

Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X

The XLP Research Trust
60 Winchester Road
Romsey, SO51 8JA
La Grande-Bretagne

+44 (0)1794 521077
info@xlpresearchtrust.org
www.xlpresearchtrust.org

Nous voudrions remercier Sylvain Latour d'Inserm 768, de Laboratoire du Développement Normal et de Pathologique du Système Immunitaire, université Paris, France pour son aide en remontant ce feuillet



Registered Charity No 1111075

Clause de non-responsabilité : Cette fiche de renseignements n'a qu'un but éducatif et n'a pas pour intention de représenter un avis médical. L'information fournie ici ne doit pas servir au diagnostic ou au traitement d'un problème de santé ou d'une maladie. Ceci n'est pas un substitut à des soins professionnels.

Édité Avril 2010

XLP-2



Registered Charity Number 1111075

Introduction

En 2006, une seconde forme de XLP a été identifiée par clonage positionnel et l'analyse de mutations dans des gènes candidats. Cette forme est causée par des mutations dans le gène *XIAP* (aussi appelé *BIRC4*) et affecte approximativement 20% des patients souffrant d'un XLP. Elle est appelée XLP-2 alors que la forme initialement décrite (qui causée par des mutations dans le gène *SH2D1A*) est nommée maintenant XLP-1. Le XLP-2 est donc plus rare que le XLP-1 mais la maladie n'en est pas moins sévère chez les garçons touchés.

Caractéristiques du XLP-2

Le XLP-2 est diagnostiqué lorsque une mutation dans le gène *XIAP* est retrouvée. Cette mutation n'a aucun effet sur le gène *SH2D1A* et les garçons avec un XLP-2 présentent une expression normale de la protéine SAP (contrairement aux garçons avec un XLP-1 qui n'expriment pas la protéine SAP).

Les gènes *SAP* et *XIAP* sont localisés dans le même locus génétique en Xq25 et les deux gènes sont seulement séparés par une distance de 2.5 Mb.

D'un point de vue clinique, le XLP-1 et le XLP-2 présentent à la fois de fortes similitudes mais aussi des différences majeures. Comme dans le XLP-1, les garçons XLP-2 présentent une susceptibilité particulière à l'infection par le virus d'Epstein Barr (EBV) dont les conséquences sont :

- Une mononucléose infectieuse sévère
- Un syndrome d'activation macrophagique ou lymphohistiocytose (HLH) qui est associé très fréquemment à la mononucléose infectieuse sévère
- Une hypogammaglobunémie (faible taux d'immunoglobulines).

Chez la plupart des garçons atteints d'un XLP-2, le syndrome HLH est déclenché par l'infection par l'EBV mais certains patients peuvent présenter un HLH sans qu'il y ait l'évidence d'une infection par l'EBV.

Les symptômes typiques du HLH sont : la fièvre (persistante), une pâleur, une jaunisse, une augmentation de la taille de la rate et du foie et des symptômes neurologiques qui vont de l'irritabilité à la perte de connaissance. La moelle osseuse qui est l'organe où sont produits les cellules sanguines (globules rouges et blancs) peut être affectée avec pour conséquence une forte diminution du nombre de globules rouges et blancs dans le sang.

Avant d'avoir été infectés par l'EBV, les garçons avec un XLP-2 se portent bien. Néanmoins et contrairement aux garçons avec un XLP-1, un certain nombre d'entre eux développent une splénomégalie (qui correspond à un élargissement de la rate). Cette splénomégalie pourrait représenter une forme atténuée du syndrome HLH.

La grande différence avec les garçons souffrant d'un XLP-1 est que les garçons avec un XLP-2 ne semblent pas avoir de risques accrus de développer des désordres lymphoprolifératifs malins tels que les lymphomes. Il est même possible que l'absence de *XIAP* puisse les protéger contre l'apparition de cancers. En effet, de nombreuses recherches sont actuellement en cours montrant que l'extinction de l'expression de *XIAP* peut conduire à la régression de certains cancers.

Traitements

Les traitements proposés sont les mêmes que ceux qui sont administrés dans le cadre du XLP-1 :

Traitements immunosuppresseurs tel que la corticothérapie (qui permet d'éteindre la réponse immunitaire et de réduire le syndrome HLH), substitution en immunoglobulines (qui permet de protéger contre les infections opportunistes) et l'administration d'anticorps anti-CD20 (qui permet d'éliminer les cellules infectées par l'EBV).

Le seul traitement curatif est vraisemblablement la transplantation de moelle osseuse à partir d'un donneur sain compatible. Cela permet de remplacer le système immunitaire défectueux par un système immunitaire sain. Néanmoins, pour le moment le nombre de patients XLP-2 ayant subi une transplantation est trop faible pour affirmer la validité de ce traitement.

Enfin, d'autres traitements tels que la thérapie génétique pourraient être envisagés pour soigner le XLP-2. Ces traitements sont en cours d'évaluation par la recherche médicale.

Conclusions

La découverte du XLP-2 permet de proposer un diagnostic et des traitements appropriés aux jeunes garçons affectés d'un XLP-2.

Enfin, il est possible que d'autres formes de XLP causés par d'autres défauts génétiques qui n'ont pas encore été identifiés existent, ces défauts ayant pour résultats des manifestations cliniques très proches de celles retrouvées dans le XLP-1 et le XLP-2.