

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.

 **ALA**
Tipolitografia
ARONA www.tipolito-ala.it



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

**SYNDROME D'HYPER
IGM**

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

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

SYNDROME D'HYPER-IgM

*Le présent livret a été rédigé à l'attention des patients et de leurs familles.
Il ne doit pas remplacer les conseils d'un spécialiste en immunologie.*



Syndrome d'Hyper-IgM

Egalement Disponible :

AGAMMAGLOBULINÉMIE LIÉE À L'X

DÉFICIT IMMUNITAIRE COMBINÉ SÉVÈRE

DÉFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE

GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE

SYNDROME DE WISKOTT-ALDRICH.

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



SYNDROME D'HYPER-IgM

Les patients atteints d'un Syndrome d'Hyper-IgM sont incapables de passer de la production d'anticorps IgM à celle d'IgG, d'IgA et d'IgE. Ils présentent par conséquent des niveaux réduits d'IgG et d'IgA, et des niveaux normaux ou accrus d'IgM. Plusieurs anomalies génétiques peuvent causer le Syndrome d'Hyper-IgM. La forme la plus courante est héréditaire, liée à l'X et ne touche que les garçons. La majorité des autres formes sont des maladies récessives autosomiques héréditaires qui touchent les garçons et les filles.

DÉFINITION

Les patients atteints du Syndrome d'Hyper-IgM (HIGM) sont incapables de passer de la production d'anticorps de type IgM à celle d'anticorps de types IgG, IgA ou IgE. Par conséquent, les personnes souffrant de ce déficit immunitaire primaire présentent des niveaux réduits d'IgG et d'IgA sériques, et des niveaux normaux ou élevés d'IgM. Les lymphocytes B peuvent produire des anticorps IgM seuls, mais ils ont besoin de l'aide interactive des lymphocytes T pour passer de la production d'anticorps IgM à celle d'IgG, d'IgA et d'IgE. Le Syndrome d'Hyper-IgM est le résultat de diverses anomalies génétiques qui affectent cette interaction entre les lymphocytes T et les lymphocytes B.

La forme la plus courante du Syndrome d'Hyper-IgM est le résultat d'une anomalie ou d'un déficit d'une protéine trouvée à la surface des lymphocytes T activés. La protéine en question est appelée "ligand CD40" car elle se lie à une protéine sur des lymphocytes B, appelée CD40. Le ligand CD40 est produit par un gène sur le chromosome X. Par conséquent, cette immunodéficiences primaire est héritée en tant que caractère récessif lié à l'X et généralement constatée chez les garçons uniquement. En raison de ce déficit en ligand CD40, les lymphocytes T des patients affectés sont incapables d'ordonner aux lymphocytes B de passer de la production d'immunoglobulines IgM à celle d'IgG, d'IgA et d'IgE. En outre, le ligand CD40 est impliqué pour d'autres



Syndrome d'Hyper-IgM

fonctions des lymphocytes T. Par conséquent, les patients atteints du Syndrome d'Hyper-IgM lié à l'X (XHIM) présentent également une déficience de certaines des fonctions lymphocytaires T protectrices.

D'autres formes du syndrome HIGM sont héritées en tant que caractère récessif autosomique et ont été observées chez les filles et les garçons. Les bases moléculaires de certaines des autres formes d'HIGM ont été découvertes. Ces formes du syndrome sont le résultat d'anomalies génétiques qui affectent les voies de signalisation du CD40. Les anomalies génétiques au niveau du CD40 sont très rares et ont été décrites chez très peu de familles. La maladie résultante est presque identique au XHIM parce que, bien que le ligand CD40 soit présent sur les lymphocytes T, celui trouvé sur les lymphocytes B et autres cellules du système immunitaire ne fonctionne pas normalement ou peu même être absent. Deux autres gènes (AID et UNG) ont été identifiés comme étant nécessaires pour permettre aux lymphocytes B de faire passer leur production d'anticorps d'IgM à celle d'IgG, d'IgA ou d'IgE. Des anomalies de ces deux gènes ont été constatées chez les patients atteints du Syndrome HIGM. Étant donné que la fonction de ces gènes est limitée à la production d'anticorps à partir d'IgM, les autres fonctions lymphocytaires T du ligand CD40 ne sont pas affectées et ces patients sont moins susceptibles d'être atteints d'infections causées par des organismes combattus par les lymphocytes T.

Enfin, une anomalie d'un autre gène lié à l'X nécessaire à l'activation de la molécule signalisatrice FN kB a été identifiée dans une forme de HIGM associée à une maladie de la peau appelée dysplasie ectodermique. Les patients présentent une immunodéficience, peu de cheveux et des dents coniques, entre autres anomalies. La molécule FN kB est activée par le CD40 et est nécessaire à la voie de signalisation entraînant le changement d'anticorps. Elle est également activée par d'autres voies de signalisation qui sont importantes pour lutter contre les infections. Par conséquent, les garçons atteints sont prédisposés à diverses infections graves.

ASPECTS CLINIQUES

La plupart des patients atteints du Syndrome d'Hyper-IgM (HIGM) développent



des symptômes cliniques pendant la première ou la seconde année de vie. Le problème le plus courant est une prédisposition accrue aux infections, y compris aux infections récidivantes des voies respiratoires supérieures et inférieures. Les agents infectieux les plus fréquents sont les bactéries. Divers autres micro-organismes peuvent également causer des infections graves. Par exemple, la pneumonie à *Pneumocystis jerevici* (*carinii*), une infection opportuniste, est relativement courante durant la première année de vie et sa présence peut être le premier indice d'une forme liée à l'X du syndrome HIGM (XHIM) chez l'enfant. Des infections pulmonaires peuvent aussi être causées par des virus tels que le cytomégalovirus et des champignons tels que le cryptocoque. Des troubles gastro-intestinaux, notamment des diarrhées et une malabsorption, ont également été constatés chez certains patients. L'un des principaux organismes causant des symptômes gastro-intestinaux chez les patients atteints de XHIM est *Cryptosporidium*, capable d'entraîner une maladie grave du foie appelée cholangite sclérosante.

Environ la moitié des patients atteints du syndrome XHIM développent une neutropénie (faible numération de globules blancs), transitoire ou persistante. La cause de la neutropénie est inconnue, bien que la plupart des patients répondent au traitement par le facteur de croissance granulocytaire G-CSF. La neutropénie est souvent associée à des ulcères buccaux, des proctites (inflammation et ulcération rectales) et des infections de la peau. Une dilatation des ganglions lymphatiques est plus fréquemment constatée chez les patients atteints du syndrome HIGM récessif autosomique que dans la majorité des autres déficits immunitaires primaires. Ainsi les patients présentent souvent des amygdales enflées, une rate et un foie élargis et des ganglions lymphatiques dilatés. Des troubles immunodéficients peuvent également être constatés chez des patients atteints du syndrome HIGM. Ils peuvent se manifester par une arthrite chronique, une faible numération de plaquettes (thrombocytopenie), une anémie hémolytique, une hypothyroïdie et une affection rénale.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic du Syndrome d'Hyper-IgM lié à l'X (XHIM) devrait être envisagé



Syndrome d'Hyper-IgM

chez tout garçon présentant une hypogammaglobulinémie, caractérisée par une faible numération ou une absence d'IgG et d'IgA et par des niveaux normaux ou élevés d'IgM. L'absence d'expression de ligand CD40 sur les lymphocytes T activés est une constatation caractéristique. Cependant, certains patients atteints d'autres formes d'immunodéficience risquent de présenter une expression de ligand CD40 considérablement réduite bien que leur gène du ligand CD40 soit parfaitement normal. Par conséquent, le diagnostic définitif de syndrome XHIM dépend de l'identification d'une mutation affectant le gène du ligand CD40. Plusieurs laboratoires spécialisés effectuent ce type d'analyse d'ADN.

Les formes récessives autosomiques du syndrome HIGM peuvent être suspectées si un patient présentant les caractères du syndrome est de sexe féminin ou possède un gène du ligand CD40 normal, avec expression normale sur les lymphocytes T activés.

La dysplasie ectodermique avec déficit immunitaire, une autre forme du syndrome HIGM lié à l'X, peut être suspectée chez un patient présentant les caractères de la dysplasie ectodermique (ex. peu de cheveux et dents coniques), accompagnés d'infections récidivantes ainsi que des taux normaux ou élevés d'IgM et des taux faibles d'IgG, d'IgA et d'IgE.

Le diagnostic des différentes formes du syndrome HIGM récessif autosomique ou de la dysplasie ectodermique avec déficit immunitaire peut être confirmé par une analyse de la mutation des gènes dont on sait qu'ils sont à l'origine de ces dysfonctionnements.

HÉRÉDITÉ

L'Hyper-IgM lié à l'X (XHIM) et la dysplasie ectodermique avec déficit immunitaire sont hérités en tant que troubles récessifs liés à l'X. Par conséquent, seuls les garçons sont affectés. Étant donné qu'il s'agit de maladies héréditaires, transmises en tant que caractère récessif lié à l'X, des frères ou des oncles maternels (frères de la mère) peuvent présenter des aspects cliniques similaires. Mais comme pour les autres troubles liés à l'X, il



peut également n'y avoir aucun autre membre de la famille touché.

Puisque les formes récessives autosomiques du syndrome HIGM exigent que le gène sur les deux chromosomes soit affecté, elles sont moins fréquentes que celles liées à l'X.

Si la mutation précise dans le gène affecté est connue dans une famille donnée, il est possible de diagnostiquer la maladie pendant la grossesse ou de tester les membres de la famille pour déterminer s'ils sont porteurs de la mutation.

TRAITEMENT

Les patients atteints du syndrome d'hyper-IgM (HIGM) présentent un déficit grave en IgG. Un traitement régulier par immunoglobulinothérapie toutes les 3 ou 4 semaines est efficace pour réduire le nombre d'infections. Le traitement par immunoglobulines pallie à la fabrication défaillante d'IgG et réduit voire normalise le taux d'IgM sérique. Étant donné que les patients atteints du syndrome XHIM sont également très prédisposés à la pneumonie à *Pneumocystis jervesi* (*carinii*), de nombreux médecins estiment important de commencer un traitement prophylactique (ou préventif) de la pneumonie à *Pneumocystis jervesi* en prescrivant aux enfants touchés une prophylaxie au sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim, Septra) dès que le diagnostic du syndrome XHIM est confirmé. La neutropénie peut parfois s'améliorer pendant le traitement par immunoglobulines. Les patients atteints de neutropénie persistante peuvent également répondre au facteur de croissance granulocytaire (G-CSF). Cependant, le traitement par G-CSF n'est nécessaire que chez certains patients et est généralement déconseillé à long terme. Les garçons atteints du syndrome HIGM, comme les autres patients atteints de déficits immunitaires primaires, ne doivent pas recevoir de vaccins à virus vivants parce que la souche du virus contenu dans le vaccin peut causer la maladie dont elle est censée préserver le patient. Il est également important de réduire la possibilité d'ingérer de l'eau potable contaminée au *Cryptosporidium* car l'exposition à cet organisme peut causer de graves symptômes gastro-intestinaux et des maladies chroniques du foie. La famille



Syndrome d'Hyper-IgM

doit anticiper en contactant les autorités responsables de l'alimentation en eau courante pour déterminer si l'eau est sans danger et testée pour le *Cryptosporidium*.

Les patients atteints du syndrome XHIM présentent des déficiences de la fonction lymphocytaire T en plus de leur déficit en anticorps. Les patients atteints de dysplasie ectodermique avec déficit immunitaire présentent également des anomalies dans d'autres aspects de leur système immunitaire. Le traitement par immunoglobulines peut ne pas les protéger totalement de toutes les infections. Depuis quelques années, les greffes de moelle osseuse ou de cellules souches de sang de cordon ombilical sont préconisées. Plus d'une douzaine de patients atteints de XHIM ont reçu une greffe de moelle osseuse d'un frère ou d'une sœur HLA compatible avec un excellent taux de réussite. Un traitement curatif pour cette maladie est ainsi possible. Des greffes de cellules de sang de cordon ombilical, entièrement ou partiellement compatible, ont permis une reconstitution immunitaire complète. Les greffes à partir de donneurs compatibles sans lien de parenté connaissent presque le même taux de réussite que celles à partir de frères ou de sœurs compatibles. Étant donné que les patients atteints du syndrome XHIM risquent une forte réaction des lymphocytes T aux greffes d'organes, y compris de moelle osseuse, des médicaments immunosuppresseurs ou de faibles doses d'irradiation sont généralement nécessaires.

ATTENTES

Bien que les patients atteints du Syndrome d'Hyper-IgM puissent présenter des déficits au niveau de la production d'anticorps IgG et IgA et de certains aspects de leur fonction lymphocytaire T (XHIM), il existe plusieurs thérapies efficaces qui permettent à ces enfants de se développer et de devenir des adultes heureux et épanouis.