

# Le déficit immunitaire combiné sévère; T- B+ de transmission liée au chromosome X

**Auteur : Docteur Geneviève de Saint-Basile<sup>1</sup>**

**Date de création : avril 1999**

**Mises à jour : janvier 2001**

**novembre 2001**

**mai 2003**

**Editeur scientifique : Professeur Alain Fischer**

<sup>1</sup>Centre d'études des déficits immunitaires héréditaires et acquis, Hôpital Necker - Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France. [sbasile@necker.fr](mailto:sbasile@necker.fr)

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et de ses synonymes](#)

[Définition](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Mode de prise en charge](#)

[Etiologie](#)

[Diagnostic anténatal](#)

[Références](#)

## Résumé

*Le déficit immunitaire combiné sévère de transmission liée au chromosome X (DICS-X) se caractérise par des infections sévères et récurrentes débutant dès les premiers mois de vie chez le garçon, associées à une diarrhée et un retard staturopondéral. L'étude immunologique révèle une lymphopénie avec absence de lymphocytes T et des cellules NK alors que les lymphocytes B sont présents en nombre normal ou augmenté. Ce déficit est dû à une anomalie du gène codant pour la chaîne gamma commune. L'absence d'expression de cette chaîne à la surface des cellules hématopoïétiques des sujets permet de faire le diagnostic dans la plupart des cas. Un diagnostic anténatal de cette affection peut être proposé. L'incidence est de l'ordre de 1/200 000 naissances. La greffe de moelle osseuse est le seul traitement actuel de ce déficit immunitaire sévère.*

## Mots-clés

T-, B+, NK- ; Chaîne gamma commune ; greffe de moelle osseuse, infections récurrentes, retard de croissance, locus X.

---

## Nom de la maladie et de ses synonymes

Déficit immunitaire combiné sévère de transmission liée au chromosome X ; DICS-X1.

## Définition

Le déficit immunitaire combiné sévère de transmission liée au chromosome X (DICS-X1) (OMIM: 300400) est un déficit immunitaire héréditaire récessif qui compte pour 50% des DICS observés chez l'enfant.

## Incidence

L'incidence de cette pathologie est d'environ 1/200 000 naissances.

## Description clinique

Ce déficit se manifeste, dès les premiers mois de vie, par des infections récurrentes bactériennes ou virales (cytomégalovirus, pneumocystis carinii), parfois une BCGite si l'enfant a reçu, en période néonatale, une vaccination par le BCG, une diarrhée sévère et

un retard staturo-pondéral (1,2). Les mêmes signes cliniques sont retrouvés chez les enfants présentant un DICS de transmission autosomique récessive quel que soit le type d'anomalie génique (alymphocytose, déficit en RAG, déficit en JAK3, déficit en IL7R, déficit en ADA ou autre).

### Diagnostic différentiel

L'étude de la ségrégation de la maladie dans les formes familiales et l'étude des différentes populations lymphocytaires peut aider à les distinguer. Dans le DICS lié à l'X (3,4), l'étude des populations lymphocytaires met en évidence l'absence de la population T (CD3+) aussi bien CD4+ que CD8+ ainsi que des cellules Natural Killer (NK) alors que les lymphocytes B sont présents en nombre normal ou augmenté (DICS T-,B+,NK-). Ce déficit lymphocytaire conduit à une agammaglobulinémie avec parfois quelques IgMs. Ce même phénotype clinique et immunologique (DICS T-,B+,NK-) est retrouvé dans des formes autosomiques récessives de DICS et, en particulier, celle due au défaut d'une protéine tyrosine kinase, la protéine JAK3 (5). Les cellules NK sont par contre présentes dans les rares cas de déficits en récepteurs de l'interleukine 7 (IL7R) (DICS T-,B+,NK+) (11). Dans le cas du DICS de type alymphocytose (OMIM:202500), l'étude immunologique met en évidence une absence des populations lymphocytaires T et B associée à une agammaglobulinémie, les cellules NK étant présentes (DICS:T-,B-,NK+) (2,6). Dans toutes les formes de DICS on peut retrouver, chez certains sujets, une population lymphocytaire T circulante d'origine maternelle, due au passage au cours de la grossesse des lymphocytes de la mère chez l'enfant. Le typage HLA de cette population permet d'en déterminer l'origine (7).

### Mode de prise en charge

La prise en charge des DICS ne peut se faire que dans une unité spécialisée en immunologie et hématologie. Il faut prohiber chez les sujets suspects de DICS l'utilisation de vaccins vivants ainsi que la transfusion de produits sanguins non irradiés. Le traitement des DICS est la greffe de moelle osseuse. Son succès dépend de l'existence d'un donneur HLA identique (8).

### Etiologie

L'anomalie génique responsable du DICS-X1 est la chaîne gamma commune aux récepteurs de plusieurs lymphokines, l'IL2, l'IL4, l'IL7, l'IL9 et l'IL15. L'IL7/IL7R semble indispensable à la différenciation des lymphocytes T et l'IL15/IL15R à celle des cellules NK. Leur défaut fonctionnel

est à l'origine de l'absence des populations T et NK observée chez les patients. Les mutations de la chaîne gamma commune déjà identifiées chez les patients sont extrêmement variées et souvent localisées dans la région extra cellulaire de la molécule, entraînant une absence de détection de la molécule, normalement exprimée sur toutes les cellules hématopoïétiques, par un anticorps spécifique (CD132) (9). Les mutations dans la région intracytoplasmique n'affectent généralement pas l'expression de la molécule mais uniquement sa fonction.

### Diagnostic anténatal

Le diagnostic anténatal de ce déficit immunitaire peut être réalisé à 11 semaines d'aménorrhée sur biopsie de trophoblaste par détection directe de la mutation si celle-ci a été précédemment identifiée dans la famille. Dans les formes familiales, les marqueurs polymorphiques liés au gène gamma C peuvent être utilisés en étude de ségrégation. Dans tous les cas et surtout s'il existe un doute sur la transmission par le chromosome X du DICS chez un enfant, un diagnostic immunologique peut être réalisé, qui repose essentiellement sur la mise en évidence de l'absence des différentes populations lymphocytaires T et NK. Ce diagnostic est réalisé à 20 semaines de grossesse sur ponction de sang foetal (10).

### Références

1. Report of a WHO Scientific Group. Primary Immunodeficiency diseases. In: Immunodeficiencies edited by F.S. Rosen, M. Seligmann, Harwood Academic Publishers, CHUR, 1993, pp.1-30
2. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, Blanche S, Donadieu J, de Saint Basile G, Durandy A, Griscelli C, Fisher A. Severe combined immunodeficiency : a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 cases. *J Pediatr* 1993;123:5047-72
3. Griscelli C, Durandy A, Virelizier JL, Ballet JJ, Daguillard DF. Selective defect of precursor T cells associated with apparently normal B lymphocytes in severe combined immunodeficiency disease. *J Pediatr* 1978;93:404-11.
4. Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, Filipovich AH, Adelstein S, Modi WS, McBride OW, Leonard WJ. Interleukin 2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell* 1993;73: 147-57
5. Macchi, P.; Villa, A.; Giliani, S.; Sacco, M. G.; Frattini, A.; Porta, F.; Ugazio, A. G.; Johnston, J. A.; Candotti, F.; O'Shea, J. J.; Vezzoni, P.;

Notarangelo, L. D. : Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency. *Nature* 1995; 377: 65-8.

6. Schwarz, K.; Gauss, G. H.; Ludwig, L.; Pannicke, U.; Li, Z.; Linder, D.; Friedrich, W.; Seger, R. A.; Hansen-Hagge, T. E.; Desiderio, S.; Lieber, M. R.; Bartram, C. R. : RAG mutations in human B cell-negative SCID. *Science* 1996; 274: 97-9.

7. Borzy, M. S.; Magenis, E.; Tomar, D. : Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency in an infant with chimerism due to intrauterine-derived maternal lymphocytes: donor engraftment documented by chromosomal marker studies. *Am J Med Genet* 1984; 18: 527-39 .

8. Fischer A, Landais P, Friedrich W, Morgan G, Gerritsen R, Fasth A, Porta V, Griscelli C, Goldmann SF, Levinsky R, Vossen J. The european experience of bone marrow

transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1990; 336:850-54

9. Puck, J., G. de Saint Basile, K. Schwarz, S. Fugmann and R. Fischer. IL2RGbase: a database of gc-chain defects causing human X-SCID *Immunol. Today* 1996; 17: 507-11.

10. Durandy A. and G. de Saint Basile: Diagnostic prénatal des déficits immunitaires graves et héréditaires. in *Diagnostic prénatal et biologie moléculaire* by F. Forestier and D. Schorderet. Ed. Lavoisier 1997 p. 231-239.

11. Puel A, Ziegler SF, Buckley RH, Leonard WJ. Defective IL7R expression in T(-)B(+)NK(+) severe combined immunodeficiency. *Nat Genet.* 1998 Dec;20(4):394-7.

12. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P, Selz F, Hue C, Certain S, Casanova JL, Bousso P, Deist FL, Fischer A. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science.* 2000 Apr 28;288(5466):669-72.