

## Syndrome d'hyper-IgM lié à l'X

1. Le syndrome Hyper IgM lié à l'X associe une absence de production d'anticorps (immunoglobulines G, IgA et IgE) avec un taux normal ou élevé d'IgM (d'où le nom), causée par une absence de d'une protéine appelée CD40 ligand, et présente uniquement 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, parasitaires avec atteinte hépatobiliaire qui est très difficile à traiter), également des complications auto-immunes (neutropénie, anémie, ...)
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 de dosage sanguin des immunoglobulines et la numération des lymphocytes B dans le sang
6. Confirmation diagnostique par marquage de la protéine CD40 ligand sur une prise de sang et par diagnostic génétique du gène CD40L (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.
8. Suivi dans un centre de compétence immunohématologie du réseau CEREDIH (voir site internet [www.ceredih.fr](http://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 infracliniques
9. La greffe de moelle osseuse est le seul traitement curateur à ce jour et doit être proposé aux patients ayant des complications débutantes (respiratoires, digestives, auto-immunes significatives, ...).

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](http://www.ceredih.fr))

### DÉFINITION

Les patients porteurs d'un syndrome d'hyper-IgM lié à l'X présentent un déficit en une protéine, le ligand CD40, normalement présente à la surface des lymphocytes T. Du fait du déficit de cette protéine, les lymphocytes T sont incapables d'ordonner aux lymphocytes B de passer de la production d'IgM à celle d'IgG et d'IgA. En conséquence, ces patients ont des taux faibles d'IgG et d'IgA mais des taux normaux ou élevés d'IgM. En outre, comme le ligand CD40 est important pour d'autres fonctions des lymphocytes T, les patients présentent également des déficits en certaines fonctions protectrices des lymphocytes T. Il s'agit d'un déficit immunitaire de la famille des DIC (déficits immunitaires combinés).

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

La plupart des patients atteints d'un syndrome hyper-IgM lié à l'X développent des symptômes cliniques dans les deux premières années. Le problème le plus fréquent est une augmentation de la susceptibilité aux infections sévères.

Les infections les plus fréquentes sont des infections récurrentes du tractus respiratoire supérieur et inférieur. Le plus souvent, il s'agit d'infections bactériennes. D'autres micro-organismes peuvent également provoquer de graves infections.

Par exemple, la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* est relativement fréquente pendant les premiers mois de vie. Le diagnostic de cette infection peut être le premier indice de la présence d'un syndrome hyper-IgM lié à l'X chez un enfant. Des infections pulmonaires peuvent également être provoquées par des virus comme le cytomégalovirus et des champignons comme le *Cryptococcus* ou des parasites tels que micro- ou cryptosporidiose.

Certains patients manifestent également des troubles gastro-intestinaux, le plus souvent des diarrhées ou de la malabsorption. Un des principaux micro-organismes responsables de symptômes gastro-intestinaux est le *Cryptosporidium* qui peut provoquer une cholangite sclérosante, maladie grave des voies biliaires du foie. Environ la moitié des patients atteints d'un syndrome d'hyper-IgM lié à l'X développent une neutropénie (numération insuffisante des globules blancs), passagère ou persistante dont la cause est inconnue. La plupart des patients répondent cependant à un traitement par le facteur stimulant la formation des granulocytes, le G-CSF. La neutropénie est souvent associée à des ulcères de la bouche, à une proctite (inflammation du rectum) et à des infections de la peau.

Les patients atteints d'un syndrome hyper-IgM lié à l'X peuvent également manifester des maladies auto-immunes, notamment de l'arthrite chronique, une thrombocytopénie (taux de plaquettes insuffisant), une anémie hémolytique, une hypothyroïdie ou une néphropathie.

## DIAGNOSTIC

Il faut envisager ce diagnostic chez tout garçon qui présente une agamma- ou une hypogammaglobulinémie profonde caractérisée par des taux d'IgG et d'IgA faibles ou nuls, associés à des taux normaux ou élevés d'IgM. L'absence d'expression du ligand CD40 sur les lymphocytes T activés est caractéristique de la maladie. Le diagnostic final du syndrome hyper-IgM lié à l'X repose sur l'identification de la mutation dans le gène codant pour le ligand de CD40.

## TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

(voir sections précédentes. Ex : agammaglobulinémie liée à l'X)

## TRAITEMENT

Comme les patients atteints d'un syndrome hyper-IgM lié à l'X sont gravement déficients en IgG, ils ont besoin de perfusions régulières d'immunoglobulines (toutes les 3 à 4 semaines). Ce traitement réduit efficacement le nombre d'infections.

Comme les patients atteints d'un syndrome d'hyper-IgM lié à l'X sont particulièrement sensibles aux pneumonies à *Pneumocystis jiroveci*, il est indispensable d'instituer un traitement préventif à vie avec du triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim) dès que le diagnostic de syndrome hyper-IgM lié à l'X est établi.

Parfois, la neutropénie s'améliore grâce au traitement par les immunoglobulines intraveineuses. Les patients avec neutropénie persistante peuvent également répondre au traitement avec le facteur stimulant la formation des granulocytes (G-CSF). Il n'est pas recommandé d'utiliser ce traitement pour de longues durées.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique doit être assurée par un médecin du réseau CEREDIH.

Comme les autres patients présentant un déficit immunitaire primitif, les garçons atteints d'un syndrome d'hyper-IgM lié à l'X ne doivent pas recevoir de vaccins vivants atténués à cause du risque d'infection par le vaccin lui-même.

Il est également important de réduire les risques de consommation d'eau de boisson contaminée par le *Cryptosporidium* puisque ce micro-organisme peut provoquer de graves infections gastro-intestinales et une maladie hépatique chronique. La famille doit être proactive et contacter les autorités responsables de la distribution locale d'eau pour savoir si l'eau est sûre et testée pour l'absence de *Cryptosporidium*. Sinon, il faut ne boire uniquement que de l'eau en bouteille.

Le traitement par des immunoglobulines à vie ne permet cependant pas une protection complète contre toutes les infections des patients présentant un syndrome hyper-IgM lié à l'X puisqu'en plus de l'hypogammaglobulinémie, la fonction de leurs lymphocytes T est déficiente (notamment infections virales).

Chez les patients qui ont une forme sévère, une transplantation de cellules souches hématopoïétiques doit être discutée (voir sections *ad hoc*). C'est le seul traitement curatif à l'heure actuelle.

Pour plus d'informations, vous pouvez vous reporter aux recommandations présentes sur le site internet du CEREDIH ([www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr))

## PRONOSTIC MÉDICAL

Malgré un déficit en IgG et en IgM, ainsi qu'une certaine déficience fonctionnelle des lymphocytes T, les enfants atteints d'un syndrome d'hyper-IgM lié à l'X peuvent bénéficier de divers traitements efficaces qui leur permettent de se développer avec bonheur et de parvenir à l'âge adulte.

---

Auteur Dr. Nizar Mahlaoui

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