

## Déficit Immunitaire Combiné Sévère (DISC)

1. Groupe de pathologies génétiques entraînant une anomalie sévère du nombre des lymphocytes T, B et NK.
2. Révélation par des complications infectieuses graves, récurrentes, pouvant engager le pronostic vital si la prise en charge diagnostique et thérapeutiques n'est pas correctement réalisée, entraînant le décès dans 100 % des cas.
3. Confirmation diagnostique sur la NFS, le phénotypage lymphocytaire et le diagnostic génétique.
4. La démarche thérapeutique est pour tous les enfants atteints de DISC : hospitalisation en urgence en milieu spécialisé (centre d'immuno-hématologie du réseau CEREDIH), mise en isolement stérile, substitution par immunoglobulines associée à des antibiotiques curatifs.
5. Le seul traitement curateur à ce jour est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse avec un donneur intrafamilial, ou un donneur de ficher ou un cordon).
6. La thérapie génique est une possibilité pour les patients sans donneur suffisamment compatible mais reste à l'heure actuelle circonscrite à des protocoles de recherche clinique.
7. Soutien personnel et familial
8. Prise en charge ALD 100 %
9. Prise en charge diagnostique, thérapeutique et suivi dans un centre hospitalier compétent en immunologie-hématologie (réseau du centre de référence CEREDIH, voir site internet : [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr))

### DÉFINITION

Le déficit immunitaire combiné sévère (DISC) est un syndrome rare provoqué par diverses anomalies génétiques et qui se caractérise par une absence de fonction des lymphocytes T et des lymphocytes B. Dans de nombreux cas, on constate également une absence de fonction des lymphocytes NK (cellules tueuses naturelles). On connaît actuellement plus d'une dizaine de causes génétiques de déficit immunitaire combiné sévère.

La forme la plus fréquente est le DISC lié à l'X : Elle concerne presque 45 % de l'ensemble des cas. Cette forme est provoquée par des mutations dans un gène du chromosome X qui code pour la chaîne commune gamma des récepteurs des lymphocytes T située à la surface des lymphocytes T et des lymphocytes NK, et qui est nécessaire pour l'évolution et la fonction des lymphocytes T. Cette forme de DISC est un caractère héréditaire récessif lié à l'X. Elle affecte donc exclusivement les personnes de sexe masculin. Les mutations dans ce gène entraînent des taux très faibles de lymphocytes T et de lymphocytes NK, mais la quantité de lymphocytes B est habituellement normale. Malgré un taux normal de lymphocytes B, leur fonction est également affectée.

### Déficit en Janus kinase 3

Les bébés présentant cette forme de DICS ont des numérations des lymphocytes T, B et NK similaires à celles des patients présentant un DICS lié à l'X. Ce type de DICS est provoqué par une mutation dans un gène du chromosome 19 qui code une enzyme appelée Janus kinase 3 (Jak3). Cette enzyme est nécessaire pour la fonction de la chaîne commune gamma. Cette forme de DICS est donc liée à un caractère héréditaire autosomique récessif. C'est pourquoi les enfants des deux sexes peuvent être affectés. Le déficit en Jak3 représente moins de 10 % de l'ensemble des cas de déficit immunitaire combiné sévère.

### Déficience en chaîne alpha du récepteur de l'IL-7

Cette forme de DICS est due à des mutations dans un gène du chromosome 5 qui code un composant d'un autre récepteur de facteur de croissance du lymphocyte T, la chaîne alpha du récepteur IL-7 (IL-7R). Les bébés présentant ce type de DICS ont des lymphocytes B et NK mais pas de lymphocytes T. Les lymphocytes B ne sont pas fonctionnels du fait de l'absence de lymphocytes T. Cette forme de DICS est liée à un caractère héréditaire autosomique récessif. Le déficit en IL-7R concerne moins de 5 % des cas de déficit immunitaire combiné sévère.

### Déficit en adénosine désaminase (cf. Fiche spécifique)

Ce type de DICS est provoqué par des mutations dans un gène du chromosome 20 qui code une enzyme appelée adénosine désaminase (ADA). Cette enzyme est essentielle pour les fonctions métaboliques de diverses cellules de l'organisme, particulièrement des lymphocytes T. L'absence de cette enzyme entraîne une accumulation de sous-produits toxiques du métabolisme à l'intérieur des lymphocytes, ce qui provoque leur mort. Le déficit en ADA représente environ 10 % de l'ensemble des cas de DICS. Les bébés affectés par ce type de DICS présentent les plus faibles numérations lymphocytaires totales (lymphocytes T, B et NK). Cette forme de DICS est liée à un caractère héréditaire autosomique récessif.

### Déficit en RAG1/2 et Artémis

Les bébés porteurs de ce type de DICS ont des lymphocytes NK mais manquent de lymphocytes T et B. Cette forme de DICS est héréditaire autosomique récessif.

L'identification de défauts génétiques à l'origine de DICS a été augmentée ces dernières années, la liste est longue. Il existe également d'autres types de DICS pour lesquelles l'anomalie moléculaire n'a pas encore été identifiée.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le symptôme le plus fréquent chez les bébés atteints d'un DICS est le nombre excessif d'infections. Les infections commencent généralement à se déclarer dès les premiers mois de la vie. Ces infections ne sont pas généralement pas du même type que celles touchant les enfants normaux, comme les rhumes. Les enfants atteints d'un DICS peuvent souffrir d'infections beaucoup plus graves et même potentiellement mortelles, telles que des pneumonies, des méningites ou des septicémies.

Les infections touchant les bébés atteints d'un DICS peuvent être provoquées par des agents infectieux qui provoquent également des maladies chez des enfants normaux, mais aussi par des micro-organismes auxquels les enfants avec immunité normale résistent généralement bien. Parmi les plus dangereux, un micro-organisme appelé *Pneumocystis jiroveci* peut entraîner rapidement une pneumonie mortelle (PPC, pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci*) si elle n'est pas diagnostiquée et rapidement traitée. Le virus de la varicelle est un autre micro-organisme très dangereux. Chez les enfants possédant un système immunitaire normal, la varicelle est une maladie plus gênante que dangereuse ; elle est généralement limitée à la peau et aux muqueuses et guérit spontanément en quelques jours. Chez les bébés atteints d'un DICS, la varicelle peut être mortelle parce qu'elle peut infecter des organes internes comme les poumons, le foie et souvent le cerveau. Le cytomégalovirus (CMV), autre virus commun, peut provoquer une pneumonie mortelle chez les bébés atteints d'un DICS. D'autres virus sont dangereux pour ces bébés : le virus de la mononucléose infectieuse (virus d'Epstein-Barr), le virus respiratoire syncytial (VRS), le virus para-influenza, le virus Herpès simplex (bouton de fièvre), les poliovirus, le virus de la rougeole, l'adénovirus et le rotavirus.

Les bébés atteints d'un DICS peuvent contracter des infections virales chroniques s'ils sont vaccinés avec des vaccins viraux vivants, notamment le vaccin BCG qui est donc formellement contre-indiqué.

Des infections mycosiques (levures) rebelles aux traitements peuvent également affecter ces bébés. Le muguet (candidose de la bouche) est par exemple fréquent chez tous les bébés mais guérit généralement spontanément ou avec un simple traitement par voie orale. Cependant, chez les enfants atteints d'un DICS, le muguet persiste malgré le traitement médicamenteux. Le même champignon (*Candida*) qui infecte la bouche et provoque le muguet peut infecter de manière chronique la peau et la région fessière. Les bébés atteints d'un DICS peuvent occasionnellement développer une infection à *Candida* des poumons (pneumonie), de l'œsophage (œsophagite) ou des méninges (méningite).

La diarrhée persistante est également un problème très fréquent chez les enfants atteints d'un DICS, ce qui peut entraîner une perte de poids sévère et de la malnutrition. La diarrhée peut être provoquée par les mêmes bactéries, virus ou parasites qui affectent les enfants normaux. Néanmoins, en cas de DICS, il est très difficile d'éliminer les micro-organismes.

Certains bébés atteints d'un DICS peuvent également présenter des complications provoquées par des lymphocytes T de la mère qui sont passés dans le sang du nouveau-né via le placenta avant naissance. Cette réaction du greffon (les lymphocytes T de la mère) contre l'hôte (le nouveau-né) peut prendre diverses formes. Le plus souvent, elle entraîne une éruption qui peut être confondue avec un eczéma.

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic est généralement suspecté quand on commence à constater chez l'enfant les symptômes décrits plus haut. Dans certains cas, il y a déjà eu un enfant atteint d'un DICS dans la famille. Ces antécédents familiaux peuvent entraîner des démarches diagnostiques avant que l'enfant ne développe des symptômes.

Un faible taux de lymphocytes dans le sang est un bon indice de la présence d'un DICS. Au cours de la première année de vie, on dénombre généralement plus de 4 000 lymphocytes par microlitre de sang chez des bébés normaux. Les bébés atteints d'un DICS ont souvent des taux de lymphocytes nettement inférieurs. La moyenne pour tous les types de bébés atteints d'un DICS est de 1 700 lymphocytes (par microlitre) et de nombreux bébés atteints en ont moins de 1.000. Des tests plus complexes sont généralement nécessaires pour confirmer le diagnostic.

Les différents types de lymphocytes peuvent être identifiés avec des colorations spéciales et dénombrés. Ces colorations permettent de dénombrer les lymphocytes T totaux, les lymphocytes T auxiliaires, les lymphocytes T tueurs, les lymphocytes B et les lymphocytes NK. Cependant, comme d'autres pathologies peuvent induire une diminution des différents types de lymphocytes, les tests les plus déterminants sont ceux qui évaluent la fonction des lymphocytes T. Le test principal consiste à incuber les lymphocytes sanguins du bébé dans des tubes de culture et de les traiter avec divers stimuli pendant quelques jours. Les lymphocytes T normaux réagissent aux stimuli en se divisant. Au contraire, les lymphocytes des patients atteints d'un DICS ne répondent généralement pas au stimulus. Les taux d'immunoglobulines sont généralement très faibles chez ces patients. Le plus souvent (mais pas toujours), les quantités d'immunoglobulines des classes principales (IgG, IgA, IgM et IgE) sont diminuées.

L'anomalie moléculaire spécifique responsable du DICS peut être identifiée dans de nombreux cas par l'analyse des différents gènes. Ces tests ne sont généralement disponibles que dans des laboratoires de recherche spécialisés. Il est important de s'efforcer d'établir un diagnostic moléculaire et génétique spécifique. En effet, la connaissance de l'anomalie précise permet de tirer des conclusions importantes sur le mode de transmission héréditaire de l'anomalie dans la famille et sur les risques d'avoir un autre enfant affecté ; cela permet également de savoir si d'autres membres de la famille sont à risque d'avoir un enfant atteint.

Dans certains cas, le diagnostic peut également être effectué avant la naissance (diagnostic prénatal). Par exemple, s'il y a déjà eu un enfant affecté dans la famille et que l'anomalie génétique (moléculaire) a été déterminée, on peut effectuer des tests moléculaires sur des cellules prélevées du placenta (biopsie du trophoblaste, le tissu qui deviendra plus tard le placenta – évidemment, on ne touche pas à l'embryon) ou par amniocentèse (prélèvement d'un petit volume de liquide amniotique contenant des cellules fœtales dans la cavité utérine, qui ne peut se faire que plus tard pendant la grossesse). Même quand l'anomalie génétique (moléculaire) n'a pas été complètement caractérisée dans la famille, il existe des tests qui permettent d'exclure certaines anomalies spécifiques. On peut par exemple confirmer ou exclure un déficit en adénosine désaminase en effectuant des analyses enzymatiques sur les cellules chorioniques ou sur les cellules amniotiques. S'il s'agit d'une forme liée à l'X, on peut déterminer le sexe du fœtus ; si le fœtus est de sexe féminin, il ne sera pas affecté par l'immunodéficience. Si la famille préfère attendre la naissance du bébé pour effectuer les tests, on peut procéder au diagnostic en examinant les lymphocytes du sang du cordon ombilical du nouveau-né (voir plus haut).

## TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

Toutes les formes de DICS sont dues à des anomalies génétiques. Ces anomalies peuvent être héritées des parents ou être liées à de nouvelles mutations survenues chez l'embryon. Comme indiqué plus haut, l'anomalie peut être liée à l'X (liée au sexe), c'est-à-dire héritée de la mère ; mais elle peut également être un caractère autosomique récessif (voir plus haut le paragraphe sur les causes du DICS) que les deux parents portent sur un gène défectueux. Le lecteur se reportera à des articles relatifs à la transmission héréditaire pour bien comprendre comment se transmettent les maladies associées à un caractère autosomique récessif ou à un caractère récessif lié au sexe, quels sont les risques pour des enfants ultérieurs et comment ces modes de transmission héréditaire affectent les autres membres de la famille. Il est recommandé aux parents de consulter un service de conseil génétique pour s'informer des risques pour les grossesses ultérieures.

Il faut souligner qu'il n'existe pas une bonne ou une mauvaise décision en ce qui concerne les futurs enfants d'un couple. La décision de nouvelles grossesses doit s'effectuer à la lumière de

facteurs spécifiques à la famille, des options philosophiques des parents, de leurs convictions religieuses, et de leur perception de l'impact de la maladie sur leur vie et sur celle des membres de leur famille. Tous ces facteurs diffèrent pour chaque famille.

## TRAITEMENT

Le bébé atteint d'un DICS doit être hospitalisé en milieu spécialisé (service d'immuno-hématologie pédiatrique du réseau CEREDIH, placé en isolement septique, car ils sont hautement vulnérables à toutes sortes d'infections même les plus bénignes (ex : rhumes, varicelle, ...))

Dans certains cas, l'enfant ne peut pas absorber normalement ses aliments, ce qui peut entraîner une malnutrition. Certains enfants peuvent avoir besoin d'une alimentation parentérale (intraveineuse) continue pour bénéficier d'une nutrition adéquate. Comme les enfants malades ont souvent peu d'appétit, il n'est pas toujours possible de maintenir une alimentation adéquate.

Les enfants atteints d'un DICS développent fréquemment une pneumonie potentiellement mortelle provoquée par *Pneumocystis jiroveci*. Il est cependant possible de prévenir cette pneumonie avec un traitement prophylactique (préventif) au triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim). Tous les bébés présentant cette pathologie doivent donc recevoir ce traitement préventif jusqu'à ce que les anomalies de leur système immunitaire aient été corrigées.

**Les vaccins à virus vivant et les transfusions de sang ou de plaquettes non irradiés sont dangereux pour ces enfants.**

Si vous ou votre médecin suspectez un déficit immunitaire chez votre enfant (ou s'il y a des antécédents familiaux), il ne faut pas autoriser de vaccination contre le rotavirus, la varicelle, les oreillons, la rougeole, la polio (si vaccin vivant) ou le BCG avant qu'un spécialiste ait évalué le statut immunitaire de l'enfant. Si un bébé atteint d'un DICS doit recevoir une transfusion de sang ou de plaquettes, ces produits doivent être irradiés et testés négatifs pour le cytomégalovirus. Cette précaution est nécessaire pour prévenir la réaction du greffon contre l'hôte des lymphocytes T présents dans les produits sanguins et pour empêcher une infection par le cytomégalovirus.

Il est important que l'enfant atteint d'un DICS reçoive tout le soutien et l'amour de ses parents. Ces enfants doivent subir des hospitalisations répétées et souvent des procédures désagréables ou douloureuses. Les parents doivent trouver des sources de soutien internes et externes qui les aident à gérer l'anxiété et le stress de cette maladie grave. Les groupes de soutien sont utiles pour de nombreux parents. Les parents peuvent se sentir débordés par les dépenses de temps et d'énergie nécessitées par la maladie de l'enfant mais ils ne doivent pas oublier que les frères et sœurs continuent à avoir besoin de leur amour, de leur attention, ainsi que d'informations sur l'état du malade. Les parents doivent également entretenir leur propre relation de couple.

## TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

Les bébés atteints d'un DICS doivent recevoir un traitement de substitution avec des immunoglobulines par voie intraveineuse. Les immunoglobulines ne permettent pas de rétablir la fonction des lymphocytes T déficients mais elles sont bénéfiques puisqu'elles apportent les anticorps manquants à cause des lymphocytes B déficients.

Pour les patients atteints d'un DICS dû à un déficit en ADA, on a utilisé avec succès un traitement de substitution avec une forme modifiée de l'enzyme (appelée PEG-ADA). Néanmoins, la reconstitution immunitaire induite par la PEG-ADA ne constitue pas une guérison définitive et des injections sous-cutanées hebdomadaires sont nécessaires pendant toute la vie du patient.

Le seul traitement curatif du DICS est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Les transplantations de cellules souches hématopoïétiques provenant de la moelle osseuse, du sang périphérique ou de sang de cordon sont pratiquées dans des hôpitaux expérimentés. Au cours d'une greffe, on administre par voie intraveineuse au patient immunodéficient des cellules souches de moelle osseuse, de sang périphérique ou de sang de cordon provenant d'un donneur afin de remplacer les cellules déficientes de son système immunitaire par des cellules normales du système immunitaire du donneur. Le donneur idéal pour un bébé atteint d'un DICS est un frère ou une sœur normale compatible. Pour les situations où un tel donneur n'est pas disponible, le recul des greffes avec un donneur semi-compatible (père ou mère) est bon et correspond donc à une option tout à fait légitime.

Plusieurs centaines de greffes de moelle osseuse ont été effectuées au cours des trente dernières années chez des bébés présentant un DICS, avec un taux de survie global de 60-70 %. Les résultats sont meilleurs si : 1- le donneur est un frère/une sœur compatible (taux de succès > 85 %), 2- si la greffe est effectuée sans chimiothérapie préalable (taux de succès > 80 %) même si le donneur n'est que semi-compatible (parent), 3- si la greffe peut être effectuée rapidement après la naissance ou avant l'âge de 3 mois et demi (survie > 95 % même si le donneur est semi-compatible). Ceci est à la base du développement actuel du dépistage néonatal des DICS sur le buvard à la maternité (test de Guthrie).

Les protocoles de thérapie génique consistent en l'insertion du gène normal dans les cellules souches hématopoïétiques des enfants atteints de DICS. Cela n'a pas été efficace pour le déficit en ADA initialement. Plus récemment (fin des années 1990), une vingtaine d'enfants en France et en Angleterre ont été traités avec succès. Malheureusement des complications à type de leucémie sont survenues chez 5 enfants, dont la majorité est guérie actuellement. Ceci a permis de mieux comprendre la façon dont le gène s'insère dans les chromosomes et des protocoles de 2<sup>nd</sup>e génération sont actuellement à l'essai en France, Angleterre et USA.

## PRONOSTIC MÉDICAL

Le DICV est généralement considéré comme le plus grave des déficits immunitaires primitifs. Si le traitement suivi n'est pas efficace, le patient risque constamment une infection grave ou mortelle. En cas de réussite du traitement, par exemple une greffe de moelle osseuse, la fonction normale des lymphocytes T est rétablie. La première greffe de moelle osseuse pour DICS a été effectuée en 1968 et le patient est encore en vie à ce jour !

---

*Auteur Dr. Nizar Mahlaoui*

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