

# 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)

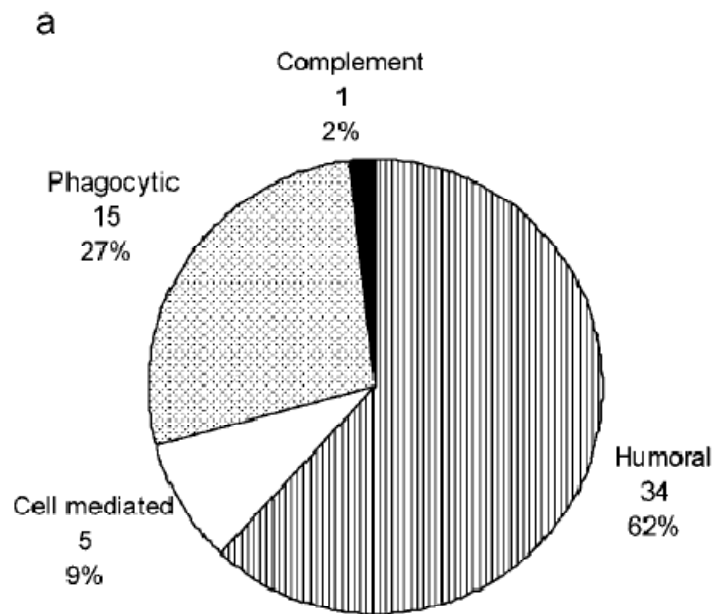
- **Dénutrition**
- **Infection par le VIH**
- **Tumeur maligne**
- **Hypogammaglobulinémie d'origine médicamenteuse :**
  - **Traitement immunosuppresseur**
  - **Agents immunomodulateurs :**
    - rituximab
    - Infliximab, etanercept, adalimumab, anakinra
  - **Certains anti-épileptiques**
    -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

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

# 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/mm<sup>3</sup>) 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<sup>+</sup> inférieur à 300/ $\mu$ 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<sup>+</sup>.

# Cohorte rétrospective française

- 24 patients (14 femmes), âge  $43.4 \pm 11.8$  ans (extrêmes 19-64) au moment du diagnostic.
- Recul moyen de  $8.8 \pm 5.9$  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

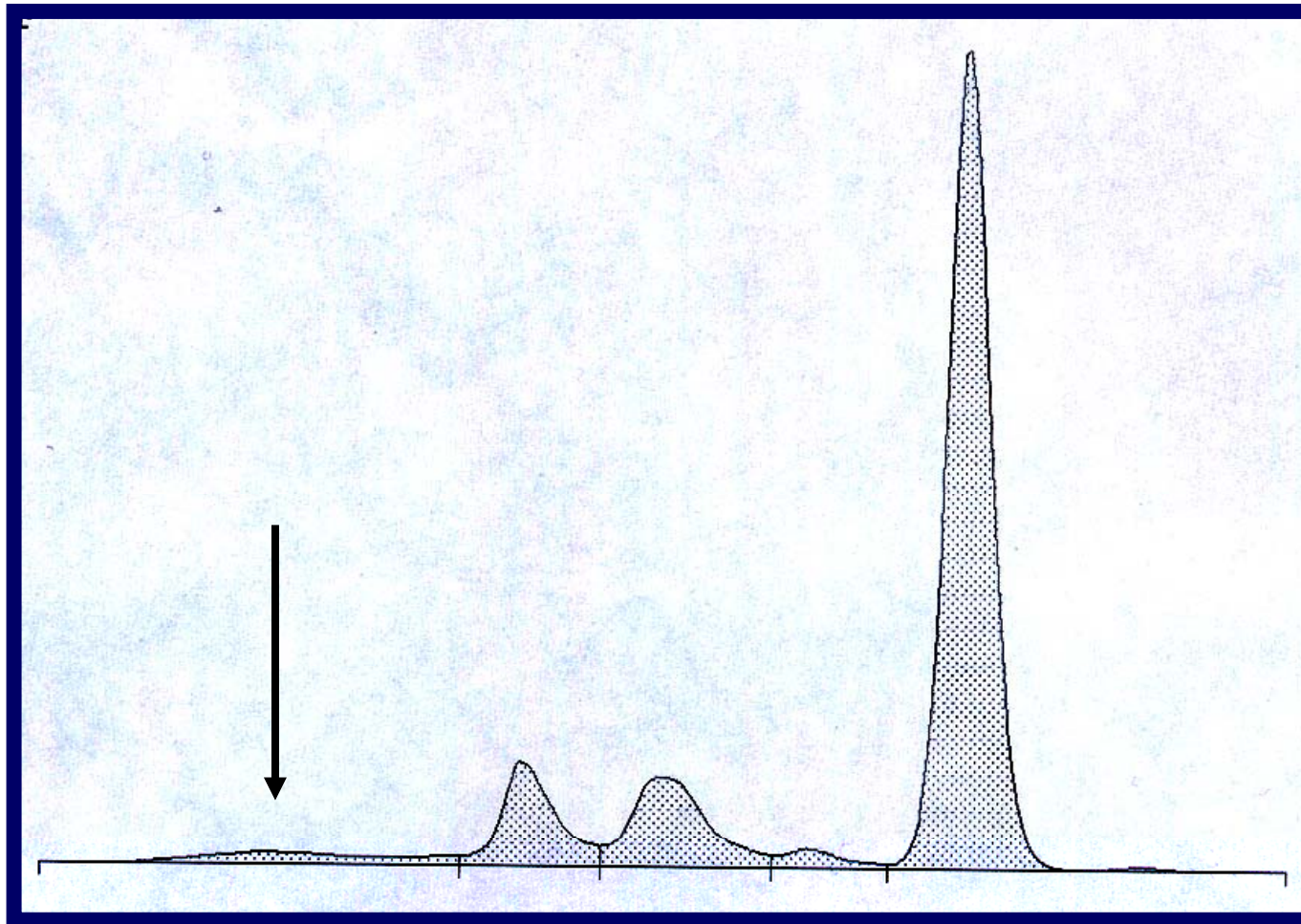
- Un syndrome fébrile aigu: infection virale ou bactérienne
- Fièvre prolongée: infection HIV, hémopathie lymphoïde.
- Splénomégalie associée ou non à une hépatomégalie: hypersplénisme ou une hémopathie lymphoïde.
- Polyadénopathie (lymphome, sarcoïdose)
- Signes respiratoires (sarcoïdose)
- Signes de 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 ostéoméduillaire
- 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/mm<sup>3</sup>), 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<sup>Phox</sup> (80 %)
- Forme autosomique : p 22<sup>Phox</sup>, p47<sup>Phox</sup>, p67<sup>Phox</sup>
  - 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

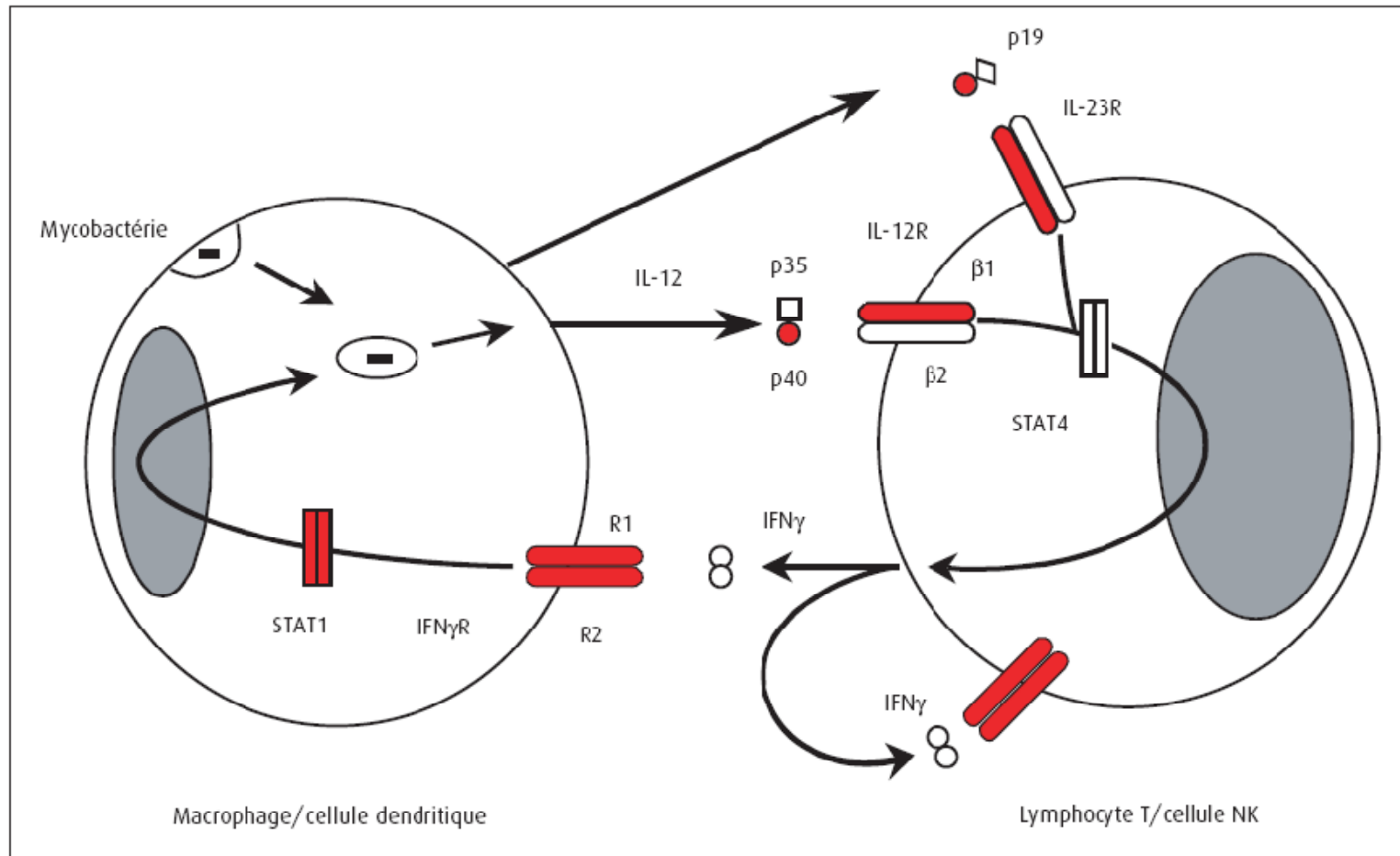
# **Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections.**

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 $\gamma$



## **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.

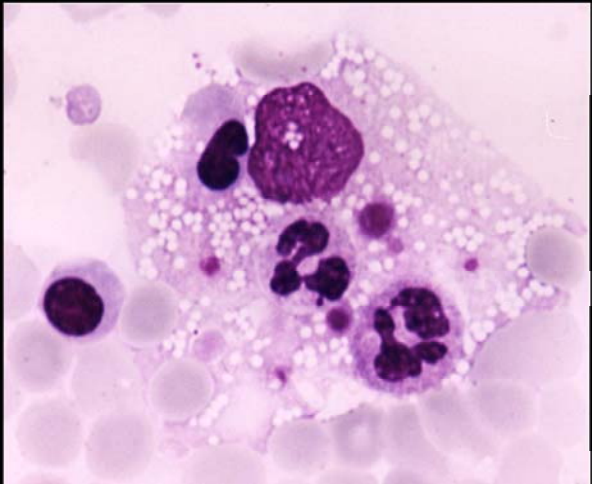


# IFN- $\gamma$ receptor deficiency

- **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 $\gamma$ 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"><li>➤ <b>Fever</b> <math>\geq 7</math> days, flares <math>\geq 38.5^{\circ}</math></li><li>➤ <b>Cytopenias</b> (<math>\geq 2</math> lines) :<br/>Hb <math>\leq 9</math> g/dL, platelets <math>\leq 100\ 000</math>, PMN <math>\leq 1000/\text{mm}^3</math></li><li>➤ <b>Ferritin</b> <math>\geq 3</math> SD or <math>\geq 1000</math> ng/mL</li><li>➤ <b>LDH</b> <math>\geq 3</math> SD or 1000 UI/L</li></ul> | <p><b>Hemophagocytosis</b><br/>bone marrow, spleen,<br/>liver, or lymph node</p>  |

*\*All criteria required*

# MAS : etiology in adults

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

**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

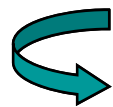
|   | <b>Composants</b>    | <b>Localisation chromosomique</b>                                 | <b>Principales maladies associées à un déficit</b>  |
|---|----------------------|---|---|
| <b>Protéines de la voie classique :</b> | <b>C1q</b>           | <b>chr.1</b>  |   |
|   | <b>C1r/C1s</b>     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

# Microangiopathie thrombotique

## PTT

Neuro > Rein

**PTT**



Adamts13 : Déficit acquis

**Sd d' Upshaw-  
Schulman**

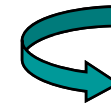


Adamst13 : Déficit héréditaire

## 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> ,<br><i>Toxoplasma</i> ,<br><i>Cryptosporidium</i> |
| IL12p40, IL12R $\beta$ , IFN $\gamma$ R,<br>STAT1 | <i>Mycobacteria</i>   |
| IRAK4   | encapsulated pathogens  |
| SAP, XIAP   | EBV   |
| UNC93B, TLR-3                                     | HSV encephalitis  |
| Complement C5-C9                                  | <i>Neisseria</i>  |
| EVER 1,2, $\gamma$ c, JAK-3                       | HPV-epidermodysplasia<br>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...**