

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA

TERRE ET DE L'UNIVERS

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Appliquée

Thème : Les déficits immunitaires chez les enfants

Présentées par :

- Mme GRABSI Bouthaina.
- Mme HADDAD Bouchra.
- Mme KEBBACI Kamelia.

Devant le Jury composé de :

Président	: Mr. BOUDEN.I.	(MCA)	Université de Guelma
Examinatrice	: Mme. BOUKAMARA.H.	(MCB)	Université de Guelma
Encadreur	: Mme. SANSRI.S.	(MCB)	Université de Guelma

JUIN 2022

Remerciements

Avant toute chose, nous remercions Allah, le tout puissant, de nous avoir donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

Nos remerciements s'adressent particulièrement à notre encadreur

« Mme SANSRI Soraya »

Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour son encadrement de qualité sa patience, sa motivation professionnelle, ses conseils et critiques constructives, ses corrections, sa gentillesse et sa patience ainsi pour le temps qu'elle a consacré à la réalisation de ce travail.

Nous tenons à remercier « Dr Bouden et Dr Boukamara » pour leur présence, pour leur lecture attentive de ce mémoire, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à nos familles surtout nos très chers parents, qui ont toujours été à nos côtés. Pour leurs prières et leurs encouragements, leur amour inestimable, leurs sacrifices, leur confiance, leur soutien et toutes les valeurs qu'ils ont su nous inculquer.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Nous remercions en premier lieu dieu tout puissant pour nous avoir aidés

Je dédie ce modeste travail à

A ma source de tendresse, l'être la plus chère dans Le monde,

La femme la plus patiente

Ma chère Ratiba Ghadjati

Mon idéal, l'être le plus généreux

Mon cher père Ahmed Haddad

A mon cher frère Amer

A mes cherssoeurs Samiha, Amira, Iman, Khitam

A mes très chers amis Rania, Kamilia

Et à toute la famille haddad.

Bouchra

Dédicace

Je rends grâce a (DIEU) de m'avoir donné le courage et la volonté ainsi que la conscience d'avoir pu terminer mes études.

A ma famille : je ne peux pas exprimer ma dévotion mon respect éternel, mon amour et ma gratitude pour les sacrifices que vous avez faits vous avez consenti à mon éducation et à mon bien-être. Que Dieu Tout Puissant vous accorde santé, bonheur et longue vie.

A mes frères : Chems, Assil, Adem pour leur soutien moral et ils sont Encouragements et aide.

A ma deuxième famille "Farid, Malika, Maya, Baha": Tu m'as accueilli à bras ouverts ta famille. En signe d'attachement, d'amour et d'affection que je vous apporte.

A tous mes amis proches Bouchra, Ikram.

A tous mes professeurs tout au long de mes études.

Je voudrais aussi remercier une personne très spéciale dans ma vie « Daya », ma fiancée, qui m'a encouragé et aidé à poursuivre mes études jusqu'à aujourd'hui.

Kamilia

Dédicace

Avant tout, je remercie Dieu de m'avoir donné le courage, la force et la volonté de faire cet humble travail.

Je le dédie à mes chers parents, source de tendresse, de force de volonté et de patience, je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Ils sont arrivés ici grâce aux prières de mon père et de ma mère pour mes sœurs Raid et Hamza, ma sœur Aisha et sa fille Djouri Bessan.

A mon grand-père, ma grand-mère, mes tantes, mes oncles, mon fiancé Youssef, et tous mes chers amis, Amina, Luobna, Yousra et Amira.

A tous ceux qui m'aiment et je les aime.

Bouthaina

Sommaire

Table des matières :

Remerciements

Dédicace

Sommaire

Liste de figures

Liste des abréviations

Introduction.....01

Chapitre 1 : le système immunitaire

1-Définition.....03

2- Concepts immunologiques03

2- 1- Les organes immunitaires 04

 2- 1- 1- Organes lymphoïdes primaires04

 2- 1- 2- Organes lymphoïdes secondaires04

2- 2- Les cellules immunitaires05

 2- 2- 1- La lignée myéloïde06

• Cellules monocytaires06

• Lignée granulocytaire.....06

 2- 2- 2- La lignée lymphoïde07

• Les Lymphocytes B07

• Lymphocytes T.....07

• Cellules NK « Natural killer »08

3- Propriétés du système immunitaire08

4- La réponse immunitaire10

4- 1- L'immunité innée10

4- 2- L'immunité adaptative11

5- L'immunité chez le nouveau-né	13
5- 1- Les lymphocytes chez le nouveau-né	13
5- 2- Les anticorps chez le nouveau-né	13

Chapitre 2 : Déficits immunitaires

1- Définition	15
2- Déficits immunitaires primitif	15
3- manifestations cliniques	15
3-1- La susceptibilité accrue aux infections	15
3-2- granulomatose	16
3-3- Auto-immunité et auto inflammation	16
3- 4- Carcinogénèse	17
3-5- Des manifestations cutanées	17
3-6- Des manifestations associées	17
4- Les classifications de déficit immunitaire primitif	18
4- 1- déficits immunitaires primitifs humoraux	18
4- 1- 1- Agammaglobulinémie liée au chromosome X	18
4- 1- 2- Agammaglobulinémies autosomiques récessives	18
4- 1- 3- Déficit en facteur de transcription E47	19
4- 1- 4- Hypogammaglobulinémie avec myélodysplasie	20
4- 1- 5- Déficit immunitaire commun variable :	20
4- 1- 6- Syndromes d'hyper IgM	21
4- 1- 7- Syndrome de WHIM	24
4- 1- 8- Déficit sélectif en IgA	25
4- 1- 9- Hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant	26
4- 1- 10- Thymome avec déficit immunitaire	26

4- 2- déficit immunitaire cellulaire.....	27
4- 2- 1- déficits immunitaires combinés sévères	27
4- 2- 2- le syndrome d'Omenn	27
4- 3- déficit des cellules phagocytaires	28
4- 3- 1- Le syndrome de Chédiak-Higashi	28
4-3- 2- La granulomatose chronique	28
4- 3- 3- la neutropénie sévère congénitale : (syndrome de kostmann)	29
4- 3- 4- la neutropénie cyclique	29
4- 3- 5- Déficit d'adhésion des leucocytes	30
4- 4- Déficiences du complément	31
5- Diagnostique.....	32
6- Traitement	32
6- 1- la thérapie substitutive par immunoglobulines	32
6- 2- L'antibioprophylaxie	33
6- 3- Thérapies curatives	33
Conclusion	
Résumé	
Références bibliographique	

Liste des figures

Liste des figures :

N°	Titre	Page
01	Organisation tissulaire du système immunitaire	05
02	Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire innée et adaptative	12
03	les stades de développement des IgG, IgM, IgA chez les nouveau-nés	14
04	le syndrome de Di George	18
05	Structure du Pré BCR	19
06	Rôle du CD40L dans l'activation des cellules B	23

*Liste des
Abréviations*

Liste des abréviations :

AC : Anticorps

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AG : Antigène

ARA : Agammaglobulinémies Autosomiques Récessives

B-HLH: Basic Helix Loop Helix

BCR : Récepteur de cellules B

BTK : Bruton's Tyrosine Kinase

CAM : complexe d'attaque membranaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMP : Cellule Myéloïde Pro génitrice

CMV : Cytomegalovirus

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène

DI : Déficit Immunitaire

DIC : Déficit Immunitaire Cellulaire

DICS : Déficit Immunitaire Combiné Sévère

DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable

DIH : Déficit Immunitaire Humoral

DIP : Déficit Immunitaire Primitif

FC : Fragment cristallisable

GDP : Glucose diphosphate fucose

HPV : Virus du Papillome Humain

IDH : Indice de Développement Humain

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

INF : Interféron

LAD : Déficit d'adhésion des leucocytes

LB : Lymphocyte B

LES : Lupus érythémateux systémique

LPS : Lipopolysaccharide

LT : Lymphocyte T

LTC : Lymphocyte T Cytotoxiques

LTH: Lymphocyte T Helper

NK: Natural Killer

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PRRS : Pattern Recognition Receptors (Récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires)

PAMPs : Pathogen-Associated Molecule Patterns

SI : Système Immunitaire

SIDA – VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

TCF : Transcription Factor T Cell Factor-1

Th : lymphocytes T humains

TNF : Facteurs de Nécrose Tumorale

WHIM : Wart, Hypogammaglobulinimie, Infection and Myelokathexis

μ : Mu

λ : Lamda

α : Alfa

γ : Gamma

β : Bêta

Introduction

Le système immunitaire (SI) permet de protéger l'organisme contre les agressions physico- chimiques et les agents pathogènes présents dans l'environnement. Tout agent différent du soi sera reconnu comme étranger et déclenchera l'activation du SI. Ce système très complexe qui fait intervenir différents organes, cellules et molécules qui ne cessent d'interagir ensemble (Coralie., 2018).

Si ce système immunitaire est incapable de défendre l'organisme contre les agressions extérieures. Les personnes « immunodéficiences » présentent généralement une sensibilité accrue aux infections, elle peut être d'origine génétique, ou survenu suite à de nombreuses pathologies on distingue alors, le déficit immunitaire primitif (DIP), et le déficit immunitaire secondaire (DIS) (Chapel et *al.*, 2014).

Les déficits immunitaires héréditaires ou primitifs (DIH) sont des maladies génétiques rares, ces déficits sont habituellement classés en 6 groupes en fonction du défaut immunologique biologique impliqué, Les Déficiets immunitaires combinés (DIC) qui touchent à la fois l'immunité cellulaire (lymphocytes T) et humorale (lymphocytes B), ce sont des DIH de l'immunité adaptative; Les déficits de l'immunité humorale isolés (lymphocytes B) sont des DIH de l'immunité adaptative ; Les déficits des cellules phagocytaires (granulocytes, cellules dendritiques, monocytes et macrophages) ; Les déficits du complément (opsonisation) ;Les déficits de l'immunité innée ; Les défauts de l'homéostasie du système immunitaire (Conley et *al.*, 2009).

Les déficits en anticorps ou bien déficits humoraux (DIPH) sont les DIP les plus fréquents (50 à 70%) notamment dans les pays occidentaux. (Wood. 2010). Certaines études ont montré que les DIPH sont moins fréquents dans les régions avec un taux élevé de consanguinité telles que le Maghreb (Tunisie, Maroc) (Barbouche et *al.*, 2011, Bousfiha et *al.* 2014, et Mellouli et *al.*, 2015).

Les DIP peuvent apparaître chez des personnes de tout âge. Les premières descriptions de ces maladies ont été faites chez les enfants permis de diagnostiquer des DIP chez de nombreux adolescents et adultes (Lopez-Herrera et *al.*, 2015).

En Algérie, nous n'avons toujours pas de registre national de DIP et l'exploration des DIP est limitée ; certaines équipes de recherche commencent à s'intéresser aux DIP et quelques études reportant des cas de DIP ont été publiées.

Ce travail a pour objectif de déterminer le profil épidémiologique, clinique et immunologique des DIP chez l'enfant.

Chapitre 1

Chapitre 1 : Le système immunitaire

1- Définition :

Le système immunitaire (SI) est un système de défense remarquablement adaptatif composé d'un groupe de substances solubles , de cellules et des organes qui interagissent ensemble pour assurer une protection étroite face aux germes pathogènes ou même des cellules du soi qui ont subi des anomalies [1]. Il est basé sur 3 propriétés principales qui lui confèrent un grand pouvoir de maintenir l'intégrité de l'organisme :

La surveillance : se base sur la discrimination et l'élimination des substances et des cellules du soi modifiées.

La régulation : permettant la préservation de l'homéostasie en aboutissant à une réponse immunitaire adaptée et adéquate.

La défense : consiste à reconnaître et à détruire les agents infectieux (Janeway et *al.*, 2003).

D'un point de vue fonctionnel, la protection immunitaire peut être divisée en deux activités apparentées : la reconnaissance et la réponse. La reconnaissance immunitaire est remarquable par sa capacité à distinguer les composants étrangers de ceux du Soi. En effet, le SI est capable de reconnaître des profils moléculaires qui caractérisent des groupes de pathogènes présentant des caractéristiques connues, et de fournir une réponse rapide dirigée contre ces pathogènes (Bergereau., 2010).

2- Concepts immunologiques :

Le système immunitaire étant très complexe, il doit être vu sous différents angles. Nous pouvons le considérer en tant qu'un ensemble d'organes, molécules ou cellules.

2- 1- Les organes immunitaires :

2- 1- 1- Les organes lymphoïdes primaires :

Les lymphocytes primaires sont les sites de croissance et de maturation des lymphocytes (Owen et *al.*, 2014).

Les organes lymphoïdes primaires servent à produire toutes les lignées cellulaires du système immunitaire, la moelle osseuse et le thymus. La moelle osseuse produit toutes les cellules du système immunitaire et assure la maturation des lymphocytes B (LB). La maturation des lymphocytes T (LT) est assurée par le thymus (Espinosa et Chillet, 2016).

2- 1- 2- Les organes lymphoïdes secondaires :

Les organes lymphoïdes secondaires sont le site d'activation des lymphocytes naïfs, et donc le point de départ de la réponse immunitaire adaptative (Mayol, 2018).

Les organes lymphoïdes périphériques sont les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses de l'intestin, des voies respiratoires, du nez, du système urogénital et d'autres muqueuses. (Fig. 01). Au niveau de l'organe lymphoïdes secondaires, les cellules matures et naïves sont soit stockées, soit la réponse immunitaire acquise est innée, mais avant que cela ne se produise, l'infection déclenche une réponse immunitaire innée (Janeway et *al.*, 2009).

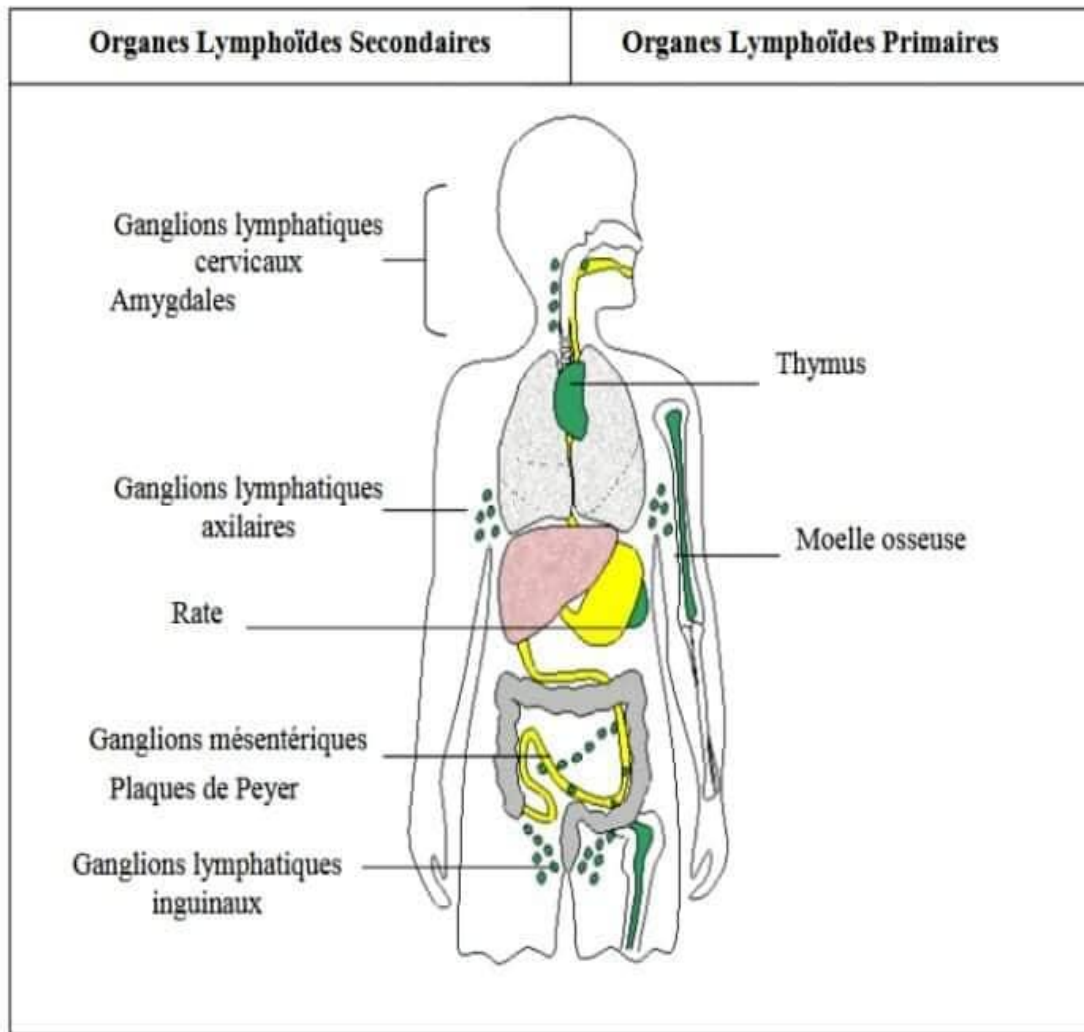


Fig 01 : Organisation tissulaire du système immunitaire

(Bergereau, 2010).

2- 2- Les cellules immunitaires :

Le système immunitaire est constitué de cellules différentes, réparties dans tout le corps, chaque catégorie a une fonction spécifique (pharham, 2003).

Toutes ces cellules dérivent originellement d'un même progéniteur « la cellule souche hématopoïétique » au cours d'un processus appelé hématopoïèse, donnant naissance à des cellules progénitrices lymphoïdes et des cellules pro génitrices myéloïde [2].

2- 2- 1- La lignée myéloïde :

La lignée myéloïde est dans l'hématopoïèse la lignée qui donne naissance aux granulocytes, et monocytes. Les cellules issues du pro géniteur myéloïde (CMP) incluent les globules rouges (érythrocytes, hématies), les plaquettes (thrombocytes) et les cellules phagocytaires qui ont une fonction de cellules présentatrices d'Antigènes professionnelles (CPA).

La phagocytose est partagée entre les macrophages (polynucléaires), les macrophages (monocytes sanguins) et les cellules dendritiques (Owen et *al.*, 2014) .

- **Cellules monocytaires :**

Les monocytes sont des globules blancs présents dans le sang en faible pourcentage (5%) Quand il pénètre dans un tissu, un monocyte subit des modifications morphologiques et fonctionnelles qui le transforment en une autre cellule, le macrophage (Parham, 2003).

- **Lignée granulocytaire :**

Concernant les polynucléaires, Il en existe trois catégories :

- **Neutrophiles :**

Il joue un rôle clé dans le système immunitaire représentant environ 65% de l'ensemble des leucocytes du sang, et 99% des granulocytes. Les neutrophiles ne résident pas dans les tissus sains mais migrent rapidement vers les foyers de la lésion tissulaire, ils se trouvent ainsi sur la première ligne de la défense innée où ils exercent leur activité phagocytaire et microbicide (Parham, 2003).

- **Basophiles :**

Les basophiles sont des granulocytes non phagocytaires contenant de gros granules remplis de protéine basophile. L'histamine, l'une des protéines les mieux connues des granules des basophiles (Kub, 2014).

➤ **Eosinophiles :**

Ont habituellement un noyau bilobé et contiennent de nombreux granules cytoplasmiques reconnaissables à leur affinité pour les colorants acides, comme l'éosine. Représentent 2 à 5% des leucocytes sanguins chez les individus en bonne santé. Ils sont capables de phagocyter et de tuer les micro-organismes ingérés (Male et *al.*, 2007).

2- 2- 2- La lignée lymphoïde :

Sont la lignée qui donne naissance aux lymphocytes (T/B/NK). Et sont des cellules sanguines faisant partie de la famille des leucocytes ou globules blancs. La population sanguine lymphocytaire comprend en moyenne 10-15 % de LB, 65-75 % de LT et 10-20 % de cellules Natural Killer (NK) (Manda et *al.*, 2003 ; Choi et *al.*, 2014).

Les LB et les LT sont semblables d'un point de vue morphologique mais divergent d'un point de vue moléculaire et fonctionnel.

• **Les lymphocytes B :**

Ou cellules B, appelés également bursocytes. Ces lymphocytes ont pour rôle de fabriquer des immunoglobulines (Ig) peuvent être soit membranaires, alors appelées BCR (récepteur de lymphocyte B), soit sécrétées, appelées alors anticorps (AC). Les AC sont sécrétés par les plasmocytes qui sont issus de la différenciation de cellules B activées après liaison à un antigène (AG). De plus, les LB expriment à leur surface de nombreuses protéines essentielles à leur bon fonctionnement. Parmi elles se trouve la molécule CD20. Présente sur l'ensemble des LB matures. Elle joue un rôle dans la maturation et la prolifération des cellules B (Lebien et Tedder 2008).

• **Lymphocytes T:**

C'est une catégorie de lymphocytes qui joue un grand rôle dans la réponse immunitaire primaire mais également secondaire. « T » est l'abréviation de thymus. Il existe deux grands types de LT, les LT auxiliaire ou helper (LTh) et les LT cytotoxiques (LTC),

avec des fonctions différentes dans la réponse immunitaire. Les LTc, expriment à leur surface le cluster CD8. Ils sont impliqués dans l'élimination des cellules infectées par un pathogène et des cellules cancéreuses via la sécrétion de cytokines comme l'interféron gamma (IFN - γ) et le TNF (Facteurs de Nécrose Tumoral). Ils sont également capables de libérer le contenu de leurs granules (comportant la perforine et les granzymes) dans le but d'induire l'apoptose des cellules dangereuses (Andersen et *al.*, 2006) .

Les LTh expriment à leur surface le cluster de différenciation CD4. Ils vont avoir pour rôle principal d'orchestrer la réponse immunitaire. Il existe trois types principaux de LTh, les Th1, les Th2 et les Th17, avec des phénotypes distincts de sécrétion de cytokines, induisant des caractéristiques fonctionnelles spécifiques pour chacun des types. Les cellules Th γ sécrètent des cytokines comme l'IFN - γ et le TNF - B. qui leur permettent d'être particulièrement efficaces contre les infections intracellulaires (virales et bactériennes) ou pour l'élimination des cellules cancéreuses via l'activation des cellules cytotoxiques et des cellules NK (Kaiko et *al.*, 2008 ; Annunziato , Romagnani , et Romagnani 2015) .

- **Cellules NK « Natural killer » :**

Sont des cellules lymphoïdes, elle constituant 5% à 10% des lymphocytes dans le sang périphérique chez l'homme. Ce sont des cellules tueuses très efficaces qui attaquent une grande variété des cellules anormales, y compris certaines cellules tumorales et certaines cellules infectées par des virus (Kuby, 2014).

3- Propriétés du système immunitaire :

Multicouche : Le système immunitaire possède une architecture multicouche qui consiste en deux sous-systèmes inter-liés qui sont : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Ces deux systèmes combinent leurs tâches et responsabilités pour assurer la protection et la sécurité globale.

Unicité: Chaque élément dans le système immunitaire assume des responsabilités particulières.

Autonomie : Le système immunitaire humain ne possède aucun contrôle central ou un gestionnaire particulier. Il possède une autonomie globale dans la détection et l'élimination des intrus.

Distribution : Les cellules immunitaires et les molécules sont distribuées dans le corps humain pour assurer sa protection. Il n'existe pas un point de contrôle centralisé.

Parallélisme : Le système immunitaire est capable de produire plusieurs réponses immunitaires en même temps à des endroits dispersés.

Tolérance au soi : Le système immunitaire humain peut différencier entre les cellules de soi et les cellules de non soi.

Apprentissage: Le système immunitaire augmente la capacité d'identification des anticorps à un antigène sélectif (les réponses primaire et secondaire). Il apprend continuellement les structures de pathogènes.

Adaptabilité : Le système immunitaire humain permet la production des cellules de plus en plus spécialisées pour l'identification des antigènes. Cela est garanti par la théorie de la sélection clonale suivie par le mécanisme de l'hyper mutation somatique.

Dynamique : Le système immunitaire change continuellement par la création de nouvelles cellules et molécules, l'élimination des cellules vieilles ou endommagées. Un bon exemple de la dynamique du système immunitaire est la théorie du réseau idiotypique.

Mémorisation : Après une réponse immunitaire à un antigène donné, un ensemble de cellules constituent l'ensemble des cellules mémoires qui seront dotées pour une durée de vie longue afin de fournir des réponses immunitaires plus rapides et plus puissantes aux rencontres suivantes d'un même antigène.

Coopération: Les cellules immunitaires coopèrent leurs capacités pour assurer une meilleure détection et également une protection puissante par exemple les cellules T d'aide, les molécules CMH, etc.

Détection: Le système immunitaire est capable d'identifier et de détecter les intrus dans le corps sans aucune connaissance antérieure de la structure de ces intrus (Dr Mohamed Amine CHIKH., juillet 2011).

4- la réponse immunitaire :

4- 1- L'immunité innée :

L'agent infectieux est rencontré lorsqu'il franchit les barrières de défense naturelles les cellules immunitaires innées présentes dans tous les tissus de l'organisme, notamment les macrophages et les cellules dendritiques (Fig. 2) (Janeway et *al.*, 2003). Ces cellules contiennent des récepteurs codés par la lignée germinale pour une large spécificité appelée : Pattern recognition receptors (PRRS) qui reconnaissent une variété de motifs exprimés à la surface des membranes microbiennes appelés pathogen-associated molecule patterns (PAMPs) tels que : les lipopolysaccharides (LPS), Manon...etc. En plus d'autres phénotypes exprimés sur des cellules non immunitaires endommagées (modèles moléculaires associés à DAMPS) (Czerkies et Kwiatkowska, 2014 ; Takeuchi et Akira, 2010).

Enfin, après reconnaissance, des médiateurs et des chimiokines pro-inflammatoires telles que : interleukine-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-8-12, TNF- α sont libérés. Son but est de pénétrer dans les vaisseaux sanguins pour recruter des neutrophiles et des monocytes afin de contenir l'infection et d'éliminer la propagation de l'agent pathogène par le phénomène de chimiotaxie. Ce phénomène est appelé inflammation aiguë qui se traduit par un gonflement, une rougeur et une augmentation de la fièvre corporelle (Chen et *al.*, 2018).

D'une part, il existe également des mécanismes qui éliminent l'agent pathogène par les cellules tueuses naturelles (NK), et d'autre part, un système protéique, généralement appelé

système du complément, est activé par les lectines et une voie alternative, conduisant à la destruction de l'agent pathogène en formant une membrane complexe d'attaque (CAM). Cette immunité innée est connue pour être non spécifique et permanente (Elliott et *al.*, 2014 ; Mali et *al.*, 2007).

4- 2- L'immunité adaptative :

Après la phagocytose, certaines cellules dendritiques quittent les foyers d'infection pour les ganglions lymphatiques proches de ce site via les vaisseaux lymphatiques correspondants, où elles présentent des fractions antigéniques de l'agent pathogène via les molécules du CMH pour augmenter naïvement sur les LB et les LT qui circulent continuellement du sang vers les organes lymphoïde périphérique (Fig. 02). Une fois que les cellules responsables de ce récepteur spécifique de l'antigène interagissent avec les cellules présentatrices d'antigène (CPA), elles seront activées dans les organes lymphoïdes pour se différencier en cellules effectrices et proliférer (Marshall et *al.*, 2018 : Mali et *al.*, 2007).

Les cellules mémoire résultant de la différenciation des cellules LTCD4+ activées et des cellules auxiliaires (Th) effectrices (Th) Th1 et Th2 en fonction de l'abondance de certaines cytokines dans le milieu. Les cellules Th1 amplifient l'immunité cellulaire en stimulant d'une part la phagocytose et d'autre part la différenciation LTCD8+ en lymphocytes T cytotoxiques responsables de la réponse anti-maladie au sein des cellules en sécrétant l'interféron- γ et l'IL-2. IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13, Th2 déclenchent l'immunité humorale en activant les LB qui ont reconnu le même peptide antigénique pour se différencier en plasmocytes spécifiques sécrétant des anticorps. Cette réponse génère une mémoire immunitaire qui se développe rapidement lors d'une réinfection par le même pathogène car elle est plus spécifique et plus étroite (Chaplin, 2010).

Les cellules productrices effectrices et les anticorps quittent les organes lymphoïdes vers le site infectieux pour effectuer leurs actions coopératives pour endommager les cellules

infectées et éliminer les agents pathogènes neutralisant les immunoglobulines en activant le système du complément et la cytotoxicité dépendante des cellules dépendantes des anticorps (Mathew et al., 2009).

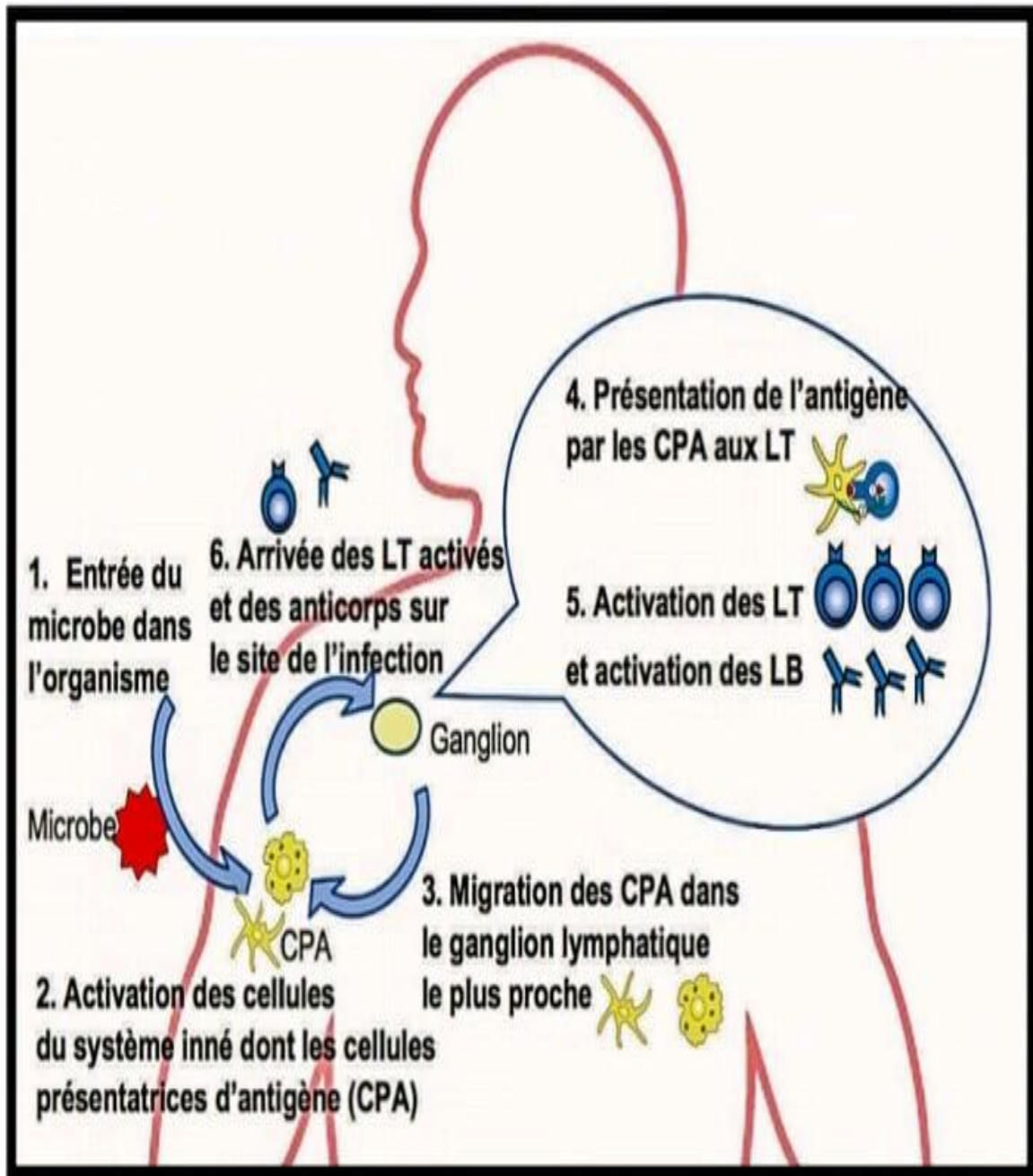


Fig. 02 : Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire innée et adaptative

(Mathieu et al., 2009)

5- L'immunité chez le nouveau-né :

5- 1- Les lymphocytes chez le nouveau-né :

Les LT et B sont présents en nombre relativement important dans le sang des nouveau-nés. Certaines de ces cellules sont pleinement fonctionnelles, mais leur capacité à répondre à certains antigènes (par exemple, les polysaccharides du pneumocoque) peut être déficiente. Cette manifestation séquentielle d'une immunité spécifique peut être due à l'immaturation des LB, des LT auxiliaires ou des cellules présentatrices d'antigènes, e à l'expression séquentielle de gènes codant pour les récepteurs de chaque antigène, ou à une immunité acquise passive de la mère (IgG, IgA) (Peter Lydyard et *al.*, 2001).

5- 2- Les anticorps chez le nouveau-né :

Les IgG traversent normalement le placenta (médié par les récepteurs Fc) et sont présentes à des niveaux élevés à la naissance. Au cours du développement fœtal, l'IgM est produite mais l'IgG n'est pas produite avant la naissance. Les IgA commencent à apparaître dans la circulation sanguine à l'âge de 1 à 2 mois. Cela compense en partie les déficiences de la capacité du nourrisson à synthétiser l'anticorps par un système immunitaire immature. , à l'âge de 1 an, les taux d'IgG, d'IgM et d'IgA sont respectivement d'environ 80, 75 et 20% des taux adultes (Fig. 03). Ainsi, l'immunoglobuline maternelle A (IgA) est transmise aux nourrissons par le colostrum lors de l'interférence de la lactation. Le système digestif du nourrisson fournit une immunité muqueuse passive. L'absence de réaction à des antigènes spécifiques peut résulter de cette immunité passive acquise de la mère et même de la dégradation ou de l'utilisation d'anticorps maternels. Ils peuvent se lier à l'antigène et l'éliminer, et cela doit interférer avec le développement de l'immunité active (Peter Lydyard et *al.*, 2001).

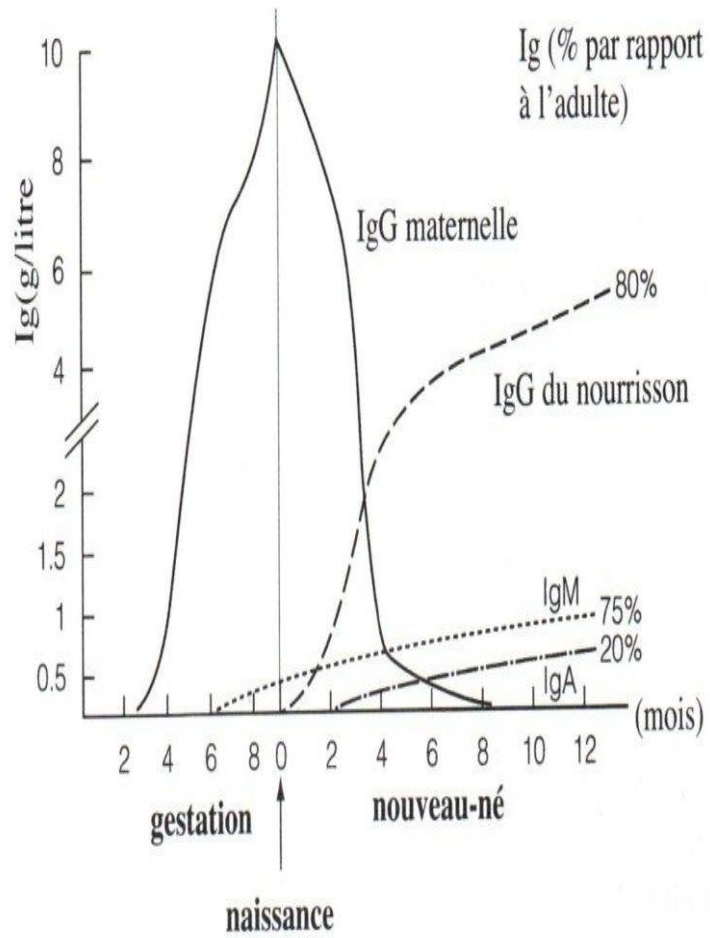


Fig. 03 : les stades de développement des IgG, IgM, IgA chez les nouveau-nés (Peter Lydyard et al., 2001).

Chapitre 2

Chapitre 2 : Déficits immunitaires

1- Définition :

sont des manifestations rares, débutant dans l'enfance par transmission génétique, responsables d'infections opportunistes et récurrentes en impliquant des cellules du système immunitaire ; Monocytes et protéines complémentaires (Casanova et *al.*, 2008).

Lorsque le patient présente un déficit immunitaire depuis la naissance ou acquise dans l'enfance, elle est dite "primaire", mais lorsqu'elle survient lors de la prise de médicaments immunosuppresseurs ou d'immunosuppresseurs ou pour d'autres raisons, elle est dite "secondaire" (Dumas et *al.*, 2008).

2- Déficits immunitaires primitifs :

Les déficits immunitaires primaires (DIP) sont plus de 240 maladies génétiques causées par des mutations dans des gènes qui codent des composants du système immunitaire (cellules et protéines) et donc un groupe hétérogène entraînant une altération de la croissance et du fonctionnement du système immunitaire. Les manifestations cliniques et les complications de ces troubles sont très asymétriques. Cependant, elle se traduit plus souvent par une susceptibilité accrue aux infections et dans une moindre mesure par une prédisposition aux maladies auto-immunes et aux tumeurs malignes (Chappell et *al.*, 2014).

3- Manifestations cliniques :

3- 1- La susceptibilité accrue aux infections :

Les différentes classes homologues d'immunoglobulines à forte liaison antigénique sont importantes pour une protection efficace contre l'infection. L'IgM est la première ligne de défense contre les bactéries enveloppées, l'IgG a une demi-vie plus longue et diffuse dans le compartiment extracellulaire, l'IgA est transportée vers les surfaces muqueuses (en particulier dans l'intestin) et l'IgE est impliquée dans les réponses immunitaires antiparasitaires. Ainsi, le

déséquilibre qualitatif et quantitatif de la production d'anticorps au cours de l'IDH (Indice de Développement Humain) entraîne principalement des infections bactériennes récurrentes qui touchent principalement les voies respiratoires et *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et les bactéries Gram-négatives sont souvent à l'origine de ces infections. Notez que certains patients atteints d'hypergammaglobulinémie ont également de graves infections à entérovirus (Durandy et *al.*, 2013).

Et aussi une hypoplasie importante des organes lymphatiques (amygdales et ganglions lymphatiques). Les patients peuvent également développer une conjonctivite, une diarrhée et des infections cutanées. L'infection chronique à entérovirus comportait une gammaglobulinémie liée à d'autres chromosomes. Il existe des cas moins fréquents comme un retard de croissance ou une neutropénie sévère associée à des épisodes infectieux (Basile et *al.*, 2009., Kornfeld et *al.*, 1996., Usui et *al.*, 2001).

Plusieurs autres infections inhabituelles ont été présentes telles que des infections des voies urinaires et du col de l'utérus (Bonilla et *al.*, 2015, Webster et *al.*, 1982).

3- 2- granulomatose:

La présence de granulomes chez un patient DICV est significativement associée à l'auto-immunité et à la splénomégalie (Borsicut et *al.*, 2013., Mechanic et *al.*, 1997).

3- 3- Auto-immunité et auto inflammation :

L'auto-inflammation est caractérisée par des épisodes d'inflammation sans l'agent causal, en l'absence d'anticorps détectables ou de lymphocytes T actifs. L'auto-immunité peut être causée par la voie des anticorps des points ponctuels de contrôle défectueux dans les cellules B actives (Durandy et *al.*, 2013).

3- 4- Carcinogène :

Le facteur pronostique le plus important est le cancer. Ils peuvent provenir de carcinomes épithéliaux d'inflammation chronique, de cholangiocarcinomes ou de tumeur neuroectodermiques primitives en déficit en CD40L (Durandy et *al.*, 2013).

Une interaction complexe peut se produire entre la stimulation antigénique chronique à l'infection, l'acquisition d'anomalies génétiques et une lacune dans la régulation immunitaire (He et *al.*, 2003., Novak et *al.*, 2004., Chua et *al.*, 2008).

3- 5- Des manifestations cutanées :

Ils sont fréquents dans différents types d'immunodéficience et sont le plus souvent temporaires. Elle peut refléter une auto-immunité, révéler une prédisposition à l'infection par le VPH (Virus du Papillome Humain). En effet, durant les dernières semaines de la vie fœtale et à la naissance, il y a un passage des lymphocytes de la mère au fœtus. En l'absence d'immunodéficience (DI), ces lymphocytes sont reconnus comme étrangers et sont rapidement éliminés. Dans le déficit immunitaire combiné sévère (DICS), il se dilate et peut causer des dommages à la peau mais aussi au système digestif, responsable de diarrhées et d'atteintes hépatiques (Dr Dib., 2014 /2015).

3- 6- Des manifestations associées :

Dans le caractère des syndromes d'échec complexes, tels que le syndrome de DiGeorge, l'immunodéficience lymphoïde T est associée à une dysmorphie (Fig. 04), une maladie cardiaque, un retard d'acquisition psychomotrice, une hypocalcémie et d'autres déficits immunitaires associés à des anomalies capillaires chroniques, une diarrhée, une microcéphalie, malformations, ulcères aphteux récurrents (Dr Dib., 2014/2015).



Fig. 4 : le syndrome de Di George [3].

4- Les classifications de déficit immunitaire primitif :

4- 1- Déficients immunitaire humoraux (DIH) :

4- 1- 1- Agammaglobulinémie liée au chromosome X :

L'agammaglobulinémie liée au chromosome X (maladie de Bruton) est le premier déficit Immunitaire primitif décrit. C'est une maladie à pénétrance complète, récessive liée au chromosome X. Elle touche un nouveau-né masculin.

4- 1- 2- Agammaglobulinémies autosomiques récessives :

Les agammaglobulinémies autosomiques récessives les ARA (Agammaglobulinémie Autosomique Récessive) ont pour raison une signalisation défectueuse du pré BCR bloquant ainsi le développement des cellules au stade pré B. Des altérations dans la chaîne lourde μ (Mu) ont été décrites en 1996 et représentent environ 5% des agammaglobulinémies. D'autres altérations ont été ensuite décrites : $\lambda 5$ (Lamda 5), Immunoglobuline α (Alfa) ($Ig\alpha$) (CD79a), $Ig\beta$ (CD79b), BLNK et PIK3R1 (Phosphoinositol-3 kinase Régulatrice 1) (Vickery et *al.*, 2013).

notamment exprimés dans le muscle. Ils diffèrent dans leurs domaines b-HLH qui codent pour le site de fixation de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) et le site de dimérisation. Une mutation touchant l'exon spécifique de la protéine E47 a été décrite chez quatre patients non apparentés présentant une agammaglobulinémie et une profonde baisse du taux des LB avec absence du BCR chez les LB détectés. La mutation est autosomique dominante de novo et un hot spot mutationnel sur ce gène a été suggéré (Boisson et *al.*, 2013).

Les patients présentent une réduction sévère ou une absence des LB, une hypogammaglobulinémie souvent sévère, une LT CD4, un rapport CD4/CD8 anormal et l'altération de la réponse des cellules T aux mitogènes (Kelleher et *al.*, 2003, Souadjian et *al.*, 1974, Tarr et *al.*, 2001).

4- 1- 4- Hypogammaglobulinémie avec myéloplasie :

Des patients avec une apparition précoce des infections, une hypogammaglobulinémie, une altération du développement des LB et qui ne présentent pas un défaut monogénique du système immunitaire ont été décrits. Certains de ces patients ont une myéloplasie y compris ceux présentant une monosomie 7, une trisomie 8 ou bien une dyskératose congénitale et les premiers signes cliniques de leur maladie seraient des infections récurrentes et une hypogammaglobulinémie. Ces patients ont souvent des concentrations légèrement plus élevées d'IgM et peuvent avoir des isohémagglutinins positifs. Les pro B et les pré B sont souvent réduits. Les patients présentent également une neutropénie, une thrombocytopénie ou bien une anémie qui persiste plus de 8 semaines après l'initiation du traitement (Conley et *al.*, 2002).

4- 1- 5- Déficit immunitaire commun variable :

Le terme déficit immunitaire commun variable (DICV) a été utilisé la première fois en 1971 par un comité d'organisation mondiale de la santé pour séparer les syndromes de déficit en anticorps moins définis des autres avec une description clinique plus cohérente et une

hérédité mendélienne. Le DICV est le plus fréquent DIP symptomatique de l'adolescent et l'adulte et qui affecte également les enfants. Le DICV est très hétérogène mais est définie par un déficit d'au moins deux isotypes d'Ig, IgG compris, donc déficit d'IgG avec IgM et/ou IgA et une réponse spécifique en AC (anticorps) affectée (Gathmann et *al.*, 2009).

4- 1- 6- Syndromes d'hyper IgM :

C'est un groupe hétérogène de DIP caractérisé par une baisse ou une absence d'IgG, IgA et IgE avec un taux normal ou élevé du taux d'IgM. Il a été décrit pour la première fois en 1961 par deux groupes (Ochs et *al.*, 2012, Rosen et *al.*, 1961).

Il résulte d'un défaut de commutation isotypique des immunoglobulines de IgM, IgD vers IgG, IgA ou bien IgE qui nécessite une coopération et un contact avec les cellules T (Qamar et Fuleihan., 2013).

Le premier syndrome dont l'étiologie a été définie était l'hyper IgM lié au chromosome X. Il résulte de mutations du gène codant le CD40L (CD40 ligand) exprimé transitoirement sur les cellules T activées. Des mutations dans d'autres gènes ont été reconnues comme cause de ces syndromes. Ce sont des gènes impliqués dans la voie de signalisation du CD40 incluant le CD40 et des enzymes nécessaires pour la génération ou la réparation des cassures doubles brins d'ADN pendant la commutation isotypique des Ig (Davies et *al.*, 2010. Fuleihan et *al.*, 1993. Fuleihan et *al.*, 1994. Ramesh et *al.*, 1993).

L'hyper IgM lié à X (Hyper IgM 1, déficit en CD40L) : le déficit en CD40L est responsable de 65- 70% de cas d'hyper IgM. Les patients ont souvent un taux normal d'IgM qui peut augmenter avec les infections et en dehors d'un suivi médical, un taux très bas d'IgG, IgA et IgE et un taux normal de LT et B. La commutation isotypique, la maturation des Ig dépendante des cellules T et la formation des cellules B mémoires sont défectueuses. Les ganglions lymphatiques n'ont pas de centres germinatifs. 2/3 des patients présentent une neutropénie accompagnée généralement d'ulcères buccaux de la gingivite et de la proctite.

30% des patients ont une anémie. L'apparition des symptômes est souvent avant l'âge de deux ans et se prononce par des infections opportunistes récurrentes des voies aériennes mais dans certains cas l'apparition peut être tardive (deuxième décennie). L'agent infectieux le plus retrouvé est *Pneumocystis jiroveci* (des infections respiratoires avec cet agent sont considérées comme élément qui différencie l'hyper IgM 1 des autres hypogammaglobulinémies) mais d'autres peuvent être retrouvés : cytomegalovirus (CMV), *Cryptococcus*, histoplasmosis et *Candida*. La diarrhée causée chez la plupart des cas par *Cryptosporidium* est présente chez 1/3 des patients et est souvent accompagnée d'un retard de croissance. Les complications hépatiques sont également omniprésentes chez les patients : hépatite et cirrhose, souvent les virus hépatites B et C et CMV sont responsables. Plus de 15% des patients développent un cancer gastro-intestinal. Presque 10% des patients ont des infections du système nerveux central dont 50% meurent ou ont une séquelle neurologique. Les manifestations auto-immunes de ce type d'hyper IgM sont moins fréquentes que chez les autres types (Levitt et al, 1983., Levy et al, 1997., Lin et al, 2006., Seyama et al, 1998., Winkelstein et al, 2003).

Depuis 1993, plus de 100 mutations sur le gène codant CD40L ont été détectées chez les patients hyper IgM 1. Ce gène est localisé sur le chromosome Xq26.3–27, consiste en cinq exons et code pour une glycoprotéine de 33 KDa. Le CD40L est exprimé sur toutes les cellules T activées, sa liaison avec son récepteur est impliquée dans plusieurs actions dont la survie et la différenciation des cellules B. L'interaction de CD40L avec son récepteur CD40 sur les cellules B est nécessaire pour la commutation isotypique, la différenciation et la prolifération des cellules B immature, mature et mémoire, et la production de quelques cytokines tel que IL-6 (Callard et al, 1993., Facchetti et al, 1995., Hirbod et al, 2014., Singh et al, 1998).

Rôle du CD40L dans l'activation des cellules B CD40L est exprimée sur toutes les cellules T helper actives y compris les T mémoire et les sous populations Th0, Th1 et Th2. Sa

liaison avec ses récepteurs sur les différentes cellules est impliquée à plusieurs actions importantes. Cette interaction est particulièrement vitale pour les cellules B puisque son action sur les autres cellules peut être mimée par les $TNF-\alpha$. Plusieurs actions des cellules B telles que : la recombinaison isotypique, la différenciation, la prolifération des cellules B matures et immature et des B mémoires dépendent de l'interaction de CD40L des cellules T helper avec CD40 sur les cellules B (Hirbod- Mobarakeh et *al.*, 2014).

La figure résume le rôle de l'interaction CD40L/CD40 et le résultat du déficit en CD40L sur l'immunité humorale.

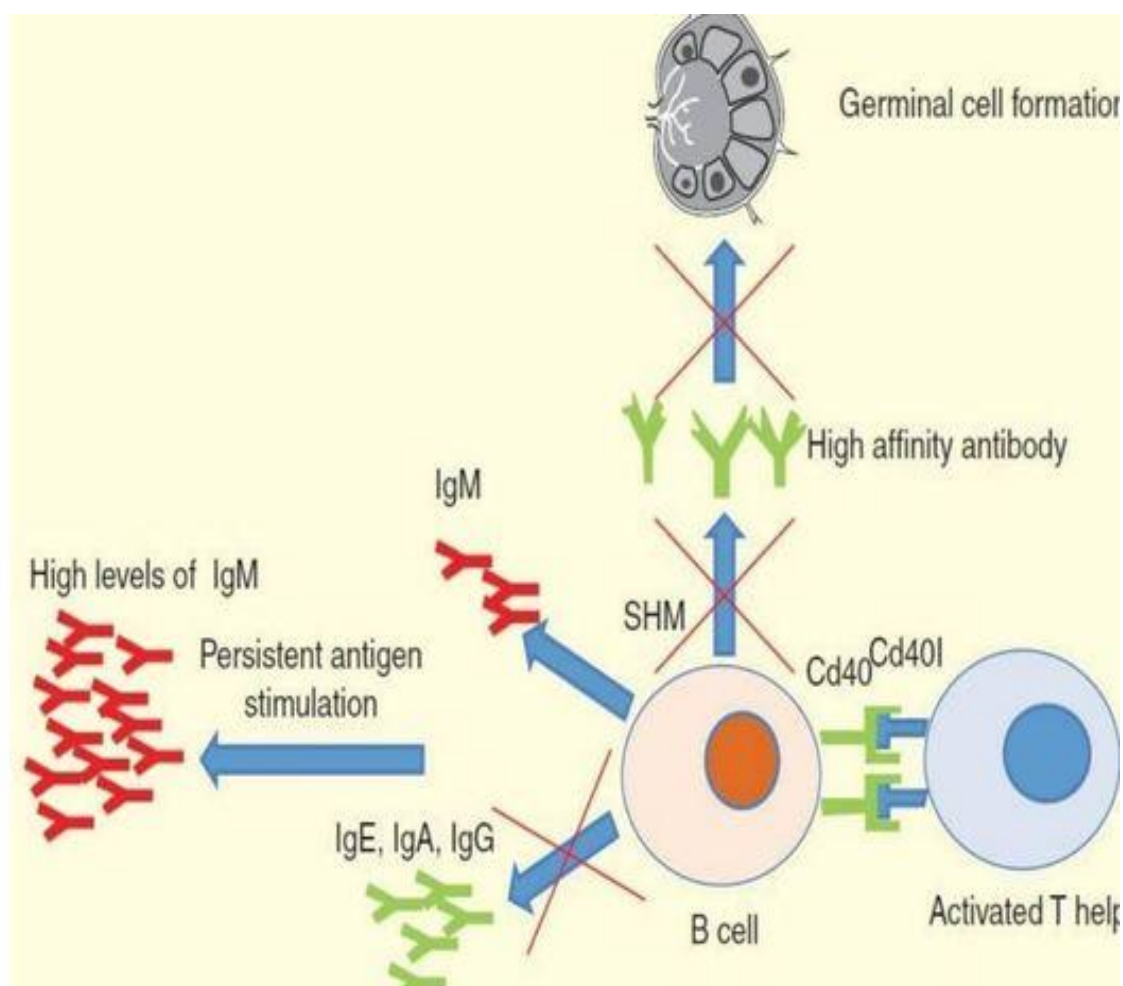


Fig. 06 : Rôle du CD40L dans l'activation des cellules B (Hirbod- Mobarakeh et *al.*, 2014).

L'hyper IgM autosomique récessif avec déficit en CD40 (hyper IgM 3) : Le déficit en CD40 est cliniquement similaire à celui en CD40L incluant la susceptibilité aux infections opportunistes et l'association avec la neutropénie. Le nombre de patient avec ce déficit est limité donc le spectre des symptômes cliniques n'est peut-être pas bien cerné (Cunningham et *al.*, 1999., Qamar et *al.*, 2014).

Le gène codant CD40 est sur le chromosome 20q13.12, il est exprimé sur la surface des cellules B matures et son interaction avec le CD40L est nécessaire pour la commutation isotypique dépendante des cellules T.

Les patients présentent des infections bactériennes respiratoires et digestives et une hyperplasie lymphoïde qui est caractéristique de ce déficit et est causée par un élargissement des centres germinatifs. Les manifestations auto-immunes (anémie hémolytique, thrombocytopenie, hépatite et lupus érythémateux systémique) touchent environ 20% des patients (Durandy et Kracker, 2012). En 2000, grâce aux analyses de liaison, le gène AICDA (Activation-Induced Cytidine Deaminase) sur le chromosome 12p13 a été impliqué et des mutations sur ce gène codant l'AID ont été décrites comme cause de cette forme de l'hyper IgM (Etzioni et Ochs, 2004).

4- 1- 7- Syndrome de WHIM (Wart, Hypogammaglobulinémie, Infection and Myelokathexis) :

C'est un DIP caractérisé par une hypogammaglobulinémie, une neutropénie avec rétention anormale de neutrophiles matures dans la moelle osseuse et des verrues induits par papillomavirus (HPV). Le syndrome est causé par des mutations dominantes du gène CXCR4. Le gène est situé sur le chromosome 2q22.1 et contient deux exons de 103 et 1563 paires de bases séparés par une séquence intronique de 2132 paires de bases. (Caruz et *al.*, 1998).

La protéine CXCR4 est un récepteur du chimiokine. La liaison de CXCR4 avec son ligand CXCL12 joue un rôle important dans la localisation des LT et des CPA (cellule

présentatrice de l'antigène) dans les organes lymphoïdes secondaires et dans le renforcement de leur interaction. Les patients WHIM présentent une protéine dont l'extrémité carboxy-terminale est tronquée entre les résidus 10 et 19, ce qui fait que le récepteur est activé de façon permanente la mutation empêche l'internalisation du récepteur (Kallikourdis et *al.*, 2015).

4- 1- 8- Déficit sélectif en IgA :

C'est le plus fréquent DIP avec une prévalence allant de 1/300 à 1/700 et qui varie selon les races et les ethnies. Il est asymptomatique dans plus de 90% des cas. Les mécanismes moléculaires causant ce déficit ne sont toujours pas élucidés mais une relation génétique avec le DICV peut exister (20- 25% des patients ont des antécédents familiaux de déficit en IgA ou bien de DICV et certains patients développent un DICV plus tard). Des patients présentant des anomalies chromosomiques associées, en particulier sur le chromosome 18, ont été décrits. En dépit de son association avec une évolution clinique bénigne dans la plupart des patients, certains patients développent des infections gastro-intestinales et sino-pulmonaires typiques de DIH. Ils présentent un risque accru de développer une maladie auto-immune, en particulier le lupus érythémateux systémique et la polyarthrite rhumatoïde et des maladies gastro-intestinales inflammatoires telles que la maladie cœliaque. La prévalence de l'asthme et des allergies est plus élevée chez ces patients. Les patients de plus de 4 ans (Les jeunes enfants peuvent avoir un retard dans la production physiologique IgA qu'ils surmonteront et ne sont donc pas considérés comme déficients) ont une baisse d'IgA avec des IgG et IgM dans les normes. Le Déficit en IgA peut être présent en même temps avec un déficit en sous classe d'IgG ou bien déficit spécifique en anticorps. Ces trois DIH sont souvent asymptomatiques, mais leur association est cliniquement exprimée (Alaswad et *al.*, 2000., Bonilla et *al.*, 2005., Hansel et *al.*, 1990).

4- 1- 9- Hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant :

La durée entre la perte des anticorps maternels et l'apparition d'une synthèse correcte d'anticorps représente une période d'hypogammaglobulinémie physiologique, habituellement de l'âge de 3 mois à environ 6 mois. La prolongation et l'accentuation de cette phase avec une diminution des taux d'IgG et, dans certains cas, également IgA et IgM jusqu'à la petite enfance sont considérées comme : l'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant. Si symptomatique, ce déficit se manifeste souvent par des infections ORL (L'oto-Rhino-Laryngologie) et des infections respiratoires récurrentes avant l'âge de 1 an. D'autres présentent des diarrhées récurrentes, une infection sévère par le virus de la varicelle, ou une candidose buccale prolongée Les symptômes les plus rares sont les sepsis et les méningites (Bonilla et *al*, 2005., Dalal et *al*, 1998., Franz et *al*, 1994).

4- 1- 10- Thymome avec déficit immunitaire :

Une association entre thymome et déficit immunitaire (également appelé syndrome de Good) a été décrite pour la première fois en 1955 et a été considérée comme DIP bien qu'il n'existe pas de critère formel de diagnostic (Geha et *al*, 2007., Good et *al*, 1955).

Le déficit est souvent diagnostiqué à l'âge de la cinquantaine mais peut être décrit chez des enfants avec des fréquences similaires entre sexe masculin et féminin. Le déficit immunitaire peut précéder ou suivre le diagnostic du thymome et ne se rétablit pas après une thymectomie (Tarr et *al*, 2001., Watts et *al*, 1990).

Les manifestations cliniques sont souvent : susceptibilité aux infections avec bactéries encapsulées, diarrhée, susceptibilité aux infections opportunistes (possibilité d'implication de l'immunité à médiation cellulaire) et des manifestations auto-immunes. Le pronostic des patients et l'espérance de vie sont plus graves par rapport aux autres DIH. Sur le plan immunologique, les patients présentent une réduction sévère ou une absence des lymphocytes B, une hypogammaglobulinémie souvent sévère, une lymphopénie T CD4, un rapport

CD4/CD8 anormal et l'altération de la réponse des cellules T aux mitogènes (Kelleher et al, 2003., Souadjian et al, 1974., Tarr et al, 2001).

L'étiologie de ce déficit reste inexplicée. Il existe cependant plusieurs hypothèses possibles :

1/ les cytokines peuvent altérer ou arrêter la maturation des cellules B,

2/ la perte des cellules T naïves ou mémoires et donc la perte de la coopération T/B,

3/ la destruction auto-immune des cellules B (cellules T ou auto-anticorps) (Agarwal et al., 2007).

4- 2- Déficit immunitaire cellulaire (DIC) :

4- 2- 1- Déficits immunitaires combinés sévères (DICS) :

Une partie des gènes est responsable de la majorité de ces déficiences et leur diagnostic est une urgence, du fait de la taille importante des lymphocytes et des risques infectieux qui peuvent rapidement alourdir le pronostic vital avant qu'un traitement adapté puisse être mis en place. Le diagnostic de ces défauts est guidé par la présence ou l'absence de lymphocytes B et de cellules tueuses, et c'est ainsi que l'on distingue 4 groupes principaux : T- B- (NK+ et NK-) et T- B+ (NK + et NK -) (Lagresle-Peyrou, Six Em, Picard, et al., 2009).

4- 2- 2- Le syndrome d'Omenn :

Produit un profil spécifique par expansion oligoclonale des lymphocytes T et peut être associé à des déficits des cascades des récepteurs Rag 1, 2, Artémis ou IL-7 : caractérisé par un érythème néonatal, une organomégalie (adénopathie, hépatosplénomégalie), la présence de lymphocytes T en grand nombre avec restriction des munitions et hyper-IgE (Wada, Touma, Okamoto, et al., 2009).

4- 3- Déficit des cellules phagocytaires :

Les anomalies des cellules phagocytaires représentent 10 à 15% des déficits immunitaires primitifs; la capacité des cellules phagocytaires (par ex., monocytes, macrophages, granulocytes, tels que les neutrophiles et les éosinophiles) à tuer les agents pathogènes est altérée. Les infections cutanées staphylococciques et Gram négatifs sont caractéristiques. Les anomalies des cellules phagocytaires les plus fréquentes (quoique rares) sont les suivantes :

4- 3- 1- Le syndrome de Chédiak-Higashi :

Est une maladie rare autosomale, un déficit immunitaire primaire récessif qui comprend des anomalies des cellules phagocytaires, induisant des infections respiratoires récidivantes d'origine bactérienne et d'autres infections et un albinisme oculocutané. Les tests génétiques pour les mutations de LYST (régulateur du trafic lysosomal; également nommé CHS1) peuvent confirmer le diagnostic. Le traitement comprend parfois une greffe de cellules souches, mais aussi des antibiotiques préventifs, de l'interféron gamma et parfois des corticoïdes (Fernandez., 2021).

4- 3- 2- La granulomatose chronique :

Est un déficit immunitaire primaire qui est lié à des défauts de cellules phagocytaires. Débute habituellement par des abcès récidivants au cours de la petite enfance, mais chez quelques patients, le début peut être retardé aux premières années d'adolescence. Plus de 50% des cas de la granulomatose chronique sont hérités comme un trait récessif lié à l'X et ne sont ainsi observés que chez l'homme; dans les autres cas, l'hérédité est autosomique récessive. Les globules blancs d'un patient qui a une maladie granulomateuse chronique ne produisent pas de peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée), de superoxyde, ni d'autres composés activés de l'oxygène, à cause d'un déficit de l'activité oxydase dépendante du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate. La fonction phagocytaire microbicide est défectueuse; si bien que les bactéries et les champignons ne sont pas tués malgré une phagocytose normale. Le diagnostic

repose sur la mesure de la production des radicaux oxygène dans les globules blancs par cytométrie en flux des niveaux de stress oxydatif. Le traitement repose sur les antibiotiques, les antifongiques et l'interféron-gamma; des transfusions de granulocytes peuvent être nécessaires (Fernandez., 2021).

4- 3- 3- La neutropénie sévère congénitale : (syndrome de kostmann)

Est un d'affections rares groupe hétérogène qui se caractérise par un arrêt de la maturation myéloïde médullaire au stade du promyélocyte entraînant un chiffre absolu de neutrophiles $< 200/mcl$ et des infections sérieuses débutant dans l'enfance. la neutropénie sévère congénitale (syndrome de kostmann) peut être autosomique dominante ou récessive, liée à l'X, ou sporadique. plusieurs anomalies génétiques responsables de la neutropénie sévère congénitale (syndrome de kostmann) ont été identifiées, notamment des mutations affectant l'élastase des neutrophiles (ELANE/ELA2), HAX1, GFI1 et le récepteur du G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor). La plupart des patients qui ont une neutropénie sévère congénitale (syndrome de kostmann) répondront à un traitement chronique par facteur de croissance, mais une transplantation de cellules souches hématopoïétiques pourra être envisagée chez les patients moins répondeurs. Les patients qui ont une neutropénie sévère congénitale (syndrome de kostmann) ont un risque accru de myélodysplasie ou de leucémie myéloïde aiguë (Fernandez., 2021).

4- 3- 4- La neutropénie cyclique :

Est un trouble rare congénital de la granulocytopoïèse, habituellement transmis de façon autosomique dominante et habituellement causé par une mutation du gène de l'élastase neutrophile (ELANE/ELA2), ce qui entraîne une apoptose anormale. Elle est caractérisée par des oscillations régulières et périodiques du nombre des neutrophiles périphériques. La période moyenne des oscillations est de 21 ± 3 jours. le cycle des autres cellules sanguines est également évident dans la plupart des cas (Fernandez., 2021).

4- 3- 5- Déficit d'adhésion des leucocytes :

Le LAD (syndrome de déficit d'adhésion des leucocytes) Il apparaît généralement dans la petite enfance, est provoqué par le déficit en glycoprotéines spécifiques d'adhésion présentes à la surface des globules blancs; ces glycoprotéines favorisent les interactions cellulaires, l'adhésion des cellules aux parois des vaisseaux sanguins, la mobilité des cellules et l'interaction avec les fractions du complément. Les déficits diminuent la capacité des granulocytes (et des lymphocytes) à migrer hors du compartiment intra vasculaire, à s'engager dans réactions cytotoxiques et à phagocyter les bactéries. la gravité de la maladie est corrélée à l'importance du déficit. Trois différents types de syndromes ont été identifiés:

- Déficit d'adhésion leucocytaire 1: Famille des intégrines bêta-2 déficientes ou défectueuses.
- Déficit d'adhésion leucocytaire 2: Absence de ligands glucidiques fucosylés pour les sélectines.
- Déficit d'adhésion leucocytaire 3: Activation défectueuse de toutes les intégrines bêta (1, 2 et, 3).

Le type 1 résulte de mutations du gène de l'intégrine bêta-2 (ITGB2), codant le CD18 des β 2 intégrines. le type 2 résulte de mutations du gène du transporteur glucose diphosphate (GDP)-fucose. Le type 3 est provoqué par des mutations du gène FERMT3 (11q13.1), qui code kindlin-3 dans les cellules hématopoïétiques. Le diagnostic du déficit d'adhérence des leucocytes repose sur la mise en évidence d'un déficit sévère ou l'absence de glycoprotéines d'adhésion à la surface des globules blancs à l'aide d'anticorps monoclonaux (p. ex., anti-CD11 ou anti-CD18) et de la cytométrie de flux (Fernandez., 2021).

4- 4- Déficits du complément :

Elles comprennent des carences isolées de certains composants du complément ou un déficit en inhibiteurs et peuvent être héréditaires ou acquises, c'est rare ($\leq 2\%$). Les carences

héréditaires sont autosomiques récessives, à l'exception du déficit en inhibiteur de C1, qui est un déficit autosomique dominant et la properdine, qui est liée au chromosome X. Les carences entraînent une opsonisation, une phagocytose et une lyse défectueuses des microorganismes pathogènes et une élimination défectueuse des complexes antigène-anticorps. Les conséquences les plus graves sont les suivantes :

- Infections récidivantes, dues à un défaut d'opsonisation.
- Troubles auto-immunitaires : causés par une élimination défectueuse des complexes antigène-antigène. Les déficits complets en protéines précoces de la voie classique du complément (C1q, C1r , C1s , C4 , C2) , héréditaires ou acquis , sont associés à des maladies à dépôts de complexes immuns . Associés à une prédisposition au lupus érythémateux systémique (LES) et maladies apparentées. Quatre - vingt - dix pour cent des patients diagnostiqués avec un déficit complet en C1q présentent ce type de pathologie , ce qui en fait le facteur de susceptibilité à la maladie lupique le plus élevé (Schejbel et *al.*, 2011).

La présence d'anticorps anti C1q dans le lupus est également un marqueur prédictif de néphrite lupique avec une valeur prédictive négative élevée : en l'absence d'anticorps anti - C1q , le risque de survenue de néphrite lupique est faible (SiegertCE et *al.*, 1993).

Une carence en une protéine régulatrice du complément provoque un angio-œdème héréditaire. Les déficits du complément peuvent affecter la voie classique et/ou la voie accessoire du système de complément. Les voies alternatives partagent C3 et C5 à C9 avec la voie classique, mais elles n'ont pas de composantes supplémentaires: le facteur D, le facteur B, la properdine (P) et les facteurs régulateurs H et I (Fernandez , 2021).

5- Diagnostique :

Elle vise à rechercher des signes cliniques spécifiques et à éliminer l'immunodéficience acquise. Il vise à réaliser une évaluation préliminaire des influences humorales de l'immunité afin d'améliorer la sélection de l'exploration immunologique. Sur la base de l'âge du patient et

des antécédents d'immunisation, la réponse antigénique spécifique est interprétée (Admou et *al.*, 2010., Vickery et *al.*, 2013., Fried et *al.*, 2009).

Au cours des deux premières années de la vie, les manifestations de la maladie se déroulent généralement, et exactement à l'âge de six mois lorsque le niveau d'immunoglobuline maternelle diminue, et elle se caractérise par de fréquentes infections bactériennes, en particulier celles qui se développent à l'extérieur de la cellule. Et avant l'âge de 5 ans, la plupart des patients sont diagnostiqués (Basil et *al.*, 2009., Kornfeld et *al.*, 1996., Usui et *al.*, 2001).

Au moment du diagnostic, une infection persistante et sévère est atteinte. Les complications liées au dérèglement immunitaire (non infectieux) sont présentes chez 20 à 67% des patients (Boileau et *al.*, 2011., Chapel et *al.*, 2012., Malphettes et *al.*, 2009).

Auto-immune : signalée chez environ 25 % à 30 % des patients et constitue la seule complication clinique au moment du diagnostic chez certains patients atteints de leucopénie : purpura thrombocytopénique immunologique, anémie hémolytique auto-immune, ou les deux, et neutropénie immunitaire moins fréquente (Cunningham-Rundles, 2002., Gathmann et *al.*, 2014., Wang et *al.*, 2005).

Chez les patients cancéreux, la prévalence des tumeurs malignes de tous types augmente de 6 à 9 % (Mellemkjaer et *al.*, 2002).

6- Traitement :

6- 1- La thérapie substitutive par immunoglobulines :

Le traitement le plus important pour la prise en charge de l'IHD consiste en l'administration d'IgG. Avant l'introduction de la thérapie de remplacement des immunoglobulines, l'espérance de vie des patients hypoglycémiques présentant des complications pulmonaires était réduite en raison d'une pneumonie récurrente. La plupart de

ces complications sont évitées en remplaçant l'immunoglobuline. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre le remplacement intraveineux ou sous-cutané (Fried et Bonilla., 2009).

6- 2- L'antibioprophylaxie :

À des fins prophylactiques, des antibiotiques sont utilisés. Les patients présentant un déficit sélectif en IgA, un déficit en sous-classe d'Ig et une hypogammaglobulinémie transitoire dans l'enfance qui présentent des infections récurrentes des voies respiratoires supérieures peuvent être traités uniquement par chimioprévention antibactérienne. Ce traitement est souvent recommandé pendant les mois d'hiver pour les enfants souffrant d'hypoglycémie transitoire et également pour les patients de remplacement d'Ig présentant des complications infectieuses (Fried et Bonilla, 2009).

6- 3- Thérapies curatives :

Presque les patients peuvent mener une vie normale. Malgré cela, certains patients peuvent ne pas répondre au traitement et peuvent développer des complications graves nécessitant une prise en charge plus poussée. Une greffe de moelle osseuse peut être une solution pour certains patients (Abu-Arja et *al.*, 2015., Scholl et *al.*, 1998).

La thérapie génique a commencé à montrer des résultats sur les maladies inflammatoires pelviennes et constitue un traitement prometteur contre les maladies génétiques. En même temps, ils sont spécifiques aux types de mutation. La correction d'épissage est une stratégie qui a été pratiquée avec succès sur des modèles animaux XLA porteurs de mutations d'épissage, y compris des mutations. Intronic crée un nouveau site de collage (Bestas et *al.*, 2015).

Conclusion

Conclusion:

Le système immunitaire est un système complexe, composé de différents types de cellules et de protéines qui interagissent étroitement, les globules blancs sont des cellules fabriquées par la moelle osseuse, qui circulent dans le sang et sont capables de reconnaître un antigène et de coordonner la réponse immunitaire pour assurer sa destruction ; certains sont également capables de garder en mémoire l'événement, afin d'optimiser la réponse en cas de nouvelle agression par le même agent infectieux ; les anticorps sont des protéines capables de neutraliser des agents infectieux puis de rendre possible leur destruction par les cellules immunitaires ; ils sont fabriqués par certains globules blancs appelés les lymphocytes ; on appelle complément un ensemble de protéines qui participent à l'activation de la réponse immunitaire et la destruction de l'agent infectieux ; Le bon fonctionnement du système immunitaire implique également l'intégrité de certains organes lymphoïdes comme la rate et le thymus.

Les déficits immunitaires constitutionnels (ou primitifs) sont dus à des mutations génétiques qui altèrent qualitativement et/ou quantitativement la fabrication de certains des composants du système immunitaire. Le dysfonctionnement immunitaire est donc congénital, présent dès la naissance de l'enfant même s'il ne s'exprime pas toujours immédiatement, et définitif. En fonction de l'anomalie génétique en cause, la sévérité du déficit immunitaire et le risque qu'une personne atteinte le transmette à sa descendance est très variable.

Le diagnostic vise à réaliser une évaluation préliminaire des influences humorales de l'immunité afin d'améliorer la sélection de l'exploration immunologique. Sur la base de l'âge du patient et des antécédents d'immunisation ; et le traitement le plus important pour la prise en charge de l'IHD consiste en l'administration d'IgG. Avant l'introduction de la thérapie de remplacement des immunoglobulines.

Résumé

Résumé:

Le système immunitaire assure la protection de l'individu contre les éléments étrangers (ou antigènes). Dans le cas d'un système de défense affaibli, l'organisme devient moins résistant aux agents infectieux tels que les bactéries, les virus, les parasites et les champignons. Cette faiblesse est soit passagère, soit permanente et a de multiples causes. Lorsque l'immunodéficience est congénitale, on parle d'immunodéficience (primitive ou héréditaire), qui affecte au moins une composante du système immunitaire (immunité innée et adaptative) et est responsable d'une sensibilité accrue aux infections chez les enfants. L'inefficacité de la réponse immunitaire chez une personne immunodéprimée entraîne des infections récurrentes, éventuellement plus graves, et l'impossibilité de guérison malgré un traitement approprié.

Les mots clés : système immunitaire, déficit immunitaire primitif, enfant.

Abstract:

The immune system ensures the protection of the individual against foreign elements (or antigens). In the case of a weakened defense system, the body becomes less resistant to infectious agents such as bacteria, viruses, parasites and fungi. This weakness is either temporary or permanent and has multiple causes. When the immunodeficiency is congenital, it is called immunodeficiency (primary or hereditary), which affects at least one component of the immune system (innate and adaptive immunity) and is responsible for increased susceptibility to infections in children. Ineffective immune response in an immunocompromised person leads to recurrent, possibly more severe, infections and failure to recover despite appropriate treatment.

Key words: immune system, primary immune deficiency, child.

المخلص:

يضمن الجهاز المناعي للفرد حمايته من العناصر الغريبة عنه (أو المستضدات). في حالة ضعف نظام الدفاع يصبح الجسم أقل مقاومة للعوامل المعدية مثل البكتيريا والفيروسات والطفيليات والفطريات و يكون هذا الضعف إما عابراً أو دائماً وله أسباب متعددة. عندما يكون نقص المناعة خلقياً ، فإننا نتحدث عن نقص المناعة (البدائي أو الوراثي) ، الذي يؤثر على مكون واحد على الأقل من جهاز المناعة (المناعة الفطرية والتكيفية) و المسؤول عن زيادة القابلية للعدوى عند الأطفال . حيث يؤدي عدم فعالية الاستجابة المناعية لدى الشخص المصاب بنقص المناعة إلى تكرار العدوى ، وربما تكون أكثر خطورة ، و استحالة الشفاء على الرغم من العلاج المناسب.

الكلمات المفتاحية : جهاز المناعة ، نقص المناعة الأولية ، الطفل

Référence bibliographique :

Abu-Arja, RF, Chernin, LR, Abusin, G., Auletta, J., Cabral, L., Egler, R., ... & Cooke, KR (2015). Transplantation réussie de cellules hématopoïétiques chez un patient atteint d'agammaglobulinémie liée à l'X et de leucémie myéloïde aiguë. *Sang pédiatrique & cancer* , 62 (9), 1674-1676.

Admou, B., Haouach, K., Ailal, F., Benhsaine, I., Barbouch, M. R., Bejaoui, M., & Bousfiha, A. A. (2010). Déficiences immunitaires primitives: approche diagnostique pour les pays émergents. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 25(5-6), 257-265.

Agarwal, S., & Cunningham-Rundles, C. (2007). Thymome et immunodéficience (syndrome de Good) : à propos de 2 cas inhabituels et revue de la littérature. *Annales d'allergie, d'asthme et d'immunologie* , 98 (2), 185-190.

Alaswad, B., & Brosnan, P. (2000). L'association de la maladie coeliaque, du diabète sucré de type 1, de l'hypothyroïdie, de l'hépatopathie chronique et du déficit sélectif en IgA. *Pédiatrie clinique* , 39 (4), 229-231

Andersen, MH, Schrama, D., thor Straten, P., & Becker, JC (2006). Cellules T cytotoxiques. *Journal of Investigative Dermatology* , 126 (1), 32-41.

Annunziato, F., Romagnani, C., & Romagnani, S. (2015). Les 3 principaux types d'immunité effectrice innée et adaptative à médiation cellulaire. *Tourillon d'allergie et d'immunologie clinique* , 135 (3), 626-635.

Basile, N., Danielian, S., Oleastro, M., Rosenzweig, S., Prieto, E., Rossi, J., Roy, A., Zelazko, M. (2009) Clinical and molecular analysis of 49 patients with X-linked agammaglobulinemia from a single center in Argentina. *J. Clin. Immunol.* 29, 123-129.

Barbouche, MR, Galal, N., Ben-Mustapha, I., Jeddane, L., Mellouli, F., Ailal, F., ... & Bousfiha, AA (2011). Immunodéficiences primaires dans les populations maghrébines hautement consanguines. *Annales de l'Académie des sciences de New York* , 1238 (1), 42-52.

Bergereau, E. (2010). Rôle des LT-CD8+ dans l'auto-immunité du SNC: influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative (Doctoral dissertation, Toulouse 3).

Bon, RA, & Varco, RL (1955). Une étude clinique et expérimentale de l'agammaglobulinémie. *Le Journal-lancet* , 75 (6), 245-271.

Bonilla, FA, Bernstein, IL, Khan, DA, Ballas, ZK, Chinen, J., Frank, MM, ... & Sorensen, RU (2005). Paramètre de pratique pour le diagnostic et la gestion de l'immunodéficience primaire. *Annales d'allergie, d'asthme et d'immunologie* , 94 (5), S1-S63.

Boileau, J., Mouillot, G., Gérard, L., Carmagnat, M., Rabian, C., Oksenhendler, E., ... & DEFI Study Group. (2011). Auto-immunité dans le déficit immunitaire commun variable : corrélation avec le phénotype lymphocytaire dans l'étude française DEFI. *Journal of autoimmunity* , 36 (1), 25-32.

Boursiquot, JN, Gérard, L., Malphettes, M., Fieschi, C., Galicier, L., Boutboul, D., ... & Oksenhendler, E. (2013). Maladie granulomateuse dans CVID : analyse rétrospective des caractéristiques cliniques et de l'efficacité du traitement dans une cohorte de 59 patients. *Tourillon d'immunologie clinique* , 33 (1), 84-95.

Boisson, B., Wang, YD, Bosompem, A., Ma, CS, Lim, A., Kochetkov, T., ... & Conley, ME (2013). Une mutation E47 négative dominante récurrente provoque une agammaglobulinémie et des cellules BCR-B. *Le Journal d'investigation clinique* , 123 (11), 4781-4785.

Bouvry, D., Mouthon, L., Brillet, PY, Kambouchner, M., Ducroix, JP, Cottin, V., ... & Naccache, JM (2013). Déficit immunitaire variable commun associé à la granulomatose : une étude cas-témoin versus sarcoïdose. *Journal respiratoire européen* , 41 (1), 115-122.

Bonilla, FA, Barlan, I., Chapel, H., Costa-Carvalho, BT, Cunningham-Rundles, C., de la Morena, MT, ... & Warnatz, K. (2016). Document de consensus international (ICON) :

troubles d'immunodéficience commune variable. Le tourillon de l'allergie et de l'immunologie clinique : En pratique , 4 (1), 38-59.

Bousfiha, AA, Jeddane, L., El Hafidi, N., Benajiba, N., Rada, N., El Bakkouri, J., ... & Ailal, F. (2014). Premier bilan du registre marocain des immunodéficiences primaires : 15 ans d'expérience (1998-2012). *Tourillon d'immunologie clinique* , 34 (4), 459-468.

Callard, RE, Armitage, RJ, Fanslow, WC et Spriggs, MK (1993). Ligand CD40 et son rôle dans le syndrome hyper-IgM lié à l'X. *L'immunologie aujourd'hui* , 14 (11), 559-564.

Caruz, A., Samsom, M., Alonso, JM, Alcami, J., Baleux, F., Virelizier, JL, ... & Arenzana-Seisdedos, F. (1998). Organisation génomique et caractérisation du promoteur du gène CXCR4 humain 1. *Lettres FEBS* , 426 (2), 271-278.

Casanova, JL, Fieschi, C., Zhang, SY et Abel, L. (2008). Revisiter les immunodéficiences primaires humaines. *Journal de médecine interne* , 264 (2), 115-127.

Chaplin , DD (2010) . Présentation de la réponse immunitaire . *Journal d'allergie et d'immunologie clinique* , 125 (2) , S3 - S23 .

Chapel, H., Lucas, M., Patel, S., Lee, M., Cunningham-Rundles, C., Resnick, E., ... & Oksenhendler, E. (2012). Confirmation et amélioration des critères de phénotypage clinique dans les déficits immunitaires variables communs dans des cohortes répliquées. *Tourillon d'allergie et d'immunologie clinique* , 130 (5), 1197-1198.

Chapel, H., Prevot, J., Gaspar, HB, Español, T., Bonilla, FA, Solis, L., & Drabwell, J. (2014). Déficits immunitaires primaires – principes de soins. *Aux frontières de l'immunologie* , 5 , 627 .

Chapel, H., Prevot, J., Gaspar, H. B., Español, T., Bonilla, F. A., Solis, L., & Drabwell, J. (2014). Primary immune deficiencies—principles of care. *Frontiers in immunology* , 5, 627.

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... & Zhao, L. (2018). Réponses inflammatoires et maladies associées à l'inflammation dans les organes. *Oncotarget* , 9 (6), 7204

Choi, SS, Lee, HJ, Lim, I., Satoh, JI et Kim, SU (2014). Astrocytes humains : profils de secrétomes de cytokines et de chimiokines. *PloS un* , 9 (4), e92325.

Chua, I., Quinti, I., & Grimbacher, B. (2008). Lymphome dans l'immunodéficience commune variable : interaction entre dysrégulation immunitaire, infection et génétique. *Opinion actuelle en hématologie* , 15 (4), 368-374.

Bestas B., Turunen, JJ, Blomberg, KEM, Wang, Q., Månsson, R., El Andaloussi, S., ... & Smith, CI (2015). Stratégies de correction d'épissage pour le traitement de l'agammaglobulinémie liée à l'X. *Rapports actuels sur les allergies et l'asthme* , 15 (3), 1-11.

Conley, ME et Howard, V. (2002). Signes cliniques menant au diagnostic d'agammaglobulinémie liée à l'X. *Le Journal de pédiatrie* , 141 (4), 566-571.

Conley, ME, Dobbs, AK, Farmer, DM, Kilic, S., Paris, K., Grigoriadou, S., ... & Campana, D. (2009). Immunodéficiences primaires des lymphocytes B : comparaisons et contrastes. *Revue annuelle d'immunologie* , 27 , 199-227.

Coralie, A. C., Andrea, S. P., Aitor, C., Thomas, B., Angele, C., Fernandez-Marcos, P. J., ... & Jose, V. (2018). Overexpression of G6PD as a model of robustness. *Free Radical Biology and Medicine*, 120, S81.

Cunningham, C. K., Bonville, C. A., Ochs, H. D., Seyama, K., John, P. A., Rotbart, H. A., & Weiner, L. B. (1999). Enteroviral meningoencephalitis as a complication of X-linked hyper IgM syndrome. *The Journal of pediatrics*, 134(5), 584-588.

Cunningham-Rundles, C. (2002). Complications hématologiques des déficits immunitaires primaires. *Revue de sang* , 16 (1), 61-64.

Czerkies, M., & Kwiatkowska, K. (2014). Les récepteurs Toll-like et leur contribution à l'immunité innée : Zoom sur l'activation de TLR4 par le lipopolysaccharide. *Journal médical de biologie cellulaire* , 4 (1), 1-23.

Dalal, I., Reid, B., Nisbet-Brown, E., & Roifman, CM (1998). Le résultat des patients atteints d'hypogammaglobulinémie dans la petite enfance et la petite enfance. *Le Journal de pédiatrie* , 133 (1), 144-146.

Davies, EG, & Thrasher, AJ (2010). Mise à jour sur les syndromes d'hyperimmunoglobuline M. *Journal britannique d'hématologie* , 149 (2), 167-180.

Dumas, HM, Watson, K., Fragala-Pinkham, MA, Haley, SM, Bilodeau, N., Montpetit, K., ... & Tucker, CA (2008). Utilisation de l'entretien cognitif pour les éléments de test afin d'évaluer la fonction physique chez les enfants atteints de paralysie cérébrale. *Physiothérapie pédiatrique* , 20 (4), 356-362.

Durandy, A., Kracker, S. et Fischer, A. (2013). Déficits en anticorps primaires. *Nature Reviews Immunology* , 13 (7), 519-533.

Elliott, DE, Siddique, SS et Weinstock, JV (2014). Immunité innée dans la maladie. *Gastro-entérologie clinique et hépatologie* , 12 (5), 749-755.

Espinosa E et Chillet P. (2016) : *Immunologie* , édition marketing S.A 2006. p40-432.

Etzioni, A., & Ochs, H. D. (2004). The hyper IgM syndrome—an evolving story. *Pediatric research*, 56(4), 519-525.

Facchetti, F., Appiani, C., Salvi, L., Levy, J. et Notarangelo, LD (1995). Analyse immunohistologique de l'interaction inefficace du ligand CD40-CD40 dans les tissus lymphoïdes de patients atteints d'immunodéficiency liée à l'X avec hyper-IgM. Réaction avortée des cellules centrales germinales et déplétion sévère des cellules dendritiques folliculaires. *Le Journal of Immunology* , 154 (12), 6624-6633.

Fasano, MB, Sullivan, KE, Sarpong, SB, Wood, RA, Jones, SM, Johns, CJ, ... & Winkelstein, JA (1996). Sarcoïdose et immunodéficience commune variable. A propos de 8 cas et revue de la littérature. *Médecine* , 75 (5), 251-261.

Ferrari, S., Zuntini, R., Lougaris, V., Soresina, A., Sourkova, V., Fiorini, M., ... & Plebani, A. (2007). Analyse moléculaire du complexe pré-BCR dans une large cohorte de patients atteints d'agammaglobulinémie autosomique récessive. *Gènes et immunité* , 8 (4), 325-333.

Franz, A., Webster, AD, Furr, PM et Taylor-Robinson, D. (1997). Arthrite mycoplasmaïque chez les patients présentant un déficit primaire en immunoglobulines : caractéristiques cliniques et évolution chez 18 patients. *Journal britannique de rhumatologie* , 36 (6), 661-668.

Fried, AJ et Bonilla, FA (2009). Pathogénèse, diagnostic et prise en charge des déficits en anticorps primaires et des infections. *Revue de microbiologie clinique* , 22 (3), 396-414.

Fuleihan, R., Ramesh, N., Loh, R., Jabara, H., Rosen, RS, Chatila, T., ... & Geha, RS (1993). Expression défectueuse du ligand CD40 dans le déficit en immunoglobulines liées au chromosome X avec des IgM normales ou élevées. *Actes de l'Académie nationale des sciences* , 90 (6), 2170-2173.

Fuleihan, R., Ramesh, N., Horner, A., Ahern, D., Belshaw, PJ, Alberg, DG, ... & Geha, RS (1994). La cyclosporine A inhibe l'expression du ligand CD40 dans les lymphocytes T. *Le Journal d'investigation clinique* , 93 (3), 1315-1320.

Gathmann, B., B. Grimbacher, J. Beute, Y. Dudoit, N. Mahlaoui, A. Fischer, V. Knerr, G. Kindle and E. R. W. Party (2009). "The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008." *Clin Exp Immunol* 157 Suppl 1: 3-11.

Gathmann, B., Mahlaoui, N., Gérard, L., Oksenhendler, E., Warnatz, K., Schulze, I., ... & Grimbacher, B. (2014). Tableau clinique et traitement de 2212 patients atteints d'immunodéficience commune variable. *Tourillon d'allergie et d'immunologie clinique* , 134 (1), 116-126.

Geha RS , Notarangelo LD , Casanova JL , et al . Primary immunodeficiency diseases : an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee . *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 120 (4) : 776-94 .

Granados, EL, Porpiglia, AS, Hogan, MB, Matamoros, N., Krasovec, S., Pignata, C., ... & Conley, ME (2002). Analyse clinique et moléculaire de patients présentant des anomalies du gène de la chaîne lourde μ . *Le Journal d'investigation clinique* , 110 (7), 1029-1035.

Hansel, TT, De Vries, IJM, Iff, T., Rihs, S., Wandzilak, M., Betz, S., ... & Walker, C. (1991). L'invention concerne une procédure immunomagnétique améliorée pour l'isolement d'éosinophiles sanguins humains hautement purifiés. *Journal des méthodes immunologiques* , 145 (1-2), 105-110.

He, B., Xu, W., Santini, PA, Polydorides, AD, Chiu, A., Estrella, J., ... & Cerutti, A. (2007). Les bactéries intestinales déclenchent une commutation de classe d'immunoglobuline A2 indépendante des lymphocytes T en induisant la sécrétion par les cellules épithéliales de la cytokine APRIL. *Immunité* , 26 (6), 812-826.

Hirbod-Mobarakeh, A., Aghamohammadi, A., & Rezaei, N. (2014). Déficit de recombinaison de commutation de classe d'immunoglobuline de type 1 ou déficit en ligand CD40 : du chevet au banc et vice-versa. *Revue d'experts en immunologie clinique* , 10 (1), 91-105.

Janeway CA. , Travers P., Wolport M. Et Shlomchik MJ . (2003) : Immunobiologic concepts de base en immunologie. Paris, Bruxelles. Edition De Boeck : 782p.

Janeway, Californie (2003). Comment le système immunitaire protège le corps contre les infections. Dans La biologie des organismes complexes (pp. 35-45). Birkhäuser, Bâle.

Janeway Charles A., Kenneth Murphy. Paul Travers. Mark Walport. Et Pierre L Masson (2009) : Immunobiologie. Bruxelles : Edition de Boeck ; ISBN 2804107930 9782804107932.

Article : James Fernandez, MD, PhD, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine at Case Western Reserve University Dernière révision totale avr. 2021| Dernière modification du contenu avr. 2021

Kaiko, GE, Horvat, JC, Beagley, KW et Hansbro, PM (2008). Prise de décision immunologique : comment le système immunitaire décide-t-il de monter une réponse des lymphocytes T auxiliaires ?. Immunologie , 123 (3), 326-338.

Kallikourdis, M., Viola, A. et Benvenuti, F. (2015). Immunodéficiences humaines liées à une interaction cellulaire APC/T défectueuse. Frontières en immunologie , 6 , 433.

Kelleher, P., & Misbah, SA (2003). Qu'est-ce que le syndrome de Good ? Anomalies immunologiques chez les patients atteints de thymome. Journal de pathologie clinique , 56 (1), 12-16.

Kornfeld, SJ, Haire, RN, Strong, SJ, Tang, H., Sung, SSJ, Fu, SM et Litman, GW (1996). Une nouvelle mutation (Cys145 → Stop) de la tyrosine kinase de Bruton est associée à une agammaglobulinémie liée à l'X nouvellement diagnostiquée chez un homme de 51 ans. Médecine moléculaire , 2 (5), 619-623.

Kuby J , (2014) : Immunologie cellules , organes et microenvironnement du système immunitaire . Paris.7ème édition ; p779.

Lagresle-Peyrou, C., Six, EM, Picard, C., Rieux-Laucat, F., Michel, V., Ditadi, A., ... & Cavazzana-Calvo, M. (2009). Le déficit humain en adénylate kinase 2 provoque une

anomalie hématopoïétique profonde associée à une surdité neurosensorielle. *Génétique de la nature* , 41 (1), 106-111.

Levitt, D., Haber, P., Rich, K. et Cooper, MD (1983). Immunodéficiences hyper IgM. Un dysfonctionnement primaire du changement d'isotype des lymphocytes B. *Le Journal d'investigation clinique* , 72 (5), 1650-1657.

Levy, J., Espanol-Boren, T., Thomas, C., Fischer, A., Tovo, P., Bordigoni, P., ... & Notarangelo, LD (1997). Spectre clinique du syndrome hyper-IgM lié à l'X. *Le Journal de pédiatrie* , 131 (1), 47-54.

LeBien, TW, & Tedder, TF (2008). Lymphocytes B : comment ils se développent et fonctionnent. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* , 112 (5), 1570-1580.

Lin, SC, Shyur, SD, Lee, WI, Ma, YC et Huang, LH (2006). Syndrome d'hyper-immunoglobuline M liée à l'X : étude génétique moléculaire et suivi à long terme de trois générations d'une famille chinoise. *Archives internationales d'allergie et d'immunologie* , 140 (1), 1-8.

Lin JH , Liebhaber M , Roberts RL , Dyer Z , Stiehm ER . Etanercept treatment of cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency . *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 117 : 878 82.

López Herrera, F., Santillán Salgado, R. J., & Cruz Ake, S. (2015). Volatility dependence structure between the Mexican stock exchange and the world capital market. *Investigación económica*, 74(293), 69-97.

Male D. , Brostoff J. , Roth D B. Et Roitt I. (2007) : Immunologie . Edition Elsevier Masson , Paris ; 586p .

Mathieu M. , Forquet F. Et Blanc D. (2009) : Auto - immunité et maladies : clés de compréhension : Présentation du système immunitaire . France , Paris . 1ère édition ; 67p .

Malphettes, M., Gérard, L., Carmagnat, M., Mouillot, G., Vince, N., Boutboul, D., ... & DEFI Study Group. (2009). Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clinical Infectious Diseases*, 49(9), 1329-1338.

Manda, K., Glasow, A., Paape, D. et Hildebrandt, G. (2012). Effets des rayonnements ionisants sur le système immunitaire avec un accent particulier sur l'interaction des cellules dendritiques et T. *Frontières en oncologie* , 2 , 102.

Mellouli, S., Khedher, NB, Askri, F., Jemni, A. et Nasrallah, SB (2015). Analyse numérique d'un réservoir à hydrure métallique avec un matériau à changement de phase. *Génie Thermique Appliqué* , 90 , 674-682.

Marshall, JS, Warrington, R., Watson, W. et Kim, HL (2018). Introduction à l'immunologie et à l'immunopathologie. *Allergie, asthme et immunologie clinique* , 14 (2), 1-10.

Mémoire : Système immunitaire artificiel pour la reconnaissance du diabète, Dr Mohamed Amine CHIKH., juillet 2011.

Mémoire : Mémoire du Déficit Immunitaire Primaire, Dr Dib., 2014/2015

Mayol Katia , (2018) : Organes lymphoïdes primaires et secondaires , microbe , immunité et vaccination , plateforme Access , (mis à jour 01/03/2021) .

Mechanic, LJ, Dikman, S., & Cunningham-Rundles, C. (1997). Maladie granulomateuse dans le déficit immunitaire commun variable. *Annales de médecine interne* , 127 (8_Part_1), 613-617.

Mellemkjaer, L., Hammarström, L., Andersen, V., Yuen, J., Heilmann, C., Barington, T., ... & Olsen, J. (2002). Risque de cancer chez les patients présentant un déficit en IgA ou un déficit immunitaire commun variable et leurs proches : une étude combinée danoise et suédoise. *Immunologie clinique et expérimentale* , 130 (3), 495-500.

Morimoto, Y., & Routes, J. M. (2005). Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Current allergy and asthma reports*, 5(5), 370-375.

Novak, AJ, Grote, DM, Stenson, M., Ziesmer, SC, Witzig, TE, Habermann, TM, ... & Ansell, SM (2004). Expression de BLyS et de ses récepteurs dans le lymphome non hodgkinien à cellules B : corrélation avec l'activité de la maladie et les résultats pour le patient. *Sang* , 104 (2247-2253).

Ochs, HD, & Hitzig, WH (2012). Histoire des maladies d'immunodéficience primaire. *Opinion actuelle en allergie et immunologie clinique* , 12 (6), 577-587.

Omenn, GS, States, DJ, Adamski, M., Blackwell, TW, Menon, R., Hermjakob, H., ... & Hanash, SM (2005). Vue d'ensemble du projet HUPO Plasma Proteome : résultats de la phase pilote avec 35 laboratoires collaborateurs et plusieurs groupes d'analyse, générant un ensemble de données de base de 3020 protéines et une base de données accessible au public. *Protéomique* , 5 (13), 3226-3245.

Le livre d'IMMNOLOGIE par P.M Lydyard, A.Whelan & M.W. Fanger., 2001 pages 76 et 77.

Parham Peter , (2003) : The immune system . Paris , Bruxelles . Edition de Boeck : p407

Qamar, N., & Fuleihan, R. L. (2014). The hyper IgM syndromes. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 46(2), 120-130.

Rosen, FS, Kevy, SV, Merler, E., Janeway, CA et Gitlin, D. (1961). Infections bactériennes récurrentes et dysgammaglobulinémie : déficit en gamma-globulines 7S en présence de gamma-globulines 19S élevées : à propos de deux cas. *Pédiatrie* , 28 (2), 182-195.

Ramesh, N., Fuleihan, R., Ramesh, V., Lederman, S., Yellin, MJ, Sharma, S., ... & Rosen, FS (1993). Délétions dans le ligand du CD40 dans le déficit en immunoglobulines liées à l'X avec IgM normales ou élevées (HIGMX-1). *Immunologie internationale* , 5 (7), 769-773.

- Seyama, K., Kobayashi, R., Hasle, H., Apter, AJ, Rutledge, JC, Rosen, D., & Ochs, HD (1998).** Anémie induite par le parvovirus B19 comme manifestation de présentation du syndrome hyper-IgM lié à l'X. *Journal des maladies infectieuses* , 178 (2), 318-324.
- Scholl, A., Klein, R. et Domschke, W. (1998).** Construction d'un vocabulaire basé sur des modèles pour séquencer efficacement des lignes d'assemblage à modèles mixtes. *Journal of Heuristics* , 4 (4), 359-381.
- Schiff, C., Lemmers, B., Deville, A., Fougereau, M., & Meffre, E. (2000).** Immunodéficiences primaires autosomiques affectant la différenciation des cellules B de la moelle osseuse humaine. *Revue immunologique* , 178 , 91-98.
- Schejbel, L., Skattum, L., Hagelberg, S., Åhlin, A., Schiller, B., Berg, S., ... & Garred, P. (2011).** Molecular basis of hereditary C1q deficiency—revisited: identification of several novel disease-causing mutations. *Genes & Immunity*, 12(8), 626-634.
- Singh, J., Garber, E., Vlijmen, HV, Karpusas, M., Hsu, YM, Zheng, Z., ... & Naismith, JH (1998).** Le rôle des interactions polaires dans la reconnaissance moléculaire du CD40L avec son récepteur CD40. *Science des protéines* , 7 (5), 1124-1135.
- Souadjian, JV, Enriquez, P., Silverstein, MN, & Pépin, JM (1974).** Le spectre des maladies associées au thymome : coïncidence ou syndrome ?. *Archives de médecine interne* , 134 (2), 374-379.
- TARR, PE, SNELLER, MC, MECHANIC, LJ, ECONOMIDES, A., EGER, CM, STROBER, W., ... & LUCEY, DR (2001).** Infections chez des patients immunodéprimés à thymome (syndrome de Good) : à propos de 5 cas et revue de la littérature. *Médecine* , 80 (2), 123-133.
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010).** Récepteurs de reconnaissance de formes et inflammation. *Cellule* , 140 (6), 805-820.

Usui, K., Sasahara, Y., Tazawa, R., Hagiwara, K., Tsukada, S., Miyawaki, T., ... & Nukiwa, T. (2001). Pneumonie récurrente avec hypogammaglobulinémie légère diagnostiquée comme une agammaglobulinémie liée à l'X chez l'adulte. *Recherche respiratoire* , 2 (3), 1-5.

Vickery, BP, Lin, J., Kulis, M., Fu, Z., Steele, PH, Jones, SM, ... et Burks, AW (2013). L'immunothérapie orale à l'arachide modifie les réponses IgE et IgG4 aux principaux allergènes de l'arachide. *Journal d'allergie et d'immunologie clinique* , 131 (1), 128-134.

Watts, RG et Kelly, DR (1990). Varicelle mortelle chez un enfant associée à un thymome et à une immunodéficience (syndrome de Good). *Oncologie médicale et pédiatrique* , 18 (3), 246-251.

Wang, J., & Cunningham-Rundles, C. (2005). Traitement et issue de la maladie hématologique auto-immune dans le déficit immunitaire commun variable (DICV). *Journal of autoimmunity* , 25 (1), 57-62.

Webster, ADB, Taylor-Robinson, D., Furr, PM, & Asherson, GL (1982). Cystite et urétrite chroniques associées à une infection uréaplasmique et mycoplasmique dans l'hypogammaglobulinémie primaire. *Journal britannique d'urologie* , 54 (3), 287-291.

Winkelstein, JA, Marino, MC, Ochs, H., Fuleihan, R., Scholl, PR, Geha, R., ... & Conley, ME (2003). Le syndrome hyper-IgM lié à l'X : caractéristiques cliniques et immunologiques de 79 patients. *Médecine* , 82 (6), 373-384.

Site Web

[1] : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279364/>. (Consulté le 14/07/2020).

[2] : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/maladies/les-quatre-compartiments.html/> (consulté le 06/09/2021).

[3] : <https://clinicalgate.com/digeorge-syndrome/>.(consulté le 05/05/2022).