L'organisation mondiale pour l'amélioration
de la qualité de vie des personnes
atteintes de déficits immunitaires primaires.

info@ipopi.org

www.ipopi.org

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005

Copyright© 2007 by Immune Deficiency Foundation, USA.
Le manuel "The Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases"
de l'association de patients américaine IDF,
d'où cette information est extraite sous autorisation,
a bénéficié du soutien de la firme Baxter Healthcare Corporation.

Tipolitografia ARONA www.tipolito-ala.it

IPOPI

INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

Syndrome de Wiskott-Aldrich

Biotherapies for Life™ CSL Behring

Cette publication a été réalisée grâce à une généreuse subvention éducative du laboratoire CSL Behring.

Syndrome de Wiskott-Aldrich

Egalement Disponible :

AGAMMAGLOBULINÉMIE LIÉE À L'X

GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE

DÉFICIT IMMUNITAIRE COMBINÉ SÉVÈRE

DÉFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE

SYNDROME D'HYPER-IgM

Graphic Project & Printing: TIP. ALA snc (ITALY)
www.tipolito-ala.it

SYNDROME de WISKOTT-ALDRICH

Le Syndrome de Wiskott-Aldrich est un déficit immunitaire primaire qui touche les lymphocytes T et B. Les cellules sanguines qui aident à contrôler les saignements, appelées plaquettes, sont également affectées. La forme classique du Syndrome de Wiskott-Aldrich se manifeste par des constatations caractéristiques, dont une tendance accrue aux saignements causée par un nombre réduit de plaquettes, des infections bactériennes, virales et fongiques récidivantes et de l'eczéma cutané. Le gène responsable de ce trouble ayant été identifié, nous reconnaissons maintenant des formes plus atténuées de la maladie, qui se manifestent par certains des symptômes repris ci-dessus, mais pas tous.

DÉFINITION

En 1937, le Dr. Wiskott décrivait trois frères présentant de faibles numérations de plaquettes (thrombocytopénie), une diarrhée sanglante, de l'eczéma et des infections récidivantes des oreilles. Dix-sept ans plus tard, le Dr. Aldrich démontrait que ce syndrome était hérité en tant que caractère récessif lié à l'X. Dans les années 1950 et 1960, les caractéristiques du déficit immunitaire sous-jacent étaient identifiées, ainsi le Syndrome de Wiskott-Aldrich venait s'ajouter à la liste des déficits immunitaires primaires. Le Syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) est un déficit immunitaire primaire qui touche les lymphocytes T et B. Les cellules sanguines responsables du contrôle des saignements, appelées plaquettes, sont également gravement affectées.

Sous sa forme classique, le WAS se manifeste par des constatations caractéristiques:

1. Tendance accrue aux saignements causée par le nombre considérablement réduit de plaquettes
2. Infections bactériennes, virales et fongiques récidivantes
3. Eczéma cutané

D'autre part, des observations à long terme de patients atteints du WAS ont révélé une incidence accrue de malignités, notamment des lymphomes et des leucémies, ainsi qu'une incidence accrue de diverses maladies auto-immunes chez de nombreux patients.

Le WAS est causé par des mutations (ou erreurs) dans le gène producteur d'une protéine qui porte le nom de la maladie, la protéine du Syndrome de Wiskott-Aldrich (WASP). Le gène WASP est situé sur le bras court du chromosome X. La plupart de ces mutations sont "uniques". Cela signifie que presque chaque famille a sa propre mutation caractéristique du gène WASP. Si la mutation est sévère et empêche presque entièrement le gène de produire la protéine WASP, le patient est atteint de la forme classique et donc grave du WAS. Par contre, s'il y a une certaine production de la protéine WAS mutée, seulement une forme atténuée de la maladie se manifestera

ASPECTS CLINIQUES

Les aspects cliniques du Syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) varient d'un patient à l'autre. Certains présentent les trois manifestations classiques, c'et à dire la faible numération de plaquettes et les saignements, le déficit immunitaire et les infections, et l'eczéma. D'autres patients présentent uniquement une faible numération de plaquettes (thrombocytopénie) et des saignements. Par le passé, les patients qui ne présentaient qu'une faible numération de plaquettes étaient considérés comme atteints d'une maladie différente appelée thrombocytopénie liée à l'X (XLT). Après l'identification du gène WAS, les chercheurs ont réalisé que le WAS et la thrombocytopénie étaient dus à des mutations du même gène, et étaient donc des formes cliniques différentes de la même maladie. Les manifestations cliniques initiales du WAS peuvent se déclarer peu après la naissance ou se développer dans la première année de vie. Ces premiers signes cliniques sont directement liés à l'un ou à l'ensemble des trois aspects cliniques classiques, y compris des saignements en raison de la faible numération de plaquettes, des irritations de la peau et de l'eczéma ou des infections dues au déficit immunitaire sous-jacent.

TENDANCE AUX SAIGNEMENTS

Un nombre réduit de plaquettes (thrombocytopénie) de petite taille est une caractéristique commune à tous les patients atteints du WAS. Étant donné que le WAS est le seul trouble présentant des petites plaquettes, leur présence est utile pour diagnostiquer la maladie. Les saignements dans la peau causés par la thrombocytopénie peuvent former des points rouges de la taille d'une tête d'épingle, appelées pétéchies. Elles sont parfois plus grosses et ressemblent à des bleus. Les garçons atteints peuvent aussi présenter des selles sanglantes (particulièrement pendant le 1er âge), des saignements des gencives et des saignements de nez prolongés. Une hémorragie dans le cerveau est une complication dangereuse et certains médecins recommandent que les petits enfants présentant de très faibles numérations de plaquettes (moins de 15 000) portent un casque pour les protéger des blessures crâniennes jusqu'à ce qu'un traitement puisse augmenter leur numération de plaquettes.

INFECTIONS

En raison d'une déficience profonde de la fonction lymphocytaire T et B, les infections sont courantes chez les patients atteints du WAS classique et peuvent faire intervenir toutes les classes de micro-organismes. Il peut s'agir d'infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, de l'otite moyenne, de la sinusite et de la pneumonie. Les infections plus graves, telles que la sepsie (infection ou "empoisonnement" du sang), la méningite et les infections virales sévères sont moins fréquentes. Plus rarement, les patients atteints du WAS classique sont susceptibles de développer une pneumonie à pneumocystis jeruvesi (carinii). La peau peut aussi être infectée par diverses bactéries suite aux grattements intenses des zones atteintes d'eczéma. Une infection virale de la peau appelée molluscum contagiosum est également courante dans les cas de WAS.

ECZEMA

L'eczéma se rencontre fréquemment chez les patients atteints du WAS classique. Au 1er âge, l'eczéma peut prendre la forme de croûte de lait, de rougeurs fessières, ou être généralisé et présent sur le corps ou les membres inférieurs et supérieurs. Chez les garçons plus âgés, l'eczéma peut être limité

aux plis de la peau à l'intérieur du coude, autour du poignet et du cou, et derrière les genoux. L'eczéma peut également couvrir une grande partie de toute la peau. Étant donné que l'eczéma provoque des démangeaisons extrêmes (pruritique), les garçons atteints se grattent souvent à sang, même lorsqu'ils sont endormis. Dans les cas extrêmes, l'eczéma peut causer un tel degré d'inflammation de la peau rougie que les garçons "rayonnent" de la chaleur dans l'environnement et ont du mal à maintenir une température corporelle normale. L'eczéma peut aussi être absent ou atténué chez certains patients.

MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES

Un problème fréquemment observé chez les bébés, ainsi que chez les adultes atteints du WAS, est une forte incidence de manifestations "auto-immunes". Le terme "auto-immune" décrit des maladies qui semblent résulter d'un système immunitaire dérégulé réagissant contre une partie du propre corps du patient. On compte parmi les manifestations auto-immunes les plus couramment observées chez les patients atteints du WAS, un type d'inflammation des vaisseaux sanguins (vasculite), accompagnée de fièvre et d'une éruption cutanée aux extrémités, parfois aggravée par l'exercice physique. Une autre maladie auto-immune, l'anémie, est causée par des anticorps qui détruisent les globules rouges du patient (anémie hémolytique). La faible numération de plaquettes peut également être aggravée par une auto-immunité via laquelle le patient produit des anticorps pour attaquer ses plaquettes restantes (communément appelée ITP ou Purpura Thrombopénique Idiopathique). Certains patients sont atteints d'un trouble plus généralisé, pouvant présenter de fortes fièvres en l'absence d'infection, associées à des enflures des articulations, des ganglions lymphatiques douloureux, une inflammation rénale et des symptômes gastro-intestinaux (ex. diarrhée). De temps à autre, une inflammation artérielle (vasculite) principalement dans les muscles, le cœur, le cerveau ou d'autres organes internes, se développe et provoque un large éventail de symptômes. Ces épisodes auto-immuns peuvent ne durer que quelques jours ou se produire par vagues sur une période de plusieurs années. Leur traitement s'avère parfois difficile.

MALIGNITÉS

Des malignités peuvent se développer chez les jeunes enfants, les adolescents et les adultes atteints du WAS. La plupart de ces malignités concernent les lymphocytes B et conduisent à un lymphome ou à une leucémie.

DIAGNOSTIC

En raison du large éventail de constatations, le diagnostic du Syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) devrait être envisagé chez tout garçon présentant des saignements ou des bleus inhabituels, une thrombocytopénie congénitale ou précoce et des petites plaquettes. Les caractéristiques anormales des plaquettes, c'est-à-dire un nombre peu élevé et une petite taille, sont presque toujours présentes dans le sang de cordon ombilical des nouveaux-nés. Le test le plus simple et le plus utile pour diagnostiquer le WAS consiste à obtenir une numération des plaquettes et à en déterminer soigneusement la taille. Les plaquettes d'un patient atteint du WAS sont considérablement plus petites que les plaquettes normales. Chez les autres enfants, de plus de deux ans, différents désordres immunologiques peuvent également être identifiés et utilisés en appui du diagnostic. Certains types d'anticorps sériques sont de manière caractéristique peu nombreux ou absents chez les garçons atteints du WAS. Ils présentent souvent de faibles niveaux d'anticorps aux antigènes de groupe sanguin (isohémaglutinines, c'est-à-dire des anticorps contre les globules rouges de type A ou B) et ne produisent pas d'anticorps contre certains vaccins qui contiennent des polysaccharides ou sucres complexes, tels que le vaccin contre streptococcus pneumonae (pneumovax). Des analyses de la peau pour évaluer la fonction lymphocytaire T peuvent indiquer une réponse négative alors que les analyses de la fonction lymphocytaire T en laboratoire peuvent être anormales. Le diagnostic est confirmé par la démonstration d'une baisse ou d'une absence de la protéine WAS dans les cellules sanguines ou par la présence d'une mutation à l'intérieur du gène WASP. Ces analyses sont effectuées dans un petit nombre de laboratoires spécialisés et exigent un prélèvement de sang ou d'un autre tissu.

HÉRÉDITÉ

Le WAS est hérité en tant que caractère récessif lié à l'X. Seuls les garçons sont atteints de cette maladie. Étant donné qu'il s'agit d'une maladie héréditaire transmise en tant que caractère récessif lié à l'X, les constatations peuvent être similaires chez les frères ou les oncles maternels (frères de la mère du patient). Il est possible que les antécédents familiaux soient entièrement négatifs parce que la famille est petite ou en raison d'une nouvelle mutation. On pense actuellement qu'environ un tiers des nouveaux diagnostics du WAS résultent d'une nouvelle mutation s'étant produite au moment de la conception. Si la mutation précise du WASP est connue chez une famille donnée, il est possible d'effectuer un diagnostic d'ADN prénatal à partir de cellules obtenues par amniocentèse ou biopsie du trophoblaste.

TRAITEMENT

Tous les enfants atteints d'une maladie chronique grave ont besoin du soutien de leur famille. Ce qui est exigé des parents de garçons atteints du WAS et les décisions qu'ils doivent prendre peuvent être accablants. Les progrès réalisés en matière de nutrition et de thérapie antimicrobienne, l'usage prophylactique de l'immunoglobulinothérapie et les greffes de moelle osseuse ont considérablement amélioré l'espérance de vie des patients atteints du WAS. En raison de la perte de sang accrue, l'anémie par perte de fer est courante. Un complément de fer est donc souvent nécessaire.

En présence de symptômes d'infection, une recherche minutieuse d'infections bactériennes, virales et fongiques est nécessaire afin de déterminer le traitement antimicrobien le plus efficace. Étant donné que les patients atteints du WAS réagissent anormalement aux vaccins et aux micro-organismes envahisseurs, l'administration prophylactique d'immunoglobulinothérapie peut être conseillée pour ceux qui souffrent d'infections bactériennes fréquentes. Il faut souligner que si le patient présente de faibles numérations de plaquettes, la majorité des médecins prescrivent une immunoglobulinothérapie intraveineuse car l'injection sous-cutanée d'immunoglobuline peut causer un saignement dans et sous la peau. L'immunoglobulinothérapie est particulièrement importante si le patient a

été traité par splénectomie.

L'eczéma peut être sévère et persistant, exigeant des soins constants. Les bains trop fréquents doivent être évités car ils dessèchent la peau et aggravent l'eczéma. Des huiles pour le bain doivent être utilisées et une crème hydratante appliquée après le bain ainsi que plusieurs fois par jour sur les zones de peau sèche/eczéma. Les crèmes stéroïdes appliquées légèrement sur les zones d'inflammation chronique sont souvent utiles mais ne doivent pas être utilisées à outrance. Il ne faut pas employer de crèmes stéroïdes fortes, ex. stéroïdes fluorés, sur le visage. Si certains aliments aggravent l'eczéma et si le sujet souffre d'allergies alimentaires, ces aliments doivent être évités dans la mesure du possible.

Les transfusions de plaquettes peuvent être utilisées dans certaines situations pour traiter la faible numération de plaquettes et les saignements. Par exemple, si un saignement important ne peut pas être arrêté par les mesures conventionnelles, les transfusions de plaquettes sont indiquées. Les hémorragies dans le cerveau exigent généralement une transfusion de plaquettes immédiate. L'ablation chirurgicale de la rate (un organe lymphoïde dans l'abdomen qui "filtre le sang") a été réalisée chez des patients atteints du WAS et a corrigé la faible numération de plaquettes, ou thrombocytopénie, dans plus de 90% des cas. La splénectomie ne guérit pas les autres aspects du WAS et doit être utilisée uniquement pour contrôler la thrombocytopénie chez les patients présentant une numération de plaquettes particulièrement basse. La capacité d'augmentation de la numération de plaquettes des garçons atteints du WAS d'une immunoglobulinothérapie à forte dose s'améliore considérablement une fois la rate enlevée. L'ablation de la rate accroît la prédisposition des patients atteints du WAS à certaines infections, notamment les infections du sang et les méningites causées par des bactéries encapsulées telles que S pneumonae ou H influenzae. Si la splénectomie est utilisée, il est impératif que l'enfant soit mis sous antibiotiques prophylactiques, et éventuellement immunoglobulinothérapie, pour le reste de sa vie, afin de prévenir ces infections graves.

Les symptômes de maladies auto-immunes peuvent exiger un traitement

médicamenteux qui réprime davantage le système immunitaire du patient. Une immunoglobulinothérapie à forte dose et des stéroïdes systémiques peuvent corriger le problème. Il est toutefois important que la dose de stéroïdes soit réduite au niveau minimum capable de maîtriser les symptômes, dès que possible.
Comme pour tous les enfants atteints de déficits immunitaires primaires impliquant les lymphocytes T et/ou B, les garçons atteints du WAS ne doivent pas recevoir de vaccins à virus vivants en raison de la possibilité qu'une souche du virus cause la maladie. Des complications de la varicelle sont possibles et peuvent être prévenues par un traitement rapide suite à l'exposition au virus, par médicaments antiviraux, immunoglobulinothérapie à forte dose ou sérum hyperimmun contre le zona.

Le seul "remède définitif" contre le WAS est la greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon ombilical et la recherche d'un donneur HLA compatible doit être entreprise dès que le diagnostic de WAS a été prononcé. Parce que les patients atteints du WAS ont une fonction lymphocytaire T résiduelle en dépit de leur déficit immunitaire, des médicaments immunosuppresseurs et/ou une irradiation totale du corps sont nécessaires pour "conditionner" le patient avant la greffe. Si le garçon atteint a des frères ou des sœurs en bonne santé des mêmes parents, les tissus de toute la famille doivent être analysés pour déterminer s'il y a un frère ou une sœur HLA identique (un bon tissu compatible) qui pourrait servir de donneur pour une greffe de moelle osseuse. Les résultats des greffes de moelle osseuse avec un frère ou une sœur au groupe HLA identique sont excellents dans les cas de WAS, avec un taux global de réussite (guérison) de 80% à 90%. Cette procédure est le traitement de choix pour les garçons dont les manifestations cliniques du WAS sont significatives. La décision de réaliser une greffe de moelle osseuse avec un frère ou une sœur HLA compatible chez les patients atteints de formes cliniques atténuées, telles qu'une thrombocytopénie isolée, est moins indiquée et devrait faire l'objet d'une consultation avec un immunologue expérimenté. Le taux de réussite des greffes avec donneur compatible sans lien de parenté s'est sensiblement amélioré au cours des vingt dernières années. Les greffes à partir de donneurs entièrement compatibles sans lien de parenté réussissent maintenant presque autant que les greffes à partir

de frères ou de sœurs si elles sont réalisées quand le patient a moins de 5 ou 6 ans et avant qu'il n'ait développé une complication importante, telle que des infections virales sévères ou un cancer. Le taux de réussite des greffes à partir de donneurs compatibles sans lien de parenté diminue avec l'âge, ce qui rend difficile la décision de greffer des adolescents ou des adultes atteints du WAS. Les cellules souches du sang de cordon ombilical, entièrement ou partiellement compatibles, ont été utilisées avec succès pour la reconstitution immunitaire et la correction des anormalités au niveau des plaquettes chez quelques patients atteints du WAS. Cette méthode peut être envisagée en l'absence d'un frère ou d'une sœur compatible, ou d'un donneur entièrement compatible sans lien de parenté. Contrairement aux excellents résultats des greffes HLA compatibles, la greffe de moelle osseuse haploidentique (l'utilisation d'un parent comme donneur) donne de moins bons résultats que les greffes HLA identiques.

ATTENTES

Trente ans auparavant, le Syndrome de Wiskott-Aldrich classique était l'un des plus graves déficits immunitaires primaires, avec une espérance de vie de 2 à 3 ans seulement. Bien qu'il reste une maladie grave, pouvant entraîner des complications extrêmement graves, de nombreux garçons atteignent la puberté et l'âge adulte, vivent des vies productives et ont eux-mêmes des enfants. Les plus vieux greffés de la moelle osseuse ont maintenant vingt à trente ans et semblent être guéris, sans avoir développé de malignités ou de maladies auto-immunes.

NOTES