations non-sens avaient un taux de décès de 88.8% contre 50% si deux mutations faux-sens (p=0.045).

#### I. Conclusion:

Cette revue systématique des cas publiés permet de mieux définir les phénotypes, les génotypes et l'évolution des patients atteints de déficit en TTC7A. Il a été mis en évidence des signes anténataux fréquents, une prématurité et un petit poids et taille de naissance non identifié auparavant. Elle permet aussi des corrélations génotypes/phénotypes associées à la sévérité du pronostic.

## **2 Introduction :**

Le déficit en TTC7A est une maladie rare autosomique récessive dont le spectre clinique associe une entéropathie congénitale (VEO IBD), des atrésies intestinales multiples et un déficit immunitaire de divers sévérité. Cette entité n'a été décrite que récemment (OMIM: 243150) suite à la découverte de mutations de ce gène entraînant une perte de fonction du domaine TPR, comme l'ont montré Chen et Al [1], Samuel et Al [3] et Avitzur et Al [5] à partir de 2013. Outre le phénotype initiale, il existe une grande variabilité dans les atteintes cliniques pouvant aussi associer des atteintes auto immunes [ 5,9,11,12,14,19] et des alopecies, retrouvées dans le ELA syndrome [9,13]. Certains pronostics sont extrêmement sévères, avec une mortalité précoce avant un mois de vie [1,3,6,7,10], et d'autres le sont moins avec une survie plus importante [1,4,5,6,9,12,14,15,16]. Les mutations hypomorphes sont décrites comme donnant un tableau moins sévère [1,5], bien que d'autres études comme celle de Kammermeier et Al. [12] n'ont pas confirmé cette hypothèse.

Le gène TTC7A code pour une protéine TPR impliquée dans l'homéostasie du cycle cellulaire et dans la polarisation apico-basal des cellules épithéliales de l'intestin d'après White et Al. [6] par la régulation inactivatrice de la voie de signalisation RhoA. D'autre part d'après Lemoine et Al. [9], elle est aussi impliquée dans les capacités de prolifération, d'adhésion et de migration des lymphocytes T au départ du thymus.

Comme toutes les maladies rares, il est difficile d'avoir une vision claire de l'ensemble des atteintes cliniques, ainsi que de leur évolution en fonction des thérapeutiques encore à l'étude.

Nous proposons de ce fait de faire une analyse systématique des phénotypes des patients publiés afin de mieux décrire ce syndrome, de recueillir l'ensemble des mutations, d'étudier la corrélation génotype/phénotype ainsi que la morbidité/mortalité.

### **3 Matériel et méthodes :**

#### **3.1 Schéma de l'étude :**

Nous avons effectué une analyse bibliographique systématique par une recherche sur Pubmed.

#### **3.2 Cadre de l'étude :**

Concernant le début et fin du recueil : cette étude est composée d'articles du monde entier, le premier cas rapporté a été publié en 2013 et le dernier en juillet 2019.

Concernant le début et fin du suivi : commencé en fonction de la date des premiers signes décrits pour chaque individus (en anténatal soit en post natal), et s'est continué jusqu'à la date du dernier évènement (mort, complication ou dernière donnée informative).

#### **3.3 Description de la population étudiée :**

En utilisant le mot clés TTC7A, cela nous a permis de trouver 31 articles publiés. Nous en avons exclus 10 ne comprenant pas d'analyse génotypique ou phénotypique. Sur les 21 articles restants, il a été inclus dans ce mémoire : les études comportant au moins un patient présentant une mutation du gène TTC7A, ainsi que plusieurs études comportant en tout, 7 patients n'ayant pas eu d'analyse génétique mais qui étaient issus de fratrie d'un patient ayant une mutation de ce gène, et qui associaient un tableau clinique très évocateur [1,9,10,12,18]. Le nombre de patient en moyenne par étude était de 2 (minimum 1 et maximum 14 patients [9]).

#### **3.4 Variables étudiées :**

Pour chaque patient décrit, nous avons relevé :

- Le nom de l'auteur principal et l'année de publication de l'étude, l'origine ethnique, la présence d'une consanguinité, le sexe, le moment du début et fin du suivi, son statut vivant ou décédé à la fin du suivi ainsi que l'éventuelle cause du décès. D'autre part, le poids, la taille et le périmètre crânien tout au long du suivi.

- La présence de signes anténataux, ainsi que le moment de leurs apparitions

- Le génotype (homozygote ou hétérozygote), ainsi que le type de mutation, c'est-à-dire la conséquence sur la protéine formée: non sens (perte de fonction par arrêt de gain, insertion ou suppression, décalage du cadre, site d'épissage, longue délétion) ou faux sens.

- Le phénotype, qui se composait d'atteintes digestives ainsi que d'un déficit immunitaire. Les atteintes digestives comprenaient l'entéropathie et les atrésies intestinales, et étaient précisées par la clinique, l'imagerie et l'histologie. Le déficit immunitaire était défini par un DICV (Déficit immunitaire commun variable), un CID (Déficit immunitaire combiné) ou un « SCID like » (CID sévère) grâce à la classification de W. T. Shearer [21], ainsi que par l'analyse de la numération formule sanguine, du nombre de lymphocyte T (CD3, CD4, CD8) et de leurs réponses au test de prolifération type PHA, du nombre de lymphocyte B (CD19/CD20+) et du dosage pondérale des immunoglobulines en fonction des normes pour l'âge défini par Yves Bertranda et al.[22]. Pour effectuer une classification plus précise dans notre étude, nous avons préféré employer le terme de « like SCID » au terme de « SCID » pour le distinguer du SCID primaire qui est un déficit immunitaire congénital primaire et monogénique, non associé à une entéropathie digestive. Le nombre de lymphocyte NK (CD16/56+) a aussi été relevé. L'exploration du déficit immunitaire est aussi faite par scanner ou biopsie thymique. Ainsi, trois phénotypes se distinguaient : Multiples Atrésie Intestinales (MIA), Entéropathie (E) et Déficit Immunitaire (DI).

- L'évolution de la maladie : atrésies secondaires, insuffisance intestinale, retard de croissance, sepsis ou autres complications du déficit immunitaire, apparition d'autres atteintes digestives, de maladies auto immunes, de signes cliniques évoquant un ELA syndrome (Entéropathie Lymphopénie Alopécie).

- Les thérapeutiques médico-chirurgicales et leurs conséquences sur la morbi-mortalité, ainsi qu'un retard et éventuel rattrapage staturo-pondérale.

### 3.5 Source des données :

La recherche s'est effectuée sur Pubmed selon la méthodologie PRISMA sur NCBI et Google Scholar.

### 3.6 Description des procédures mises en place pour réduire les biais :

Par une analyse systématique, il se posait le problème du biais de suivi : pour chaque catégorie, des données venaient à manquer. L'absence de précision pour un critère a été maîtrisée par une réduction de l'effectif pour le critère étudié.

Cependant, pour 5 cas publiés comme souffrant d'un déficit en TTC7A, nous n'avons aucun renseignement concernant génotype. Nous les avons tout de même considérés et intégrés à nos analyses statistiques car ils appartenaient à la fratrie de sujets ayant une mutation du gène TTC7A connue, et avaient des signes cliniques évocateurs [6, 9,10].



### 3.7 Calcul de l'effectif nécessaire de l'étude :

Cette étude était une revue de la littérature de manière systématique.

### 3.8 Description et justification des modalités de variables quantitatives :

La durée de survie a été calculé en mois, ainsi que l'âge du décès. La présence de signes anténataux, ainsi que le moment de leurs apparitions a été présenté en semaine d'aménorrhée si prénatal ; ou en jours ou mois si post natal. Lorsqu'il y avait une donnée auxologique, celle-ci était recalculée en percentile par les courbes Audipog en fonction du terme de naissance et par les courbes de croissance auxologiques pédiatriques, établies en collaboration avec MF Rolland-Cachera (INSERM) et l'Association pour la Prévention et la prise en charge de l'Obésité en Pédiatrie (APOP) et validée par le Comité de Nutrition (CN) de la Société Française de Pédiatrie (SFP). La date de diagnostique des différents signes cliniques était datée en jours de vie. Concernant le déficit immunitaire, le nombre de Leucocyte, de lymphocytes B et T ainsi que des sous catégories T CD3,CD4,CD8, et les autres lignes cellulaires étaient relevées en G/L ou  $\times 10^3/\mu\text{L}$ . Le nombre d'immunoglobine ( IgA, IgM, IgG) était relevé en mg/dL. La capacité de prolifération était relevée en % par rapport à la norme mesuré par le test PHA dont la norme était supérieure à  $50 \text{ cpm} \times 10^{-3}$ .

Concernant l'évolution, l'âge de diagnostique de retard de croissance et éventuellement l'âge de rattrapage de croissance, celui du début et de fin de nutrition entérale et parentérale totale ainsi que le moment des complications digestives ou septiques étaient calculé en mois.

### 3.9 Aspects éthiques et réglementaires :

Le recueil de cette étude a été fait grâce à des études déjà publiées sur Pubmed.

### 3.10 Analyse statistique :

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel BiostatTGV : <https://biostatgv.sentiweb.fr>. La médiane a été préférée à la moyenne pour les données n'ayant pas une distribution normale.

## 4 Résultats :

### 4.1 Participants à l'étude : (nombre, raison de non inclusion)

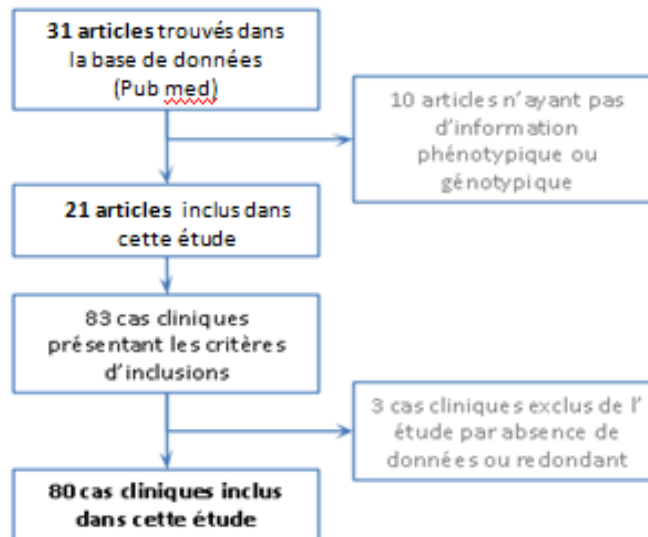


Figure 1: Flow Chart

### 4.2 Données descriptives des participants :

Etude systématique de tous les cas publiés dans le monde et relevé sur Pubmed.

### 4.3 Données concernant le critère principal d'évaluation et les autres critères d'évaluation

#### 4.3.1 Données démographiques : (Référence : tous articles) :

Le sexe ratio était de 1 (30M / 30 F / 20 non précisés). Cette maladie touchait tous les continents hormis l'Océanie, et il existait une prédominance de cas au Canada, potentiellement témoin d'un effet fondateur [1] avec 14 cas franco-canadiens soit 32,5% des cas. 17 cas européens ont ensuite été identifiés soit 39,5% des cas (dont 3 italiens, 3 cas des pays de l'Est, un norvégien, un méditerranéen, un anglais). Dans le reste du monde, il y avait 4 cas en Asie soit 9,3% (Moyen Orient et Asie centrale), 6 cas en Afrique soit 13,9% (Afrique du Nord et Afrique noire), un cas issu de parents Irlandais et Ashkenazi soit 2,35%, et un autre issu de mère caucasienne et de père soudanais. La présence d'une consanguinité était confirmée dans 23 cas sur 60 précisés, soit 39% des cas.

### 4.3.2 Génotypes :

génotypes			
	nbr de cas	mutations	nbr de cas
homozygotes	44 ( mutations non connues dans 2 cas [1][18])	2 faux sens	23 (survie non renseignée)
		2 non sens	19 (survie non renseignée dans 5 cas [3][7][11])
hétérozygotes	31 ( mutation non connues dans 7 cas [6][7][12][25])	2 faux sens	4
		2 non sens	5
		1 faux sens + 1 non sens	15

**Figure 2 : Génotype en fonction du type de mutation : non sens ou faux sens**

Le génotype a été déterminé dans 75 cas :

- Homozygote dans 44 cas, soit 58,6 % des génotypes déterminés. Dans les 19 cas, les mutations non sens étaient détaillées comme suit : 7 décalage du cadre, 5 arrêts de gain et 6 longues délétions, ainsi qu'une suppression de l'intron 14 à 15 associé à la suppression de l'intron 11 à 15 créant un saut d'exon homozygote [20]. D'autre part, il existait 2 cas homozygotes pour lesquels le type de mutation et la nomenclature n'était pas précisées [1,18].
- Hétérozygote composite dans 31 cas, soit 41,4 % des génotypes déterminés. D'autres part, il existait 6 cas décrits comme hétérozygotes pour lesquels le type de mutation et la nomenclature n'était pas précisées [6,7,12]. De plus, dans un cas, le type de mutation n'était pas connue : dans le cas de Langlois et Al. [25], le patient était hétérozygote composite avec une mutation identifiée comme non sens, et une autre mutation responsable de p. Gly173Asp. Cette dernière provoquée par la mutation NM\_001288951.1 n'avait pas été signalé auparavant.

Nous rappelons que les mutations non sens entraînent une perte de fonction protéique ; les faux sens altèrent la fonction protéique.

En annexe, une liste des types des mutations et de leurs nomenclatures en fonction du génotype est proposée. (cf. annexes : figure 18-19).

### 4.3.3 Phénotypes :

#### 4.3.3.1 Signes pré-nataux:

Le terme était défini dans 22 cas : 19 cas étaient prématurés soit 86% et 3 étaient nés à terme. Le terme médian était de 35 semaines d'aménorrhée (SA) avec des valeurs extrêmes de 23 SA à 41 SA.

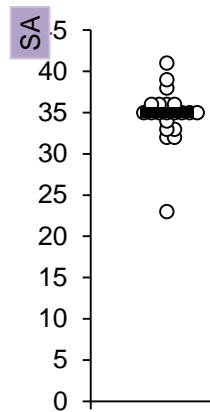


Figure 3 : Répartition du terme en semaine d'aménorrhée (SA) pour chaque cas

Les signes prénataux ont été retrouvés par échographie ou IRM fœtale dans 28 cas. Chaque cas pouvait cumuler plusieurs signes : 10 fœtus avaient des calcifications intestinales (intra-luminales homogènes pour ceux qui étaient précisés), 11 cas avaient des atrésies intestinales diffuses (dont 3 étaient au niveau du duodénum et jéjunum), 1 cas avait une sténose pylorique avec perforation transverse du colon créant des kystes et une péritonite méconiale [24], 9 cas souffraient de poly hydramnios, 8 cas de dilatation des anses intestinales, 4 cas d'occlusion digestive et 2 cas d'une ascite.

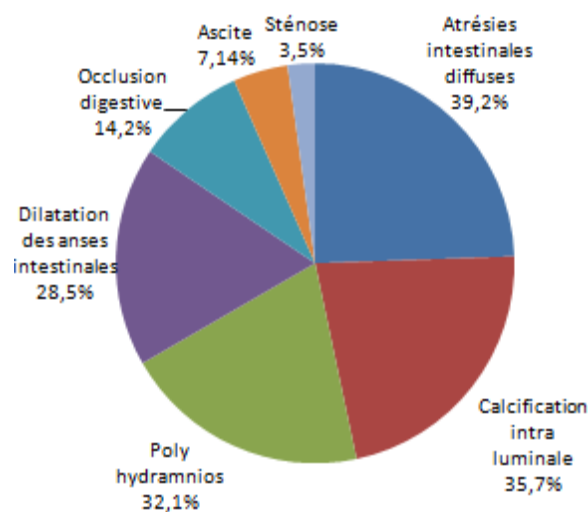
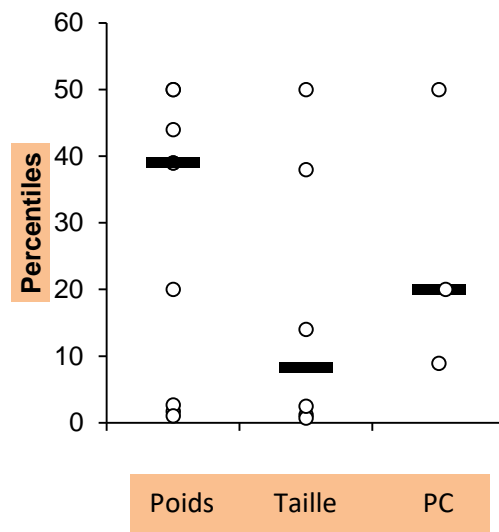


Figure 4: Répartition des signes cliniques en antépartum

Les données auxologiques à la naissance étaient précisées dans 9 cas, qu'ils soient prématurés ou non [1,2,5,9,10,14,16,1].



**Figure 5 : Répartition du poids, de la taille, du PC à la naissance**

- Le poids de naissance médian était au 39<sup>ème</sup> percentile avec un minimum au 1<sup>er</sup> percentile et un maximum au 50<sup>ème</sup> percentile (calcul effectué sur 9 cas)
- La taille médiane était au 8,25<sup>ème</sup> percentile avec un minimum au 0,7<sup>ème</sup> percentile et un maximum au 50<sup>ème</sup> percentile (calcul effectué sur 6 cas),
- le périmètre crânien médian était au 20<sup>ème</sup> percentile avec un minimum au 8,9<sup>ème</sup> percentile et un maximum au 50<sup>ème</sup> percentile (calcul effectué sur 3 cas)

#### 4.3.3.2 *Signes per partum:*

Concernant les signes cliniques précoces, lorsqu'ils n'avaient pas pu être décelés par une exploration anténatale, ils ont été repérés en majorité dans les 7 premiers jours de vie :

- Signe d'atteinte digestive:
  - 14 cas souffraient d'entéropathie congénitale avec 11 cas qui présentaient une diarrhée sanglante, 1 cas une diarrhée non sanglante et non glaireuse, 1 cas des vomissements incoercibles avec diarrhée sur intolérance alimentaire et 1 cas une hématurie.
  - 7 cas souffraient d'atrésies intestinales multiples dont 3 atrésies pyloriques, une atrésie duodénale, un micro grêle, un micro colon, et une atrésie anale. De plus, une malformation rare telle le diaphragme pré pylorique était retrouvé dans 2.
- Signe de déficit immunitaire :  
Retrouvé dans 2 cas, avec un diagnostic effectué dès J1 d'une hypogammaglobulinémie [16], et un diagnostic posé avant J15 d'un CID [1].

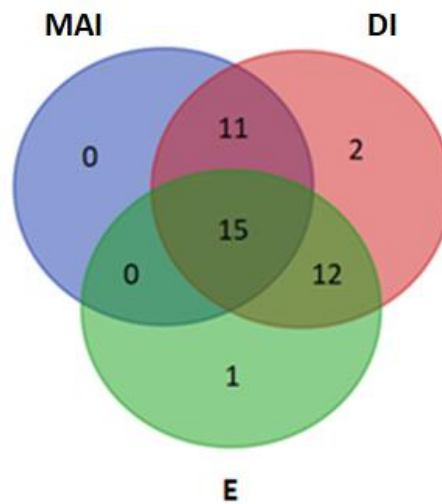
D'autres signes moins fréquents sont associés systématiquement aux tableaux précédents : un omphalocèle, un cordon ombilical à 2 vaisseaux, une microcéphalie avec hypotonie, un cas de défaut du septum ventriculaire associé à une dysplasie rénale kystique bilatérale et ectopie d'un rein, ainsi qu'un cas de sténose sous-aortique et régurgitation mitrale modérée [24].

#### 4.3.3.3 Tableaux cliniques :

Par la suite, trois phénotypes distincts se sont démarqués :

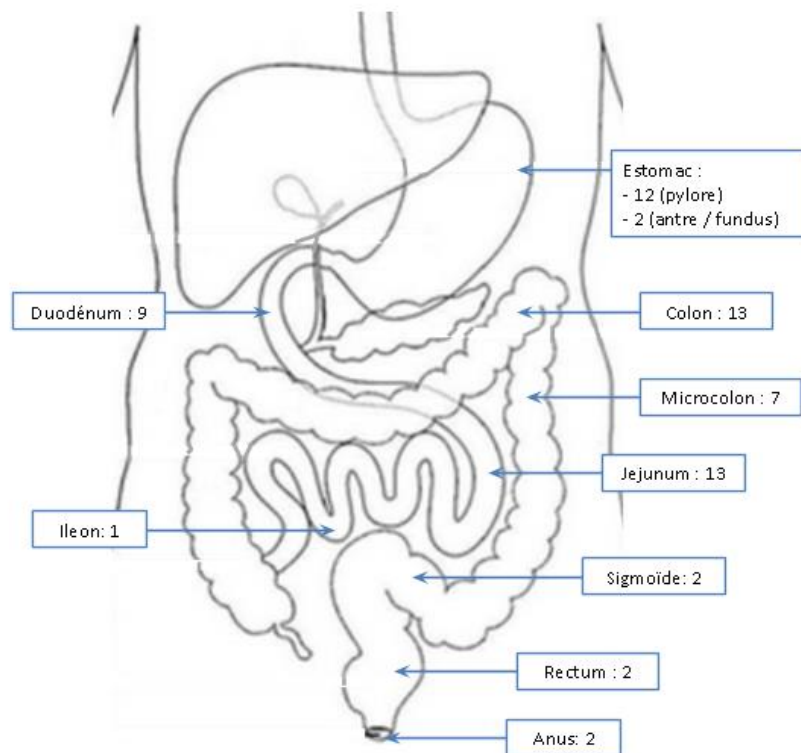
- **Multiples Atrésies Intestinales (MIA)** dans 55 cas : ce phénotype se traduisait par la présence d'atrésies diffuses, de l'estomac jusqu'à l'anus, sur un segment (3 cas) ou plusieurs segments digestifs (40 cas) [17]. Cette atteinte pouvait être étayée par la présence d'une entérocolite apoptotique s'il y avait des apoptoses cellulaires à l'histologie.
- **Enteropathie (E)** dans 43 cas : ce phénotype était défini par des diarrhées supérieures à 7 épisodes quotidiens pendant plus de 2 semaines, nécessitant une nutrition parentérale malgré un traitement agressif [17].
- **Déficit immunitaire (DI)** dans 52 cas:
  - Etait définis comme like-SCID (Déficit Immunitaire Combiné Sévère): lymphopénie T CD3 < 300/ $\mu$ L et capacité de prolifération lymphocytaire < 10% de la normale mesurée par le test au PHA [21]. Pour effectuer une classification plus précise dans notre étude, nous avons préféré employer le terme de « like-SCID » au terme de « SCID » pour le distinguer du SCID primaire qui est un déficit immunitaire congénital primaire et monogénique, non associé à une entéropathie digestive.
  - Etait définis comme DIC (Déficit Immunitaire Combiné): Lymphopénie T CD3 < 1000/ $\mu$ L (et > 300/ $\mu$ L) avant l'âge de 2 ans, < 800/ $\mu$ L (et > 300/ $\mu$ L) entre 2 et 4 ans, ou < 600/ $\mu$ L (et > 300/ $\mu$ L) après 4 ans, ET capacité de prolifération lymphocytaire < 30% de la normale [21].
  - Etait définis comme un DICV (Déficit Immunitaire Commun Variable): Hypogammaglobulopénie IgG, IgM ou IgA inférieure au seuil pour l'âge [22] associée à un taux de Lymphocytes B circulants normaux ou diminués, ou associée à un défaut d'activation de costimulation, ou à un défaut de survie des Lymphocytes B [17]. A savoir que lorsque le taux d'IgA et/ou d'IgM était déficitaire avec un taux d'IgG élevé, et que des thérapies de suppléance par IgG polyvalentes étaient utilisées, nous n'avons pas considéré le cas comme une vraie hypogammaglobulinémie.

Ainsi, pour les 41 patients où chaque phénotype (MAI, E ou DI) était précisé comme présent ou absent, nous avons pu établir la fréquence de chacune des combinaisons possibles et le présenter par un diagramme de Venn :



**Figure 6: Combinaison de l'ensemble des phénotypes (n = 41 cas)**

#### 4.3.3.3.1 Multiples Atrésie Intestinales :



**Figure 7: segments atteints par MIA (n = 55 cas)**

Sur 76 cas où ce phénotype était recherché, 55 patients présentaient un phénotype de Multiples Atrésies Intestinales (MIA), diagnostiqué dans les premiers jours de vie. Cependant dans 3 cas, l'atrésie restait limitée qu'à un seul segment : une atrésie pylorique, une atrésie anale ainsi qu'un cas d'atrésie iléale de type 1 qui correspond à la présence d'une membrane dans l'intestin et non pas à une interruption de la continuité du tractus intestinal [15]. Pour les 52 autres cas, les atrésies étaient diffuses et lorsque leurs lieux étaient précisés, dans 40 cas, elles prédominaient sur le colon et l'iléon/jéjunum.

Parmi les phénotypes de MIA, 21 cas avaient une histologie du tube digestif compatible avec une Entérocolite Apoptotique [1,2,4-7,11,12,16,17,20]. Dans 16 cas, la recherche de l'*Helicobacter Pylori* était effectuée. Elle ne se révélait positive que pour un cas [19].



#### 4.3.3.3.2 Entéropathie digestive :

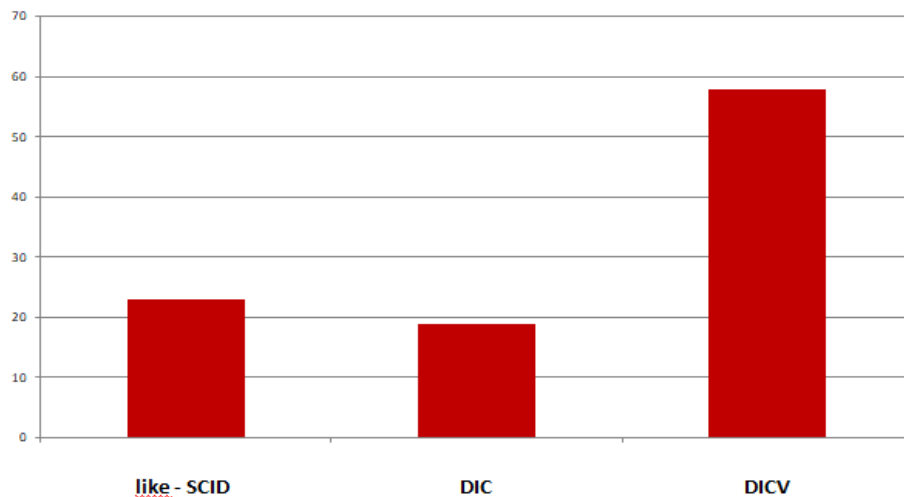
Sur 55 cas où ce phénotype était recherché, 43 patients présentaient un phénotype d'Entéropathie(E) . Parmi eux, le type de diarrhée était précisé dans 29 cas : sanglantes dans 24 cas (et fréquente jusqu'à 12 x/jour) [24], aqueuses dans 3 cas et glairo-sanglantes dans 2 cas. Enfin, un dernier cas présentait une diarrhée rebelle, sans présence de sang ou de graisse, jusqu'à 10-12x/jour. Ces diarrhées débutaient précocement à une médiane d'1 mois (min J1 et max 180 mois) pour les 29 cas considérés. Un dernier cas a été découvert tardivement à 180 mois ; il associait une dénutrition clinique par une diarrhée importante, un DICV, une anémie, et un déficit en vitamine D, fer, vit B9 et calcium.

D'autres atteintes digestives pouvaient apparaître, comme une atteinte hépatique :

- De façon très précoce, sans lien avec la nutrition parentérale : un cas d'ictère transitoire à 7 semaines et un cas d'hépatite cholestatique à l'âge d'un mois [6].
- Plus tard, dans 7 cas nous avons noté l'apparition d'une hépatomégalie [6,9], dont une à 4 mois qui s'accompagnait d'une splénomégalie [24], un cas d'hépatite à partir de 4 mois, compliquée d'une IHC modérée [18]. Puis par ordre chronologique : un autre cas d'hépatopathie modérée à 12 mois [16], une fibrose légère et hépatite d'interface à 20 mois[15], 2 cas de cholestases ictériques à 48 mois en rapport avec une diminution des canaux biliaires précisée par biopsie hépatique qui se compliquait d'une encéphalopathie hépatique [19], et un cas de stéatose [7].

Dans un autre cas, une pancréatite aigüe s'est déclarée à 22 mois sans cause retrouvée, résistante à la morphine, et persistante jusqu'à l'âge de 35mois [16]. Une autre s'est déclarée à 3 ans et a récidivé 3 fois [1].

#### 4.3.3.3 Le déficit immunitaire :



**Figure 8: répartition en % des différents DI (n = 51 cas)**

Sur 52 cas où ce phénotype était recherché :

- 51 patients souffraient d'un déficit immunitaire :
  - Immunité cellulaire déficiente dans 21 cas : 10 cas (19,6%) diagnostiqués comme DIC et 12 cas (23,5%) comme like SCID.
  - Immunité humorale déficiente dans 30 cas (58,8%) qui se traduisait par un DICV [24].

Parmi ces 51 cas, l'âge du diagnostic était relevé pour 48 cas, avec une médiane à 6 mois (minimum J1, maximum 180 mois).

- 1 cas, décédé à l'âge de 11 mois, n'avait aucun déficit immunitaire [5].

Dans 46 cas, la fonction thymique a été étudiée : 41 cas présentaient une hypoplasie thymique. Pour 3 d'entre eux, le profil immunologique était décrit : 1 cas était SCID like et 2 cas étaient DIC, ils présentaient une faible cellularité des lymphocytes T CD3 +, CD4 corticaux ou CD8 médullaires, créant une absence de différenciation cortico médullaire du thymus.

Par ailleurs, d'autres déficits de la fonction immunitaires étaient retrouvés: une monocytose dans 7 cas avec une médiane  $1700 \times 10^6/L$  (minimum à  $1496 \times 10^6/L$  et max  $7000 \times 10^6/L$  [24]), une leucopénie dans 4 cas avec une médiane à 2,9 G/L (minimum à 2,4 G/L et un maximum à 6,8 G/L) à partir de l'âge de 6 mois ; une hyperéosinophilie dans 3 cas avec une médiane de 400 G/L (minimum à 370 G/L et un maximum à 1000 G/L) et 1 cas une neutropénie à 350 G/L avant 24 mois.

#### 4.3.3.4 L'évolution :

Voici une illustration de l'évolution dans le temps des différentes atteintes provoquées par le déficit en TTC7A:

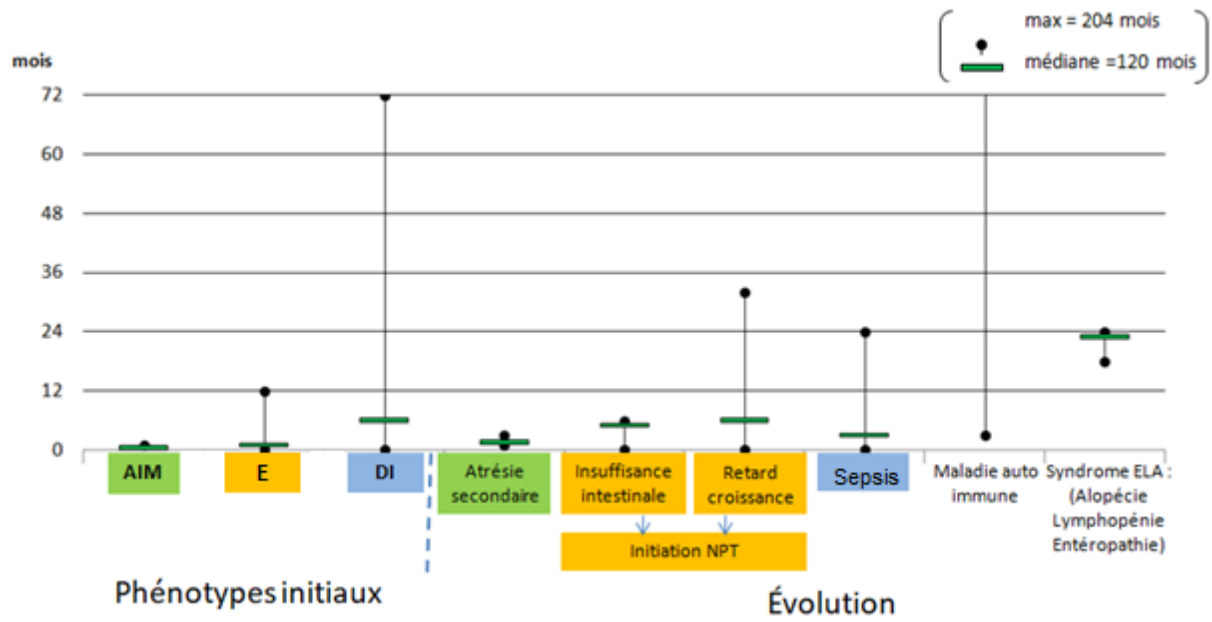


Figure 9: Ages de diagnostics des phénotypes et leurs évolutions

*Remarque : dans la figure 9, un cas de déficit immunitaire associé à une diarrhée et un retard staturo pondérale a été diagnostiqué à 180 mois. Pour des raisons de lisibilité, ce cas étant isolé et exceptionnel, il n'est pas inclus dans ce graphique.*

##### 4.3.3.4.1 Atrésie d'apparition secondaire:

Dans le phénotype de MIA, le risque d'apparition d'atrésie secondaire était important. Il a été diagnostiqué pour 10 cas à un âge médian de 51 jours, avec un minimum à 30 jours et un maximum à 86 jours [3,5-7,16,18]. Nous avons comptabilisé 2 cas qui se compliquaient de syndromes sub-occlusifs, provoquant des distensions intestinales importantes, ainsi qu'un drainage orogastrique bilieux important [17]. Deux cas se sont compliqués d'une péritonite à méconium [1,16].

##### 4.3.3.4.2 L'insuffisance intestinale :

Dans le phénotype de l'Entéropathie, les diarrhées chroniques aggravaient le retard de croissance staturo-pondérale. Malgré la mise en place d'une nutrition parentérale (NP), une insuffisance intestinale se développait et nécessitait la mise en place d'une nutrition parentérale totale (NPT) à un âge médian de 5 mois (minimum 5 jours / maximum 6 mois) pour 9 cas [14,19]. Les diarrhées

incoercibles pouvaient rapidement se compliquer de multiples perforations digestives et d'un choc septique sur péritonite, comme relevé sur un cas âgé de 2 mois [17]. D'autre part dans un cas, l'entéropathie chronique se compliquait d'une entéropathie exsudative à partir de 5 mois, puis à 2 ans d'une lymphopénie importante [16].

#### 4.3.3.4.3 Les sepsis ou autres complications infectieuses :

Dans les différents phénotypes de déficit immunitaire, les infections étaient récidivantes et variables. Elles étaient présentes dans 35 cas avec :

- 23 cas de sepsis sur DICV à un âge médian de 2,5 mois (minimum 2 mois / maximum à 24mois) :
  - infections bactériennes dans 10 cas : survenant dans les voies aériennes inférieures/ supérieures, ou sur VVC (Streptocoque Gr A et Viridans, Klebsielle Pn, E. Coli, E. Foecalis, Staph Aureus et Staph coag neg, Serratia Multi Résistante, ou encore à Pseudomona Aeruginosa post GCSH). Dans 2 cas il fut diagnostiqué une pyélonéphrite compliquée, dont une à Serratia multi résistante. Dans un autre cas, une infection pulmonaire s'est compliquée de dilatation de bronches à 56 mois, et a contre-indiqué l'inscription sur liste de greffe.
  - infections virales à CMV dans 8 cas, dont un cas était résistant au traitement anti CMV et un autre s'est compliqué d'une pneumopathie mortelle à 7 mois de vie.
  - infections fongiques récidivantes à Candida dans 3 cas.
  - abcès anal prolongé et récurrent dans 1 cas.
  - Syndrome inflammatoire persistant sans marqueur infectieux dans 1 cas.
- 4 cas de sepsis sur CID : provoquant pour un cas une bactériémie sur VVC à Staphylocoque Epidermidis à partir de 2 mois, puis à 8 mois, un décès sur bactériémie à E Coli. Les infections pouvaient aussi se porter sur les voies aériennes inférieures et supérieures.
- 2 cas de sepsis sur SCID like: provoquant une septicémie non identifiée à partir de 7 semaines, puis un sepsis à Klebsielle à 3 mois.

#### 4.3.3.4.4 Les maladies auto immunes et le syndrome ELA:

Maladie auto immunes	Syndrome ELA : (Alopécie / Lymphopénie / Entéropathie)																					
Phénotype:																						
11 cas : -DI : 11/11 -Entéropathie : 11/11 -MIA : 5/10 (1 cas non précisé)	19 cas : -DI : 12/12 (7 non renseigné) -Entéropathie : 19/19 -MIA : 4/14 (5 cas non renseignés ou décès avant)																					
Mutation:																						
<table><tr><th></th><th>Faux sens</th><th>Non sens</th></tr><tr><td>homozygotes</td><td>n = 4 : p.(Glu71Lys) p.(Leu346Pro)</td><td>n = 2 p.(Gly45_Ala55del) p.(Gln652Argfs*15)</td></tr><tr><td>hétérozygotes</td><td>n = 1 : p.(Ser672Pro) p.(Lys606Arg)</td><td></td></tr><tr><td></td><td colspan="2">n = 4 : p.(Leu478Pro) + p.(Leu304Argfs*59) p.(Ile854Phe) + p.(Glu191Glyfs*5) p.(Glu71Lys) + p.(Glu96*)</td></tr></table>		Faux sens	Non sens	homozygotes	n = 4 : p.(Glu71Lys) p.(Leu346Pro)	n = 2 p.(Gly45_Ala55del) p.(Gln652Argfs*15)	hétérozygotes	n = 1 : p.(Ser672Pro) p.(Lys606Arg)			n = 4 : p.(Leu478Pro) + p.(Leu304Argfs*59) p.(Ile854Phe) + p.(Glu191Glyfs*5) p.(Glu71Lys) + p.(Glu96*)		<table><tr><th></th><th>Faux sens</th><th>Non sens</th></tr><tr><td>homozygotes</td><td>n = 14 : p.(Glu71Lys)</td><td>n = 0</td></tr><tr><td>hétérozygotes</td><td>n = 1 : p.(Glu71Lys) p.(Leu478Pro)</td><td>n = 1 : p.(Leu304Argfs*59) p.(Leu478Pro)</td></tr></table>		Faux sens	Non sens	homozygotes	n = 14 : p.(Glu71Lys)	n = 0	hétérozygotes	n = 1 : p.(Glu71Lys) p.(Leu478Pro)	n = 1 : p.(Leu304Argfs*59) p.(Leu478Pro)
	Faux sens	Non sens																				
homozygotes	n = 4 : p.(Glu71Lys) p.(Leu346Pro)	n = 2 p.(Gly45_Ala55del) p.(Gln652Argfs*15)																				
hétérozygotes	n = 1 : p.(Ser672Pro) p.(Lys606Arg)																					
	n = 4 : p.(Leu478Pro) + p.(Leu304Argfs*59) p.(Ile854Phe) + p.(Glu191Glyfs*5) p.(Glu71Lys) + p.(Glu96*)																					
	Faux sens	Non sens																				
homozygotes	n = 14 : p.(Glu71Lys)	n = 0																				
hétérozygotes	n = 1 : p.(Glu71Lys) p.(Leu478Pro)	n = 1 : p.(Leu304Argfs*59) p.(Leu478Pro)																				

**Figure 10 : Phénotype et mutation pour les cas atteints de Maladies auto immunes et de Syndrome ELA**

Nous avons observé un développement de **maladies auto immunes** pour 11 cas, à un âge médian de 120 mois (minimum 3 mois, maximum 204 mois). :

- A partir de 3 mois, par l'apparition d'AC anti thyroperoxydase (AC anti TPO) dans un cas.
- A 54 mois, une gastrite auto immune s'est confirmée par l'analyse histologique d'une biopsie.
- A environ 10 ans, 4 cas souffraient de MAI diverses [9] : un cas d'anémie hémolytique, un autre d'une thyroïdite auto immune, un autre d'une hépatite auto immune et le dernier cas d'un psoriasis associé à un diabète auto immun.
- A 17 ans, un diabète auto immun a été diagnostiqué dans un autre cas [14].
- D'autre part, sans date précisée, le suivi des cas montrait l'apparition d'un cas d'AC anti thymocyte [12], de 2 cas d'AC anti intestinal (sans plus de précision [12]) ainsi qu'un cas de dermatite auto immune [12].

D'autre part, un ensemble de signes cliniques constituant le syndrome ELA a été mis en évidence dans 2 familles, rassemblant 19 cas en tout [9,13]. L'apparition des signes cliniques était progressive :

- Une entéropathie précoce entre quelques jours de vie et moins de 2 mois pour 19 cas qui provoquait une diarrhée sanglante dans 14 cas (73%) [9].
- Puis une lymphopénie survenait pour 14 cas (73%), et était retrouvée à partir de 6 mois pour 5 cas, et 72 mois pour 3 cas. Concernant le profil immunitaire : 8 présentaient un DICV, 3 cas un DIC, et aucun ne présentait de like-SCID.
- Enfin une alopecie survenait pour 11 cas (57,8%) à partir de 2 ans, se traduisant par des cheveux clairsemés et s'associait dans 2 cas à une absence de sourcil, et pouvait aller jusqu'à une perte importante et diffuse des cheveux pour 5 cas [13].
- De plus, dans ce syndrome nous avons noté 4 cas présentant une hyperkératose subungéale distale des ongles, 2 cas d'onychopathie et un cas d'atteinte psoriasique sévère.

La première famille se composait de 14 patients, dont 9 étaient homozygotes et portaient la mutation Faux sens (p.Glu71Lys) sur l'exon 2 du chromosome 2p21-19 provoquant (c.211Gly>Asp)[9] ; et 2 hétérozygotes. La seconde famille se composait de 5 cas, ils exprimaient la même mutation homozygote Faux sens (p.Glu71Lys).

#### 4.3.3.4.5 Autres symptômes présents :

D'autres signes cliniques ont été identifiés chez les sujets présentant de déficit en TTC7A :

- un retard de développement psychomoteur associé à un déficit du potentiel évoqué visuel à 9 mois était présent dans un cas [1],
- une insuffisance cardiaque sur valve mitrale sténosée dans un autre cas [6],
- une sécheresse cutanée à 3 ans dans un cas [6],
- d'autres cas présentaient un ensemble de signes :
  - une ossification pulmonaire dendritiforme, des lésions alvéolaires diffuses, une fibrose interstitielle en nid d'abeille (sans argument histologique de bronchiolite oblitérante, et une virologie CMV négative) [2].
  - Une hépatosplénomégalie à progression rapide, des symptômes dysautonomiques (hyperthermie, tachycardie et tension artérielle labile), une hypothyroïdie cliniquement significative à l'âge de 4 mois avec une TSH jusqu'à 72,39 mIU/L (normale 0,34-5,6 mIU/L). Lors de son dépistage néonatal, la TSH était normale et les AC antithyroperoxydases étaient absents [24].

#### 4.3.4 Traitements :

##### 4.3.4.1 Traitements des MIA :

Pour les 54 patients atteints du phénotype MIA, la chirurgie était décrite dans 35 cas, à un âge médian de J1 (dès le premier de vie, à un maximum de 60 jours de vie) :

- Chirurgie unique dans 4 cas (un cas avec une résection suivi d'une iléostomie, pyloroplastie ou duodénostomie, un cas d'iléostomie, et un cas de pose de stomie d'Hartmann avec chirurgie du pylore et jéjunoplastie).
- Reprises chirurgicales multiples au nombre de 3 en moyenne, pour 23 cas.
- Un cas s'est compliqué de péritonite à méconium et a été opéré dès la naissance.

Le type de chirurgie commençait le plus souvent par une résection intestinale (16 cas), puis se complétait par :

- une iléostomie (9 cas )
- une Iléo-jejunostomie (6 cas),
- une pyloroplastie ou une Duodénostomie (8 cas),
- une résection de la membrane duodénale à 2 mois et 5 mois (2 cas)

4 cas ont nécessité des montages chirurgicaux plus complexes:

- Une jejunostomie et pyloroplastie à partir de J1, deux iléo stomies à J 46 et J86, puis une entérectomie sub totale avec gastrostomie, duodénostomie et colectomie à 4mois [16].
- Une réduction de l'omphalocèle dès J1, une chirurgie sur obstruction duodénale et pylorique à J14, puis une iléo-jéjunostomie pour mise en place de nutrition entérale à 2 mois [17].
- Une résection diaphragmatique à J3, une hémicolectomie, une double iléostomie, complété finalement par une pyloroplastie, une gastrostomie et une cholecystectomie à 18mois[6].
- Une jéjunostomie et gastrostomie à 4 mois, complété par une cholecystectomie, puis une enterectomie totale et une sub colectomie dans les suites [16].

Les complications de la chirurgie étaient :

- Des complications mécaniques :
  - Un syndrome grêle court dans 6 cas [1,5,6], dont un cas ayant une résection de >50 cm en région iléo colique à 5 semaines [6], un autre cas avec 45cm restant et un dernier avec 28cm restant [16].

- Un micro colon secondaire sur récurrence d'atrésie et chirurgies multiples : 25 à 30cm de colon restant dès l'âge d'un mois [18].
- Des occlusions sur adhérence chirurgicale compliqué d'adhésiolyse, avec récurrence d'occlusion à 3 mois puis à 7 mois, puis fissure et maille de séparation [1].
- Un reflux gastro oesophagien nécessitant une 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> laparotomie dans un cas [10].
- Une résection de la valvule iléocoecale provoquant malgré une NP exclusive, un drainage continue de la bile par SNG pour 2 cas [17,18].
- Après de multiples résections : une maturité digestive présente mais un péristaltisme insuffisant, créant un état de sub occlusion [1].
- Des complications septiques :
  - Un sepsis sur bouton de gastrostomie, traité par antibiotique et corticothérapie, puis remis en continuité à 3 mois dans un cas [18].
  - Un sepsis post chirurgical nécessitant une antibiothérapie à large spectre [6], et un autre entraînant une défaillance multi viscérale [10].

#### *4.3.4.2 Traitements des entéropathies/ Diarrhée/ insuffisance intestinale :*

Pour les 55 cas souffrant d'Entéropathie, le traitement médical était décrit pour 15 cas.

Parmi eux, il a été efficace dans 2 cas :

- Prednisone 1mg/kg/j + Azathioprine : cela améliorait dans un cas une diarrhée sanglante apparue entre 3 et 5 ans [15], mais était sans effet pour 2 autres cas.
- Octréotide : améliorait dans un cas une diarrhée sanglante/aqueuse et s'accompagnait d'une diminution de l'inflammation confirmée par l'histologie [5].

D'autres étaient inefficaces dans 13 cas :

- Sur les diarrhées sécrétoires :
  - Résistance aux formules élémentaires dans 1 cas [5]
  - Résistance à la corticothérapie dans 6 cas, dont un cas nécessitait l'arrêt du méthylprednisone sur des complications.
  - Résistance à la Cyclosporine + Azathioprine dans 2 cas.
- Sur les diarrhées sanglantes et graisseuses :
  - Résistance à l'association antibiothérapie (C3G ou teicoplanine) + corticoïde (méthylprednisolone) + Immunosuppresseur (cyclosporine) [16],



- Aggravation de diarrhée à l'association antibiothérapie (imipénème) + immunosupresseur + anti TNF alpha (0,5 à 1 mg / kg) pour un cas à 3 mois [16],
- Récidive de diarrhée après un traitement hypoallergénique : dans 2 cas vers 4 à 5 mois puis vers 11 à 14 mois, provoquant des diarrhées aqueuses sévères > 18 fois par jour [5].

Le traitement chirurgical a été effectué dans un cas atteint d'entéropathie (sans présence de MIA) et constituait une pose d'iléostomie à l'âge de 5 mois.

Aucune greffe hépatique n'a été réalisée, bien que 3 patients étaient inscrits sur liste de transplantation [12,19]; de même qu'aucune greffe intestinale n'a été réalisée bien que 4 patients étaient inscrits sur liste de transplantation [1,12]. A noter qu'il y avait 2 cas de contre indication à la greffe, hépatique comme intestinale, à 3 mois et 3 ans car risque trop important de GVH [1,6].

#### *4.3.4.3 Traitements du retard de croissance staturo pondérale :*

Le retard de croissance staturo pondérale était multifactoriel, et a été retrouvé dans 23 cas à un âge médian de 6 mois, au plus tôt à la naissance [1,2,5,9,10,14,16,19] et au maximum à 180mois [14]. Les paramètres auxologiques mesurés pour 7 patients montraient:

- Un poids médian au 10<sup>ème</sup> percentile (min 1<sup>er</sup> percentile / max 50<sup>ème</sup> percentile) pour 7 cas
- Une taille médiane au 25<sup>ème</sup> percentile (min 3<sup>ème</sup> percentile / max 50<sup>ème</sup> percentile) pour 7 cas.
- Pas de retentissement sur la croissance du PC avec une médiane au 50<sup>ème</sup> percentile (min 39<sup>ème</sup> percentile / max 50<sup>ème</sup> percentile) pour 4 cas.

La mise en place d'une alimentation artificielle était précisée dans 36 cas, la nutrition entérale (NE) et la nutrition parentérale (NP) s'associaient systématiquement.

- La mise sous NE précisée dans 7 cas était faite à un âge médian de 2 mois (minimum avant un mois/ maximum après 2 mois) dans 4 cas.
- La mise sous NP précisée dans 36 cas était faite lorsque la fonction intestinale était dépassée et que les apports per os ne suffisaient plus à assurer une croissance satisfaisante [1,5,6,9,10,12,16-18,20]. Puis lorsque l'insuffisance intestinale était trop importante, la mise sous NPT (Nutrition parentérale totale) était débutée à un âge médian de 3 mois (min: J0 / max: 7mois) dans 27 cas.

Des complications de la NP pouvaient survenir :

- Une cholestase hépatique puis une cirrhose dans 9 cas [1,6,7,18] dont un cas à partir de 9 mois,
- Une fibrose portale dans 4 cas [12,16,18]
- Une insuffisance hépatique dans 3 cas [12,16,18]

In fine, un sevrage de la NP a été possible : à un âge médian de 11 mois pour 3 cas (au plus tôt à 10 mois, au plus tard à 48 mois) [9,15] :

- Le premier cas rattrapait son retard staturo pondérale [15] :
  - o Poids de naissance au 20<sup>ème</sup> percentile ; dernier poids relevé au 25<sup>ème</sup> percentile
  - o Taille de naissance au 2,5<sup>ème</sup> percentile ; dernière taille mesurée au 25<sup>ème</sup> percentile
  - o PC de naissance au 8,5<sup>ème</sup> percentile ; dernier PC mesurée au 50<sup>ème</sup> percentile
- Le deuxième cas avait un dernier poids au 25<sup>ème</sup> percentile, une dernière taille au 25<sup>ème</sup> percentile, et un dernier PC au 50<sup>ème</sup> percentile [9].

#### 4.3.4.4 Traitements du DI :

##### A. Dans le but de prévenir les épisodes infectieux :

L'ensemble des déficits immunitaires traitaient leurs hypogammaglobulinémie par cures d'immunoglobulines polyclonales régulières. Le rythme était précisé dans 6 cas :

- 1x/semaine dans 1 cas : cela maintenait un taux d'IgG > 600 mg / dl et évitait des infections opportunistes, ou d'autres infections fongiques [4]
- 1x/3 semaines dans 2 cas : cela diminuait les épisodes infectieux respiratoires et évitait les épisodes d'hyperleucocytoses : initié dans un cas à 24 mois [15] et dans un autre à 180 mois [14]
- 1x/4 semaines dans 2 cas : cela était sans effet précisé dans un cas (dose de 600mg/kg) [20], et dans l'autre n'avait aucune efficacité (présence d'infections récidivantes se compliquant de DDB)[19].
- Première dose de charge de 850 mg/kg IV suivie d'administration quotidienne de 85 mg/kg en SC: le taux d'IgG était remonté à des taux normaux pour l'âge mais chutait 48 heures plus tard et était indétectable à + 72 heures. Un essai de traitement par Immunoglobuline SC à 200 mg/kg tous les deux jours n'avait pas montré preuve d'efficacité [24]

D'autre part, chacun des déficits immunitaires associaient d'autres traitements spécifiques pour diminuer les épisodes infectieux :

- Dans le cas des CIVD :
  - Les traitements efficaces étaient:
    - Bactrim 3x/semaine: commençait dès J21 dans un cas, et des 24 mois dans un autre [16].
    - Un traitement anti CMV qui était efficace pour 5 cas sur 14.
  - Les traitements inefficaces étaient:
    - Methylprednisolone à 2mg/kg dans un cas, chez qui l'on notait la présence de sepsis récidivants (Strepto Viridans, staph coa gneg, serratia multi résistant), d'une pyélonéphrite et d'une infection respiratoire compliqué de SDRA[5].
    - Un traitement anti CMV dans 14 cas, chez qui l'on notait une infection récidivante à CMV dans 7 cas [5].
  - Sans efficacité précisée pour 2 cas sous prophylaxie anti infectieuse dont une avec Bactrim [1,6].
- Dans le cas des CID :
  - Les traitements efficaces étaient:
    - Une cure de pentamidine 1x/2 semaine + Fluconazole 1x/2 semaine : Elle était initié avant l'âge de 1 mois dans un cas et permettait de maintenir des taux d'IgG> 600 mg/dl et d'éviter des infections opportunistes comme le Pneumocistis Jirovecie, ou d'autres infections fongiques. Cependant ce cas là est décédé à l'âge de 5 mois d'un choc septique à BGN [4]
- Dans le cas des like - SCID:
  - Les traitementsefficaces étaient :
    - Acyclovir + Fluconazole + une antibiothérapie prophylactique quotidienne (sans plus de précisions décrites): initié de manière précoce dans un cas, cette association s'associée à une absence d'infection récurrente [1].
  - Les traitements inefficaces étaient :
    - La prise de Bactrim ou de Pentamidine, chez qui l'on notait la présence de sepsis bactériens et fongiques dans un cas [1] et une bactériémie à Staphylocoque EpiD. à 2 mois, puis le décès sur un sepsis à E. Coli à 8 mois pour un autre cas [17].

**B. Dans le but de restaurer un pool de LT face à un SCID like :**

Depuis 2013, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est réalisée. Le conditionnement optimal est encore à l'étude, ainsi que l'origine des CSH. Elle a été effectuée dans 12 cas à un âge médian de 8 mois (min : avant 3 mois/max : 17 mois). S'il n'y avait pas de renseignement, nous considérons qu'il n'y avait pas eu de GCSH.

Dans 5 cas, la GCSH était bénéfique sur la reconstitution d'un système immunitaire efficace, pour une GCSH réalisée à une moyenne d'âge de 9 mois: une survie d'une moyenne de + 4,5 ans est retrouvée. Bien que la GCSH puisse permettre la reconstitution d'un pool lymphocytaire efficace, aucun des cas n'a démontré une diminution de l'inflammation digestive. Ces résultats sont présentés dans un tableau suivant :

**Figure 11: conditionnement pré et post GCSH**

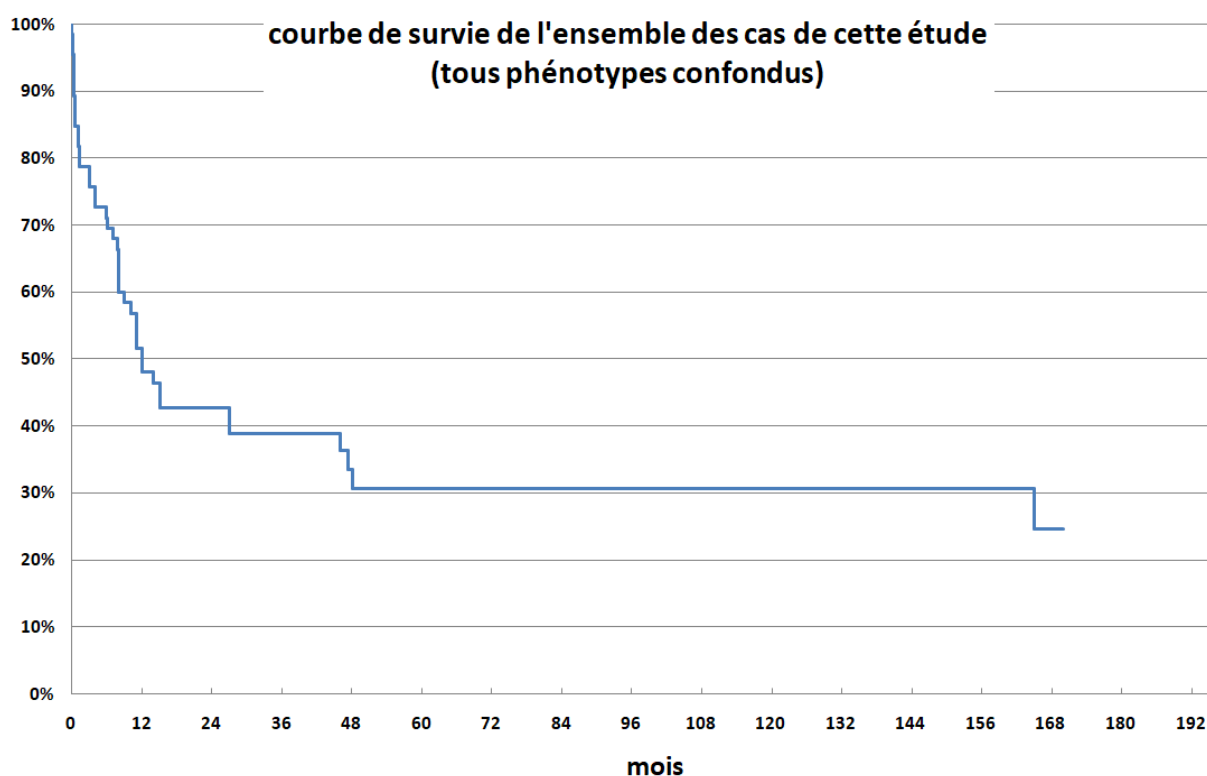
Ref. texte	traitement IS du patient	conditionnement pré greffe	l'origine des cellules souches	âge de la greffe	Effets	TTT continué - Survie / Décès
12	Corticoïde	Tréosulfan 36g/m <sup>2</sup> et Alemtuzumab 1mg/kg Fludarabine 150mg/m <sup>2</sup>	sang périphérique, sans lien parentale avec le cas : HLA 12/12	< 3 mois	<b>reconstitution du pool LT :</b> 96 % de CD3 du donneur et 7% de CD15 du donneur	<b>Survie &gt; 50 mois post GCSH</b>
12	Aucun	Equine ATG 30mg/kg	Moelle osseuse, même parents : HLA 9/10	8 à 9 mois	<b>reconstitution d'un pool LT</b> 100% de CD3 du donneur et 6% de CD15 du donneur C° : AC anti thymocyte	<b>Survie &gt;66 m post GCSH</b>
12	Corticoïde AZT Infliximab Daclizumab	irradiation totale moelle (TBI 2Gy) cyclophosphamide 50 mg/kg Fludarabine 200 mg/m <sup>2</sup> ATG 7,5 mg/kg	cordon ombilicale sans lien parentale	17 mois	CD3 = 51 % de CD3 du donneur et 15% de CD15 du donneur C° : Surdité / AC anti thyroïdie	<b>Survie &gt;19 m post GCSH</b>
12	Corticoïde Infliximab basuliximab cyclosporine	Cyclophosphamide 120mg/kg Tréosulfan 42g/m <sup>2</sup>	Moelle osseuse même parents : HLA 10/10	17 mois	<b>reconstitution d'un pool LT</b> CD3 = 100 % de CD3 du donneur et 100% de CD15 du donneur C° : GVH grade 1 Dermite AI et atteinte pulmonaire	<b>Survie &gt;114 m post GCSH</b>
1		Ig anti thymocyteprégreffe	Fratrie	< 3 mois	<b>reconstitution d'un pool LT robuste</b>	<b>Survie &gt; 19 mois post GCSH : Poursuite desig anti thymocyte</b>
7			sang du cordon HLA 6/6 apparié	8 mois	aggravation de l'atteinte intestinale	Décès
6			sang du cordon : HLA 5/6 apparié	8 mois	septicémie et pneumopathie grave mortelle	Décès
1		Cyclophosphamide et le thiotental	donneur compatible non apparenté	10 mois	GVH d'expression cutanée puis atteinte interstitiel pulmonaire par le CMV	Décès
9			Chimérisme important des donneurs		pas de GVH	Décès

#### 4.3.4.5 *Survie et cause de mortalité (Référence : tous articles) :*

##### A. Survie en fonction du phénotype :

Dans 71 cas, nous avons les informations de début et de fin de vie : 24 individus ont survécu et 47 sont décédés soit 66,2% des cas. Pour 9 cas restants, nous ne disposons pas d'informations suffisantes pour conclure à un décès ou à une survie.

Pour les 24 survivants, la survie médiane était de 40 mois (min : 4,9 mois et maximum : 589 mois). Pour les 47 cas décédés, la mortalité médiane était de 8 mois (min : J0 et maximum : 164,9 m [9]).



**Figure 12: courbe de survie de l'ensemble de la population étudiée (n = 71 cas)**

Différentes causes de mortalité ont été décrites :

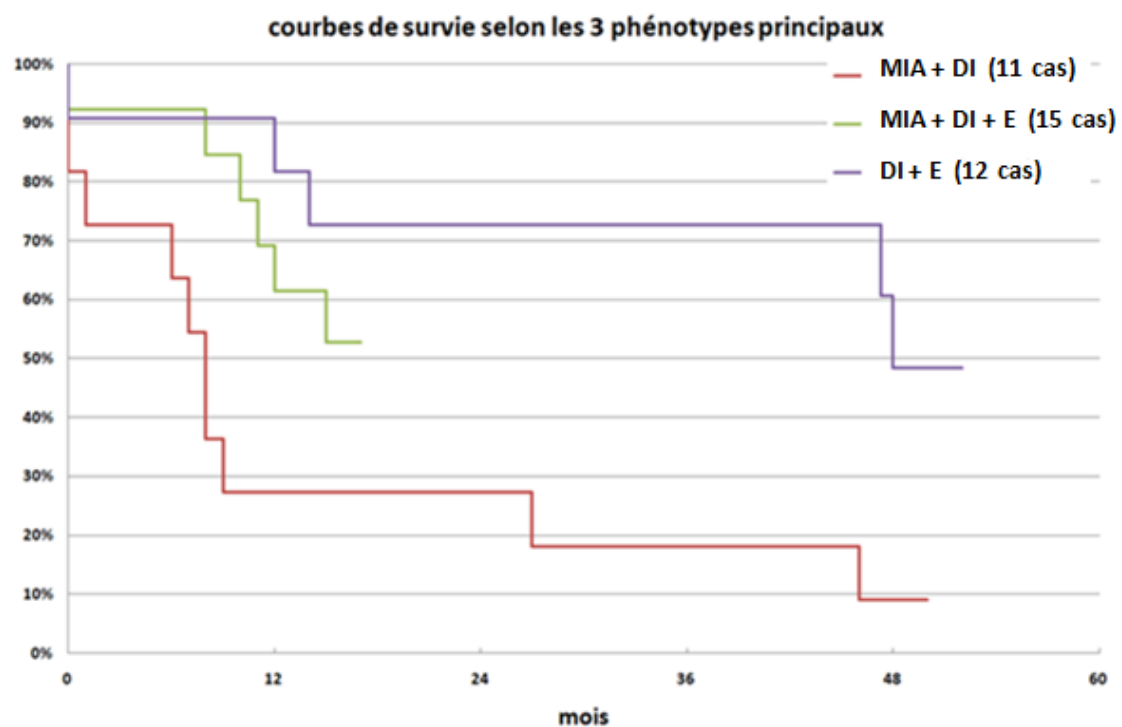
- La principale cause était digestive : 18 cas en tout soit 22,5% des cas. En effet, 8 cas sont décédés sur des complications d'occlusions intestinales, 3 cas sur insuffisance hépatocellulaire (dont un syndrome hépato-rénal avec une insuffisance hépatique fulminante et un cas d'encéphalopathie hépatique), 2 cas sur les complications d'une insuffisance intestinale et 1 cas d'adénocarcinome gastrique.
- La deuxième cause était infectieuse : 15 cas en tout soit 18,75% des cas. En effet, 5 cas sont décédés de septicémies sévères, 4 cas de pneumopathies hypoxiques infectieuses. Les germes



bactériens décrits étaient l'E. coli, klebsielle et le Pn. Jirovecii. L'espèce fongique décrite était le Candida disséminé. Les virus retrouvés étaient la grippe, le Parainfluenza et le CMV.

- Les autres causes retrouvées étaient :
  - Pour les 12 cas sous thérapies immunosuppressives suite à une greffe de cellules souches hématopoïétiques : 4 cas sont décédés sans cause précisée soit 5% des cas, 2 cas sur infections opportunistes sans germes définis soit 2,5% des cas, 1 autre sur hémorragie intra alvéolaire soit 1,8% des cas et 1 cas sur insuffisance hépatocellulaire grave soit 1,8% des cas;
  - Un dernier cas est décédé d'un événement thrombotique majeur compliqué d'embolie pulmonaire massive soit 1,8% des cas.
- Les autres causes n'étaient pas retrouvées.

D'autre part, les 3 phénotypes qui s'associent de manière plus fréquente sont DI+MIA, DI+E et DI+MIA+E. Nous avons effectué les courbes de survies pour chacune des combinaisons. Il en ressort que la combinaison DI+MIA a le pronostic le plus sévère, vient ensuite la combinaison MIA+DI+E puis DI+E.



**Figure 13: courbes de survie selon les 3 phénotypes principaux**

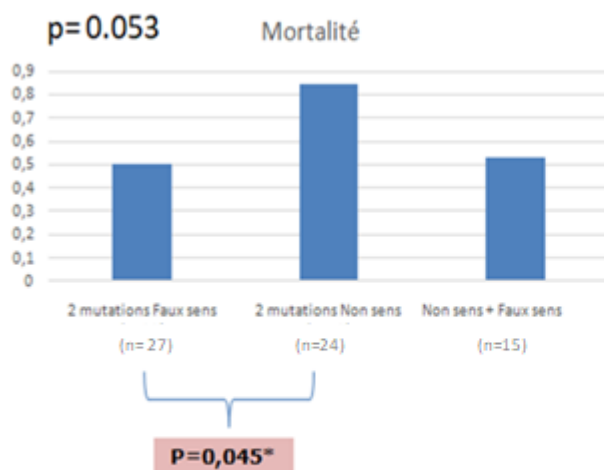
## B. Survie en fonction du génotype :

En fonction du génotype et du type de mutations, nous avons récupéré le nombre de survivant et de décès durant le suivi.

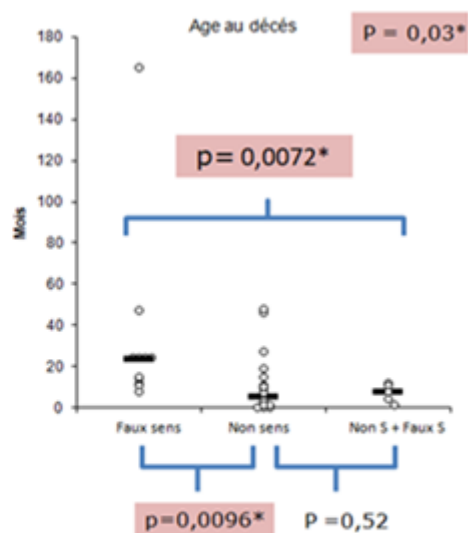
	génotypes			survivant durant suivi	décès durant suivi	âge du décès [mois]		
	nbr de cas	mutations	nbr de cas	nbr de cas	nbr de cas	médiane	mini	maxi
homozygotes	44 (mutations non recherchées dans 2 cas [1][18])	<b>2 faux sens</b>	23 (survie non renseignée dans 5 cas [13])	8	10	<b>24</b>	7,8	164
		<b>2 non sens</b>	19 (survie non renseignée dans 5 cas [3][7][11])	3	11	<b>4</b>	0,03	48
hétérozygotes	31 (mutations non recherchées dans 7 cas [6][7][12])	<b>2 faux sens</b>	4	3	1	<b>12</b>		
		<b>2 non sens</b>	5	0	5	<b>19</b>	1	46
		<b>1 faux sens + 1 non sens</b>	15	7	8	<b>8</b>	1,2	12

**Figure 14 : Survie en fonction du génotype et du type de mutation**

Nous avons analysé le taux de mortalité ainsi que l'âge au décès en fonction du type de mutation.



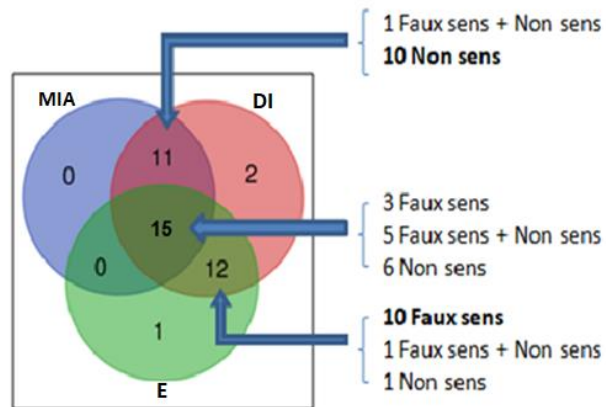
**Figure 15: Taux de mortalité en fonction du type de mutation**



**Figure 16: Age du décès en fonction du type de mutation**

### C. Survie en fonction du phénotype/génotype :

Nous avons évalué les 3 grandes associations phénotypiques en fonction du type de mutations présentées.



**Figure 17 : Type de mutation en fonction des 3 phénotypes principaux**



## 5 Discussion :

### 5.1 Résultats clés faisant référence aux objectifs de l'étude :

Concernant l'analyse épidémiologique : le déficit en TTC7A est une maladie présente dans le monde entier, il semble y avoir un effet fondateur au Canada [1]. Cependant, nous suspectons une autre source de mutation: il existe 30 sujets hétérozygotes sans consanguinité précisée, d'origine Italienne, Serbe ou Sri lankaise [1,6]. Le sexe ratio est de 1. La présence d'une consanguinité est confirmée dans 39% des cas et l'homozygotie est présente dans 58,6% des cas.

Concernant l'analyse génotypique : L'ensemble des mutations est répertoriée en annexe avec le type de mutation protéique que cela produit. De nouvelles mutations sont décrites, comme le cas de Langlois et Al. [25] : dernière mutation à être découverte, en 2019, mutation responsable de p.Gly173Asp qui n'avait jamais été signalé auparavant.

Concernant l'analyse clinique et biologique : Le terme médian est de 35 SA (23-41). Des signes prénataux sont décrits chez 28 patients (10 calcifications intestinales, 11 atrésies intestinales et 8 polyhydramnios). Le poids de naissance médian est au 39ème percentile (1- 50) et la taille médiane au 8.25 percentile (0.7- 50).

Le tableau clinique se compose principalement de trois atteintes distinctes :

- Une ou plusieurs atrésies intestinales (MAI) sont décrites chez 72.4% des patients et sont majoritairement situées au niveau du colon et iléon/jéjunum, elles s'associent pour la moitié d'entre elles à une entérocolite apoptotique à l'histologie.
- Une entéropathie digestive (E) est présente chez 78% des patients et provoque principalement des diarrhées sanglantes à une médiane d'un mois de vie. De plus, des atteintes hépatiques et pancréatiques peuvent être associées, avant la mise sous NP.
- Un déficit immunitaire (DI) à type de like-SCID, DIC ou DICV est présent chez 98% à une médiane de 6 mois de vie, et la majorité soit 88% des cas présentaient une hypoplasie thymique. Par ailleurs, une monocytose à une médiane de  $1700 \times 10^6/L$  est présent dans 13,4% des cas.

Les principales associations phénotypiques sont 35% pour (MAI-DI-E), 30% (DI-E) et 27.5 % (DI-MAI). Presque 5% des cas présentaient un DI seul.

L'évolution des atteintes se fait au cours du temps, en fonction des 3 grands phénotypes de départ. Le déficit immunitaire est souvent révélé par des sepsis autour de l'âge de 1 mois. La récurrence d'atrésie

intestinale se fait à une médiane de 51 jours de vie. Les diarrhées chroniques aggravent le retard de croissance staturo-pondérale, une NPT est nécessaire avant l'âge de 5 mois et signe l'insuffisance intestinale. Enfin, la constitution de syndrome ELA à l'âge médian de 24 mois et la survenue de maladies auto immunes à l'âge médian de 120 mois peuvent survenir dans le cas de survie prolongée. Concernant le syndrome ELA, la mutation homozygotie c.211Gly>Asp est retrouvée dans 73% des cas. Il est à noter que la même mutation est retrouvée à 36% dans les phénotypes atteints de maladies auto immunes.

Concernant les thérapeutiques :

La chirurgie de résections digestives lors des MIA est décrite dès l'âge médian de J1 et nécessite pour 65% des cas, des reprises chirurgicales en moyenne au nombre de 3, et peut emmener à des montages chirurgicaux complexes. Elle ne prévient pas de la récurrence d'atrésie intestinale.

La part inflammatoire de l'Entéropathie reste difficilement contrôlée malgré des thérapies immunosuppressives. Aucune greffe hépatique n'est réalisée, de même qu'aucune greffe intestinale. Le retard de croissance staturo-pondérale est multifactoriel. Il nécessite une NPT à un âge médian de 5 mois dont les complications principales sont hépatiques. Dans de rares cas, son sevrage est possible à un âge médian de 11 mois pour un rattrape statural et pondérale au 25-50<sup>ème</sup> perc.

L'ensemble des déficits immunitaires traitent l'hypogammaglobulinémie qui leur est associée par cures d'immunoglobulines polyclonales régulières pour maintenir des taux d'IgG supérieurs à 600 mg/dl. Dans le cas des SCID like, une absence d'infection récurrente a été obtenue par Acyclovir + Fluconazole + antibiothérapie prophylactique quotidienne initiée de manière précoce. Depuis 2013, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est réalisée. Le conditionnement optimal est encore à l'étude, ainsi que l'origine des CSH. Elle est effectuée à un âge médian de 8 mois et laisse entrevoir un gain de survie d'environ 4 ans. Bien que la GCSH puisse permettre la reconstitution d'un pool lymphocytaire efficace, aucun des cas n'a démontré une diminution de l'inflammation digestive.

Concernant l'analyse de la survie et mortalité :

- Survie en fonction du phénotype (Figure 12): Tous phénotypes confondus, le taux de mortalité est de 66.2% avec un âge médian de décès de 8 mois (0-164), les causes étant principalement digestives et septiques. La mortalité est très forte au cours de la première année de vie : 50% des patients n'ont pas atteint l'âge de 1 an. Environ 25 % des sujets sont vivants au terme du suivi. Les 3 principaux phénotypes se combinent en DI+MIA, DI+E et DI+MIA+E. La mortalité est plus précoce et plus importante pour l'association DI + MIA. (cf Figure 13 ). Nous évoquons la corrélation du **phénotype et de la mortalité**.

- Survie en fonction du génotype (Figure 14,15 et 16): Par le test de Wilcoxon:
  - Pour les homozygotes, l'âge de décès est significativement plus précoce pour les non sens que pour les faux sens ( $p\text{-value} < 0.05$ ) .
  - Pour l'ensemble des non sens ( $n = 24$ ), la mortalité est plus importante et l'âge de décès est significativement plus précoce que pour l'ensemble des faux sens ( $n = 27$ ) : Les patients avec 2 mutations non-sens ont un taux de décès plus important de 88.8% contre 50% si deux mutations faux-sens ( $p=0.045$ ) (figure 15); et le décès survient plus précocement et d'une manière significative ( $p = 0,0096$ ) (Figure 16).  
Ainsi, nous montrons la corrélation **génotype et de la mortalité** : les génotypes les plus sévères sont causés par les mutations non sens
- Survie en fonction du phénotype/génotype (Figure 17): En étudiant le génotype de chacune des 3 combinaisons les plus fréquentes, il en ressort que : les mutations non sens sont plus fréquemment associée au phénotype MIA+E, qui a une mortalité plus précoce et plus importante. Les mutations Faux sens sont plus fréquemment associées au phénotype MIA+DI, qui offre une survie plus longue.

## 5.2 Limites et biais potentiels :

Les résultats étant extraits de données publiées, une partie des informations a été recueillie sans pouvoir avoir certaines précisions : ainsi l'absence de donnée peut diminuer la sensibilité de cette étude. En effet, concernant les mesures auxologiques: une taille et un poids final supérieur au 25ème percentile semble possible, bien que notre étude manque de puissance pour conclure à un véritable rattrapage staturo pondérale. D'autre part, la date des dosages biologiques n'était pas précisée : le résultat pouvait mettre en évidence un déficit immunitaire à l'âge de quelques mois alors que celui-ci avait déjà été diagnostiqué avant ; et à l'inverse, il n'y avait pas toujours de renseignements concernant la présence ou non de thérapie de suppléances effectuées quant à la date des dosages des dosage pondérale d'immunoglobines.

D'autre part, les données sur le déficit immunitaire manquaient de précision concernant le type d'atteinte en fonction de la présence d'une lymphopénie T ou B: nous avons précisée cette notion grâce à des critères objectifs de la définition du déficit immunitaire de l'étude W. T. Shearer publiée en 2014 [21].

Enfin, le déficit en TTC7A reste une maladie rare, et donc peu connue. Notre étude ne peut donc pas être complètement exhaustive car d'autres signes cliniques peuvent ne pas être publiés, car non référencés comme appartenant au spectre du déficit en TTC7A.

### **5.3 Interprétation : confrontation de ces résultats avec les résultats de la littérature, discussion des données significatives et divergentes, indication des points forts des résultats :**

Nous avons collecté les données de 80 patients, soit l'intégralité des cas publiés sur Pubmed, ce qui fait de cette étude la plus grande synthèse phénotypique et génotypique.

Nous confirmons que la gravité de cette anomalie génétique, ses phénotypes variables et les syndromes qui se chevauchent nécessite des mesures diagnostiques avancées telles que le séquençage de l'exome entier pour différencier les différentes alternatives et établir un diagnostic en temps utile. [25]

Nous rejoignons l'hypothèse de Saunders et Al [27] concernant la physiopathologie : Le déficit en TTC7A provoquerait une abolition totale d'une fonction protéique dans les entérocytes. L'apoptose serait expliquée par une augmentation du clivage de la caspase et les sténoses seraient induites par modifications de l'intégrité de l'épithélium intestinal. Lemoine et Al. [6] ont découvert que les lymphocytes dépourvus de TTC7A ont une prolifération accrue, adhésion, et la migration, et que la formation du cytosquelette d'actine dans les lymphocytes était aussi perturbée.

Concernant le déficit immunitaire, il est important de noter que contrairement à ce qu'avait évoqué Jardine et Al [26], dans notre population pour lequel les 3 phénotypes étaient précisés comme présent ou absent, 4,8% des sujets étaient atteints de DI seul. Cela est corrélé au rôle crucial du gène TTC7A dans le maintien de l'homéostasie intestinale et immunitaire. Ainsi un déficit immunitaire seul doit aussi faire évoquer un déficit en TTC7A.

Certains éléments relevés par Langlois et Al [24] pour aider à identifier l'origine du déficit immunitaire : de façon précoce (<2 mois), l'hypo gammaglobulinémie était associée à un taux normal d'albumine et une légère élévation dans les selles d'alpha-antitrypsine (0,76 g/L, normale 0-0,72 g/L). Le phénotypage a révélé une forte proportion de lymphocytes B et T immatures avec des cellules B de mémoire commutées absentes. Ces observations vont vers l'hypothèse du manque de production primaire des AC par défaut de maturation lymphocytaire de façon précoce. D'autre part, des études in vitro qui consistaient à stimuler les lymphocytes dans un environnement cytokinique en conditions optimales, celles-ci ont montré que les lymphocytes B du patient atteint sont capables de produire des niveaux d'immunoglobulines comparables à ceux d'un patient témoin. Ainsi, l'hypothèse du déficit immunitaire précoce serait celle d'un environnement cytokinique inefficace des Lymphocytes T créant un défaut dans la commutation des classes des cellules B et un défaut de production d'AC. D'autre part dans notre étude, 89% des sujets atteints d'un DI comportent une hypoplasie thymique. Cette mauvaise différenciation cortico-médullaire a déjà été

évoqué dans la littérature, et s'accompagne souvent d'une pénurie des globules de Hassall (Bigorgne et al. 2014 ; Fernandez et al. 2014). Dans les suites de l'évolution (>2 mois), Langlois et al. met en parallèle de la présence de diarrhées intermittentes et l'agammaglobulinémie persistante malgré l'administration d'Ig IV et SC. Cette situation peut être attribuée à la perte gastro-intestinale d'immunoglobine qui majore le déficit immunitaire au cours de l'évolution de l'entéropathie. D'autre part, l'atteinte de l'immunité cellulaire reste importante : la lymphopénie est associée à une anomalie du Rapport CD4/CD8 = 8,9. Cette situation peut être attribuée à un défaut de production thymique ou une perte préférentielle de Ly T CD8+ par la muqueuse gastro-intestinale [24].

Le syndrome ELA est décrit depuis 2014 dans 2 familles de phénotype moins sévère. Leclerc indique que le déficit en TTC7A conduit à une activation inappropriée de la voie de signalisation Rho kinase ainsi qu'à une autre protéine kinase. Ces deux protéines qui jouent un rôle essentiel dans les kératinocytes humains, influent sur la régulation de la réorganisation du cytosquelette et des phénomènes d'adhésions, essentiels pour l'homéostasie tissulaire. Comme le suggère Leclerc [13], nous pensons que l'inflammation cutanée pourrait être une conséquence d'une maturation épidermique anormale, et pourrait provoquer un tableau d'ichtyose à plus long terme. Un cas de psoriasique sévère est par ailleurs mis en évidence, appartenant à la deuxième fratrie atteinte du syndrome ELA [9].

Les mutations hypomorphes sont décrites comme donnant un tableau moins sévère [1,5,26], essentiellement composé d'entéropathie (phénotype de MICI monogéniques ou, plus précisément, des VEO IBD vu le jeune âge); à distinguer des mutations entraînant une perte de fonction protéique décrivent comme provoquant plutôt un DIA + MIA. D'autres études comme celle de Kammermeier et al [12] n'ont pas confirmés cette hypothèse. Nous pensons plutôt que cela dépend plus du type de mutations ainsi que du phénotype créé. Le phénotype DI+E est associé à une mortalité moindre, et la mutation c.211Gly>Asp à une survie plus longue avec la survenue de syndrome ELA ainsi qu'à des atteintes auto immunes.

Sur le plan thérapeutique, nous rejoignons l'avis de Jardine [26] concernant la mise en garde quant au greffe de cellule souches hématopoïétiques. Celle ci est effectuée pour corriger le déficit immunitaire et peut augmenter la survie des patients présentant ce phénotype. Cependant, cela ne semble pas améliorer les phénotypes d'entéropathie et de MIA, exposés d'autre part à la maladie du greffon contre l'hôte et aux septicémies qui sont des complications mortelles pouvant exacerber les phénotypes intestinaux. Des thérapies ciblées sont étudiées dans des modèles in vitro : l'utilisation de l'inhibiteur de la Rho kinase (ROCK). Dans l'étude de Bigorgne et Farin et al. en 2014, elle a permis de restaurer la polarité anormale des cellules intestinales, ce qui suggère que la fonction de la

protéine TTC7A sert d'inhibiteur endogène à la sur-activation de la cascade ROCK. A ce jour, aucune étude n'a étudié in vivo ces thérapies ciblées.

#### **5.4 Généralisation des résultats : discussion de cette possibilité**

Grace aux relevés exhaustifs, nous pouvons établir un ensemble de signes cliniques prénataux à identifier précocement. Des signes cliniques précoces comme des diarrhées résistantes, des atrésies intestinales qu'elles soient uniques ou multiples, doivent inciter à une exploration digestive ainsi qu'à un bilan immunitaire. L'association d'atrésie intestinale et de déficit immunitaire est très évocatrice. Cependant, d'après le diagramme de Venn, 12 cas sont des E + DI sans aucune atrésie intestinale et appartiennent à 4 familles différentes [2,5,9,19]. Ainsi, devant cette association, il faut aussi évoquer le déficit en TTC7A. De plus, les DI font partie intégrante du tableau et doivent alerter dès leurs présences, au même titre que l'association DI + MIA qui s'associe au phénotype le plus sévère.

Notre étude permet de mettre en évidence une corrélation entre le phénotype, le génotype et le pronostic. Celui-ci reste sévère, tant par l'évolution naturelle de la maladie que par les complications de la chirurgie souvent très délabrante, et qui n'empêche pas la récurrence d'atrésie. La prise en charge du déficit immunitaire est axée sur le traitement de suppléance et depuis 2014 sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques qui permet d'améliorer la survie mais ne diminue pas l'inflammation intestinale, responsable d'une forte morbidité. Grâce à notre étude, nous démontrons que les phénotypes les plus sévères sont causés par les mutations non sens. Cette donnée permet d'appréhender l'évolution de la maladie ainsi que ses complications, et d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique et le soutien psychologique familiale.

#### **5.5 Conclusion avec perspectives de travail :**

En conclusion, nous avons repris l'ensemble des patients atteints de mutation TTC7A publiés dans la littérature jusqu'à septembre 2019. Grâce à cette étude, nous précisons les différents phénotypes rencontrés ainsi que leurs évolutions, nous permettons l'identification de nouvelles mutations ainsi que les signes avant-coureurs devant faire évoquer le déficit en TTC7A.

Au final, nous n'avons que peu de recul sur cette pathologie récemment décrite. Comme toutes les maladies rares, il est essentiel de rester vigilant et de continuer à préciser la physiopathologie pour mieux appréhender le traitement. Il reste crucial d'évaluer le rôle de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, de la greffe intestinale et de la thérapie génique dans la prise en charge de cette maladie.

## 6 Références bibliographiques :

1. CHEN 2013 - TTC7A: Whole-exome sequencing identifies tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) mutations for combined immunodeficiency with intestinal atresias
2. SAMUELS 2013 - TTC7A: Exome sequencing identifies mutations in the gene TTC7A in French-Canadian cases with hereditary multiple intestinal atresia.
3. NGAN 2014- Mutations in tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) are associated with combined immunodeficiency with dendriform lung ossification but no intestinal atresia
4. AGARWAL 2014 - TTC7A: Tetratricopeptide Repeat Domain 7A (TTC7A) Mutation in a Newborn with Multiple Intestinal Atresia and Combined Immunodeficiency
5. AVITZUR 2014 - TTC7A: Mutations in Tetratricopeptide Repeat Domain 7A Result in a
6. BIGORGNE 2014-TTC7A mutations disrupt intestinal
7. FERNANDEZ 2014- Multiple Intestinal Atresia With Combined Immune Deficiency
8. GUANA 2014 - TTC7A\_ The Complex Surgical Management of the First Case of Severe
9. LEMOINE 2014-TTC7A : un acteur essentiel de l'homéostasie de l'intestin et du système immunitaire
10. W. T. SHEARER 2014 - Establishing diagnostic criteria for SCID, leaky SCID, and omenn syndrome. J Allergy Clin Immunol
11. YANG 2015 - TTC7A: Compound heterozygous mutations in TTC7A
12. WOUTSAS 2015 - TTC7A: hypomorphic mutation
13. HALIM 2016 : TTC7A These Loss of function mutations in TTC7A cause
14. KAMMERMIER 2016 -TTC7A: Stem cell transplantation for tetratricopeptide repeat domain 7A deficiency
15. LECLERC 2016-TTC7A: Ichthyosis as the dermatological phenotype
16. LAWLESS 2017- TTC7A: Biallelic Mutations in Tetratricopeptide Repeat Domain 7A
17. NEVES 2017-TTC7A: Missense mutation of TTC7A mimicking tricho-hepato-enteric (SD THE)
18. FAYARD 2017 - TTC7A mutation must be considered in patients with repeated
19. LIEN 2017 - TTC7A: Novel Mutations of the Tetratricopeptide Repeat Domain 7A
20. MANDIA 2018 – TTC7A : Congenital intestinal atresias with multiple
21. SHARAFIAN 2018-TTC7A: A Novel TTC7A Deficiency Presenting With
22. BERTRANDA et BALEYDIERA- 2018 : diagnostique d'un déficit immunitaire primitive de l'enfant
23. FABRE 2018 - Rendement diagnostique du séquençage de nouvelle génération dans les maladies intestinales inflammatoires à apparition très précoce: une étude multicentrique.
24. LANGLOIS 2018 - Gastrointestinal defects and immunodeficiency syndrome with normal in vitro IgG production
25. FULLERTON 2018 - High Rates of Positive Severe Combined Immunodeficiency Screening Among Newborns with Severe Intestinal Failure.
26. JARDINE 2018 – TTC7A: Steward of Intestinal Health
27. SAUNDERS 2019 – Novel Exonic Deletions In TTC7A

### Tableau des mutations hétérozygotes

[illegible]



Tableau des mutations homozygotes

auteurs	Allèle A			Allèle B			Phénotypes		
	Mutations nucléotides	Types de mutations :	Mutations protéines	Mutations nucléotides	Types de mutations:	Mutations protéines	M/A	IBD	DI
Chen	Exon5: c.764+1del	Frameshift deletion	p.(Asn266Thrfs*3)	Exon20: c.2468T>C	Missense	p.(Leu823Pro)	1		1
Chen	Exon7: c.1001+3 ΔAAGT	splice	Skip of exon 7 ( N334Pfs*50	Exon16: c.1817 A>G / Exon17: c. 2014	Missense	p.(Lys606Arg)	1		1
Chen	Exon8: c.1196 T>C	Missense	p.(Ileu399Pro)	Exon8: c.1196T>C	Missense	p.(Ileu399Pro)	1		1
Ngan	Exon2: c.211 G > A	Missense	p. E7K	Exon 14: c.1576 C> T	Missense	p.Q526X	0	1	1
Samuels	Exon7: c.1001+3 ΔAAGT	Splice	Skip of exon 7: N334Pfs*50	Exon20: c. T2468C	Missense	p.L823P	1		
Samuels	Exon7: c.1001+3 ΔAAGT	Splice	Skip of exon 7: N334Pfs*50	Exon20: c. T2468C	Missense	p.L823P	1	1	1
Agarwal	Exon5: c.1652C > A	Missense	p.(Ala551Asp)	Exon20: c.2482C > T : crée un cod	Stop gain	p.Gln828*	1		1
Avitzur	Exon2: c.211G>A	Missense	p.Glu7Lys	Exon14: c.1576C>T	Stop gain	p.Gln526*	0	1	1
Avitzur	c.844+1G>T	Splice	deletion acceptor sites for 7	c.1204-2A>G	Splice	deletion acceptor sites for 10	1	1	
Avitzur	c.844+1G>T	Splice	deletion acceptor sites for 7	c.1204-2 A>C	Splice	deletion acceptor sites for 10	1	1	
Bigorre							1	0	1
Bigorre	chr 2: c.185-348 del	Skip of exon 2	p.(Asp62 - Alafs*8)	c.185-517 del	Skip of exon 2-3	p.Asp62 - Lys172del:	1	0	1
Bigorre	Exon 11: c.1288-1392 del	Skip of exon 12	p.(Ser430 - Trp464del)	Exon14: c.1616C>T	Missense	p.(Ser539Leu)	1	0	1
Bigorre	Exon8: c.1008C>G	Stop gain	p.(Tyr336*)	Exon12: c.1461del	frameshift deletion	p.(Glu494Valfs*13)	1	0	1
FERNANDEZ	c.(53344_53347delAAAGT)	intron deletion		c.(133074A>G)	Missense	p.L823P	1	1	
FERNANDEZ	c.(53344_53347delAAAGT)	intron deletion		c.(133074A>G)	Missense	p.L823P	1	1	1
FERNANDEZ							1		
FERNANDEZ							1		
FERNANDEZ							1		
FERNANDEZ							1		
FERNANDEZ							1		
Lemoine	c.1433T>C	Missense	p.(Leu478Pro)	Exon 7: 911delT	frameshift deletion	p.(Leu304Argfs*59)		1	1
Yang	Exon18: c.2018-2A>G	Splice		Exon20: c.2569G>T	Stop gain	p.(Glu857*) = codon STOP	1	0	1
Kammermier	Exon 4: c.572_575del	frameshift deletion	p.(Glu191Glyfs*5)	Exon 20: c.2560A>T	Missense	p.(Ile854Phe)	1	1	1
Kammermier	Exon 2: c.211G>A	Missense	p.(Glu7Lys)	Exon 2: c.286G>T	Stop gain	p.(Glu96*)	1	1	1
Kammermier	Exon 16			Exon 17			1	1	1
Lawless D	Exon 17: c.1817A>G	Missense	p.(Lys606Arg)	Exon 17: c. 2014T>C	Missense	p.(Ser672Pro)	0	0	1
NEVES	Exon 14: c.1616C>T	Missense	p.(Ser539Leu)	Exon 21: c.2516G>A	Missense	p.(Ala833Thr)	1	1	1
Fayard	c.189C>G	Missense	p.(Asp63Glu)	c.412C>T	Stop gain	p.(Arg138*)	1	1	1
Lien	Exon 4 : C.520-521 del CT	frameshift deletion	p.(Leu176Glyfs*25) décalage	Exon 2: c.223 G> A	Missense	p.(Glu75Lys)	1	1	1
Lien	Exon 4 : C.520-521 del CT	frameshift deletion	p.(Leu176Glyfs*25) décalage	Exon 2: c.223 G> A	Missense	p.(Glu75Lys)	1	1	1

## SERMENT D'HIPPOCRATE

-

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modérée en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

-

**NOM ET PRENOM :** BUSOLIN Amélie

**SUJET DE LA THESE :**

**Revue systématique des signes cliniques, biologiques et de la morbi-mortalité des patients publiés présentant une maladie mendélienne par déficit en TTC7A (atrésie digestive, entéropathie, déficit immunitaire)**

**THESE :** MEDECINE

**Qualification :** Interne en Pédiatrie - Médecine Spécialisée

**ANNEE UNIVERSITAIRE :** 2020

**NUMERO D'IDENTIFICATION :** 2020ANTIO568

**MOTS CLEFS :** Mutation TTC7A ; Déficit immunitaire ; Entéropathie congénitale ; Atrésie intestinale ; Déficit immunitaire combiné ; Déficit immunitaire commun variable ; Déficit immunitaire combiné sévère, Greffe de cellule souche hématopoïétique ; Inflammation intestinale ; Retard de croissance ; Nutrition parentérale totale ; Insuffisance hépato cellulaire ; Multiples atrésies intestinales diffuses ; récidence atrésie intestinale ; Syndrome entéropathie Lymphopénie Atrésie ; Maladie auto immune ; Poly-hydramnios ; Calcification intra intestinale.

**RESUME :**

Le déficit en TTC7A est défini depuis 2013 comme une maladie rare autosomique récessive dont le spectre clinique associe 3 signes principaux : une entéropathie, des atrésies intestinales et un déficit immunitaire. Même si le nombre de cas décrits s'est accru, de nombreux points sur l'évolution et le phénotype sont mal connus. Objectif de l'étude : Effectuer une analyse systématique des phénotypes et de l'évolution des cas publiés afin de mieux décrire ce syndrome sur le plan clinique et d'étudier la corrélation génotype/phénotype ainsi que la morbi-mortalité. Schéma de l'étude : Une analyse bibliographique systématique des patients publiés présentant un déficit en TTC7A a été réalisée en juillet 2019 sur Pubmed selon la méthodologie PRISMA sur NCBI et Google Scholar. Lieu de l'étude : Analyse systématique de l'ensemble des articles publiés selon un recueil mondial. Sujets : 80 patients présentant un déficit en TTC7A Intervention : Pour chaque patient ont été recueillis : le sexe, les manifestations anténatales, les données anthropométriques à la naissance, l'évolution du phénotype clinique et des manifestations extra intestinales, les thérapeutiques médico-chirurgicales, le type de variants pathogènes (non sens ou faux sens), et la morbi-mortalité. Critère de jugement principal : Recensement des critères épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et la morbi-mortalité de l'ensemble des cas publiés. Résultats : 31 articles sont inclus, correspondant à 80 patients. Le sexe ratio est de 1. Des patients ont été décrits sur tous les continents mais dans 14 cas sont issus de population Franco-Canadienne. Le taux de consanguinité était de 39%. Le terme médian est de 35 SA (23 - 41). Des signes prénataux sont décrits chez 28 patients (10 calcifications intestinales, 11 atrésies intestinales et 8 polyhydramnios). Le poids de naissance médian est au 39ème percentile (1 - 50) et la taille médiane au 8.25 percentile (0.7- 50). Une ou plusieurs atrésies intestinales (AI) sont décrites chez 72.4% des patients, une entéropathie (E) chez 78% et un déficit immunitaire (DI) à type de SCID, CID ou DICV chez 98%. Les principales associations phénotypiques sont : 35% (AI-DI- E), 30% (DI-E) et 27.5 % (DI-AI). Le taux de mortalité est de 66.2% avec un âge médian de décès de 8 mois (0 - 164). Les patients avec 2 mutations non-sens avaient un taux de décès de 88.8% contre 50% si deux mutations faux-sens (p= 0.045). Conclusion : Cette revue systématique des cas publiés permet de mieux définir les phénotypes, les génotypes et l'évolution des patients atteints de déficit en TTC7A. Il a été mis en évidence des signes anténataux fréquents, une prématurité et un petit poids et taille de naissance non identifié auparavant. Elle permet aussi une corrélation génotype/phénotype associé à la sévérité du pronostic.

**JURY : Président :** Professeur ELENGA Narcisse

**Juges** : Professeur DUEYMES-BODENES Maryvonne

: Professeur VELY Frederic

: MCU PH GELU-SIMEON Moana

: MCU PH FABRE Alexandre