

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



Année 1990

Thèse n° 38

# SYNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

## A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

**THESE**

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine  
présentée et soutenue publiquement le 22 mai 1990

*par*

**Johanna VESTERGAARD épouse GUILHEM-DUCLEON**

née le 19 novembre 1952 à Rotterdam (PAYS-BAS)

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

M. le Professeur BOULESTEIX ..... Président  
M. le Professeur DE LUMLEY-WOODYEAR ..... Juge  
M. le Professeur BOQUIER..... Juge  
M. le Professeur MALINVAUD..... Juge

## FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD  
 - ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA  
 Monsieur le Professeur COLOMBEAU

## PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de Chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires

LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie- Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

## A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BOULESTEIX

*Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous exprimons notre reconnaissance.*

*Nous avons été marquée au cours de nos stages dans votre service par vos qualités humaines et par votre pédagogie vis à vis des malades et leur famille.*

A NOTRE JURY

Monsieur le Professeur DE LUMLEY-WOODYEAR

*Votre aide et votre gentillesse nous ont été précieuses tout  
au long de ce travail.*

*Soyez remercié de vos conseils et de votre amabilité.*

## A NOTRE JURY

Monsieur le Professeur BOUQUIER

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Nous avons été très sensible à la qualité de votre enseignement.*

*Votre pédagogie nous a profondément marquée.*

A NOTRE JURY

**Monsieur le Professeur MALINVAUD**

*Nous vous remercions d'avoir bien voulu siéger dans le jury.  
Trouvez ici l'expression de notre reconnaissance.*

A Maja, ma soeur aînée,  
A Lex, mon beau-frère.

*Votre affection et vos encouragements tout au long de mes études ont été pour moi d'un grand secours.*

A Helga, mon amie.

A Stéphan, mon époux.

A nos enfants : Théo, Tiana, Emmy et Tom.

## PLAN

. INTRODUCTION.....	9
. HISTORIQUE.....	12
. NOS OBSERVATIONS.....	18
. COMMENTAIRE / DISCUSSION .....	31
. CLINIQUE.....	34
. COMPLICATIONS ET DEGENERESCENCE MALIGNNE .....	41
. BIOLOGIE .....	44
- Hématologie.....	45
- Immunologie.....	47
. PHYSIOPATHOLOGIE.....	55
- Plaquettes.....	56
- Déficit immunitaire .....	62
. TRAITEMENT.....	70
. PRONOSTIC.....	82
. DEPISTAGE.....	84
. CONCLUSION .....	89
. BIBLIOGRAPHIE.....	90

---

---

INTRODUCTION

---

---

Le syndrome **Wiskott-Aldrich** (WAS) est une maladie héréditaire rare qui est composée de trois symptômes essentiels :

- eczéma
- thrombocytopénie avec hémorragies
- infections à répétition.

Cette maladie qui ne touche que les **garçons**, peut présenter des tableaux très polymorphes, car la fréquence et l'expression des symptômes sont très variables d'un patient à l'autre, que ce soit sur le plan clinique ou biologique. Ainsi il n'est pas toujours aisé de poser un diagnostic précoce d'autant plus que l'on ne trouve pas toujours la notion familiale de ce syndrome, qui pourtant est héréditaire, transmis sur le mode **récessif lié au sexe**.

Le syndrome a été décrit d'une manière indépendante, d'abord par l'Allemand A. WISKOTT, en 1937 et ensuite par l'équipe américaine ALDRICH R.A. (1), STEINBERG A.C. et CAMPBELL D.C. en 1954.

Les premiers symptômes apparaissent d'une manière précoce et c'est généralement le pédiatre qui met en route la première démarche en vue d'un diagnostic.

Cependant, comme la séméiologie est très diverse, sont impliqués également des domaines très différents : hématologie, dermatologie, immunologie, etc...

Il s'agit donc d'une maladie héréditaire rare. En 1969 on a rapporté dans la littérature mondiale environ 40 cas (ROOT et coll. (50)).

En 1980 on trouve la description de 300 cas environ aux Etats-Unis et au Canada, tous les patients étaient nés entre 1892 et 1979 (PERRY et coll. (45)).

L'histoire de ces cas a démontré que cette affection frappe des ethnies et races différentes et qu'il n'existe pas de géographie particulière.

Dans le service de Pédiatrie du C.H.U. de Limoges nous avons pu suivre deux garçons atteints de cette maladie.

Un des deux est décédé après une allo-greffe médullaire semi-compatible, l'autre garçon est encore en vie aujourd'hui.

Nous allons décrire ces deux cas et les comparer en ce qui concerne leur clinique, leur évolution et leur thérapie.

Devant la complexité du mécanisme intime de la maladie, mécanisme qui n'a pas encore été élucidé entièrement et qui laisse encore beaucoup de questions ouvertes, il nous a paru intéressant de discuter les possibilités actuelles en ce qui concerne la thérapeutique, le pronostic et le dépistage de ce syndrome.

Dans notre exposé nous nous servons de l'abréviation W.A.S. pour syndrome de Wiskott-Aldrich.

---

---

HISTORIQUE

---

---

Le W.A.S. a été décrit pour la première fois par un médecin allemand de Munich A. WISKOTT qui a réalisé ses observations au sein d'une famille où les trois garçons étaient atteints et où les quatre filles étaient indemnes.

Le docteur WISKOTT évoque comme diagnostic la maladie de WERLHOF familiale congénitale. (La maladie de WERLHOF décrite en 1735 comprend un syndrome caractérisé par une éruption purpurique, s'accompagnant d'hémorragies multiples apparaissant sans cause connue, sans fièvre ni altération de l'état général marquée et se terminant par la guérison au bout de 8 à 10 jours).

Pour lui, il s'agissait donc d'une forme congénitale, familiale et grave.

Les enfants dont il a pu suivre l'évolution sont morts à l'âge de 18 mois, 4 mois et 8 mois.

Il avait observé chez ces frères une tendance hémorragique surtout au niveau intestinal. Chez deux de ces enfants il y a eu dès la naissance l'existence de selles striées de sang. Chez le troisième enfant ce phénomène n'a commencé qu'au troisième mois de la vie.

Malgré un régime strict et une surveillance médicale continue, des épisodes de diarrhée glairo-sanglante se sont succédés et étaient la cause du décès de deux frères respectivement à 4 mois et 8 mois. Le troisième garçon a vécu jusqu'à l'âge de 18 mois lorsque une hémorragie intestinale massive a entraîné sa mort.

Ces enfants n'avaient pas d'autres signes importants de saignement par ailleurs, à part quelques pétéchies au cours de poussées d'eczéma ; celles-ci avaient une tendance hémorragique.

Une deuxième particularité observée par le docteur WISKOTT était l'anergie remarquable et l'absence de défense contre toute infection chez ces enfants qui avaient bénéficié d'un allaitement maternel et de soins d'hygiène correcte.

Ces enfants ont présenté des septicémies sans cause évidente, des pyodermites torpides, des otites à répétition et des pharyngites qui prenaient une ampleur septique considérable. Fréquemment des poussées d'hyperthermie sans explication ont été observées.

La troisième particularité observée chez ces enfants était la tendance à l'eczéma.

Chez deux de ces enfants le docteur WISKOTT observe une splénomégalie et des adénopathies diffuses.

Sur le plan biologique il note :

- une thrombopénie chez deux enfants,
- un taux de plaquettes normale chez le troisième,
- une lymphopénie,
- une anémie hypochrome,
- un taux d'éosinophiles élevé.

L'existence d'un taux de plaquettes normal observé chez un de ces enfants malgré un syndrome hémorragique a permis au docteur WISKOTT de conclure à une anomalie fonctionnelle des plaquettes.

Cette hypothèse était renforcée par l'observation d'une pauvreté en granules intra-cytoplasmiques plaquettaires.

Il était tenté de parler de la maladie de WERLHOF qui est une forme de l'athrombie essentielle ; cependant certains éléments allaient à l'encontre de cette théorie : dans les trois observations il n'existait pas de prolongement du temps de saignement, pas de thrombopénie chez l'un d'eux, pas de rétraction de caillot même

avec un chiffre de plaquettes à  $80.000/\text{mm}^3$ , pas d'agglutination lors de l'étalement et il existait une anomalie au niveau de la morphologie plaquettaire.

Pour WISKOTT, les anomalies au niveau des granules intra-cytoplasmiques ressemblent à celles observées par GLANZMANN et il croit qu'il faut classer le syndrome dans un des sous-groupes de thrombopathie héréditaire même si toutes les données ne correspondent pas.

Il note enfin qu'il n'a trouvé aucun cas analogue dans l'ascendance de ces trois patients, toutefois un cousin des enfants présentait une forme atténuée.

Il termine son observation en posant la question du rôle de l'hyperéosinophilie qu'il observe dans les trois cas.

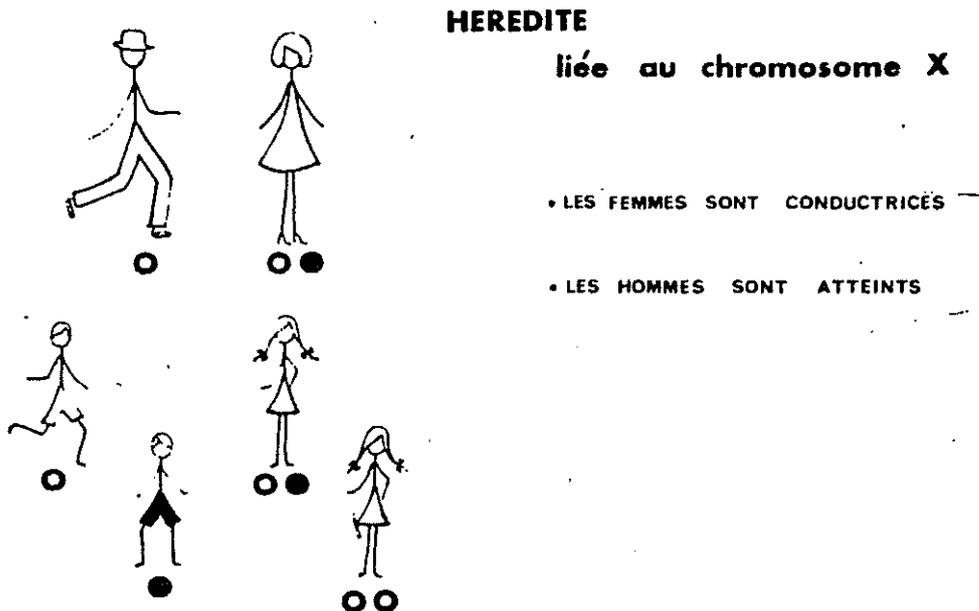
Les observations de WISKOTT n'ont pas eu de suites, ces études sont restées isolées jusqu'en 1954 où aux Etats-Unis l'équipe de ALDRICH R. (1), STEINBERG A.C. et CAMPBELL D.C. décrit à son tour le syndrome.

Ces auteurs décrivent le cas d'un garçon de 6 mois qui a présenté un eczéma, une diarrhée sanglante, des pétéchies et une thrombopénie qui oscille entre  $30.000/\text{mm}^3$  et  $60.000/\text{mm}^3$ . En outre ce bébé a présenté des infections à répétition. Devant la menace hémorragique une splénectomie a été effectuée qui cependant n'a pas permis la remontée du taux des plaquettes. L'enfant est décédé un mois après l'intervention à cause d'une hémorragie digestive.

Dans cette observation il est surtout intéressant de connaître les résultats de l'enquête familiale qui a été effectuée. Un hasard heureux a voulu que cette famille a tenu scrupuleusement leur arbre généalogique qui a permis de remonter six générations et de retracer la famille hollandaise immigrée aux Etats-Unis.

Ainsi on a pu relever au cours de trois générations le décès de 16 garçons au cours de la première année de vie et souvent il y a eu notion de selles sanglantes, une diarrhée, des infections à répétition. Ainsi la notion d'une maladie à transmission récessive liée au chromosome X est apparue.

Transmission récessive liée au chromosome X



Plusieurs années plus tard on retrouve dans la littérature la description du même syndrome dans une famille américaine noire et depuis on a pu dénombrer de plus en plus de cas (WOLFF et coll.) (62).

En 1951, KRIVIT et GOOD (26) introduisent la notion d'un **déficit immunitaire** en démontrant l'existence d'une réponse anticorps insuffisant vis-à-vis des antigènes bactériens.

En 1962, WEST et coll. (60) décrivent des anomalies observées au niveau des immunoglobines.

Vient ensuite la notion de la fréquence de tumeurs malignes observées chez les enfants touchés par le W.A.S.

En 1965, CHASE (9) et CANN apportent la preuve de la transmission récessive liée au sexe déjà évoquée par ALDRICH (1) et confirmée par KRIVIT et GOOD (26).

En 1968, BLEASE (5) et coll. émettent l'hypothèse d'une anomalie de la **voie afférente** de l'immunité.

Dans la même année, BACH (3) et son équipe effectuent pour la première fois une **greffe de moelle**. Le donneur était la soeur histo compatible du patient.

Cette thérapeutique s'est avérée très prometteuse car elle guérit la maladie.

Quant à la **splénectomie**, d'abord préconisée puis formellement rejetée, elle a été reprise comme thérapeutique en 1980 par LUM et coll. (30). Elle a du succès dans un certain nombre de cas.

Ensuite plusieurs travaux ont permis la découverte d'**anomalies membranaires** au niveau des plaquettes et des globules blancs (ALTMAN et coll.) (2).

Actuellement les travaux s'orientent surtout vers des **anomalies chromosomiques**, et permettront des progrès sur le plan diagnostique et thérapeutique.

---

---

NOS OBSERVATIONS

---

---

## PREMIER CAS CLINIQUE

### Arnaud D...

Il s'agit d'un garçon né le 14.10.83 après une grossesse sans problème et un accouchement eutocique. C'est la première grossesse de sa maman qui n'a pas d'antécédents particuliers. Le poids de naissance est de 2,9 kg, la taille de 48 cm et le périmètre crânien 34 cm.

L'enfant a bénéficié d'un allaitement maternel jusqu'à l'âge de 2 mois.

Côté paternel on note une intolérance aux protéines du lait de vache au cours de l'enfance.

Mi décembre 1983 lorsque Arnaud a 2 mois, apparaissent des selles fréquentes et molles. Ceci au bout d'un mois et demi après le passage du lait maternel au lait artificiel.

Devant une altération de l'état général, une déshydratation importante, une hyperthermie, des selles glairo-sanglantes, une dermite de siège et des lésions eczématiformes, l'enfant est hospitalisé le 27 décembre 1983.

Le poids est de 3 kg 315 soit (- 3DS). Le bilan effectué montre une anémie avec un taux d'hémoglobine à 8 g, normochrome, normocytaire, une hyperleucocytose avec 18 400 GB et une thrombopénie majeure à 8000 plaquettes.

Dans l'immédiat la thérapeutique comprend une réhydratation, un repos digestif et des antibiotiques.

Malgré plusieurs tentatives, la réalimentation se solde par un échec.

Le reste de l'examen montre un taux d'IgE totales augmenté avec des RASTS positifs aux protéines du lait de vache.

Une rectoscopie effectuée s'avère normale et la biopsie rectale réalisée à cette occasion est sans anomalie.

Les trois tests à la sueur sont normaux et éliminent une mucoviscidose.

Le dosage des immunoglobulines montre :

- IgA : 350 mg/l (N = 400 - 700)
- IgG : 5 650 mg/l (N = 4 500-6 700)
- IgM : 400 mg/l (N = 500-900)

Devant l'impossibilité d'alimentation, Arnaud est envoyé dans le service du Professeur NAVARRO au mois de février 1984 pour une alimentation parentérale exclusive.

A son arrivée une thrombopénie sévère à 10 000 plaquettes est constatée ainsi qu'un eczéma.

L'association thrombopénie, diarrhée chronique, eczéma font évoquer le syndrome de Wiskott-Aldrich.

L'enfant a un retard staturo-pondéral persistant (- 3DS pour le poids ; - 2DS pour la taille et - 2DS pour le périmètre crânien).

L'alimentation parentérale s'est compliquée dans un premier temps par une septicémie avec comme point de départ le cathéter central mais ensuite elle permet une amélioration de la symptomatologie digestive et un gain pondéral de 800 grammes.

Une reprise alimentaire entérale est entreprise et l'évolution est correcte.

Une antibiothérapie a permis de contrôler les problèmes infectieux.

Ensuite, le bilan hémato-immunologique montre :

- une anémie avec HB à 8,5 g, microcytaire normochrome ;
- les GB sont à 18 600

- une thrombopénie entre 20 000 et 50 000 plaquettes. Le volume plaquettaire et les fonctions n'ont pas été étudiés du fait de l'importance de la thrombopénie
- le dosage de G6PD piruvate-kinase est normal ainsi que l'électrophorèse de l'hémoglobine.
- Le myélogramme montre une moelle riche avec 86% de la lignée granuleuse, 9% de la lignée rouge et 3% de la lignée lymphocytaire avec présence de quelques mégacaryocytes.
- Le bilan d'hémostase est normal en dehors de la thrombopénie.
- Il n'existe pas de lymphopénie.
- il existe des IgE spécifiques au PLV (protéine de lait de vache), classe 1.
- Le test de Coombs direct est négatif.
- Les sous-populations lymphocytaires montrent : OKT3 abaissé à 41% et le taux de S immunoglobulines à un taux normal de 11%.
- Le test de transformation lymphoblastique à la phythémagglutinine est normal.
- Les taux de C3, CH 50 sont normaux, le taux de C4 un peu diminué.
- Le MLC est peu perturbé.

**Le dosage pondéral des immunoglobulines montre**

	<b>30.04.84</b>	<b>11.05.84</b>
IgG	1250 mg/100 ml	1250 mg
IgA	100 mg/100 ml	71 mg
IgM	86 mg/100 ml	620 mg
	IgE à 135 K UI	

Les anticorps vaccinaux après la 3ème injection vaccinale sont diminués :

- anticorps anti-tétaniques : 4 UI/ml
- anticorps anti-poliovirus : < 1/10
- anticorps anti-diptériques entre 5 et 10 UI/ml.

La suspicion du syndrome de **Wiskott-Aldrich** est forte mais pas confirmée il manque un certain nombre d'éléments tels que la petite taille des plaquettes difficile à évaluer compte tenu de l'importance de la thrombopénie. Il manque l'hypo-IgM. Le défaut de réponse antigènes poly-saccharides est impossible à évaluer à cet âge et les défauts de cytotoxicité n'ont pas été étudiés.

Durant l'année 1984 Arnaud va présenter plusieurs épisodes de diarrhées séro-sanglantes.

Une prévention infectieuse est instaurée par un traitement alternatif d'Oracilline et Bactrim.

Les lésions d'eczéma régressent avec des soins locaux (Hexomédine et Septivon).

Nous assistons à une reprise staturo-pondérale.

Au mois d'octobre 1984 le bilan montre : fonction anticorps : allohémagglutinine anti B à 1/2, sérologie polio à 1/8, le dosage pondéral des immunoglobulines montre une hypo IgM à 0,43 g/l, donc nous assistons à une fonction anticorps légèrement déficiente.

L'immunité cellulaire : les sous-populations lymphocytaires sont normales, la TTL à la PHA est normale et la culture mixte également.

Le diagnostic de syndrome de **Wiskott-Aldrich** est de plus en plus vraisemblable et le déficit immunitaire d'Arnaud semble relativement modéré.

Fin 1984 Arnaud présente des adénopathies périphériques importantes et un purpura vasculaire dominant au niveau des membres inférieurs accompagné de douleurs articulaires.

Le bilan auto-immun montre :

- une absence d'agglutinines irrégulières
- le test de Coombs s'avère faiblement positif de type complément.

Il n'existe pas d'agglutinines froides. La réaction au Latex est positive avec une réaction Waaler-Rose négative.

Les anticorps antinucléaires sont à 1/10 mouchetés.

Cette vascularite avec phénomènes d'auto-immunité peut rentrer dans le cadre du syndrome de Wiskott-Aldrich.

Au début 1985 Arnaud va présenter une hémorragie digestive entraînant une déglobulisation. Le taux de plaquettes à ce moment est de 7000.

Vu le contexte d'auto-immunité une corticothérapie est débuté.

Au cours de 1985 la croissance d'Arnaud n'est pas excellente car le poids est de -2 à -3D.S.

Une greffe de moelle osseuse va être proposée. Le donneur sera le père d'Arnaud qui est 3/6ème compatible avec Arnaud. Il s'agit donc d'une greffe de moelle semi-identique déplétée. Le conditionnement a été réalisé avec du BUSULFAN et ENDOXAN.

La greffe de moelle a été réalisé le 1.10.1985. Aucun incident n'a été noté.

La prévention de GVH a été fait avec de la CYCLOSPORINE.

L'évaluation est favorable jusqu'à J57 post-greffe où l'enfant va présenter un tableau infectieux évoquant une pneumopathie à CMV.

Cette pneumopathie s'aggrave brutalement et évolue sur un mode hémorragique.

Elle devient rapidement résistante à toute ventilation assistée. Arnaud décède le 10.12.85 soit J70 post-greffe.

## DEUXIEME CAS CLINIQUE

### Francis B.

Francis est né le 9 décembre 1985.

La grossesse s'est déroulée sans problème particulier et l'accouchement était eutocique.

A la naissance le poids est de 3 kg 150, la taille de 51,5 cm et le périmètre crânien de 33 cm.

La mère de Francis est porteuse d'une thalassémie hétérozygote. Elle est d'origine espagnole.

Francis est le premier fils ; il a une soeur Angélique qui est porteuse d'une atrésie tricuspidiennne. Le père de Francis n'a pas d'antécédent particulier.

Jusqu'à l'âge de 4 mois ce bébé ne présente pas de problème. Il reçoit un B.C.G. au mois de décembre 1985 (l'IDR de contrôle effectuée s'avère négative) une première injection du tétracoq est faite en avril 1986.

A l'âge de 4 mois, Francis présente une poussée d'eczéma, un syndrome fébrile et une splénomégalie.

Une dizaine de jours après nous notons quelques hématomes et des pétéchies. Une numération révèle une thrombopénie à 35 000 plaquettes. Francis est hospitalisé pour un bilan.

A l'examen clinique il existe une hépatosplénomégalie et des adénopathies diffuses. Francis qui a 5 mois, pèse 6 kg 450, pour une taille de 65,5 cm et un PC de 41 cm. Nous assistons à une cassure de la courbe de poids.

Le bilan réalisé dans le service montre :

**\* Sur le plan hématologique :**

- Hb : 9,6 g
- GR : 5 460 000
- VGM : 52  $\mu^3$

- TGM : 17,6
- GB : 15 700 :
  - granulocytes : 36%
  - lymphocytes : 55,6%
  - réticulocytes : 4,7%
- plaquettes : 13 000
- fer sérique : 12  $\mu$ mol (N = 14-25)
- capacité de fixation élevée à 80  $\mu$ mol (N = < 72)
- ferritine normale à 54 mg/ml
- électrophorèse de l'hémoglobine :
  - HbA2 : 4% (limite)
  - HbF : 1,8%

Dans les jours suivants le taux d'hémoglobine s'abaisse jusqu'à 7,6 g.

Le myélogramme réalisée est normal.

Le bilan d'hémostase également.

**\* Sur le plan immunologique**

- Le test de Coombs est négatif.
- La protidémie est élevée à 80 g/l

**\* Sur le plan sérologique**

- rubéole : négatif
- syphilis : négatif
- toxo : négatif
- E.B.V.-IgM : négatif
- Paul-Bunnell : négatif
- Herpès IgG : + > 1/40
- Herpès IgM : négatif
- Adénovirus : 1/16
- Mycoplasma : négatif

**\* A l'électrophorèse :**

- Albumine : 56 %
- Globuline : 44%
- Alpha 1 : 2,5 %
- Alpha 2 : 7,4 %
- Bêta : 9,6%
- Gamma : 24,7 %

**\* A l'immunoélectrophorèse :**

- IgA à 850 mg/l (N = 400-700)
- IgG à 28.850 mg/l (N = 4500-6700)
- IgM à 1 600 mg/l (N = 500-900).

Il existe donc une **hypergamma globulinémie G** très importante.

Les IgE totaux sont à 54,5 KU/l (N = <15) avec des RASTS positifs classe 1 pour le lait de vache et la caséine.

L'étude des populations lymphocytaires faite sur un nombre de lymphocytes de 4140/mm<sup>3</sup> a montré :

- Cellules porteuses d'IgG de surface : 59% (témoin : 20%).
- T3 : 29% (témoin : 70%)
- T4 : 20% (témoin : 55%)
- T8 : 5% (témoin : 20%)
- Le rapport OKT4/OKT8 est normal.

Il existe donc une diminution du nombre des cellules T.

Les tests de transformation lymphoblastique en présence de concanavaline et de phythémaglutinine sont normaux.

L'intradermo-réaction à la tuberculine est négative alors que l'enfant a reçu le BCG à la naissance et l'intradermoréaction à la candidine reste négative malgré la présence d'un muguet buccal.

Il existe par contre une bonne réponse en anticorps anti-tétaniques après vaccination ainsi qu'en anticorps anti-polio.

Une biopsie osseuse effectuée est sans anomalie.

Francis a reçu plusieurs culots globulaires et un traitement de veino-globulines.

Ensuite nous constatons une reprise staturo-pondérale et un état général satisfaisant.

Devant le tableau clinique et biologique le diagnostic du **syndrome de Wiskott-Aldrich** a été évoqué ; même s'il n'existe pas de problème infectieux.

L'étude des plaquettes a permis d'observer des plaquettes de petite taille ce qui va également dans le sens d'un syndrome de Wiskott-Aldrich.

Francis va recevoir comme traitement préventif du Bactrim et du Nizoral et est adressé au Docteur FISHER dans le service d'immunologie à Paris.

**Le diagnostic de syndrome de Wiskott-Aldrich est confirmé.**

La normalité des réponses lymphocytaires aux antigènes, la positivité de la réponse anticorps anti-tétaniques ne sont en aucun cas des éléments venant infirmer le diagnostic.

Francis va présenter quelques poussées d'eczéma au niveau du visage, et du cuir chevelu, des hématomes et des ecchymoses. La thrombopénie sévère domine le tableau avec un taux de plaquettes qui est de  $10.000/\text{mm}^3$  en octobre 1986 et qui descend à  $3000/\text{mm}^3$  au mois de décembre.

Il n'y a pas eu d'accident hémorragique.

Une greffe médullaire est discutée mais malheureusement il n'y a pas de compatibilité avec sa soeur et il va donc s'agir d'une greffe semi-compatible qui sera repoussée pour le moment.

Un traitement par veinoglobulines est proposé devant le taux de plaquettes bas.

Durant 1987 Francis va présenter peu de problèmes infectieux et cutanés. Il a un bon état général. Les adénopathies persistent ainsi que de nombreuses ecchymoses et hématomes.

Le taux de plaquettes oscillera entre 8000 et 15 000/mm<sup>3</sup> et devant l'importance de cette thrombopénie et la menace d'un accident hémorragique il a été décidé une splénectomie qu'Arnaud a subi le 22.10.87.

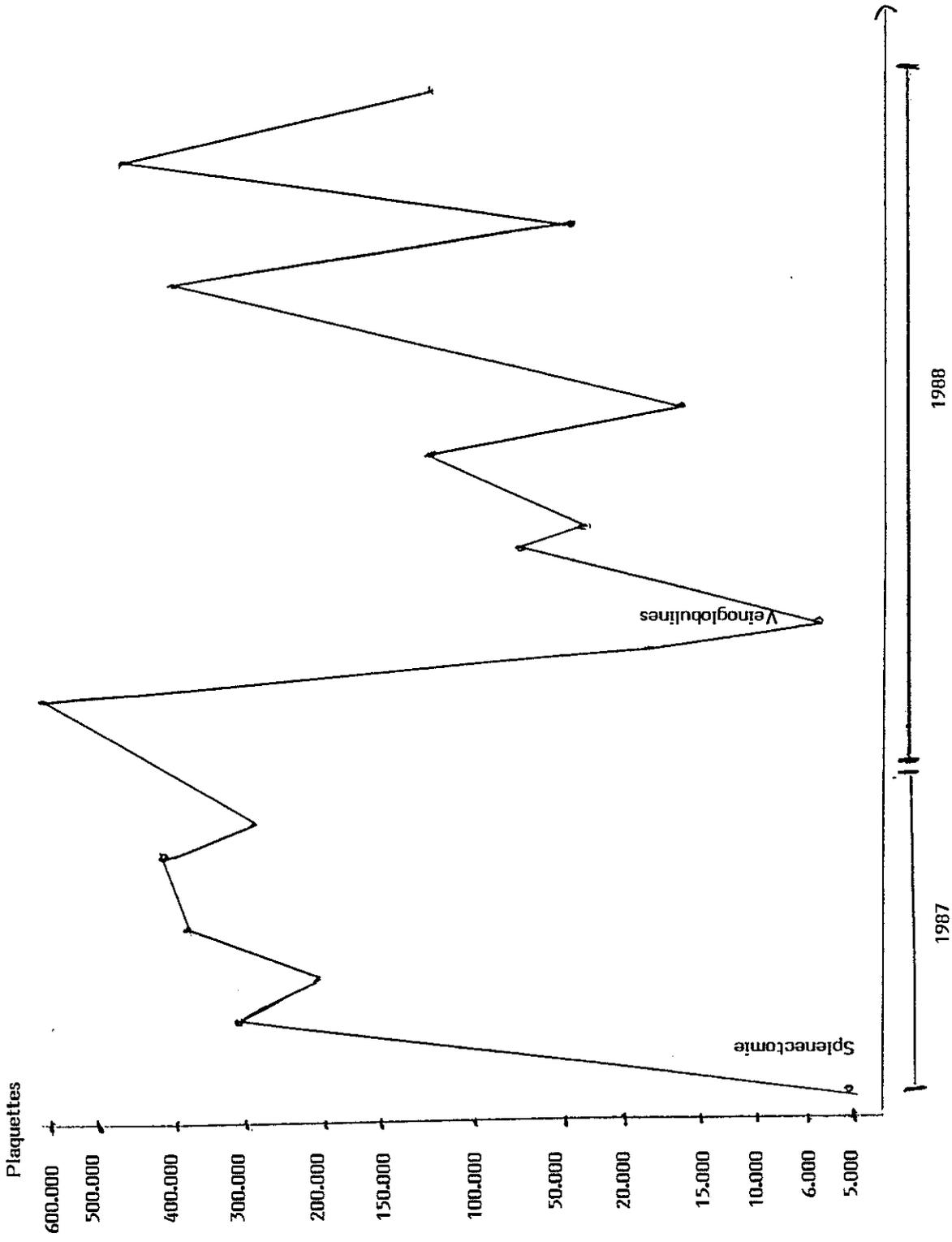
Le lendemain après l'intervention nous avons assisté à une remontée de plaquettes spectaculaire. (Courbe).

En 1988, à part quelques incidents infectieux comme une otite, Francis va bien et il est décidé alors de surseoir l'allogreffe dans la mesure où l'état général est très satisfaisant.

Au mois de mars 1988 le nombre de plaquettes descend à 20 000, puis à 6 000. Une corticothérapie et des veinoglobulines sont administrés ce qui va permettre une remontée à 56 000.

Au mois de janvier 1989 Francis présente une varicelle traitée par Zovirax et par gammaglobulines spécifiques.

Il n'y a pas eu de complications et la même attitude vis-à-vis de la greffe est maintenue.



TAUX DES PLAQUETTES DE Francis en 1987 et 1988

En mars 1990 l'enfant est hospitalisé en urgence dans un tableau de choc infectieux avec une aggravation de la thrombopénie par C.I.V.D. Une infection par pneumocoque est mise en évidence à la culture du LCR et aux hémocultures.

L'évolution sera favorable sous antibiothérapie intraveineuse.

L'aggravation récente de la thrombopénie et la survenue de complications infectieuses oblige à discuter l'indication de greffe de moelle.

---

---

**COMMENTAIRE / DISCUSSION**

---

---

## DISCUSSION

Nous avons devant nous deux cas de syndrome de Wiskott-Aldrich qui ont certes, certains points en commun mais qui illustrent la **variété d'expression clinique et biologique** de cette pathologie.

Le mode de début et surtout l'évolution de la maladie chez Arnaud a été beaucoup plus dramatique que chez Francis.

Arnaud a présenté à l'âge de deux mois déjà un tableau inquiétant avec un collapsus et un **problème majeur digestif** qui a nécessité la mise en route d'une alimentation parentérale avec toutes ses conséquences. L'enfant a longtemps présenté un retard staturo-pondéral impressionnant et son histoire était surtout marquée par de nombreux problèmes digestifs.

Comme Francis il n'y a pas d'**antécédents familiaux** qui permettaient d'orienter le diagnostic mais celui-ci a pu être porté assez rapidement, même si initialement la "classique" hypo IgM manquait. L'évolution chez Arnaud a donc surtout été marquée par des épisodes de **diarrhée séro-sanglante** et également par un problème de vascularite auto-immune.

Le taux de plaquettes a été par moment inquiétant ( $< 10\ 000/\text{mm}^3$ ) mais c'est lorsque le taux était à  $27\ 000/\text{mm}^3$  que l'enfant a présenté une **hémorragie digestive** ce qui a entraîné une déglobulisation importante, le tableau était alors parlant et classique.

L'évolution chez Arnaud a obligé d'envisager le traitement curatif : **une greffe médullaire**. Malheureusement l'enfant ne disposait pas de donneur H.L.A. compatible et il a donc subi **une greffe semi-compatible**.

Dans les suites de la greffe Arnaud est **décédé** d'une **pneumopathie foudroyante** probablement à **C.M.V.**

Chez Francis, la symptomatologie initiale est moins grave mais l'évolution actuelle est très préoccupante.

Le début de la maladie est un peu plus tardif et moins impressionnant.

Rappelons que l'anémie qu'il a présenté était en rapport avec une thalassémie hétérozygote. Le diagnostic a été porté rapidement malgré l'existence d'une hypergammaglobulinémie, des réponses lymphocytaires aux mitogènes normales et une positivité des réponses aux vaccins. Son évolution est surtout marquée par une thrombopénie profonde très bien supportée par ailleurs.

Jusqu'en 1990 l'enfant n'a pas connu d'incidents infectieux majeurs ni problèmes digestifs.

Devant la profondeur de la thrombopénie une splénectomie a été réalisée qui a permis une normalisation plaquettaire transitoire.

Le chiffre actuel des plaquettes est à nouveau préoccupant.

Francis ne dispose pas, lui non plus, d'un donneur H.L.A. compatible.

L'aggravation récente sur le plan plaquettaire et infectieux soulève à nouveau le problème d'une greffe médullaire.

La recherche d'un donneur H.L.A. compatible dans le fichier Français et Européen des donneurs de moelle s'est avéré infructueux jusqu'à présent.

Nous notons dans nos deux cas l'absence d'antécédents familiaux.

Nous avons vu également que la greffe semi-compatible reste une intervention à haut risque. Le décès d'Arnaud en témoigne.

Même si généralement il est considéré que les greffes médullaires doivent être effectuées de préférence précocement, l'état général satisfaisant de Francis a justifié pendant longtemps de repousser l'intervention, qui aujourd'hui doit être rediscutée

---

---

CLINIQUE

---

---

Classiquement la clinique est dominée par la triade suivante :

- manifestations infectieuses
- manifestations hémorragiques
- eczéma.

### Les infections

Tout l'organisme est concerné.

Les infections sont d'origine bactérienne, virale et mycosique.

Les infections bactériennes sont fréquentes ; il s'agit de bactéries gram + et gram - parmi lesquelles on retrouve :

- *le staphylocoque auréus*
- *le pneumocoque*
- *le streptocoque*
- *le pseudomonas*
- *la salmonella*
- *l'hémophilus influenzae*
- *le protéus*
- *l'Escherichia Coli*

Ces agents sont responsables de :

**\* infections O.R.L. :**

- otite
- pharyngite

**\* infections digestives : entérocolites.**

**\* infections cutanées :**

- eczéma surinfecté

- impétigo
- furonculose
- abcès sous-cutanés
- pyodermatose.

**\* Autres :**

- conjonctivite purulente
- cellulite
- septicémie
- pneumopathie
- méningite
- ostéo-myélite.

### Les infections par les agents viraux

Les plus fréquemment rencontrées sont : **herpes simplex virus, rubéole, CMV, varicelle, hépatite virale, rougeole et virus Epstein-Barr.** Ces infections sont fréquentes et peuvent être sévères.

Quant aux **mycoses** le plupart des atteintes mycosiques sont d'origine iatrogène, rançon de l'immunodépression. La nature des micro-organismes et l'expression de leur pouvoir pathogène dépendent du type de l'immunodépression.

Ainsi schématiquement les déficits de la phagocytose -polynucléaires et/ou macrophages - sont à l'origine de **candidoses septicémiques** et des **aspergilloses invasives.**

Les troubles de l'immunité cellulaire - couple macrophage / lymphocyte T - favorisent les **candidoses cutanéomuqueuses**, la **cryptococcose** et également l'invasion par des micro-organismes comme dans la **nocardiase.**

L'immunité humorale semble jouer un rôle mineur parmi les moyens de défense.

Cliniquement sont rencontrés :

- Pour l'**aspergillose** : des pneumopathies infectieuses résistantes aux antibiotiques.
- Pour la **cryptococcose** : des atteintes méningées et des pneumopathies.
- Pour la **candidose** :
  - . des atteintes cutanéomuqueuses : muguet, oesophagite superficielle,
  - . des atteintes viscérales profondes.
- Pour la **nocardiose** (il s'agit d'une prolifération d'**actinomycètes aérobie**s du genre **NOCARDIA**) : des pneumopathies aiguës.

Il faut tenir compte également de certains agents habituellement non-pathogène, comme le **pneumocystis carinii**, qui deviennent pathogènes dans le contexte d'une immunodépression.

Les infections citées plus haut sont souvent rencontrées dans les maladies qui comportent un déficit pur d'anticorps.

Or de nombreux patients porteurs de W.A.S. ont bien toléré le B.C.G. et ont eu la varicelle et la rubéole sans problème particulier lorsque ces agressions sont survenues à un âge bas, mais ils ont présenté des infections graves à un âge plus avancé lorsqu'ils entraient en contact avec notamment des agents pathogènes intracellulaires.

Cette notion permet de suggérer que le déficit de l'immunité cellulaire est acquise bien après la naissance

### Les manifestations hémorragiques

La cause de décès des patients porteurs du W.A.S. est souvent en rapport avec les hémorragies.

En effet, même si ces enfants sont maintenus dans un environnement non pathogénique, leur tendance hémorragique en rapport avec la thrombopénie s'avère souvent mortelle.

- Il peut s'agir d'hémorragies intracrâniennes subites et massives entraînant la mort ou nécessitant une chirurgie immédiate.
- La mort par choc hypovolémique après une hémorragie viscérale.
- Moins dramatique mais souvent chroniques sont les atteintes cutanéomuqueuses.

On rencontre :

- un purpura pétéchial touchant la peau et les muqueuses au niveau du visage, gencive, palais, muqueuse buccale et au niveau des membres avec une prédominance pour les membres inférieurs.
- des ecchymoses spontanées ou secondaires au traumatisme.
- des épistaxis pouvant être très importantes.
- la muqueuse digestive peut être atteinte d'hémorragies massives extériorisées sous forme d'hématémèse, de rectorragies ou de mélaena. Sont souvent observées des épisodes de diarrhée glairo-sanglante.
- au niveau articulaire : des hémarthroses.
- au niveau de l'appareil urinaire les hémorragies se traduisent par une hématurie.

L'importance des hémorragies est en rapport avec la sévérité de la thrombopénie et nécessite souvent l'administration de culots globulaires et de transfusion de plaquettes.

### Les manifestations cutanées

Il s'agit de l'eczéma qui apparaît d'une manière précoce en général. Il peut être d'une importance très variable.

Comme topographie on retrouve la même redistribution que l'eczéma atopique : en effet les lésions surviennent fréquemment au niveau du front, des joues et le pouce et ont tendance à diffuser ensuite.

Les lésions sont vésiculaires et suintantes, parfois seulement érythémateuses et squameuses.

Elles ont la particularité d'avoir une **tendance hémorragique** et sont facilement colonisées par de nombreux germes entraînant des **lésions surinfectées**.

On a évoqué un problème allergique car dans de nombreux cas on a trouvé la présence d'anticorps anti-protéine de lait de vache. Dans la littérature des auteurs ont signalé la fréquence d'antécédents familiaux d'allergie (OCHS et coll.) (38).

Régulièrement le **taux d'éosinophilie est élevé** et une **hyper IgE** est fréquemment rencontrée.

Pour certains auteurs comme FISHER et coll. (17) l'eczéma dans le W.A.S. n'est qu'une des conséquences du déficit immunitaire associé à une hyper IgE.

### Les autres manifestations cliniques

Outre la triade classique du W.A.S. plusieurs autres signes cliniques sont rencontrés :

- \* **une hépato-splénomégalie**
- \* **des adénopathies diffuses.**

La splénomégalie serait en rapport avec la séquestration splénique de plaquettes (NATHAN D.G.) (37).

\* Une altération de l'état général et un retard staturo-pondéral est quasiment constant et en rapport avec les épisodes diarrhéiques et les infections.

\* Des manifestations oculaires :

En rapport avec les manifestations hémorragiques :

- hémorragie sous-conjunctivale et/ou rétinienne
- une héli-anopsie par hématome intra-crânien.

En rapport avec les infections :

- iridocyclite, kérato-conjonctivite.

\* Des manifestations rénales.

Dans une étude sur 32 patients, SPITLER et coll. (53) ont constaté 5 cas de néphropathie entraînant ou aggravant une insuffisance rénale.

---

---

**COMPLICATIONS ET DEGENERESCENCE MALIGNNE**

---

---

La complication la plus importante est la dégénérescence maligne sous forme de tumeurs lympho-réticulaires.

La fréquence en est entre 12 et 15% des malades et dans 64 à 69% il s'agit de tumeurs lympho-réticulaires (PERRY et coll.) (45), ILLOWITE et coll.) (24).

On rencontre également d'autres types de tumeurs : sont observés des cas de maladie d'Hodgkin, des leucémies, des pinéalomes, des leiomyosarcomes multiples, des astrocytomes.

Parmi les tumeurs lympho-réticulaires l'histologie a pu distinguer des histiocytoses malignes, des réticulosarcomes et des lymphosarcomes.

Ces tumeurs lympho-réticulaires ont souvent donné des métastases viscérales affectant surtout le système nerveux, le tube digestif, le foie, les reins, les surrénales et le thymus (TEN BENSEL et coll. (55)).

Une autre complication est l'anémie hémolytique qui est retrouvée de manière fréquente dans le W.A.S. : chez 5 à 10% des malades le test de Coombs est revenu positif. Nous savons que les phénomènes d'auto-immunité sont fréquents dans les déficits immunitaires primitifs.

A ce propos le rôle du lymphocyte T-suppresseur a été évoqué. Son inefficacité permettrait la synthèse augmentée d'auto-anticorps. Dans la littérature, des patients avec un facteur anti-nucléaire positif (GERSHWIN M.E. et coll.) (19) ont été signalés.

Dans une de nos observations nous avons assisté à une vascularite auto-immune et à une arthrite probablement d'origine auto-immune.

L'insuffisance rénale : une néphropathie a été rapportée par SPITLER et coll. (53) qui semble être accélérée, aggravée par l'administration du facteur de transfert.

DESANTO et coll. (13) décrivent deux cas de glomérulonéphrite à IgA chez deux frères atteints du W.A.S. Ces deux garçons ont présenté une hématurie avec en plus pour l'aîné, âgé de 12 ans, une protéinurie glomérulaire.

Ces enfants n'ont pas reçu de facteur de transfert.

Une biopsie rénale a été effectuée : celle du garçon le plus jeune, âgé de 5 ans s'est avérée sans anomalies, celle de l'aîné, a montré les caractéristiques d'une glomérulonéphrite acquise avec au niveau mésangial des dépôts d'IgA.

Pour les auteurs il peut s'agir d'une glomérulonéphrite secondaire aux infections respiratoires à répétition qu'ont présentées ces enfants. Ces infections peuvent être responsables du taux élevé d'IgA circulant, dirigés contre les antigènes présents dans l'appareil respiratoire. En résulte la formation de complexes immuns qui contiennent des IgA.

En outre une phagocytose défectueuse par le système réticulo-endothélial de ces complexes immuns entraînerait une phagocytose au niveau mésangial glomérulaire, ce qui causerait une glomérulo-néphrite.

Sur le plan stomatologique a été rapporté une hyperplasie gingivale en rapport avec l'administration de cyclosporine pour préparation d'une transplantation médullaire (BORAZ R.A.) (6).

---

---

**BIOLOGIE**

---

---

Les valeurs biologiques sont fondamentales pour confirmer le diagnostic, pour suivre l'évolution, pour prévenir les complications et pour ajuster le traitement.

## SUR LE PLAN HEMATOLOGIQUE

### La thrombopénie

Elle est précoce mais pas toujours présente au moment de la naissance. Elle est souvent très importante avec un taux de plaquettes inférieur à  $50\ 000/\text{mm}^3$ .

Cette thrombopénie entraîne un allongement du temps de saignement, une irrétractabilité du caillot et un trouble de la consommation de prothrombine.

Le médullogramme montre le plus souvent une mégacaryocytose normale.

Les études fonctionnelles et morphologiques des plaquettes montrent des anomalies. Cependant l'origine des troubles est encore imparfaitement élucidée.

Récemment un **déficit au niveau d'une sialo-glycoprotéine membranaire** au niveau des plaquettes et lymphocytes a été démontré. Cette anomalie pourrait être à l'origine des anomalies fonctionnelles des plaquettes et lymphocytes (PARKMAN et col.) (42), (REMOLD et coll) (49).

L'équipe de KENNEY et coll. a démontré à l'aide du microscope électronique l'existence **d'anomalies quantitatives et qualitatives** au niveau des **micro-villosités** membranaires des lymphocytes et plaquettes. Ces micro-villosités semblent être moins nombreuses dans le W.A.S. et également d'une **morphologie** différente : leur aspect était froissé, ébouriffé et plus court.

Pour ces auteurs ce sont les anomalies de la sialo-glycoprotéine qui entraînent au niveau de **la rate une destruction partielle des micro-villosités**, ceci par un **processus immunologique**. Nous y reviendrons dans le chapitre de la physiopathologie.

La rate interviendrait par ce mécanisme également au niveau de la taille des plaquettes qui sont effectivement petites, les plaquettes dans le W.A.S. ont une taille qui peut être inférieure à  $3 \mu^3$  pour une normale de  $8-9 \mu^3$ .

\* Un taux d'éosinophiles élevé est souvent rencontré mais n'est pas constant.

\* Une lymphopénie qui s'aggrave avec l'âge et qui concerne surtout les lymphocytes T.

\* Une anémie, presque constante est secondaire aux infections répétées et aux hémorragies.

Des anémies hémolytiques auto-immunes ont été observées, venant compliquer le W.A.S. Il s'agit d'une anémie par raccourcissement de la durée de vie des hématies due à la présence d'un auto-anticorps anti-érythrocytaire, la destruction des hématies débordant les capacités de régénération de l'érythropoïèse.

### Les granulocytes

Sont constatées les mêmes anomalies quantitatives et qualitatives qu'au niveau des plaquettes. Il existe une diminution du pouvoir chimiotactique en rapport avec un facteur inhibiteur sérique. (ALTMAN et coll.) (2), OCHS et coll.) (38), (CAPSONI et coll.) (7).

### Les monocytes

ALTMAN et coll. (2) ont décrit un inhibiteur d'origine lymphocytaire qui serait responsable d'une inhibition chimiotactique au niveau des monocytes.

## IMMUNOLOGIE

Le déficit immunitaire est complexe affectant à la fois l'immunité humorale et cellulaire mais seulement d'une manière partielle.

L'électrophorèse des protéines s'avère normale ou aspécifique.

C'est au niveau de l'immuno-électrophorèse que l'on rencontre des anomalies qui sont caractéristiques mais non constantes (COOPER et coll.) (11) (12).

Si l'élévation des IgA, IgM et IgE n'est **pas constante**, et que l'on peut trouver leur taux à un niveau normal ou même diminué, **le taux des IgM est presque toujours diminué.**

Pour certains auteurs cette diminution du taux des IgM représente un **critère diagnostique** (COOPER et coll.) (11) (12).

Rappelons que le taux très élevé des IgE serait, selon certains auteurs, associé à l'eczéma (FISHER) (17).

Chez les patients porteurs d'un W.A.S. est constaté **l'absence ou l'effondrement des allohémagglutinines sériques** du système ABO, donnée qui n'est valable qu'après l'âge d'un an.

Aucune réponse n'est obtenue même après l'injection répétée de substance A ou B de WITEBSKY (COOPER et coll.) (11).

Ce fait n'est pas surprenant car les hémagglutinines naturelles sont les IgM.

Nous retenons d'une manière générale :

- un taux d'IgM diminué
- un taux d'IgA, IgG et IgE élevé,

mais l'absence d'une ou plusieurs anomalies au niveau des immunoglobulines ne permet pas d'exclure le diagnostic du W.A.S.

Les porteurs du W.A.S. sont incapables de produire un taux normal d'anticorps d'une part contre les antigènes polysaccharidiques comme le polysaccharide pneumococcique, le polysaccharide du bacille typhoïde, de l'Eschérichia coli, de la phosphocholine, du streptocoque pyogène, de l'hémophilus influenzae type B, d'autre part contre les antigènes des groupes sanguins (COOPER et coll.) (GRISCELLI et coll.) (OSCHS et coll.) (NAHM et coll.) (11, 12, 21, 38, 36).

Le tableau n° 1 (NAHM et coll.) (36) montre le déficit en anticorps anti-phosphocholine, anti-hémophilus influenzae, anti-streptocoque pyogène et anti-D.

Nous pouvons constater une dissociation dans la réponse aux stimulations vaccinales.

Les agglutinines dirigées contre les fractions protidiques de l'antigène sont à un taux normal, celles dirigées contre la fraction polysaccharidique sont à un taux très faible.

Les virus comme le virus ourlien, le virus de la polyomyélite, le virus de la rougeole et l'herpès virus n'entraînent pas non plus la production d'un taux d'anticorps spécifiques satisfaisant.

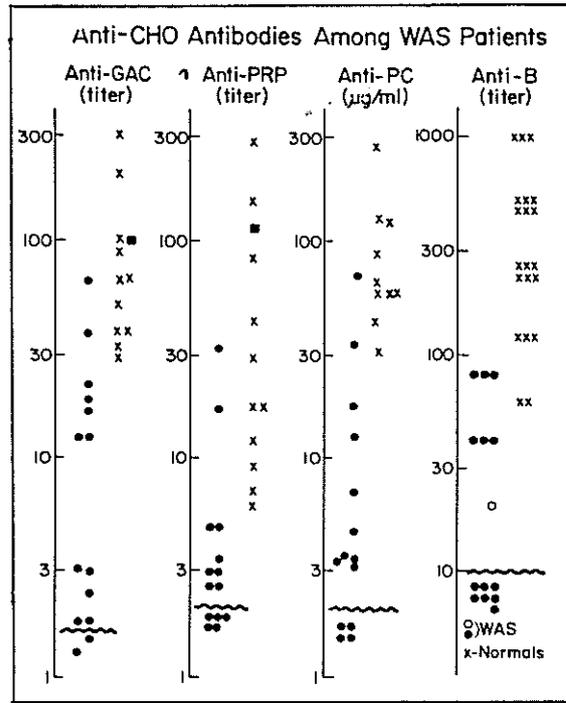
Le tableau n° 2 (FISCHER et coll.) (17) illustre le déficit humoral chez un patient porteur du W.A.S.

L'exemple de la stimulation vaccinale illustre qu'il s'agit d'un déficit humoral partiel.

## SCHEMA N° 1

Anticorps anti-polysaccharides chez des enfants porteurs du W.A.S.

D'après HAHM et coll. (36)



Le schéma montre les taux d'anticorps anti-streptocoque pyogène (GAC : groupe A carbohydrate), anti-capsule haemophilus influenzae type B (PRP), anti-phosphocholine (PC) et anti-B.

Dans la partie gauche de chaque colonne nous suivons le taux d'anticorps des patients porteurs du W.A.S. (o) (●).

Dans la partie droite de chaque colonne sont donnés les taux d'anticorps de sujets de contrôle sains (x).

Le signe ■ traduit le taux moyen d'anticorps détecté dans le sérum de 1638 sujets normaux.

La petite ligne ondulée ( ~~~ ) en bas du schéma montre le taux de sensibilité des dosages : les valeurs en-dessous de cette ligne sont considérées comme indétectables.

Les taux d'anticorps chez les patients porteur de W.A.S. sont inférieurs par rapport aux taux retrouvés chez des sujets sains.

En ce qui concerne le taux d'iso-agglutinines, 20 sujets sains du groupe A ou O ont été étudiés et 14 patients porteurs du W.A.S. Parmi ces derniers, 3 appartenaient au groupe B. Chez eux il n'y avait pas d'anticorps décelable. Le groupe sanguin d'un patient (O) était inconnu. Les dix autres patients appartenaient au groupe O ou A.

**TABLEAU N° 2**  
**Immunité humorale.**  
**D'après FISCHER et coll. (17).**

	Valeurs normales	W.A.S.
Lymphocytes/mm <sup>3</sup>	2 500-3 500	1 800-2 800
Lymphocytes B (%) *	2-10	7
IgG (g/l)	9-14	8
IgA (g/l)	0,8-2	6,8
IgM (g/l)	0,7-1,2	0,32
IgE (UI/ml)	5-50	1 000
Anticorps†		
- Polio I	≥32	0
- Anatoxine tétanique	≥ 0,1	0,1
- Anatoxine diphtérique	≥ 0,1	0
- Allohémagglutinines anti-A	≥32	0 ‡
Polysaccharide du pneumocoque (S III)	≥ 8	0
Herpès simplex type I	≥10	60
Virus d'Epstein-Barr		
- VCA	≥80	1 280
- EA	≥10	5
- EBNA	≥40	<5

\* Pourcentage de lymphocytes porteurs d'immunoglobuline de surface.

† Les normales sont indiquées pour des sujets sensibilisés.

‡ L'enfant est de groupe AB.

## IMMUNITE CELLULAIRE

Celle-ci est partiellement altérée. Le déficit n'existerait pas à la naissance mais le nombre de lymphocytes diminue progressivement (COOPER R. et coll.) (11) (12).

La bonne tolérance du B.C.G. à la naissance et la survenue des complications lorsqu'il est administré plus tardivement témoigne de ce phénomène (KRIVIT et coll.) (26).

Cette lymphopénie concerne les lymphocytes thymodépendants.

Ce déficit est suspecté devant la fréquence d'infections virales et mycosiques. Il existe des anomalies au niveau de l'hypersensibilité retardée : absence de réactions pour de nombreux agents, comme le candida albicans, ainsi que les toxines comme l'endotoxine tétanique.

La réponse proliférative en présence de mitogènes est faible ou absente.

Le tableau 3 (FISHER) (17) illustre le déficit de l'immunité cellulaire.

**TABLEAU N° 3**  
**Immunité cellulaire.**  
**D'après FISHER (17)**

	Valeurs normales	W.A.S.
Lymphocytes/mm <sup>3</sup>	2 500-3 500	1 800-2 800
Lymphocytes T (%) *	60-80	67
Réponses prolifératives cpm (c/m × 10 <sup>3</sup> )		
- Phytohémaglutinine	20-100	8
- Pokeweed	10-50	1,5
- Concanavaline A	10-100	8
- Anatoxine tétanique	≧ 5	0,9
- Candidine	≧ 5	2,5
- Culture mixte	≧ 10	2
Cytotoxicité à médiation lymphocytaire (%) (rapport 50 : 1)	≧ 30	2
Intra-dermo réaction candidine (induration) (mm)	≧ 5	Ininterprétable (hématome)

\* Pourcentages lymphocytes révévés par un anticorps monoclonal anti T (T3 de la série Ortho).  
 NT = Non testé.

## L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE

Le taux du complément sérique et de ses fonctions est normal.

Comme nous l'avons signalé, il existe un déficit chimiotactique au niveau des polynucléaires.

CAPSONI et coll. (7) ont mis en évidence un facteur inhibiteur de chimiotactisme des polynucléaires qui a comme origine le complément.

---

---

**PHYSIOPATHOLOGIE**

---

---

## LES PLAQUETTES

De nombreux travaux ont été effectués et sont en cours dans le but d'élucider le mécanisme exact qui est à l'origine des anomalies plaquettaires.

Pour de nombreux auteurs, comme OCHS et col. (30), la thrombopénie serait liée à une **thrombocyto-poïèse défectueuse**, car ils ont constaté un renouvellement plaquettaire à 30% de la normale.

Ils font l'hypothèse d'une atteinte cellulaire globale frappant aussi bien les cellules de la lignée plaquettaire, responsables de certaines fonctions de l'hémostase que les cellules leucocytaires responsables de l'immunité cellulaire et humorale.

L'équipe de LUM (30) fait remarquer que malgré le fait que les anomalies plaquettaires sont considérées comme le résultat d'un défaut au niveau des mégacaryocytes, la microthrombocytopénie était améliorée après splénectomie.

L'administration de plaquettes H.L.A. compatible ne permet pas chez leurs malades d'augmenter le chiffre de plaquettes d'une manière significative. Pour ces auteurs il s'agit d'un problème **d'auto-immunité avec médiation splénique**.

Ils ont constaté que la surface des plaquettes est recouverte d'un nombre important d'IgG (de 17 à  $124 \times 10^{15}$  g par plaquette pour un taux normal de  $4 \times 10^{15}$  g).

Les IgG couvrent ainsi les plaquettes et entraînent une liaison fatale avec le récepteur Fc des macrophages spléniques. Les plaquettes de leurs patients splénectomisés étaient de taille et de nombre normal.

En 1981, PARKMAN et coll. (42) ont écrit que le W.A.S. pouvait être dû à un simple **défaut génétique au niveau du chromosome X** impliquant les glycoprotéines existant à la fois sur les membranes cellulaires des lymphocytes et des plaquettes.

Ces auteurs rapportent également les deux premiers cas de correction complète d'anomalies plaquettaires et lymphocytaires après transplantation médullaire (PARKMAN et coll.) (41).

L'équipe de KENNEY (25) reprend les travaux de PARKMAN et coll. (42) en ce qui concerne les anomalies au niveau d'une **protéine membranaire**.

En étudiant l'ultrastructure des lymphocytes à l'aide d'un microscope électronique ils découvrent que la surface membranaire des lymphocytes présente un déficit important de micro-villosités et que les micro-villosités présentes étaient porteuses d'anomalies morphologiques (plus trapues). Ces anomalies touchent également les plaquettes. Pour ces auteurs ces anomalies étaient constantes et indépendantes de l'importance de la thrombopénie et du problème immunologique.

**Cette découverte est retenu comme critère de diagnostic.**

Ils observent également que cette anomalie morphologique était corrigée après la greffe médullaire.

Il soulignent aussi le rôle de la rate dans un processus de médiation immunologique qui serait responsable de la destruction cellulaire par la rate.

L'anomalie se situe au niveau d'une glycoprotéine gpl-115 qui serait à l'origine de la destruction splénique des micro-villosités membranaires.

En 1987 l'équipe de REISINGER et PARKMAN (48) continuent leurs recherches dans ce sens et constatent que dans le W.A.S. il y a un déficit d'une glycoprotéine membranaire qui a une masse moléculaire de 115 KD (gpl-115).

On peut observer un déficit de gpl-115 avec des KD de 95, 115, et 135. **L'hétérogénéité de gpl-115 serait responsable de l'hétérogénéité clinique.**

Dans la même année il est décidé d'appeler cette protéine : Sialophorine (REMOLD-O'DONNELL) (49).

Elle est mise en évidence à l'aide de l'anticorps monoclonal L10 au niveau des lymphocytes B, des monocytes, des lymphocytes T, des thymocytes, des neutrophiles et également des plaquettes.

Elle n'est pas retrouvée au niveau des érythrocytes et des fibroblastes.

Donc la sialophorine est une caractéristique de cellules circulantes non érythrocytaires et de leurs précurseurs.

Les monocytes et les lymphocytes T et B portent la caractéristique 115 kd, les plaquettes et les neutrophiles sont porteurs de caractéristique 135 kd. En réalité ces deux caractéristiques sont identiques à part la présence de saccharides neutres supplémentaires au niveau de la sialophorine 135.

Comme critère de mise en évidence de la sialophorine est retenue sa reconnaissance par l'anticorps monoclonal L10.

Cette glycoprotéine membranaire interviendrait dans le maintien en circulation des lymphocytes et des plaquettes et également dans la sénescence physiologique.

Or nous savons qu'il existe dans le W.A.S. une accélération de la sénescence (OCHS) (38).

REMOLD et coll. (49) précisent que pour eux, le défaut au niveau de la sialophorine serait responsable de troubles fonctionnels au niveau des lymphocytes et des plaquettes et également de défauts morphologiques concernant l'architecture membranaire.

Visible en microscopie électronique la sialophorine aurait comme rôle de masquer les sites antigéniques sous-jacents.

Un déficit de la sialophorine exposerait ces sites aux anticorps circulants.

Cette hypothèse va dans le sens de celle de LUM et coll. (30) qui discute un processus auto-immunitaire.

Il serait intéressant d'étudier tous ces éléments chez les patients splénectomisés mais jusqu'à présent aucune publication d'étude en série concernant ce sujet n'a été réalisée.

Des troubles fonctionnels plaquettaires ont été rapporté (GRÖTTUM et coll.) (22), KURAMOTO et coll.) (27) et également des anomalies au niveau de l'ultrastructure des plaquettes (GRÖTTUM et coll. (22), BALDINI et coll.) (4) mais ces observations doivent être interprétées avec réserve, car la sévérité de la thrombopénie peut compromettre l'interprétation de la fonctionnalité et de la structure des plaquettes.

Cependant, en 1986, MARONE et coll. (32) publient une étude sur les anomalies fonctionnelles des plaquettes, des basophiles et des polynucléaires.

Le résultat de ces études est le suivant : les plaquettes dans le W.A.S. présentent un défaut d'agrégation lorsqu'elles sont soumises aux agents qui normalement activent les récepteurs de surface cellulaire.

Ces agents sont : ADP, collagène, thrombine et adrénaline.

Lorsque l'on peut impasser cette phase d'activation par l'administration de substances comme l'ionophore  $CA^{2+}$  A23 187, l'ionomycine ou l'acide arachidonique, on obtient une agrégation normale.

Ainsi il a été possible de séparer l'agrégation de plaquettes dans le W.A.S. en deux phases :

- La première phase comprend l'interaction de plusieurs stimuli comme l'ADP, le collagène, la thrombine et l'adrénaline avec leurs récepteurs spécifiques, au niveau de la surface plaquettaire.
- La deuxième phase est probablement influencée par l'intervention du  $CA^{2++}$  et/ou par le métabolisme de l'acide arachidonique.

La première phase d'agrégation qui est donc caractérisée par l'activation des récepteurs semble être défectueuse tandis que la deuxième phase paraît être sans anomalie.

Il ne semble pas que les récepteurs pour l'ADP, le collagène, la thrombine ou l'adrénaline soient en cause pour expliquer les désordres métaboliques des plaquettes.

Pour les auteurs, il s'agit plutôt d'une anomalie qui se situe après l'activation des récepteurs. Il s'agit d'un défaut au niveau d'une des phases biochimiques qui se déroule après l'activation des récepteurs. Le défaut serait en rapport avec des anomalies membranaires.

Ces observations vont dans le sens de celles faites par PARKMAN et coll. (42) et REMOLD-O'DONNELL et coll. (49) à propos d'une sialoglycoprotéine anormale.

Pour MARONE et coll. (32), également une anomalie glycoprotidique membranaire joue un rôle dans la reconnaissance par les lymphocytes des antigènes, et intervient également au niveau des plaquettes pour les stimuli d'agrégation.

Cependant, les auteurs n'excluent pas la possibilité que les anomalies plaquettaires dans le W.A.S. seraient dues à un processus destructif au niveau splénique comme l'ont observé LUM et coll. (30).

Pour les auteurs VERHOEVEN A.J.M. et coll. (58) le déficit fonctionnel des plaquettes serait dû à une anomalie au niveau de la régénération énergétique dans les mitochondries. Ces auteurs rappellent d'abord qu'un grand nombre d'anomalies biochimiques au niveau des plaquettes a été décrit dans le W.A.S. comme un taux protidique bas, un taux de glycogène diminué et un taux d'ADP et d'ATP bas stocké au niveau des granules (BALDINI M.G. et coll. (4), GROTTUM K.A. et coll. (22), KURAMOTO H. et coll. (27)). La consommation du glucose et la production de lactate sont diminuées et il existe un déficit en hexokinase. D'après les auteurs il existe dans le W.A.S. un déséquilibre au niveau de la régularisation de la resynthèse d'ATP à partir de la glycolyse et à partir des mitochondries. La part de l'ATP fournie par les mitochondries est en dessous de la normale. Au repos cette situation n'est pas gênante, mais lorsque la plaquette est stimulée par de la thrombine, la plaquette ne dispose pas d'assez d'énergie pour assurer la première phase d'activation. Donc les anomalies observées au niveau de la plaquette après stimulation seraient dues à un défaut de production d'ATP à partir des mitochondries.

L'équipe de PIDARD et coll. (46) publie en 1988 un étude effectuée sur les membranes plaquettaires de trois patients porteurs du W.A.S. Entre ces malades il n'y avait aucun lien de parenté.

Contrairement à ce qui a été postulé jusque là, les anomalies membranaires peuvent effectivement exister, mais ne sont ni constantes ni spécifiques.

Chez deux des trois malades étudiés ces anomalies n'ont pas été retrouvées.

Pour ces auteurs l'observation d'anomalies au niveau des glycoprotéines membranaires des plaquettes chez les malades porteurs du W.A.S. pourrait être le résultat de **difficultés techniques** rencontrées pour marquer la glycoprotéine. Par exemple, la sévérité de la thrombopénie rend souvent difficile l'isolement d'un nombre suffisant de plaquettes.

Il peut s'agir également de la "contamination" du matériel par des érythrocytes, qui eux peuvent relarguer certaines enzymes qui dégradent les glycoprotéines des plaquettes.

Ces auteurs considèrent qu'à l'heure actuelle les anomalies membranaires ne doivent pas être retenues comme critère diagnostique.

## LE DEFICIT IMMUNITAIRE

Le déficit immunitaire observé dans le W.A.S. est complexe, affectant à la fois l'immunité humorale et cellulaire mais seulement d'une façon partielle.

Résumons de quoi il s'agit :

- La fréquence et la sévérité des infections.
- Une réponse nulle ou très insuffisante vis-à-vis des antigènes polysaccharidiques.
- L'absence ou l'effondrement des allohémagglutinines sériques du système ABO.
- Un taux d'IgM bas, un taux d'IgG, IgA et IgE normal ou élevé.
- Un déficit immunitaire cellulaire qui s'accroît avec l'âge avec une baisse progressive des lymphocytes thymo-dépendants.

L'étude des organes lymphoïdes ne révèle aucune anomalie histologique en début d'évolution (ROUSSEY et coll.) (51) alors que chez l'enfant plus âgé il existe une raréfaction des cellules lymphocytaires dans le cortex profond, zone thymo-dépendante (GRISCELLI et coll.) (21).

Pour COOPER et coll. (12) il s'agit d'une anomalie de la voie afférente de l'immunité. Cette équipe a étudié 18 cas de W.A.S.

Il a été constaté d'abord que les malades sont touchés par des infections très variées et que ces infections touchent n'importe quel organe. Il peut s'agir d'agents bactériens, viraux et fongiques. Ces infections sont souvent rencontrées dans les déficits immunologiques chroniques.

Ce qui frappe ici, c'est qu'à la naissance ce déficit n'existe pas encore. Une illustration en est la bonne tolérance du B.C.G. en période néo-natale.

Il semble que le déficit immunitaire s'installe progressivement et s'aggrave avec l'âge.

Ces enfants présentent une réaction très virulente lorsqu'une vaccination est administrée à un âge plus avancé.

Le déficit immunitaire s'installe donc en même temps que la déplétion lymphocytaire se produit dans le tissu lymphoïde.

On constate que les patients sont capables de répondre à certains antigènes mais qu'ils ont une mauvaise réponse vis-à-vis d'autres (par exemple vis-à-vis des hémagglutinines naturelles) (COOPER et coll.) (11).

Une hémagglutination normale est obtenue avec les érythrocytes de mouton par contre on assiste à l'absence de formation d'anticorps hémolytiques contre l'antigène FOSSMAN des érythrocytes de mouton.

On a prouvé que l'antigène hémolytique de FOSSMAN est d'une autre nature que l'antigène érythrocytaire de mouton qui entraîne une agglutination.

Les anticorps naturels contre les érythrocytes de moutons qui entraînent une agglutination ne traversent pas la barrière placentaire, ce qui montre que ces anticorps n'appartiennent pas à la classe IgG.

Après l'administration d'un anti-sérum spécifique contre les chaînes lourdes d'IgM, nous n'observons plus d'agglutination avec les érythrocytes de mouton.

Cette manoeuvre montre que les malades sont bien capables de produire des anticorps IgM. En plus, le sérum des patients porteurs du W.A.S. n'inhibe pas l'activité de l'iso-agglutination du sérum d'un sujet normal lorsqu'on mélange les deux.

En résumé les composants cellulaires qui interviennent dans la production des immunoglobulines sont normaux.

Il s'agit de l'incapacité de l'organisme de reconnaître ou de métaboliser d'une certaine manière les antigènes poly-saccharides ou leurs porteurs car c'est à leur niveau que la réponse est faible voire nulle.

Pour COOPER et coll. (12), BLEASE et coll. (5) il s'agit d'un déficit immunitaire qui serait responsable d'un déficit sélectif de la réponse humorale dirigée contre certains antigènes, en l'occurrence les antigènes de nature polysaccharidique.

Rappelons les étapes du processus immunitaire. Il comprend deux voies principales :

- une voie afférente
- une voie efférente.

\* La voie **afférente** comprend toutes les étapes de la réponse immunitaire avant l'activation des cellules immuno-compétentes spécifiques

- La reconnaissance et l'incorporation de l'antigène dans le système lymphoïde, sa phagocytose par les phagocytes, le transfert d'un message immunitaire à une cellule immuno-compétente par l'intermédiaire du récepteur et enfin l'activation de cette cellule.

\* La voie **efférente** comprend toute les étapes qui viennent après l'activation de la cellule immuno-compétente, la synthèse et le relargage des immunoglobulines dans la circulation.

L'anomalie dans le W.A.S. se situerait au niveau de la voie afférente qui présente donc un défaut de reconnaissance d'une certaine classe d'antigène, déficit qui est transmis sur le mode autosomique récessif.

Les travaux récents ont mis en évidence des anomalies du chimiotactisme au niveau des monocytes.

En 1974, ALTMAN et coll. (2) ont décrit un défaut du chimiotactisme au niveau des monocytes qui serait en rapport avec la présence d'un inhibiteur d'origine

lymphocytaire : le LDCF (lymphocytes derived chemotactic factor) qui a comme caractéristique d'inhiber non seulement les monocytes des patients porteurs du W.A.S. mais également ceux de témoins sains et d'être thermo-stable.

En 1980 OCHS et coll. (38) ont décrit un défaut du chimiotactisme au niveau des polynucléaires. Chez un de leur malades, ils ont pu mettre en évidence un inhibiteur de la mobilité cellulaire qui était thermostable.

En 1986 (CAPSONI et coll. (7) découvrent la présence de deux inhibiteurs dans le sérum de leurs patients : un facteur sérique d'origine lymphocytaire avec une action d'inhibition au niveau des neutrophiles. Il ne semble pas être le même facteur découvert par ALTMAN et coll. (2), car il est thermolabile et n'a pas d'action sur les monocytes de témoins sains.

Un deuxième facteur a été mis en évidence par CAPSONI (7) : un inhibiteur sérique du facteur chimiotactique d'origine complément.

Il pourrait s'agir du même facteur décrit par OCHS (38).

La présence d'un inhibiteur de l'activité chimiotactique d'origine complément a été décrit chez les malades porteurs d'une maladie de Hodgkin ou d'une sarcoïdose et on a constaté une **corrélation entre la présence d'un tel facteur et l'état d'anergie** observé dans ces maladies.

Or dans le W.A.S. nous assistons également à la présence d'un tel facteur et à l'état d'anergie.

En 1981 NAHM et coll. (36) effectuent une étude concernant les sous-classes des IgG.

Plusieurs observations ont démontré que dans d'autres pathologies immuno-déficientes, l'absence de réponse aux antigènes polysaccharidiques est liée à un déficit au niveau des **IgG2**.

Il aurait été logique de constater alors dans le W.A.S. les mêmes données. Or les auteurs ont démontré que le taux des sous-classes d'IgG est normal.

Donc dans le W.A.S. le problème infectieux n'a pas comme origine un effondrement des IgG2.

En 1989 MORIO et coll. (35) publient une étude sur les **anomalies phénotypiques** de surface des lymphocytes périphériques. Ces anomalies sont mises en évidence grâce à l'**immunofluorescence bi-color**.

Concernant le phénotype, il existe deux types différents dans le W.A.S. Le premier se caractérise par une **augmentation de cellules T WT 31<sup>-</sup> CD3<sup>+</sup>** qui portent le **récepteur gamma/delta**. (TCR). Le deuxième se distingue par une **augmentation de cellules NK (natural killer) CD 16<sup>+</sup>**. Récemment les chaînes gamma/delta ont été mises en évidence dans les cellules périphériques des individus normaux ; leur rôle et leur distribution ont été étudiés d'une manière approfondie.

Il existe plusieurs travaux qui démontrent un pourcentage élevé des cellules T gamma /delta-TCR dans certains syndromes immuno-déficitaires.

**Le déficit immunitaire pourrait être lié à l'augmentation de cette population cellulaire.**

## LA DEGENERESCENCE MALIGNE

Parmi les patients atteints de W.A.S. 15% vont présenter une **dégénérescence maligne**.

D'une manière générale chez les malades atteints d'une immuno-dépression la fréquence est plus élevée que dans une population normale.

Dans le W.A.S. il s'agit surtout de tumeurs lymphoïdes.

Pour expliquer cette fréquence, plusieurs hypothèses ont été émises.

On a d'abord pensé que les malades présentent un défaut au niveau du système de surveillance immunitaire (BLEASE et coll.) (5).

En temps normal, l'apparition de cellules tumorales dans l'organisme s'accompagne de l'arrivée de nouveaux antigènes qui sont ensuite reconnus par le système immunitaire comme étrangers et qui sont ensuite rejetés (comme c'est le cas d'une greffe non histo-compatible).

KENNEY et coll. (25) sont convaincus que l'immunité cellulaire et humorale sont impliquées dans les deux et que dans le W.A.S. **la surveillance immunitaire est diminuée**.

La théorie d'une anomalie située sur la voie afférente de l'immunité va dans le même sens.

Intervient également la **stimulation antigénique chronique** du système lymphoïde qui peut contribuer à la fréquence de tumeurs lymphoréticulaires.

Par ailleurs il y a un lien entre la grande fréquence de ce type de tumeurs et l'hyperplasie bénigne diffuse du système réticulo-endothélial chez ces patients (COOPER) (11).

Le phénomène suivant est connu : les cellules porteuses d'une **anomalie chromosomique** sont plus susceptibles aux transformations malignes. Ce phénomène est observé dans les trisomies 21 et dans le syndrome de Klinefelter.

En 1979, CHAGANTI et coll. (8) ont constaté une instabilité chromosomique au niveau des lymphocytes.

Les travaux récents ont démontré que l'anomalie chromosomique dans le W.A.S. se situe au niveau du bras court du chromosome X (PEACOCKE et coll.) (44).

MIYAMURA et coll. (34) ont pu isoler un virus proche des virus oncogène SV 40 dans la tumeur d'un de leurs patients et en 1983, ils ont constaté la replication du SV 40 à titre très élevé dans les lignées fibroblastiques.

Or nous savons que le SV40 est capable de transformer les fibroblastes en culture provenant de malades porteurs d'une anomalie chromosomique.

Actuellement est étudié le lien entre les infections dues aux virus EPSTEIN-BARR (E.B.V.) et l'oncogénèse chez les malades porteurs d'un déficit immunitaire primitif.

En 1986, OKANO et coll. (39) publient leurs observations de 16 malades atteints du W.A.S. ou d'ataxie-télangiectasie. Parmi ces enfants il y a eu 3 cas de lymphomes.

Les auteurs concluent qu'une lymphoprolifération massive induite par le E.B.V. est souvent présente chez les malades porteurs d'un déficit immunitaire primitif comme dans le W.A.S. et l'ataxie-télangiectasie.

Ceci serait dû à un état d'activation permanente par l'E.B.V. et à une diminution fonctionnelle cellulaire.

En plus, comme nous l'avons vu, ces malades semblent être prédisposés génétiquement à une sensibilité plus importante aux infections par l'E.B.V. qu'une population normale.

Cette prédisposition génétique interviendrait également au niveau de l'activation oncogène cellulaire des tissus lymphoïdes et elle pourrait jouer un rôle

important dans la genèse des lymphomes de BURKITT qui est comme nous le savons lié à l'E.B.V.

En 1986 ILOWITE et coll. (24) publient un cas de W.A.S. où il a été retrouvé une prolifération lympho-réticulaire (granulomatose lymphomatoïde). Chez ce patient il y avait également la notion d'infection chronique à l'E.B.V. due au déficit de la surveillance immunitaire qui aurait favorisé le développement de cette prolifération lympho-réticulaire.

Notons qu'actuellement nous espérons voir diminuer cette fréquence de dégénérescence maligne grâce à la greffe médullaire.

En postulant qu'une greffe permet une reconstitution immunitaire satisfaisante, la défense immunitaire doit être efficace vis-à-vis des agents oncogènes comme l'E.B.V.

---

---

**TRAITEMENT**

---

---

Si les traitements des périodes aiguës d'infection ou d'hémorragie sont souvent indispensables ou simplement utiles ils ne restent que préventifs, symptomatiques ou palliatifs.

Actuellement les traitements incisifs ont toute leur importance : la splénectomie qui peut améliorer d'une manière significative le problème hémorragique et la greffe médullaire qui elle, représente la seule thérapeutique curative.

## **LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE**

### **Les antibiotiques**

Donnés d'une manière continue et alternée, servent à prévenir les infections ou à les contrôler rapidement et efficacement. Les infections à streptocoque, pneumocoque et hémophilus influenzae représentent une menace importante pour le malade.

Les vaccins sont inefficaces contre ces agents car les patients sont incapables de produire des anticorps contre les antigènes polysaccharidiques.

Il faut considérer le problème de la survenue de multi-résistances au cours d'une antibiothérapie au long cours.

### **La corticothérapie**

A faible dose, a comme effet une protection vasculaire et en pratique diminue le risque hémorragique.

Elle peut montrer son intérêt lorsqu'un problème d'auto-immunité vient compliquer le syndrome.

Nous devons cependant tenir compte des risques qu'elle entraîne : l'augmentation des risques d'infection. Si une greffe médullaire est envisagée la corticothérapie doit être entreprise à distance.

Appliquée localement elle s'avère utile au moment de poussées d'eczéma.

### Les antifongiques

Sont prescrits également d'une manière préventive systématique.

### Le facteur de transfert

Ses bénéfices thérapeutiques ont été préconisés par LAWRENCE et coll. (29) en 1955. Il s'agit d'une protéine de petit poids moléculaires extraite à partir de lymphocytes. Il permet de transférer d'une manière passive l'immunité par médiation cellulaire vis-à-vis des antigènes.

Il est supposé améliorer le déficit de l'hypersensibilité retardée. Indiqué à visée thérapeutique pour les malades ayant une diminution du taux d'IgM, ses résultats sont actuellement remis en question.

SCHUT et coll. (52) n'observent aucune amélioration et même accusent le facteur de transfert d'augmenter le risque de néoplasie.

D'autres auteurs comme SPITLER et coll. (53) se demandent si le facteur de transfert ne favorise, n'accélère ou même n'aggrave pas les néphropathies avec insuffisance rénale chronique, observées chez certains de leurs patients.

Même si pour certains auteurs le facteur de transfert apporte une amélioration réelle, actuellement on a tendance à ne plus utiliser ce produit.

### Les gamma-globulines

Administrées d'une manière régulière et systématique les gamma-globulines permettent d'accroître la protection anti-infectieuse et dans une certaine mesure permettent une remontée du chiffre des plaquettes.

Leur administration se fait par voie veineuse (à cause du risque d'hématome lorsque les injections sont pratiquées en intra-musculaire).

### Le plasma congelé

Il apporte toutes les classes d'immunoglobulines.

Certains auteurs ont constaté une légère augmentation de la thrombopoïèse grâce à l'administration de plasma frais (STIEHM et coll.) (54).

Il faut prendre en compte le risque lié aux transfusions comme les hépatites.

### PROBLEMES STOMATOLOGIQUES

Une thérapie préventive par le fluor et une hygiène buccale aident à prévenir les infections stomatologiques. Le fluor doit être administré de préférence par gouttières de fluor. Les hémorragies gingivales peuvent être abrégées par l'application d'hémostatiques locaux. (BORAZ A.) (6).

### LA SPLENECTOMIE

Tout d'abord préconisée peu après la découverte de la maladie, la splénectomie a été rejetée ensuite, et était même considérée comme une contre-indication formelle.

Ceci à cause du risque infectieux, car la plupart des patients splénectomisés sont décédés à la suite d'une infection dans les quelques mois suivant l'intervention.

Actuellement elle semble de nouveau être indiquée dans les formes où il existe une menace hémorragique importante et lorsque il y a preuve d'une séquestration splénique. Dans ce cas la transfusion plaquettaire après ablation de la rate devient plus efficace.

En 1984 LAWRENCE et coll. (29) ont effectué une étude sur l'efficacité de la splénectomie.

Ils démontrent que sur leurs 16 patients splénectomisés, tous ont présenté une augmentation considérable du nombre des plaquettes après l'intervention.

Chez ces 16 patients le taux moyen des plaquettes avant la splénectomie était de  $19.500/\text{mm}^3$ .

Après l'intervention le taux moyen était monté à  $262.000/\text{mm}^3$  (voir tableau).

Dans la série de 16 patients, 7 malades ne prenaient pas d'antibiotiques prophylactiques après l'intervention : parmi eux, il y a eu 5 décès dans un contexte infectieux foudroyant, le décès survenant dans les 33 mois qui ont suivi la splénectomie.

Les autres patients au nombre de 9 ont pris l'antibiothérapie à titre systématique ou en prenaient dès le moindre signe infectieux.

Au moment de la publication de l'étude de ces 9 enfants 6 enfants étaient en vie avec une moyenne de survie de 91 mois.

Les trois enfants décédés ont présenté les problèmes suivants :

- l'un est décédé d'une transformation maligne survenant un an après la splénectomie.

- l'autre est mort dans un contexte de thrombopénie auto-immune. Les transfusions de plaquettes H.L.A.-compatible n'ont pas permis d'augmenter le taux de plaquettes.

Le dernier décès est survenu dans des conditions particulières.

Au bout d'un an après la splénectomie qui s'était déroulée sans problème, les parents de l'enfant ont estimé que les antibiotiques n'étaient pas indispensables puisque leur fils allait bien. Ils ont alors arrêté le traitement de leur propre chef.

L'enfant a succombé d'une septicémie à pneumocoque 15 jours après l'arrêt des antibiotiques.

Patients	L'âge au moment de la splénectomie	Plaquettes		Antibiothérapie prophylactique	Survie après la splénectomie	Cause du décès
		Avant	Après			
1	5 ans-6 mois	30.000	228.000	oui	9 ans-6 mois	en vie
2	6 ans	5.000	250.000	oui	11 mois	tumeur cérébrale
3	1 an	2.000	200.000	oui	10 mois	hémorragie
4	1 an- 6 mois	8.000	290.000	oui*	10 mois	septicémie
5	5 ans-6 mois	42.000	350.000	oui	11 ans-6 mois	en vie
6	3 ans-6 mois	<20.000	350.000	oui	16 ans-6 mois	en vie
7	5 ans-6 mois	<20.000	400.000	oui	16 ans-6 mois	en vie
8	5 ans	25.000	112.000	oui	7 ans	en vie
9	10 ans	22.500	202.000	oui	5 ans	en vie
10	5 ans-6 mois	11.000	300.000	non	14 ans-6 mois	tumeur cérébrale
11	9 ans-6 mois	30.000	"normale"	non	2 ans	septicémie
12	1 an -9 mois	20.000	250.000	non	2 ans-9 mois	septicémie
13	6 ans	20.000	200.000	non	7 mois	septicémie
14	2 ans	13.000	320.000	non	2 ans	hémorragie
15	1 an	30.000	400.000	non	5 mois	septicémie
16	2 ans-6 mois	20.000	102.500	non	1 mois	septicémie

\* Décès 15 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie.

**Patients avec W.A.S. ayant subi une splénectomie.**

**D'après LAWRENCE et coll. (29)**

Ces observations montrent donc l'intérêt de la splénectomie qui entraîne une remontée des plaquettes impressionnante après l'intervention.

Elles soulignent cependant l'importance de l'antibiothérapie prophylactique à titre systématique de laquelle dépend la survie de l'enfant.

Reste à considérer le problème de la sélection de souches résistantes.

Si l'on reprend l'hypothèse des anomalies au niveau de la membrane plaquettaire on peut comprendre le rôle splénique dans la thrombopénie. En effet selon NATHAN D.G. (37) on peut comparer ce mécanisme avec celui qui intervient dans l'anémie hémolytique observé dans la sphérocytose héréditaire. Dans cette maladie les érythrocytes perdent progressivement leur membrane cellulaire à cause d'une anomalie au niveau d'une protéine cyto-squelettique (LUX S.E.) (31). La séquestration splénique de ces cellules accélère leur destruction. Dans le W.A.S., une séquestration splénique pourrait accélérer par le même mécanisme la désintégration de la membrane des plaquettes et la cytolyse.

### LA GREFFE MEDULLAIRE

Actuellement la greffe médullaire représente la véritable thérapeutique immunologique efficace.

La première tentative suivie d'un succès a été réalisée par BACH et coll. (3) en 1968.

Il a greffé un enfant atteint de W.A.S. âgé de 22 mois. Le greffon a été prélevé sur une des soeurs du patient et était H.L.A.-compatible.

Chez ce petit garçon une première tentative s'était soldée par un échec car l'enfant n'avait pas été préparé par un traitement immunodépresseur avant la greffe.

La deuxième tentative était un succès : l'enfant avait reçu une cure de cyclophosphamide. Il ne s'est pas produit une réaction greffon contre hôte (G.V.H.) comme cela avait été le cas la première fois.

En effet, le problème de G.V.H. reste encore délicat.

Dans ce cas on assiste entre 15 et 30 jours après la greffe à une altération de l'état général, une éruption cutanée et à une spléno-hépatomégalie, (le tissu lymphoïde étant envahi par les lymphocytes du donneur qui agressent les cellules du receveur), une diarrhée, une anémie hémolytique auto-immune (avec un test de Coombs positif). Souvent l'évolution est mortelle.

Chez ce patient après la deuxième greffe on constatait une reconstitution immunologique, disparition des phénomènes hémorragiques et les lésions d'eczéma que présentait l'enfant jusque là disparurent.

Un état chimérique (c'est-à-dire que le sang périphérique de ce garçon contenait des cellules avec caryotype féminin) a pu être défini.

Cependant l'hématopoïèse n'était pas parfaite et une thrombopénie a persisté même si celle-ci était moins importante qu'avant l'intervention.

Cette greffe était considérée comme un succès, mais partiel.

La prise étant complète par les cellules T, partielle par les cellules B, et nulle pour les autres cellules hématopoïétiques.

La greffe était suivie d'une amélioration du syndrome hémorragique ; probablement par une amélioration des fonctions plaquettaires puisque la thrombopénie a persisté. La restitution immunitaire était partielle.

Un suivi à long terme de ce garçon a été publié en 1984 par MEUWISSEN et coll. (33).

Pendant les 15 années suivantes l'enfant a vécu sans problème particulier les maladies infectieuses habituelles de l'enfance et n'a pas connu d'infection sévère ni de problème hémorragique sérieux.

En 1978 PARKMAN et coll. (41) ont rapporté deux premiers cas de correction complète d'anomalies plaquettaires et lymphocytaires après une greffe médullaire.

Comme préparation à la greffe a été utilisée une irradiation corporelle à dose léthale ce qui a permis la destruction des tissus hémato-poïétiques et la différenciation ultérieure des cellules hémato-poïétiques du donneur.

Les greffes effectuées dans ces conditions donnent un résultat satisfaisant dans 75% des cas.

En ce qui concerne le problème de dégénérescence maligne fréquemment observée dans le W.A.S. : en corrigeant le déficit immunitaire, cette complication sera évitée théoriquement. Evidemment il faudra un recul assez important pour confirmer cette théorie.

Restent les complications liées à l'irradiation à dose léthale. FISHER et coll. (17) ont préparé un garçon par une irradiation à dose léthale : la greffe étant un succès mais le garçon a présenté une cataracte bilatérale qui a nécessité une double intervention chirurgicale.

A cette complication s'ajoutent une insuffisance endocrinienne : hypophysaire, thyroïdienne et gonadique.

Ces inconvénients restent acceptables compte tenu du caractère fatal de la maladie. Ils sont d'ailleurs compensables.

Cependant PARKMAN et coll. (43) ont greffé 14 malades porteurs d'une maladie immunodéficitaire. Parmi ces patients six ont été préparés par irradiation totale. Trois de ces malades sont décédés dans les suites de la greffe à cause d'une pneumopathie interstitielle idiopathique qui s'est avérée mortelle dans de pareilles conditions.

Les autres patients ont été préparés avant la greffe par du Busulfan : il n'y a pas eu de décès.

Actuellement on préconise une préparation sans le recours d'une radiothérapie. L'association de Busulfan et de cyclophosphamide est efficace et bien tolérée.

CLARK R.P. et coll. (10) observent que le développement et le succès des greffes de moelle dans les maladies génétiques apportent une solution, mais également de nouveaux problèmes.

En effet, se pose un **problème éthique** en ce qui concerne **les grossesses conçues dans l'unique but de créer un donneur compatible.**

Les auteurs ont fait savoir leur attitude à propos d'une famille dont l'enfant unique est atteint du W.A.S.

Ce couple est venu demander s'il était possible de bénéficier d'une détermination H.L.A. d'un bébé qu'ils pensaient programmer pour sauver leur fils.

Auparavant ils avaient déjà appris qu'il existait 25% de chances de concevoir un fœtus compatible et qu'il existait 50% de risques d'avoir un garçon atteint.

Leur demande portait sur la détermination du sexe et la détermination H.L.A. D'emblée ce couple décidait de faire **avorter tous les embryons qui ne pourraient servir à leur fils.** Ils considéraient que cette attitude leur permettrait de "gagner du temps" et pensaient continuer leurs efforts jusqu'à ce qu'ils aient conçu un bébé compatible.

Leur demande a été rejetée. A ces parents sera proposé, en cas de grossesse un diagnostic anténatal du sexe mais une détermination H.L.A. leur sera refusée.

Les auteurs précisent que pour leur part, un diagnostic anténatal par définition est établi pour connaître les désordres génétiques du bébé conçu. Il s'agit donc de renseignements concernant la santé de ce bébé sans tenir compte de l'intérêt d'un tiers.

Par contre, une détermination H.L.A., si elle devait être pratiquée n'apporterait rien à un bébé même porteur du W.A.S.

Dans le cas décrit ici, nous arriverions dans une situation où à la suite d'un diagnostic anténatal, un avortement est décidé sur un bébé normal.

Ceci n'est évidemment pas le but d'un diagnostic anté-natal.

Reste le problème du choix du moment opportun de la greffe. Ce choix dépend de nombreux facteurs : cliniques biologiques et psychologiques mais d'une manière

générale, lorsqu'il existe un donneur compatible, il semble préférable d'effectuer la transplantation médullaire précocement, car les chances de succès sont alors optimales. En effet, le risque de G.V.H. est d'autant plus faible que le receveur est jeune car les chances de succès sont moins compromises par la survenue des hémorragies ou infections graves.

Les transplantations de ce type sont malheureusement réservées à 30% des malades seulement. En effet seulement 30 à 40% des patients disposent d'un donneur HLA-ABO compatible.

Actuellement les greffes sont tentées avec des greffons provenant de donneurs apparentés partiellement histo-compatibles.

Les problèmes principaux qui se posent pour ce type de greffe sont :

- une résistance à la prise du greffon (résistance qui semble sensible à un traitement par cyclophosphamide) ;
- l'échec d'une reconstitution de l'immunité humorale ;
- les problèmes infectieux survenant sur un terrain d'immunodépression notamment C.M.V. et adénovirus.

En 1980, O'REILLY R.J. et coll. (40) décrivent une technique de soustraction des lymphocytes T de la moelle à transplanter. Une moelle transplantée dans ces conditions ne sera pas confrontée avec les problèmes de G.V.H. même s'il s'agit d'une greffe H.L.A. non identique.

Dans l'étude publiée, les malades qui malgré tout ont présenté un rejet sont ceux chez qui on a pu détecter la présence de lymphocytes T résiduels radiorésistants.

Chez la plupart des patients (12/17) les auteurs ont pu assister à une reconstitution de la fonction lymphocytaire T complète. Chez les trois autres il existait une reconstitution partielle.

La reconstitution humorale a été moins fréquente que la reconstitution lymphocytaire T. Sur quinze malades greffés avec succès, huit malades ont présenté une augmentation du taux d'immunoglobulines et seulement six ont su développer les anticorps contre le système A.B.O et/ou les infections virales ou bactériennes.

On a pu constater, chez les malades développant des précurseurs lymphocytaires B provenant de donneurs, une normalisation des taux d'immunoglobulines et une production d'anticorps. (Voir tableau p. 81')

Par contre, chez les patients sans développement de précurseurs d'origine donneur, on notait une hypogammaglobulinémie persistante et une absence de production d'anticorps. Ce phénomène est mal élucidé.

Les auteurs ont signalé chez les malades ayant subi une cytoréduction avant la greffe, une reconstitution des lymphocytes B et T ainsi que de leur fonction.

S'il faut effectivement le développement de précurseurs lymphocytes B du donneur pour assurer la reconstitution humorale du receveur on peut se demander pourquoi les lymphocytes B du receveur ne fonctionnent pas en présence de lymphocytes T du donneur.

Nous savons que dans la greffe HLA identique, 50% des cas ne présentent pas de développement des précurseurs lymphocytaires B du donneur mais il existe une reconstitution humorale. Ceci laisse penser que les exigences au niveau de la compatibilité entre les lymphocytes B et T dans le but d'une réponse humorale correcte sont beaucoup plus strictes que celles nécessaires pour la compatibilité entre les cellules T et les macrophages ou autres cellules qui interviennent dans la réponse d'immunité à médiation cellulaire ou d'hypersensibilité retardée.

Pour ces auteurs le déficit fonctionnel des lymphocytes B du receveur peut être dû à un effet inhibiteur de la part des lymphocytes T du donneur ou par la présence de lymphocytes d'origine maternelle sur les lymphocytes B du receveur ce qui reflèterait un état de sub-G.V.H.

En conclusion par la technique de soustraction des lymphocytes T au niveau du greffon nous observons un grand nombre de succès dans les greffes non-identiques. Reste à déterminer le mécanisme exact du déficit immunitaire persistant après la greffe dans bon nombre de cas.

Nombre de patients	Etat chiméric		Immunoglobulines			Anticorps		
	Cellule T	Cellules B	Normal	Hypo	Pas exploré	+	-	Pas exploré
4	donneur	donneur	3	0	1	3	0	1
4	donneur	receveur + donneur	2	2		2	2	0
6	donneur		1	4	1	1	4	1

Tableau d'après O'REILLY R.J. (40) : L'immunité humorale chez des patients porteurs d'un déficit immunitaire grave (SCID) ayant subi une greffe de moelle H.L.A. non-identique.

---

---

**PRONOSTIC**

---

---

Le pronostic dans le W.A.S. reste très sombre même si aujourd'hui nous disposons de moyens thérapeutiques préventifs et même curatifs qui donnent de plus en plus d'espoir.

Actuellement nous nous tournons, de plus en plus vers la greffe médullaire et nous disposons aujourd'hui d'un recul assez important.

L'enfant greffé en 1968 par l'équipe de BACH (3) était en vie encore en 1984 et considéré comme guéri.

Les études statistiques effectuées en 1979 par PERRY et coll. (45) aux Etats-Unis et au Canada montrent les données sur 301 cas (1892-1979). La fréquence globale est de 4 pour 1 million de nouveau-nés vivants.

On assiste à une augmentation de la survie moyenne de 8 mois avant 1935 à 6,5 ans après 1964. Ces causes de mort sont d'abord limitées aux infections et hémorragies. Le risque de malignité croît avec l'âge et est 100 fois plus élevé que dans la population générale.

Il existe déjà des publications de survies à long terme.

CAPSONI et coll. (7) publient 8 cas dont le plus âgé a 20 ans.

Grâce à la greffe médullaire la survie devrait devenir de plus en plus longue, et tous les espoirs sont investis dans les greffes compatibles et semi-compatibles.

---

---

**DEPISTAGE**

---

---

Même si actuellement les possibilités thérapeutiques s'élargissent, le dépistage anténatal et des femmes porteuses reste très important.

Jusqu'à présent, la seule possibilité consistait en la détermination du sexe précoce en cas de grossesse chez une femme connue porteuse.

Sachant que la chance pour un enfant de sexe masculin d'avoir la maladie est de 50%, la décision d'avortement restait difficile.

En 1987 l'équipe d'HOLMBERG (23) propose une détection anténatale par foetoscopie dans le but de faire un prélèvement plaquettaire au niveau du cordon. Cette technique est proposée après **détermination du sexe** et peut être effectuée à un âge gestationnel de 17 semaines.

Normalement un foetus âgé de 17 semaines possède un taux de plaquettes identique à celui de nouveau-nés ou même d'adultes. La taille plaquettaire est celle de plaquettes d'adultes.

**D'après les auteurs, les plaquettes d'un foetus atteint du W.A.S. présente à l'âge de 17 semaines déjà des anomalies quantitatives et qualitatives caractéristiques.**

Pour KENNEY et coll. (25) il existe des anomalies structurales au niveau des lymphocytes et des plaquettes qui sont détectables en microscopie électronique. Ces anomalies sont **invariables dans le W.A.S.** et ne dépendent pas de l'intensité de la thrombopénie.

Très peu de **sang** prélevé au niveau du cordon permet le **dépistage** de ces anomalies (diminution du nombre de villosités membranaires, une morphologie caractérisée par un aspect trapu des microvillosités).

Actuellement des progrès importants sont faits et de nombreux travaux en cours au niveau du dépistage anté-natal et du dépistage des femmes vectrices. Ces travaux portent sur les **anomalies chromosomiques**.

Nous savons que la difficulté de dépistage des femmes vectrices réside dans le fait que celles-ci sont phénotypiquement normales.

Selon la théorie de l'inactivation des chromosomes X il existe très tôt au cours de l'embryogenèse une inactivation permanente et au hasard d'un des deux chromosomes X provenant du père et de la mère. Ainsi normalement les femmes représentent une véritable mosaïque d'expression du chromosome X : tantôt est exprimé le chromosome X maternel, tantôt le paternel.

Dans la littérature la présence d'une thrombopénie chez des femmes conductrices a été décrite. (VANDENBOSCH et coll.) (57).

TORNAI I. (56) a même décrit une femme vectrice qui a présenté : de l'eczéma, des infections à répétition, des hémorragies. Biologiquement cette femme (qui avait 20 ans lorsqu'elle était explorée pour la première fois) avait une hypogammaglobulinémie, une thrombopénie avec des anomalies plaquettaires morphologiques et fonctionnelles, qui sont classiquement observées dans le W.A.S.

Elle présentait également un défaut de production d'anticorps anti-polysaccharidiques.

L'auteur se demande s'il s'agit d'un processus d'inactivation du chromosome X "atypique" dans le cas précis il existerait une prédominance dans l'expression du chromosome X pathologique donnant ainsi le tableau clinique et biologique du W.A.S. chez cette femme.

Des travaux sont réalisés dans le but d'identifier des marqueurs génétiques qui sont à proximité des loci atteints sur le chromosome X. On utilise comme marqueurs génétiques certaines séquences d'ADN polymorphe, c'est-à-dire variable d'un chromosome à l'autre et situées à proximité du gène étudié.

Dans le W.A.S. est utilisé comme marqueur le R.F.L.P. (Restriction Fragment Length Polymorphism) ; il s'agit de polymorphisme de longueur de fragment restrictive.

L'équipe de PEACOCKE M. et coll. démontrent qu'il existe un lien important entre le W.A.S. et deux loci. Ceci grâce aux marqueurs de D.N.A.

Les deux loci qui concernent le W.A.S. sont le DSX14 et DSX7 (D pour DNA, X pour chromosome X, S pour copie simple, le numéro correspond à un répertoire chronologique).

Ces loci se situent au niveau du bras court proximal du chromosome X. Le locus du W.A.S. se situerait dans le centre péri-centrique.

Les travaux de KWAN S.P. et coll. (28) retrouvent le même résultat et précisent que le gène du W.A.S. se trouve entre le locus DXS7 et DXS14 et définissent l'ordre des gènes.

Les marqueurs DXS7 et DXS14 peuvent être utilisés comme marqueurs "flanquants" (c'est-à-dire se situant de part et d'autre des locus concerné) et ont leur intérêt dans le dépistage anté-natal et des femmes conductrices.

Lorsque une femme conductrice est hétérozygote pour les deux marqueurs, c'est-à-dire lorsque les deux marqueurs sont "informatifs", la détection devient fiable à 98%.

DONNER M. et coll. (14) observent qu'il existe de nombreux points en commun entre le W.A.S. et la thrombopénie liée au chromosome X.

Ces auteurs décrivent huit cas de thrombopénie héréditaire liée au chromosome X au sein d'une famille.

Parmi ces huit patients, il y a eu des cas avec de l'eczéma et des cas avec un déficit immunitaire.

Ces auteurs démontrent que le locus de la thrombopénie liée au chromosome X se situerait proche du locus DXS7. Ils se demandent s'il ne s'agit pas de mutations différentes du même gène, d'autant plus qu'ils ont observé chez leurs malades des anomalies mineures d'atopie et d'immunodéficience.

Cependant, à propos de la valeur diagnostique de ces deux marqueurs, il faut tenir compte de la possibilité de recombinaison méiotique entre le gène du W.A.S. et les loci marqueurs. Ceci peut être une source d'erreur, d'autant plus important que la femme est "informative" pour seulement un seul marqueur. Pour cette raison l'équipe de GREER W.L. et coll. (20) ont étudié la possibilité d'une autre stratégie d'analyse moléculaire, c'est-à-dire l'étude du modèle d'inactivation du chromosome

X afin de pouvoir déterminer l'état de conductrice. Cette stratégie a été déjà appliquée avec succès dans d'autres syndromes immuno-déficitaires liés au chromosome X (PUCK et coll.) (47).

Comme décrit plus haut, l'inactivation du chromosome X représente normalement un processus lié au hasard, touchant les chromosomes paternels ou maternels avec une même probabilité.

Par contre il a été constaté que dans de nombreuses pathologies liées au chromosome X cette inactivation ne se fait **pas au hasard** dans les cellules spécifiques de femmes conductrices. Ce phénomène représente une **sélection** envers les cellules qui expriment le gène défectueux.

Cette sélection se ferait **uniquement** dans les **cellules qui expriment la maladie**, donc l'analyse du modèle de l'inactivation de chromosome X contribue à mieux déterminer les bases moléculaires et cellulaires dans le W.A.S.

FAERON E.R. et coll. (16) démontrent que grâce aux marqueurs, comme le R.F.L.P. (Restriction Fragment Length Polymorphism) et le modèle de méthylation des gènes de chromosomes X il est possible de **distinguer** le chromosome X d'origine maternel et paternel et ainsi connaître le modèle d'inactivation du chromosome X. Cette méthode permettrait de dépister 50% des femmes conductrices, car il faut que la femme soit hétérozygote pour l'R.F.L.P. au niveau des loci particuliers situés sur le chromosome X.

La combinaison de plusieurs techniques devra permettre de disposer de tests de dépistage prénatal et de femmes conductrices de plus en plus fiables.

---

---

## CONCLUSION

---

---

Le W.A.S. est une maladie complexe. Du fait de l'issue naturelle **fatale** tous les efforts sont dirigés vers le dépistage de cette affection héréditaire. A défaut la thérapeutique a fait des progrès importants et le meilleur espoir réside dans la réussite de la greffe de moelle compatible ou semi-compatible.

Si la greffe compatible se solde actuellement le plus souvent par une réussite et que l'enfant greffé est considéré comme guéri, nous savons que malheureusement 1/3 des enfants ont la chance d'avoir un donneur compatible.

Les autres enfants dont l'état de santé nécessite une greffe, s'exposent donc aux risques liés à des greffes semi-compatibles.

Il est donc évident que tous les efforts dans le domaine génétique afin de préciser le mécanisme exact de la maladie sont considérables. Dans l'idéal, un dépistage simple des porteuses ou un dépistage précoce anté-natal réduirait d'une manière importante le nombre de cas. En attendant les progrès, les enfants porteurs de W.A.S. qui sont en bon état général et peu affectés par les complications se contentent d'un traitement symptomatique dans l'espoir de trouver un jour un donneur compatible ou de voir s'améliorer les conditions de greffes semi-compatibles.

---

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

---

1. **ALDRICH R.A., STEINBERG A.G. and CAMPBELL D.C.**  
Pedigree demonstrating sex linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea.  
*Pediatrics*, 1954, 13, 133-139.
2. **ALTMAN L.C., SNYDERMAN R., BLAESE R.M.**  
Abnormalities of chemotactic lymphokine synthesis and mononuclear leukocyte chemotaxis in Wiskott-Aldrich syndrome.  
*J. Clin. Invest.*, 1974, 54, 486-493.
3. **BACH F.H., ALBERTINI R.J., JOO P., ANDERSON J.L., BORTIN N.M.**  
Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome.K  
*Lancet*, 1968, II, 1364-1366.
4. **BALDINI M.**  
Nature of platelet defect in the Wiskott-Aldrich syndrome.  
*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1972, 201, 437-444.
5. **BLAESE R.M., STROBER W.S., BROWN R.S., WALDMANN T.A.**  
The Wiskott-Aldrich syndrome. A disorder with a possible defect in the antigen processing or recognition.  
*Lancet*, 1968, I, 1056-1060.
6. **BORAZ R.A.**  
Dental considerations in the treatment of Wiskott-Aldrich syndrome : Report of a case.  
*Journal of Dentistry for Children*, 1989, 3, 225-7.

7. **CAPSONI F., ACERBI L., BONORA G., PERLETTI L., ONGARI A.M., VANOLI M., ZANUSSI C.**  
Phagocyte function and immunological findings in a Wiskott-Aldrich Syndrome long term survivor.  
*J. Clin. Lab. Immunol.*, 1986, 19, 91-93.
8. **CHAGANTI R.S.K., WEIGENBERG M., SMITHWICK E.M., PAHWA S., GOOD R.A.**  
Wiskott-Aldrich Syndrome : Chromosome instability in the phytohemagglutinine stimulated blood lymphocytes.  
*Amer. J. Human-Genetics*, 1979, 31, abstract n° 313, pp. 90A.
9. **CHASE H.P., and CANN H.M.**  
Linkage relationship between the Aldrich syndrome locus and the X locus. Evidence for crossing over.  
*Soc. Pediat. Res. 35th annual meeting, Philadelphie*, 1965, abstract 142.
10. **CLARK R.D., FLETCHER J., PETERSEN G.**  
Conceiving a foetus for bone marrow donation : an ethical problem in prenatal diagnosis.  
*Prenatal diagnosis*, 1989, 9, 329-334.
11. **COOPER M.D., KRIVIT W., PETERSON R.D.A., GOOD R.A.**  
An immunological defect in Wiskott-Aldrich syndrome patients.  
*Transactions Amer. Pediat. Soc.*, 1964, abstract 119, pp. 130.
12. **COOPER M.D., CHASE P., LOWMAN J.T., KRIVIT W., GOOD R.A.**  
Wiskott-Aldrich syndrome : An immunologic deficiency disease involving the afferent limb of immunity.  
*Amer. J. Méd.*, 1968, 44, 499-513.
13. **DE SANTO N.G., SESSA A., CAPO di CASA G., MERONI M., CAPASSO G., ESPOSITO L., FERRARA M., TORRI-TARELLI L., ANNUNZIATA S., GIORDANO C.**  
IgA glomérulonephritis in Wiskott-Aldrich syndrome.  
*Child. Nephrol. Urol.*, 1988-1989, 9, 118-120.
14. **DONNER M., SCHWARTZ M., CARLSSON K.V., HOLMBERG L.**  
Hereditary X-linked thrombocytopenia maps to the same chromosomal region as the Wiskott-Aldrich syndrome.  
*Blood.*, 1988, 72, 1849-1853.

15. **ERTTMANN R., THOENE I., LANDBECK G.**  
Wiskott-Aldrich syndrom.  
*Monschrift für Kinder heilkunde*, 1983, 8, 524-627.
16. **FAERON E.R., KOHN D.B., WINKELSTEIN J.A., BLEASE R.M.**  
Carrier detection in the Wiskott-Aldrich syndrome.  
*Blood*, 1988, 72 (5), 1735-1739.
17. **FISHER A., DURANDY A., BORDIGONI P., VIRELIZIER J.L., VILMER E., ARNAUD-BATTANDIER F., LAGRUE A., OLIVE D., GRISCELLI C.**  
Traitement du syndrome de Wiskott-Aldrich par greffe de moelle allogénique.  
*Archives Françaises de Pédiatrie*, 1984, 41, 611-6.
18. **GELZER J., GASSER C.C.**  
Wiskott-Aldrich Syndrom.  
*Helv. Paediat. Acta.*, 1961, 16, 17-39.
19. **GERSWIN M.E., BLEASE R.M., STEINBERG A.D., WISTAR Jr. R., STROBER W.**  
Antibodies to nucleic acids in congenital immun deficiency states.  
*J. Pediatr.*, 1976, 89, 377-381.
20. **GREER W.L., KWONG P.C., PEACOCKE M., IP P., RUBIN L.A., SIMINOVITCH K.A.**  
X-chromosome inactivation in the Wiskott-Aldrich syndrome : A marker for detection of the carrier state and identification of celle lineages expressing the gene defect.  
*Genomics*, 1989, 4, 60-67.
21. **GRISCELLI C., WILLIAMSON C.**  
Le syndrome de Wiskott-Aldrich. Données récentes à propos de 4 observations.  
*Journées Parisiennes de Pédiatrie*, 1970, pp. 155-176, Paris, Flammarion médecine-sciences, 1970.
22. **TROTTUM K.A., HOVIG T., HOLMSEN H., FOSS ABRAHAMSEN A., JEREMIC M., SEIP M.**  
Wiskott-Aldrich syndrome : qualitative platelet defects and short platelet survival.  
*Brit. J. Haemat.*, 1969, 17, 373-388.

23. **HOLMBERG L., GUSTAVI B., JÖNSSON A.**  
A prenatal study of fetal platelet count and size with application to fetus at risk for Wiskott-Aldrich Syndrome.  
*The Journal of Pediatrics*, 1983, 5, 773-776.
24. **ILOWITE N.T., FLIGNER C.L., OCHS H.D., BRICHACEK B., HARADA S., HAAS J.E., PURTILLO D., WEDGWOOD R.J.**  
Pulmonary angiitis with atypical lymphoreticular infiltrates in Wiskott-Aldrich syndrome : possible relationship of lymphomatoïd granulomatosis and EBV infection.  
*Clinical Immunology and Immunopathology*, 1986, 41, 479-484.
25. **KENNEY D., CLAIRNS L., RENOLD-O'DONNELL E., PETERSON J., ROSEN F.S., PARKMAN R.**  
Morphological abnormalities in the lymphocytes of patients with the Wiskott-Aldrich syndrome.  
*Blood*, 1986, 6, 1329-1322.
26. **KRIVIT W., GOOD R.A.**  
Aldrich's syndrome (Thrombocytopenia, eczema, and infection in infants). Studies of the defense mechanisms.  
*Amer. J. Dis. Child.*, 1959, 97, 137-153.
27. **KURAMOTO H., STEINER M., BALDINI M.G.**  
Lack of platelet reponse to stimulation in the Wiskott-Aldrich syndrome.  
*N. Engl. J. Med.*, 1970, 282 : 475-9.
28. **KWAN S.P., SANDKUYL L.A., BLEASE M., KUNKEL L.M., BRUNS G., PARMLEY R., SKARSHAUG S., PAGE D.C., OTT J., ROSEN F.S.**  
Genetic mapping of the Wiskott-Aldrich Syndrome with two highly-linked polymorphic DNA markers.  
*Genomics*, 1988, 3, 39-34.
29. **LAWRENCE H.S.**  
The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococci M substance and to tuberculin with disrupted leukocytes.  
*J. Clin. Invest.*, 1955, 34, 219-230.
30. **LUM L.G., TUBERGEN D.G., CORASH L., BLEASE R.M.**  
Splenectomy in the management of the thrombocytopenia of the Wiskott-Aldrich Syndrome.  
*The New-England Journal of Medecine*, 1980, 16, 822-896.

31. **LUX S.E.**  
Spectrin-actin membrane skeleton of normal and abnormal red blood cells.  
*Semin. Hematol.*, 1979, 16, 21-51.
32. **MARONE G., ALBINI F., DIMARTINI L., QUATTRIN S., POTO S., CONDORELLI M.**  
The Wiskott-Aldrich Syndrome : Studie of platelets, basophils and polymorphe nuclear leucocytes.  
*British Journal of Haematology*, 1986, 62, 737-745.
33. **MEEWISSEN H.J., BORTIN M.M., BACH F.H., PORTER I.H., SCUREINMACHERS D., HARRISON B.A.**  
Long-term survival after bone marrow transplantation : a 15 years follow-up report of a patient with Wiskott-Aldrich syndrome.  
*Journal of Pediatrics*, 3, 365-369.
34. **MIYAMURA T., YOSHIKE K., TAKEMOTO K.K.**  
High-titer SV 40 Replication in human fibroblast cell lines derived from patients with Wiskott-Aldrich syndrome.  
*Virology*, 1983, 2, 479-483.
35. **MORIO T., TAKAZE K., OKAWA H., OGUCHI M., KANBARA M., HIRUMA F., YOSHINO K., KANEKO T., ASAMURA S., INQUE T., TSUJI Y., TASAKA H., KAKEI I., MIYATA K., YATA J.**  
The increase of non-MHC-restricted cytotoxic cells (gamma/delta-TCR-Bearing T cells or NK cells) and the abnormal differentiation of B cells in Wiskott-Aldrich Syndrome.
36. **NAHM M.H., BLEASE R.M., CRAIN M.J., BRILES D.E.**  
Patients with Wiskott-Aldrich Syndrome have normal IgG2 levels.  
*The Journal of Immunology*, 1986, 11, 3484-3487.
37. **NATHAN D.G.**  
Splenedecmy in the Wiskott-Aldrich Syndrome.  
*The New England Journal of medecine*, 1980, 16, 91--917.
38. **OCHS H.D., SLICHTER S.J., VON BEHRENS W.E., CLARK R.A., WEDGEWOOD R.J.**  
The Wiskott-Aldrich Syndrome : studies of lymphocytes, granulocytes and platelets.  
*Blood*, 1980, 55, n°2, 243-252.

39. OKANO M., OSAO T., KOIZUMI S., IMAI S., AYA T., FUJIWARA S., MIZUNO F., SAKIYAMA Y., MATSUMOTO S., SUGAWARA O., UCHIDA K., MIWA M., HIRAI K., MIYASHITA T., IWATA CH.  
Epstein-Barr virus infection and oncogenesis in primary immunodeficiency.  
*Aids Research*, 1986, 1, 5115-5119.
  
40. O'REILLY R.J., BROCHSTEIN J., COLLINS N., KEEVE R., KAPOOR N., KIRKPATRICK, KERNAN N., DUPONT B., BURNS J., REISNER Y.  
Evaluation of HLA-Haplotype disparate parental marrow grafts depleted of T lymphocytes by differential agglutination with a soybean lectin and E-rosette depletion for the treatment of severe combined immunodeficiency.  
*Vox Sang.*, 1986, 51, 81-86.
  
41. PARKMAN R., RAPPEPORT J., GEHA R., BELLI J., CASSADY R., LEVEY R., NATHAN D., ROSEN F.S.  
Complete correction of the Wiskott-Aldrich syndrome by allogenic bone-marrow transplantation.  
*New Engl. J. Med.*, 1978, 298, n°17, 921-927.
  
42. PARKMAN R., RENOLD-O' DONNELL E., KENNEY D.M., PERRINE S., ROSEN F.S.  
Surface protein abnormalities, in lymphocytes and platelets from patients with Wiskott-Aldrich Syndrome.  
*Lancet*, 1981, 2, 1387-1389.
  
43. PARKMAN R., RAPPEPORT J.M., HELLMAN S., LIPTON J., SMITH B., GEHA R., NATHAN D.G.  
Busulfan and total body irradiation as antihemato poietic stem cell agents in the preparation of patients with congenital bone marrow disorders for allogeneic bone marrow transplantation.  
*Blood*, 1984, 4, 852-857.
  
44. PEACOCKE M., SIMINOVITCH K.A.  
Linkage of the Wiskott-Aldrich syndrome with polymorphic DNA sequences from the human chromosome.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, 84, 3430-3433.

45. PERRY G.S., SPECTOR B.D., SCHUMAN L.M., MANDEL J.S., ANDERSON V.E., MC HUGH R.B., HANSON M.R., FAHLSTROM S.M., KRIVIT W., KERSEY J.H.  
The Wiskott-Aldrich syndrome in the United States and Canada (1892-1979).  
*J. Pediat.*, 1980, 97, 72-78.
46. PIDARD D., DIDRY D., LE DEIST F., DURANDY A., GRISCELLI C., BELUCCI O., NURDEN A.T.  
Analysis of the membrane glycoproteins of platelets in the Wiskott-Aldrich syndrome.  
*British Journal of Haematology*, 1989, 69, 529-535, 1989.
47. PUCK J.M., MUSSBAUM R.L., CONLEY M.E.  
Carrier detection in X-linked severe combined immunodeficiency based on patterns of chromosome inactivation.  
*J. Clin. Invest.*, 1987 : 79, 1395.
48. REISINGER D., PARKMAN R.  
Molecular heterogeneity of a lymphocyte glycoprotein in immunodeficient patients.  
*J. Clin. Invest.*, 1987, 79, 595-599.
49. REMOLD-O' DONNELL E., LIMMERMAN C., KENNEY D., ROSEN F.S.  
Expression on blood cells of sialophorin, the surface glycoprotein that is defective in Wiskott-Aldrich syndrome.  
*Blood*, 1987, 1, 104-109.
50. ROOT A.W., SPEICHER C.E.  
The triad of thrombocytopenia, eczema and recurrent infections (Wiskott-Aldrich syndrome) associated with milk antibodies, giant cell pneumonia and cytomegalic inclusion disease.  
*Pediatrics*, 1963, 31, 444-454.
51. ROUSSEY M., LE GALL E., VIRELIZIER J.L., BETREMIEUX P., JOURNEL H., LE MAREC B., SENEAL J.  
Le syndrome de Wiskott-Aldrich. A propos d'une observation.  
*Annales de Pédiatrie*, 1986, 2, 119-122.
52. SCHUT B.J.T., DOOREN L.J., UITTENBOGAART C.H., EIJSVOOGEL V.P.  
Cellular immunity in patients with the Wiskott-Aldrich Syndrome before and after administration of transfer factor : a follow-up study.  
*Immunology*, 1979, 36, 1-12.

53. **SPITLER L.E., WRAY B.B., MOGERMAN S., MILLER J.J., O'REILLY R.J., LAGIOS M.**  
Nephropathie in the Wiskott-Aldrich syndrome.  
*Pediatrics*, 1980, 66, 391-398.
54. **STIEHM E.R.**  
Plasma therapy : An alternative to gamma globulin injections in immunodeficiency.  
*Birth Defects, Orig. Art. Ser.*, 1975, XI/1, 343-346.
55. **TEN BENSEL R.W., STADLAN E.M., KRIVIT W.**  
The development of malignancy in the cours of the Aldrich syndrome.  
*J. Pediat.*, 1966, 68, 761-767.
56. **TORNAI I.**  
Wiskott-Aldrich syndrome in a heterozygous carrier woman.  
*European Journal of Haematology*, 1989, 5, 501-2.
57. **VANDEN BOSCH J., DRUKKER J.**  
Het syndroom Van Aldrich, een klinisch en genetisch onderzoek van enige nederlandse families.  
*Maand Schrift Kindergenees K.*, 1964, 32, 359-73.
58. **VERHOEVEN A.J.M.P., VAN OOSTRUM J.E.A., VAN HAARLEM H., AKKERMAN J.W.N.**  
Impaired Energy metabolism in platelets from patients with Wiskott-Aldrich syndrome.  
*Thrombosis and Haemostasis - F.K. Schattauer Verlaggesell-schaft MB H (Stuttgart)*, 61 (1) 10-14 (1989).
59. **WELLS J.V., BLEUMERS J.F., FUDENBERG H.H.**  
Immunobiology of human anti-IgM iso-antibodies. I. Clinical and serological studiesm.  
*Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1973, 1, 257-291.
60. **WEST C.D., HONG R., HOLLAND N.H.**  
Immunoglobulin levels from the newborn and immunoglobulin deficiency states.  
*J. Clin. Invest.*, 1962, 41, 2054-2064.

**61. WISKOTT A.**

Familiärer angeborener Morbus Werlhofii ?

**M Schr. Kinderheilk.**, 1937, 68, 212-216.

**62. WOLFF J.A., BERTUCIO M.**

A sex-linked genetic syndrome in a negro family manifested by thrombocytopenia, eczema, bloody diarrhea, recurrent infection, anemia and epistaxis.

**Amer. J. Dis. Child.**, 1957, 93, 74.

## SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 38

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ