

Agammaglobulinémie liée à l'X

Le défaut de base dans l'agammaglobulinémie liée à l'X est une absence de maturation des précurseurs des lymphocytes B (appelés B immatures) en lymphocytes B matures puis, finalement, en plasmocytes. Comme ces patients sont dépourvus des cellules responsables de la production des immunoglobulines, ils présentent un défaut profond de production des immunoglobulines.

1. L'agammaglobulinémie liée à l'X (Maladie de Bruton) associe une absence de production d'anticorps (immunoglobulines) causée par une absence de cellules productrices d'immunoglobulines (lymphocytes B) chez les garçons (liée à l'X).
2. Mode de révélation le plus fréquent : infections aiguës et/ou chroniques des voies aériennes supérieures et inférieures, et/ou du tube digestif.
3. D'autres complications infectieuses sont possibles (arthrite, septicémie, méningo-encéphalite virale,), rarement des complications auto-immunes,
4. Risque de développement de lésions chroniques des voies aériennes (dilatation des bronches, sinusite chronique, ...) notamment liées aux infections aiguës insuffisamment traitées et/ou au portage chronique de bactéries dans les voies aériennes (*Haemophilus influenzae*)
5. Diagnostic basé sur le dosage sanguin des immunoglobulines et la numération des lymphocytes B dans le sang
6. Confirmation diagnostique par marquage de la protéine BTK dans les cellules sanguines et par diagnostic génétique du gène BTK (prise de sang).
7. Sur le plan thérapeutique : tous ont besoin d'une substitution par immunoglobulines à vie, associée à des antibiotiques préventifs quotidiens et/ou de la kinésithérapie respiratoire pour certains. Suivi dans un centre de compétence immunohématologie du réseau CEREDIH (voir site internet www.ceredih.fr). Surveillance clinique et biologique (dosage des IgG résiduelles au moins 2 fois/an, bactériologie et virologie des crachats et des selles) et radiologique à intervalle régulier pour dépister les lésions chroniques infra-cliniques
8. Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif à ce jour.

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)

DÉFINITION

L'agammaglobulinémie liée à l'X fut décrite la première fois en 1952 par le Dr Ogden Bruton. Cette maladie, aussi appelée agammaglobulinémie de Bruton ou agammaglobulinémie congénitale fut une des premières immunodéficiences identifiées. L'agammaglobulinémie liée à l'X est un déficit immunitaire héréditaire caractérisé par une incapacité du patient à produire des anticorps, les protéines qui constituent la fraction gammaglobuline ou immunoglobuline du plasma sanguin.

Les anticorps sont une composante essentielle du système de défense de l'organisme contre certains micro-organismes (comme les bactéries et les virus). Les anticorps jouent un rôle important dans la prévention et la guérison des infections. Ils empêchent également les récurrences de certaines infections.

Les patients atteints d'agammaglobulinémie liée à l'X présentent des mutations dans un gène nécessaire au développement normal de ces lymphocytes B. Ce gène, identifié en 1993, est appelé BTK (pour Bruton Tyrosine Kinase). Comme l'indique le nom de la maladie, le gène BTK est situé sur le chromosome X.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les patients atteints d'une agammaglobulinémie liée à l'X sont très sensibles aux infections puisqu'ils manquent d'anticorps. Les infections atteignent donc fréquemment les muqueuses, -par exemple de l'oreille moyenne, des sinus ou des poumons- et parfois elles atteignent aussi le sang circulant ou des organes (pneumonie, méningites, ...).

Par conséquent, les patients souffrent d'infections pouvant atteindre les sinus (sinusite aiguë ou chronique), les yeux (conjonctivite aiguë), les oreilles (otite), le nez (rhinite purulente), les voies respiratoires (bronchite) ou le poumon lui-même (pneumonie). Ils peuvent également manifester des infections récurrentes du tractus gastro-intestinal, entraînant de la diarrhée (gastro-entérite) et parfois une colite inflammatoire (proche de la maladie de Crohn). Chez les patients dépourvus d'anticorps, toutes ces infections peuvent également pénétrer la muqueuse, envahir le sang et s'étendre à d'autres parties profondes comme les os, les articulations ou le cerveau. Les infections sont généralement provoquées par des micro-organismes qui sont facilement détruits ou inactivés par les anticorps chez les personnes possédant un système immunitaire normal.

Les bactéries les plus fréquemment responsables des infections chez ces patients sont le pneumocoque, le streptocoque, le staphylocoque et Haemophilus influenzae. Ces patients peuvent également souffrir d'infections sérieuses provoquées par certains types spécifiques de virus (méningo-encéphalite chronique à entérovirus par exemple).

DIAGNOSTIC

En cas de suspicion d'agammaglobulinémie liée à l'X, on peut établir un diagnostic au moyen de différents tests.

Dans cette maladie, les taux de toutes les immunoglobulines (IgG, IgM et IgA) sont nettement diminués ou nuls dans le sang (NB : les taux normaux varient selon l'âge de l'enfant). Comme les bébés normaux n'ont que de faibles taux d'immunoglobulines au cours des premiers mois de la vie, il peut être difficile, avant l'âge de six mois, de distinguer un bébé avec agammaglobulinémie liée à l'X d'un nouveau-né normal.

Dans certains cas, on peut effectuer des tests pour évaluer les réponses du bébé en termes de production d'anticorps. On peut, par exemple, analyser le sang du patient pour voir s'il a répondu aux vaccins classiques (comme les vaccins contre la diphtérie et/ou le tétanos) en produisant des anticorps spécifiques. On peut également vacciner l'enfant avec ces vaccins inactivés (tétanos, polio, pneumocoque, ...) puis procéder aux analyses.

Le résultat de laboratoire le plus caractéristique de l'agammaglobulinémie liée à l'X est l'absence de lymphocytes B dans le sang. De nombreux laboratoires sont capables de déterminer si le sang du patient contient des lymphocytes B. Ce test est le plus fiable puisqu'il

est relativement peu influencé par l'âge, des vaccinations antérieures ou par les immunoglobulines que le nouveau-né a reçu de sa mère via le placenta.

Enfin, il est désormais possible d'analyser le gène BTK pour voir s'il contient des erreurs ou mutations.

TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

En cas de suspicion d'agammaglobulinémie liée à l'X, on peut établir un diagnostic au moyen de différents tests.

Dans cette maladie, les taux de toutes les immunoglobulines (IgG, IgM et IgA) sont nettement diminués ou nuls dans le sang (NB : les taux normaux varient selon l'âge de l'enfant). Comme les bébés normaux n'ont que de faibles taux d'immunoglobulines au cours des premiers mois de la vie, il peut être difficile, avant l'âge de six mois, de distinguer un bébé avec agammaglobulinémie liée à l'X d'un nouveau-né normal.

Dans certains cas, on peut effectuer des tests pour évaluer les réponses du bébé en termes de production d'anticorps. On peut, par exemple, analyser le sang du patient pour voir s'il a répondu aux vaccins classiques (comme les vaccins contre la diphtérie et/ou le tétanos) en produisant des anticorps spécifiques. On peut également vacciner l'enfant avec ces vaccins inactivés (tétanos, polio, pneumocoque, ...) puis procéder aux analyses.

Le résultat de laboratoire le plus caractéristique de l'agammaglobulinémie liée à l'X est l'absence de lymphocytes B dans le sang. De nombreux laboratoires sont capables de déterminer si le sang du patient contient des lymphocytes B. Ce test est le plus fiable puisqu'il est relativement peu influencé par l'âge, des vaccinations antérieures ou par les immunoglobulines que le nouveau-né a reçu de sa mère via le placenta.

Enfin, il est désormais possible d'analyser le gène BTK pour voir s'il contient des erreurs ou mutations.

TRAITEMENT

On ne dispose actuellement d'aucun moyen de guérir les patients atteints d'agammaglobulinémie liée à l'X. Il est pour l'instant impossible de réparer ou de remplacer le gène défectueux, ou d'induire la maturation des précurseurs des lymphocytes B en lymphocytes B et en plasmocytes.

On traite donc les patients présentant une agammaglobulinémie liée à l'X en leur administrant les anticorps dont ils sont dépourvus. Les anticorps sont fournis sous la forme de gammaglobulines (ou immunoglobulines) qui peuvent être administrées directement dans le sang circulant par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée.

Les préparations d'immunoglobulines contiennent les anticorps que le patient est incapable de produire lui-même. Les anticorps présents dans ces préparations sont utiles contre de nombreux micro-organismes. Les immunoglobulines sont particulièrement efficaces pour la prévention de la dissémination des infections dans le sang circulant et les tissus ou organes profonds de l'organisme. Malgré l'administration d'immunoglobulines, certains patients continuent à souffrir d'infections récurrentes ou chroniques des muqueuses (sinusite par exemple). Chez ces patients, il peut s'avérer nécessaire de prélever des échantillons de sécrétions infectées (expectorations, selles), ou encore de tissu infecté. Ces échantillons sont mis en culture en laboratoire afin d'identifier précisément les micro-organismes responsables de l'infection. Les résultats des cultures permettent de mettre en œuvre un traitement

spécifique pouvant comporter des antibiotiques. C'est pourquoi certains enfants ou adultes doivent recevoir des traitements préventifs par antibiotiques au long cours.

Quand des lésions chroniques telles que la dilatation des bronches apparaît, il est nécessaire de pratiquer de la kinésithérapie régulière.

Evidemment, le tabac est proscrit et une activité physique régulière est recommandé.

Les vaccinations sont inutiles (se reporter aux recommandations du CEREDIH).

Les patients présentant une agammaglobulinémie liée à l'X ne doivent recevoir aucun vaccin viral vivant. Bien que les accidents soient rares, il existe un risque que des vaccins vivants provoquent la maladie qu'il est censé prévenir chez ces patients (ex : poliomyélite vaccinale si ingestion du vaccin antipolio vivant, qui n'est plus donné en France depuis de nombreuses années).

PRONOSTIC MÉDICAL

La plupart des patients atteints d'agammaglobulinémie liée à l'X et qui reçoivent régulièrement des immunoglobulines mènent une vie relativement normale. Ils n'ont pas besoin de rester isolés ou de limiter leurs activités. De temps en temps, certaines infections peuvent nécessiter une attention particulière mais les enfants présentant peuvent suivre l'école normalement et pratiquer des activités extrascolaires. Devenus adultes, ils peuvent mener une carrière professionnelle normale et fonder une famille.

Auteur Dr. Nizar Mahlaoui

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