

Syndrome de Wiskott Aldrich

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est un déficit immunitaire primitif combiné (= impliquant les lymphocytes T et B, et expliquant les infections bactériennes, virales et mycosiques récidivantes) qui s'accompagne d'une baisse du taux de plaquettes sanguines (cellules impliquées dans la coagulation) ainsi que d'un eczéma qui peut être plus ou moins sévère selon les patients et selon le temps. Il s'agit d'une pathologie génétique qui se transmet par l'X, c'est-à-dire qu'il se transmet de mère en fils.

Capsule qui présente et résume les caractéristiques diagnostiques et thérapeutiques de la pathologie

1. Triade : hématomes car plaquettes en nombre insuffisant et de petites tailles, infections récidivantes car déficit immunitaire combiné, eczéma plus ou moins floride.
2. Complications possibles vers une thrombopénie sévère réfractaire, vers une ou plusieurs complications auto-immunes, vers une complication lymphoproliférative ou tumorale.
3. Confirmation diagnostique par marquage de la protéine WASP dans les cellules sanguines et par diagnostic génétique.
4. Il existe une forme dite atténuée où seule la thrombopénie relativement modérée est au premier plan : la thrombopénie liée à l'X.
5. La démarche thérapeutique dépend de la sévérité du tableau clinique : tous ont besoin d'une substitution par immunoglobulines au long cours associée à des antibiotiques préventifs quotidiens.
6. Le seul traitement curateur à ce jour est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse avec un donneur intrafamilial, ou un donneur de fœtus ou un cordon).
7. La thérapie génique est une possibilité pour les patients sans donneur suffisamment compatible mais reste à l'heure actuelle circonscrite à des protocoles de recherche clinique.

DÉFINITION

En 1937, le Dr Wiskott a décrit le cas de trois frères qui présentaient l'association d'une thrombocytopenie (réduction du taux de plaquettes), d'une diarrhée hémorragique, d'un eczéma et d'otites récidivantes.

Dix-sept ans plus tard, en 1954, le Dr Aldrich a démontré que ce syndrome était héréditaire et se transmettait sous forme d'un caractère récessif lié à l'X. Dans les années soixante, on a identifié les caractéristiques de l'immunodéficience sous-jacente et le syndrome de Wiskott-Aldrich a rejoint la liste des déficits immunitaires primitifs.

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est provoqué par des mutations (ou erreurs) dans le gène qui code une protéine qu'on a appelée WASP (protéine du syndrome de Wiskott-Aldrich). Le gène de la WASP est situé sur le bras court du chromosome X. La plupart des mutations sont

« uniques ». Cela signifie que presque chaque famille affectée a sa propre mutation caractéristique du gène WASP.

Si la mutation est sévère et interfère presque complètement avec la capacité du gène à produire la WASP, le patient présente la forme classique la plus sévère du syndrome de Wiskott Aldrich. Si le gène permet une certaine production de WASP mutante, la maladie peut prendre une forme moins grave (la thrombopénie liée à l'X).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le tableau clinique du syndrome de Wiskott-Aldrich diffère d'un patient à l'autre. Les premiers signes cliniques du syndrome de Wiskott-Aldrich peuvent se manifester tôt après la naissance ou se développer au cours de la vie.

Tendance aux saignements

Tous les patients atteints du syndrome de Wiskott-Aldrich ont un faible taux de plaquettes. En outre, les plaquettes sont anormalement petites. Le mécanisme précis de la thrombocytopénie n'est pas très bien connu. Il pourrait s'agir d'un défaut dans la production de plaquettes par la moelle osseuse associé à une augmentation de l'élimination des plaquettes par la rate ou encore à la présence inconstante d'auto-anticorps dirigés contre les plaquettes.

Une hémorragie après la circoncision peut être un premier indice de la présence de la maladie.

Les hémorragies sous-cutanées peuvent prendre l'apparence de pétéchies (petites taches rouges de la taille d'une tête d'épingle) ou être plus grandes et ressembler à des contusions. Les garçons affectés peuvent également présenter des selles sanguinolentes (particulièrement pendant l'enfance), des saignements des gencives, des saignements de nez prolongés ainsi que des saignements dans les articulations. L'hémorragie cérébrale est une complication dangereuse ; lors des premiers pas, il est parfois utile de faire porter un casque à l'enfant pour éviter les chocs à la tête en attendant que le traitement ait permis une augmentation des plaquettes.

Infections

Les infections sont fréquentes dans la forme classique du syndrome de Wiskott-Aldrich du fait du grave déficit des lymphocytes T et B. Ces infections peuvent être des infections respiratoires supérieures ou profondes, comme des otites moyennes, des sinusites et des pneumonies. Les infections plus graves comme les septicémies (infection du sang), les méningites et les infections virales graves sont moins fréquentes. Certains patients avec forme classique du syndrome de Wiskott-Aldrich souffrent d'infections récurrentes à Herpès simplex (bouton de fièvre) ou de pneumonies à germe opportuniste tel *Pneumocystis jiroveci*.

Eczéma

L'eczéma est très fréquent chez les patients atteints de la forme classique du syndrome de Wiskott-Aldrich. Chez les bébés, l'eczéma peut ressembler à la « croûte de lait », à un sévère érythème fessier ou être généralisé. Chez les garçons plus âgés, l'eczéma est généralement limité aux plis de peau situés à l'avant du coude, autour du poignet et derrière les genoux.

Comme cet eczéma est très prurigineux (démangeaisons), les garçons affectés se grattent souvent jusqu'au sang, même pendant leur sommeil. Chez certains patients, l'eczéma peut être absent ou bénin. Parfois, il se surinfecte et doit être traité par antibiotiques en pommade ou par la bouche.

Manifestations auto-immunes

On observe dans un pourcentage de cas non négligeable et ce, à tout âge de la vie, y compris chez les garçons nourrissons ou chez les garçons plus âgés ou même encore chez les adultes, une incidence élevée de symptômes de type auto-immuns. Les affections auto-immunes sont des pathologies résultant d'un dérèglement du système immunitaire qui réagit contre des tissus de l'organisme du patient. La manifestation auto-immune la plus fréquente observée chez les patients atteints d'un syndrome de Wiskott-Aldrich est une forme d'anémie provoquée par des anticorps s'attaquant aux globules rouges. Certains patients ont des troubles plus généralisés avec fièvre en l'absence d'infection, gonflements articulaires, inflammation rénale et des symptômes gastro-intestinaux comme de la diarrhée. Occasionnellement, peut se développer une inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite) de la peau, du cœur, du cerveau ou d'autres organes internes, avec de nombreux symptômes associés. Ces épisodes auto-immuns peuvent ne durer que quelques jours ou survenir par vagues répétées pendant plusieurs années.

Syndrome lymphoprolifératif et tumeurs malignes

Le premier est une augmentation de taille et de volume des organes lymphoïdes (ganglions, foie, rate, végétations nasale, amygdales). En général bénin, il peut être provoqué par la rencontre avec certains virus tels que l'EBV.

Des tumeurs malignes peuvent survenir chez les jeunes enfants atteints d'un syndrome de Wiskott-Aldrich, mais elles sont plus fréquentes chez les adolescents et les jeunes adultes. La plupart de ces tumeurs malignes impliquent les lymphocytes, comme le lymphome essentiellement et plus rarement une leucémie ou une tumeur solide.

DIAGNOSTIC

Les signes cliniques étant très variables, il faut suspecter un syndrome de Wiskott-Aldrich chez tout garçon présentant des saignements ou des hématomes anormaux, une thrombocytopénie congénitale ou précoce et de petites plaquettes.

Le test le plus simple et le plus utile pour le diagnostic du syndrome de Wiskott-Aldrich est la numération plaquettaire et la détermination de la taille des plaquettes.

Il existe très fréquemment des anomalies des immunoglobulines (anticorps) et des cellules lymphocytaires, variables d'un patient à l'autre.

On confirme le diagnostic en démontrant une diminution ou une absence de la protéine WASP dans les cellules sanguines, et la présence d'une mutation dans le gène WASP. Ces tests ne sont pratiqués que par quelques laboratoires spécialisés et nécessitent du sang.

TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est une affection héréditaire, de transmission récessive liée à l'X.

Cette maladie affecte donc exclusivement les garçons et la fréquence de garçons atteints est donc de 50 %. Les filles peuvent être soit non porteuses de la mutation soit porteuses d'une copie malade du gène (elles sont donc vectrices et peuvent transmettre à leur tour à leurs garçons dans 50 % des cas)

Le lecteur se reportera à des articles relatifs à la transmission héréditaire pour des informations plus détaillées sur le mode de transmission entre générations d'une affection provoquée par un gène récessif lié à l'X. Comme cette maladie est héréditaire et liée à un gène récessif lié à l'X, des frères ou des oncles maternels peuvent être affectés. Les antécédents familiaux peuvent cependant être totalement négatifs à cause de la petite taille de la famille ou parce que la maladie est liée à une nouvelle mutation. Si la mutation précise du gène WASP est connue dans une famille déterminée, il est possible d'effectuer une consultation de conseil génétique, un diagnostic prénatal ou même préimplantatoire.

TRAITEMENT

1. La démarche thérapeutique dépend de la sévérité du tableau clinique : tous ont besoin d'une substitution par immunoglobulines au long cours associée à des antibiotiques préventifs quotidiens.

2. Traitement des complications (anémie par carence en fer, complications auto-immunes avec des médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, lymphoprolifératives et/ou tumorales, eczéma surinfecté ou symptomatique, vaccinations adaptées, ...)

3. Transfusions de sang ou de plaquettes uniquement si nécessaire. Utilisation de nouveaux agents thérapeutiques tels que le romiplostim (Nplate) ou eltrombopag (Revolade)

4. Parfois une ablation de la rate peut être réalisée mais seulement en l'absence d'alternative thérapeutique. En effet, cela augmente le risque d'infections bactériennes graves.

5. Le seul traitement curateur à ce jour est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse avec un donneur intrafamilial, ou un donneur de ficher ou un cordon).

6. La thérapie génique est une possibilité pour les patients sans donneur suffisamment compatible mais reste à l'heure actuelle circonscrite à des protocoles de recherche clinique

7. Soutien personnel et familial

8. Prise en charge ALD 100 %

9. Prise en charge diagnostique, thérapeutique et suivi dans un centre hospitalier compétent en immunologie-hématologie (réseau du centre de référence CEREDIH, voir site internet : www.ceredih.fr)

Le seul traitement définitif du syndrome de Wiskott-Aldrich est une greffe de cellules souches de moelle osseuse ou de sang de cordon.

Comme les patients atteints d'un syndrome de Wiskott-Aldrich gardent une faible activité des lymphocytes T malgré le déficit immunitaire, il faut administrer des médicaments immunosuppresseurs et/ou procéder à une irradiation du corps entier avant la greffe.

Si un garçon affecté a des frères ou sœurs des mêmes parents, on peut effectuer un typage tissulaire de la fratrie pour déterminer si un frère ou une sœur possède un type HLA identique (bonne compatibilité tissulaire) et pourrait servir de donneur pour la greffe de moelle osseuse. Les résultats des greffes de moelle osseuse avec un donneur de type HLA identique sont bons dans le traitement du syndrome de Wiskott-Aldrich avec des enfants guéris de leur pathologie et qui mènent une vie normale. Cette procédure est donc le traitement idéal pour les garçons qui présentent des signes cliniques significatifs du syndrome de Wiskott-Aldrich.

Si les signes cliniques sont plus modérés, par exemple une thrombocytopénie modérée sans autre symptômes de la série WAS, la décision de greffer le patient avec des cellules souches d'un frère ou d'une sœur compatible est plus délicate et doit être discutée avec un immunologue expérimenté. Les greffes avec donneur compatible non apparenté donnent des résultats presque aussi bons qu'avec un donneur compatible de la fratrie si elles sont effectuées chez des enfants encore jeunes (moins de 5 ans). Le taux de succès des greffes avec donneur compatible non apparenté (donneur de fœtus ou sang de cordon) diminue avec l'âge et la décision de procéder à une greffe chez des adolescents ou des adultes avec syndrome de Wiskott-Aldrich peut être délicate.

PRONOSTIC MÉDICAL

Il y a trente ans, la forme classique du syndrome de Wiskott-Aldrich était un des déficits immunitaires primitifs les plus graves, avec une espérance de vie de seulement 2 à 3 ans. Bien que cette maladie reste grave, avec des complications potentiellement mortelles, de nombreux garçons atteignent la puberté, entrent dans la vie adulte, mènent une vie active et fondent une famille.

Les patients traités par greffe de moelle osseuse les plus âgés ont maintenant plus de vingt ans ou trente ans ; ils sont apparemment guéris et n'ont pas développé de tumeurs malignes ou de maladies auto-immunes.

Auteur Dr. Nizar Mahlaoui

(Unité d'immuno-Hématologie & Rhumatologie pédiatriques - Necker)