

Déficit en antigènes HLA de classe I et bronchectasies familiales : revue de la littérature avec étude clinique et biologique

L. DONATO ¹, H. DE LA SALLE ⁴, D. HANAU ⁴, C. ALBRECH ¹,
M. OSWALD ², A. VANDEVENNE ³, M.M. TONGIO ⁴

RÉSUMÉ

Notre équipe a pris en charge deux enfants issus d'une fratrie consanguine et porteurs d'une pansinusite avec polyposse nasale, otorrhée chronique et bronchectasies diffuses. Ces deux enfants ont un déficit en molécules HLA de classe I (syndrome du lymphocyte nu ou « bare lymphocyte syndrome » [BLS] de type I) et un déficit fonctionnel de leurs cellules NK. A la lumière des données les plus récentes sur la présentation des antigènes par les molécules de classe I et les interactions cellulaires qui en résultent, nous décrivons le fondement génétique du syndrome chez nos deux patients. Les deux enfants portent une mutation autosomique récessive du gène TAP2 codant le transporteur de peptides. En raison de cette mutation, les peptides susceptibles d'être présentés par les molécules HLA de classe I ne sont pas transportés du cytosol, compartiment cellulaire où ils sont générés, vers la lumière du réticulum endoplasmique, compartiment où ils s'associent avec les molécules HLA de classe I nouvellement synthétisées. Il en résulte un défaut d'assemblage et une instabilité des molécules HLA de classe I. L'analyse comparative des rares cas de BLS publiés à ce jour permet d'en esquisser les symptômes et de confronter les données biologiques actuellement disponibles. Il est possible que la fréquence de ce syndrome soit sous-estimée. Nous pensons que l'expression des molécules HLA de classe I devrait être étudiée pour chaque patient porteur de bronchectasies ou d'un syndrome sino-bronchique inexpliqués, quel que soit son âge.

SUMMARY

Class I HLA antigen deficiency and familial bronchiectasis: clinical and laboratory study and review of the literature. – Our team has managed two children derived from a consanguineous union, both suffering from pansinusitis with nasal polyposis, chronic otorrhoea and diffuse bronchiectasis. These two children presented a class I HLA deficiency (bare lymphocyte syndrome [BLS] type I) and a functional deficit of their NK cells. In the light of the most recent data concerning antigen presentation by class I molecules and the resulting cellular interactions, we describe the genetic basis for this syndrome in our two patients. Both children had an autosomal recessive mutation of the TAP2 gene coding for the peptide carrier protein. As a result of this mutation, the peptides likely to be presented by class I HLA molecules were not transported out of the cytosol, the cellular compartment in which they are generated, towards the lumen of the endoplasmic reticulum, the compartment where they associate with newly synthesized class I HLA molecules. This results in defective assembly and instability of class I HLA molecules. Comparative analysis of the rare cases of BLS published to date allows a brief description of the symptoms and comparison of the currently available laboratory data. The frequency of this syndrome could possibly be underestimated. We believe that the expression of class I HLA molecules expression should be studied in all patients with unexplained bronchiectasis or sino-bronchial syndrome, regardless of their age.

1. Service de Pédiatrie 2, Hôpital de Hautepierre, Av. Molière, 67098 STRASBOURG.

2. Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 STRASBOURG.

3. Service de Pneumologie 2, Hôpital de Hautepierre, 67098 STRASBOURG.

4. Laboratoire d'Histocompatibilité, CJF INSERM 94-03, Établissement de Transfusion Sanguine, 67065 STRASBOURG.

Tirés à part : L. Donato (adresse ci-dessus).

Reçu le 9 septembre 1996.

DONATO L., DE LA SALLE H., HANAU D., ALBRECH C., OSWALD M., VANDEVENNE A., TONGIO M.M. – Déficit en antigènes HLA de classe I et bronchectasies familiales : revue de la littérature avec étude clinique et biologique. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (2), 127-134.

Le déficit d'expression des antigènes HLA de classe I, ou Bare lymphocyte syndrome de type I, est identifié depuis peu de temps. Le nombre de cas décrits est faible mais la fréquence de cette maladie génétique est certainement sous-estimée. On peut néanmoins en esquisser le profil, qui est voisin de celui des maladies ciliaires congénitales : consanguinité parentale, bronchectasies évolutives, pansinusite, polypose naso-sinusienne, otite séro-muqueuse chronique. L'atteinte de plusieurs membres d'une même fratrie répond à un mode de transmission autosomique récessive. Quelques observations font état de manifestations atypiques, peut-être auto-immunes. Le diagnostic est simple et repose sur la détermination du phénotype HLA qui montre une absence anormale d'expression des antigènes HLA de classe I (HLA A et B) et une expression normale des antigènes de classe II (D, DR). Cette détermination est effectuée par méthode sérologique de manière routinière par les laboratoires d'histocompatibilité des centres de transfusion. Le coût de l'examen doit le faire réserver aux sujets répondant au profil défini ci-dessus. L'analyse en cytométrie de flux après marquage lymphocytaire par un anticorps monoclonal anti-classe I, plus simple, est également plus économique. Aucun traitement spécifique ne peut actuellement être proposé. L'évolution des bronchectasies vers l'insuffisance respiratoire chronique est source d'une réduction importante de l'espérance de vie des patients déficitaires en antigènes HLA de classe I. C'est pourquoi la prévention et la lutte contre l'infection et l'inflammation broncho-pulmonaire sont fondamentales : vaccins (non contre-indiqués), surveillance environnementale, antibiothérapie orale et intra-veineuse, kinésithérapie respiratoire, corticothérapie inhalée à fortes doses, évaluation topographique des bronchectasies débouchant si possible sur une chirurgie d'exérèse. Ces mesures sont entourées d'un suivi longitudinal de la fonction respiratoire et de l'hématose. L'atteinte des voies respiratoires nécessite également des soins spécifiques : polypectomie, ethmoïdectomie, corticothérapie locale à doses élevées, aérateurs transtympaniques, surveillance audiométrique.

INTRODUCTION

Les bronchectasies sont source d'insuffisance respiratoire chronique et de réduction d'espérance de vie chez l'enfant et l'adulte. En France, l'amélioration des indicateurs de santé (hygiène publique, conditions nutritionnelles), l'usage répandu des antibiotiques et les vaccinations systématiques ont fait régresser les causes post-infectieuses de bronchectasies au cours des dernières décennies. De ce fait, l'attention des cliniciens s'est focalisée sur les maladies constitutionnelles à potentiel bronchectasiant [1]. Si la mucoviscidose en est actuellement la cause la plus fréquente, d'autres altérations pathologiques des moyens de défense de la muqueuse respiratoire sont régulièrement mises à jour grâce à l'approche de plus en plus détaillée des disciplines fondamentales dans l'immunologie des muqueuses et la physiologie du tapis roulant muco-ciliaire [2-5].

Les étiologies des bronchectasies constitutionnelles peuvent schématiquement être divisées en trois catégories selon la cause du dysfonctionnement (tableau I). Néanmoins, environ 50 p. cent des cas de bronchectasies non mucoviscidosiques restent actuellement considérés comme « idiopathiques » ou « probablement post-infectieuses », l'épisode infectieux supposé responsable remontant souvent à la première enfance et n'étant pas ou peu documenté.

Tableau I. – Maladies constitutionnelles prédisposant au développement de bronchectasies

<i>Dysfonction</i>	<i>Maladie</i>
Clairance muco-ciliaire	Mucoviscidose
	Dyskinésies ciliaires primitives, syndrome de Kartagener
Effecteurs immunologiques	Immunité humorale (déficits en sous-classes d'IgG, hypogammaglobulinémie liée au sexe, hypogammaglobulinémie variable...)
	Déficit en IgA
	Syndrome de Louis-Barr (ataxie-télangiectasie)
	Déficits complexes compatibles avec une survie prolongée
	Déficits des effecteurs non spécifiques (granulomatose septique, syndrome de Buckley, candidose chronique muco-cutanée, syndrome des ongles jaunes, maladie de Chediak-Higashi, déficit en α 1-antitrypsine, déficits en facteurs du complément...)
Malformations	Bronchectasies dites « congénitales », syndrome de William-Campbell
	Fistule trachéo-œsophagienne
	Malformations du mur trachéo-bronchique, compressions extrinsèques

Notre équipe a récemment eu l'occasion d'examiner deux enfants issus d'un mariage consanguin, tous deux porteurs d'une pansinusite avec

polypose nasale, otorrhée chronique et bronchectasies diffuses. Chez ces deux enfants l'intensité et l'étendue de la suppuration de la muqueuse respiratoire, l'antibiodépendance, suggéraient d'emblée une anomalie prédisposante dont l'étiologie restait néanmoins obscure après investigations détaillées. L'activité cytolytique effondrée des cellules NK (*natural killer*) des deux patients et, de façon inattendue, la quasi-absence de molécules HLA de classe I, ont permis de rapporter la pathologie observée au *syndrome du lymphocyte nu*.

DONNÉES CLINIQUES SUR LES DÉFICITS EN ANTIGÈNES HLA DE CLASSE I

Le déficit d'expression des molécules HLA porte le nom de *syndrome du lymphocyte nu*, ou *BLS*. Il s'agit d'un déficit rare. Une centaine de cas ont été répertoriés mais la plupart sont insuffisamment documentés; aussi seulement 27 d'entre eux ont été retenus dans une revue de 1992 [6]. Classiquement, les *BLS* sont classés en trois types, les types I, II et III, respectivement caractérisés par un défaut d'expression des molécules HLA de classe I [7-12], de classe II [13], et de classe I et II

[13-15]. Bon nombre de cas décrits, notamment les plus anciens, ne peuvent être classés de cette manière essentiellement parce que le polymorphisme des molécules de classe II n'est déterminé de manière fiable que depuis peu de temps.

Les déficits de type II et III provoquent un déficit immunitaire combiné sévère débutant dans la première enfance et dont le traitement fait appel à la greffe de moelle ou à la greffe *in utero* de cellules souches de foie foetal [16, 17]. Les déficits en antigènes HLA de classe I, très différents dans leur expression clinique si l'on met à part le cas princeps décrit par Touraine [8], semblent compatibles avec une survie beaucoup plus prolongée et laissent au malade le temps de développer une maladie respiratoire chronique. Le tableau II résume la présentation clinique des cas décrits de déficits en molécules de classe I avec expression normale des molécules de classe II; le nombre de cas publiés en détail est faible (moins d'une dizaine). Les patients ne présentent pas de déficit immunitaire (cf. § données immunologiques). Ils paraissent sains [9] ou développent au cours du temps une maladie respiratoire chronique [10-12, 18, 24]. Dans ce dernier cas les phénomènes infectieux paraissent limités à la muqueuse respiratoire, depuis les voies aériennes supérieures jusqu'aux bronchioles et débutent généralement dans la première décennie. La plupart des observations rapportées, assez stéréotypées, font état

Tableau II. – Bare lymphocyte syndrome de type I; revue des cas publiés

Cas	Symptômes	Évolution	Contexte familial	Référence
2 frères : M 9 ans M 6 ans	Aucun symptôme respiratoire Anémie inexpliquée/aîné Cadet en BS	Pas de DI apparent Pas de suivi à long terme Pas d'exploration pneumologique	Europe du nord Pas de CS parentale Collatéraux en BS	Payne <i>et coll.</i> 1983 [9]
F 33 ans	Polypose nasale Panbronchiolite EFR : syndrome obstructif Nécrose cutanée lipoïdique granulomateuse localisée	Pas de DI apparent Suivi depuis l'enfance Pas de bronchographie	Japon CS parentale 1 ^{er} degré Collatéraux en BS	Maeda <i>et coll.</i> 1985 [10] Sugiyama <i>et coll.</i> 1989 [11]
H 41 ans	Sinusite chronique DDB bilatérales	Pas de DI apparent Pas d'EFR † avant 50 ans	Japon CS parentale 1 ^{er} degré Collatéraux en BS	Sugiyama <i>et coll.</i> 1988 [12]
2 F & S : F 17 ans M 8 ans	Polypose nasale et pansinusite Otitite moyenne chronique DDB bilatérales EFR : syndrome obstructif F : anomalies pigmentaires M : albinisme & cécité	Pas de DI apparent suivi 6 ans	Maroc CS parentale 1 ^{er} degré 1 frère albinos Autres collatéraux en BS	Donato <i>et coll.</i> 1995 [24]
H 23 ans	Polypose nasale et pansinusite DDB bilatérales et emphysème Ulcérations cutanées torpides Luxation du cristallin	Pas de DI apparent † 23 ans par décompensation respiratoire	Sicile CS parentale de haut degré † 3 collatéraux < 4 ans † frère de 20 ans, abcès cérébral (autopsie : DDB diffuses et atrophie thymique)	Plebani <i>et coll.</i> 1996 [18]

M : homme, F : femme, DDB : bronchectasies, EFR : explorations fonctionnelles respiratoires, DI : déficit immunitaire, DICS : déficit immunitaire combiné sévère, † : décès, CS : consanguinité, BS : bonne santé apparente.

de bronchiectasies, emphysème, panbronchiolite, obstruction bronchique; mais l'étude pneumologique et les critères de diagnostic lésionnel sont très variables d'un cas à l'autre. La fréquence de l'atteinte naso-sinusienne, et celle de la polypose nasale rare chez l'enfant non mucoviscidique, méritent d'être notées. Cependant, deux frères présentent un déficit en molécules de classe I et apparaissent indemnes de toute pathologie respiratoire; mais leur jeune âge, l'absence d'exploration pneumologique et surtout de suivi à distance ne permettent pas de conclure [9]. Curieusement, le cas princeps du déficit de type I décrit par Touraine évoque plutôt un syndrome de type II ou III par le tableau clinique et les anomalies immunitaires, bien que les auteurs signalent la présence de déterminants HLA de classe II en surface des lymphocytes sans toutefois donner aucune précision supplémentaire [8].

Aucune infection systémique, aucun phénomène auto-immun caractérisés ne sont décrits. On note toutefois le cas d'un enfant qui a présenté une anémie inexpiquée, ayant régressé sous corticothérapie prolongée [9] et plusieurs cas d'atteintes cutanées atypiques pouvant correspondre à des lésions de vascularite (un cas avec cryoglobulinémie) [10, 18, 19]. Les autres symptômes paraissent plutôt en rapport avec la consanguinité elle-même, fréquemment constatée chez ces patients.

FONCTION DES MOLÉCULES HLA. BIOSYNTHÈSE DES MOLÉCULES DE CLASSE I. INTERACTIONS CELLULAIRES RELAYÉES PAR LES MOLÉCULES HLA DE CLASSE I

Les molécules HLA de classe I ont pour fonction de capter et de présenter aux lymphocytes T cytotoxiques des peptides qui proviennent de la dégradation des protéines synthétisées à l'intérieur de la cellule (protéines endogènes). Les molécules HLA de classe II présentent aux lymphocytes T auxiliaires des peptides issus de la dégradation des protéines constitutives d'antigènes extracellulaires captés par la cellule (protéines exogènes). Cette différence de fonction entre les deux types de molécules HLA résulte de deux propriétés. D'une part, les protéines sont dégradées dans des compartiments distincts selon qu'elles sont d'origine endogène ou exogène. D'autre part, les voies de cheminement des molécules HLA dans la cellule sont différentes si elles sont de classe I ou de classe II [20].

Les molécules HLA de classe I nouvellement synthétisées dans la lumière du réticulum endoplasmique sont formées de l'association d'une

chaîne lourde polymorphe et d'une chaîne légère non polymorphe, la β 2-microglobuline. Ce complexe reste bloqué dans le réticulum endoplasmique jusqu'à ce qu'un peptide vienne se fixer sur la chaîne lourde. Les peptides résultent de la dégradation des protéines endogènes dans le cytosol et doivent donc être importés dans le compartiment de synthèse des molécules de classe I nécessitant ainsi la traversée de la membrane qui limite le réticulum endoplasmique. Ce transport est assuré par une protéine, le transporteur de peptides ou TAP (pour « Transporter Associated to Antigen Processing ») [20, 21, 22].

Les complexes molécules HLA de classe I/peptide formés rejoignent alors la surface cellulaire. Les lymphocytes T $\alpha\beta$ cytotoxiques, caractérisés par la présence d'une protéine membranaire dénommée CD8, reconnaissent par leurs récepteurs ces complexes, chaque lymphocyte T étant spécifique d'un complexe particulier. Les lymphocytes potentiellement autoréactifs (c'est-à-dire reconnaissant un peptide d'une protéine synthétisée dans une cellule normale) sont éliminés au cours de leur maturation dans le thymus. En revanche les autres lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8 survivent et peuvent être stimulés s'ils reconnaissent l'association de molécules HLA de classe I avec un peptide provenant d'un antigène endogène étranger (bactérie intracellulaire, virus, oncoprotéine). Ils lysent alors les cellules présentant ces peptides étrangers.

Les cellules NK exercent également une cytotoxicité, mais celle-ci est naturelle, dirigée contre certaines cellules dépourvues de molécules HLA de classe I. Cette cytotoxicité peut être inhibée au moyen d'artifices génétiques de laboratoire, en induisant l'expression de molécules HLA de classe I à la surface des cellules cibles. Cette propriété des cellules NK résulte de l'existence, à la surface de ces cellules, de récepteurs pour les molécules HLA de classe I (appelés récepteurs inhibiteurs, ou Killer Inhibitor Receptors, KIR) [23]. Ces récepteurs inhibent les fonctions cytotoxiques des cellules NK quand ils reconnaissent sur la cellule cible des molécules de classe I. Ainsi les cellules NK peuvent lyser une cellule autologue n'exprimant peu ou pas de molécule HLA de classe I (« missing self »), par exemple une cellule tumorale ou une cellule infectée par certains virus inhibant l'assemblage des molécules de classe I, tandis que les cellules exprimant normalement les molécules HLA de classe I sont protégées.

Il existe enfin une dernière catégorie de lymphocytes T, les lymphocytes $\gamma\delta$, dont la fonction est encore énigmatique. Alors que la maturation thymique des lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8+ apparaît liée de manière prépondérante à l'expression des molécules de classe I, celle des lymphocytes T $\gamma\delta$ en est indépendante.

DÉFICIT EN MOLÉCULES DE CLASSE I : DONNÉES GÉNÉTIQUES

Les gènes des molécules HLA de classe I (HLA-A, -B et -C) et de classe II (HLA-DR, -DQ et -DP) sont regroupés sur deux segments de la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) située sur le chromosome 6. Les gènes codant le transporteur de peptides sont situés dans la région des gènes HLA de classe II.

L'expression des molécules HLA à la surface des cellules peut être étudiée soit de manière globale, par l'utilisation d'anticorps monoclonaux monomorphiques qui indiquent la présence ou l'absence de ces molécules (sérotypage), soit de manière informative, par le phénotypage HLA qui permet à l'aide d'anticorps polymorphiques de déterminer les allèles HLA portés par l'individu. Une étude de famille permet d'observer la ségrégation de ces allèles transmis sur un mode dominant.

Ainsi, l'analyse de la plupart des observations montre un mode de transmission autosomique récessif des déficits d'expression des molécules de classe I (voir tableau II). Deux publications font état de patients issus de parents consanguins porteurs d'un haplotype qui leur est commun, retrouvé à l'état hétérozygote chez chaque parent et homozygote chez les enfants porteurs du déficit [10, 7]. La ségrégation des haplotypes HLA des deux enfants explorés par notre équipe [7] est représentée à titre d'exemple sur le tableau III. Trois autres enfants dans cette fratrie, non mentionnés sur le tableau ont également été typés. Deux d'entre eux sont hétérozygotes pour l'haplotype associé au déficit; ces deux enfants tout comme leurs parents sont en bonne santé. Dans les deux publications mentionnées ci-dessus [7, 10], le défaut génétique semble lié au CMH. Cependant une publication décrit le cas de deux enfants présentant des haplotypes CMH différents et issus de parents non consanguins [9]. Ces enfants ont un déficit en molécules de classe I qui ne semble pas lié au CMH.

Tableau III. – Ségrégation des antigènes HLA chez deux enfants déficitaires et leurs parents ; détermination effectuée par sérotypage sur cellules sanguines mononucléées

	Sérotypes						Haplotypes
Père	A30	B18	Cw5	DR3	DR52	DQ2	A
	A3	B63	C?	DR4	DR53	DQ3	B
Mère	A1	B39	C?	DR7	DR53	DQ2	C
	A3	B63	C?	DR4	DR53	DQ3	D
F 17 ans	–	–		DR4	DR53	DQ3	B
	–	–		DR4	DR53	DQ3	D
M 8 ans	–	–		DR4	DR53	DQ3	B
	–	–		DR4	DR53	DQ3	D

Au vu des connaissances actuelles de la biosynthèse des molécules de classe I (cf. paragraphe précédent), trois défauts peuvent induire l'absence de molécules de classe I : (i) un défaut de transcription des gènes de classe I codant pour les chaînes lourdes α , (ii) un défaut de synthèse de la β 2-microglobuline et (iii) une anomalie du transporteur de peptides (TAP), dont les gènes sont localisés sur le chromosome 6 à proximité des gènes HLA de classe II. Dans le cas de nos patients, la liaison du déficit avec le CMH est en faveur de la troisième hypothèse, et une anomalie du transporteur de peptide a effectivement été démontrée, une mutation homozygote du gène TAP2 induisant un arrêt prématuré de la traduction de l'ARNm codant la sous-unité 2 du TAP [7, 24, 25]. Un défaut du même type pourrait être responsable du déficit décrit par Maeda et coll. [10], puisque le patient, issu de parents consanguins, est homozygote pour ses allèles HLA. Cependant dans les cas décrits par Payne et coll. [9] un défaut de transcription des gènes de classe I est impliqué [26].

DÉFICIT EN MOLÉCULES DE CLASSE I : DONNÉES CYTOBIOLOGIQUES

Les BLS sont habituellement identifiés par phénotypage des molécules HLA. La sensibilité des tests de mise en évidence des molécules HLA est faible et ne révèle qu'une absence qualitative. Dans les cas de BLS de type I décrits, les auteurs montrent que l'utilisation de méthodes de quantification plus fine permet de mettre en évidence une expression résiduelle des molécules de classe I [9-10, 18]. Nous avons confirmé une expression résiduelle des molécules de classe I chez nos patients, la cytométrie de flux montrant chez eux une expression d'environ 1 à 3 p. cent par rapport à leurs parents pris comme témoins (fig. 1) [7, 24]. Cette diminution de l'expression des molécules s'observe aussi bien sur les cellules mononucléées du sang que sur les lignées cellulaires (fibroblastes et lignées de lymphocytes B transformés avec le virus d'Ebstein-Barr), expression qui ne peut être modulée de façon significative par les cytokines. En revanche, dans les deux cas asymptomatiques décrits par Payne et coll. [9], l'expression des molécules de classe I sur les lymphocytes B transformés devient importante après quelques semaines de culture. Ces observations suggèrent que dans ce cas particulier où le déficit moléculaire est du à un défaut de transcription des gènes de classe I [26], la transcription des gènes de classe I pourrait être normale dans certains tissus ou pourrait être induite par des cytokines produites lors d'infections, expliquant le

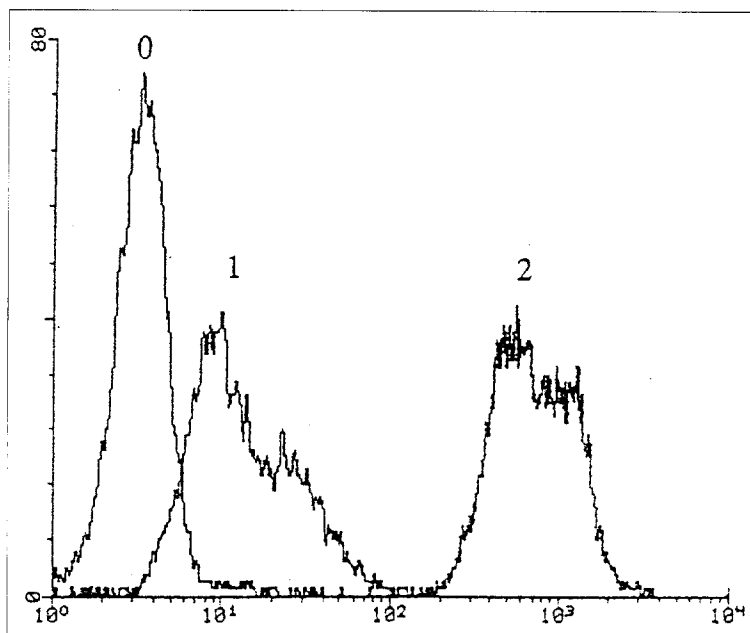


Fig. 1. – Expression des molécules HLA de classe I et déficit en transporteur de peptides. Les cellules mononucléées d'un patient déficient en transporteur de peptides (1) et de son père (2) ont été marquées avec l'anticorps monoclonal W6/32 reconnaissant l'ensemble des molécules HLA de classe I et analysées par cytométrie de flux. 0 : contrôle isotypique avec un anticorps sans rapport.

caractère asymptomatique du déficit. Dans certains cas de déficit de type III l'expression des molécules de classe I, mais pas celle de classe II, peut elle aussi être induite par des cytokines comme l'interféron gamma [27].

DÉFICIT EN MOLÉCULES DE CLASSE I : DONNÉES IMMUNOLOGIQUES

Si l'on excepte la description princeps, les observations rapportées font état de sujets ayant une immunité humorale fonctionnelle, capables de fabriquer des anticorps dirigés contre divers vaccins ou micro-organismes usuels. Les molécules de classe I présentant des peptides dérivant de protéines endogènes aux lymphocytes cytotoxiques CD8+, on pourrait s'attendre à voir les sujets atteints d'un déficit en molécules de classe I développer des infections virales graves, ce qui n'est pas le cas chez nos deux patients. Ceci suggère que la présentation des peptides endogènes par une voie indépendante du TAP *in vivo*, observée dans des cas très particuliers *in vitro* (revue dans [28]), peut permettre une réponse immunitaire acceptable pour l'organisme.

Les réactions cellulaires aux mitogènes et alloantigènes usuels et les réponses cutanées retardées paraissent globalement normales dans ces observations.

La répartition des sous-populations lymphocytaires peut présenter des caractéristiques particulières qui nécessitent des investigations approfondies. Chez un de nos patients, le nombre de lymphocytes T CD8+ apparaît sensiblement affaibli (si l'on fait un test classique de typage CD4/CD8). Cependant, l'analyse poussée montre que ce patient a un nombre élevé de lymphocytes T $\gamma\delta$, un nombre important d'entre eux étant CD8+, en conséquence le nombre de lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8+ apparaît faible. Le deuxième patient, plus jeune, a un nombre de lymphocytes T CD8+ encore plus faible. Ces faibles taux de lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8+ s'expliquent par la dépendance de la maturation des lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8+ à l'expression des molécules HLA de classe I. L'un des deux patients possède par ailleurs un taux anormalement élevé de cellules exprimant les doubles antigènes de différenciation CD4+CD8+ [7]. Le taux de lymphocytes T $\gamma\delta$ chez le plus jeune des deux patients a augmenté, parallèlement à la constitution de bronchectasies, suggérant un rôle de ces lymphocytes, soit dans la compensation du défaut de réponse immunitaire par les lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8+, soit dans la réponse à la colonisation bactérienne broncho-pulmonaire. Il n'est par ailleurs pas exclu que la pathologie pulmonaire soit elle-même la conséquence de l'augmentation du nombre de lymphocytes $\gamma\delta$. Enfin, les deux enfants présentent une activité cyto-

toxique des cellules NK totalement effondrée, malgré un comptage cellulaire normal. Certains mécanismes activateurs doivent exister physiologiquement, car un déficit complet en cellules NK entraîne des infections virales sévères, non observées chez nos patients [29, 30]. Des travaux sont actuellement en cours pour explorer plus en détail la fonction de leurs cellules NK.

DISCUSSION

Trois types de BLS ont été décrits : un type I où l'expression des antigènes de classe I est réduite mais pas absente, un type II où les molécules de classe II sont absentes et un type III où la cellule est totalement dénudée des antigènes de classe II et partiellement de classe I. Deux modes de manifestations cliniques très différents sont observés. La majorité des BLS est associée à un dysfonctionnement immunitaire sévère responsable d'infections opportunistes graves, débutant dans les premiers mois de la vie. D'autres BLS, souvent découverts de façon fortuite, sont compatibles avec une survie prolongée et occasionnent des phénomènes infectieux (chroniques) limités à la muqueuse respiratoire dans son ensemble. Les BLS de type I paraissent associés aux cas d'infections respiratoires chroniques et les BLS de types II et III aux déficits immunitaires sévères et précoces. Certaines observations, dont celle du cas princeps [8], paraissent néanmoins contredire cette dichotomie car le déficit en molécules de classe I s'y associe à un tableau de dysfonctionnement immunitaire sévère et précoce. La détermination des molécules de classe II est toutefois incertaine dans la plupart de ces observations contradictoires et il paraît judicieux pour cette raison de garder à l'esprit la classification proposée.

De manière générale, il est difficile d'établir une relation directe entre le déficit en molécules de classe I et les symptômes observés. La faible proportion de molécules exprimées à la surface des cellules suffit apparemment pour permettre une réponse immunitaire dépendante des molécules de classe I. Elle semble également éviter l'appari-

tion de désordres auto-immuns ; quelques observations font toutefois état de symptômes atypiques, mais compatibles avec des manifestations auto-immunes, bien que non documentées comme telles [9-10, 18-19]. Le défaut de présentation antigénique par les molécules de classe I n'entraîne pas les manifestations immunodéficientes attendues (sensibilité accrue aux infections par des virus ou par des bactéries intracellulaires), ce qui suggère l'existence de modes de présentation des antigènes intracellulaires indépendants du TAP et suffisamment efficaces. La raison pour laquelle les phénomènes infectieux sont limités à la muqueuse respiratoire n'est pas claire et pourrait être en rapport avec la prépondérance du système des monocytes-macrophages à ce niveau. Il a été montré récemment que ces cellules peuvent présenter des antigènes bactériens exogènes par le biais des molécules de classe I [31] ; il est possible que cette présentation soit dépendante du TAP [32]. L'absence d'une telle voie chez les patients atteints d'un BLS de type I pourrait alors être responsable d'une sensibilité accrue aux infections bactériennes.

Le défaut d'activité cytotoxique des cellules NK chez deux enfants présentant une expression réduite des molécules de classe I pourrait être « fonctionnel », secondaire au déficit en molécules de classe I, évitant en quelque sorte une activité lytique inopportune de ces cellules contre les cellules autologues. Cependant ces cellules restent probablement stimulables selon des circonstances qui restent à définir (stimulation inflammatoire ?) ; dans ces conditions, leur activité lytique pourrait bien outrepasser le rôle de défense qui est physiologiquement le leur, entraînant des lésions tissulaires locales (broncho-alvéolaires ? effecteurs immunitaires muqueux ?).

La fréquence du BLS de type I est apparemment très faible. Néanmoins, la détermination du phénotype HLA n'est pas classiquement proposée au cours du bilan étiologique d'une polypose nasale, d'un syndrome sino-bronchique ou de dilatation des bronches. Nous pensons que le phénotypage devrait être systématique, particulièrement chez l'enfant et/ou en cas de forme familiale.

RÉFÉRENCES

1. Barker A.F., Bardana E.J. – Bronchiectasis: update of an orphan disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 137, 969-978.
2. Rossman C.M., Forrest J.B., Ruffin R.E., Newhouse M.T. – Immobile cilia syndrome in persons with and without Kartagener's syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1980, 121, 1011-1016.
3. Davis P.B., Hubbard V.S., McCoy K., Taussig L.M. – Familial bronchiectasis. *J. Pediatr.*, 1983, 102, 177-185.
4. Hausser C., Virelizier J.L., Buriot D., Griscelli C. – Common variable hypogammaglobulinemia. Clinical and immunologic observations in 30 patients. *Am. J. Dis. Child.*, 1983, 137, 833-837.
5. Stanley P.J., Carbo G., Cole P.J. – Serum IgG subclasses in chronic and recurrent respiratory infections. *Clin. Exp. Immunol.*, 1984, 58, 703-708.
6. Touraine J.L., Marseglia G.L., Betuel H., Souillet G., Gebuhrer L. – The bare lymphocyte syndrome. *Bone Marrow Transplant.*, 1992, 9, Suppl. 1, 54-56.
7. De la Salle H., Hanau D., Fricker D., Urlacher A., Kelly A., Salamero J., Powis S.H., Donato L., Bausinger H., Laforet M., Jeras M., Spehner D., Bieber T., Falkenrodt A., Cazenave J.P., Trowsdale J., Tongio M.M. – Homozygous human TAP peptide transporter mutation in HLA class I deficiency. *Science*, 1994, 265, 237-241.

8. Touraine J.L., Betuel H., Souillet G., Jeune M. – Combined immunodeficiency disease associated with absence of cell surface HLA-A and -B antigens. *J. Pediatr.*, 1978, 93, 47-51.
9. Payne R., Brodsky F.M., Peterlin B.M., Young L.M. – « Bare lymphocytes » without immunodeficiency. *Human. Immunol.*, 1983, 6, 219-227.
10. Maeda H., Hirata R., Chen R.F., Suzaki H., Kudoh S., Tohyama H. – Defective expression of HLA class I antigens: a case of the bare lymphocyte without immunodeficiency. *Immunogenetics*, 1985, 21, 549-558.
11. Sugiyama Y., Kudoh S., Kitamura S. – A case of the bare lymphocyte syndrome with clinical manifestations of diffuse panbronchiolitis. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 1989, 27, 980-983.
12. Sugiyama Y., Maeda H., Okumura K., Takaku F. – Progressive sino-bronchiectasis associated with the « bare lymphocyte syndrome » in an adult. *Chest*, 1986, 89, 398-401.
13. Griscelli C., Lisowska-Grospierre B., March B. – Combined immunodeficiency with defective expression in MHC class II genes. *Immunodeficiency. Rev.*, 1989, 1, 135-153.
14. Schuurman R.K.B., van Rood J.J., Vossen J.M., Schellekens P.T.A., Feltkamp-Vroom T.M.M., Doyer E., Gmelig-Meyling F., Visser H.K.A. – Failure of lymphocyte-membrane HLA-A and -B expression in two siblings with combined immunodeficiency. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1979, 14, 418-434.
15. Kuis W., Roord J.J., Vossen J.M., Ballieux R.E., Stoop J.W. – Clinical and immunological studies in a patient with the « bare lymphocyte » syndrome. Bone marrow transplantation in Europe. Vol. II, In: Touraine J.L., Gluckman E., Griscelli C., eds Amsterdam: *Excerpta Medica Elsevier*, 201-208, 1981.
16. Casper J.T., Ash R.A., Kirchner P., Hunter J.B., Havens P.L., Chusid M.J. – Successful treatment with an unrelated-donor bone marrow transplant in an HLA-deficient patient with severe combined immune deficiency (« bare lymphocyte syndrome »). *J. Pediatr.*, 1990, 116, 262-265.
17. Raudrant D., Touraine J.L., Rebaud A. – In utero transplantation of stem cells in humans: technical aspects and clinical experience during pregnancy. *Bone Marrow Transplant.*, 1992, 9, Suppl. 1, 98-100.
18. Plebani A., Monafo V., Cattaneo R., Carella G., Brugnani D., Facchetti F., Battocchio S., Meini A., Notarangelo L.D., Duse M., Ugazio A.G. – Defective expression of HLA class I and CD1a molecules in boy with Marfan-like phenotype and deep skin ulcers. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, 35, 814-818.
19. Watanabe S., Iwata M., Maeda H., Ishibashi Y. – Immunohistochemical studies of major histocompatibility antigens in a case of the bare lymphocyte syndrome without immunodeficiency. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1987, 17, 895-902.
20. Germain R.N., Margulies D.H. – The biochemistry and cell biology of antigen processing and presentation. *Annu. Rev. Immunol.*, 1993, 11, 403-450.
21. Bahram S. – Transporteurs de peptides et présentation de l'antigène. *Méd./Sci.*, 1993, 9, 1204-1213.
22. Yorck I.A., Rock K.L. – Antigen processing and presentation by the class I major histocompatibility complex. *Annu. Rev. Immunol.*, 1996, 14, 369-396.
23. Moretta A., Bottino C., Vitale M., Pende D., Biassoni R., Mingari M.C., Moretta L. – Receptors for HLA class-I molecules in human natural killer cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 1996, 14, 619-648.
24. Donato L., de la Salle H., Hanau D., Tongio M.M., Oswald M., Vandevenne A., Geisert J. – Association of HLA class I antigen deficiency related to TAP2 gene mutation with familial bronchiectasis. *J. Pediatr.*, 1995, 127, 895-900.
25. De la Salle H., Hanau D., Tongio M.M., Donato L. – Déficiences d'histocompatibilité de classe I et transporteur de peptide. *Méd./Sci.*, 1994, 10, 1312-1314.
26. Sullivan K.E., Stobo J.D., Peterlin B.M. – Molecular analysis of the Bare Lymphocyte syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1985, 76, 75-79.
27. Andrien M., Stordeur P., Vámos E., Mascart Lemone F., Toungouz M., Monfils G., Dupont E. – Differential inducibility of HLA class I and II antigens by r-IFN gamma in type III bare lymphocyte syndrome. *Transplant. Proc.*, 1991, 23, 441.
28. Heemels M.T., Ploegh H. – Untapped peptides. *Curr. Biol.*, 1993, 3, 380.
29. Biron C.A., Byron K.S., Sullivan J.L. – Severe herpes virus infections in an adolescent without natural killer cells. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 1731-1735.
30. Biron C.A., Byron K.S., Sullivan J.L. – Susceptibility to viral infections in an individual with complete lack of natural killer cells. *Nat. Immun. Cell. Growth Regul.*, 1988, 7, 47 (Abstract).
31. Pfeifer J.D., Wick M.J., Roberts R.L., Findlay K., Normark S.J., Harding C.V. – Phagocytic processing of bacterial antigens for class I MHC presentation to T cells. *Nature*, 1993, 361, 359-362.
32. Huang A.Y.C., Bruce A.T., Pardoll D.M., Levitsky H.I. – In vivo cross-priming of MHC class I-Restricted antigens requires the TAP transporter. *Immunity*, 1996, 4, 349-355.

