

Abord diagnostique d'une suspicion de déficit immunitaire chez l'adulte

Luc Mouthon

**Pôle de Médecine Interne, centre de référence pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, Paris
UPRES EA 4058, Université Paris Descartes**



Introduction

- **Certaines formes pédiatriques de DIP de l'enfant sont caricaturales (précoces, infections à répétition parfois sévères).**
- **Cependant, les DIP ont une expression très hétérogène, et pour une même mutation au sein d'une même famille, la présentation clinique peut être extrêmement variable entre les individus.**
- **Les DIP peuvent être cliniquement asymptomatiques où se révéler tardivement, quelquefois à l'âge adulte sous des formes parfois inattendues.**
- **Chez un adulte, le diagnostic de DIP ne devra être évoqué que lorsque les déficits immunitaires secondaires, plus fréquents, auront été écartés.**

Situations suggérant l'existence d'un déficit immunitaire (I)

- **Caractéristiques des infections**
 - **A répétition ou chroniques**
 - **« communautaires » sévères**
 - **Méningites récidivantes à *Neisseria meningitidis***
 - **A germes opportunistes**
 - **complication inhabituelle**
 - **Vaccins vivants «atténués» (BCG, poliomyélite...)**

Situations suggérant l'existence d'un déficit immunitaire (II)

Evènements de nature non infectieuse

- perte précoce de la dentition
- cicatrisation difficile
- dilatation des bronches d'étiologie inexpliquée
- diarrhée chronique ou malabsorption
- manifestation autoimmune, en particulier s'il en existe plusieurs (hypothyroïdie, alopecie, vitiligo)
- cytopénie périphérique : anémie hémolytique, neutropénie, thrombopénie
- granulomatose systémique
- lymphome
- tumeur solide

Causes communes de déficit immunitaire secondaire (I)

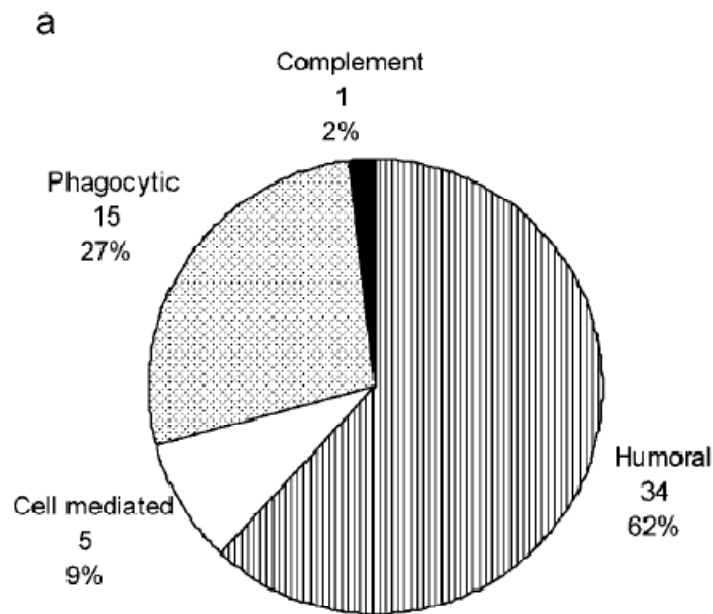
- **Dénutrition**
- **Infection par le VIH**
- **Tumeur maligne**
- **Hypogammaglobulinémie d'origine médicamenteuse :**
 - **Traitement immunosuppresseur**
 - **Agents immunomodulateurs :**
 - rituximab
 - Infliximab, etanercept, adalimumab, anakinra
 - **Certains anti-épileptiques**
 - Diphenylhydantoïne, Carbamazépine, Valproate
 - **Corticoïdes**

Causes communes de déficit immunitaire secondaire (II)

- **Perte des protéines (particulièrement en cas de baisse sélective des IgG) :**
 - syndrome néphrotique
 - entéropathie exsudative
 - brûlure importante
 - Myotonie
- **Pathologie métabolique :**
 - diabète sucré
 - hépatopathie sévère
 - insuffisance rénale chronique

A total of 55 adult patients were diagnosed with PIDs at a single center in Iran during the 7-year period between October 1998 and September 2004

Mansouri D. *Journal of Clinical Immunology*, Vol. 25, No. 4, July 2005 (C 2005)



b

Humoral	34 (62%)
CVID	28
Selective IgA deficiency	2
Hyper IgM syndrome	1
X-linked agammaglobulinemia	2
IgG subclass deficiency	1
Cell mediated	5 (9%)
Idiopathic T cell CD4 deficiency	1
T cell (CD3) deficiency	1
IL-12p40 deficiency	1
Ataxia Telangiectasia	1
Wiskott Aldrich syndrome	1
Phagocytic	15 (27%)
CGD	10
LAD	1
Hyper IgE syndrome	3
Cyclic Neutropenia	1
Complement	1(2%)
C1q NH	1
TOTAL	55 (100%)

Quand penser à un déficit immunitaire primitif chez un adulte ?

- **Arbre généalogique**
 - ✓ **Autres cas familiaux**
 - ✓ **Consanguinité**

Lymphopénie

Mécanismes à l'origine d'une lymphopénie

❖ Les mécanismes aboutissant à une diminution du nombre de lymphocytes circulants sont multiples

- Diminution de production
- Excès de catabolisme (principalement par apoptose)
- Modification du « homing » (diapédèse accrue, séquestration)
- Autres

Etiologies des lymphopénies (I): insuffisance de production

❖ A. Constitutionnelle

- L'agamaglobulinémie liée à l'X
- Déficit immunitaire combiné sévère
- Déficit en Purine nucleoside phosphorylase
- Déficit en adénosine déaminase
- Déficit en TAP
- Ataxie-telangiectasie
- Syndromes polymalformatifs avec défaut de production de lymphocytes

❖ B Acquise

- La malnutrition
- Carences en Zinc

Adenosine Deaminase (ADA) Deficiency in Adults

- The degree of immunodeficiency associated with deficiency of ADA is variable.
- Most patients are infants with SCID
- 20% revealed later in childhood ("delayed-onset");
- several patients with "late/adult" onset
 - 39 years of age, combined ID as a child; third decade: chronic sinopulmonary infections, including tuberculosis; died of viral leukoencephalopathy at 40 (Ozsahin H et al. Blood 1997 89: 2849-2855).
 - Healthy 28-year-old man, normal immune function (identified after his niece died of SCID) (Ozsahin H et al. Blood 1997 89: 2849-2855).
 - Two sisters, mid-30s (Shovlin CL et al. Lancet 341:1471, 1993).
 - Severe palmoplantar warts associated with adult-onset ADA deficiency (Antony FC, Br J Dermatol 2002 Jul;147:182-3).

Late onset variant of ataxia-telangiectasia (A-T)

- Autosomal recessive disorder, frequency: 1/40 000-1/100 000 live births.
- Classical A-T: progressive cerebellar degeneration with onset in childhood, oculocutaneous telangiectasia, variable ID, recurrent sinopulmonary infections, high levels of serum a-fetoprotein, chromosomal instability, predisposition to lymphoid malignancies.
- 2 sisters affected by a variant form of A-T with onset of ataxia at 27 years, showing polyneuropathy, choreoathetosis, and absence of telangiectasia, ID, sinopulmonary infections, or cancer. Missense mutation (8030 A®G in exon 57 which causes Y2677C) and a frameshift mutation (7481 ins A in exon 52) (S Saviozzi J Med Genet 2002;39:57–61).
- Late-onset ataxia telangiectasia in two brothers presenting with juvenile resting tremor (Mov Disorders 1994 Jul;9(4):460-2).

Syndromes polymalformatifs avec défaut de production de lymphocytes (I)

- ❖ **Syndrome de Di-George**
- ❖ **Dyskératoses congénitales**
- ❖ **Ataxie-télangiectasie**
- ❖ **Cartilage-hair hypoplasia**

Syndromes polymalformatifs avec défaut de production de lymphocytes (I)

❖ **Syndrome de Di-George (Buckley 1997 ; Rozen 1997):**

- **Embryopathie avec anomalie de développement des troisième et quatrième arcs branchiaux;**
- **Tétanie, malformations cardiaques;**
- **Lymphopénie profonde (500 à 1000 lymphocytes/mm³) dans les formes complètes;**
- **Quasi-absence de LT et augmentation relative des LB;**
- **Les fonctions cellulaires sont très diminuées.**

Etiologies des lymphopénies (II): excès de catabolisme

- **Radiothérapie**
- **Chimiothérapie**
- **Immunosuppresseurs**
- **Infection VIH**
- **Lupus érythémateux disséminé**
- **Syndrome de Wiskott-Aldrich**

Etiologies des lymphopénies (III): redistribution

- **Hypersplénisme**
- **Infections virales (SARS, Influenzae)**
- **Choc septique**
- **Brûlures étendues**
- **Sarcoïdose**
- **Maladie de Crohn**
- **Lymphangiectasie intestinale primitive**
- **Chylothorax traumatique**
- **Corticothérapie**

Etiologies des lymphopénies (IV): autres mécanismes

- **Lymphome de Hodgkin**
- **Lymphome non-Hodgkinien**
- **Ethnie: éthiopiens, asymptomatique**
- **Insuffisance rénale**
- **Lymphopénie CD4 idiopathique**

LCI : Définition

- Nombre de lymphocytes T CD4⁺ inférieur à 300/ μ l ou à 20% du total des lymphocytes T à plus d'une occasion ;
- Absence d'infection VIH-1 ou 2, HTLV-1 ou -2 ;
- absence de déficit immunitaire défini ou de traitement pouvant être à l'origine d'une baisse des lymphocytes T CD4⁺.

Cohorte rétrospective française

- 24 patients (14 femmes), âge 43.4 ± 11.8 ans (extrêmes 19-64) au moment du diagnostic.
- Recul moyen de 8.8 ± 5.9 ans (extrêmes 1.1-20.4).
- Comme dans les séries précédemment rapportées dans la littérature, présentations cliniques très hétérogènes.
- Nous avons mis en évidence trois types d'infections opportunistes dominants :
 - *Cryptococcus neoformans* (n=5),
 - mycobactéries typiques et atypiques (n=5),
 - Human Papilloma Virus (HPV) (n=3).
- 4/24 (16,6%) décès

Démarche pratique (I)

❖ Interrogatoire

- Age
- Ethnie (éthiopien)
- Traitement lymphopéniant:
 - ✓ Radiothérapie
 - ✓ Chimiothérapie (Fludarabine, Mabcampath, alkylants),
 - ✓ Corticothérapie,
 - ✓ Traitement immunosuppresseur, immunomodulateur,
 - ✓ Interférons.
- Affection chronique: insuffisance rénale chronique, cirrhose.

Démarche pratique (II)

❖ Examen clinique

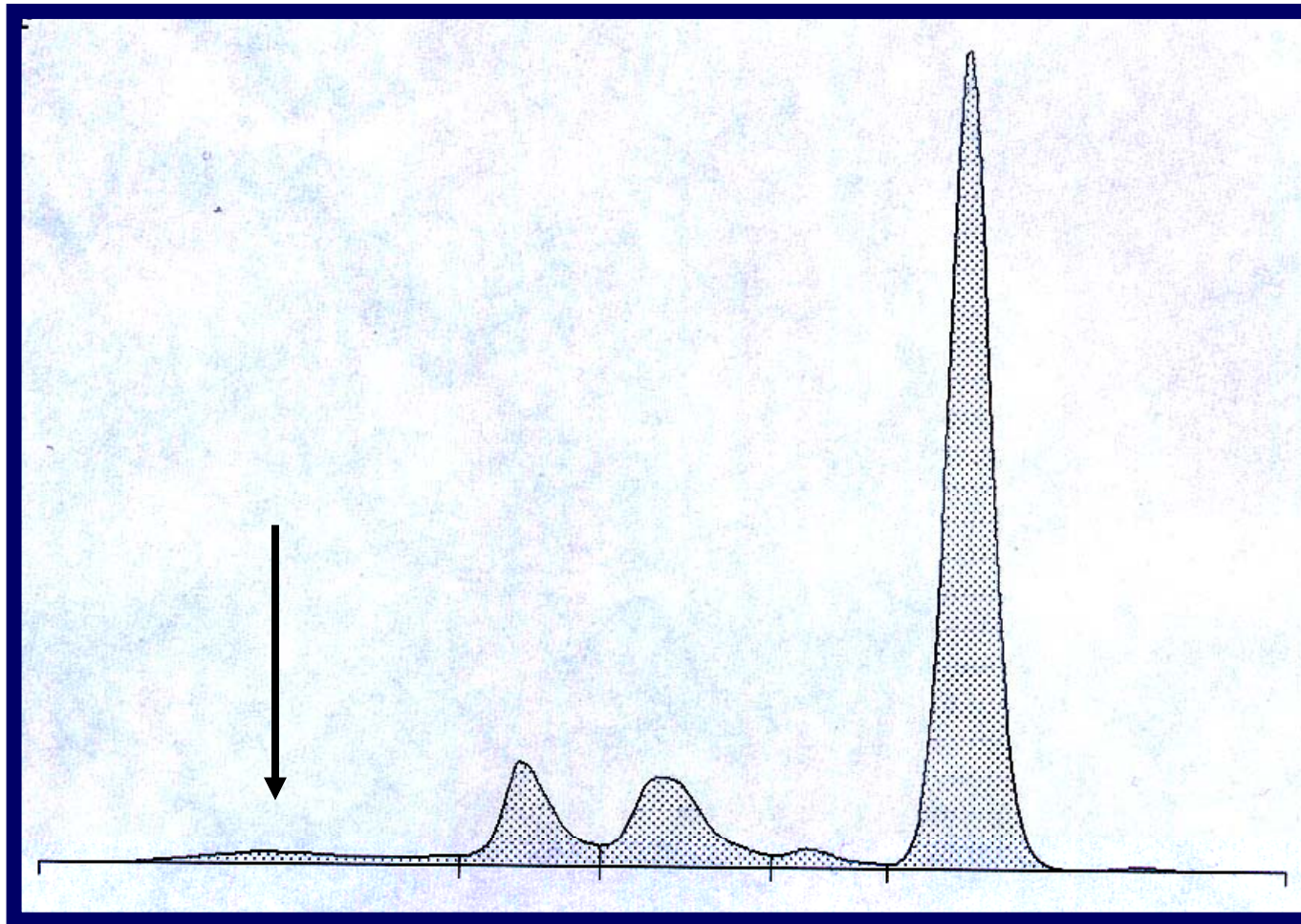
- Un syndrome fébrile aigu: infection virale ou bactérienne
- Fièvre prolongée: infection HIV, hémopathie lymphoïde.
- Splénomégalie associée ou non à une hépatomégalie: hypersplénisme ou une hémopathie lymphoïde.
- Polyadénopathie (lymphome, sarcoïdose)
- Signes respiratoires (sarcoïdose)
- Signes de la série lupique
- Chez l'enfant, contexte polymalformatif

Démarche pratique (III)

❖ Examens complémentaires

- Hémogramme: lymphopénie isolée ou non
- Créatininémie
- EPP: hypoalbuminémie, hypogammaglobulinémie, hypergammaglobulinémie.
- LDH
- Enzyme de conversion de l'angiotensine
- Calcémie
- Phénotypage lymphocytaire: global ou sélectif, B et/ou T
- La sérologies HIV1-2 , HTLV1-2 et HHV8
- Autres sérologies virales en fonction du contexte
- Zn

Hypogammaglobulinémie



Hypogammaglobulinémies acquises (I): défaut de production

1. Hémopathies lymphoïdes

- **Lymphomes non Hodgkiniens, LLC**
- **Myélome multiple**

2. Iatrogène

- **Corticoides**
- **Immunosuppresseurs**
- **D-pénicillamine, phénitoïne, sels d'or**
- **Radiothérapie**

Hypogammaglobulinémies acquises (II)

- **Perte d'immunoglobulines**

Syndrome néphrotique

Entéropathie exsudative

- **Hypercatabolisme**

Grand brûlé

Myotonie de Steinert

- **Autres**

Hypogammaglobulinémie associée au thymome

Fausse hypogammaglobulinémie: cryoglobulinémie

Hypogammaglobulinémie

- Protéinurie des 24h
- Immunofixation
- Biopsie ostéomédullaire
- Scanner thoraco-abdominopelvien

- Dosage pondéral des immunoglobulines
- Sous classes IgG
- Phénotypage lymphocytaire (B)

Hypogammaglobulinémies constitutionnelles

- **Déficit immunitaire commun variable**
- **Déficit en IgA ou en sous classes d'IgG**
- **Syndrome hyper-IgM**
- **Agammaglobulinémie liée à l 'X**
- **Agammaglobulinémie liée à l 'X avec déficit en GH**
- **Syndrome de Purtillo (EBV)**
- **Déficits immunitaires combinés B et T**
- **Wiskott-Aldrich**
- **Ataxie-Telangiectasie**

**Neutropénie, anomalies
fonctionnelles des
polynucléaires neutrophiles**

Neutropénie (I)

**Neutropénie chronique profonde isolée,
avant de penser à un déficit immunitaire
primitif:**

- **Toxique**
- **Virus**
- **Leucémie à grands lymphocytes à grains (LGL)**
- **Neutropénie auto-immune**
- **Neutropénie cyclique.**

Neutropénie (II)

Neutropénie est modérée (entre 800 et 1700/mm³), en plus des étiologies précédentes,

- Leucémie aiguë myéloïde,
- Dysmyélopoïèse débutante,
- Hypersplénisme
- Origine ethnique (Afrique noire).

Une fois éliminées ces étiologies, l'éventualité d'un déficit immunitaire constitutionnel peut être envisagée.

Granulomatose septique chronique

Mutation de NADPH oxydase

- Forme liée à l'X : gp91^{Phox} (80 %)
- Forme autosomique : p 22^{Phox}, p47^{Phox}, p67^{Phox}
 - Infections cutanées, respiratoires...
 - Autoimmunité
 - Sténoses viscérales

Granulomatose septique chronique

- **Le diagnostic est posé plus tard dans les formes autosomiques récessives: 2ème décennie 24%, 3ème décennie 9% (5% et 1% dans la forme récessive liée à l'X).**
- **Forme récessive liée à l'X: prévalence plus élevée des abcès péri-rectaux, les adénites suppurées, les bactériémies et/ou fongémies.**
- **Mortalité est plus élevée dans les formes autosomiques liées à l'X.**

WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis)

- Infections bactériennes récurrentes des voies aériennes supérieures
- Verrues de localisations multiples (infection à *Human papillomavirus*).
- Hypogammaglobulinémie
- La neutropénie est conséquence d'une apoptose accrue des précurseurs myéloïdes dans la moelle osseuse (myélocathexie)
- Mutation activatrice hétérozygote du récepteur de chemokine CXCR4.

Toll-like receptors

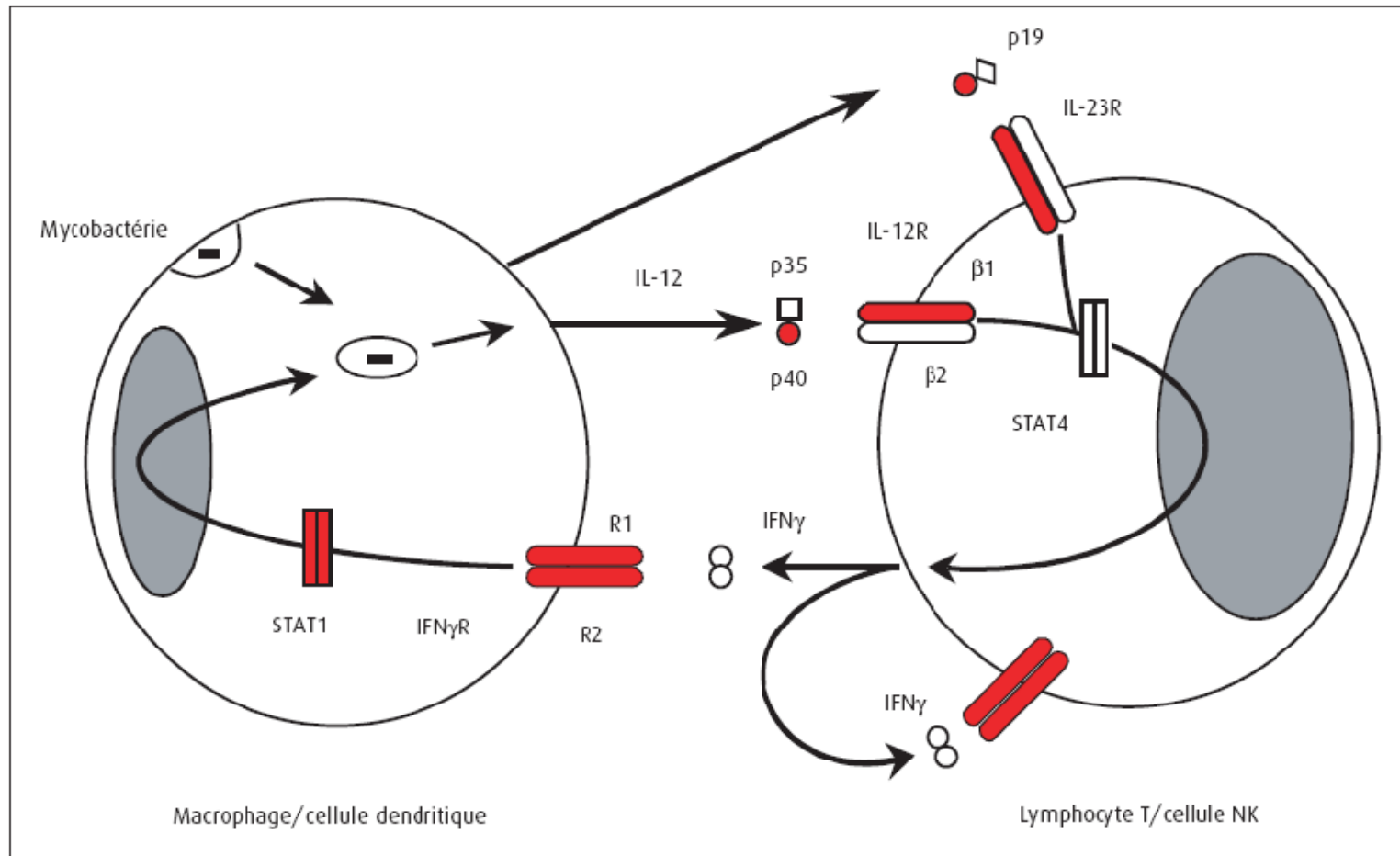
Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections.

Agnese et al. J Infect Dis 2002; 186: 1522-5

- TLR4 et CD14 constituent le récepteur au LPS.
- Objectif: déterminer l'incidence des mutations de TLR4 et du polymorphisme de CD14 et le risque de survenue d'un sepsis chez les malades hospitalisés en soins intensifs.
- 14/77 (18%) malades et 5/39 (13%) sujets sains étaient porteurs d'une mutation de TLR4
- L'incidence des infections à BG- était significativement plus élevée chez les malades porteurs de la mutation (11/14 (79%) vs 11/63 (17%)) que dans la population générale.

Anomalies fonctionnelles du macrophage

Susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes: défauts de l'axe IL-12/IFN γ



BCGite généralisée, infections à mycobactéries atypiques ou à salmonella (bactéries intracellulaires)

- . Mutations ou délétions d'AA de la chaîne $\beta 1$ ou $\beta 2$ du récepteur à l' $\text{IFN}\gamma$, chez l'homme.**
- . Délétion au niveau du gène codant pour l'IL-12 (fragment p40).**
- Mutations du gène codant pour la chaîne $\beta 1$ du récepteur à l'IL-12, entraînant l'absence d'expression à la membrane du récepteur.**

Interleukin 12 Receptor 1 Deficiency

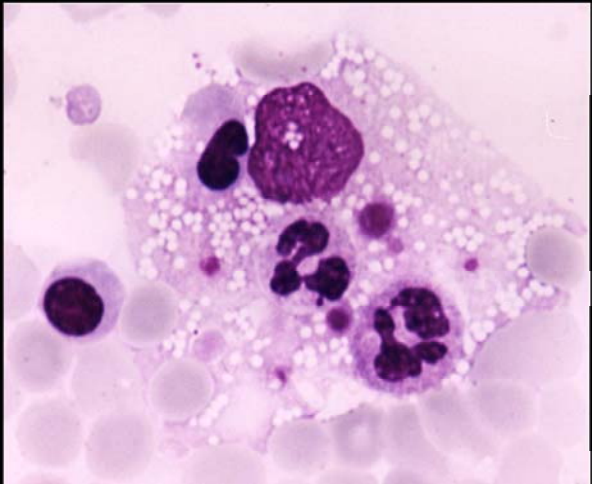
- The *IL12RB1* genotype and the cellular and clinical phenotypes of 41 patients with IL-12R 1 deficiency
- Age at death or at the time of writing report: 2-33 yrs
- A diagnosis of IL-12R 1 deficiency should be considered in children with opportunistic mycobacteriosis or salmonellosis; healthy siblings of probands and selected cases of tuberculosis should also be investigated.

IFN- γ receptor deficiency

- **Partial interferon-gamma receptor (type 2) signaling chain deficiency in 20-year-old healthy person with bacille Calmette-Guérin and Mycobacterium abscessus infection (JID 2000 Jan;181(1):379-84)**
- **Disseminated Mycobacterium avium infection in a 20-year-old female with partial recessive IFN γ R1 deficiency (Respiration 2006;73(3):375-8. Epub 2005 Sep 29).**

Imashuku Criteria *

Int J Hematol 1997; 66: 135-151

Clinical and biological criteria	Histological criteria
<ul style="list-style-type: none">➤ Fever ≥ 7 days, flares $\geq 38.5^{\circ}$➤ Cytopenias (≥ 2 lines) : Hb ≤ 9 g/dL, platelets $\leq 100\ 000$, PMN $\leq 1000/\text{mm}^3$➤ Ferritin ≥ 3 SD or ≥ 1000 ng/mL➤ LDH ≥ 3 SD or 1000 UI/L	<p>Hemophagocytosis bone marrow, spleen, liver, or lymph node</p> 

**All criteria required*

MAS : etiology in adults

Primary	Secondary
<ul style="list-style-type: none">✓ Familial lymphohistiocytosis✓ X-linked lymphoproliferative disease✓ Chediak Higashi✓ Griscelli	<ul style="list-style-type: none">✓ Infections✓ Cancer✓ Autoimmune or inflammatory disease✓ Drugs✓ Combined + +

PFR1 mutations: Clementi R et al, Blood, 2002

SAP gene defects: Eastwood D et al, Clin Exp Immunol 2004

CHS1 gene: Karim MA et al, Am J Med Genet 2002

Syndrome Lymphoprolifératif lié à l'X (mutation du gène SAP)

Primo-infection EBV

- Mononucléose fatale
- Syndrome d'activation macrophagique
- Lymphome non Hodgkinien
- Hypogammaglobulinémie
- Vascularite

Déficits en protéines du complément

Maladies associées à un déficit en protéines du complément

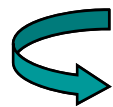
	Composants	Localisation chromosomique	Principales maladies associées à un déficit
Protéines de la voie classique :	C1q	chr.1	
	C1r/C1s	chr.12	• LED
	C4, C2	chr. 6; dans le CMH 2 gènes C4A et C4B, 1 gène C2.	• Glomérulopathies à dépôts.
	C1 Inhibiteur	chr.11	Oedème angioneurorotique.
Protéines de la voie alterne :	C3	chr.19	Infections bactériennes récidivantes
	Facteur I	chr.4	Infections bactériennes récidivantes
	Facteur H	chr.1	Infections bactériennes récidivantes SHU
	Properdine	chr.X	Méningites à Neisseria
Composants terminaux :	C5	chr.9)

Microangiopathie thrombotique

PTT

Neuro > Rein

PTT



Adamts13 : Déficit acquis

**Sd d' Upshaw-
Schulman**

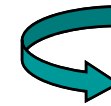


Adamst13 : Déficit héréditaire

SHU

Rein > Neuro

SHU typique



STEC (O157-H7)

SHU atypique



Déficits /Mutations
protéines de la voie alterne du
complement

Exploration étiologique du SHU atypique

- **Bilan biologique des facteurs de susceptibilité**
 - Dosages immunochimiques :
 - C3, Facteur B
 - Facteur H, Facteur I, expression de CD46
 - Anticorps anti-FH
 - Génétique :
 - Gene du Facteur H, FI et CD46
- **Contexte clinique (adultes+++)**
 - HUS post transplantation
 - HTA maligne et IR
 - HELLP Syndrome
 - HUS post partum

SHU/PTT »idiopathiques »

varie suivant le tableau clinique

PTT

SHU

- **ADAMTS 13**

- à la phase aiguë de la maladie avant tout TTT
- Aide au diagnostic
- acquis (adulte) ou héréditaire (enfant)

- **Recherche de Vérotoxine**
- **Dosages des protéines du Complément**
 - avant tout TTT
 - indispensable mais insuffisants
- **Anticorps anti-Facteur H**
 - à la phase aiguë de la maladie avant tout TTT
- **L' étude génétique du complément :**
 - lourde, limite l'aide au diagnostic
 - Quand? bilan étiologique ciblée apres HUS et IRT, HUS récurrent)

Déficit en C1 inhibiteur

L'oedème angio-neurotique:

- transmis sur le mode autosomique dominant:
atcd familiaux +++
- s'accompagne d'une diminution pondérale (85% des cas) ou fonctionnelle (15% des cas) de l'inhibiteur de C1.
- touche un sujet sur 150 000.
- caractérisé par la survenue d'oedèmes récidivants, de crises douloureuses abdominales et parfois d'oedème laryngé.

- Il existe un déficit acquis en C1 inh (absence d'antécédents familiaux).

Autoimmunité

Déficit Immunitaire Commun Variable et manifestations autoimmunes

- **Hématologiques**

Cytopénies autoimmunes périphériques

- **Gastro-intestinales**

**Maladie de Biermer 10 à 20% des DICV),
gastrite atrophique, maladie coeliaque, CBP**

- **Rhumatologiques**

Sjögren, LES, PR

- **Endocrinologiques**

Thyroidites, diabète autoimmun

- **Dermatologiques**

Vitiligo

- **Neurologiques**

Syndrome de Guillain et Barré

Autoimmune thrombocytopenic purpura and CVID (I)

Michel M et al Medicine 2004

- 21 patients: CVID and a previous history of AITP (platelet count < 50000/L at onset).
- CVID diagnosed before the onset of AITP in 4 patients (19%).
- 11 (52%) had at least 1 other autoimmune manifestation: AHLAI (n=7) and autoimmune neutropenia (n=5).
- Five died; none of the deaths was related to a hemorrhage
- AITP, alone or in combination with AHLAI and/or autoimmune neutropenia, is frequent in patients with CVID, and is not prevented by IVIg substitutive therapy.

Syndrome de Good

•Rare: 7/240 DICV

- Déficit immunitaire plus sévère**
- Lymphopénie B profonde**
- Lymphopénie T CD4+ relative**
- Déficit de l'immunité cellulaire**
- Neutropénie, érythroblastopénie**
- Survie plus courte**

Maladies autoimmunes au cours des autres hypogammaglobulinémies constitutionnelles

- **Neutropénie, cholangite: déficit CD40 ligand**
- **Neutropénie, érythroblastopénie: thymome**
- **Thrombopénie: Wiskott Aldrich**
- **Arthrite, pseudo-dermatomyosite (entérovirus):
maladie de Bruton**

Susceptibility to autoimmunity

Disease or Syndrome	Gene Product(s)	Mechanism
ALPS	FAS, FAS L	apoptosis of self-reactive lymphocytes in the periphery
APECED	AIRE	negative selection of thymocytes
IPEX	FOXP3, CD25	development and function of regulatory T cells

Syndrome APECED

Autosomique récessive:

- **Candidose cutanéomuqueuse (5 ans)**
- **Hypoparathyroïdisme (<10 ans)**
- **Maladie d'Addison (<15 ans)**

Autres manifestations autoimmunes

- **Hypothyroïdisme, hypogonadisme, DID, hépatite, maladie de Biermer, vitiligo, alopecie, CBP, dysplasie ectodermique.**

Mutation gène codant pour la protéine AIRE (régulateur de l'autoimmunité, rôle majeur dans l'induction de la tolérance centrale).

Syndrome APECED

Autosomique récessive:

- **Candidose cutanéomuqueuse (5 ans)**
- **Hypoparathyroïdisme (<10 ans)**
- **Maladie d'Addison (<15 ans)**

Autres manifestations autoimmunes

- **Hypothyroïdisme, hypogonadisme, DID, hépatite, maladie de Biermer, vitiligo, alopecie, CBP, dysplasie ectodermique.**

Mutation gène codant pour la protéine AIRE (régulateur de l'autoimmunité, rôle majeur dans l'induction de la tolérance centrale).

Syndromes Lymphoprolifératifs Autoimmuns (ALPS)

- **Organomégalie : adénopathies, splénomégalie**
- **Hyperlymphocytose périphérique et tissulaire :**
 - **Lymphocytes T CD4-/CD8-**
 - **Hyperlymphocytose, T CD8+, T CD4+ et B**
- **Lymphoprolifération**
- **Hypergammaglobulinémie polyclonale**
- **Cytopénies autoimmunes**
- **Autoanticorps, rarement lupus**

Syndromes Lymphoprolifératifs Autoimmuns (ALPS)

Type 1

- 1a : mutation du gène Fas
- 1b : mutation du gène du ligand de Fas

Type 2

- Mutation du gène caspase 10

Type 3

- Autres

Gene mutations and susceptibility to pathogens

CD40L, CD40	<i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Cryptosporidium</i>
IL12p40, IL12R β , IFN γ R, STAT1	<i>Mycobacteria</i>
IRAK4	encapsulated pathogens
SAP, XIAP	EBV
UNC93B, TLR-3	HSV encephalitis
Complement C5-C9	<i>Neisseria</i>
EVER 1,2, γ c, JAK-3	HPV-epidermodysplasia verruciformis

Conclusions, perspectives

- **DIP: groupe hétérogène de maladies correspondant à des situations cliniques diverses, quelquefois inattendues.**
- **De façon ponctuelle, des maladies pédiatriques peuvent être révélées de façon tardive, à l'âge adulte.**
- **Il est probable que des facteurs de susceptibilités représentés par un polymorphisme génétique portant sur un seul nucléotide tendront à élargir le champs des DIP**
 - ✓ **DMLA (facteur H du complément)**
 - ✓ **Facteurs de susceptibilité au développement de sepsis sévères**
 - ✓ **Lèpre, leishmaniose...**