

## Déficit en adénosine désaminase

1. Pathologie génétique entraînant une anomalie sévère de nombre et de fonctionnement 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, le dosage biochimique et le diagnostic génétique.
4. La démarche thérapeutique est pour tous les enfants atteints de DICS : 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. Traitement enzymatique au long cours voire à vie (injection intramusculaire hebdomadaire de PEDAGA (ADAGEN) au domicile). Cependant ce traitement est suspensif (en cas d'interruption du traitement, le DICS réapparaîtra)
6. 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).
7. 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.
8. Complications multi organes non corrigées par le traitement (essentiellement osseuse et neurologique)
9. Soutien personnel et familial
10. Prise en charge ALD 100 %
11. 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))

Le déficit en adénosine désaminase est responsable d'une forme rare de déficit immunitaire combiné sévère (env. 10 % des DICS). L'adénosine désaminase est une enzyme présente dans toutes les cellules de l'organisme, et son absence est responsable d'une élévation de d'un composant toxique pour de nombreux tissus, dont les lymphocytes, mais aussi le foie, le cerveau, le squelette, les poumons.

Les enfants atteints présentent un profond déficit immunitaire (DICS) dès leur naissance. Le diagnostic se fait sur une prise de sang dans un laboratoire hautement spécialisé pour dosage de l'adénosine désaminase dans les globules rouges (avant toute transfusion sanguine). La confirmation génétique est possible (laboratoire aux USA).

Un diagnostic anténatal est proposé lorsqu'un cas est détecté dans une famille, la transmission étant récessive autosomique. Se reporter au chapitre DICS pour en savoir plus sur les manifestations cliniques.

Il existe par ailleurs des manifestations spécifiques liées à la présence ubiquitaire de cette enzyme que le traitement du déficit immunitaire ne corrige pas (retard des acquisitions psychomotrices et cognitives, atteintes osseuses (côtes, os longs), convulsions chez certains patients, atteinte pulmonaire spécifique rarement, ...)

### **Il existe 3 modalités thérapeutiques du déficit en adénosine désaminase :**

- Transplantation de cellules souches hématopoïétiques, avec de meilleurs résultats lorsqu'il y a un donneur HLA compatible 10/10 familial.
- Thérapeutique enzymatique substitutive, grâce à de l'ADA bovine pégylée (PEG-ADA, ADAGEN (Laboratoire Orphan-Europe) pour améliorer sa durée de vie à 7 jours au lieu de 24h). Ce traitement est administré par voie intramusculaire 1 à 2 fois par semaine, au très long cours voire à vie. Il est souvent nécessaire de maintenir une substitution par immunoglobulines intraveineuses ou sous-cutanées en association avec une antibioprophylaxie (ex : Bactrim) selon la qualité de la reconstitution immunitaire
- Thérapie génique, consistant à introduire le gène de l'ADA à visée thérapeutique au niveau des cellules de la moelle osseuse. A ce jour, les équipes européennes italiennes (Milan) et anglaises (Londres) ont rapporté des résultats encourageants à moyen terme. Si on doit comparer la thérapie génique aux autres traitements, elle représente certainement une amélioration :
  - Elle va permettre une thérapeutique curative, notamment lorsque les enfants n'ont pas de donneur HLA identique intrafamilial, et qu'elle sera moins toxique en termes de conditionnement (moins de chimiothérapie) qu'une transplantation.
  - Par rapport à la PEG-ADA, le traitement est curatif et donc les enfants n'ont plus de traitement par la suite alors que la thérapeutique enzymatique doit être poursuivie à vie, avec des contraintes.

Malheureusement le déficit en ADA est ubiquitaire et si la thérapie génique permet de corriger le déficit immunitaire, il faut être plus prudent sur l'atteinte des autres organes et notamment sur l'évolution sur le plan neurologique.

En effet, le déficit en ADA est une maladie complexe qui ne se limite pas au déficit immunitaire, l'action de l'enzyme étant importante dans différents tissus. Des problèmes neurologiques (développement psychomoteur, convulsions, surdité...) sont constatés, quel que soit le traitement reçu.

On ne connaît pas encore le devenir à long terme (vie adulte) des patients atteints d'un déficit en ADA quel que soit le traitement reçu.

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

---

*Auteur Dr. Nizar Mahalaoui*

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