

Diagnostic d'un déficit immunitaire primitif de l'enfant

Yves Bertrand^{a,*}, Frédéric Baleyrier^a

RÉSUMÉ

Les déficits immunitaires primitifs de l'enfant touchent l'immunité adaptative ou innée. Ils sont dus à des anomalies génétiques, dont 150 environ sont connues à l'heure actuelle.

Ces déficits immunitaires sont classés en fonction du type d'atteinte : cellulaire et/ou humoral, cellules régulatrices, cellules phagocytaires, complément, mécanismes de réparation de l'ADN [1]. Leur expression phénotypique varie selon le type de déficit mais aussi parfois peut varier pour un déficit donné selon les individus [2].

Le diagnostic repose sur des tests biologiques simples (numération formule sanguine, dosage des immunoglobulines, sérologies vaccinales), le plus souvent demandés devant la survenue d'infections dans l'enfance, parfois associées à des signes spécifiques de tel ou tel déficit.

Le type de déficit et le diagnostic moléculaire seront assurés par des laboratoires spécialisés. La caractérisation précise du déficit permettra d'en assurer la prise en charge appropriée (antibiothérapie, support nutritionnel, immunoglobulines intraveineuses ou sous-cutanées, thérapie cellulaire ou génique, conseil génétique).

**Déficit immunitaire – enfant - immunité humorale –
immunité cellulaire – infections.**

SUMMARY

Diagnosis of immune deficiency in childhood

Primary immunodeficiency diseases involve innate and adaptive immunity. In humans, about 150 Mendelian conditions involving impaired immune response have been described. Variable disease expression, even with the same mutation, is commonly observed.

Diagnosis is suspected on complete blood cell count, serum immunoglobulin levels and antibody titers to standard immunization antigens in children with increased susceptibility to infections. In other children the gene is expressed outside the hematopoietic lineage and non immune features may prevail.

The molecular evaluation of the patients will require more specialized laboratories tests. The management of immunodeficiency disease require antibiotics, nutritional support, intravenous or subcutaneous immune globulins, hematopoietic stem cell transplantation or gene therapy. Finally genetic counselling can be performed in families in which the specific mutation has been found.

**Immune deficiency – childhood – humoral immunity –
cellular immunity – infection.**

1. Introduction

Près de 150 anomalies génétiques sont actuellement connues, à l'origine d'un déficit immunitaire, mais chaque affection reste rare. Il semble établi qu'un enfant sur 5 000 est atteint de déficit immunitaire. Les manifestations le plus souvent révélatrices chez l'enfant sont les infections, mais d'autres modes sont possibles (cassure de la courbe de croissance, auto immunité, cancers, manifestations syndromiques associées). Des examens simples et rapides permettent habituellement de poser le diagnostic et de préciser le type de déficit immunitaire (DI) (cellulaire et/ou humoral); des examens spécialisés seront ensuite

effectués pour caractériser précisément le DI et en faire éventuellement le diagnostic moléculaire.

Selon le type de DI et son expression phénotypique, le traitement spécifique peut aller de la supplémentation en immunoglobulines polyvalentes (par voies intraveineuses ou plus récemment sous-cutanées) à la greffe de cellules souches hématopoïétiques ou à la thérapie génique dans les formes les plus sévères [3, 4]. Selon les situations, l'antibiothérapie, les immunosuppresseurs, la kinésithérapie respiratoire, la prise en charge nutritionnelle, etc. peuvent faire partie de la prise en charge des DI qui est généralement multidisciplinaire.

2. Mécanismes des déficits immunitaires

Ils découlent du défaut des gènes impliqués dans le développement et/ou la fonction des cellules du système immunitaire. Ainsi, les déficits peuvent toucher l'immunité non spécifique ou spécifique. La réponse immunitaire non-spécifique ou innée implique notamment les cellules

^a Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique

1, place Joseph-Renaut
69008 Lyon
et Université Claude-Bernard Lyon I

* Correspondance

yves.bertrand@chu-lyon.fr

article reçu le 30 mars, accepté le 28 avril 2010

© 2010 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Liste des abréviations :

DI	: déficit immunitaire
DICS	: déficit immunitaire combiné sévère
DIC	: déficit immunitaire combiné
CMV	: cytomegalovirus
HLA	: human leucocyte antigen
Cellules NK	: cellules natural killer
EBV	: Epstein-Barr virus
RAG-1	: recombination activating gene-1
PNP	: purine nucleoside phosphorylase

du système monocyte-macrophages et les protéines du complément. Elle intervient en premier lieu, de façon précoce au cours du processus infectieux. Les monocytes et macrophages de même que les polynucléaires ont un rôle majeur dans la défense contre les bactéries et les champignons, les cellules phagocytaires étant attirées vers les sites de l'infection grâce à des agents chimiotactiques. Les agents microbiens sont reconnus par des récepteurs toll-like (TLR) à la surface des cellules phagocytaires. Après phagocytose, l'agent microbien est détruit grâce à l'explosion oxydative. Le complément est impliqué dans l'opsonisation des agents pathogènes. Les cellules NK (natural killer) sont des effecteurs du système immunitaire inné mais participant à la fois à l'immunité non-spécifique et spécifique. Ces cellules ont un rôle de cytotoxicité directe sur les cellules infectées notamment par des virus et produisent l'interféron gamma (rôle antimycobactérien). Elles participent également à la mobilisation et à la prolifération des cellules de l'immunité spécifique.

L'immunité spécifique ou adaptative fait intervenir les lymphocytes T et B. Les lymphocytes T reconnaissent l'antigène sous forme de peptide associé au complexe majeur d'histocompatibilité, situé à la surface des cellules présentatrices d'antigènes ; ces cellules présentatrices d'antigènes sont les cellules dendritiques. Les lymphocytes B sont responsables de la production d'anticorps spécifiques en réponse à la présence d'antigènes protéiques ou polysaccharidiques et d'autres signaux. Ils se différencient en cellules plasmocytaires qui synthétisent des IgM. La commutation isotypique est un processus qui permet la production des autres classes d'anticorps (IgG, IgA, IgE, IgD) après coopération des lymphocytes T et B et intervention de diverses cytokines.

3. Quand évoquer un déficit immunitaire ?

Un déficit immunitaire doit être évoqué devant différentes manifestations révélatrices.

3.1. Les infections

3.1.1. Précoces (primo-infection sévère à cytomegalovirus (CMV) dans les premières semaines de vie) et/ou à germes opportunistes (*Pneumocystis jiroveci*, cryptosporidie, microsporidie, *Aspergillus*) qui sont plutôt évocatrices de déficit immunitaire combiné sévère (DICS).

3.1.2. Bactériennes sévères (méningite, ostéomyélite, pneumonie) et/ou répétées ou traînantes (infections ORL, bronchiques,...) qui doivent faire évoquer un déficit de l'immunité humorale. Les anticorps maternels protègent les enfants durant les premiers mois de vie et les déficits en anticorps qui se manifestent par des infections bactériennes n'apparaîtront donc qu'après un intervalle libre.

3.1.3. À pyogènes, à champignons, à mycobactéries, les méningo-encéphalites à Herpes simplex virus (HSV) de type 1, qui doivent faire rechercher un défaut de l'immunité innée tel qu'une anomalie quantitative ou qualitative des polynucléaires neutrophiles, un déficit de la voie du complément, un défaut de coopération lymphocyte-système des monocytes/macrophages.

3.1.4. Les primo-infections à Epstein-Barr virus (EBV) compliquées d'un syndrome d'activation lympho-histiocytaires qui doivent faire rechercher une lympho-histiocytose familiale ou un syndrome lymphoprolifératif lié à l'X.

3.2. Une cassure de la courbe staturo-pondérale

Elle peut refléter des épisodes infectieux répétés, ou une atteinte digestive à l'origine d'une mauvaise prise de poids chez le nourrisson.

3.3. Des manifestations cutanées

Souvent non-spécifiques, elles sont fréquentes dans différents types de déficit immunitaire. Elles peuvent traduire de l'auto-immunité, révéler une prédisposition aux infections à papillomavirus ou, dans le cas d'un DICS, une réaction des lymphocytes d'origine maternelle contre l'hôte (fœtus ou nouveau-né) appelée GVH (graft vs host) materno-fœtale. En effet, au cours des dernières semaines de la vie fœtale et à la naissance, il y a passage de lymphocytes d'origine maternelle chez le fœtus. En l'absence de DI, ces lymphocytes sont reconnus comme étrangers et rapidement éliminés. En cas de DICS, ils s'expandent et peuvent être à l'origine d'une atteinte cutanée mais aussi digestive, responsable de diarrhée, et hépatique.

3.4. Des manifestations associées

Dans le cas de syndromes complexes dans lesquels le déficit immunitaire n'est que l'une des composantes du tableau ; comme par exemple dans le *syndrome de Di George* où le déficit immunitaire en lymphocytes T est rarement au premier plan, il est associé à une dysmorphie, une cardiopathie, un retard des acquisitions psychomotrices, une hypocalcémie. La radiographie thoracique permet de noter l'hypoplasie thymique. Le *syndrome de Wiskott Aldrich* comporte l'association thrombopénie à petites plaquettes, eczéma et déficit immunitaire d'aggravation progressive. *L'ataxie télangiectasie* associe des télangiectasies oculaires à un syndrome cérébelleux et un déficit immunitaire, avec fréquente lymphoproliférations T. D'autres déficits immunitaires sont associés à des anomalies de cheveux, à des diarrhées chroniques, à une microcéphalie, à des anomalies squelettiques, à des aphtes récurrents...

3.5. Et bien entendu, un caractère familial

D'où l'importance d'établir une généalogie la plus précise possible : notions d'infections dans la fratrie et chez les ascendants et de décès précoces. La notion d'oncles maternels malades sera évocatrice de maladies liées au chromosome X (ex : déficit en CD40 ligand, déficit en chaîne commune du récepteur aux interleukines, syndrome de Wiskott-Aldrich...). Une consanguinité sera plus souvent notée dans les affections récessives autosomiques.

4. Quels examens pratiquer ?

4.1. Des examens simples au départ

Ils sont parfois suffisants pour poser le diagnostic de DI lorsqu'ils s'associent à un tableau clinique évocateur. Dans d'autres cas, ils peuvent permettre d'évoquer le diagnostic et d'orienter vers telle ou telle étiologie. Ces examens sont à interpréter en fonction de l'âge de l'enfant (*tableaux I et II*).

- La numération formule sanguine (NFS) permet avant tout de noter le nombre de lymphocytes, en sachant qu'une hyperlymphocytose est physiologique chez le nourrisson (*tableau I*). Toute lymphopénie doit faire évoquer un déficit immunitaire T. Les autres lignées cellulaires peuvent aussi être perturbées : hyperleucocytose importante dans les déficits en molécules d'adhésion leucocytaire, neutropénie et thrombopénie dans le cadre d'un syndrome de Wiskott-Aldrich
- Le dosage pondéral des immunoglobulines G, A et M. À noter que les IgG dosées dans les premiers mois de vie sont les IgG maternelles (*tableau II*).

4.2. Des examens à réaliser en deuxième intention

En fonction du contexte, ils vont permettre de caractériser le DI en explorant l'immunité spécifique, cellulaire et humorale et l'immunité innée ou non spécifique.

4.2.1. Exploration de l'immunité spécifique ou acquise

- L'immunophénotypage des lymphocytes par cytométrie en flux permet l'étude quantitative des sous-populations lymphocytaires : c'est ainsi que sont étudiés les marqueurs T (CD3, CD4, CD8), les marqueurs B (CD19, CD20), les cellules NK (CD16, CD56). Des études plus spécifiques de certains marqueurs sont également réalisées de façon orientée pour préciser un déficit immunitaire (CD25, ZAP-70, expression des antigènes HLA de classe I et II, ...). L'étude qualitative de l'immunité cellulaire comporte des tests fonctionnels qui mesurent la réponse proliférative des lymphocytes soumis à des stimulations antigéniques non spécifiques (phytohémataglutinine (PHA), anticorps anti-CD3) ou spécifiques (anatoxine tétanique, candidine, tuberculine).
- L'immunité humorale est explorée par le dosage des IgG, A et M et également par le dosage des sous-classes d'immunoglobulines G (après l'âge de 18 mois) qui permet de déceler des déficits partiels (exemple IgG2 et IgG4), parfois responsables d'infections récidivantes. Ces dosages peuvent être complétés par la mesure du titre d'anticorps

spécifiques en réponse à une infection ou à une exposition à des antigènes vaccinaux protéiques (ex : anticorps anti-tétanique) ou polysaccharidiques (ex : anticorps anti-pneumococcique). Enfin il est possible de rechercher les allohémataglutinines de groupe qui sont des anticorps naturels (également polysaccharidiques) dirigés contre les antigènes de groupe sanguin A et B. Elles peuvent être explorées après l'âge de 2 ans, sauf chez les patients de groupe AB. Il est important de connaître le calendrier vaccinal de l'enfant pour interpréter les résultats de ces différentes explorations. Parfois il peut être utile de contrôler ces résultats après injections vaccinales de rappel.

4.2.2. Exploration de l'immunité non spécifique

- L'étude des polynucléaires sur un plan quantitatif est réalisée par la NFS. Sur un plan fonctionnel, il est possible d'étudier l'expression des molécules d'adhésion et la fonction phagocytaire (explosion oxydative), grâce au test de réduction au nitrobleu de tétrazolium (NBT) qui explore la capacité de réduction de ces cellules.
- Le complément doit être étudié en cas d'infections bactériennes récidivantes, notamment par des germes encapsulés : mesure de l'activité du complément (CH50) et de la voie alterne, l'AP50. Si une anomalie est décelée, il faut doser les différentes fractions.

4.3. Des recherches de mutation

de certains gènes sont ensuite demandées dans des laboratoires spécialisés en fonction des orientations liées aux particularités anamnestiques, cliniques et biologiques initiales.

Tableau I – Numération des polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et monocytes en valeur absolue (10⁹/L).

Age	0-1 an	1-2 ans	2-4 ans	4-7 ans	7-12 ans	12 ans-adulte
Neutrophiles	1,5-6,9		1,8- 7,7	1,5-5,9		1,7-5,7
Lymphocytes	3- 9,3	3- 8,9	1,8-6		1,5-4,1	1,4-3,5
Monocytes	0,15-1,28					

Tableau II – Valeurs de référence des concentrations sériques d'immunoglobulines en fonction de l'âge selon l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry).

	IgG (g/L) Médiane (intervalle)	IgA (g/L) Médiane (intervalle)	IgM (g/L) Médiane (intervalle)
0,5 – 7 j	10 (7 – 13)	0,14 (0,07 – 0,22)	0,11 (0,04 – 0,26)
7-15 j	9,3 (6,5 – 12,1)	0,14 (0,07 – 0,22)	0,22 (0,13 – 0,37)
15 j – 1 m	8,8 (6,2 – 11,4)	0,14 (0,07 – 0,22)	0,38 (0,23 – 0,65)
1-3 m	6,6 (4,6 -8,6)	0,19 (0,1- 0,3)	0,42 (0,25 – 0,71)
3-6 m	4,2 (2,9 – 5,5)	0,4 (0,2 – 0,62)	0,5 (0,3 – 0,85)
6 m – 1 an	3,4 (2,4 – 4,4)	0,54 (0,27 – 0,86)	0,60 (0,34 – 1,14)
1 – 3 ans	4,8 (3,4 – 6,2)	0,72 (0,33 – 1,22)	0,82 (0,48 – 1,43)
3 – 5 ans	6,9 (4,8 – 9,0)	0,85 (0,41 – 1,41)	0,9 (0,54 – 1,53)
5 – 7 ans	7,8 (5,5 – 10,2)	0,93 (0,46 – 1,5)	0,9 (0,54 – 1,53)
7 – 9 ans	8,3 (5,8 – 10,8)	0,97 (0,49 – 1,57)	0,9 (0,54 – 1,53)
9 – 12 ans	8,9 (6,2 – 11,5)	1,03 (0,5 – 1,7)	0,91 (0,55 – 1,55)
12 – 15 ans	9,4 (6,6 – 12,2)	1,19 (0,56 – 2,03)	0,95 (0,57 – 1,62)

5. Principaux déficits immunitaires [1]

5.1. Déficits immunitaires combinés sévères (DICS) [5]

Quelques gènes sont responsables de la majorité de ces déficits et leur diagnostic est une URGENCE, du fait de la lymphopénie majeure et des risques infectieux qui peuvent rapidement grever le pronostic vital avant l'instauration d'une thérapeutique adaptée. Le diagnostic de ces déficits est orienté par la présence ou non de lymphocytes B et de cellules NK et c'est ainsi que l'on distingue 4 grands groupes : T-B- (NK+ et NK-) et T-B+ (NK+ et NK-) (*figure 1*). Le plus fréquent est le *déficit en chaîne γ commune du récepteur des interleukines*, affection récessive liée à l'X et pour lequel un traitement par thérapie génique a été expérimenté. On peut citer aussi les *déficits en recombinaison* (RAG1 et 2), en *Artémis* et en *adénosine désaminase (ADA)*, qui sont des affections autosomiques récessives. La *dysgénésie réticulaire* est une affection très sévère associant un déficit immunitaire à une atteinte myéloïde (pancytopénie de début post-natal) et une surdité. L'anomalie génétique à l'origine de cette affection a été caractérisée récemment [6].

Le *syndrome d'Omenn* réalise un tableau particulier par l'expansion oligoclonale de lymphocytes T et a pu être rattaché à des déficits en RAG 1 ou 2, Artémis ou chaîne α du récepteur à l'IL-7 : il est caractérisé par une érythrodermie néonatale, une organomégalie (adénopathies, hépatosplénomégalie), des lymphocytes T présents en nombre élevé avec une restriction du répertoire et une hyper-IgE [7].

5.2. Déficits immunitaires combinés (DIC)

Les déficits immunitaires combinés sont nombreux et l'on peut citer les *déficits en CD40 ligand*, les *déficits d'expression des protéines HLA de classe II*, les *déficits en PNP*, les *déficits en ZAP-70* ou en *CD8*, les *déficits en DNA ligase IV*... Les lymphocytes T sont en nombre normal ou diminué, mais avec des fonctions anormales, associés à des lymphocytes B en nombre normal ou diminué en fonction des déficits.

5.3. Déficits immunitaires humoraux (DIH)

Le chef de file en est l'*agammaglobulinémie de Bruton* avec mutation du gène BTK [8], mais des anomalies d'autres gènes impliqués dans la différenciation B ont été découvertes ces dernières années (déficit en chaîne lourde μ des immunoglobulines, déficit en BLNK, déficit en IgG α , lambda 5). Ces déficits humoraux se traduisent par des infections bactériennes sévères et récurrentes, apparaissant après l'élimination des anticorps d'origine maternelle (IgG passant librement la barrière placentaire).

Des déficits en IgG et IgA avec hyper IgM ont été décrits (mutation d'UNG ou de AICDA), de même que différents déficits en sous-classe (gènes actuellement non connus). Dans ces déficits, le nombre de lymphocytes B est le plus souvent normal [9].

5.4. Déficits syndromiques

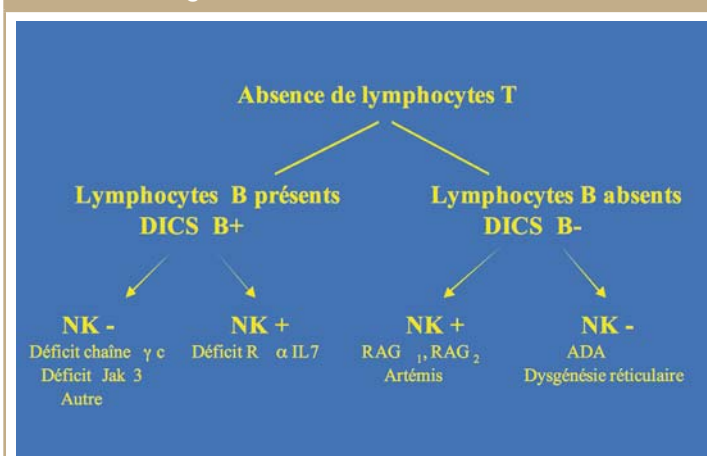
5.4.1. Le syndrome de Wiskott-Aldrich [10], lié au chromosome X, associe une thrombopénie avec plaquettes de petit volume, un eczéma et un déficit immunitaire, avec diminution progressive des lymphocytes T et des IgM, élévation des IgA. Ce déficit est marqué par la survenue d'infections bactériennes récidivantes, de syndromes lymphoprolifératifs liés à l'EBV et de pathologies auto-immunes, notamment des vascularites.

5.4.2. Les défauts de réparation de l'ADN [11], dont le chef de file est l'*ataxie télangiectasie*, affection autosomique récessive se traduisant par des télangiectasies oculaires, un syndrome cérébelleux d'aggravation progressive et une lymphopénie T associée à une hypogammaglobulinémie. Les patients atteints ont une propension au développement de pathologies lymphoïdes malignes. L'alpha fœtoprotéine est élevée dans ce syndrome. D'autres syndromes ont été décrits comme le *syndrome de Nijmegen* ou le *syndrome de Bloom* associant microcéphalie, retard statural, fréquence accrue des pathologies lymphoïdes malignes et instabilité chromosomique.

5.4.3. Le syndrome de Di George [12] est dû à une délétion du bras long du chromosome 22 (22q11) et associe une dysmorphie, une cardiopathie, souvent révélatrice en période néonatale, une hypocalcémie et un déficit immunitaire le plus souvent incomplet avec diminution du nombre des lymphocytes T en rapport avec des anomalies du développement thymique. La transmission est dominante autosomique, mais des cas sporadiques sont décrits.

5.4.4. Les dysplasies osseuses associées aux déficits immunitaires sont des affections rares, de transmission récessive autosomique (cartilage hair hypoplasia, syndrome de Schimcke) et associent une lymphopénie avec déficit T prédominant et parfois une hypogammaglobulinémie, un retard de croissance, une fréquence accrue de cancers dans le premier cas et une insuffisance rénale dans le deuxième.

Figure 1 – Classification des DICS.



5.4.5. Les syndromes d'hyper IgE, dont le plus fréquent le *syndrome de Job* est dû à une mutation de STAT3 [13]. Il associe des infections fréquentes à *Staphylococcus aureus*, des pneumopathies, un eczéma, des candidoses, une dysmorphie faciale et des anomalies dentaires. Sa transmission est dominante autosomique, mais de nombreux cas surviennent de novo. D'autres formes de syndrome d'hyper IgE ont été décrites, autosomiques récessives avec dans certains cas une susceptibilité aux infections virales et mycobactériennes.

5.4.6. Le syndrome de Hoyerall-Hreidarsson [14], dû à une mutation de la dyskérine, de transmission liée au chromosome X, est responsable d'un retard de croissance intra-utérin, d'une dysmorphie, d'une pancytopenie et d'une microcéphalie avec atteinte cérébelleuse.

5.5. Déficiences de l'immunité innée

5.5.1. Anomalies des polynucléaires neutrophiles

Différentes mutations ont été décrites, expliquant de nombreux cas de neutropénies congénitales sévères, dont le syndrome décrit par Kostmann (mutations de HAX 1, d'ELA2, de GFI1, de G-CSFR, de WASP) ou les cas de neutropénies cycliques (ELA2) [15, 16].

Le *syndrome de Shwachman-Diamond* associe aux anomalies hématologiques (neutropénie ou pancytopenie avec fréquence élevée de myélodysplasies), une insuffisance pancréatique exocrine.

Le *déficit en molécules d'adhésion leucocytaire* est responsable d'un retard à la chute du cordon et d'un défaut de chimiotactisme avec infections bactériennes et fongiques précoces, associées à une hyperleucocytose.

5.5.2. Anomalies des cellules phagocytaires

Notamment la *granulomatose septique chronique*, liée au chromosome X ou autosomique récessive, qui est due à des mutations des gènes codant pour les composants de l'oxydase phagocytaire. L'impossibilité de produire H₂O₂ entraîne un défaut de bactéricidie à l'origine d'infections bactériennes et fongiques [17].

5.5.3. Déficiences immunitaires de description récente

Des déficits spécifiques de l'axe IL-12/interféron γ , responsables d'infections sévères à salmonelles ou à mycobactéries ont été publiés récemment [18, 19].

Un certain nombre de défauts touchant les cellules lymphoïdes et monocytaires ont été décrits : la mutation de NEMO (NF-kappaB essential modulator) ou encore d'IRAK4 (IL1 receptor associated kinase 4), responsables d'infections à pyogènes [20] ; le très rare syndrome de WHIM (verruques, hypogammaglobulinémie, infections à papillomavirus, myélokathexie) est dû à une mutation du récepteur à chemokines CXCR4.

5.6. Déficiences du système du complément

Le système du complément intervient dans l'élimination des agents infectieux aux cours des réponses immunitaires innées et adaptatives [21].

Les déficits héréditaires en protéines du complément sont rares ; le déficit en C3 est très grave, le C3 intervenant

dans les deux voies d'activation du complément, avec survenue d'infections bactériennes sévères. Les déficits en facteurs tardifs (C5 à C9) de même que les déficits de la voie alterne sont responsables d'une augmentation de la sensibilité aux infections par *Neisseria*.

5.7. Déficiences de régulation de la réponse immune

La lymphohistiocytose familiale, responsable de la survenue d'un syndrome hémophagocytaire, est due à un défaut de cytotoxicité des cellules NK. Plusieurs gènes expliquant la majorité des cas ont été découverts (perforine, munc 13-4, syntaxine 11, notamment) comme responsables de cette affection récessive autosomique [22].

Des maladies voisines ont été décrites se révélant également par des syndromes hémophagocytaires associés à des troubles de la pigmentation avec albinisme partiel et à des troubles neurologiques (maladie de Chediak-Higashi ou de Griscelli).

Le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, dû à des mutations des gènes SH2D1A ou XIAP, est révélé par un syndrome d'activation macrophagique provoqué par une infection par l'EBV et plus rarement par une hypogammaglobulinémie profonde ou une infection fulminante à EBV [23, 24].

Les syndromes lymphoprolifératifs avec autoimmunité, décrits il y a de nombreuses années, ont vu leurs bases génétiques récemment élucidées : défaut des mécanismes d'apoptose (FAS/FAS ligand, caspases). Ils se traduisent par des syndromes lymphoprolifératifs oligo- ou polyclonaux parfois diagnostiqués à tort comme de véritables lymphomes et une auto-immunité, et s'associent souvent à une hypergammaglobulinémie. L'analyse des sous populations lymphocytaires permet de noter un excès de lymphocytes CD4-/CD8- (doubles négatifs) [25].

Finalement, citons deux autres syndromes : le syndrome IPEX (immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked), dû à une mutation du gène FOXP3 qui code pour une protéine, facteur de transcription impliqué dans l'activation lymphocytaire mais aussi dans le développement fœtal, entraîne une entéropathie, un diabète, une hypothyroïdie, des cytopénies auto-immunes. Il existe dans ce syndrome un défaut des cellules T régulatrices CD4+CD25+ ; le syndrome APECED (polyendocrinopathie auto-immune de type I) est caractérisé par une autoimmunité (notamment endocrine) due à une mutation du gène AIRE (autoimmune regulator gene) et comporte aussi des anomalies dentaires et des candidoses chroniques [26].

6. Conclusion

L'étude des patients atteints de déficiences immunitaires héréditaires a permis au cours des dernières années de découvrir de nombreux gènes impliqués dans le développement et le fonctionnement du système immunitaire. De plus en plus de cas de déficiences responsables d'une susceptibilité à un agent infectieux spécifique sont mis en évidence. De même, il est décrit pour des mutations d'un même gène une variation de l'expression phénotypique.

La découverte de l'anomalie moléculaire responsable d'un déficit immunitaire est essentielle à la compréhension du mécanisme physiopathologique responsable de ce déficit, améliore nos connaissances quant au fonctionnement du

système immunitaire et permettra probablement d'envisager des traitements plus spécifiques.

Conflit d'intérêt : aucun

Références

- [1] Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;24(6):161-78.
- [2] Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases. *Immunity* 2007;27(6):835-45.
- [3] Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA*. 2006;295(5):508-18.
- [4] Fischer A, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of inherited diseases. *Lancet*. 2008;371(9629):2044-7.
- [5] Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev* 2005;203:98-109.
- [6] Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, et al. Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet* 2009;41(1):106-11.
- [7] Wada T, Toma T, Okamoto H, et al. Oligoclonal expansion of T lymphocytes with multiple second-site mutations leads to Omenn syndrome in a patient with RAG1-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood* 2005;106:2099-101.
- [8] Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993;72 (2):279-90.
- [9] Durandy A, Peron S, Fischer A. Hyper IgM syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(4):369-76.
- [10] Donner M, Schwartz M, Carlsson KU, et al. Hereditary X-linked thrombocytopenia maps to the same chromosomal region as the Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 1988;72:1849-53.
- [11] Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia-telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase kinase. *Science* 1995;268:1749-53.
- [12] Oskarsdottir S, Persson C, Eriksson BO, et al. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2005;164 (3):146-53.
- [13] Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007;448:1058-62.
- [14] Knight SW, Heiss NS, Vulliamy TJ, et al. Unexplained aplastic anaemia, immunodeficiency, and cerebellar hypoplasia (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome) due to mutations in the dyskeratosis congenita gene, DKC1. *Br J Haematol* 1999;107(2):335-9.
- [15] Berliner N. Lessons from congenital neutropenia: 50 years of progress in understanding myelopoiesis. *Blood* 2008;111(12):5427-32.
- [16] Boztug K, Welte K, Zeidler C, et al. Congenital neutropenia syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(2):259-75.
- [17] Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38 (1):3-10.
- [18] Filipe-Santos O, Bustamante J, Chapgier A, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol* 2006;18(6):347-61.
- [19] Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria : the human model. *Annu Rev Immunol* 2002;20:581-620.
- [20] Ku CL, Picard C, Erdős M, et al. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J Med Genet* 2007;44(1):16-23.
- [21] Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V. Déficiences en protéines du complément en pathologie. *Presse Med* 2006;35:861-70.
- [22] Fischer A, Latour S, de Saint Basile G. Genetic defects affecting lymphocyte cytotoxicity. *Curr Opin Immunol* 2007;19(3):348-53.
- [23] Ma CS, Nichols KE, Tangye SG. Regulation of cellular and humoral immune responses by the SLAM and SAP families of molecules. *Annu rev Immunol* 2007;25:337-79.
- [24] Rigaud S, Fondaneche MC, Lambert N, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature* 2006;444:110-4.
- [25] Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg MC, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N Engl J Med* 2004;351:1409-18.
- [26] Moraes-Vasconcelos D, Costa-Carvalho BT, Torgerson TR, et al. Primary immune deficiency disorders presenting as autoimmune diseases: IPEX and APECED. *J Clin Immunol*. 2008;28 Suppl 1:S11-9.