

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
ⵜⴰⴳⴷⵓⴷⴰ ⵜⴰⴱⵉⴷⵉⴳⴰ ⵜⴰⴳⴷⵓⴷⴰ ⵜⴰⴱⵉⴷⵉⴳⴰ ⵜⴰⴳⴷⵓⴷⴰ
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
ⵜⴰⴱⵉⴷⵉⴳⴰ ⵜⴰⴳⴷⵓⴷⴰ ⵜⴰⴱⵉⴷⵉⴳⴰ ⵜⴰⴳⴷⵓⴷⴰ ⵜⴰⴱⵉⴷⵉⴳⴰ
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

LES DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS : EXPÉRIENCE DU SERVICE DE PÉDIATRIE DE FÈS

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur ISSAM TAHA
Né le 15/02/1991 à Fès

Professeur HIDI Moustapha
Chef de Service de pédiatrie
Hôpital Mâ...
Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Pédiatrie

Sous la direction de Professeur MOHAMED HBIBI

Session Juin 2023

Dr. HBIBI Mohamed
Professeur de pédiatrie
Service de pédiatrie
141089300

PLAN

REMERCIEMENT	6
ABRÉVIATIONS	11
LES LISTES DES ILLUSTRATIONS	14
INTRODUCTION	17
I. Déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale	18
II. Déficit immunitaire combiné avec caractéristiques associées ou syndromiques ..	19
III. Déficiences en anticorps prédominantes.	20
IV. Maladies de la dysrégulation immunitaire.	22
V. Défauts congénitaux du nombre, de la fonction ou des deux des phagocytes. ...	22
VI. Défauts de l'immunité intrinsèque et innée	24
VII. Troubles auto-inflammatoires.	25
VIII. Déficiences en complément.	26
IX. Troubles de l'insuffisance de la moelle osseuse.	27
X. Phénotypes imitant les déficits immunitaires primitifs.	28
RAPPEL	30
I. Immunité innée	31
II. Immunité acquise	32
PATIENTS ET METHODES	33
I. Patients	34
1. Critères d'inclusion	34
2. Critères d'exclusion	34
II. Méthodes	35
RESULTATS	37
I. Données épidémiologiques	38
1. L'âge des premiers symptômes	38
2. Le sexe	39
3. Consanguinité	40

4. Antécédents Familiaux	41
II. Présentation clinique	42
1. Mode de révélation	42
2. Signes cliniques	43
III. Paraclinique	44
1. NFS	44
2. Dosage des Immunoglobulines (Ig)	45
3. Les sous populations lymphocytaires	45
4. L'Afp	45
IV. ETIOLOGIES	46
V. TRAITEMENT	48
VI. EVOLUTION	49
DISCUSSION	50
I. Estimation des déficit immunitaire primitif à travers le monde	51
II. L'AGE	55
III. EFFET DE CONSANGUINITE	55
1. Dans la population générale	56
2. Dans la population des déficits immunitaires primaires	57
IV. LE SEXE	58
V. PARACLINIQUE	59
1. La première étape	59
2. La deuxième étape	59
3. La troisième étape	62
4. La quatrième étape	65
VI. ETIOLOGIES	65
VII. PRISE EN CHARGE	66
VIII. EVOLUTION	67

IX. Stratégie d'amélioration du diagnostic et de la prise en charge	68
ANNEXES	71
RÉSUMÉS	90
CONCLUSION	97
REFERENCE	99

REMERCIEMENT

A mon maître le Professeur Moustapha HIDA

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction et avons bénéficié de vos conseils et de votre orientation à chaque étape de notre parcours académique. Vous avez toujours été accueillant, souriant et bienveillant envers nous. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines ont suscité l'admiration et le respect de tous. Vous représentez pour nous un exemple de rigueur et d'intégrité dans l'exercice de votre profession. Nous vous sommes reconnaissants pour tout ce que vous avez fait pour nous et nous espérons pouvoir continuer à apprendre de vous.

A mon maître Professeur Mohamed HBIBI

Votre compétence incontestable, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère et profonde gratitude.

Pour tous nos maîtres,

Nous sommes conscients que nous vous devons beaucoup et que vous continuerez à éclairer notre chemin dans la vie. Nous espérons sincèrement être à la hauteur de la confiance que vous avez placée en nous. C'est pourquoi, à travers la lecture de mon épreuve de titre, je vous invite cordialement à découvrir les différents objectifs que j'ai fixés et les moyens que j'ai utilisés pour les atteindre. Nous sommes reconnaissants envers vous, chers maîtres, pour tout ce que vous avez fait pour nous. Nous vous exprimons notre respect sincère et notre dévouement éternel.

Je vous remercie du fond du cœur, mes chers parents, pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vous avez été là pour moi à chaque étape de ma vie, me soutenant et me guidant avec amour et bienveillance. Votre soutien inconditionnel m'a permis de réaliser mes rêves et de devenir la personne que je suis aujourd'hui.

Je tiens également à remercier ma merveilleuse femme pour son amour, son soutien et sa patience. Tu es ma force et ma raison de vivre, et je ne peux imaginer ma vie sans toi. Tu es toujours là pour moi, peu importe ce que la vie nous réserve, et je suis tellement reconnaissant de t'avoir dans ma vie.

Je voudrais également remercier ma petite fille qui vient de naître, pour la joie et l'amour qu'elle apporte dans ma vie. Elle est un véritable rayon de soleil et je suis honoré de faire partie de sa vie. Je suis impatient de voir tout ce qu'elle accomplira dans sa vie et je suis reconnaissant de l'avoir comme petite fille.

Je tiens également à remercier mon frère et mes sœurs pour leur amour et leur soutien tout au long de ma vie. Nous avons traversé de nombreux défis ensemble et je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui sans leur présence dans ma vie. Je suis fier de les avoir comme famille et je les aime énormément.

ABRÉVIATIONS

AFP	: Alpha foeto protéine.
APECED	: Autoimmune polyendocrinopathy ectodermal dystrophy syndrome.
ALPS	: Auto-immun lymphoprolifératif syndrome.
ATB	: Antibiotique.
ATCD	: Antécédent.
CH50	: Complément hémolytique total.
DI	: Déficit immunitaire.
DIC	: Déficit immunitaire combiné.
DICS	: Déficit immunitaire combiné sévère.
DICV	: Déficit immunitaire commun variable.
DIP	: Déficit immunitaire primitif.
EII	: Erreurs innées de l'immunité
ESID	: European society for immunodeficiencies.
GSC	: Granulomotose septique chronique.
HIGM	: Hyper IgM.
HLA	: Human leucocytes antigens.
IUIS	: International Union of Immunological Societies.
IV	: Intraveineux.
MSPID	: Moroccan society for primary immunodeficiencies.
NBT	: Test au NitroBleu de Tétrazolium.
NK	: Natural killer.
PTAI	: Purpura thrombopénique auto-immune.
PNN	: Polynucléaires neutrophiles.
PFLA	: Pneumonie Franche Lobaire Aigue.
RPM	: Retard psychomoteur.

RSP : Retard staturo-pondérale.

Sd : Syndrome.

VIH : Virus d'immunodéficience humaine.

LES LISTES DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 . L'âge des premiers symptômes

Figure 2 : Le sexe

Figure 3 : Consanguinité

Figure 4 : ATCD de DIP dans la famille

Figure 5 : Mode de révélation

Figure 6 : Signe clinique

Figure 7 : NFS

Figure 8 : Les étiologies

Figure 9 : Traitement

Figure 10 : Evolution

Figure 11 : Répartition de la prévalence de l'immunodéficience primaire dans le monde
selon le nombre de patients signalés atteints de DIP pour 100 000 individus

Figure 12 : Age

Figure 13 : Taux de consanguinité dans le monde

Figure 14 : Taux de consanguinité dans les registres DIP.

Figure 15 Le sexe

Figure 16 Diagramme des étapes diagnostiques des déficits immunitaires primitifs

Figure 17: le nombre de patients ayant un déficit immunitaire primitif traités par
immunoglobuline à travers le monde

Figure 18: le taux de mortalité dans les différentes séries

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : l'estimation de la prévalence et de l'incidence des erreurs innés de l'immunité et la couverture des registres à l'échelle mondiale

Tableau 2: Valeurs de référence des populations lymphocytaires (en valeur absolue: cellules par microlitre /10³) .

Tableau 3: Valeurs normales des immunoglobulines (g/L) selon l'âge

INTRODUCTION

Un déficit immunitaire primitif (ou erreurs innées de l'immunité (EII)) désigne un état dans lequel le système immunitaire est altéré dès la naissance ou tôt dans la vie. Les personnes atteintes de déficits immunitaires primitifs ont une vulnérabilité accrue aux infections et aux maladies auto-immunes.

Il comprend selon la dernière version de la classification de l'union internationale des sociétés d'immunologie 406 troubles distincts avec 430 différents désordres génétiques [1].

Les experts au Maroc estiment que la prévalence de ces troubles est 1/5000, au-dessous de l'hypothyroïdie congénitale 1/3500 .

Ces déficits sont habituellement classés en 10 groupes en fonction du défaut immunologique biologique impliqué :

I. Déficiences immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale

Les déficiences immunitaires affectant à la fois l'immunité cellulaire et l'immunité humorale sont des maladies rares qui affectent le fonctionnement du système immunitaire. Ces déficiences immunitaires peuvent être causées par des maladies génétiques, des infections, des médicaments ou des facteurs environnementaux.

Dans le cas des déficiences immunitaires combinées, à la fois cellulaires et humorales, les patients présentent des anomalies dans la production et la fonction des lymphocytes T et des lymphocytes B, qui sont les principales cellules responsables de la réponse immunitaire de l'organisme.

Les déficiences immunitaires combinées peuvent être causées par une variété de maladies génétiques, telles que le syndrome de l'immunodéficience combinée sévère (SCID).

Les patients atteints de déficits immunitaires combinés sont très vulnérables aux infections et aux maladies, et nécessitent souvent une intervention médicale urgente, telle qu'une greffe de moelle osseuse ou une thérapie génique, pour corriger le dysfonctionnement du système immunitaire.

II. Déficit immunitaire combiné avec caractéristiques associées ou syndromiques

Le déficit immunitaire combiné avec caractéristiques associées ou syndromiques est une forme rare de déficit immunitaire combiné qui est associée à des traits cliniques distinctifs ou à d'autres anomalies anatomiques ou physiologiques. Ce type de déficit immunitaire est souvent causé par des mutations génétiques qui affectent non seulement le système immunitaire, mais également d'autres systèmes organiques ou la morphogénèse.

Voici quelques exemples de déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques :

- Le syndrome de Wiskott–Aldrich : Cette maladie est caractérisée par des anomalies de la plaquette sanguine, une dermatite atopique et des infections récurrentes. Elle est causée par des mutations du gène WAS, qui est impliqué dans la régulation de la cytosquelette et de la signalisation cellulaire.
- Le syndrome de DiGeorge : Cette maladie est causée par une anomalie dans le développement embryonnaire de la troisième et de la quatrième poche pharyngée, qui entraîne une hypoplasie ou une absence de la glande thymus et des parathyroïdes. Les patients atteints de ce syndrome ont souvent des

anomalies cardiaques, des malformations du visage et des déficits immunitaires combinés.

Le traitement des déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques dépend des symptômes cliniques et de la cause sous-jacente de la maladie. Les options thérapeutiques comprennent souvent des traitements de support, tels que des antibiotiques prophylactiques, des transfusions de produits sanguins et des greffes de cellules souches hématopoïétiques.

III. Déficiences en anticorps prédominantes.

Les déficiences en anticorps prédominantes (DAP) sont des maladies rares qui affectent principalement l'immunité humorale, c'est-à-dire la production et la fonction des anticorps. Les DAP sont caractérisées par une baisse ou une absence d'anticorps sériques spécifiques, ce qui rend les patients vulnérables aux infections bactériennes, fongiques et virales.

Les DAP peuvent être héréditaires ou acquis, et peuvent être classées en fonction de la gravité et de l'étendue des déficits en anticorps. Les formes légères de DAP peuvent être asymptomatiques ou entraîner des infections bénignes et récurrentes, tandis que les formes sévères peuvent causer des infections graves, une insuffisance respiratoire et d'autres complications.

Voici quelques exemples de déficiences en anticorps prédominantes (DAP) :

- Agammaglobulinémie liée à l'X : c'est une forme de DAP héréditaire qui affecte principalement les enfants de sexe masculin et est causée par une mutation du gène BTK qui est impliqué dans la maturation des cellules B. Les patients atteints d'agammaglobulinémie liée à l'X ont des niveaux très bas ou absents d'anticorps

dans le sang, ce qui les rend vulnérables aux infections bactériennes et virales récurrentes.

- La CVID, ou hypogammaglobulinémie commune variable, est une autre forme de DAP qui peut être acquise ou héréditaire. Les patients atteints de CVID ont des niveaux bas d'anticorps. La CVID est caractérisée par une variabilité importante dans la présentation clinique, avec des patients qui peuvent présenter des symptômes très différents, allant d'infections bénignes à des infections graves et récurrentes.
- Hypogammaglobulinémie ont des niveaux bas d'anticorps, en particulier d'immunoglobulines G (IgG), qui sont des anticorps importants pour la lutte contre les infections bactériennes et virales. L'hypogammaglobulinémie peut être causée par une variété de facteurs, notamment des défauts génétiques, des maladies auto-immunes, des traitements immunosuppresseurs et certains types de cancer.

Les DAP peuvent être causées par une variété de facteurs, notamment des mutations génétiques, des maladies auto-immunes, des infections chroniques et l'utilisation de certains médicaments, tels que les immunosuppresseurs.

Le traitement des DAP dépend de la gravité et de la cause sous-jacente de la maladie. Les options thérapeutiques comprennent souvent des traitements de support, tels que des antibiotiques prophylactiques, des immunoglobulines intraveineuses et des vaccins. Dans certains cas, une greffe de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée pour restaurer la fonction du système immunitaire.

IV. Maladies de la dysrégulation immunitaire.

Les maladies de la dysrégulation immunitaire sont des maladies auto-immunes rares qui sont caractérisées par une activation anormale et inappropriée du système immunitaire. Dans ces maladies, le système immunitaire attaque les tissus et les organes du corps, provoquant une inflammation et des lésions tissulaires.

Les maladies de la dysrégulation immunitaire peuvent être héréditaires ou acquises, et peuvent affecter un ou plusieurs organes ou systèmes du corps. Certaines de ces maladies peuvent être très graves et potentiellement mortelles si elles ne sont pas traitées correctement.

V. Défauts congénitaux du nombre, de la fonction ou des deux des phagocytes.

Les défauts congénitaux du nombre, de la fonction ou des deux des phagocytes sont des maladies rares qui affectent la fonction des cellules phagocytaires, telles que les neutrophiles, les monocytes et les macrophages. Ces cellules jouent un rôle important dans la défense contre les infections bactériennes et fongiques, en ingérant et en détruisant les micro-organismes pathogènes.

Les défauts congénitaux des phagocytes peuvent être héréditaires et causés par des mutations génétiques qui affectent la production ou la fonction des cellules phagocytaires. Ces défauts peuvent se manifester dès la naissance ou plus tard dans la vie.

Les défauts des phagocytes peuvent être classés en fonction du type de cellule phagocytaire affectée et de la gravité de la maladie. Les formes légères de défauts des

phagocytes peuvent causer des infections bénignes et récurrentes, tandis que les formes graves peuvent causer des infections potentiellement mortelles.

Voici quelques exemples de défauts congénitaux des phagocytes :

- Le syndrome de Chédiak–Higashi : Cette maladie est caractérisée par une déficience des neutrophiles, des macrophages et des cellules tueuses naturelles (NK). Les patients atteints de ce syndrome présentent souvent des infections bactériennes, virales et fongiques récurrentes, ainsi que des troubles de la coagulation sanguine et des troubles neurologiques.
- La maladie granulomateuse chronique : Cette maladie est caractérisée par une incapacité des neutrophiles et des macrophages à détruire les bactéries et les champignons. Les patients atteints de cette maladie présentent souvent des infections pulmonaires, des granulomes et des abcès, ainsi que des troubles inflammatoires et auto-immuns.
- La neutropénie congénitale : Cette maladie est caractérisée par une déficience en neutrophiles, qui rend les patients vulnérables aux infections bactériennes. Les patients atteints de cette maladie présentent souvent une neutropénie sévère, une inflammation chronique et une susceptibilité aux infections pulmonaires.

Le traitement des défauts congénitaux des phagocytes dépend de la gravité et de la cause sous-jacente de la maladie. Les options thérapeutiques comprennent souvent des antibiotiques prophylactiques pour prévenir les infections, des facteurs de croissance pour stimuler la production de cellules sanguines et des greffes de moelle osseuse pour restaurer la fonction des cellules phagocytaires.

VI. Défauts de l'immunité intrinsèque et innée

Les défauts de l'immunité intrinsèque et innée sont des maladies qui affectent les mécanismes de défense de l'organisme contre les infections, en particulier les infections bactériennes et fongiques. Contrairement à l'immunité acquise, qui se développe en réponse à une exposition antérieure à un pathogène spécifique, l'immunité intrinsèque et innée est constituée de mécanismes de défense non spécifiques qui sont présents dès la naissance.

Les défauts de l'immunité intrinsèque et innée peuvent être causés par des mutations génétiques qui affectent la production ou la fonction des molécules impliquées dans les mécanismes de défense de l'organisme. Ces défauts peuvent se manifester dès la naissance ou plus tard dans la vie.

Voici quelques exemples de défauts de l'immunité intrinsèque et innée :

- La granulomatose septique chronique : Cette maladie est caractérisée par une incapacité des neutrophiles et des macrophages à détruire les bactéries et les champignons. Les patients atteints de cette maladie présentent souvent des infections pulmonaires, des granulomes et des abcès, ainsi que des troubles inflammatoires et auto-immuns.

Le traitement des défauts de l'immunité intrinsèque et innée dépend de la cause sous-jacente de la maladie. Les options thérapeutiques comprennent souvent des antibiotiques et des antifongiques pour traiter les infections, ainsi que des immunomodulateurs pour réguler la réponse immunitaire. Dans certains cas, une greffe de moelle osseuse peut être nécessaire pour restaurer les mécanismes de défense de l'organisme.

VII. Troubles auto-inflammatoires.

Les troubles auto-inflammatoires sont des maladies rares caractérisées par des épisodes récurrents de fièvre et d'inflammation, qui surviennent en l'absence d'une infection ou d'une maladie auto-immune sous-jacente. Ces maladies sont dues à un dysfonctionnement du système immunitaire inné, qui est responsable de la détection et de la réponse aux agents pathogènes.

Les troubles auto-inflammatoires sont souvent causés par des mutations génétiques qui affectent les protéines impliquées dans la régulation de l'inflammation, telles que les récepteurs de l'interleukine-1 (IL-1) ou les protéines de la voie de la pyrine. Les symptômes des troubles auto-inflammatoires peuvent inclure des épisodes récurrents de fièvre, de douleurs abdominales, de douleurs articulaires, d'éruptions cutanées et de fatigue.

Voici quelques exemples de troubles auto-inflammatoires :

- Syndrome de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) : Cette maladie est causée par des mutations du gène MEFV, qui code pour une protéine appelée pyrine. Les patients atteints de FMF présentent des épisodes récurrents de fièvre, d'inflammation abdominale et de douleur thoracique. Les symptômes de FMF peuvent être déclenchés par des facteurs tels que le stress, l'exercice et l'infection.

Le traitement des troubles auto-inflammatoires vise à réduire l'inflammation et à soulager les symptômes. Les options thérapeutiques comprennent souvent des médicaments anti-inflammatoires tels que les corticostéroïdes, les anti-IL-1 et les anti-TNF. Dans certains cas, une greffe de moelle osseuse peut être envisagée pour corriger la mutation génétique sous-jacente.

VIII. Déficiences en complément.

Le complément est un système de protéines du sang qui joue un rôle important dans la défense de l'organisme contre les infections et les cellules tumorales. Les déficiences en complément sont des maladies héréditaires rares qui affectent la production, la régulation ou la fonction des protéines du complément.

Les déficiences en complément peuvent augmenter le risque d'infections bactériennes récurrentes, en particulier des infections à *Neisseria*, telles que la méningite et la septicémie. D'autres symptômes peuvent inclure une susceptibilité accrue aux infections virales, des éruptions cutanées, des douleurs articulaires et des complications rénales.

Les déficiences en complément sont souvent classées en fonction de la protéine du complément affectée, comme C1q, C2, C3, C4, ou les facteurs de régulation tels que le facteur H et le facteur I. Les déficiences en complément peuvent également être associées à d'autres maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux systémique.

Le traitement des déficiences en complément vise à prévenir les infections et à contrôler les symptômes. Les options thérapeutiques peuvent inclure des antibiotiques prophylactiques, des immunoglobulines intraveineuses, des transfusions de plasma frais congelé, ou des traitements immunosuppresseurs pour les maladies auto-immunes associées. Des thérapies émergentes, telles que les inhibiteurs de la fraction C5 du complément, peuvent également être utilisées pour réduire les symptômes et prévenir les complications à long terme.

IX. Troubles de l'insuffisance de la moelle osseuse.

Les troubles de l'insuffisance de la moelle osseuse (ou insuffisance médullaire) sont des maladies rares qui affectent la production de cellules sanguines dans la moelle osseuse. La moelle osseuse est le tissu situé à l'intérieur des os qui produit les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes).

Les troubles de l'insuffisance de la moelle osseuse peuvent être congénitaux ou acquis. Les formes congénitales sont souvent liées à des mutations génétiques et sont présentes dès la naissance, tandis que les formes acquises se développent au cours de la vie et peuvent être causées par des maladies auto-immunes, des infections, des traitements médicamenteux, des radiations ou des produits chimiques.

Les symptômes des troubles de l'insuffisance de la moelle osseuse comprennent une anémie (faible taux de globules rouges), une thrombocytopénie (faible taux de plaquettes), une leucopénie (faible taux de globules blancs), des infections récurrentes, une fatigue, une faiblesse et des saignements spontanés.

Le traitement des troubles de l'insuffisance de la moelle osseuse dépend de la cause sous-jacente. Les options thérapeutiques peuvent inclure des transfusions sanguines, des médicaments stimulant la production de cellules sanguines, des greffes de moelle osseuse et des traitements immunosuppresseurs pour les formes auto-immunes.

Les personnes atteintes de troubles de l'insuffisance de la moelle osseuse peuvent également avoir besoin d'une surveillance étroite et d'un traitement prophylactique pour prévenir les infections et les complications.

X. Phénotypes imitant les déficits immunitaires primitifs.

Les phénotypes imitant les déficits immunitaires primitifs sont des maladies qui présentent des symptômes similaires à ceux des déficits immunitaires primitifs (DIP), mais qui sont causées par des facteurs autres que des mutations génétiques. Ces maladies peuvent inclure des infections chroniques, des maladies auto-immunes et des allergies sévères.

Les phénotypes imitant les DIP peuvent être causés par des facteurs environnementaux, tels que les infections chroniques, les carences nutritionnelles, les médicaments immunosuppresseurs et les radiations. Ces facteurs peuvent affaiblir le système immunitaire et entraîner des symptômes similaires à ceux des DIP.

Il peut être difficile de distinguer les phénotypes imitant les DIP des véritables DIP, car les symptômes peuvent être très similaires. Cependant, les tests génétiques et immunologiques peuvent aider à identifier la cause sous-jacente de la maladie.

Le traitement des phénotypes imitant les DIP dépend de la cause sous-jacente. Les options thérapeutiques peuvent inclure des antibiotiques pour les infections bactériennes, des antifongiques pour les infections fongiques, des immunoglobulines pour les déficits en anticorps, des corticostéroïdes pour les maladies auto-immunes et des médicaments pour les allergies.

Il est important de diagnostiquer et de traiter rapidement les phénotypes imitant les DIP pour prévenir les complications à long terme et améliorer la qualité de vie des patients.

Nous avons mené une étude rétrospective de tous les cas de DIP (47 cas) colligés dans le service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès , sur une période allant du Janvier 2014 au Février 2023 (9 ans)

L'objectif de notre travail est d'étudier les données épidémiologiques, cliniques, immunologiques, génétiques, étiologiques et thérapeutiques de nos patients.

Pour étudier la distribution des cas observés nous sommes basés sur la dernière classification internationale de l'IUIS PID (The International Union of Immunological Societies for primary immunodeficiency expert committee) .

RAPPEL

Le système immunitaire fait la distinction entre ce qui est propre à l'organisme (soi) et ce qui est étranger (non-soi), et élimine les molécules et cellules potentiellement menaçantes provenant du non-soi.. Le système immunitaire est capable de détecter et détruire les cellules anormales provenant des tissus de l'hôte. Toute substance qui peut être identifiée par le système immunitaire est considérée comme un antigène (Ag).

Lorsqu'il y a une perturbation des barrières anatomiques, deux types de réponses peuvent être déclenchés :

I. Immunité innée :

L'immunité innée (naturelle) ne nécessite pas une exposition préalable à un Ag (c'est-à-dire, mémoire immunologique) pour être complètement efficace. De cette façon, il peut réagir rapidement face à une menace extérieure.

L'immunité innée se base principalement sur la reconnaissance des structures moléculaires largement répandues, plutôt que sur la reconnaissance d'un antigène spécifique associé à un microorganisme ou à une cellule..

Ses composants comprennent :

- Cellules phagocytaires (neutrophiles, monocytes, macrophages...)
- Les polynucléaires
- Cellules lymphoïdes innées (p. ex., cellules tueuses naturelles [NK])

II. Immunité acquise :

Pour que l'immunité adaptative soit pleinement efficace, il est nécessaire d'avoir été exposé précédemment à un agent antigénique (Ag). Cependant, le développement de cette immunité peut prendre un certain temps après le premier contact avec l'Ag. Une fois développée, la réponse immunitaire est rapide car le système conserve en mémoire les expositions antérieures à des Ag spécifiques.

Ses composants comprennent :

- Les lymphocytes B
- Les lymphocytes T

L'immunité acquise comprend :

- L'immunité humorale : dérivant des réponses des lymphocytes B (les lymphocytes B se développent en plasmocytes qui sécrètent des anticorps anti Ag solubles spécifiques)
- L'immunité à médiation cellulaire : provenant de certaines réponses des lymphocytes T, Les lymphocytes B et T agissent ensemble pour détruire les envahisseurs. Les cellules présentatrices d'Ag tissulaires jouent un rôle crucial en ce qu'elles permettent la présentation des antigènes à la majorité des cellules T.

Les erreurs innées de l'immunité sont un groupe de pathologies où un déficit isolé ou combiné de l'un des éléments nécessaires dans la cascade de la réponse immunitaire est responsable des manifestations infectieuses, ainsi qu'une diversité croissante de phénotypes auto-immuns, auto-inflammatoires, allergiques et/ou malins.

Le diagnostic de certitude des erreurs innées de l'immunité fait appel à la biologie moléculaire pour déterminer les gènes et mutations en causes.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude rétrospective de tous les cas de DIP (47 cas) colligés dans le service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès , sur une période allant du Janvier 2014 au Février 2023 (9 ans)

I. Patients

Pour cette étude, les enfants âgés de moins de 16 ans présentant les caractéristiques suivantes ont été sélectionnés :

1. Critères d'inclusion:

- Soit un diagnostic établi de déficit immunitaire en se basant sur la manifestation clinique et sur les résultats d'un bilan biologique, immunologique et génétique qui peuvent en confirmer le diagnostic.
- Soit des formes syndromiques de déficits immunitaires qui sont diagnostiquées sur la base de symptômes cliniques, tels que l'ataxie-télangiectasie, par exemple.
- Soit des symptômes suggérant un déficit immunitaire primaire (DIP) : antécédent familial de DIP, dilatations bronchiques, manifestations auto-immunes. En raison de la forte suspicion clinique, ces patients sont inclus en attendant les résultats d'un bilan immunologique de confirmation.

2. Critères d'exclusion:

- Une infection à VIH
- D'autres déficits immunitaires secondaires: Hypo protidémie ; malnutrition; insuffisance rénale chronique ; hémopathies malignes; chimiothérapie immunosuppressive, etc.

II. Méthodes

Le recueil des données a été fait de façon rétrospective en utilisant une fiche d'exploitation [annexe I], les malades sont recrutés de service de pédiatrie du CHU HASSAN II de FES.

L'étude a été menée en collaboration avec le service d'immunologie clinique de Casablanca sous la direction de professeur BOUSFIHA et en collaboration avec le laboratoire d'immunologie cellulaire (ImmCell) de l'institut national d'hygiène..

Nous nous sommes intéressés aux données épidémiologiques, cliniques, immunologiques, génétiques, étiologiques et thérapeutiques de nos patients.

Devant la suspicion d'un déficit immunitaire, la présence de signes syndromiques nous a permis d'emblée d'évoquer des entités de DIP bien définies nécessitant un bilan étiologique spécifique. Sinon, dans l'optique d'optimiser les moyens exploratoires, la mise en évidence d'un DIP nous a imposé une démarche diagnostique en étapes :

- La première étape visait principalement à exclure un déficit immunitaire acquis, notamment une infection au VIH.
- La deuxième étape a reposé sur un bilan biologique de base (numération formule sanguine–plaquette, dosage des immunoglobulines [IgG, IgA, IgM] et/ou électrophorèse des protéines. En se basant sur les manifestations cliniques, ce premier bilan a permis de distinguer trois types de déficits immunitaires : cellulaires, humoraux et phagocytaires
- La troisième étape nous a permis de confirmer et de préciser la nature de DIP grâce à des explorations immunologiques spécialisées (étude des sous-populations lymphocytaires, dosage des sous-classes d'immunoglobulines,

recherche d'anticorps spécifiques, test de prolifération lymphocytaire, test au NBT, . . .)

- La quatrième étape a été menée en collaboration avec les généticiens pour déterminer le type moléculaire du déficit.

L'analyse des données a été effectuée à l'aide des logiciels Microsoft Office Excel.

RESULTATS

Quarante et sept patients ont été inclus dans notre étude

I. Données épidémiologiques

1. L'âge des premiers symptômes :

L'âge moyen de nos patients était de 9.66 ans et l'âge médian de 3.61 ans, avec des extrêmes allant de premier jours à 14 ans (Figure 1).

L'étude de la répartition des malades selon les tranches d'âges a montre un pic de fréquence entre 0 et 5 ans (Figure 1)

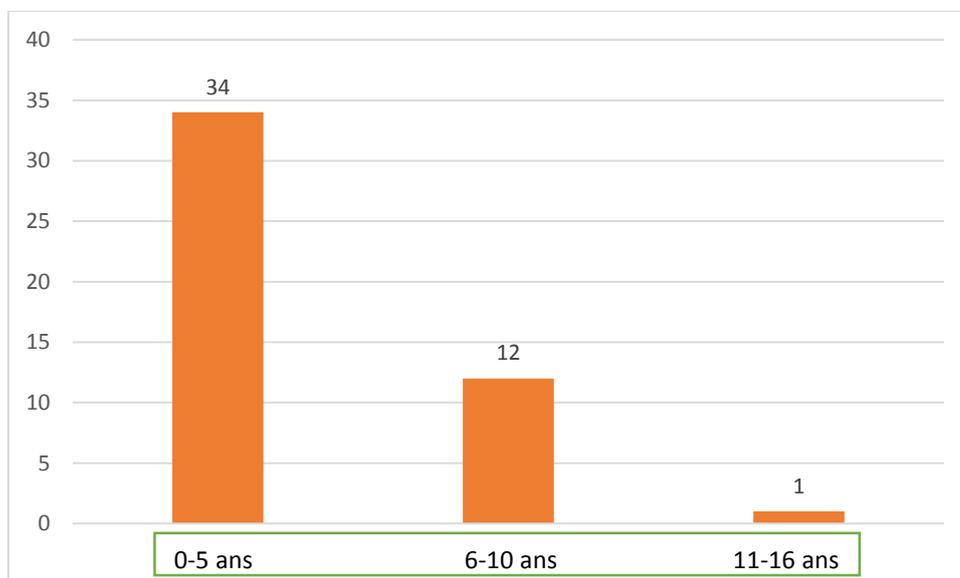


Figure 1 . L'âge des premiers symptômes

2. Le sexe

L'étude de la répartition selon le sexe a montré une prédominance masculine avec 34 garçons soit 72 % des cas, contre 13 filles soit 28 % des cas. Le sexe ratio était de 2.61 (Figure2).

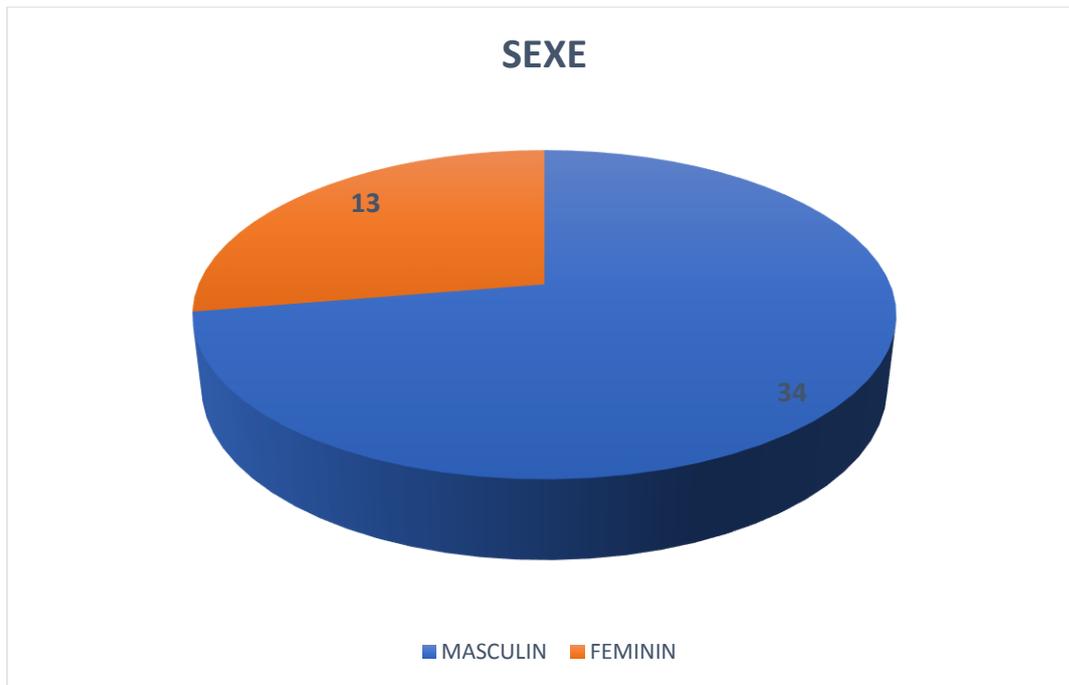


Figure 2 : Le sexe

3. Consanguinité

Vingt sept enfants étaient consanguins soit 57% des cas 20 enfants n'étaient pas consanguins soit 43 % et parmi les enfants 23 enfants étaient consanguins de 1^{er} degré soit 85 % , 3 enfants étaient consanguins de 2^{eme} degré soit 11%, et un enfant était consanguin de 3^{eme} degré soit 4 % . (Figure 3)

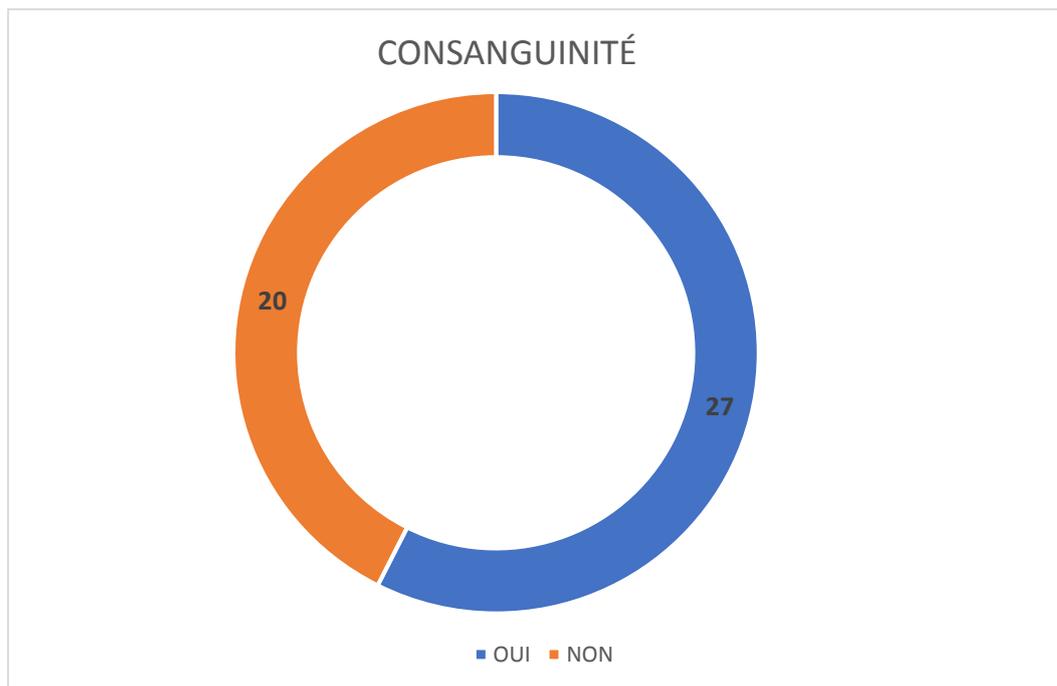


Figure 3 : Consanguinité

4. Antécédents Familiaux

Les enfants avec antécédent de DIP dans la fratrie ont représenté 11 % des cas (5 cas), ceux qui ont un antécédent de décès dans la fratrie en relation avec les DIP ont représenté 2 % (1 cas) (Figure 4).

Pendant leur enfance, sept décès sans cause évidente dans la fratrie ont été signalé soit 15 % des patients atteints de DIP . (Figure 5)

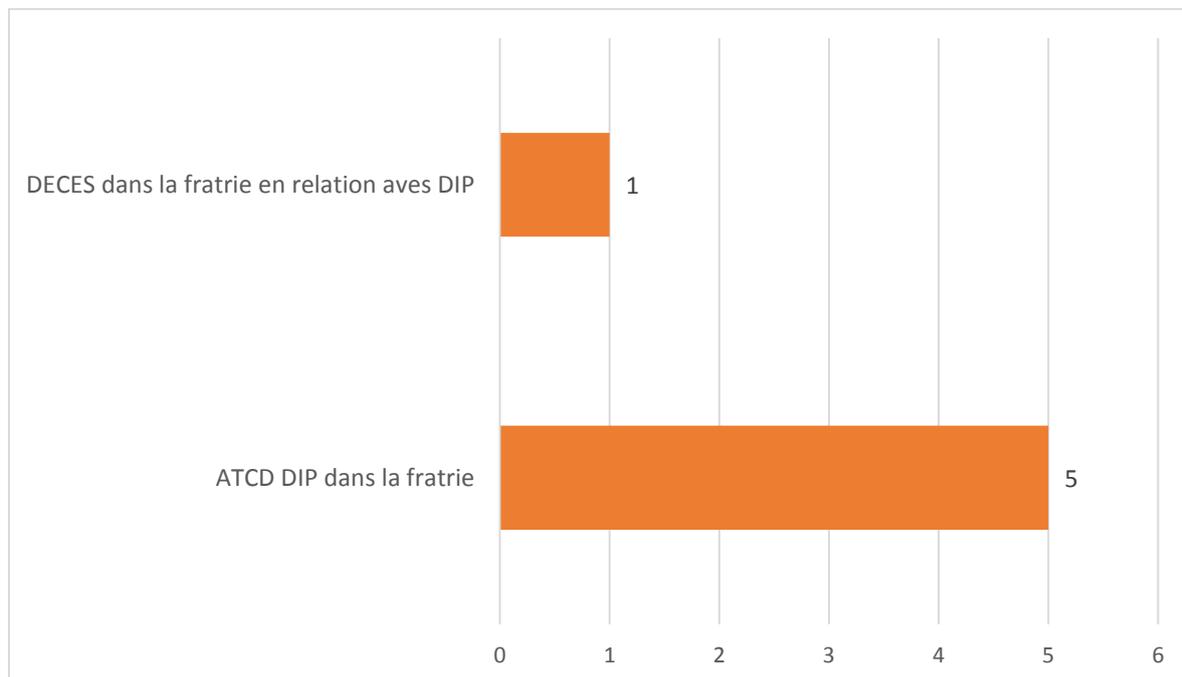


Figure 4 : ATCD de DIP dans la famille

II. Présentation clinique:

1. Mode de révélation

Le mode de révélation le plus fréquent était les infections respiratoires retrouvées chez 14 enfants soit 30 % des cas

Les manifestations neurologiques (les ataxies) ont été remarquées chez 12 enfants soit 26% des cas.

Les manifestations cutanées ont révélé la maladie chez 11 enfants soit 23 % des patients. Ce pourcentage englobe les infections cutanées , les mugets , les onychomycoses et candidose.

Les manifestations ORL ont été remarquées chez 5 cas soit 11 % des cas . (Figure 5)

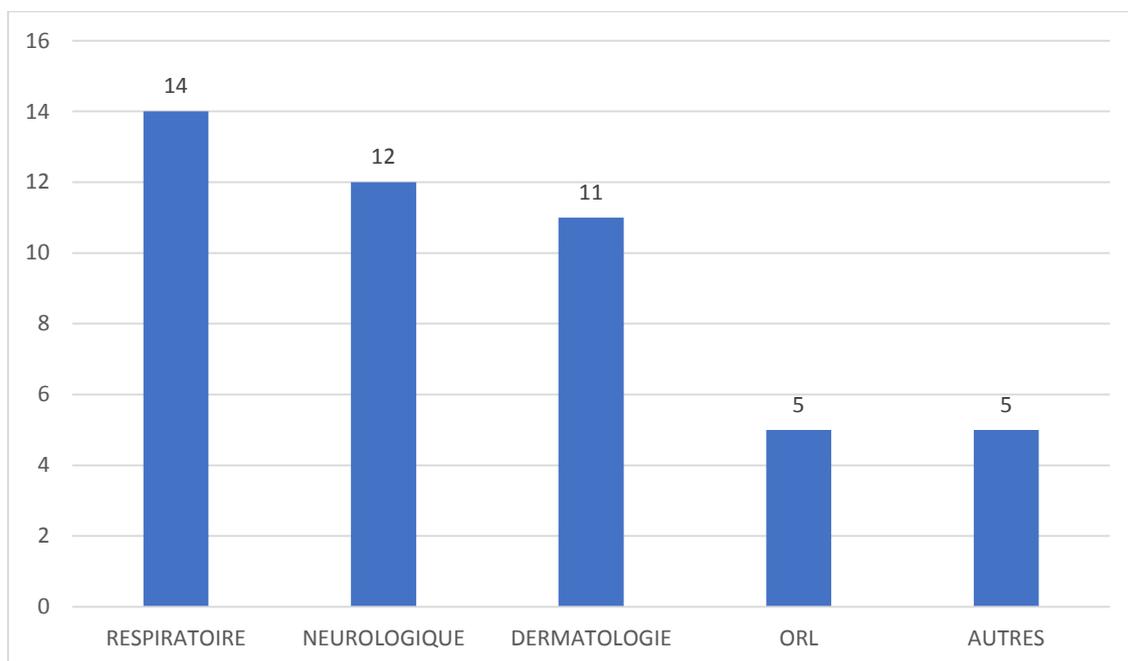


Figure 5 :Mode de révélation

2. Signes cliniques

12 enfants, soit 26% des cas, ont présenté un retard staturo-pondéral, tandis que 4 enfants (9%) ont présenté un retard psychomoteur.

Chez 6 enfants, soit 13% des cas, des manifestations hémorragiques ont été observées. (à type de purpura thrombopénique auto-immune (PTAI) Deux enfants ont présenté une dysmorphie, tandis que trois autres ont souffert d'une hépatosplénomégalie (HSMG).(Figure6)

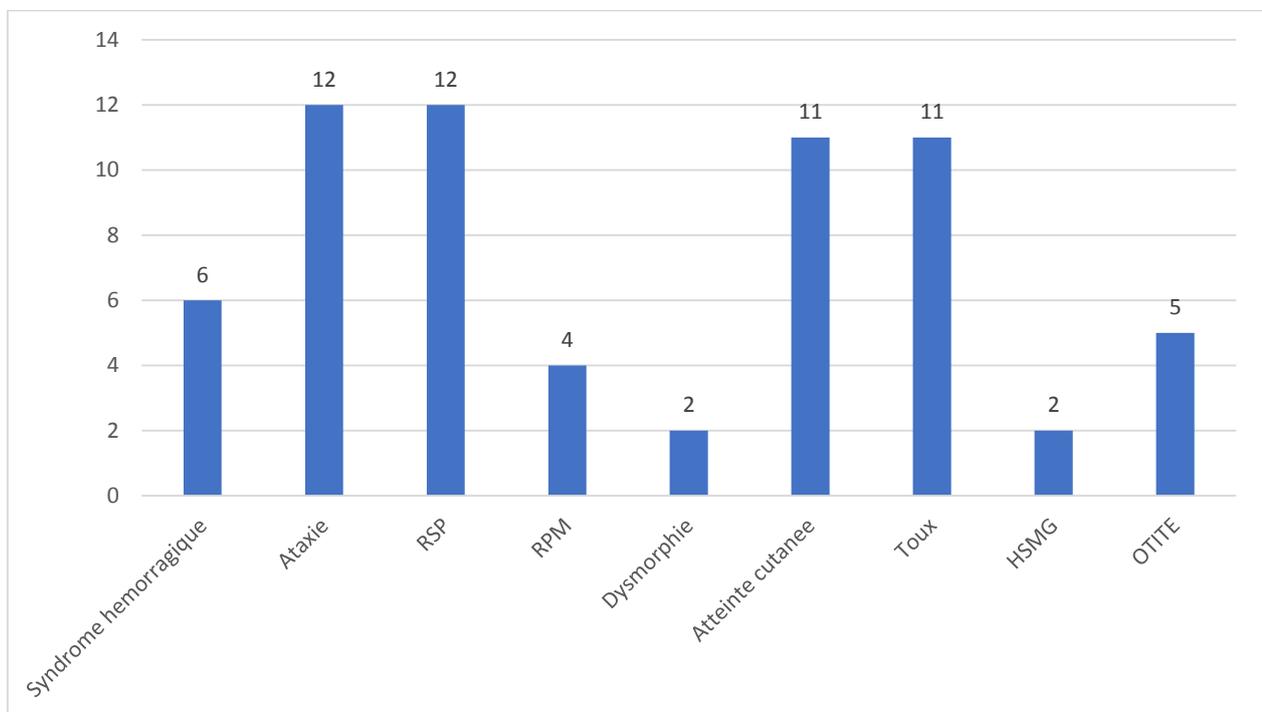


Figure 6 : Signe clinique

III. Paraclinique

1. NFS

Pour l'exploration paraclinique de nos patients nous avons réalisé les bilans suivants:

NFS / PLAQUETTE :

L'hémogramme a permis une orientation vers des déficits immunitaires combinés sévères (SCID), des déficits immunitaires combinés (CID) et la neutropénie cyclique : Parmi les patients, 13 présentaient une anémie, 14 avaient une lymphopénie, 9 souffraient d'une neutropénie et 7 avaient une thrombopénie. (Figure 7)

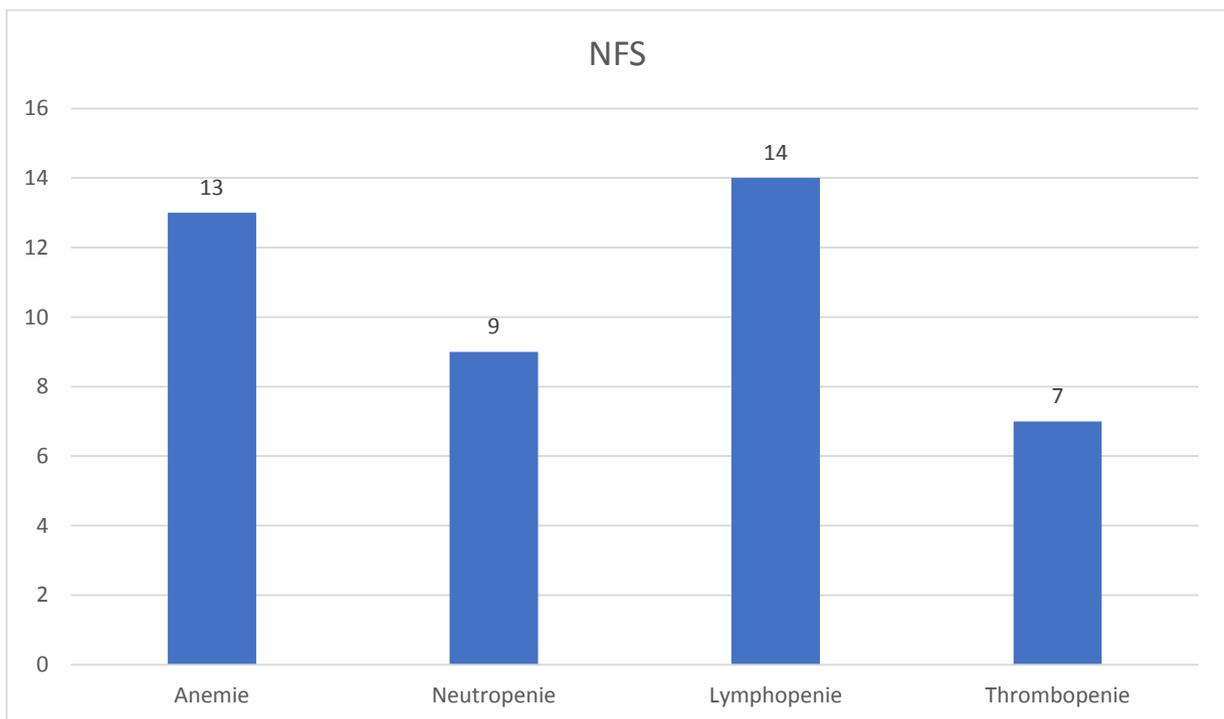


Figure 7 : NFS

2. Dosage des Immunoglobulines (Ig) :

Le dosage des Immunoglobulines été fait chez 40 cas soit 85 %, ce dernier a permis de :

- Faire le diagnostic des cas d'hyper IgE .
- Orienter vers une pathologie causale (SCID, maladie de Bruton).
- Moyen de surveillance de l'évolution de la pathologie et du traitement.

A noter que l'interprétation des immunoglobulines était faite selon l'âge

3. Les sous populations lymphocytaires:

L'immunophénotypage des sous populations lymphocytaires a permis de diagnostiquer les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) et d'identifier leurs sous types (Tableau II)

A noter que les valeurs normales des sous populations lymphocytaires diffèrent d'un âge à l'autre.

4. L' α FP

Dans l'ataxie télangiectasie L' α FP variait de 89 .96 à 1258 UI/m

IV. ETIOLOGIES (Figure 8)

Dans notre série, les DIP sont principalement causées par des syndromes bien définis avec un déficit immunitaire, qui ont été identifiés chez 23 enfants, soit 49 % des cas. Ces syndromes sont les suivants :

- Le syndrome d'ataxie télangiectasie, qui est la maladie la plus fréquemment observée dans notre série et qui concerne 12 patients.
- Le syndrome d'hyper IgE (syndrome de Buckley), qui concerne 7 enfants.
- Syndrome de GRISCILLI chez 1 cas
- Un cas de syndrome APECED.
- Un cas de syndrome de GOOD.
- PTI ET NANAISME SPENCDI

Les déficits immunitaires combinés représentaient 6 % des étiologies (3 cas) avec:

- Un cas de déficits immunitaires combinés sévères (SCID T-B-NK-)
- Deux cas (HLA classe II) de déficit immunitaire combiné (CID).

Les déficits prédominants sur les anticorps constituaient 32 % des cas, représentés par 3 cas d'hypogammaglobulinémie , 5 cas d'agammaglobulinémie , 6 cas de bruton et un cas de DICV.

Les anomalies de la phagocytose constituaient 4 % (2 cas) faites de neutropénie congénitale.

Parmi les phénotypes qui peuvent ressembler à des déficits immunitaires primitifs, 2% sont représentés par le syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS).

Les déficits immunitaires qui affectent à la fois l'immunité cellulaire et humorale représentent 2% des cas et sont liés au gène LRBA (lipopolysaccharide-responsive vesicle trafficking, beach- and anchor-containing).

Sept patients ont présenté un désordre auto inflammatoire (Figure 8)

Deux cas avaient une présentation clinique très évidente, mais leur bilan immunologique spécialisé était soit normal, soit en attente de réalisation.

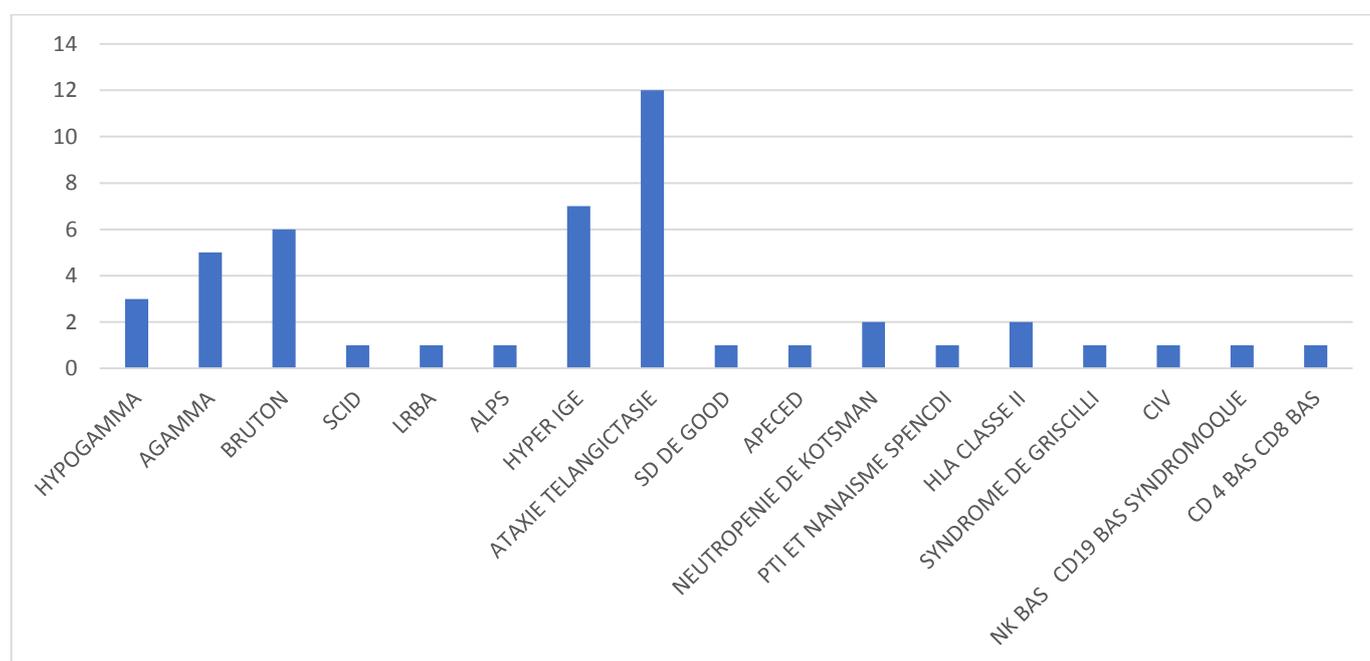


Figure 8 : Les étiologies

V. TRAITEMENT (Figure 9)

L'antibioprophylaxie a été prescrite à 32 patients soit 68 % faite essentiellement du Sulfaméthoxazole + triméthoprime, Amoxicilline protégé.

- La substitution par immunoglobulines IV est estimée à 30 patients soit 64%.
- 7 cas ont été traités avec d'autres médicaments, tels que des corticoïdes, des immunosuppresseurs, du nupogène, etc.
- Aucun patient n'a bénéficié d'une thérapie génétique ni de greffe de la moelle

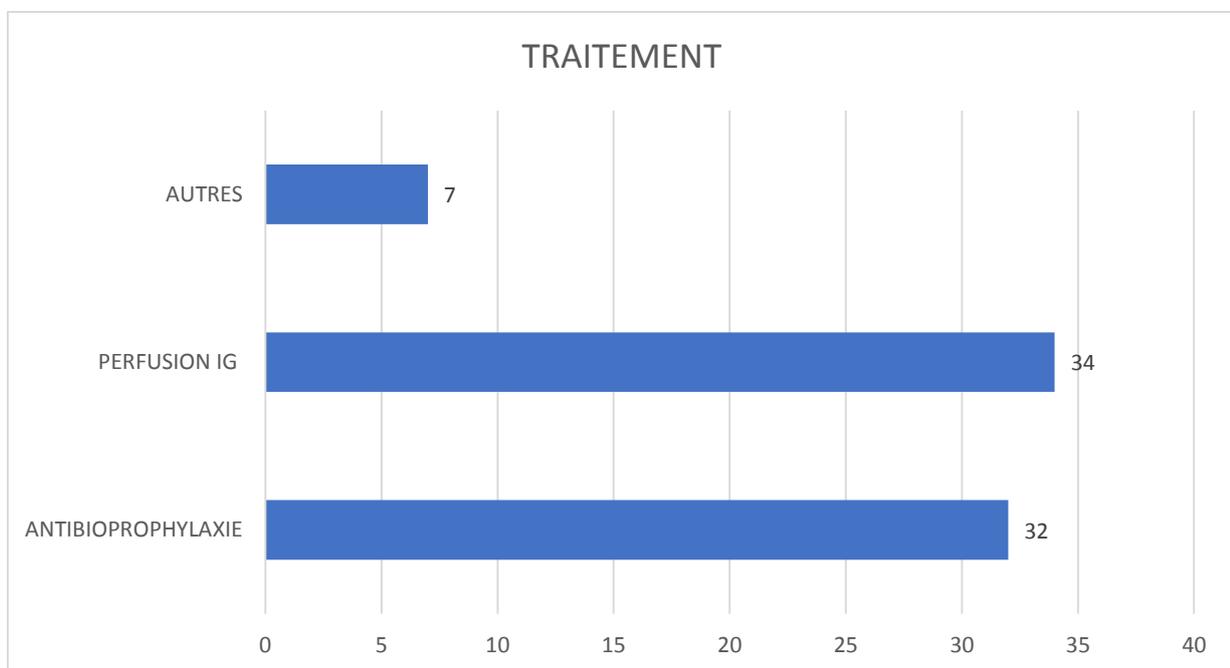


Figure 9 : Traitement

VI. EVOLUTION (Figure 10)

Il est important de souligner la difficulté de déterminer l'évolution des patients dans les études rétrospectives qui se basent principalement sur l'analyse des dossiers médicaux d'hospitalisation ou de consultation.

En ce qui concerne les résultats, une proportion importante de patients a connu une nette amélioration de leur qualité de vie avec une diminution voire une disparition des épisodes infectieux (19 cas) , ce qui témoigne d'une bonne évolution sous traitement. Il convient de souligner que sur l'ensemble des patients, 6 d'entre eux, soit 13 %, ont malheureusement décédés, tandis que 7 autres n'ont pas été suivis jusqu'au bout.

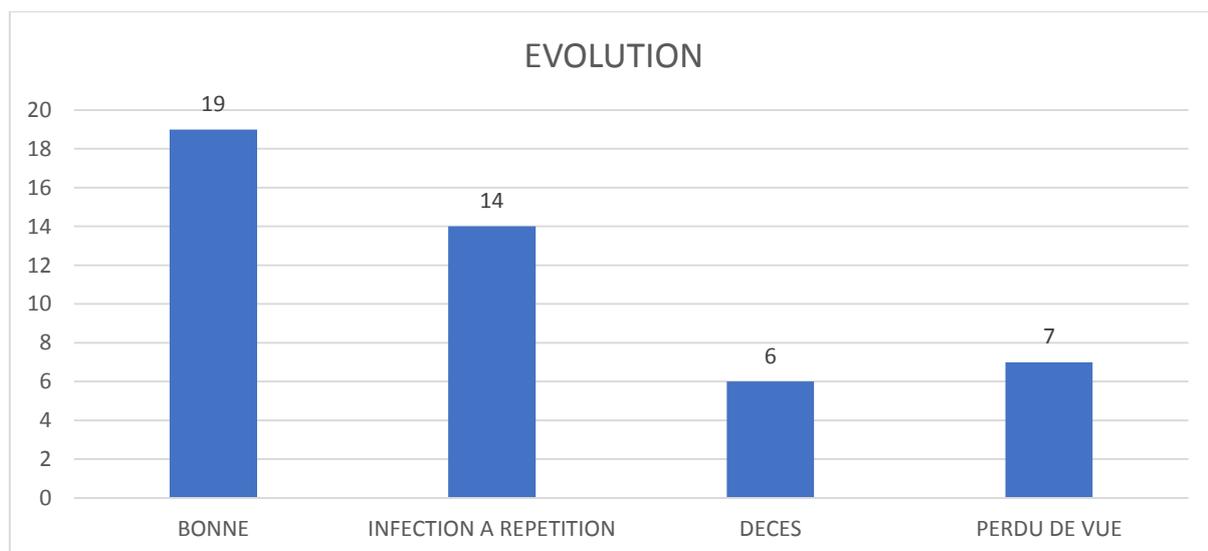


Figure 10 : Evolution

DISCUSSION

I. Estimation des déficit immunitaire primitif à travers le monde: (figure 11 , Tableau 1)

Depuis la fin du XXème siècle et le début du XXIème siècle, les déficits immunitaires primitifs (DIP) ou erreurs innées de l'immunité (EII) ont suscité un intérêt croissant à travers le monde. Ce phénomène est illustré par la création de plusieurs sociétés savantes nationales et continentales, telles que la Société européenne des immunodéficiences (ESID) en 1994 [2] et le LASID en 1993, qui a été rebaptisé Société latino-américaine des immunodéficiences primaires en 2009 [3]. Dans le contexte arabo-africain, la Société africaine des immunodéficiences primaires a été créée à Casablanca en octobre 2008 [4], et la Société arabe des immunodéficiences primaires a été fondée en décembre 2014 à Marrakech [5].

Les recherches menées par différentes sociétés et organismes ont permis de produire plusieurs registres nationaux, continentaux et mondiaux sur les déficits immunitaires primaires. Ces registres sont régulièrement mis à jour et offrent des références et des outils pour mieux comprendre la distribution des patients selon diverses caractéristiques, ainsi que l'impact de facteurs tels que la consanguinité, le sexe et le retard diagnostique sur l'incidence et la prévalence de ces maladies. Ils permettent également d'estimer le nombre de patients atteints de déficits immunitaires primaires diagnostiqués, ce qui est crucial pour la planification des soins et la prise de décisions en matière de santé.

Le registre marocain publié en 2014, qui couvrait la période de 1998 à 2012, demeure la version la plus récente disponible. Il faisait état de 421 patients atteints

de déficits immunitaires primaires. Cependant, depuis la création en 2009 du réseau MSPID de la Société Marocaine des Déficiets Immunitaires Primaires, des chiffres plus récents ont été publiés. La Revue Marocaine de la Santé de 2015 mentionnait 525 patients, tandis que la Tunisie Médicale de 2018 en recensait 750.

En décembre 2021, le professeur Ahmed Aziz Bousfiha, président de la Société Marocaine des Déficiets Immunitaires Primaires, a rapporté que le nombre de patients atteints de DIP au Maroc s'élevait à 1273. (6)

Plusieurs études portant sur la prévalence et l'incidence des DIP à travers le monde ont été menées, mais celles qui sont les plus reconnues et citées comme référence mondiale ont été réalisées aux États-Unis par Boyle & Buckley en 2007 [7], Joshi et al. en 2009 [8] et Kobrynski et al. en 2014 [9].

- La première étude de Boyle & Buckley en 2007 a estimé la prévalence des déficits immunitaires primitifs à 86,3 pour 100 000 habitants.
- La deuxième étude de Kobrynski et al. en 2014 a estimé que la prévalence des déficits immunitaires primitifs variait entre 29,1 et 50,5 pour 100 000 habitants.
- La troisième étude de Joshi et al. en 2009 a estimé l'incidence des déficits immunitaires primitifs à 10,3 pour 100 000 habitants.

Le nombre de patients déclarés atteints de déficits immunitaires primaires dans le monde est de 104 614, selon les registres les plus récents. Cependant, l'estimation de la prévalence suggère que ce chiffre est supérieur à 2 millions, avec un taux de couverture de seulement 4,61%.

En Afrique, le nombre de patients déclarés est de 4 509, mais les estimations suggèrent qu'il y en a en réalité 389 869, avec un taux de couverture très faible de 1,15%.

En Europe, le nombre de patients déclarés est de 40 223, mais les estimations suggèrent qu'il y en a en réalité 217 561, avec un taux de couverture de 18,49%.

Aux États-Unis, le taux de couverture est de 31,57%.

En Tunisie, le taux de couverture est de 29,90%, avec 1000 patients déclarés pour une population représentant environ un tiers de celle du Maroc. Le dernier chiffre publié pour le Maroc montre 750 patients, ce qui représente un taux de couverture de 7,19% des 10 428 patients estimés être atteints de DIP. Ce taux est légèrement inférieur à celui de la région du Maghreb, qui trouve 2 456 patients avec un taux de couverture de 8,90%, mais supérieur à celui du monde arabe, où la revue des registres trouve 6 089 patients avec un taux de couverture d'environ 5,35%.

Le nombre de cas de DIP recueillis dans notre série est considérablement inférieur aux estimations car il ne reflète pas la prévalence exacte des DIP au Maroc. Il convient également de souligner que cette étude a été menée dans un seul centre hospitalier universitaire et qu'elle n'a pas inclus les patients hospitalisés dans des cliniques privées ou dans d'autres hôpitaux. En outre, l'absence de test de dépistage systématique pour détecter les formes de DIP au Maroc signifie qu'un nombre important de cas de DIP ne sont pas diagnostiqués... Il convient également de noter que les nouveau-nés atteints de formes très graves de DIP ont souvent une issue fatale en période néonatale, avant même d'avoir la possibilité d'être diagnostiqués.

Tableau 1 : l'estimation de la prévalence et de l'incidence des erreurs innés de l'immunité et la couverture des registres à l'échelle mondiale [10]

	Population a l'année de publication	Nombre de Patients déclarés atteints de DIP	Année de publication	Estimation de prévalence 29,1/100,000	Estimation d'incidence 10.3/100,000/A	Taux de couverture des registres
Monde	7 800 000 000	104 614	2020	2 269 800	803 400	4.61 (%)
Europe	747 632 000	40 223	2020	217 561	77 006	18,49 (%)
Etats unis	328 953 020	30 227	2018	95 725	33 882	31,57 (%)
Afrique	1 339 849 038	4 509	2020	389 896	138 004	1.15 (%)
Monde Arabe	391 449 544	6 089	2018	113 912	40 319	5.35 (%)
Maghreb	94 804 694	2 456	2018	27 588	9 765	8.90 (%)
Tunisie	11 494 760	1 000	2018	3 345	1 184	29.90 (%)
Maroc	32 520 000	424	2014	9 463	3 349	4.48 (%)
Maroc	35 837 439	750	2018	10 428	3 691	7.19 (%)
Monde	7 800 000 000	104 614	2020	2 269 800	803 400	4.61 (%)

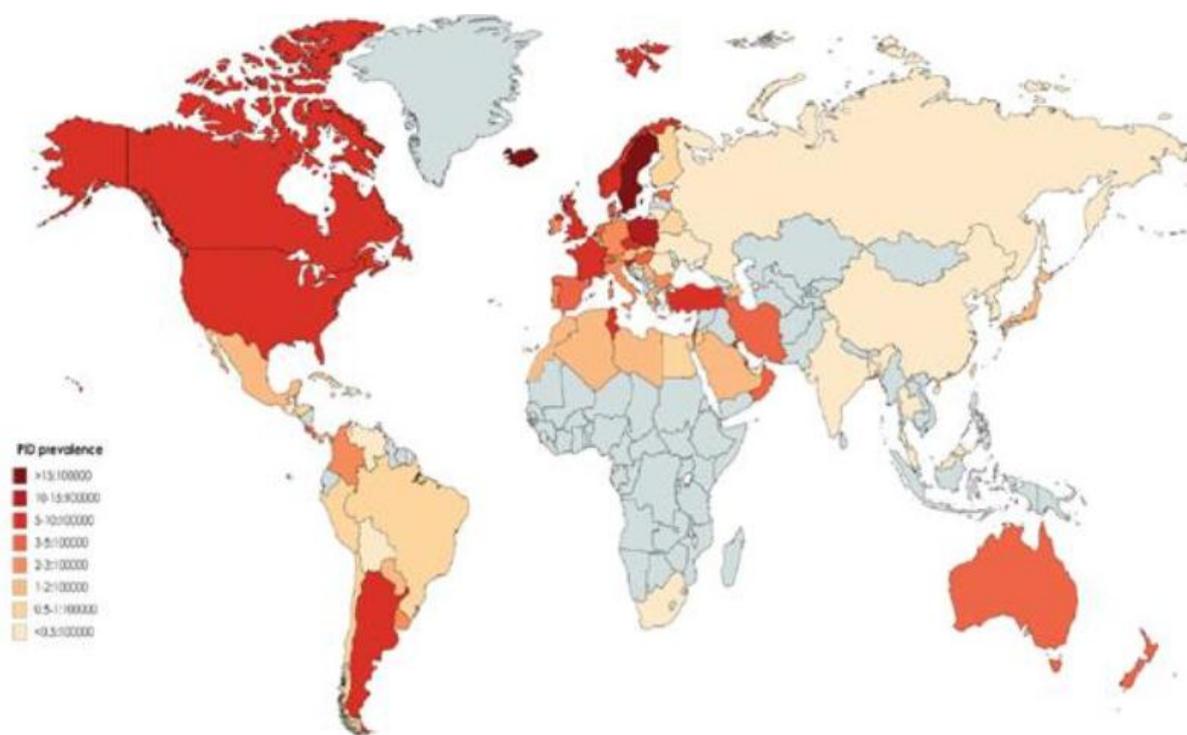


Figure 11 : Répartition de la prévalence de l'immunodéficience primaire dans le monde selon le nombre de patients signalés atteints de DIP pour 100 000 individus [11].

II. L'AGE :

D'après les recherches menées par Takada et al (8 ans), ainsi que celles menées dans le Moyen-Orient(4 ans et 9 mois), en Australie et en Nouvelle-Zélande (31 ans) et en France (3.3) , le médian d'âge de diagnostic varie entre 3.3 et 31 ans. (12 13 14 15)

Dans notre étude, l'âge médian était de 3.61 ans, ce qui correspond à celui de la France. Cependant, les études australiennes et japonaises ont révélé un médian d'âge élevé, ce qui est dû à la fréquence des cas chez les adultes. (Figure 12)

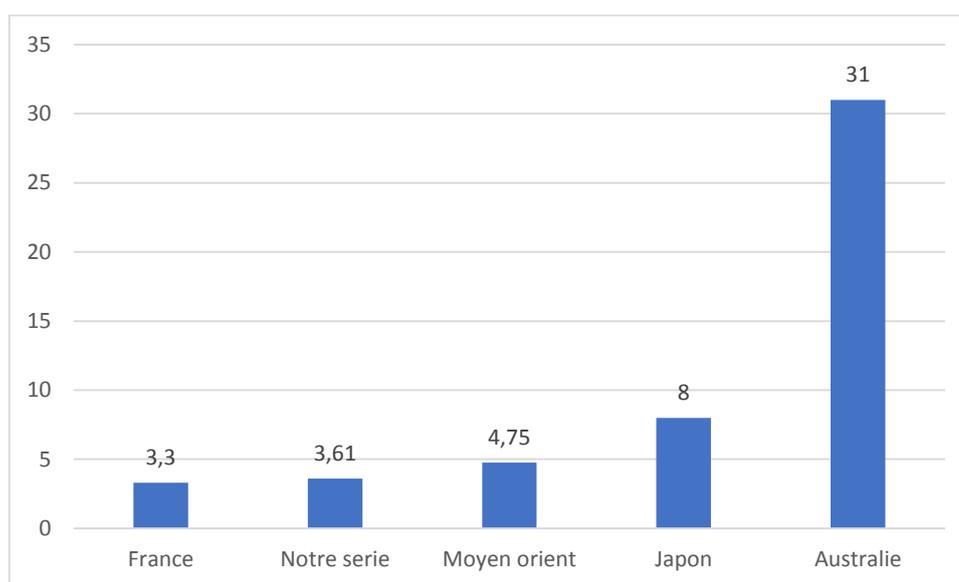


Figure 12 : Age

III. EFFET DE CONSANGUINITE

Plusieurs études ont cherché à établir une relation causale entre la consanguinité et la prévalence des déficits immunitaires primaires, en particulier ceux ayant une transmission autosomique récessive. Elles ont également souligné l'importance des antécédents familiaux, tels que la présence de personnes atteintes

de DIP ou de décès dans la fratrie, dans les registres et les séries de régions à taux élevé de consanguinité. [16] [17] [18] [19].

1. Dans la population générale

Le taux de consanguinité au Maroc varie entre 15,25 % et 22,79 %.(20 /21) Ce taux varie considérablement d'un pays à l'autre en raison de divers facteurs socio-culturels et législatifs.

Ces facteurs peuvent inclure les lois régissant les mariages consanguins ainsi que les traditions culturelles relatives à la transmission des propriétés familiales.. Les pays arabes, en particulier ceux d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient, ont des taux de consanguinité plus élevés que les pays occidentaux, tandis que les taux de consanguinité dans le reste du continent africain restent indéterminés (Figure 13)

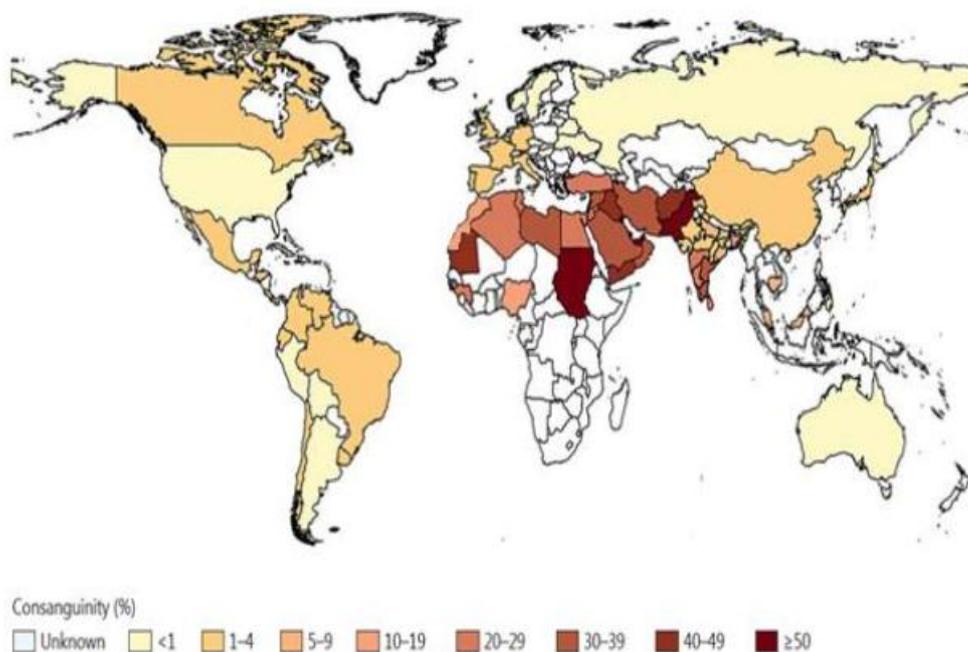


Figure 13 : Taux de consanguinité dans le monde [22].

2. Dans la population des déficits immunitaires primaires

Les taux de consanguinité sont très variables selon les registres et les séries signalés dans le monde, allant de 0,5 % à 79,7 %. Par exemple, le registre du Royaume-Uni indique un taux de consanguinité de 2,9 %, tandis que celui de l'Allemagne est de 8 % et celui de la France est de 15 %. Le registre marocain publié en 2014 rapporte un taux de consanguinité de 43,2 %, tandis que celui de la Tunisie est de 58,2 % et celui du Koweït est de 78 % (23). Enfin, le registre égyptien détient le taux de consanguinité le plus élevé avec 79,7 %. (24)

Notre série trouve un taux de consanguinité de 57%.

En comparant les taux de consanguinité entre la population générale et celle atteinte de DIP, il est généralement constaté que la population touchée par ces pathologies présente des taux de consanguinité plus élevés. Cette observation met en évidence l'impact significatif de la consanguinité sur la prévalence et la transmission des anomalies génétiques responsables de ces pathologies. (Figure 14)

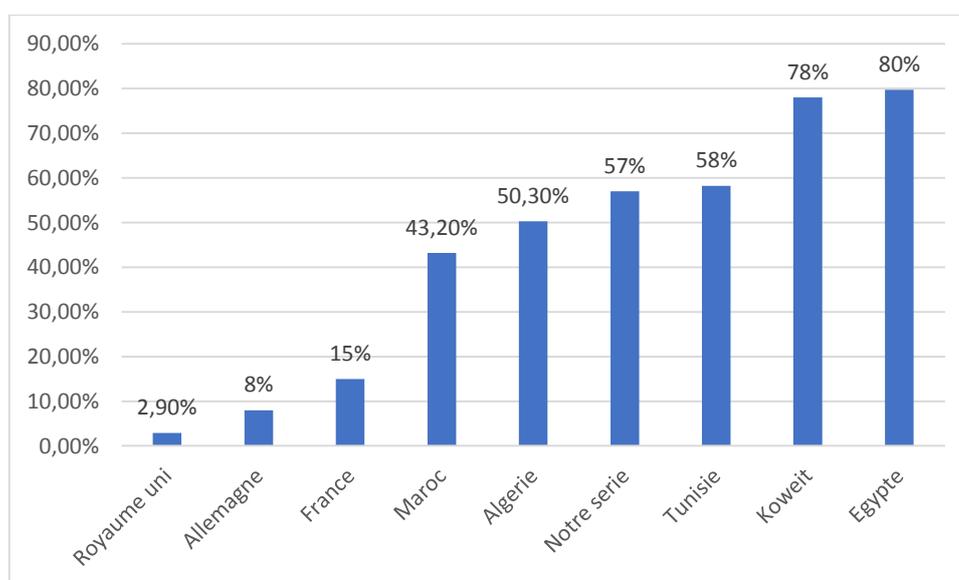


Figure 14 : Taux de consanguinité dans les registres DIP.

IV. LE SEXE:

Les publications présentent des variations dans le sexe ratio, étant donné que le registre marocain a un sexe ratio de 1,17 [25], le registre japonais a un sexe ratio de 1,9, et le sexe ratio tunisien est de 1,71 [26]. Le registre coréen a l'un des sexe ratios les plus élevés, soit 3,6, avec 152 patients, dont 119 (78,3 %) sont de sexe masculin et 33 (21,3 %) de sexe féminin [27].

La majorité des séries présentent un nombre de garçons supérieur à celui des filles, probablement en raison de la prévalence de maladies génétiques liées à l'X. Les séries asiatiques ont des sexe ratios très élevés (3,6 en Corée et 1,9 au Japon) en raison de la fréquence élevée de maladies liées à l'X.

Dans notre série, le sexe ratio était de 2.61, situé entre la série japonaise et la série de Corée. (Figure 15)

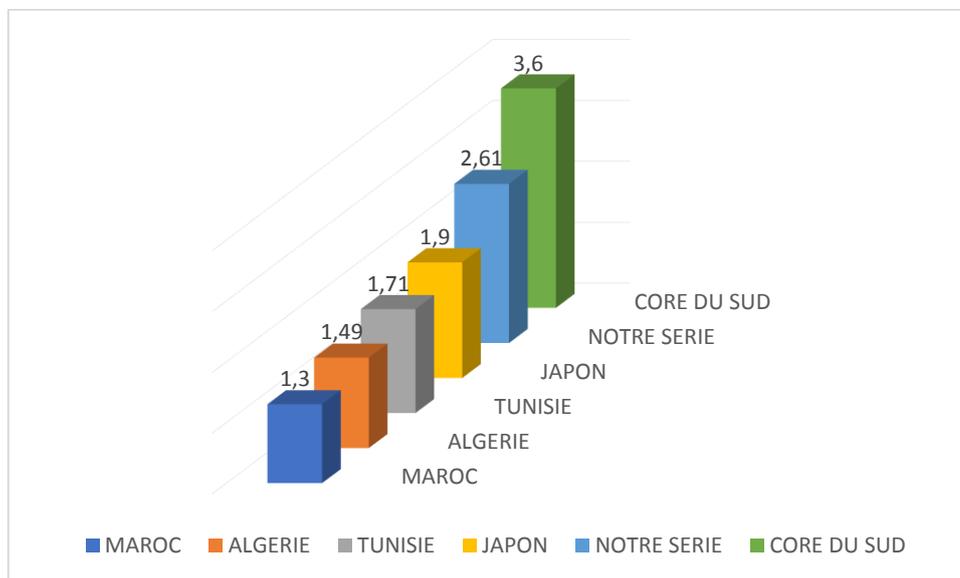


Figure 15 Le sexe

V. PARACLINIQUE

Admou B. et al proposent une démarche en 4 étapes pour le diagnostic des DIP [28] (Figure16) :

1 . La première étape :

Lorsqu'il y a suspicion de déficits immunitaires primitifs (DIP), il est important de rechercher des signes spécifiques de certaines maladies et d'éliminer un déficit immunitaire acquis. Certaines associations syndromiques sont spécifiques de certaines maladies, comme l'association d'une ataxie-télangiectasie dans le syndrome de Denis-Luis Barr ou le syndrome de Di George avec une hypocalcémie persistante et une malformation cardiaque conotruncale. Des infections inhabituelles par leur répétition ou leur sévérité, parfois associées à de l'auto-immunité ou à une néoplasie, peuvent également orienter vers une maladie bien définie telle que le syndrome auto-immun polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED) ou le syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS). Il est alors recommandé de réaliser un bilan immunologique spécifique pour confirmer le diagnostic. Il est également important d'éliminer une infection rétrovirale par une sérologie VIH et d'autres déficits immunitaires acquis qui peuvent présenter des symptômes similaires. Dans cette étude, les infections à VIH ont été éliminées, ce qui a permis de s'orienter vers l'ataxie télangiectasie ou les autres syndromes en présence de leurs signes spécifiques.

2 . La deuxième étape

Cette étape consiste en une première évaluation des effecteurs humoraux et cellulaires de l'immunité à travers des tests tels que l'hémogramme, le dosage des

immunoglobulines et du complément hémolytique CH50. Cette évaluation permet de déterminer les anomalies qui peuvent évoquer un déficit immunitaire spécifique et d'optimiser le choix des examens complémentaires à réaliser.

Plusieurs résultats peuvent être obtenus lors de cette évaluation : une lymphopénie peut évoquer un déficit immunitaire combiné sévère chez un nourrisson, une neutropénie profonde peut faire penser à la maladie de Kostmann, une polynucléose neutrophile peut évoquer un déficit en molécules d'adhésion leucocytaire de type 1, et une thrombopénie avec un volume plaquettaire bas peut faire penser au syndrome de Wiscott Aldrich.

Le dosage des immunoglobulines permet de discuter différentes situations telles que l'hypogammaglobulinémie ou agammaglobulinémie en cas d'effondrement des trois classes IgG, IgA et IgM, le syndrome d'hyper IgM en cas d'effondrement d'IgG et d'IgA et une IgM normale ou élevée, le déficit isolé en IgA en cas de taux inférieur à 0,05 g/l, et un défaut de production d'anticorps antipolysaccharidiques ou un déficit en sous-classes d'IgG en cas de taux normaux des trois Ig.

Dans la série présentée, le dosage des immunoglobulines a permis de diagnostiquer le syndrome d'hyper IgM et le syndrome d'hyper IgE, tandis que la NFS a permis de diagnostiquer des déficits immunitaires combinés sévères (SCID) .

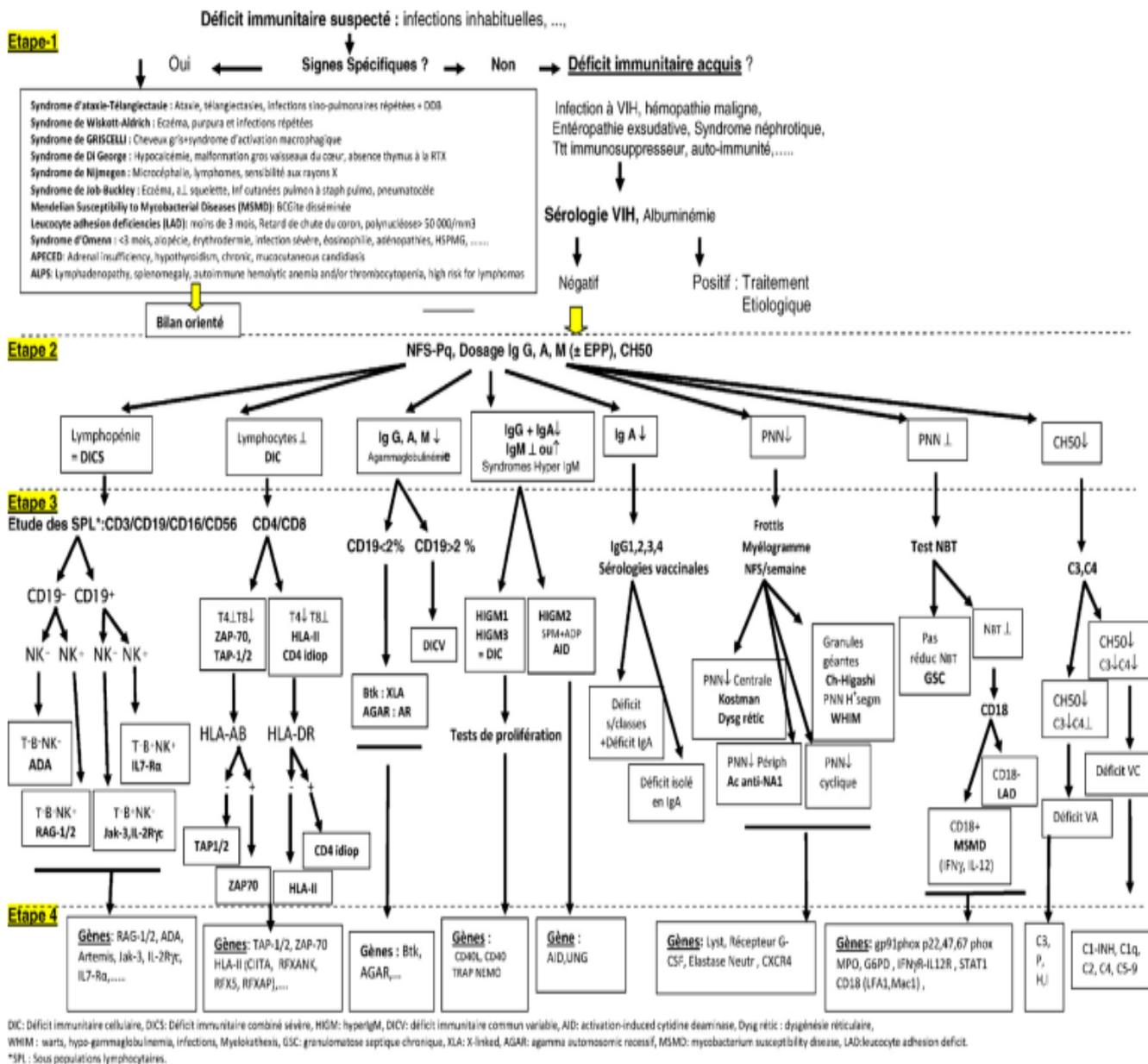


Figure 16 Diagramme des étapes diagnostiques des déficits immunitaires primitifs

3 . La troisième étape

L'étape suivante consiste à caractériser phénotypiquement la plupart des DIP identifiés lors de l'étape 2, ainsi que de diagnostiquer et d'évoquer d'autres DIP possibles. Par exemple, une lymphopénie ou des symptômes cliniques évoquant un déficit immunitaire cellulaire (DIC) peuvent nécessiter une numération des sous-populations T, B et NK par cytométrie en flux. Ceci permettra de diagnostiquer et de classer les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) tels que le DICS T–B–NK– (lymphopénie CD3, CD19 et CD16/CD56), qui peut être causé par une dysgénésie réticulaire (avec hypoacousie) ou un déficit en adénosine déaminase (ADA) souvent associé à une dysplasie osseuse. Un phénotype lymphocytaire T–B–NK+ permet de diagnostiquer un déficit en RAG1/2 ou, en cas d'association avec une microcéphalie, la maladie de Cernunos. Un phénotype lymphocytaire T–B+NK– peut évoquer des DICS tels que le déficit en chaîne γ_c commune (lié à l'X) ou le déficit en Jak3 (autosomique récessive). Si l'étape 2 révèle une hypo- ou agammaglobulinémie, l'analyse du nombre de LB (CD19) peut aider à diagnostiquer des maladies telles que la maladie de Bruton (liée à l'X) ou une agammaglobulinémie autosomique récessive (AGAR) si le taux de LB est inférieur à 2 %, ainsi qu'un déficit immunitaire commun variable (DICV) si le taux de LB est supérieur à 2 %. Dans le cas où l'hémogramme ne montre pas de lymphopénie, un déficit immunitaire combiné non sévère peut être identifié en utilisant l'immunophénotypage CD4 et CD8. Par exemple, une forte diminution des CD8 avec des CD4 normaux et la présence du marqueur HLA de classe I (AB) peut indiquer un déficit en TAP1–2, tandis que l'absence du marqueur AB peut indiquer un déficit en ZAP–70. Une forte diminution des CD4 avec des CD8 normaux et l'absence d'HLA–DR peut indiquer un défaut d'expression des molécules HLA classe II, ce qui est le DIC le plus fréquent et le plus spécifique du Maghreb.

Le syndrome d'hyper-IgM (HIGM) est caractérisé par une baisse combinée d'IgG et d'IgA, avec des IgM normales ou élevées. Il existe cinq entités différentes de ce syndrome, dont le type 1 ou HIGM1 est lié à un déficit de la molécule CD40 ligand, principalement exprimée par les LT CD4+, et est considéré comme un déficit immunitaire combiné, tout comme le syndrome HIGM de type 3, qui est autosomique récessif. Ces deux entités sont souvent associées à une pneumopathie interstitielle. En revanche, le syndrome HIGM2, lié au déficit en activation-induced cytidine deaminase (AID) ou en uracil DNA glycosylase (UNG), également appelé HIGM3, est un déficit humoral autosomique récessif, souvent associé à une splénomégalie (SPM) et des adénopathies. Les HIGM 1 et 3 sont souvent associés à une pneumopathie interstitielle. Dans certaines situations cliniques d'hypogammaglobulinémies, il peut être utile de réaliser certaines explorations immunitaires, comme une étude de la capacité de production T dépendante d'anticorps spécifiques dirigés contre des antigènes protidiques, tels que la sérologie tétanos, poliomyélite ou diphtérie. Il est également recommandé de réaliser des sérologies après une infection prouvée (comme VZV, herpès, Candida...) ou après (re)vaccination afin d'évaluer la réponse immunitaire normale. La découverte d'un déficit en IgA (-2 D.S. par rapport à l'âge) doit être suivie du dosage des sous-classes des IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), ainsi que de l'étude de la réponse en anticorps spécifiques (comme l'antipneumococcique...) afin de déterminer s'il s'agit d'un déficit en IgA isolé (anticorps spécifiques et sous-classes normales) ou associé (anticorps spécifiques absents et/ou IgG1, 2, 3, 4 basses). Les rares déficits héréditaires en fractions du complément peuvent être regroupés schématiquement en deux entités : le déficit d'activation du C3 et les déficits du complexe lytique (C5-C8). Le premier est causé par des déficits en C2 et C4 ou en facteurs H et I (inhibiteurs de la voie alternative qui

entraînent une consommation excessive du C3). La mesure des quantités des fractions C3 et C4 du complément peut aider à diagnostiquer un déficit de la voie classique lorsque la valeur de CH50 et de C4 est diminuée tandis que celle de C3 est normale ou abaissée, ou un déficit de la voie alternative en cas de baisse de CH50 et de C3 avec C4 normal. Lorsque C3 est abaissé isolément, l'exploration devrait inclure la recherche de C3 Nef et l'étude des protéines H et I. Si des symptômes tels que des œdèmes récurrents des extrémités, du visage et des muqueuses, ainsi que des crises douloureuses abdominales paroxystiques, sont présents dans un contexte familial, une diminution isolée de la fraction C4 du complément avec une valeur normale pour le CH50 doit faire suspecter un déficit en inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH). (Tableau 2 et 3)

Tableau 2: Valeurs de référence des populations lymphocytaires (en valeur absolue: cellules par microlitre /10³) [29].

	0—1	1—2ans	2—6ans	6—12ans	12ans—adulte
Lymphocytes	3,4—9	3.6_8.9	2.3_5.4	1.9_3.7	1.4_3.3
LTCD3	2,5—5,9	2.1_6.2	1.4_3.7	1.2_2.6	1_2.2
LTCD4	1.4_4.3	1.3_3.4	0.7_2.2	0.65_1.5	0.53_1.3
LTCD8	0.5_1.7	0.62_2	0.49_1.3	0.37_1.1	0.33_0.92
LB CD19	0.3_3	0.72_2.6	0.39_1.4	0.27_0.86	0.11_0.57
LNK CD16/56	0.16_0.95	0.18_0.92	0.13_0.72	0.10_0.48	0.07_0.48

Tableau 3: Valeurs normales des immunoglobulines (g/L) selon l'âge [30]

	N.né	1 mois	3 mois	6 mois	1an	3ans	5_9 ans	15 ans	Adultes
IgG	6,1-13	4,6— 8,6	2,9—5,5	2,3—4,4	3,3—6,2	4,8—8,9	5,5—11,5	6,5—12,3	6,6—12,8
IgA	0—0,2	0,1—0,3	0,1—0,4	0,2—0,6	0,2—0,8	0,3—1,2	0,4—1,6	0,5—2	0,7—3,4
IgM	0,04-0,6	0,2—0,7	0,3—0,8	0,3—0,9	0,5—1,3	0,5—1,5	0,5—1,5	0,5—1,6	0,5—2,1

4. La quatrième étape

L'objectif de cette étape consiste à déterminer les caractéristiques moléculaires et génétiques du type de déficit immunitaire primaire (DIP), en collaboration avec une équipe expérimentée dans ce domaine. La plupart des gènes ou des déficits moléculaires associés aux différents types de DIP ont été identifiés, y compris les mutations qui causent le déficit immunitaire. Cependant, certains d'entre eux sont encore en cours d'analyse ou n'ont pas encore été complètement élucidés. Grâce à des études génétiques, nous avons pu identifier la mutation STAT 1 comme étant responsable d'un cas de candidose cutanéomuqueuse chronique (CMC), et une mutation c.7985T>A dans le gène ATM chez des patients atteints d'ataxie télangiectasie homozygotes.

VI. ETIOLOGIES

Il est possible d'observer une grande variabilité des causes des déficits immunitaires primaires (DIP) à travers le monde. Par exemple, dans les pays occidentaux, les déficits liés aux anticorps sont les plus fréquents, représentant plus de 50% des cas en Europe, avec une faible présence des déficits immunitaires cellulaires (moins de 10%) ainsi que des anomalies de la phagocytose. Les registres publiés dans les pays du nord de l'Afrique et du Moyen-Orient montrent des similitudes mais aussi des différences. Par exemple, les registres d'Algérie, d'Arabie Saoudite et de Libye montrent une prédominance des déficits immunitaires combinés, représentant plus de 50% des cas. Les anomalies de la phagocytose occupent la première place en Oman et la deuxième en Tunisie. En Jordanie, les autres types de DIP représentent environ 75% des cas rapportés.

Dans notre série, les DIP sont principalement causées par des syndromes bien définis avec un déficit immunitaire, qui ont été identifiés chez 24 enfants, soit 51 % des cas.

VII. PRISE EN CHARGE

La prise en charge des patients atteints de DIP au Maroc est un défi en raison du manque de ressources et d'infrastructures. Dans notre série, les immunoglobulines intraveineuses ont été utilisées chez 72% des patients, tandis que l'antibioprophylaxie à base de cotrimoxazole, d'amoxicilline protégé et d'azithromycine a été le traitement utilisé chez 68%, suivi d'autres thérapies anti-infectieuses telles que le fluconazole et l'aciclovir, aucun des patients que nous avons traités n'a bénéficié d'une greffe de moelle osseuse. Il est important de noter que l'antibioprophylaxie peut être efficace pour prévenir les infections bactériennes, mais elle ne traite pas la maladie sous-jacente et ne peut être utilisée à long terme.

En Europe, seulement 26,8% des patients atteints de DIP bénéficient d'une antibiothérapie, tandis que 45,1% reçoivent des immunoglobulines intraveineuses et 8% ont eu recours à une transplantation de moelle osseuse [31]. En Afrique du Sud, seuls 27% des patients reçoivent une antibioprophylaxie, contre 45% pour les immunoglobulines intraveineuses et 1,32% pour la greffe de moelle osseuse [32]. Au Koweït, l'antibioprophylaxie est prescrite chez 56% des patients, tandis que 46% reçoivent des immunoglobulines intraveineuses et 10% ont été transplantés de moelle osseuse [33]. Quant au Qatar, 46,6% des patients bénéficient d'une antibioprophylaxie et d'un traitement antifongique, 49,6% reçoivent des immunoglobulines intraveineuses et 11,5% ont eu recours à une transplantation de moelle osseuse réalisée à l'étranger [34]. (Figure 17)

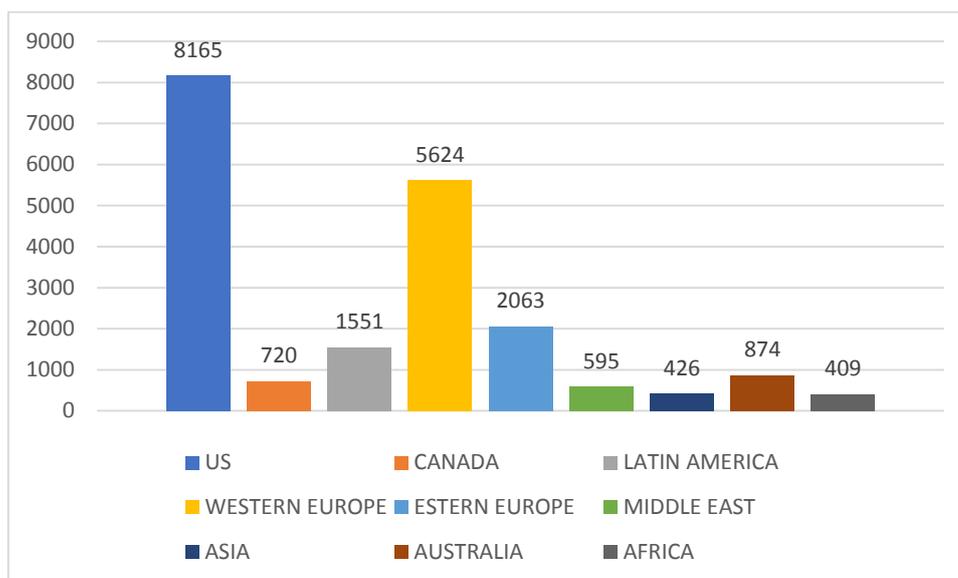


Figure 17: le nombre de patients ayant un déficit immunitaire primitif traités par immunoglobuline à travers le monde [35]

VIII. EVOLUTION

Dans une étude Qatarienne [36], 21,4% des patients atteints de DIP ont été touchés par la mortalité.

En Afrique du Sud, la mortalité concerne principalement les détresses respiratoires et s'élève à 24% des cas [37].

Au Koweït, le taux de mortalité est de 18,5%, avec une incidence plus élevée chez les patients atteints de déficits immunitaires combinés sévères (SCID) (73,3%) [38].

Une étude thaïlandaise a révélé un taux de mortalité de 29,3% [39], tandis que Bousfiha et al ont rapporté un taux de mortalité de 28,8% [40].

Dans notre série, 13% des cas ont connu une issue fatale. Cette faible mortalité observée peut s'expliquer par une sélection biaisée, étant donné qu'un grand nombre de patients sont décédés avant même d'être diagnostiqués (Figure 18).

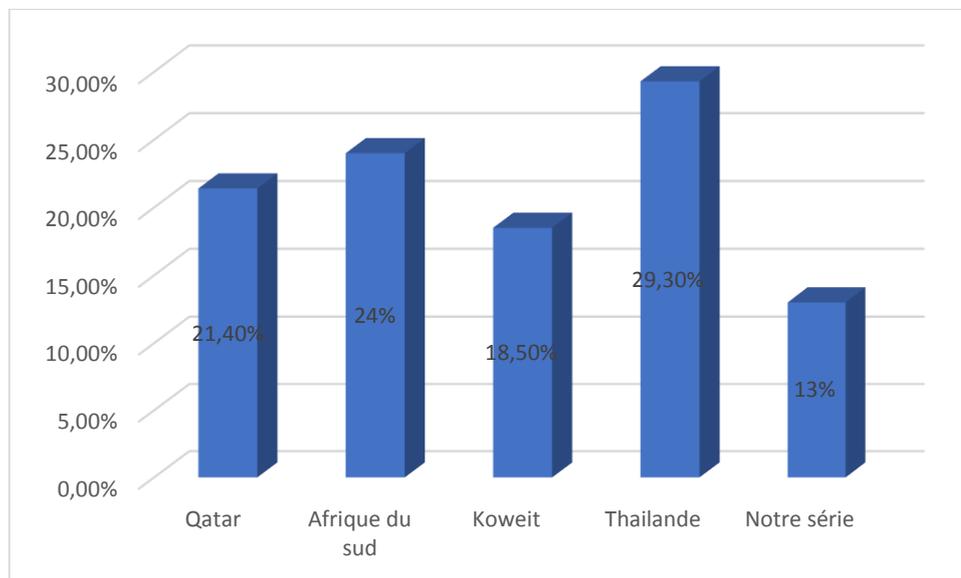


Figure 18: le taux de mortalité dans les différentes séries

IX. Stratégie d'amélioration du diagnostic et de la prise en charge

Pour améliorer le diagnostic et le traitement des DIP, six piliers sont nécessaires, parmi lesquels :

A. Il est important de sensibiliser le grand public aux signes et symptômes à surveiller pour un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge.

B. Les connaissances des médecins doivent être améliorées en ce qui concerne la gravité de ces maladies, souvent sous-estimées.

Il existe 10 symptômes qui devraient faire suspecter un DIP, notamment :

- 1/ Plus de 8 infections de l'oreille par an.
- 2/ Plus de 2 sinusites par an.
- 3/ Plus de 2 mois de traitement antibiotique par an.
- 4/ 2 pneumonies par an.
- 5/ Si une personne a une croissance ralentie.
- 6/ Si une personne a connu des épisodes de forte fièvre.
- 7/ Une infection fongique persistante dans la bouche ou sur la peau.
- 8/ La nécessité un traitement antibiotique par voie intraveineuse.
- 9/ Si une personne a eu 2 infections sévères dans l'année.
- 10/ Si des cas connus d'immunodéficience existent dans la famille (voir figure 34).

D. Il est recommandé de mener une enquête familiale en présence d'un conseil génétique pour tous les cas de DIP.

E. Il est essentiel de doter les laboratoires des équipements nécessaires pour réaliser des explorations immunologiques et génétiques, ce qui permet de diagnostiquer précocement la maladie.

F. Devant un cas de DIP, il est recommandé de suivre les 10 commandements développés par la Société Marocaine des Déficiets Immunitaires Primitifs (MSPID) dirigée par le Pr Bousfiha :

- Toujours demander une sérologie VIH.
- Deux pneumonies franches lobaires aiguës (PFLA) en un an indiquent un déficit en anticorps ; il est recommandé de doser les IgG, IgA et IgM.
- En cas d'agammaglobulinémie, demander une analyse des sous-populations lymphocytaires (SPL) : si le taux de CD19 est inférieur à 2%, il s'agit

probablement d'un déficit de Bruton, et s'il est supérieur à 2%, il s'agit probablement d'un DICV.

- Un déficit en IgA est fréquent au Maroc (1 000 cas/an) et peut être diagnostiqué après deux ans avec un traitement au cotrimoxazole.
- Une pneumopathie interstitielle peut être le signe d'un VIH ou d'un déficit immunitaire sévère (DICS).
- Une diarrhée persistante associée à une candidose buccale résistante peut indiquer un VIH, un DIC, ou un DICS.
- Une numération formule sanguine (NFS) peut confirmer un DICS : une lymphopénie inférieure à 3000 avec un âge inférieur à 2 ans nécessite une analyse des sous-populations lymphocytaires (CD3, CD4, CD8, CD19).
- Un début de la maladie chez un nouveau-né avec des abcès au foie et/ou une chute du cordon ombilical de plus de 14 jours peut indiquer une neutropénie ou une granulomatose septique : une NFS et un test de réduction du nitrobleu tetrazolium (NBT) sont recommandés.
- Certains syndromes ont été décrits :
 - Ataxie et télangiectasies = syndrome ataxie télangiectasie.
 - Purpura + éczéma = syndrome de Wiskott-Aldrich.
 - Cheveux gris = syndrome de Griscelli.
 - Hypocalcémie + malformations des vaisseaux cardiaques = syndrome de Di George.
- 10. Les valeurs doivent être interprétées en fonction de l'âge du patient. 41

ANNEXES

ANNEXE 1

Fiche d'exploitation

I. Identité

IP: Nom et prénom :
 Age : Sexe: Masculin: Féminin:

II. ATCD

Consanguinité : Oui Non
 Si: oui 1er degré 2^{ème} degré autre
 Fratrie : Nombre nbre de malades nbre de Décès

III. Mode de révélation:

Infections respiratoires à répétitions : Infections ORL à répétitions : Abscès :
 Onychomycose : Autres : Dysmorphie :
 Signes associés :

IV. Bilan biologique:

- Sérologie HIV :
- NFS :

HB :

Globules Blancs: els/mm3
 Neutrophiles: els/mm3 Lymphocytes: els/mm3 Autres lignées: els/mm3

PLQ : els/mm3

- Dosage des immunoglobulines :

IgG	IgA	IgM	IgE			
- Sous population lymphocytaire :	CD 3	CD 4	CD 8	CD 19	CD 16	
	CD 56	CH50	C3			
- DRH test		NBT test				
- Biologie moléculaire		test génétique				
- Autres bilans spécialisés :	AAN	AC anti DNA	Autres :			

V. Diagnostique retenu:

DIP humoral : Hypogamma Agamma Bruton CVID
 DIP Cellulaire : SCID CID Deficit molecule HLA CI II
 Dysregulation : LRBA ALPS
 Sd Hyper IGM : Sd hyper IgE : Ataxie télangiectasie : Autres (GSC ...) :

VI. Traitement :

Antibioprophylaxie : oui non Si oui laquelle:
 Perfusion d'immunoglobulines : Greffe de moelle: Autres:

VII. Evolution :

Bonne : Infections à répétition : Décès :

ANNEXE 2 : La classification de l'IUIS PID (l'approche phénotypique)

Déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale (a)

I. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity. (a) Severe combined immunodeficiencies SCID, defined by CD3 T cell lymphopenia*.									
CD19 NL : SCID T- B+			CD19 ↓ : SCID T-B-						
SCID T-B+NK-	SCID T-B+NK+		SCID T-B-NK-	SCID T-B-NK+					
		IL7Rα . IL7R No γ/δ T cells: CD3δ* . CD3D CD3ε* . CD3E CD3ζ** . CD3Z	Coronin-1A def* . CORO1A Detectable Winged helix def* . FOXN1.	ADA def . ADA Chondrosternal dysplasia, deafness, may have pulmonary alveolar proteinosis, cognitive defects Reticular dysgenesis. AK2 Neutropenia, deafness. Some have anemia and thrombocytopenia. Activated Rac2 defect* . RAC2, AD GOF Recurrent bacterial and viral infections, lymphoproliferation; neutropenia	Microcephaly ? <table border="1"> <tr> <th>Yes</th> <th>No</th> </tr> <tr> <td> Radiation sensitivity - With facial dysmorphism: DNA ligase IV def . LIG4 CERNUNNOS /XLF def* . NHEJ1. - Without facial dysmorphism: DNA PKcs def*PRKDC Variable Ig levels </td> <td> Increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells RAG 1/2 def (RAG1/ RAG2) DCLRE1C def DCLRE1C (ARTEMIS). + Radiation sensitivity </td> </tr> </table>		Yes	No	Radiation sensitivity - With facial dysmorphism: DNA ligase IV def . LIG4 CERNUNNOS /XLF def* . NHEJ1. - Without facial dysmorphism: DNA PKcs def*PRKDC Variable Ig levels
Yes	No								
Radiation sensitivity - With facial dysmorphism: DNA ligase IV def . LIG4 CERNUNNOS /XLF def* . NHEJ1. - Without facial dysmorphism: DNA PKcs def*PRKDC Variable Ig levels	Increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells RAG 1/2 def (RAG1/ RAG2) DCLRE1C def DCLRE1C (ARTEMIS). + Radiation sensitivity								
XL, CD 132 def γc deficiency IL2RG	NI γ/δ T cells : CD45* PTPRC	Severe infections; abnormal thymic epithelium; congenital alopecia, nail dystrophy, neural tube defect. Ig: decreased .Tc: Very low.							
AR, CD 132+ JAK-3 def JAK3	LAT def* . LAT. Typical SCID or CID with adenopathy, splenomegaly, autoimmunity. High Ig.								

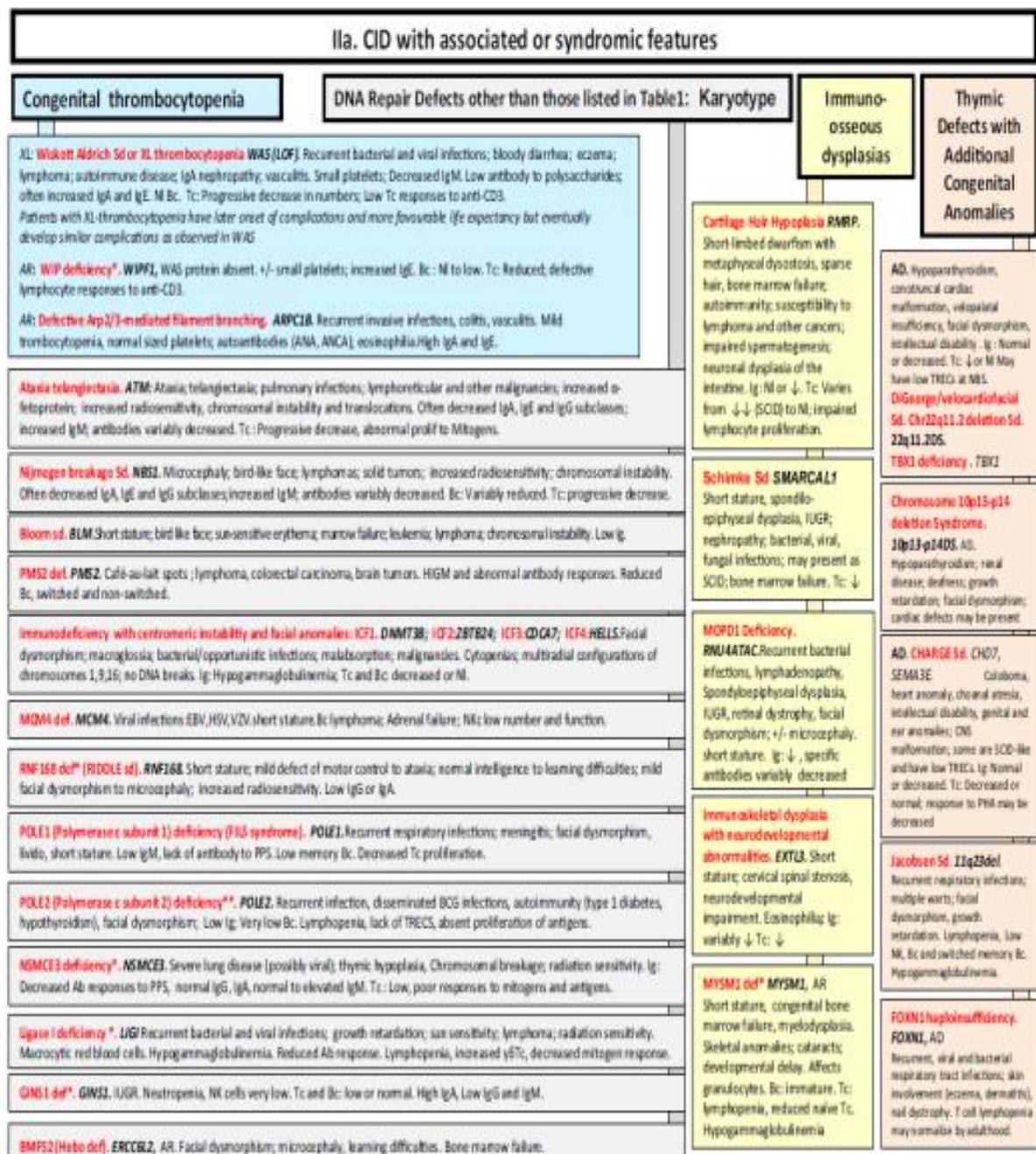
ADA: Adenosine Deaminase; AR: Autosomal Recessive inheritance;
CD: Cluster of Differentiation; CID: Combined Immunodeficiency;
Ig: Immunoglobulin; NK: Natural Killer; SCID: Severe Combined
ImmunoDeficiency; TC: T-Cell ; XL: X-Linked inheritance

Déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale (b)

I. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity					
b- Combined Immunodeficiencies Generally Less Profound than Severe Combined Immunodeficiency					
Low CD4: MHCII Expression ?	Low CD8	Low Bc:	Ig : often NL	Ig Low	Normal Ig but Poor Specific Antibody response
Absent	Present	Omens sd (hypomorphic mutations), Erythroderma, Alopecia, Ad, HSM, Eo ↑, IgC ↑	CD3γ def* , CD8γ TCR low, Autoimmunity	DOCK2 def. DOCK2 . Early invasive herpes viral, bacterial infections, M NK number, but defective function. Poor interferon responses. IgG NL or low; poor antibody responses.	MALTI1 def* . MALTI1 . Bacterial, fungal and viral infections. Impaired Tc proliferation.
MHC-II def AFXANK, CIT A, AFXS, AFXAP	LCK def. LCK . AR. Immune dysregulation, auto-immunity. Low Treg, restricted T cell repertoire, poor TCR signaling ↑ light.	DOCK8 def. DOCK8 . Severe Eczema. Cutaneous viral and staphylococcal infections; severe atopy; cancer /kathexis. High IgE. Low IgM, eosinophilia. ↓ NK with poor function ↑ Bc. ↓ memory Bc. Poor peripheral Bc tolerance. ↑ exhausted CD8+ TDM cells	RHOH def** , RHOH . HPV infection, lung granulomas, molluscum contagiosum, lymphoma. Low naive T cells, restricted repertoire, poor proliferation to CD8.	CARD11 deficiency (LOF) , CARD11 . Pneumocystis jirovecii pneumonia, bacterial & viral infections. Ig Absent/low. Tc: NL number, poor proliferation.	RelB def** , RELB . Recurrent infections Tc: poor diversity, ↓ proliferation to mitogens; no response to Ag; Bc: marked increase
AR , Failure to thrive, respiratory and gastrointestinal infections, liver/biliary tract disease	Polymerase δ def** , AR , POLD1 or POLD2 . Recurrent respiratory tract infections, skin infections, warts and molluscum, short stature, intellectual disability. Low Bc, Low Ig	STXA def. STXA . Intermittent neutropenia, bacterial, viral (HPV, EBV, molluscum), candidal infections, lymphoproliferation, autoimmune cytopenias, lymphoma, congenital heart disease. ↓: CD4 Tc, naive Tc, ↑ TDM and TEMRA cells, poor proliferation. ↓: memory Bc, IgM & Ab responses. ↑ IgG, IgA, IgE.	TCRA def* , TRAC . Recurrent viral, bacterial, fungal infections; diarrhea; immune dysregulation and autoimmunity. Absent TCRβ except for a minor CD3-dim TCRαβ population; poor proliferation.	BCL10 def** , BCL10 . Recurrent bacterial and viral infections, candidiasis, gastroenteritis. Tc: low memory T and Treg cells, poor Ag and anti-CD3 proliferation. Bc: Decreased memory and switched Bc	
CD8 def* , CD8A Recurrent infections. May be asymptomatic. CD8 Absent	AD UNC119 def UNC119	IL21 def** , IL21 . Severe early onset colitis. Tc: NL / low function. Hypogammaglobulinemia, poor specific antibody responses; ↑ IgE	ORAI3 def** , ORAI3 . Kaposi's sarcoma, impaired immunity to HHV8. Low memory Bc. Tc: low Ag specific memory CD4+	IKBKB def. IKBKB . Recurrent bacterial, viral and fungal infections. Opportunistic infections. Bc: poor functions. absent Treg and γδ T cells; impaired TCR activation.	
NI MHC-I on lymphocytes ZAP-70 def. ZAP70 May have immune dysregulation, autoimmunity. NI Ig. CD4: Low function Combined hypomorphic and activating mutations : Severe autoimmunity, NI or decreased CD4 and Bc. NI IgA, low IgM, IgG NL or low		NK def** , MAP3K14 . Bacterial, viral and Cryptosporidium infections ↓; NK, Ig levels & switched memory Bc. Tc: Ag poor proliferation	FCM1 def* , FCM1 . Lymphoproliferation, failure to thrive... Tc: Low. Bc & Ig: NI increased activation-induced T-cell death, defective clathrin-mediated endocytosis	ICOS def. ICOS . Recurrent infections, autoimmunity, gastroenteritis, granulomas.	
Absent MHC-I on lymphocytes MHC-I def. TAP2, TAP1 or TAPBP : Vesicula, pyoderma gangrenosum. NI Ig B2M * : Sinopulmonary infections, cutaneous granulomas. NI Ig. Hypoparathyroidism. Absent β2m associated proteins MHC-I, CD1a, CD1b, CD1c.		Moesin def* , MSN . XL. Recurrent infections with bacteria, varicella; neutropenia. ↓ Ig over time. Tc: defective migration, proliferation.	RelA haploinsufficiency** , RELA , AD. Chronic mucocutaneous ulceration; impaired NKB activation; reduced production of inflammatory cytokines	TFRC deficiency* , TFRC . Recurrent infections. Neutropenia, thrombocytopenia. Bc: NI number, low memory Bc. Tc: NI number, poor proliferation.	
C-REL def** , REL : Recurrent infections with bacteria, mycobacteria, salmonella and opportunistic organisms. Defective innate immunity. Low Ig. Tc: decreased memory CD4, poor proliferation.			ITK deficiency , ITK . EBV associated Bc lymphoproliferation, lymphoma, immune dysregulation. NI or low IgG. Progressive CD4 T cell lymphopenia; reduced T cell activation	CD40 ligand def. (CD154) , XL , CD40LG . or CD40 def. AR , CD40 . Opportunistic infections, biliary tract and liver disease, Cryptosporidium. Neutropenia, HIGM: IgM normal or high, other Ig isotypes low. Bc: sIgM*, IgD* cells present, absent sIgG*, IgA* and IgE* cells. Tc: NL to low.	
ICOSL def** , ICOSL . Recurrent respiratory tract viral infections, hypogammaglobulinemia, and low Tc, slowly progressive neutropenia				IL21R def* , IL21R . Recurrent infections; Pneumocystis, Cryptosporidium, liver disease. Tc: low cytokine production; poor antigen proliferation. Decreased memory and switched B cells. Poor specific antibody responses; increased IgE	
IKAROS def** , (CD154) . AD DN, IKZF1 . Opportunistic infections, including P.jirovecii, bacterial, viral and other fungal infections. Increased risk to T-ALL. Agammaglobulinemia, high recent thymic emigrant/naive/T10 cells; low-absent memory T cells					

AD: autosomal dominant; **AR:** Autosomal Recessive inheritance; **BC:** B-Cell; **CD:** Cluster of Differentiation; **CID:** Combined Immunodeficiency; **EBV:** Epstein-Barr Virus; **HIGM:** Hyper IgM syndrome; **Ig:** Immunoglobulin; **MHC:** Major histocompatibility complex; **NL:** Normal, not low; **NK:** Natural Killer; **SCID:** Severe Combined ImmunoDeficiency; **TC:** T-Cell; **XL:** X-Linked inheritance

Déficit immunitaire combiné avec caractéristiques associées ou syndromiques (a)



AD: autosomal dominant; AR: Autosomal Recessive inheritance; BC: B-Cell; CD: Cluster of Differentiation; HIGM: Hyper IgM syndrome; Ig: Immunoglobulin; NL: Normal, not low; NK: Natural Killer; SCID: Severe Combined ImmunoDeficiency; TC: T-Cell; XL: X-Linked inheritance

Déficit immunitaire combiné avec caractéristiques associées ou syndromiques (a)

IIb. CID with associated or syndromic features			
Hyper-IgE syndromes (HIES)	Defects of Vitamin B12 and Folate Metabolism:	Anhidrotic Ectodermodyplasia with ID	Others
<p>AD-HIES (Job's): <i>STAT3</i>, AD LDF. Distinctive facial features (broad nasal bridge); bacterial infections (boils and pulmonary abscesses, pneumatoceles) due to <i>S. aureus</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Pneumocystis (jirovecii)</i>; eczema; mucocutaneous candidiasis; hyperextensible joints; osteoporosis and bone fractures, scoliosis; retention of primary teeth; aneurysm formation. IgE ↑↑; specific antibody production ↓. Bc: Normal; reduced switched and non-switched memory Bc; BAFF expression ↑, Tc:NI overall; Th-17 & T-follicular helper cells ↓</p>	<p>Megaloblastic anemia, Ig: decreased.</p> <p>Transcobalamin 2 deficiency, TCN2. pancytopenia, if untreated for prolonged periods results in intellectual disability.</p> <p>Deficiency causing hereditary folate malabsorption, SLC46A1 failure to thrive, if untreated for prolonged periods results in intellectual disability</p> <p>Methylene-tetrahydrofolate dehydrogenase 1 deficiency MTHFD1 Recurrent bacterial infection, <i>Pneumocystis (jirovecii)</i> failure to thrive; neutropenic, sepsis, intellectual disability; folate-response ↓ Bc, ↓ antibody responses to conjugated polysaccharide antigens.</p>	<p>Anhidrotic ectodermal dysplasia versus infections (bacteria, mycobacteria, viruses and fungi); colitis, variable defects of skin, hair and teeth.</p> <p>NRX1 deficiency, NRX1 (NEMO). ID, monocyte dysfunction, Ig decreased, some with elevated IgA, IgM poor specific antibody response, absent antibody to polysaccharide antigens. Bc: N; low memory and isotype switched Bc. Tc: N/↓ decreased, TCR activation impaired.</p> <p>EDA-ID due to HBA GCP mutation, NRX1A (NRX1) AD Tc and monocyte dysfunction Decreased IgG and IgA, elevated IgM, poor specific antibody response, absent antibody to polysaccharide antigens. Normal Bc numbers, impaired BCR activation, low memory and isotype switched Bc. Normal total Tc, TcT activation impaired.</p> <p>EDA-ID due to HBA GDP mutation* NRX1 AD, Low Tc, Bc: N/number, poor function. Low Ig.</p>	<p>Purine nucleoside phosphorylase deficiency, PNP. Autoimmune haemolytic anemia, neurological impairment. Hypoglycemia. Ig: N/Low. Bc: NI. Tc: Progressive decrease</p> <p>Calcium Channel Defects. Autoimmunity, EDA, non-progressive myopathy. Ig and Bc: NI. Tc: Normal, defective TCR mediated activation. ORAI1 deficiency*, ORAI1, STIM1 deficiency*, STIM1</p> <p>ID with multiple intestinal atresia, MICA. Bacterial (sepsis), fungal, viral infections, multiple intestinal atresia, often with intraductal polyhydramnios and early demise, some with SCID phenotype. Markedly decreased IgG, IgM, IgA, Bc: N/low Tc: Variable/absent, low TRE1 (may present with SCID at birth)</p> <p>Hepato-veno-occlusive disease with immunodeficiency (VODS), SPIB. Hepatic veno-occlusive disease, <i>Pneumocystis (jirovecii)</i> pneumonia, CMV, candida, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, cerebellar leukodystrophy. Decreased IgG, IgA, IgM, absent germinal centers and tissue plasma cells. Decreased memory Bc. Decreased memory Tc.</p> <p>STAT3b deficiency, STAT3b AR. Growth-hormone insensitile dwarfism, dysmorphic features, eczema, lymphocytic interstitial pneumonitis, autoimmunity. Hypogammaglobulinemia, High IgE. ADGW Growth failure and eczema only. High IgE.</p> <p>BC118 deficiency, BC118 AD. Congenital abnormalities: neonatal teeth, dysmorphic facies, absent corpus callosum; neurocognitive deficits. Tc: Low, poor proliferation.</p> <p>Recurrent lymphangioectasia lymphedema syndrome*, CCBE1, FAT2. Lymphangioectasia and lymphedema with facial abnormalities and other dysmorphic features. Ig: decreased. Bc: and Tc: Variable.</p>
<p>ZNF341 deficiency, ZNF341. AR. Phenocopy of AD-HIES. Mild facial dysmorphism, early onset eczema, MCC, bacterial skin infections, abscesses, recurrent bacterial respiratory infections (<i>S. aureus</i>), lung abscesses and pneumatoceles, hyperextensible joints, bone fractures and retention of primary teeth</p>			
<p>Cornel Netherton 5d; SPINK5. Congenital ichthyosis, bamboo hair, atopic diathesis; ↑ bacterial infections, failure to thrive. ↑ IgE and IgA. Other Ig: variably decreased. Bc: Switched and non-switched Bc are ↓.</p>			
<p>PGMS deficiency, PGMS. Severe atopy; autoimmunity; skeletal anomalies: short stature, brachydactyly, dysmorphic facial features. Recurrent pneumonia, recurrent skin abscesses bacterial and viral infections; cognitive impairment; delayed CNS myelination in some. Ig: NI or elevated. Elevated IgE; eosinophilia. Reduced B and memory Bc. CD18 and CD47: may be ↓.</p>			
<p>CID with early-onset atresia, eczema and food allergies, autoimmunity ID with atopic dermatitis (CADINS)*, CARD11. AD LDF. Variable atopy, cutaneous viral infections, recurrent respiratory infections, lymphoma. Eosinophilia, ↓ Tc proliferation. NI to low Bc.</p>			
<p>ERBB1 deficiency**, ERBB2IP. Recurrent respiratory infections, susceptibility to <i>S. aureus</i>, eczema, hyperextensible joints, scoliosis, arterial dilatation in some. Moderately increased IgE; increased Treg.</p>			
<p>IL8R deficiency*, IL8R. Recurrent pyogenic infections, cold abscesses, high circulating IL-6 levels.</p>			
<p>IL13T deficiency*, IL13T. Bacterial infections, boils, eczema, pulmonary abscesses, pneumatoceles, bone fractures, scoliosis, retention of primary teeth, oronasal fistula. ↓ B-cell memory.</p>			
<p>Loes-Dietz syndrome, TGFBR1, TGFBR2. Recurrent respiratory infections, eczema, food allergies, hyperextensible joints, scoliosis, retention of primary teeth; aortic aneurysms.</p>			
		<p>Bacterial infections, autoinflammation, amyloidosis. Bc: N/ decreased memory Bc.</p> <p>HOLA1 deficiency, HOLA1. Poor Ab responses to polysaccharides. HOP deficiency*, HOP1 Lymphangioectasia. Ig: decreased.</p>	
		<p>Wai syndrome, EPDS. Agenesis of the corpus callosum, cataracts, cardiomyopathy, skin hypopigmentation, intellectual disability, microcephaly, CMV. Ig: Decreased IgG2. Bc: Defective. Profound depletion of CD4+ cells.</p>	
		<p>Kalish 5d, KMT2D (MLL2) AD, KDM3A: IL. Typical facial abnormalities, cleft or high arched palate, skeletal abnormalities, short stature, intellectual disability, congenital heart defects, recurrent infections (otitis media, pneumonia) in 50% of patients. Autoimmunity may be present. Low IgE and occasionally low IgG.</p>	
		<p>Wiedemann-Raveau 5d, KMT2A (MLL1) AD Respiratory infections, short stature, hypertelorism, hairy elbows, developmental delay, intellectual disability. Hypogammaglobulinemia, decreased memory Bc.</p>	
		<p>Immunodeficiency, developmental delay and hypohomocysteinemia, MBOB1*. Activating de-novo mutations in MBOB2 AD. Recurrent respiratory and skin infections, growth retardation, developmental delay, white matter cerebral lesions, decreased level of homocysteine; increased expression of stress response genes. Hypogammaglobulinemia. Bc: Decreased switched-memory Bc.</p>	
		<p>Ticho-Pepato-Ertok syndrome, TTC7, SKIVX2*. Respiratory infections, IER, wooly hair, early onset intractable diarrhea, liver cirrhosis, pleural abnormalities, impaired IFNγ production, Hypogammaglobulinemia, low antibody responses. Bc: Variably low switched-memory Bc.</p>	

AD: Autosomal Dominant inheritance; AR: Autosomal Recessive inheritance; BC: B-Cell; CD: Cluster of Differentiation; HIES: Hyper IgE syndrome; HIGM: Hyper IgM syndrome; ID: Immunodeficiency; Ig: Immunoglobulin; MCC: Mucocutaneous Chronic Candidiasis; NL: Normal, not low; NK: Natural Killer; SCID: Severe Combined ImmunoDeficiency; TC: T-Cell; XL: X-Linked inheritance

Déficiences en anticorps prédominantes. (a)

III. Predominantly Antibody deficiencies. a: Hypogammaglobulinemia	
IgG, IgA and/or IgM ↓↓	
Exclude second causes: drugs [Hx], myeloma [bone marrow], lymphoma, Ig loss (not hypo-IgM) in urine, gastro-intestinal or skin. → B Lymphocyte (CD19+) enumeration (CMF)	
Bc absent	Bc >1 %
<p>Severe bacterial infection. All Ig isotypes decreased.</p> <p>X-Linked Agammaglobulinemia, BTK. Some patients have detectable Ig. ProBc: NI</p> <p>AR:</p> <p>μ heavy chain Def. IGMM</p> <p>Igα def[*], CD79A, Igβ def[*], CD79B</p> <p>BLNK def[*], BLNK, λ5 def[*], IGLL1, ProBc: NI</p> <p>E47 transcription factor def[*], TCF3 Severe, failure to thrive.</p> <p>p85 def^{**}, PIK3R1, Cytopenia, ProBc: ↓</p> <p>p110s def^{**}, PIK3CD, Autoimmune complications.</p> <p>ZIP7 def[*], SLC39A7, Early onset infections, blistering dermatosis, thrombocytopenia</p> <p>AD</p> <p>E47 transcription factor def[*], TCF3.</p> <p>Hoffman syndrome[*], TOP2B, Facial dysmorphism, limb anomalies</p>	<p style="text-align: center;">Common Variable Immunodeficiency Phenotype</p> <p>CVID with no gene defect specified, Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have polyclonal lymphoproliferation, autoimmune cytopenias and/or granulomatous disease</p> <p>Activated p110s syndrome (APDS) AD. Severe bacterial infections. Lymphadenopathy, lymphoproliferation, lymphoma. Reduced memory Bc and increased transitional Bc. PIK3CD GOF. EBV+ CMV viremia, autoimmunity. PIK3R1 Developmental delay.</p> <p>PTEN Deficiency (LOF)[*], PTEN. AD. Lymphoproliferation, Autoimmunity. Developmental delay.</p> <p>ARHGEF1 deficiency^{**}, ARHGEF. Recurrent infections, bronchiectasis.</p> <p>SH3KBP1 deficiency^{**}, SH3KBP1 (CW85). XL. Severe bacterial infections.</p> <p>SEC61A1 deficiency[*], SEC61A1. AD. Severe recurrent respiratory tract infections</p> <p>RAC2 deficiency^{**}, RAC2. AR. Recurrent sinopulmonary infections, poststreptococcal glomerulonephritis; urticaria. Some have selective IgA def.</p>
<p>CD20 deficiency^{**}, CD20 Recurrent infections. Low IgG, NI or elevated IgM and IgA.</p>	<p>CD19 deficiency[*], CD19. Recurrent infections, may have glomerulonephritis.</p>
<p>TACI deficiency, TNFRSF13B (TACI). AD or AR. Variable clinical expression and penetrance for monoallelic variants.</p>	<p>CD81 deficiency[*], CD81. Recurrent infections, may have glomerulonephritis. Phenocopy of CD19 deficiency.</p>
<p>BAFF receptor deficiency[*], TNFRSF13C (BAFF-R). Variable clinical expression. Low IgG and IgM.</p>	<p>CD21 deficiency[*], Recurrent infections. Low IgG, impaired anti-pneumococcal response.</p>
<p>TWEAK deficiency^{**}, TWEAK (TNFSF12). AD. Pneumonia, bacterial infections, warts, thrombocytopenia. Neutropenia. Low IgM and A, lack of anti-pneumococcal antibody.</p>	<p>TRMT1 deficiency, TRMT1. Congenital sideroblastic anemia, deafness, developmental delay. B cell deficiency and hypogammaglob.</p>
<p>IRF2BP2 deficiency^{**}, IRF2BP2. Recurrent infections, possible autoimmunity and inflammatory disease. Hypogammaglobulinemia, absent IgA.</p>	<p>NFKB1 deficiency, NFKB1. AD. Recurrent sinopulmonary infections, COPD, EBV proliferation, autoimmune cytopenias, alopecia and autoimmune thyroiditis. Ig NI or ↓, Bc ↓ or NI, ↓ memory Bc.</p>
	<p>NFKB2 deficiency, NFKB2. AD. Recurrent sinopulmonary infections, alopecia and endorinopathies (ie, central adrenal insufficiency). Low Bc.</p>
	<p>IKAROS haploinsufficiency, IKZF1. AD. Recurrent sinopulmonary infections; increased risk of ALL, autoimmunity. Decreased pro-Bc, low or normal Bc reducing levels with age.</p>
	<p>ATP6AP1 deficiency, ATP6AP1. XL. Hepatopathy, leukopenia, low copper. Variable Ig findings.</p>
	<p>Mannosyl-oligosaccharide glucosidase deficiency (MOGS)[*], MOGS (GCS1) Low bacterial and viral infections in comparison to the level of hypogammaglobulinemia, severe neurologic disease, also known as congenital disorder of glycosylation type IIb (CDG-IIb).</p>

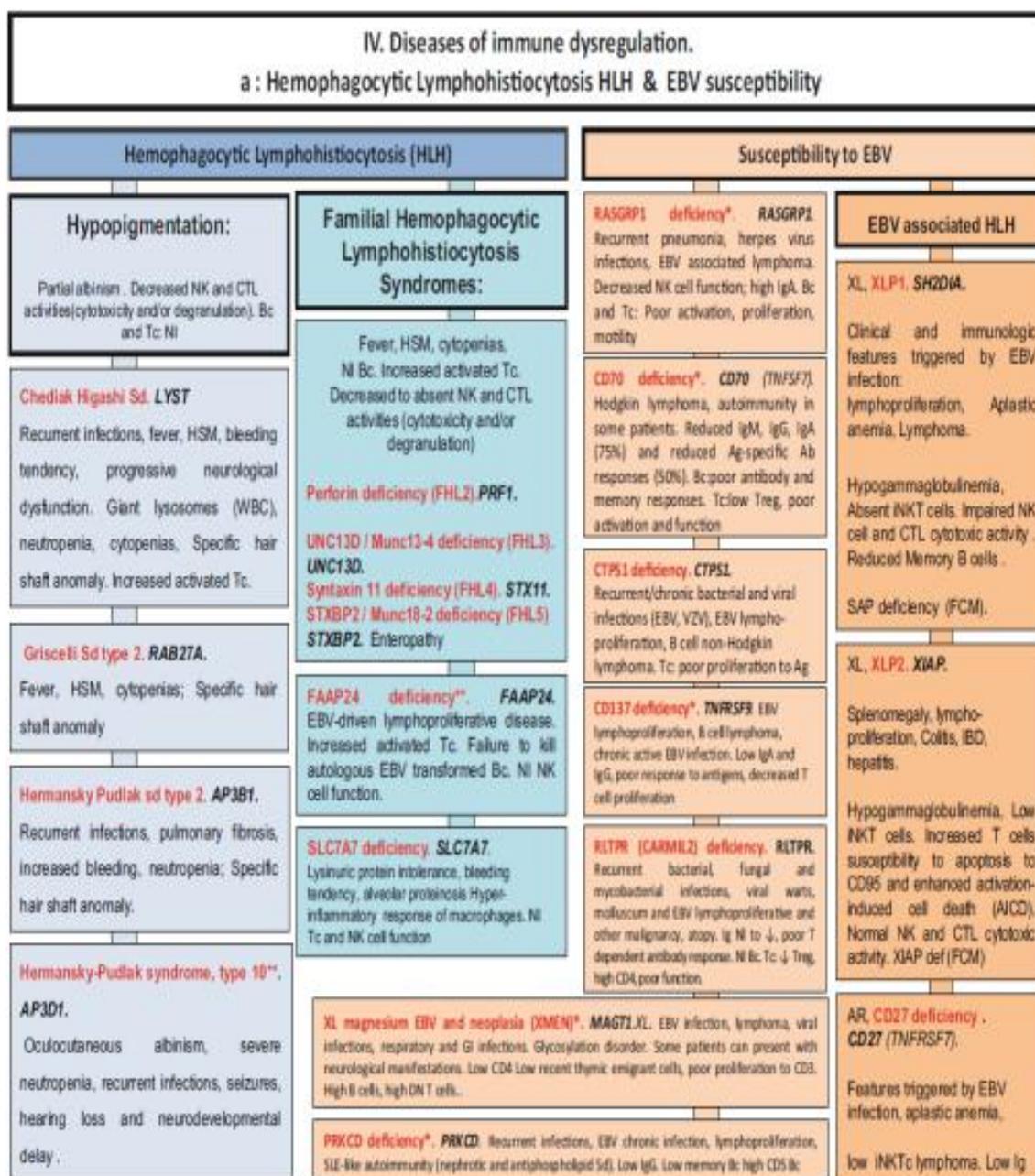
Ab: Antibody; AD: Autosomal Dominant inheritance; AR: Autosomal Recessive inheritance; CD: Cluster of Differentiation; CMF: Flow cytometry; CVID: Common Variable Immunodeficiency Disorders; Hx: medical history; EBV: Epstein-Barr Virus; Ig: Immunoglobulin; subcl: IgG subclass; XL: X-Linked inheritance

Déficiences en anticorps prédominantes. (b)

III. Predominantly Antibody deficiencies.		
b: Other Antibody deficiencies		
Severe Reduction in Serum IgG and IgA with Normal or elevated IgM and Normal Numbers of Bc : Hyper IgM Syndromes	Isotype, Light Chain, or Functional Deficiencies with Generally NI Numbers of Bc	High Bc numbers due to constitutive NF-κB activation
<p>AID deficiency. AICDA. AR or AD. Bacterial infections, enlarged lymph nodes and germinal centers. NI memory Bc, but lacking somatic hypermutation in AR form.</p>	<p>Selective IgA deficiency. <i>Unknown.</i> May be asymptomatic. Bacterial infections, autoimmunity mildly increased. Very low to absent IgA with other isotypes normal, normal subclasses and specific antibodies.</p>	<p>CARD11 GOF. CARD11. AD. BENTA syndrome Splenomegaly, lymphadenopathy, poor vaccine responses.</p>
<p>UNG deficiency. UNG. Enlarged lymph nodes and germinal centers.</p>	<p>Transient hypogammaglobulinemia of infancy. <i>Unknown.</i> Usually not associated with significant infections, normal ability to produce antibodies to vaccine antigens. IgG and IgA decreased.</p>	
<p>INO80 def*. INO80. Severe bacterial infections.</p>	<p>IgG subclass deficiency with IgA deficiency. <i>Unknown.</i> Recurrent bacterial infections. May be asymptomatic. Reduced IgA with decrease in one or more IgG subclass.</p>	
<p>MSH6*. MSH6. Family or personal history of cancer. Variable IgG, defects, increased IgM in some, NI Bc, low switched memory Bc.</p>	<p>Isolated IgG subclass deficiency. <i>Unknown.</i> Usually asymptomatic, a minority may have poor antibody response to specific antigens and recurrent viral/bacterial infections. Reduction in one or more IgG subclass.</p>	
	<p>Specific antibody deficiency with normal Ig levels and normal B cells. <i>Unknown.</i> Reduced ability to produce antibodies to specific antigens. Ig: NI.</p>	
	<p>Ig heavy chain mutations and deletions. Mutation or chromosomal deletion at 14q32. May be asymptomatic. One or more IgG and/or IgA subclasses as well as IgE may be absent.</p>	
	<p>Kappa chain deficiency*. IGKC. Asymptomatic. All immunoglobulins have lambda light chain.</p>	
	<p>Selective IgM deficiency. <i>Unknown.</i> Pneumococcal / bacterial infections. Absent serum IgM.</p>	

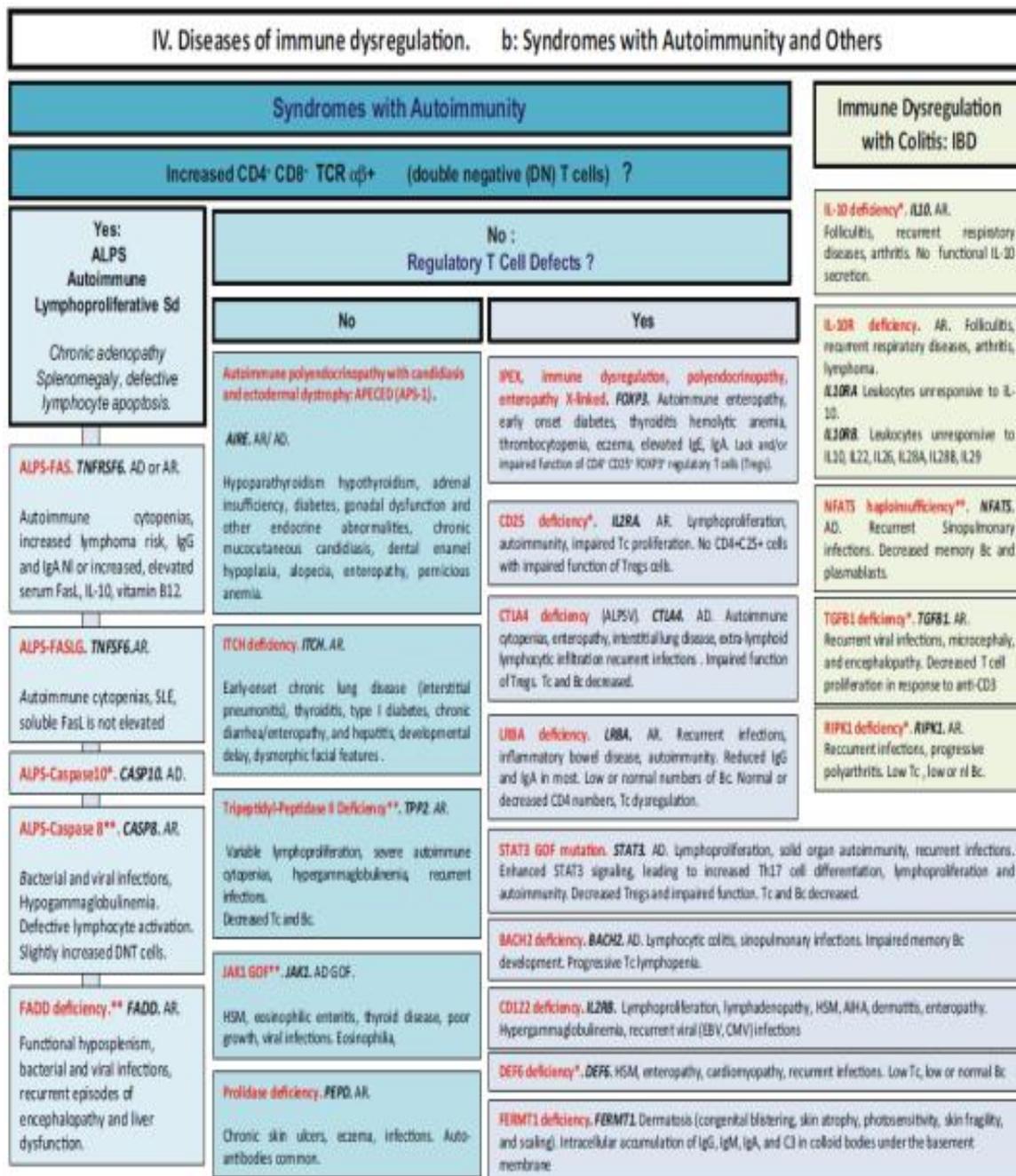
AD: autosomal dominant; AR: Autosomal Recessive inheritance; BC: B-Cell; CD: Cluster of Differentiation; NL: Normal, not low; Ig: Immunoglobulin; TC: T-Cell; XL: X-Linked inheritance

Maladies de la dysrégulation immunitaire.(a)



AD: Autosomal Dominant inheritance; AR: Autosomal Recessive inheritance; CD: Cluster of Differentiation; CTL: Cytotoxic T-Lymphocyte; EBV: Epstein-Barr Virus; CMF: Flow cytometry; HSM: Hepatosplenomegaly; Ig: Immunoglobulin; IL: interleukin; NK: Natural Killer; NKT: Natural Killer T cell; TL: T lymphocyte; XL: X-Linked inheritance

Maladies de la dysrégulation immunitaire.(b)



Immune Dysregulation with Colitis: IBD

IL-10 deficiency*, IL10, AR.
Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis. No functional IL-10 secretion.

IL-20R deficiency, AR. Folliculitis, recurrent respiratory diseases, arthritis, lymphoma.
IL10RA Leukocytes unresponsive to IL-10.
IL10RB Leukocytes unresponsive to IL10, IL22, IL26, IL28A, IL28B, IL29

NFAT5 haploinsufficiency, NFAT5, AD.** Recurrent Sinopulmonary infections. Decreased memory Bc and plasmablasts.

TGFβ1 deficiency*, TGFβ1, AR. Recurrent viral infections, microcephaly, and encephalopathy. Decreased T cell proliferation in response to anti-CD3

RIPK1 deficiency*, RIPK1, AR. Recurrent infections, progressive polyarthritis. Low Tc, low or nil Bc.

AD: Autosomal Dominant inheritance; AR: Autosomal Recessive inheritance; CD: Cluster of Differentiation; CTL: Cytotoxic T-Lymphocyte; HSM: Hepatosplenomegaly; Ig: Immunoglobulin; IL: interleukin; NK: Natural Killer; NKT: Natural Killer T cell; TL: T lymphocyte; XL: X-Linked inheritance

Défauts congénitaux du nombre, de la fonction ou des deux des phagocytes.(a)

V. Congenital defects of phagocyte number, function, or both. a : Neutropenia (without anti-PMN)	
Syndrome associated	No syndrome associated
<p>Shwachman-Diamond Syndrome. DNAJC21. AR. EFL1*. AR. Pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency. SBD5. AR. +chondrodysplasia SRP54 deficiency*. SRP54. AD. Neutropenia and exocrine pancreatic insufficiency .</p>	<p>Elastase deficiency. (SCN1). ELANE. AD. Susceptibility to MDS/leukemia. Severe congenital neutropenia or cyclic neutropenia (perform CBC twice weekly/ 4 weeks).</p>
<p>G6PC3 deficiency (SCN4). G6PC3. AR. Structural heart defects, urogenital abnormalities, inner ear deafness, and venous angiectasias of trunks and limbs. Affected functions: Myeloid differentiation, chemotaxis, O₂ production.</p>	
<p>Glycogen storage disease type 1b. G6PT1. AR. Fasting hypoglycemia, lactic acidosis, hyperlipidemia, hepatomegaly.</p>	<p>HAX1 deficiency (Kostmann Disease) (SCN3). HAX1. AR. Cognitive and neurological defects in patients with defects in both HAX1 isoforms, susceptibility to MDS/leukemia</p>
<p>Cohen syndrome. COH1. AR. Dysmorphism, mental retardation, obesity, deafness.</p>	
<p>3-Methylglutaconic aciduria. CLPB. AR. Neurocognitive developmental aberrations, microcephaly, hypoglycemia, hypotonia, ataxia, seizures, cataracts, IUGR.</p>	
<p>Barth Syndrome (3-Methylglutaconic aciduria type II). TAZ. XL. Cardiomyopathy, myopathy, growth retardation.</p>	<p>GFI 1 deficiency (SCN2)*. GF1L. AD. B/T lymphopenia</p>
<p>Clericuzio syndrome (Poikiloderma with neutropenia). C16ORF57 (USB1). AR. Retinopathy, developmental delay, facial dysmorphism, poikiloderma.</p>	
<p>VPS45 deficiency (SCN5). VPS45. AR. Extramedullary hematopoiesis, bone marrow fibrosis, nephromegaly.</p>	<p>X-linked neutropenia/ myelodysplasia WAS GOF. WAS. XL GOF. Myeloid maturation arrest, monocytopenia, variable lymphoid anomalies .</p>
<p>JAGN1 deficiency. JAGN1. AR. Osteopenia. Myeloid maturation arrest.</p>	
<p>WDR1 deficiency. WDR1. AR. Poor wound healing, severe stomatitis, neutrophil nuclei herniate. Mild neutropenia.</p>	<p>G-CSF receptor deficiency*. CSF3R. AR. Stress granulopoiesis disturbed</p>
<p>SMARCD2 deficiency*. SMARCD2. AR. Developmental aberrations, bones defect, myelodysplasia</p>	
<p>Specific granule deficiency*. CEBPE. AR. Neutrophils with bilobed nuclei. Chronic neutropenia.</p>	
<p>HYOU1 deficiency**. HYOU1. AR. Hypoglycemia, inflammatory complications.</p>	<p>Neutropenia with combined immune deficiency* . MKL1. AR. Mild thrombocytopenia. Lymphopenia.</p>
<p>P14/LAMTOR2 deficiency**. LAMTOR2. AR. Partial albinism, growth failure. Hypogammaglobulinemia, reduced CD8 cytotoxicity.</p>	

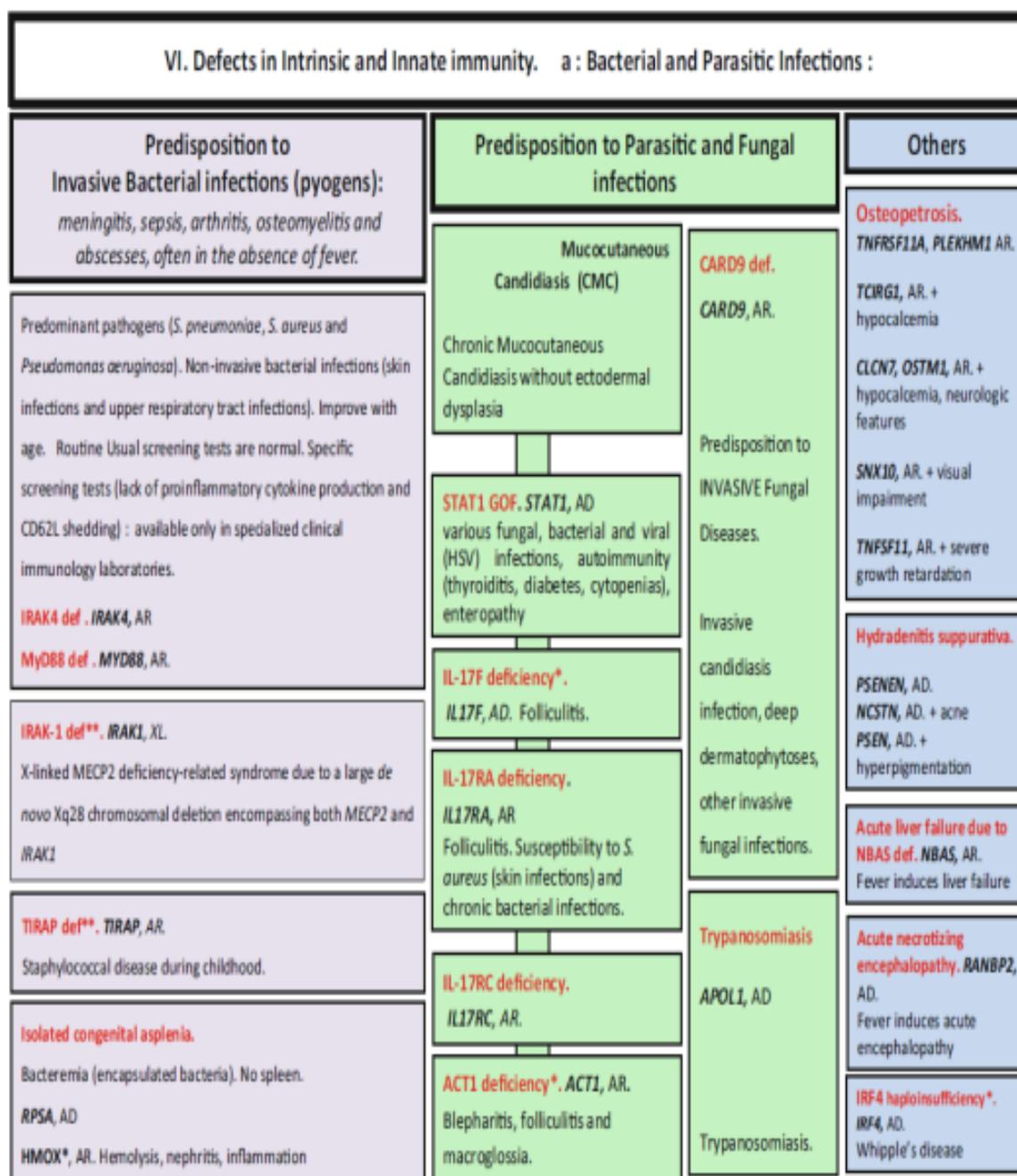
AD: Autosomal Dominant inheritance; AR: Autosomal Recessive inheritance;
CBC: Complete Blood Count; CD: Cluster of Differentiation; PNN: Neutrophils;
WBC: White Blood Cells; XL: X-Linked inheritance

Défauts congénitaux du nombre, de la fonction ou des deux des phagocytes.(b)

V. Congenital defects of phagocyte. b : Functional defects			
Syndrome associated		No Syndrome associated: DHR assay (or NBT test) ?	
		Normal	Abnormal
<p>Cystic fibrosis. CFTR. AR.</p> <p>Pancreatic insufficiency, Respiratory infections, elevated sweat chloride</p>	<p>Leukocyte adhesion deficiency</p> <p>Skin infections evolve to large ulcers. Leukocytosis with neutrophilia (WBC > 25000)</p> <p>LAD I. ITGB2 Delayed cord separation with omphalitis+++; no pus formation; lack of inflammation is observed in infection area. Periodontitis leads to early loss of teeth. Severity of the disease correlates with the degree of deficiency in CD18 (FCM). (WBC 20,000–150,000 with 60–85 % neutrophils)</p>	<p>GATA2 def. GATA2, AD.</p> <p>Susceptibility to Mycobacteria, Papilloma Viruses, Histoplasmosis, Lymphedema. Alveolar proteinosis, myelodysplasia/ AML/ CMML . Multi lineage cytopenias. Low NK.</p>	<p>CGD: Early onset of severe and recurrent infections affecting mainly the lymph nodes, skin), and eventually inner structures (liver, spleen, bones, brain, and +++ hepatic abscess). Autoinflammatory phenotype, IBD</p> <p>Granulomata obstructing respiratory, urinary or gastrointestinal tracts Inflammatory bowel disease (Crohn's like disease) and perianal disease : up to 30 %</p> <p>Pathogens : typically catalase negative bacteria (<i>S. aureus</i> and gram-negative bacilli), <i>Aspergillus</i>, <i>Candida</i>; other: <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Chromobacterium violaceum</i>, <i>Nocardia</i>, and invasive <i>Serratia marcescens</i>. In developing countries, BCG : adverse effects in up to 20 %. Microscopic granulomas.</p>
<p>Papillon-LeLèvre . CTSC.</p> <p>Periodontitis, palmoplantar hyperkeratosis in some patients</p>	<p>LAD II (Congenital disorder of glycosylation, type IIc) . SLC35C1</p> <p>Recurrent infections. Mild LAD type 1 features with hh-blood group, growth retardation, developmental delay , facial dysmorphism (depressed nasal bridge).</p>	<p>Pulmonary alveolar proteinosis.</p> <p>CSF2RA, AR. CSF2RB*, XL.</p> <p>Affected cells: Alveolar macrophages. Affected fonction: GM-CSF signaling</p>	<p>XL CGD: CYBB (gp91^{phox}) NCF1 (p47^{phox}) , AR CYBA (p22^{phox}), AR NCF4 (p40^{phox}), AR NCF2 (p67^{phox}), AR CYBC1** , AR</p>
<p>Localized juvenile periodontitis .</p> <p>FPR1.</p> <p>Periodontitis only</p>	<p>LAD III FERMT3</p> <p>Severe bacterial infections and severe bleeding disorder. Platelet aggregation assay.</p>		<p>Rac 2 def* . RAC2 Poor wound healing. LAD phenotype (leukocytosis).</p>
<p>β-Actin . ACTB</p> <p>Mental retardation, short stature</p>			<p>G6PD def Class I. G6PD. Infections.</p>

AD: Autosomal Dominant inheritance; AML: Acute Myeloid Leukemia; AR: Autosomal Recessive inheritance; BCG: Bacilli Calmette-Guérin; CBC: Complete Blood Count; CD: Cluster of Differentiation; CGD: Chronic Granulomatous Disease; CMML: Chronic Myelo-monocytic Leukemia; DHR: DiHydroRhodamine; LAD: Leukocyte Adhesion Deficiency; NBT: Nitroblue Tetrazolium; PNN: Neutrophils; WBC: White Blood Cells; XL: X-Linked inheritance

Défauts de l'immunité intrinsèque et innée (a)



AD: Autosomal Dominant inheritance; AR: Autosomal Recessive inheritance; HSV: Herpes Simplex Virus; X-Linked inheritance.

Défauts de l'immunité intrinsèque et innée (b)

VI. Defects in Intrinsic and Innate immunity. b : MSMD and Viral infection				
Mendelian Susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)		Predominant susceptibility to viral infection		
Severe phenotypes.	Moderate phenotypes.	Epidermodyplasia verruciformis (HPV)	Predisposition to Severe Viral Infection	Herpes simplex Encephalitis
<p>Complete IFNGR1 Def and IFNGR2 Def :</p> <p><i>IFNGR1, IFNGR2</i>. AR.</p> <p>Serious disseminated BCG and environmental mycobacterial infections (soft tissue, bone marrow, lungs, skin, bones and lymph nodes),</p> <p><i>Salmonella</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i> and viruses</p>	<p>With Susceptibility to <i>Salmonella</i></p> <p>IL-12 and IL-23 receptor b1 chain deficiency, <i>IL12RB1</i>. AR.</p> <p>IL-12p40 (IL-12 and IL-23) def. <i>IL12B</i>. AR.</p> <p>IL-12Rb2 deficiency**, <i>IL12RB2</i>. AR</p> <p>IL-23R deficiency**, <i>IL23R</i>. AR.</p> <p>STAT1 LOF <i>STAT1</i>(AD)</p> <p>Partial IFNγR1, <i>IFNGR1</i>. AR.</p> <p>Partial IFNγR2, <i>IFNGR2</i>. AR.</p> <p>AD <i>IFNGR1 IFNGR1</i>. AD. Mycobacterial osteomyelitis</p> <p>SPPL2a deficiency*, <i>SPPL2A</i>. AR.</p> <p>Tyk2 deficiency, <i>TYK2</i>. AR.</p> <p>Susceptibility to viruses, +/- elevated IgE, multiple cytokine signaling defect. <i>PI104A TYK2</i> homozygosity MSMD or tuberculosis.</p> <p>Macrophage gp91 phox deficiency <i>CYBB</i>, XL <i>IRF8</i> deficiency, <i>IRF8</i> AD</p> <p><i>ISG15</i> Def, <i>ISG15</i>. AR. Brain calcification. IFNγ production defect.</p> <p><i>IRF8</i> deficiency, <i>IRF8</i> AR Multiple other infectious agents. Myeloproliferation</p> <p><i>RORγt</i> deficiency*, <i>RORC</i> AR. Susceptibility to <i>Candida</i>. IFNγ production defect, complete absence of IL-17A/F-producing Tc</p> <p><i>JAK1</i> (LOF)*, <i>JAK1</i> AR. Susceptibility to viruses, urothelial carcinoma. ↓ IFNγ production.</p>	<p>HPV (group B1) infections and cancer of the skin</p> <p>EVER1 def. <i>TMC6</i>. AR.</p> <p>EVER2 def. <i>TMC8</i>. AR.</p> <p><i>CIB1</i> def. <i>CIB1</i>. AR.</p> <p>WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) sd</p> <p><i>CXCR4</i> AD GOF.</p> <p>Warts (HPV) infection, neutropenia, low B cell number, hypogammaglobulinemia.</p>	<p>STAT1 Def (AR LOF). <i>STAT1</i>. (+ Mycobacteria)</p> <p>STAT2 deficiency*. <i>STAT2</i>. AR. Disseminated vaccine-strain measles</p> <p><i>IRF7</i> deficiency**, <i>IRF7</i>. AR.</p> <p><i>IRF9</i> deficiency*, <i>IRF9</i>. AR. Severe influenza disease.</p> <p><i>IFNAR1</i> deficiency*, <i>IFNAR1</i> AR. Severe disease caused by Yellow Fever vaccine and Measles vaccine</p> <p><i>IFNAR2</i> deficiency**.</p> <p><i>IFNAR2</i> AR. Disseminated vaccine-strain measles, HHV6. No response to IFN-α.</p> <p><i>CD16</i> deficiency*. <i>FCGR3A</i>. AR. Severe herpes viral infections, particularly VZV, EBV, and HPV.</p> <p><i>MDAS</i> deficiency (LOF)*.</p> <p><i>IFIH1</i>. AR. Rhinovirus and other RNA viruses</p> <p><i>RNA polymerase III def*</i>.</p> <p><i>POLR3A. POLR3C. POLR3F</i>. AD. Severe VZV infection.</p> <p><i>IL-18BP def**</i>. <i>IL18BP</i>. AR. Fulminant viral hepatitis</p>	<p>Dominant clinical phenotype is Herpes simplex encephalitis (HSE) during primary infection with herpes simplex virus type 1 (HSV1), usually between 3 months and 6 years of age. Incomplete clinical penetrance for all etiologies listed here.</p> <p>Routine screening tests are normal.</p> <p>Specific tests examining the TLR3 pathway: marked decrease in the ability of patient's fibroblasts to produce IFN-α and β in response to HSV1 infection.</p> <p><i>UNC93B1</i> (AR), <i>TRAF3**</i> (AD), <i>TICAM1 (TRIF)*</i> (AR,AD), <i>TBK1*</i> (AD), <i>IRF3*</i> (AD)</p> <p><i>TLR3</i> (AD,AR), + severe pulmonary influenza, VZV</p> <p><i>DBRI*</i> (AR) + other viral infections of the brainstem</p>

AD: Autosomal Dominant inheritance; AR: Autosomal Recessive inheritance; EBV: Epstein-Barr Virus; HSV: Herpes Simplex Virus; IFN: Interferon; MSMD: Mendelian Susceptibility to Mycobacteria Disease; VZC: Varicella-zoster virus; X-Linked inheritance.

Troubles auto-inflammatoires. (a)

VIIa. Auto-inflammatory disorders		
Recurrent inflammation	Systemic inflammation with urticaria rash	Others
<p>Recurrent fever</p> <p>Familial Mediterranean Fever (FMF) * <i>MEFV</i>. AR or AD (Usually M694del variant) DA: 1-4 days FA : Variable. Polyserositis, Abdominal pain, Arthritis, Amyloidosis. Erysipelas-like erythema. Predisposes to vasculitis and inflammatory bowel disease. Colchicine-responsive +++.</p> <p>Mevalonate kinase def* (Hyper IgD sd). <i>MVK</i>. AR DA: 3-7 days FA: 1-2 monthly. Cervical adenopathy. Oral aphthosis. Diarrhea. Mevalonate aciduria during attacks. Leukocytosis with high IgD levels.</p> <p>TNF receptor-associated periodic syndrome; TRAPS. <i>TNFRSF1A</i>. AD. DA: 1-4 weeks FA : Variable Prolonged fever. Serositis, rash, Periorbital edema and conjunctivitis. Amyloidosis. Joint inflammation.</p>	<p>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (CAPS) *. <i>NLRP3, NLRP12</i>. AD GOF DA: 24-48H Non-pruritic urticaria, arthritis, chills, fever and leukocytosis after cold exposure.</p> <p>Muckle Wells syndrome (CAPS) * <i>NLRP3</i>. AD GOF. Ethnic group : North European Continuous fever. Often worse in the evenings. Urticaria, Deafness (SNHL), Conjunctivitis, Amyloidosis.</p> <p>Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) or chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA) *. <i>NLRP3</i>. AD GOF. Neonatal onset rash, with continuous fever and inflammation. Aseptic and chronic meningitis, chronic arthropathy. Mental retardation, Sensorineural deafness. and Visual loss in some patients.</p> <p>A20 haploinsufficiency <i>TNFAIP3</i>. AD LOF. Arthralgia, mucosal ulcers, ocular inflammation.</p> <p>PLAID (PLCg2 associated antibody deficiency and immune dysregulation), or APLAID*. <i>PLC2G</i>. AD GOF. Cold Urticaria. Impaired humoral immunity. Hypogammaglobulinemia, autoinflammation.</p> <p>NLRP1 deficiency*. <i>NLRP1</i>. AR. Dyskeratosis, autoimmunity and arthritis.</p>	<p>CANDLE sd (chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy). <i>PSMB8</i>, AR and AD. Contractures, panniculitis, ICC, fevers. <i>PSMG2</i>, AR. Panniculitis, lipodystrophy, AIHA. (Variants in <i>PSMB4, PSMB8, PSMA3</i>, and <i>POMP</i> have been proposed to cause a similar CANDLE phenotype in compound heterozygous monogenic, digenic, and AD monogenic models).</p> <p>COPA defect. <i>COPA</i>. AD Autoimmune inflammatory arthritis and interstitial lung disease with Th17 dysregulation and autoantibody production</p> <p>NLR4-MAS (macrophage activating syndrome)*. <i>NLR4</i>. AD GOF. Severe enterocolitis and macrophage activation syndrome (HLH). Triggered by cold exposure.</p> <p>NLRP1 GOF. <i>NLRP1</i>. AD GOF. Palmoplantar carcinoma, corneal scarring; recurrent respiratory papillomatosis. Increased IL1β.</p> <p>ALPI deficiency*. <i>ALP1</i>. AR. TRIM22 def*. <i>TRIM22</i>. AR Inflammatory bowel disease.</p> <p>T-cell lymphoma subcutaneous panniculitis-like (TIM deficiency). <i>HAVCR2</i>. AR. Panniculitis, HLH, polyclonal cutaneous T cell infiltrates or T-cell lymphoma</p>

AD: Autosomal Dominant inheritance; AR: Autosomal Recessive inheritance; HLH: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Ig: Immunoglobulin; IL: interleukin; XL: X-Linked inheritance

Troubles auto-inflammatoires. (b)

VIIb. Auto-inflammatory disorders		
Sterile inflammation (skin / bone / joints)		Type 1 Interferonopathies
Predominant on the bone / joints	Predominant on the skin	
<p>Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome, hyperzinemia and hypercalprotectinemia. PSTPIP1 (C2BP1). AD</p> <p>DA: 5 days FA: Fixed interval : 4-6 weeks</p> <p>Destructive arthritis, Pyoderma gangrenosum, inflammatory skin rash, Myositis. Acute-phase response during attacks</p>	<p>Blau syndrome. NOD2 (CARD15). AD. Continuous inflammation.</p> <p>Uveitis, Granulomatous synovitis, Camptodactyly, Rash, Cranial neuropathies, 30% develop Crohn colitis. Sustained modest acute-phase response.</p>	<p>Progressive encephalopathy, ICC, Cerebral atrophy, HSMG, leukodystrophy , Thrombocytopenia, Elevated hepatic transaminases . Chronic cerebrospinal fluid (CSF) lymphocytosis</p> <p>Aicardi-Goutieres Syndromes : TREX1 AR-AD (+SLE, FCL), RNASEH2A, RNASEH2B (+SP), RNASEH2C, SAMHD1 (+ FCL), ADARI (+BSN, SP), IFIH1 GOF AD (+ SLE, SP, SMS), DNASE2</p>
<p>Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia (Majeed syndrome). LPIN2. AR</p> <p>DA : Few days FA : 1-3 / month</p> <p>Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, severe pain, tender soft tissue swelling, Transfusion-dependent anemia, cutaneous inflammatory disorders</p>	<p>CAMPS CARD14. AD. Psoriasis.</p> <p>DITRA. (Deficiency of IL-36 receptor antagonist). IL-36RN. AR .</p> <p>Life-threatening, multisystemic inflammatory disease characterized by episodic widespread, pustular psoriasis, malaise, and leukocytosis.</p>	<p>Spondyloenchondro-dysplasia with immune dysregulation (SPENCDI). ACPS. Short stature, SP, ICC, SLE-like auto-immunity (Sjögren's syndrome, hypothyroidism, inflammatory myositis, Raynaud's disease and vitiligo), hemolytic anemia, thrombocytopenia, skeletal dysplasia, possibly recurrent bacterial and viral infections.</p>
<p>DIRA (Deficiency of the Interleukin 1 Receptor Antagonist) IL1RN. AR Continuous inflammation. Neonatal onset of sterile multifocal osteomyelitis, periostitis and pustulosis.</p>	<p>ADAMI17 deficiency*. ADAMI17. AR. Early onset diarrhea and skin lesions. Severe bacteremia. Defective TNFα production.</p>	<p>STING-associated vasculopathy, infantile-onset. TMEM173. Early-onset inflammatory disease, Skin vasculopathy, inflammatory lung disease, systemic autoinflammation and ICC, FCL.</p>
<p>Cherubism. SH3BP2. AR. Bone degeneration in jaws</p>	<p>SLC29A3 mutation. SLC29A3. AR. Hyperpigmentation hypertrichosis, histiocytosis-lymphadenopathy plus syndrome</p> <p>Otuipenia/ORAS*. OTULIN. AR. Neonatal onset of recurrent fever, Arthralgia, lipodystrophy. Dermatitis, diarrhea, Neutrophilia</p> <p>AP153 deficiency*. AP153. AR. Pustular psoriasis</p>	<p>ADA2 deficiency. CECR1. Polyarteritis nodosa, childhood-onset, early-onset recurrent ischemic stroke and fever, Livedo racemosa, some patients develop hypogammaglobulinemia</p> <p>XI reticulate pigmentary disorder. POIA1. Hyperpigmentation, reticulate pattern. Inflammatory lung and Gastroenteritis or colitis. Corneal scarring, characteristic facies</p> <p>USP18 def*. USP18. TORCH like syndrome.</p> <p>Pediatric systemic lupus erythematosus. DNASE1L3. Very early onset SLE, reduced complement levels, autoantibodies (dsDNA, ANCA), lupus nephritis, hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome.</p> <p>OAS1 def*. OAS1. AD GOF. Pulmonary alveolar proteinosis, skin rash.</p>

Déficiences en complément.

VIII. Complement deficiencies				
Susceptibility to infections				
High		Low		
Disseminated Neisserial infections		Recurrent pyogenic infections		SLE-like syndrome. Infections with encapsulated organisms
Absent CH50 and AH50 hemolytic activity. Defective bactericidal activity.	Normal CH50. Absent AH50 hemolytic activity	<p>C3 LOF. C3. AR. Absent CH50 and AH50 hemolytic activity, defective opsonization and humoral response</p> <p>MASP2 def. MASP2. AR. Inflammatory lung disease, autoimmunity</p> <p>Ficolin 3 def. FCN3. AR. Infections mainly in the lungs; abscesses, necrotizing enterocolitis in infancy; selective antibody defect to Pneumococcal polysaccharides. Absence of complement activation by the Ficolin 3 pathway</p> <p>Factor B. CFB LOF. AR. Infections with encapsulated organisms. Deficient activation of the alternative pathway</p>		Absent CH50 hemolytic activity
C5 def. C5		C1q def. C1QA, C1QB, C1QC		C3 GOF. C3. AD. Glomerulonephritis. Increased activation of complement
C6 def. C6	Properdin def.	C1r def. C1R. Ehlers Danlos phenotype		Factor B GOF. CFB. AD. Increased spontaneous AH50
C7 def. C7 + Vasculitis	PFC. XL	C1s def. C1S. Multiple autoimmune diseases; Ehlers Danlos phenotype		Factor H def. CFH. AR or AD. Infections, disseminated neisserial infections, preeclampsia. Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3
C8 def. C8A, C8B, C8G	Factor D def.	C2 def. C2. Vasculitis, Polymyositis, atherosclerosis		Factor H-related protein deficiencies. CHR1-5. AR or AD. Later onset, disseminated neisserial infections. Normal CH50, AH50, autoantibodies to Factor H.
C9 def. C9. Mild susceptibility.	CFD. AR.	Complete C4 def. C4A+C4B. AR. Partial deficiency is common (either C4A or C4B) and appears to have a modest effect on host defense		Factor I deficiency. AR. Infections, disseminated neisserial infections, preeclampsia. Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3
				Membrane Attack Complex inhibitor deficiency. CD59. Hemolytic anemia. Polyneuropathy.
				CD55 deficiency (CHAPLE disease). CD55. AR. Protein losing enteropathy, thrombosis
				Thrombomodulin def. THBD. AD. Normal CH50, AH50
				Membrane Cofactor Protein deficiency. CD46. AD. Glomerulonephritis, Infections, preeclampsia. Inhibitor of complement alternate pathway, decreased C3b binding
				Others
				C1 inhibitor. SERPING1. AD, Hereditary angioedema. Spontaneous activation of the complement pathway with consumption of C4/C2
				Periodontal Ehlers Danlos. C1R, C1S. AD GOF. Hyperpigmentation skin fragility. Normal CH50.

Troubles de l'insuffisance de la moelle osseuse.

IX. Bone marrow failure			
<p>Fanconi anemia CNS, skeletal, skin, cardiac, GI, urogenital anomalies.</p> <p>Increased chromosomal breakage, pancytopenia.</p>	<p>Dyskeratosis congenita (DKC) Myelodysplasia, short telomeres.</p> <p>Exclude other causes: Fanconi anemia, Blackfan-Diamond</p>	<p>Bone marrow failure sd (BMFS)</p> <p>Myelodysplasia</p>	<p>Others</p>
<p>Fanconi anemia Type A-W:</p> <p>AR</p> <p><i>FANCA, FANCC, BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, XRCC9, FANCI, BRIP1, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51C, SLX4, ERCC4, RAD51, BRCA1, UBE2T, XRCC2, MAD2L2, RFWD3, XL</i></p> <p><i>FANCB</i></p>	<p>Dyskeratosis congenita :</p> <p>IUGR, microcephaly, pulmonary and hepatic fibrosis, nail dystrophy, sparse scalp hair and eyelashes; reticulate skin pigmentation; palmar hyperkeratosis; premalignant oral leukoplakia; pancytopenia; +/- recurrent infections.</p> <p><i>DKC1</i>: XL, Bc and Tc: Progressive decrease.</p> <p><i>NOLA2 (NHP2), NOLA3 (NOP10)</i>: AR, Tc: Decreased. <i>RTEL1</i> : AD, Tc: Decreased. <i>TERC, TINF2, ACD</i> : AD, Tc: variable. <i>TERT, TPP1</i>: AD/AR, Tc: variable. <i>DCLRE1B/SNM1/APOLLO, WRAP53*</i>, <i>DCAB1</i>: AR, Tc: variable.</p> <p><i>Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome (HHS)</i> Severe phenotype with developmental delay and cerebellar hypoplasia.</p> <p>AR, <i>RTEL1, PARN, ACD</i></p>	<p><i>SRP72- deficiency**</i>.</p> <p><i>SRP72</i>, AD</p> <p>Bone marrow failure and congenital nerve deafness</p>	<p><i>MIRAGE sd</i>, AD. <i>SAMD9 (GOF)</i> : IUGR with gonadal abnormalities, adrenal failure, MDS with chromosome 7 aberrations, predisposition to infections, enteropathy, absent spleen</p>
		<p>BMFSS*</p> <p><i>TP53</i>, AD</p> <p>Erythroid hypoplasia, B-cell deficiency</p>	<p>Ataxia pancytopenia sd. AD. <i>SAMD9L (GOF)</i> :Cytopenia, predisposition to MDS with chromosome 7 aberrations and progressive cerebellar dysfunction</p>
			<p>COATS plus Sd: Intracranial calcification, abnormal telomeres, IUGR, gastrointestinal hemorrhage due to vascular ectasia, hypocellular bone marrow. pancytopenia</p> <p><i>STN1</i>: premature aging, <i>CTC1</i> : sparse graying hair, dystrophic nails, osteopenia, retinal telangiectasia,</p>

Phénotypes imitant les déficits immunitaires primitifs.

X. Phenocopies of PID	
Associated with Somatic Mutations	Associated with Auto-Antibodies
<p><i>Splenomegaly, lymphadenopathy, autoimmune cytopenias. Defective lymphocyte apoptosis.</i></p> <p>ALPS-SFAS (somatic mutations in <i>TNFRSF6</i>)/ <i>ALPS-FAS</i> (ALPS type 1m)</p> <p>RALD. RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease. (ALPS Like); <i>N-RAS GOF, K-RAS GOF</i> Sporadic; granulocytosis, monocytosis/ALPS-like</p>	<p>Chronic mucocutaneous candidiasis (isolated or with APECED syndrome) AutoAb to IL-17 and/or IL-22. Endocrinopathy, chronic mucocutaneous candidiasis /CMC. Germline mutation in <i>AIRE</i></p>
<p>Cryopyrinopathy, (Muckle-Wells /CINCA/NOMID-like syndrome). <i>NLRP3</i>. Urticaria-like rash, arthropathy, neurological symptoms</p>	<p>Adult-onset immunodeficiency with susceptibility to mycobacteria. Auto-Ab to IFNγ. Mycobacterial, fungal, salmonella, VZV infections /MSMD or CID.</p>
<p>Hypereosinophilic syndrome due to somatic mutations in <i>STAT5b</i>. <i>STAT5b</i>. GOF. Atopic dermatitis, urticarial rash, diarrhea. Eosinophilia.</p>	<p>Recurrent skin infection. AutoAb to IL-6. Staphylococcal infections / <i>STAT3</i> deficiency</p>
	<p>Pulmonary alveolar proteinosis . AutoAb to GM-CSF. Pulmonary alveolar proteinosis, cryptococcal meningitis, disseminated nocardiosis/CSF2RA deficiency</p>
	<p>Acquired angioedema . AutoAb to C1 inhibitor. Angioedema /C1 inhibitor deficiency</p>
	<p>Atypical Hemolytic Uremic Syndrome . AutoAb to Factor H. Spontaneous activation of the alternative complement pathway</p>
	<p>Thymoma with hypogammaglobulinemia (Good syndrome). AutoAb to various cytokines. Invasive bacterial, viral or opportunistic infections, autoimmunity, PRCA, lichen planus, cytopenia, colitis, chronic diarrhea. No B cells.</p>

RESUME

RESUME

Introduction :

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) constituent un ensemble hétérogène d'affections caractérisées par une insuffisance primitive des moyens de défense notamment contre les micro-organismes. Au Maroc, peu de données sont disponibles dans la littérature concernant les DIP, que ce soit sur le plan épidémiologique, clinique ou génétique.

Nos principaux objectifs sont d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients de la région de Fès.

Matériels et Méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective de tous les cas DIP colligés dans le service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès durant une période de 8 ans (2014-2023).

Résultats :

Nous avons colligé 47 cas de DIP de prédominance masculine (34 garçons et 13 filles). Une consanguinité parentale a été retrouvée dans 57 % des cas et la notion de cas similaires dans la famille dans 11 % des cas. L'âge au moment du diagnostic était en moyenne de 3.61 ans. Les circonstances de révélation étaient dominées par : des broncho-pneumopathies récidivantes, une diarrhée chronique, des infections ORL récidivantes, des infections cutanées récidivantes. Les principaux DIP retrouvées sont l'agammaglobulinémie 14 cas , syndrome d'hyer IgE (7 cas), ataxie télangiectasie (12 cas), APECED syndrome (1 cas), syndrome de Good (1 cas), SCID T-NK-B+ (1 cas)

,LRBA déficience (1 cas) ,déficit HLA classe II (2 cas) , syndrome ALPS (1 cas), SPENCDI (1 cas) ,Neutropénie congénitale sévère (2 cas), syndrome Griscilli (1 cas) ; CIV chez 1 cas , CD 4 et CD 8 bas (1 cas) , CD 19 NK bas (1 cas), sur le plan thérapeutique, une antibiothérapie prophylactique à base de triméthoprime-sulfaméthoxazole a été instaurée chez 32 patients et des perfusions mensuelles des immunoglobulines intraveineuses chez 34 patients, malheureusement six décès ont été rapportés dans notre série .

Conclusion :

Les déficits immunitaires primitifs sont largement sous diagnostiqués au Maroc et sont relativement fréquent très probablement en raison de la forte consanguinité dans notre population. Le recrutement des cas de DIP repose sur la sensibilisation des pédiatres sur la nécessité de penser au diagnostic devant des infections récidivantes et inhabituelles.

ABSTRACT

Introduction:

Primary immunodeficiencies (PIDs) constitute a heterogeneous group of disorders characterized by a primary insufficiency of defense mechanisms, particularly against microorganisms. In Morocco, little data is available in the literature concerning PIDs, whether epidemiological, clinical, or genetic.

Our main objectives are to study the epidemiological, clinical, therapeutic, and evolutionary characteristics of patients in the region of Fes.

Materials and Methods:

We conducted a retrospective study of all PID cases collected in the pediatric department of CHU Hassan II in Fes over a period of 8 years (2014–2023).

Results:

We collected 47 cases of PIDs with a male predominance (34 boys and 13 girls). Parental consanguinity was found in 57% of cases, and the presence of similar cases in the family in 11% of cases. The mean age at diagnosis was 3.61 years. The circumstances of revelation were dominated by: recurrent bronchopneumopathies, chronic diarrhea, recurrent ENT infections, recurrent skin infections. The main PIDs found were agammaglobulinemia (14 cases), hyper-IgE syndrome (7 cases), ataxia telangiectasia (12 cases), APECED syndrome (1 case), Good's syndrome (1 case), T-NK-B+ SCID (1 case), LRBA deficiency (1 case), HLA class II deficiency (2 cases), ALPS syndrome (1 case), SPENCDI (1 case), severe congenital neutropenia (2 cases), Griscelli syndrome (1 case); CVID in 1 case, low CD4 and CD8 (1 case), low CD19 NK (1 case). Therapeutically, prophylactic antibiotic therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole

was instituted in 32 patients, and monthly infusions of intravenous immunoglobulins in 34 patients. Unfortunately, six deaths were reported in our series.

Conclusion:

Primary immunodeficiencies are widely underdiagnosed in Morocco and are relatively common, very likely due to the high consanguinity in our population. The recruitment of PID cases relies on the sensitization of pediatricians to the need to consider the diagnosis in the face of recurrent and unusual infections.

ملخص

مقدمة

يشكل نقص المناعة الأولي مجموعة غير متجانسة من الحالات التي تتميز بنقص أساسي في وسائل الدفاع وخاصة ضد الكائنات الحية الدقيقة. في المغرب ، تتوفر القليل من البيانات في الأدبيات المتعلقة بنقص المناعة الأولي ، سواء كانت وبائية أو سريرية أو وراثية. أهدافنا الرئيسية هي دراسة الخصائص الوبائية والسرييرية والعلاجية والتطورية للمرضى في منطقة فاس.

المواد والأساليب :

أجرينا دراسة بأثر رجعي لجميع حالات نقص المناعة الأولية التي تم جمعها في قسم طب الأطفال في مستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس على مدى 8 سنوات (2014-2023).

نتائج

جمعنا 47 حالة من حالات نقص المناعة الأولية التي يهيمن عليها الذكور (34 فتى و 13 فتاة) تم العثور على قرابة الوالدين في 57 ٪ من الحالات ومفهوم الحالات المماثلة في الأسرة في 11 ٪ من الحالات. كان العمر عند التشخيص في المتوسط 3.61 سنة. ظلت الظروف المحيطة بالكشف تسودها: التهاب الشعب الهوائية المتكرر، والإسهال المزمن، والعدوى الأنفية والجيوب الأنفية المتكررة، والعدوى الجلدية المتكررة. أبرز حالات النقص المناعي الأولي المكتشفة هي فقد غاماغلوبولين الدم عند 14 حالة ، فرط الغلوبولين المناعي و (7 حالات) ، ترنج توسع الشعيرات (12 حالة) ، متلازمة APECED (حالة واحدة) ، متلازمة متلازمة غود (حالة واحدة) ، ضعف المناعة المشترك الشديد (B-T+) (حالة واحدة) ، نقص LRBA (حالة واحدة) ، عوز المُركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي (حالتان) ، متلازمة ALPS (داء المبيضات وخلل التنسج متعدد العدد بالمناعة الذاتية) (حالة واحدة) ، SPENCDI (حالة واحدة) ، قلة العدلات الخلقية الشديدة (حالتان) ، متلازمة Griscilli (حالة واحدة) ؛ النقص المناعي المشترك المتغير حالة واحدة ، نقص CD 4 و CD 8 (حالة واحدة) ، نقص CD 19 NK (حالة واحدة) ، من الناحية العلاجية، تم تطبيق علاج وقائي بالمضادات

الحيوية على أساس تريميثوبريم - سلفاميثوكسازول لدى 32 مريضاً، وتم إعطاء حقن شهرية للأجسام المناعية الوريدية لدى 34 مريضاً، للأسف تم الإبلاغ عن ست وفيات في سلسلتنا الزمنية

الخاتمة

النقص المناعي الأولي يتم تشخيصه بشكل غير كاف في المغرب. وهو شائع نسبياً، على الأرجح بسبب زواج الاقارب بشكل كبير في مجتمعنا. يعتمد اكتشاف حالات النقص المناعي الأولي على توعية أطباء الأطفال بضرورة التفكير في التشخيص عند حدوث العدوى بشكل متكرر وغير عادي.

CONCUSION

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) présentent des étiologies et des symptômes variables, mais leur fréquence est sous-estimée et ils sont mal étiquetés comme étant rares au Maroc. La mortalité reste élevée en raison d'une prise en charge insuffisante, qui est compliquée par des biais de recrutement et un manque d'infrastructures pour diagnostiquer certaines formes plus modérées de la maladie. Des efforts de sensibilisation doivent être faits auprès des médecins généralistes et dans les régions défavorisées, où l'accès aux soins est un obstacle majeur. Les DIP représentent un défi pour les autorités et sont probablement responsables d'une part significative de la mortalité infantile due à des infections. Il est donc nécessaire de mettre en place des structures adaptées pour le diagnostic et la prise en charge de ces maladies, ainsi que de sensibiliser le public et les professionnels de la santé à cette problématique.

Malgré les efforts déployés pour améliorer la prise en charge des DIP, elle reste insuffisante au Maroc. Il est crucial de faciliter l'accès aux traitements étiologiques, tels que la greffe de moelle osseuse et l'administration d'immunoglobulines. Nous recommandons également d'améliorer les connaissances des praticiens, des autorités et de la population générale sur l'impact de ces maladies qui sont très sous-estimées et faussement considérées comme rares. En outre, il est important d'instituer systématiquement une consultation pour un conseil génétique, de créer un registre national et de développer la greffe de moelle osseuse chez l'enfant au Maroc.

REFERENCES

1. **Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al.** Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):24–64.
2. **European Society for Immunodeficiencies. ESID.** (n.d.). Retrieved March 21, 2022, from <https://esid.org/About-ESID>
3. **LASID Latin American Society for Immunodeficiencies.** (n.d.). Retrieved March 23, 2022, <https://lasid.org/about>
4. **Esser, M.** (n.d.). ASID: Young groups 2009. ASID home. Retrieved August 15, 2021, from <https://www.asid-africa.org/en/asid-society/about-us.html>
5. **Founding Committee. arapid.** (n.d.). Retrieved March 22, 2022, from <http://www.arapid.org/en/arapid/founding-committee>
6. **LES DEFICITS IMMUNITAIRES Primitifs : VERS UN REGISTRE DES MALADIES RARES (2010–2022).** APROPOS DE 204 CAS / Abderrahmane BOUHTICH
7. **Boyle JM, Buckley RH.** Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007 Sep;27(5):497–502. doi: 10.1007/s10875-007-9103-1. Epub 2007 Jun 19. PMID: 17577648.
8. **Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG.** Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1):16–22. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60802-1. PMID: 19121249; PMCID: PMC2630110.
9. **Kobrynski L, Powell RW, Bowen S.** Prevalence and morbidity of primary immunodeficiency diseases, United States 2001–2007. *J Clin Immunol.* 2014 Nov;34(8):954–61. doi: 10.1007/s10875-014-0102-8. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25257253; PMCID: PMC4820073.
10. **Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L.** Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013 Jan;33(1):1–7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7. Epub 2012 Jul 31.

- 11 .Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, Sohani M, Shirmast P, Chavoshzadeh Z, Mahdavian SA, Kalantari A, Tavakol M, Jabbari Azad F, Ahanchian H, Momen T, Sherkat R, Sadeghi-Shabestari M, Aleyasin S, Esmailzadeh H, Al-Herz W, Bousfiha AA. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020 Jul;16(7):717–732. doi: 10.1080/1744666X.2020.1801422. PMID: 32720819.
- 12 .Barbouche, M.–R., N. Galal, I. Ben–Mustapha, L. Jeddane, F. Mellouli, F. Ailal, M. Bejaoui, J. Boutros, A. Marsafy & A.A. Bousfiha. Primary immunodeficiencies in highly consanguineous North African populations. In “The Year in Human and Medical Genetics: Inborn Errors of Immunity I.” Jean–Laurent Casanova, Mary Ellen Conley & Luigi Notarangelo, Eds. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011. 1238: 42–52.
- 13 .BENALLEGUE A., KEDJI F. Consanguinity and public health. Algerian study. *Arch. Fr. Pediatr.*; 1984, 41(6): 435–440
- 14 .Hidetoshi Takada ET AL. Primary immunodeficiency in Japan; epidemiology, diagnosis, and pathogenesis. *Pediatrics International* (2013) 55, 671–674.
- 15 . LEE WI, JAING TH, HSIEH MY. Distribution, infections, treatments and molecular analysis in a large cohort of patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs) in Taiwan. *J Clin Immunol.* 2006 May;26(3):274–83. Epub 2006 May 16.
- 16 .BARBOUCHE, Mohamed-Ridha, et al. Primary immunodeficiencies in highly consanguineous North African populations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011, 1238.1: 42–52.
- 17 .Aluri J, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Terance A, Rosenzweig SD, Stoddard JL, Niemela JE, Tamankar V, Mhatre S, Bargir U, Kulkarni M, Shah N, Aggarwal A, Lashkari HP, Krishna V, Govindaraj G, Kalra M, Madkaikar M. Clinical, Immunological, and Molecular Findings in 57 Patients With Severe Combined Immunodeficiency (SCID) From India. *Front Immunol.* 2019 Feb 4;10:23. doi: 10.3389/fimmu.2019.00023. PMID: 30778343; PMCID: PMC6369708.

- 18 .**Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L.** Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013 Jan;33(1):1–7. doi: 10.1007/s10875–012–9751–7. Epub 2012 Jul 31.
- 19 .**Lamia S, Aloulou H, Kamoun T, Chabchoub I, Ben Moustapha I, Barbouch R, Mongia H.** Les déficits immunitaires primitifs de l'enfant. Etude de 51 observations [Primary immunodeficiency disorders in 51 cases]. *Tunis Med.* 2013 Jan;91(1):38– 43. PMID: 23404596.
- 20 .**REZAEI N, AGHAMOHAMMADI A, MOIN M,** Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *J Clin Immunol.* 2006 Nov;26(6):519–32. Epub 2006 Oct 6.
- 21 .. **BEJAOUI M, BARBOUCHE MR, SASSI A, LARGUCHE B, MILADI N, BOUGUERRA A, DELLAGI K.** Les déficits immunitaires primitifs en Tunisie : étude de 152 cas. *Archives de Pédiatrie* vol 4, 1997: 827–831.
- 22 . .**LAM DS, LEE TL, CHAN KW.** Primary immunodeficiency in Hong Kong and the use of genetic analysis for diagnosis. *Hong Kong Med J.* 2005 Apr; 11(2):90–6.
- 23 . .**FARHOUDI A, AGHAMOHAMMADI A, MOIN M, REZAEI N, POURPAK Z, M..** Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in the Children’s Medical Center in Iran. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; Vol. 15(3): 177–182.
- 24 . .**AGHAMOHAMMADI A, MOEIN M, FARHOUDI A.** Primary immunodeficiency in Iran: first report of the National Registry of PID in children and Adults. *J Clin Immunol.* 2002 Nov; 22(6):375–80
- 25 .**FREIRE–MARIA N.** Inbreeding levels in different countries. *Social biology* ; 1970, 29 (1–2) : 69–81

26. **Magda Carneiro–Sampaio & Dewton Moraes–Vasconcelos & Cristina M. Kokron & Cristina M. A. Jacob & Myrthes Toledo–Barros & Mayra B. Dorna & Letícia A. Watanabe & Ana Karolina B. B. Marinho & Ana Paula Moschione Castro & Antonio C. Pastorino & Clóvis Artur A. Silva & Maurício D. Ferreira & Luiz V. Rizzo & Jorge E. Kalil & Alberto J. S. Duarte.** Primary Immunodeficiency Diseases in Different Age Groups: A Report on 1,008 Cases from a Single Brazilian Reference Center *J Clin Immunol*, 2013 DOI 10.1007/s10875-013 9865-6.
27. **British Society for Immunology** The German national registry for primary immunodeficiencies (PID) *Clinical and Experimental Immunology*, 2013, 173: 372-380
28. **Admou B, K.Haouach, F.Ailal , I.Benhsaine, M.R. Barbouch, M.Bejaouie, A.A.Bousfiha,** Pour l'African Society of Primary Immunodeficiencies. Déficits immunitaires primitifs : approche diagnostique pour les pays émergents. *Immunol Biol Spec* (2010), doi:10.1016/j.immbio.2010.09.003
29. **Shearer W.T., Rosenblatt H.M., Gelman R.S. et al** Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age *J. Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 : 973 - 80
30. **Picard C.** Comment explorer un déficit immunitaire héréditaire ? *Rev Prat* 2007;57:1671—6
31. **Bradley A. Locke & Trivikram Dasu & James W. Verbsky** Laboratory Diagnosis of Primary Immunodeficiencies *Clinic Rev Allerg Immunol* (2014) 46:154-168 DOI 10.1007/s12016-014-8412-4.
32. **United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division** World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP.241 (2015).
33. **ESID database statistics.** In: European Society for Immunodeficiencies. 2011. Disponible sur: (<http://www.esid.org/statistics.php>) (consulté le 26 Jan 2017)

- 34 . **P. Benjas upattananan & T. Simasathein & P. Vichyanond & V. Leungwedchakarn & N. Visitsunthorn & P. Pacharn & O. Jirapongsananuruk** Clinical Characteristics and Outcomes of Primary Immunodeficiencies in Thai Children: An 18-year Experience from a Tertiary Care Center *J Clin Immunol* (2009) 29:357–364 DOI 10.1007/s10875-008-9273-5
- 35 . **Vicki Modell · Jessica Quinn · Jordan Orange. Luigi D. Notarangelo** Fred Modell Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network *Immunol Res* (2016) DOI 10.1007/s12026-016-8784-z. 36
- 36 . **Mohammad S. Ehlal & Abdulbari Bener & Mohammad Abu Laban** Primary Immunodeficiency Diseases in Children: 15 Year Experience in a Tertiary Care Medical Center in Qatar *J Clin Immunol* (2013) 33:317–324 DOI 10.1007/s10875-012-9812-y
- 37 . **Naidoo R, Ungerer L, Cooper M, Pienaar S, Eley BS.** Primary Immunodeficiencies: A 27-Year Review at a Tertiary Paediatric Hospital in Cape Town, South Africa. *J Clin Immunol*(2011) 31:99–105.
- 38 . **Al Herz W.** Primary Immunodeficiency Disorders in Kuwait: First Report from Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry (2004–2006). *J Clin Immunol* (2007) 28: 186–93
- 39 . **A. A. Bousfiha & L. Jeddane & N. El Hafidi & N. Benajiba & N. Rada & J. El Bakkouri & A. Kili & S. Benmiloud & I. Benhsaien & I. Faiz & O. Maataoui & Z. Adam & A. Aglaguel & L. Ait Baba & Z. Juhadi & R. Abilkassem & M. Bouskraoui & M. Hida & J. Najib & H. Salih Alj & F. Ailal & For the Moroccan Society for Primary Immunodeficiencies (MSPID)** First Report on the Moroccan Registry of Primary Immunodeficiencies: 15 Years of Experience (1998–2012) *J Clin Immunol* 2014, DOI 10.1007/s10875-014-0005-8.
- 40 . **A. Bousfiha, F. Ailal, H. Fellah, O. Maataoui, B. Farouki, S. Sekkat, A. Abid** Evoquer, explorer et diagnostiquer un déficit immunitaire primitif *Rev Mar Mal Enf* 2005; 5 : 64–70