

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2010

Thèse N° 026/10

PROFIL ÉTIOLOGIQUE DES DIP AU MAROC (A propos de 230 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/02/2010

PAR

Mlle. AFAF BEN ITTO

Née le 24 Avril 1984 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

DIP - Epidémiologie - Etiologies

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. AHMED AZIZ BOUSFIHA.....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
Mme. BONO WAFAA.....	} JUGE
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. EL BIAZE MOHAMMED.....	
Professeur agrégé de Pneumo-phtisiologie	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

PLAN

INTRODUCTION	5
PATIENTS ET METHODES.....	7
1/PATIENTS :	8
2/METHODOLOGIE :.....	8
2-1/CRITERES DIAGNOSTIQUES :	8
2-2/CLASSIFICATION :.....	11
RESULTATS	27
1/ Age, sexe et consanguinité :.....	28
2/ORIGINE GEOGRAPHIQUE :	30
3/ Résultats globaux :	32
4/ RESULTATS PAR GROUPE DE DIP :.....	34
a/ Déficits combinés	34
b/ Déficits en anticorps	35
c/ Autres syndromes bien définis	37
d/ Troubles de la régulation immunitaire.....	38
e/ Déficits congénitaux en phagocytes	39
f/ Déficits en immunité innée	40
g/ Troubles autoinflammatoires	40
h/ Déficits en complément	41
DISCUSSION	42
1/ PREVALENCE, INCIDENCE GLOBALE DES DIP :.....	43
2/ORIGINE GEOGRAPHIQUE :	45
3/AGE ET SEXE :	45
4/ CONSANGUINITE :	47

5/ EVOLUTION DES CLASSIFICATIONS INTERNATIONALES DES DIP :	50
6/COMPARAISON DE NOS RESULTATS :	61
6-1/EN AFRIQUE :	61
6-1-1/ GLOBALEMENT :	61
6-1-2 : COMPARAISON DES DONNEES PAR GROUPE DE DIP :	63
a/-déficits combinés :	63
b/Déficits en anticorps.....	65
c/autres syndromes bien définis :	67
d/troubles de la régulation immunitaire :	68
e/déficit congénital de la phagocytose :	69
f/-déficit de l'immunité innée :	71
g/ les troubles autoinflammatoires :	72
h/déficits du complément :	73
6-2 : DANS LE MONDE :	74
6-2-1 : GLOBALEMENT :	74
6-2-2 :COMPARAISON DES DONNEES PAR GROUPE DE DIP :	76
a/Déficits combinés :	76
b/déficits en anticorps :	78
c/Autres syndromes d'immunodéficience bien définis :	80
d /Troubles de régulation immunitaire :	81
e /Déficits congénitaux des phagocytes :	82
f /Déficits de l'immunité innée :	84
g/Troubles autoinflammatoires :	85
h/Déficits du complément :	86
7/DISCUSSION DE NOS RESULTATS A LA LUMIERE DE LA LITTERATURE :	87

7-1- Déficits immunitaires combinés :	87
7-1-1 Profil épidémiologique des DIC.....	88
7-1-2 Profil épidémiologique de quelques maladies appartenant au groupe DIC :	89
7-2 Déficits de l'immunité humorale ou déficits en anticorps :.....	90
7-2-1 : Profil épidémiologique des DIH(déficits en anticorps) :.....	91
7-2-2- Profil épidémiologie de quelques maladies appartenant au DIH :..	92
7-3- Autres syndromes bien définis de déficits immunitaires primitifs :.....	93
7-3-1 Profil épidémiologique des autres syndromes de DIP :	93
7-3-2 Profil épidémiologie de quelques maladies des autres syndromes de DIP :	94
7-4- Troubles de la régulation de l'immunité :	95
7-5- DIP par trouble de la phagocytose :.....	95
7-5-1 Epidémiologie des DIP par trouble de la phagocytose :	96
7-5-2 Profil épidémiologie de quelques troubles de la phagocytose	96
7-6 DIP par trouble de l'immunité naturelle ou innée:.....	97
7-7- DIP par trouble auto inflammatoire :	97
7-8- Déficit en complément :.....	98
7-8-1 Epidémiologie spécifique des déficits en complément :.....	99
7-8-2 Profil épidémiologie de quelques déficits en complément :	100
CONCLUSION	101
RESUME	105
BIBLIOGRAPHIE	109

LISTE DES ABREVIATIONS

ALX	: agammaglobulinémie liée à l'X
ASID	: African society of immunodeficiencies
CD 4	: lymphocyte CD 4
CD 8	: lymphocyte CD 8
DIC	: déficit immunitaire combiné
DICS	: déficit immunitaire combiné sévère
DICV	: déficit immunitaire commun variable
DIH	: déficit immunitaire humoraux
DIP	: déficit immunitaire primitif
ESID	: European society immunodeficiency diseases
GSC	: granulomatose septique chronique
HLA –DR	: molécules HLA de classe II
Ig	: immunoglobulines
IUIS	: international union of immunological society
LAD	: leukocyte adhesion deficiency
LASID	: Latin american society of immunodeficiencies
UIC	: unité d'immunologie clinique
WAS	: syndrome de Wilkott - Aldrich



Introduction

Les DIP constituent un ensemble de plus de 200 maladies du système immunitaire, le plus souvent héréditaires, et qui entraînent essentiellement des infections inhabituelles mais aussi des manifestations auto-immunes, allergiques, et des néoplasies.

Les données épidémiologiques et notamment la répartition des différents groupes et des maladies n'étaient disponibles qu'à travers les publications des pays développés (France, Japon...)

Actuellement, avec le développement des moyens d'exploration au niveau des pays émergents, et surtout la formation de médecins et de biologistes dans cette discipline, plusieurs séries sont disponibles et font état d'une grande variabilité de ces pathologies en fonction des pays mais aussi des groupes ethniques et surtout du taux de consanguinité. D'autre part le développement exponentiel de cette discipline avec notamment la publication biannuelle de nouvelles classifications par l'International Union of Immunologic Societies (IUIS) comportant de nouvelles entités fait que les séries publiées doivent être relues afin de les adapter aux nouvelles classifications avant d'en tirer les conclusions.

C'est pourquoi nous nous proposons de compléter et surtout d'adapter notre série [1] à la nouvelle classification et enfin de la comparer aux données de la littérature.

Nous pensons ainsi pouvoir dégager les particularités de ces pathologies dans notre pays afin d'optimiser nos stratégies de formation et de recherche

Nous espérons pouvoir répondre aux questions suivantes :

- 1/- Quelle est actuellement la répartition des différents DIP dans notre pays ?
- 2/- Quelle est la répartition des principaux groupes de DIP dans les différents continents ?
- 3/- Quelles sont les particularités de nos patients, comparés aux patients de chaque groupe de DIP ?



*Patients
et Méthodes*

1/PATIENTS :

Nos malades recrutés à l'UIC du service de maladies infectieuses de l'hôpital d'enfants du CHU Ibn Rochd de Casablanca nous proviennent des 4 centres hospitaliers universitaires (FES, RABAT, MARRAKECH, CASABLANCA), adressés essentiellement pour infections répétées, infections multifocales, infections anormalement graves ou à germes opportunistes.

Cette étude rétrospective a été menée entre Janvier 1997 et Décembre 2009 à l'UIC.

2/METHODOLOGIE :

2-1/CRITERES DIAGNOSTIQUES :

Les critères sur lesquels nous nous basons sont ceux adoptés par l'ESID, d'autant plus que l'identification de nombreux gènes responsables de déficits immunitaires primaires a fourni une nouvelle perspective pour évaluer ces troubles. Elle a :

- 1) clarifié les données cliniques et biologiques qui sont le plus systématiquement associées à un gène spécifique,
- 2) expliqué le spectre de sévérité clinique vu dans un trouble particulier,
- 3) montré que tous les patients ayant des conclusions cliniques et biologiques n'ont toujours pas des mutations du même gène. Cette nouvelle information a permis au groupe des experts de l'ESID de réévaluer les critères qu'ils utilisent pour faire des diagnostics.

Ces critères diagnostiques sont destinés à établir des lignes directrices simples, objectives et claires qui garantissent que les différents médecins et les scientifiques utilisent les mêmes définitions quand ils incluent des patients dans les études de

recherche. Ils visent également à aider les médecins à poser un diagnostic chez les patients atteints d'anomalies du système immunitaire.

Les critères de diagnostic sont répartis en trois catégories: définitives, probables et possibles. Pour se prémunir contre l'inclusion de patients qui ont des variantes polymorphes dans les gènes associés à l'immunodéficience, et de préciser les cliniques ou de laboratoire de trouver qui est le plus constamment anormale dans un trouble particulier, le patient doit remplir un critère d'inclusion qui est caractéristique de la maladie.

Les patients avec un diagnostic définitif sont supposés avoir plus de 98% de probabilité que dans 20 ans, il auraient toujours le même diagnostic. La détection de la mutation est la méthode la plus fiable de faire un diagnostic. Dans certains troubles l'absence de l'ARNm ou de la protéine est spécifique du diagnostic. Dans d'autres cas, l'ARNm et / ou la protéine peut être exprimé que de manière transitoire, peut être produite à des niveaux très bas, ou encore des tests diagnostics adéquats n'ont pas encore été développés. Les examens cliniques et de laboratoire dans plusieurs des déficits immunitaires liés à l'X sont suffisamment pertinents que ces résultats, lorsqu'ils sont associés à des antécédents familiaux de maladie qui est spécifique à l'héritage lié à l'X, peuvent être utilisés pour faire un diagnostic définitif. Dans les familles ayant connu une mutation dans un gène particulier, la détection de mutations peut être utilisée pour fournir un diagnostic définitif chez un nouveau-né ou un fœtus.

Les patients avec un diagnostic probable sont ceux ayant un ensemble de données cliniques et analytiques caractéristiques d'un trouble particulier, mais ils n'ont pas une anomalie documentée dans le gène, l'ARNm ou la protéine qui est

connue pour être anormale. Ils sont supposés avoir une probabilité supérieure à 85% que dans 20 ans, ils auront le même diagnostic.

Les patients avec un diagnostic possible sont ceux qui ont quelques-uns mais pas tous des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un trouble particulier.

Tous les patients présentant des mutations dans un gène spécifique ne remplissent pas les critères d'un diagnostic probable ou même éventuel de la maladie associé à ce gène. Pour indiquer la fourchette des résultats obtenus chez les patients présentant des mutations dans un gène spécifique ou qui sont diagnostiqués comme ayant un syndrome particulier, une brève description du spectre de la maladie a été incluse pour chacun de ces troubles. Toutefois, la description n'est pas censée être exhaustive.

Les informations sur l'histoire familiale peuvent être utiles pour faire un diagnostic de déficit immunitaire; Néanmoins, la prudence devrait être utilisée. Environ 50% des patients avec une immunodéficiência liée à l'X, documentée par la détection de mutations, n'ont pas d'antécédents familiaux d'immunodéficiência parce qu'ils sont la première manifestation d'une nouvelle mutation. La présence de la consanguinité augmente la possibilité qu'un patient ait un déficit immunitaire à transmission autosomique récessive rare, mais beaucoup de patients atteints de maladies rares sont des hétérozygotes composites (des mutations différentes sur les allèles paternels et maternels). Chez un patient présentant signes cliniques ou des résultats de laboratoire atypiques, la présence d'un autre enfant avec une maladie plus typique peut suggérer le diagnostic, mais ne permet pas un diagnostic définitif en l'absence de détection de mutations.

Un diagnostic différentiel est prévu pour de nombreux troubles. Pour certains troubles, les critères d'exclusion sont inclus. Les critères phénotypiques sont

utilisés pour décrire les patients qui ont tous les signes typiques d'un trouble particulier, mais ils n'ont pas une mutation dans le gène associé à la maladie et ils ont la protéine normale du gène associé à ce trouble[2].

Nos explorations sont faites essentiellement à l'hôpital d'enfants Ibn Rochd, en collaboration avec :

- Pasteur Cerba
- Laboratoires du secteur (Laboratoire Anoual du Dr.J.Fekak et le Laboratoire Casalab Palmier du Dr M.Bezouzi)
- L'Institut Pasteur Maroc

2-2/CLASSIFICATION :

Nous avons adapté notre travail à la toute dernière classification internationale 2009 de l'International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies [3](ANNEXE 1)

TABLE I. (Continued)

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features/atypical presentation	Inheritance	Molecular defect/presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs†
5. Cernunnos deficiency	Decreased	Decreased	Decreased	Microcephaly, <i>in utero</i> growth retardation, radiation sensitivity	AR	Cernunnos defect, impaired NHEJ	Very rare
6. CD40 ligand deficiency	Normal	IgM ⁺ and IgD ⁺ B cells present, other isotypes absent	IgM increased or normal, other isotypes decreased	Neutropenia, thrombocytopenia; hemolytic anemia, biliary tract and liver disease, opportunistic infections	XL	Defects in CD40 ligand (CD40L) cause defective isotype switching and impaired dendritic cell signaling	Rare
7. CD40 deficiency	Normal	IgM ⁺ and IgD ⁺ B cells present, other isotypes absent	IgM increased or normal, other isotypes decreased	Neutropenia, gastrointestinal and liver/ biliary tract disease, opportunistic infections	AR	Defects in CD40 cause defective isotype switching and impaired dendritic cell signaling	Extremely rare
8. Purine nucleoside phosphorylase deficiency	Progressive decrease	Normal	Normal or decreased	Autoimmune hemolytic anemia, neurological impairment	AR	Absent purine nucleoside phosphorylase deficiency, T-cell and neurologic defects from elevated toxic metabolites (eg, dGTP)	Very rare
9. CD3 γ deficiency	Normal, but reduced TCR expression	Normal	Normal		AR	Defect in CD3 γ	Extremely rare
10. CD8 deficiency	Absent CD8, normal CD4 cells	Normal	Normal		AR	Defects of CD8 α chain	Extremely rare
11. ZAP-70 deficiency	Decreased CD8, normal CD4 cells	Normal	Normal		AR	Defects in ZAP-70 signaling kinase	Very rare
12. Ca ⁺⁺ channel deficiency	Normal counts, defective TCR-mediated activation	Normal counts	Normal	Autoimmunity, anhydrotic ectodermic dysplasia, nonprogressive myopathy	AR AR	Defect in Orai-1, a Ca ⁺⁺ channel component Defect in Stim-1, a Ca ⁺⁺ sensor	Extremely rare
13. MHC class I deficiency	Decreased CD8, normal CD4	Normal	Normal	Vasculitis	AR	Mutations in <i>TAP1</i> , <i>TAP2</i> , or <i>TAPBP</i> (tapasin) genes giving MHC class I deficiency	Very rare
14. MHC class II deficiency	Normal number, decreased CD4 cells	Normal	Normal or decreased		AR	Mutation in transcription factors for MHC class II proteins (<i>C2TA</i> , <i>RFX5</i> , <i>RFXAP</i> , <i>RFXANK</i> genes)	Rare
15. Winged helix deficiency (Nude)	Markedly decreased	Normal	Decreased	Alopecia, abnormal thymic epithelium, impaired T-cell maturation [widely studied nude mouse defect]	AR	Defects in forkhead box N1 encoded by <i>FOXP1</i> , the gene mutated in nude mice	Extremely rare
16. CD25 deficiency	Normal to modestly decreased	Normal	Normal	Lymphoproliferation (lymphadenopathy, hepatosplenomegaly), autoimmunity (may resemble IPEX syndrome), impaired T-cell proliferation	AR	Defects in IL-2R α chain	Extremely rare
17. STAT5b deficiency	Modestly decreased	Normal	Normal	Growth-hormone insensitive dwarfism, dysmorphic features, eczema, lymphocytic interstitial pneumonitis, autoimmunity	AR	Defects of STAT5b, impaired development and function of $\gamma\delta$ T cells, regulatory T and NK cells, impaired T-cell proliferation	Extremely rare
18. Itk deficiency	Modestly decreased	Normal	Normal or decreased		AR	EBV-associated lymphoproliferation	Extremely rare

TABLE I. (Continued)

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features/atypical presentation	Inheritance	Molecular defect/presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs†
5. Cernunnos deficiency	Decreased	Decreased	Decreased	Microcephaly, <i>in utero</i> growth retardation, radiation sensitivity	AR	Cernunnos defect, impaired NHEJ	Very rare
6. CD40 ligand deficiency	Normal	IgM ⁺ and IgD ⁺ B cells present, other isotypes absent	IgM increased or normal, other isotypes decreased	Neutropenia, thrombocytopenia; hemolytic anemia, biliary tract and liver disease, opportunistic infections	XL	Defects in CD40 ligand (CD40L) cause defective isotype switching and impaired dendritic cell signaling	Rare
7. CD40 deficiency	Normal	IgM ⁺ and IgD ⁺ B cells present, other isotypes absent	IgM increased or normal, other isotypes decreased	Neutropenia, gastrointestinal and liver/biliary tract disease, opportunistic infections	AR	Defects in CD40 cause defective isotype switching and impaired dendritic cell signaling	Extremely rare
8. Purine nucleoside phosphorylase deficiency	Progressive decrease	Normal	Normal or decreased	Autoimmune hemolytic anemia, neurological impairment	AR	Absent purine nucleoside phosphorylase deficiency, T-cell and neurologic defects from elevated toxic metabolites (eg, dGTP)	Very rare
9. CD3 γ deficiency	Normal, but reduced TCR expression	Normal	Normal		AR	Defect in CD3 γ	Extremely rare
10. CD8 deficiency	Absent CD8, normal CD4 cells	Normal	Normal		AR	Defects of CD8 α chain	Extremely rare
11. ZAP-70 deficiency	Decreased CD8, normal CD4 cells	Normal	Normal		AR	Defects in ZAP-70 signaling kinase	Very rare
12. Ca ⁺⁺ channel deficiency	Normal counts, defective TCR-mediated activation	Normal counts	Normal	Autoimmunity, anhydrotic ectodermic dysplasia, nonprogressive myopathy	AR AR	Defect in Orai-1, a Ca ⁺⁺ channel component Defect in Stim-1, a Ca ⁺⁺ sensor	Extremely rare
13. MHC class I deficiency	Decreased CD8, normal CD4	Normal	Normal	Vasculitis	AR	Mutations in <i>TAP1</i> , <i>TAP2</i> , or <i>TAPBP</i> (tapasin) genes giving MHC class I deficiency	Very rare
14. MHC class II deficiency	Normal number, decreased CD4 cells	Normal	Normal or decreased		AR	Mutation in transcription factors for MHC class II proteins (<i>C2TA</i> , <i>RFX5</i> , <i>RFXAP</i> , <i>RFXANK</i> genes)	Rare
15. Winged helix deficiency (Nude)	Markedly decreased	Normal	Decreased	Alopecia, abnormal thymic epithelium, impaired T-cell maturation [widely studied nude mouse defect]	AR	Defects in forkhead box N1 encoded by <i>FOXP1</i> , the gene mutated in nude mice	Extremely rare
16. CD25 deficiency	Normal to modestly decreased	Normal	Normal	Lymphoproliferation (lymphadenopathy, hepatosplenomegaly), autoimmunity (may resemble IPEX syndrome), impaired T-cell proliferation	AR	Defects in IL-2R α chain	Extremely rare
17. STAT5b deficiency	Modestly decreased	Normal	Normal	Growth-hormone insensitive dwarfism, dysmorphic features, eczema, lymphocytic interstitial pneumonitis, autoimmunity	AR	Defects of STAT5b, impaired development and function of $\gamma\delta$ T cells, regulatory T and NK cells, impaired T-cell proliferation	Extremely rare
18. Itk deficiency	Modestly decreased	Normal	Normal or decreased		AR	EBV-associated lymphoproliferation	Extremely rare

TABLE I. (Continued)

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features/atypical presentation	Inheritance	Molecular defect/presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs†
19. DOCK8 deficiency	Decreased	Decreased	Low IgM, increased IgE	Recurrent respiratory infections. Extensive cutaneous viral and bacterial (staphylococcal) infections, susceptibility to cancer, hyper eosinophilia, severe atopy, low NK cells	AR	Defect in <i>DOCK8</i>	Very rare

ADA, Adenosine deaminase; AR, autosomal-recessive inheritance; ATP, adenosine triphosphate; *C2TA*, class II transactivator; *EBV*, Epstein-Barr virus; *FOXN1*, forkhead box N1; *GTP*, guanosine triphosphate; *IL* (interleukin); *JAK3*, Janus associated kinase 3; *NHEJ*, non homologous end joining; *RFX*, regulatory factor X; *RMRP*, RNA component of mitochondrial RNA processing endonuclease; *NK*, natural killer; *RAG*, Recombinase Activating Gene; *SCID*, severe combined immune deficiency; *STAT*, signal transducer and activator of transcription; *TAP*, transporter associated with antigen processing; *TCR*, T cell receptor; *XL*, X-linked inheritance;

*Atypical cases of SCID may present with T cells because of hypomorphic mutations or somatic mutations in T-cell precursors.

†Frequency may vary from region to region or even among communities, ie, Mennonite, Inuit, and so forth.

‡Some cases of Omenn syndrome remain genetically undefined.

****Some metabolic disorders such methylmalonic aciduria may present with profound lymphopenia in addition to their typical presenting features.

TABLE II. Predominantly antibody deficiencies

Disease	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Genetic defects/presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
1. Severe reduction in all serum immunoglobulin isotypes with profoundly decreased or absent B cells					
(a) Btk deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	XL	Mutations in <i>BTK</i>	Rare
(b) μ heavy chain deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in μ heavy chain	Very rare
(c) $\lambda 5$ deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in <i>IGLL1</i> ($\lambda 5$)	Extremely rare
(d) Ig α deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in Ig α	Extremely rare
(e) Ig β deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in Ig β	Extremely rare
(f) BLNK deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in <i>BLNK</i>	Extremely rare
(g) Thymoma with immunodeficiency	All isotypes decreased	Bacterial and opportunistic infections; autoimmunity	None	Unknown	Rare
2. Severe reduction in at least 2 serum immunoglobulin isotypes with normal or low numbers of B cells					

TABLE II. (Continued)

Disease	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Genetic defects/presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
(a) Common variable immunodeficiency disorders (CVIDs)*	Low IgG and IgA and/or IgM	Clinical phenotypes vary: most have recurrent bacterial infections, some have autoimmune, lymphoproliferative and/or granulomatous disease	Variable	Unknown	Relatively common
(b) ICOS deficiency	Low IgG and IgA and/or IgM	—	AR	Mutations in <i>ICOS</i>	Extremely rare
(c) CD19 deficiency	Low IgG, and IgA and/or IgM	—	AR	Mutations in <i>CD19</i>	Extremely rare
(d) TACI deficiency**	Low IgG and IgA and/or IgM	—	AD or AR or complex	Mutations in <i>TNFRSF13B</i> (TACI)	Very common
(e) BAFF receptor deficiency**	Low IgG and IgM	Variable clinical expression	AR	Mutations in <i>TNFRSF13C</i> (BAFF-R)	Extremely rare
3. Severe reduction in serum IgG and IgA with normal/elevated IgM and normal numbers of B cells					
(a) CD40L deficiency***	IgG and IgA decreased; IgM may be normal or increased; B cell numbers may be normal or increased	Opportunistic infections, neutropenia, autoimmune disease	XL	Mutations in <i>CD40L</i> (also called <i>TNFSF5</i> or <i>CD154</i>)	Rare
(b) CD40 deficiency***	Low IgG and IgA; normal or raised IgM	Opportunistic infections, neutropenia, autoimmune disease	AR	Mutations in <i>CD40</i> (also called <i>TNFSF5</i>)	Extremely rare
(c) AID deficiency****	IgG and IgA decreased; IgM increased	Enlarged lymph nodes and germinal centers	AR	Mutations in <i>AICDA</i> gene	Very rare
(d) UNG deficiency****	IgG and IgA decreased; IgM increased	Enlarged lymph nodes and germinal centers	AR	Mutation in <i>UNG</i>	Extremely rare
4. Isotype or light chain deficiencies with normal numbers of B cells					
(a) Ig heavy chain mutations and deletions	One or more IgG and/or IgA subclasses as well as IgE may be absent	May be asymptomatic	AR	Mutation or chromosomal deletion at 14q32	Relatively common
(b) κ chain deficiency	All immunoglobulins have lambda light chain	Asymptomatic	AR	Mutation in κ constant gene	Extremely rare
(c) Isolated IgG subclass deficiency	Reduction in one or more IgG subclass	Usually asymptomatic; may have recurrent viral/ bacterial infections	Variable	Unknown	Relatively common
(d) IgA with IgG subclass deficiency	Reduced IgA with decrease in one or more IgG subclass;	Recurrent bacterial infections in majority	Variable	Unknown	Relatively common
(e) Selective IgA deficiency	IgA decreased/absent	Usually asymptomatic; may have recurrent infections with poor antibody responses to carbohydrate antigens; may have allergies or autoimmune disease A few cases progress to CVID, others coexist with CVID in the same family.	Variable	Unknown	Most common

TABLE II. (Continued)

Disease	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Genetic defects/presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
5. Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and normal numbers of B cells	Normal	Inability to make antibodies to specific antigens	Variable	Unknown	Relatively common
6. Transient hypogammaglobulinemia of infancy with normal numbers of B cells	IgG and IgA decreased	Recurrent moderate bacterial infections	Variable	Unknown	Common

AD, Autosomal-dominant inheritance; *AID*, activation-induced cytidine deaminase; *AR*, autosomal-recessive inheritance; *BLNK*, B-cell linker protein;

BTK, Bruton tyrosine kinase; *ICOS*, inducible costimulator; *Ig(κ)*, immunoglobulin of κ light-chain type; *UNG*, uracil-DNA glycosylase; *XL*, X-linked inheritance.

*Common variable immunodeficiency disorders: there are several different clinical phenotypes, probably representing distinguishable diseases with differing immunopathogenesis.

**Alterations in *TNFRSF13B (TAC1)* and *TNFRSF13C (BAFF-R)* sequence may represent disease-modifying mutations rather than disease-causing mutations.

***CD40L and CD40 deficiency are also included in Table I.

****Deficiency of *AID* or *UNG* present as forms of the hyper-IgM syndrome but differ from CD40L and CD40 deficiencies in that the patients have large lymph nodes with germinal centers and are not susceptible to opportunistic infections.

TABLE III. Other well defined immunodeficiency syndromes

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Genetic defects/presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
1. Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)	Progressive decrease, abnormal lymphocyte responses to anti-CD3	Normal	Decreased IgM: antibody to polysaccharides particularly decreased; often increased IgA and IgE	Thrombocytopenia with small platelets; eczema; lymphomas; autoimmune disease; IgA nephropathy; bacterial and viral infections XL thrombocytopenia is a mild form of WAS, and XL neutropenia is caused by missense mutations in the GTPase binding domain of WASP	XL	Mutations in <i>WAS</i> ; cytoskeletal defect affecting hematopoietic stem cell derivatives	Rare
2. DNA repair defects (other than those in Table I)							
(a) Ataxia-telangiectasia	Progressive decrease	Normal	Often decreased IgA, IgE, and IgG subclasses; increased IgM monomers; antibodies variably decreased	Ataxia; telangiectasia; pulmonary infections; lymphoreticular and other malignancies; increased α fetoprotein and X-ray sensitivity; chromosomal instability	AR	Mutations in <i>ATM</i> ; disorder of cell cycle check-point and DNA double-strand break repair	Relatively common

TABLE III. (Continued)

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Genetic defects/ presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
(b) Ataxia-telangiectasia like disease (ATLD)	Progressive decrease	Normal	Antibodies variably decreased	Moderate ataxia; pulmonary infections; severely increased radiosensitivity	AR	Hypomorphic mutations in <i>MRE11</i> ; disorder of cell cycle checkpoint and DNA double-strand break repair	Very rare
(c) Nijmegen breakage syndrome	Progressive decrease	Variably reduced	Often decreased IgA, IgE, and IgG subclasses; increased IgM; antibodies variably decreased	Microcephaly; birdlike face; lymphomas; solid tumors; ionizing radiation sensitivity; chromosomal instability	AR	Hypomorphic mutations in <i>NBS1 (Nibrin)</i> ; disorder of cell cycle checkpoint and DNA double-strand break repair	Rare
(d) Bloom syndrome	Normal	Normal	Reduced	Short stature; birdlike face; sun-sensitive erythema; marrow failure; leukemia; lymphoma; chromosomal instability	AR	Mutations in <i>BLM</i> ; RecQ like helicase	Rare
(e) Immuno-deficiency with centromeric instability and facial anomalies (ICF)	Decreased or normal	Decreased or normal	Hypogammaglobulinemia; variable antibody deficiency	Facial dysmorphic features; macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; multiradial configurations of chromosomes 1, 9, 16; no DNA breaks	AR	Mutations in DNA methyltransferase <i>DNMT3B</i> , resulting in defective DNA methylation	Very rare
(f) PMS2 deficiency (class-switch recombination [CSR] deficiency caused by defective mismatch repair)	Normal	Switched and nonswitched B cells are reduced	Low IgG and IgA, elevated IgM, abnormal antibody responses	Recurrent infections; café-au-lait spots; lymphoma, colorectal carcinoma, brain tumor	AR	Mutations in PMS2, resulting in defective CSR-induced DNA double strand breaks in Ig switch regions	Very rare
3. Thymic defects							
DiGeorge anomaly (chromosome 22q11.2 deletion syndrome)	Decreased or normal	Normal	Normal or decreased	Conotruncal malformation; abnormal facies; large deletion (3Mb) in 22q11.2 (or rarely a deletion in 10p)	<i>De novo</i> defect or AD	Contiguous gene defect in 90% affecting thymic development; mutation in <i>TBX1</i>	Common

TABLE III. (Continued)

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Genetic defects/ presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
4. Immune-osseous dysplasias							
(a) Cartilage hair hypoplasia	Decreased or normal; impaired lymphocyte proliferation*	Normal	Normal or reduced Antibodies variably decreased	Short-limbed dwarfism with metaphyseal dysostosis, sparse hair, bone marrow failure, autoimmunity, susceptibility to lymphoma and other cancers, impaired spermatogenesis, neuronal dysplasia of the intestine	AR	Mutations in <i>RMRP</i> (RNase MRP RNA) Involved in processing of mitochondrial RNA and cell cycle control	Rare
(b) Schimke syndrome	Decreased	Normal	Normal	Short stature, spondyloepiphyseal dysplasia, intrauterine growth retardation, nephropathy; bacterial, viral, fungal infections; may present as SCID; bone marrow failure	AR	Mutations in <i>SMARCAL1</i> Involved in chromatin remodeling	Very rare
5. Comel-Netherton syndrome	Normal	Switched and nonswitched B cells are reduced	Elevated IgE and IgA Antibody variably decreased	Congenital ichthyosis, bamboo hair, atopic diathesis, increased bacterial infections, failure to thrive	AR	Mutations in <i>SPINK5</i> resulting in lack of the serine protease inhibitor LEKTI, expressed in epithelial cells	Rare
6. Hyper-IgE syndromes (HIES)							
(a) AD-HIES (Job syndrome)	Normal T_H17 cells decreased	Normal	Elevated IgE; specific antibody production decreased	Distinctive facial features (broad nasal bridge), eczema, osteoporosis and fractures, scoliosis, failure/delay of shedding primary teeth, hyperextensible joints, bacterial infections (skin and pulmonary abscesses/ pneumatoceles) caused by <i>Staphylococcus aureus</i> , candidiasis	AD Often <i>de novo</i> defect	Dominant-negative heterozygous mutations in <i>STAT3</i>	Rare

TABLE III. (Continued)

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Genetic defects/ presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
(b) AR-HIES				No skeletal and connective tissue abnormalities;	AR		
	Normal	Normal	Elevated IgE	i) susceptibility to intracellular bacteria (mycobacteria, <i>Salmonella</i>), fungi and viruses		Mutation in <i>TYK2</i>	Extremely rare
	Reduced	Reduced	Elevated IgE, low IgM	ii) recurrent respiratory infections; extensive cutaneous viral and staphylococcal infections, increased risk of cancer, severe atopy with anaphylaxis		Mutation in <i>DOCK8</i>	Very rare
	Normal	Normal	Elevated IgE	iii) CNS hemorrhage, fungal and viral infections		Unknown	Extremely rare
7. Chronic mucocutaneous candidiasis	Normal (defect of Th17 cells in <i>CARD9</i> deficiency)	Normal	Normal	Chronic mucocutaneous candidiasis, impaired delayed-type hypersensitivity to <i>Candida</i> antigens, autoimmunity, no ectodermal dysplasia	AD, AR, sporadic	Mutations in <i>CARD9</i> in one family with AR inheritance; defect unknown in other cases	Very rare
8. Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency (VODI)	Normal (decreased memory T cells)	Normal (decreased memory B cells)	Decreased IgG, IgA, IgM	Hepatic veno-occlusive disease; Pneumocystis jiroveci pneumonia; thrombocytopenia; hepatosplenomegaly	AR	Mutations in <i>SP110</i>	Extremely rare
9. XL-dyskeratosis congenita (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome)	Progressive decrease	Progressive decrease	Variable	Intrauterine growth retardation, microcephaly, nail dystrophy, recurrent infections, digestive tract involvement, pancytopenia, reduced number and function of NK cells	XL	Mutations in dyskerin (<i>DKC1</i>)	Very rare

AD, Autosomal-dominant inheritance; AR, autosomal-recessive inheritance; *ATM*, ataxia-telangiectasia mutated; *BLM*, Bloom syndrome; *DNMT3B*, DNA methyltransferase 3B; *MRE11*, meiotic recombination 11; *NBS1*, Nijmegen breakage syndrome 1; *TBX1*, T-box 1; *TYK2*, tyrosine kinase 2; XL, X-linked inheritance.

*Patients with cartilage-hair hypoplasia can also present with typical SCID or with Omenn syndrome.

TABLE IV. Diseases of immune dysregulation

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Genetic defects, presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
1. Immunodeficiency with hypopigmentation							
(a) Chediak-Higashi syndrome	Normal	Normal	Normal	Partial albinism, giant lysosomes, low NK and CTL activities, heightened acute-phase reaction, late-onset primary encephalopathy	AR	Defects in <i>LYST</i> , impaired lysosomal trafficking	Rare
(b) Griscelli syndrome, type 2	Normal	Normal	Normal	Partial albinism, low NK and CTL activities, heightened acute phase reaction, encephalopathy in some patients	AR	Defects in <i>RAB27A</i> encoding a GTPase in secretory vesicles	Rare
(c) Hermansky-Pudlak syndrome, type 2	Normal	Normal	Normal	Partial albinism, neutropenia, low NK and CTL activity, increased bleeding	AR	Mutations of <i>AP3B1</i> gene, encoding for the β subunit of the AP-3 complex	Extremely rare
2. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) syndromes							
(a) Perforin deficiency	Normal	Normal	Normal	Severe inflammation, fever, decreased NK and CTL activities	AR	Defects in <i>PRF1</i> ; perforin, a major cytolytic protein	Rare
(b) UNC13D 13-D deficiency	Normal	Normal	Normal	Severe inflammation, fever, decreased NK and CTL activities	AR	Defects in <i>UNC13D</i> required to prime vesicles for fusion	Rare
(c) Syntaxin 11 (<i>STX11</i>) deficiency	Normal	Normal	Normal	Severe inflammation, fever, decreased NK activity	AR	Defects in <i>STX11</i> , involved in vesicle trafficking and fusion	Very rare
3. Lymphoproliferative syndromes							
(a) XLP1, <i>SH2D1A</i> deficiency	Normal	Normal or reduced	Normal or low immunoglobulins	Clinical and immunologic abnormalities triggered by EBV infection, including hepatitis, aplastic anemia, lymphoma	XL	Defects in <i>SH2D1A</i> encoding an adaptor protein regulating intracellular signals	Rare
(b) XLP2, <i>XIAP</i> deficiency	Normal	Normal or reduced	Normal or low immunoglobulins	Clinical and immunologic abnormalities triggered by EBV infection, including splenomegaly, hepatitis, hemophagocytic syndrome, lymphoma	XL	Defects in <i>XIAP</i> , encoding an inhibitor of apoptosis	Very rare
(c) <i>ITK</i> deficiency	Modestly decreased	Normal	Normal or decreased	EBV-associated lymphoproliferation	AR	Mutations in <i>ITK</i>	Extremely rare
4. Syndromes with autoimmunity							
(a) Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)							

TABLE IV. (Continued)

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum immunoglobulin	Associated features	Inheritance	Genetic defects, presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
(i) CD95 (Fas) defects, ALPS type 1a	Increased CD4 ⁺ CD8 ⁻ double negative (DN) T cells	Normal	Normal or increased	Splenomegaly, adenopathy, autoimmune blood cytopenias, defective lymphocyte apoptosis increased lymphoma risk	AD (rare severe AR cases)	Defects in <i>TNFRSF6</i> , cell surface apoptosis receptor; in addition to germline mutations, somatic mutations cause a similar phenotype	Rare
(ii) CD95L (Fas ligand) defects, ALPS type 1b	Increased DN T cells	Normal	Normal	Splenomegaly, adenopathy, autoimmune blood cytopenias, defective lymphocyte apoptosis, SLE	AD AR	Defects in <i>TNFRSF6</i> , ligand for CD95 apoptosis receptor	Extremely rare
(iii) Caspase 10 defects, ALPS type 2a	Increased DN T cells	Normal	Normal	Adenopathy, splenomegaly, autoimmune disease, defective lymphocyte apoptosis	AR	Defects in <i>CASP10</i> , intracellular apoptosis pathway	Extremely rare
(iv) Caspase 8 defects, ALPS type 2b	Slightly increased DN T cells	Normal	Normal or decreased	Adenopathy, splenomegaly, recurrent bacterial and viral infections, defective lymphocyte apoptosis and activation;	AR	Defects in <i>CASP8</i> , intracellular apoptosis and activation pathways	Extremely rare
(v) Activating N-Ras defect, N-Ras-dependent ALPS	Increased DN T cells	Elevation of CD5 B cells	Normal	Adenopathy, splenomegaly, leukemia, lymphoma, defective lymphocyte apoptosis after IL-2 withdrawal	AD	Defect in <i>NRAS</i> encoding a GTP binding protein with diverse signaling functions, activating mutations impair mitochondrial apoptosis	Extremely rare
(b) APECED, autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy	Normal	Normal	Normal	Autoimmune disease, particularly of parathyroid, adrenal and other endocrine organs plus candidiasis, dental enamel hypoplasia and other abnormalities	AR	Defects in <i>AIRE</i> , encoding a transcription regulator needed to establish thymic self-tolerance	Rare
(c) IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy (X-linked)	Lack of CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ regulatory T cells	Normal	Elevated IgA, IgE	Autoimmune diarrhea, early onset diabetes, thyroiditis, hemolytic anemia, thrombocytopenia, eczema	XL	Defects in <i>FOXP3</i> , encoding a T cell transcription factor	Rare
(d) CD25 deficiency	Normal to modestly decreased	Normal	Normal	Lymphoproliferation, autoimmunity, impaired T-cell proliferation	AR	Defects in IL-2Ra chain	Extremely rare

TABLE V. Congenital defects of phagocyte number, function, or both

Disease	Affected cells	Affected function	Associated features	Inheritance	Gene defect—presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
1.-2. Severe congenital neutropenias	N	Myeloid differentiation	Subgroup with myelodysplasia	AD	<i>ELA2</i> : mistrafficking of elastase	Rare
	N	Myeloid differentiation	B/T lymphopenia	AD	<i>GFI1</i> : repression of elastase	Extremely rare
3. Kostmann disease	N	Myeloid differentiation	Cognitive and neurological defects*	AR	<i>HAX1</i> : control of apoptosis	Rare
4. Neutropenia with cardiac and urogenital malformations	N + F	Myeloid differentiation	Structural heart defects, urogenital abnormalities, and venous angiectasias of trunks and limbs	AR	<i>G6PC3</i> : abolished enzymatic activity of glucose-6-phosphatase and enhanced apoptosis of N and F	Very rare
5. Glycogen storage disease type 1b	N + M	Killing, chemotaxis, O ₂ ⁻ production	Fasting hypoglycemia, lactic acidosis, hyperlipidemia, hepatomegaly, neutropenia	AR	<i>G6PT1</i> : Glucose-6-phosphate transporter 1	Very rare
6. Cyclic neutropenia	N	?	Oscillations of other leukocytes and platelets	AD	<i>ELA2</i> : mistrafficking of elastase	Very rare
7. X-linked neutropenia/myelodysplasia	N + M	?	Monocytopenia	XL	<i>WAS</i> : Regulator of actin cytoskeleton (loss of autoinhibition)	Extremely rare
8. P14 deficiency	N+L Mel	Endosome biogenesis	Neutropenia Hypogammaglobulinemia ↓CD8 cytotoxicity Partial albinism Growth failure	AR	<i>MAPBP1P</i> : Endosomal adaptor protein 14	Extremely rare
9. Leukocyte adhesion deficiency type 1	N + M + L + NK	Adherence Chemotaxis Endocytosis T/NK cytotoxicity	Delayed cord separation, skin ulcers Periodontitis Leukocytosis	AR	<i>ITGB2</i> : Adhesion protein	Very rare
10. Leukocyte adhesion deficiency type 2	N + M	Rolling chemotaxis	Mild LAD type 1 features plus hh-blood group plus mental and growth retardation	AR	<i>FUCT1</i> : GDP-Fucose transporter	Extremely rare
11. Leukocyte adhesion deficiency type 3	N + M + L + NK	Adherence	LAD type 1 plus bleeding tendency	AR	<i>KINDLIN3</i> : Rap1-activation of β1-3 integrins	Extremely rare
12. Rac 2 deficiency	N	Adherence Chemotaxis O ₂ ⁻ production	Poor wound healing, leukocytosis	AD	<i>RAC2</i> : Regulation of actin cytoskeleton	Extremely rare: Regulation of actin cytoskeleton
13. β-Actin deficiency	N + M	Motility	Mental retardation, short stature	AD	<i>ACTB</i> : Cytoplasmic actin	Extremely rare
14. Localized juvenile periodontitis	N	Formylpeptide-induced chemotaxis	Periodontitis only	AR	<i>FPRI</i> : Chemokine receptor	Very rare
15. Papillon-Lefèvre syndrome	N + M	Chemotaxis	Periodontitis, palmoplantar hyperkeratosis†	AR	<i>CTSC</i> : Cathepsin C activation of serine proteases	Very rare
16. Specific granule deficiency	N	Chemotaxis	N with bilobed nuclei	AR	<i>CEBPE</i> : myeloid transcription factor	Extremely rare
17. Shwachman-Diamond syndrome	N	Chemotaxis	Pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency, chondrodysplasia	AR	<i>SBDS</i>	Rare
18. X-linked chronic granulomatous disease (CGD)	N + M	Killing (faulty O ₂ ⁻ production)	McLeod phenotype in a subgroup of patients	XL	<i>CYBB</i> : Electron transport protein (gp91phox)	Relatively common

TABLE V. (Continued)

Disease	Affected cells	Affected function	Associated features	Inheritance	Gene defect—presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
19.- Autosomal CGDs 21.	N + M	Killing (faulty O ₂ ⁻ production)		AR	<i>CYBA</i> : Electron transport protein (p22phox) <i>NCF1</i> : Adapter protein (p47phox) <i>NCF2</i> : Activating protein (p67phox)	Relatively common
22. IL-12 and IL-23 receptor β 1 chain deficiency	L + NK	IFN- γ secretion	Susceptibility to mycobacteria and <i>Salmonella</i>	AR	<i>IL12RB1</i> : IL-12 and IL-23 receptor β 1 chain	Rare
23. IL-12p40 deficiency	M	IFN- γ secretion	Susceptibility to mycobacteria and <i>Salmonella</i>	AR	<i>IL12B</i> : subunit of IL12/IL23	Very rare
24. IFN- γ receptor 1 deficiency	M + L	IFN- γ binding and signaling	Susceptibility to mycobacteria and <i>Salmonella</i>	AR, AD	<i>IFNGR1</i> : IFN- γ R ligand binding chain	Rare
25. IFN- γ receptor 2 deficiency	M + L	IFN- γ signaling	Susceptibility to mycobacteria and <i>Salmonella</i>	AR	<i>IFNGR2</i> : IFN- γ R accessory chain	Very rare
26. STAT1 deficiency (2 forms)	M + L	IFN α/β , IFN- γ , IFN- λ , and IL-27 signaling	Susceptibility to mycobacteria, <i>Salmonella</i> and viruses	AR	<i>STAT1</i>	Extremely rare
27. AD hyper-IgE	L+M+N+ epithelial	IFN- γ signaling	Susceptibility to mycobacteria and <i>Salmonella</i>	AD	<i>STAT1</i>	Extremely rare
28. AR hyper-IgE (TYK2 deficiency)	L+M+N+ others	IL-6/10/22/23 signaling IL-6/10/12/23/IFN- α / IFN- β signaling	Distinctive facial features (broad nasal bridge); eczema; osteoporosis and fractures; scoliosis; failure/delay of shedding primary teeth; hyperextensible joints; bacterial infections (skin and pulmonary abscesses/ pneumatocoles) caused by <i>Staphylococcus aureus</i> ; candidiasis Susceptibility to intracellular bacteria (mycobacteria, <i>Salmonella</i>), <i>Staphylococcus</i> , and viruses.	AD AD	<i>STAT3</i> <i>TYK2</i>	Rare Extremely rare
29. Pulmonary alveolar proteinosis	Alveolar macrophages	GM-CSF signaling	Alveolar proteinosis	biallelic mutations in pseudoautosomal gene	<i>CSF2RA</i>	extremely rare

TABLE VI. Defects in innate immunity

Disease	Affected cell	Functional defect	Associated features	Inheritance	Gene defect/presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (EDA-ID)	Lymphocytes + monocytes	NF- κ B signaling pathway	Anhidrotic ectodermal dysplasia + specific antibody deficiency (lack of antibody response to polysaccharides) Various infections (mycobacteria and pyogenic bacteria)	XL	Mutations of <i>NEMO</i> (<i>IKBKG</i>), a modulator of NF- κ B activation	Rare
EDA-ID	Lymphocytes + monocytes	NF- κ B signaling pathway	Anhidrotic ectodermal dysplasia + T-cell defect + various infections	AD	Gain-of-function mutation of <i>IKBA</i> , resulting in impaired activation of NF- κ B	Extremely rare
IL-1 receptor associated kinase 4 (IRAK4) deficiency	Lymphocytes + monocytes	TIR-IRAK signaling pathway	Bacterial infections (pyogens)	AR	Mutation of <i>IRAK4</i> , a component of TLR and IL-1R-signaling pathway	Very rare
MyD88 deficiency	Lymphocytes + monocytes	TIR-MyD88 signaling pathway	Bacterial infections (pyogens)	AR	Mutation of <i>MYD88</i> , a component of the TLR and IL-1R signaling pathway	Very rare
WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) syndrome	Granulocytes + lymphocytes	Increased response of the CXCR4 chemokine receptor to its ligand CXCL12 (SDF-1)	Hypogammaglobulinemia, reduced B-cell number, severe reduction of neutrophil count, warts/HPV infection	AD	Gain-of-function mutations of <i>CXCR4</i> , the receptor for CXCL12	Very rare
Epidermodysplasia verruciformis	Keratinocytes and leukocytes	?	HPV (group B1) infections and cancer of the skin	AR	Mutations of <i>EVER1</i> , <i>EVER2</i>	Extremely rare
Herpes simplex encephalitis (HSE)	Central nervous system resident cells, epithelial cells and leukocytes	UNC-93B-dependent IFN- α , IFN- β , and IFN- λ induction	Herpes simplex virus 1 encephalitis and meningitis	AR	Mutations of <i>UNC93B1</i>	Extremely rare*
HSE	Central nervous system resident cells, epithelial cells, dendritic cells, cytotoxic lymphocytes	TLR3-dependent IFN- α , IFN- β , and IFN- λ induction	Herpes simplex virus 1 encephalitis and meningitis	AD	Mutations of <i>TLR3</i>	Extremely rare*
Chronic mucocutaneous candidiasis	Macrophages	Defective Dectin-1 signaling	Chronic mucocutaneous candidiasis	AR	Mutations of <i>CARD9</i> leading to low number of Th17 cells	Extremely rare**
Trypanosomiasis		APOL-1	Trypanosomiasis	AD	Mutation in <i>APOL-1</i>	Extremely rare*

AD, Autosomal-dominant; AR, autosomal-recessive; *EDA-ID*, ectodermal dystrophy immune deficiency; *EVER*, epidermodysplasia verruciformis; *HPV*, human papilloma virus; *IKBA*, inhibitor of NF- κ B; *IRAK4*, interleukin-1 receptor associated kinase 4; *MYD88*, myeloid differentiation primary response gene 88; *NEMO*, NF- κ B essential modulator; *NF- κ B*, nuclear factor- κ B; *SDF-1*, stromal-derived factor 1; *TIR*, toll and IL-1 receptor; *TLR*, toll-like receptor; *XL*, X-linked.

*Only a few patients have been genetically investigated, and they represented a small fraction of all patients tested, but the clinical phenotype being common, these genetic disorders may actually be more common.

**Mutations in *CARD9* have been identified only in one family. Other cases of chronic mucocutaneous candidiasis remain genetically undefined.

TABLE VII. Autoinflammatory disorders

Disease	Affected cells	Functional defects	Associated features	Inheritance	Gene defects	Relative frequency among PIDs
Familial Mediterranean fever	Mature granulocytes, cytokine-activated monocytes	Decreased production of pyrin permits ASC-induced IL-1 processing and inflammation after subclinical serosal injury; macrophage apoptosis decreased	Recurrent fever, serositis and inflammation responsive to colchicine Predisposes to vasculitis and inflammatory bowel disease	AR	Mutations of <i>MEFV</i>	Common

Disease	Affected cells	Functional defects	Associated features	Inheritance	Gene defects	Relative frequency among PIDs
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	PMNs, monocytes	Mutations of 55-kD TNF receptor leading to intracellular receptor retention or diminished soluble cytokine receptor available to bind TNF	Recurrent fever, serositis, rash, and ocular or joint inflammation	AD	Mutations of <i>TNFRSF1A</i>	Rare
Hyper IgD syndrome		Mevalonate kinase deficiency affecting cholesterol synthesis; pathogenesis of disease unclear	Periodic fever and leukocytosis with high IgD levels	AR	Mutations of <i>MVK</i>	Rare
Muckle-Wells syndrome*	PMNs, monocytes	Defect in cryopyrin, involved in leukocyte apoptosis and NF- κ B signaling and IL-1 processing	Urticaria, SNHL, amyloidosis Responsive to IL-1R/antagonist	AD	Mutations of <i>CIAS1</i> (also called PYPAF1 or NALP3)	Rare
Familial cold autoinflammatory syndrome*	PMNs, monocytes	Same as above	Nonpruritic urticaria, arthritis, chills, fever, and leukocytosis after cold exposure Responsive to IL-1R/antagonist (Anakinra)	AD	Mutations of <i>CIAS1</i> Mutations of <i>NLRP12</i>	Very rare
Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) or chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA)*	PMNs, chondrocytes	Same as above	Neonatal onset rash, chronic meningitis, and arthropathy with fever and inflammation responsive to IL-1R antagonist (Anakinra)	AD	Mutations of <i>CIAS1</i>	Very rare
Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome	Hematopoietic tissues, upregulated in activated T cells	Disordered actin reorganization leading to compromised physiologic signaling during inflammatory response	Destructive arthritis, inflammatory skin rash, myositis	AD	Mutations of <i>PSTPIP1</i> (also called C2BP1)	Very rare
Blau syndrome	Monocytes	Mutations in nucleotide binding site of CARD15, possibly disrupting interactions with LPSs and NF- κ B signaling	Uveitis, granulomatous synovitis, camptodactyly, rash and cranial neuropathies, 30% develop Crohn disease	AD	Mutations of <i>NOD2</i> (also called CARD15)	Rare
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia (Majeed syndrome)	Neutrophils, bone marrow cells	Undefined	Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, transfusion-dependent anemia, cutaneous inflammatory disorders	AR	Mutations of <i>LPIN2</i>	Very rare
DIRA (deficiency of the IL-1 receptor antagonist)	PMNs, monocytes	Mutations in the IL-1 receptor antagonist allows unopposed action of IL-1	Neonatal onset of sterile multifocal osteomyelitis, periostitis and pustulosis	AR	Mutations of <i>IL1RN</i>	Very rare

TABLE VIII. Complement deficiencies

Disease	Functional defect	Associated features	Inheritance	Gene defects	Relative frequency among PIDs
C1q deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC* Faulty dissolution of immune complexes Faulty clearance of apoptotic cells	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infections	AR	C1q	Very rare
C1r deficiency*	Absent C hemolytic activity, defective MAC Faulty dissolution of immune complexes	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infections	AR	C1r*	Very rare
C1s deficiency	Absent C hemolytic activity	SLE-like syndrome; multiple autoimmune diseases	AR	C1s*	Extremely rare
C4 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC Faulty dissolution of immune complexes Defective humoral immune response	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infections	AR	C4A and C4B†	Very rare
C2 deficiency‡	Absent C hemolytic activity, defective MAC Faulty dissolution of immune complexes	SLE-like syndrome, vasculitis, polymyositis, pyogenic infections	AR	C2‡	Rare
C3 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity Defective humoral immune response	Recurrent pyogenic infections	AR	C3	Very rare
C5 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C5	Very rare
C6 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C6	Rare
C7 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE, vasculitis	AR	C7	Rare
C8a deficiency§	Absent C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C8α	Very rare
C8b deficiency	-Absent C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C8β	Very rare
C9 deficiency	-Reduced C hemolytic activity, defective MAC Defective bactericidal activity	Neisserial infections	AR	C9	Rare



Résultats

1/ Age, sexe et consanguinité :

Globalement, l'âge moyen des malades de cette étude était de 10 ans ; avec des extrêmes allant de 36 jours à 37.6 ans.

48.3 % des patients étaient de sexe féminin (versus 51.7 % pour le sexe masculin).

La consanguinité a été notée dans 47.2% des cas, notamment dans les déficits en complément, le déficit en phagocytes et les CID.

Le tableau ci-dessous exprime la distribution des malades par pathologie en fonction de l'âge, du sexe et de la consanguinité.

	SEXE		CONS.(+)	AGE (ANS)
	MASCULIN	FEMININ		
DEFICITS EN A	63%	37%	33.7%	6.3
AGAMMAGLOBULINEMIE	87.5%	12.5%	30%	9
HYPOGAMMAGLOBULINEMIE	45.5%	54.5%	50%	11.6
HYPER IgM	44.4%	55.5%	50%	5.14
HYPOGAMMAGLOBULINEMIE JUVENILE TRANSITOIRE	100%	0%	NR	0.1
DEFICIT SELECTIF EN IgA	38.8%	61.1%	22.2%	5
DEFICIT EN IgA SOUS CLASSES IgG	100%	0%	100%	8.6
DEFICITS EN SOUS CLASSES	25%	75%	0%	5.3
CID	54.4%	45.6%	70.5%	1.29
SCID	52%	48%	54.4%	1.4
CID	56.9%	43.1%	86.6%	2.5
AUTRES DEFICITS BIEN DEFINIS	45.4%	54.5%	43.7%	7.9
Sd de Di goerge	20%	80%	0%	2.7
Ataxie Telangiectasie	48%	52%	75%	6.7
HYPER IgE	50%	50%	87.5%	6.9
CCMC	25%	75%	NR	17.6
Syndrome de Bloom	0%	100%	0%	3.3
MSMD	75%	25%	100%	11.5
WAS	100%	0%	0%	7
DEFICITS EN PHAGOCYTES	68%	32%	82.5%	4
NEUTROPENIE CONGENITALE SEVERE	40%	60%	0%	5.4
NEUTROPENIE CYCLIQUE	0%	100%	NR	12
GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE	100%	0%	50%	2.64
Sd de KOSTMANN	100%	0%	100%	0.2
LAD	100%	0%	100%	0.2
DEFICIT DE L'IMMUNITE INNEE	100%	0%	0%	3.44
DEA	100%	0%	0%	3.44
DESORDRES AUTO INFLAMMATOIRES	30%	70%	0%	7
FMF	30%	70%	0%	7
DEFICIT EN COMPLEMENT	36.6%	63.6%	100%	37.6
AUTRES DIP	10.07%	83.3%	NR	13.3

TABLEAU I : Répartition des patients de notre série par pathologie et en fonction de l'âge, du sexe et de la consanguinité au moment du diagnostic.

2/ORIGINE GEOGRAPHIQUE :

L'origine géographique des malades est illustrée dans le tableau ci-dessous. La ville de Casablanca arrive en tête du nombre de cas de DIP avec 28.2%. Elle est suivie des villes de Fès à 19.6%, puis d'El Jadida, Oujda et Safi qui contribuent à des taux égaux de 4.2%. A noter que l'exploitation des dossiers ne donne des informations concernant l'origine géographique que chez 117 de nos malades

Provinces	DIP	
	Nombre	Pourcentage
Casablanca	37	29%
Fès	23	19.6%
El Jadida	5	4.2%
Oujda		
Safi		
Rabat	4	3.4%
Taroudant	3	2.5%
Tétouan		
Nador		
Mohammedia		
Marrakech	2	1.7%
Khouribga	2	1.7%
Meknès	2	1.7%
Tanger	2	1.7%
Tiznit	2	1.7%
El Hajeb	1	1.4%
Agadir	1	1.4%
Tafraout	1	1.4%
Essaouira	1	1.4%
Sefrou	1	1.4%
Bénimellal	1	1.4%
El kalaa	1	1.4%
Zagoura	1	1.4%
El hoceima	1	1.4%
Sidi Slimane	1	1.4%
Salé	1	1.4%
Settat	1	1.4%
Fnidek	1	1.4%
Taounat	1	1.4%
Goulmime	1	1.4%
Total	117	100 %

Tableau II : Origine géographique des patients de notre étude par ordre de fréquence décroissante.

3/ Résultats globaux :

Nous présentons dans le Tableau III les résultats globaux de notre série qui compte 230 malades, en fonction des 8 principaux groupes de la classification 2009 des DIP.

Nous constatons une prédominance des autres syndromes bien définis (30.8%), suivis par les déficits en anticorps (26.5%) ,puis les déficits combinés en cellules T et B(22.2%) .

DIP	Nombre
A. Combined T and B cell immunodeficiency	51(22.2%)
SCID(1/2)	25(49%)
1/T-B-scid	
2/T-B+scid	
CID(1/2)	26(51%)
1/OMMEN SD	1(3.8%)
2/MHC CLASS II deficiency	14(53.8%)
B. Predominant antibody deficiencies	61(26.5%)
Xlinked agamma	12(19.7%)
Thymoma with immunodeficiency	
CVID	11(18%)
Hyper IgM	9(16%)
SUBCLASS IgG DEFICIENCY	6(9.8%)
SELECTIVE IgA DEFICIENCY	18(29.5%)
C. Other well-defined immunodeficiency syndromes	71(30.8%)
WAS	2(2.8%)
ATAXIA TELANGIECTASIA	27(38%)
DIGEORGE ANOMALY	5(7%)
HYPER IgE SD	30(42.2%)
MCC	3(4.2%)
D. Diseases of immune dysregulation	3(1.3%)
CHEDIACK HIGASHI SD	1(33.3)
GRISCELLI SD	2(66.6%)
FAMILIAL HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS SD	
Xlinked LYMPHOPROLIFERATIVE SD	
E. Congenital defects of phagocytes	19(8.26%)
SEVERE CONGENITAL NEUTROPENIA	4(21%)
KOSTMANN DISEASE	2(10.5%)
LAD	1(5.2%)
CGD	4(21.%)
MSMD	3(15.8%)
F. Defects in innate immunity	1(0%)
G. Autoinflammatory disorders	10(4,3%)
H.Complement deficiencies	11(4.7%)
TOTAL	230

TABLEAU III : Répartition globale des DIP au Maroc adaptée à la classification internationale des DIP 2009

4/ RESULTATS PAR GROUPE DE DIP :

a/ Déficits combinés

Présentent à eux seuls à peu près la moitié des DIP répertoriés au Maroc .Les SCID et les CID sont à fréquence sensiblement égale (respectivement 49% et 51%).

Dans le sous groupe des CID, on note une nette prédominance des déficits en HLA classe II avec un pourcentage de 77.8%.

TOTAL	51(22.1%)
LES SCID	25(49%)
1/T-B+ SCID	
yc deficiency	
JAK 3 deficiency	
IL 7R α deficiency	
CD45 deficiency	
CD3 δ /CD3 ϵ /CD3 ζ deficiency	
2/T- B- SCID	
RAG 1/2 deficiency	
DCLREIC(artemis deficiency)	
Adenosine deaminase deficiency	
reticular dysgenesis	
LES CID:	26(51%)
3/OMENN SYNDROME	1(5.5%)
4/DNA ligase IV	
5/Cernunnos/XLF	
6/CD40 ligand deficiency	
7/CD40 deficiency	
8/PNP deficiency	
9/CD3 γ deficiency	
10/CD8 deficiency	3(16.7%)
11/ZAP- 70 deficiency	
12/Ca++ channel deficiency	
13/MHC class 1 deficiency	
14/MHC class 2 deficiency	14(77.8%)
15/Winged helix deficiency(nude)	
16/ CD25 deficiency	
17/STAT 5b deficiency	
AUTRES	8(30%)

TABLEAU IV : Répartition des déficits combinés

b/ Déficits en anticorps

le sous type le plus fréquent est représenté par les déficits en isotypes ou chaînes légères avec un nombre normal des lymphocytes B, avec un pourcentage de (39.3%), dont les $\frac{3}{4}$ sont des déficits sélectifs en IgA, le $\frac{1}{4}$ restant est représenté par les déficits isolés des sous classes IgG, suivis respectivement par les agammaglobulinémies (26.3%), les

hypo gammaglobulinémies (18%), et les hyper IgM (14.7%).

TOTAL	61(26.5%)
1/Severe reduction in all serumimmunoglobulin isotypes with profoudly decreased or absent B cells	16(26.3%)
Btk deficiencies(X-LINKED agammaglobulinemia)	12(75%)
AR AGAMMA:	04(25%)
μ Heavy chain deficiencies	
λ 5 deficiency	
Ig α deficiency	
Ig β deficiency	
BLNK deficiency	
Thymoma with immunodeficiency	
myelodysplasia	
2/Severe reduction in serum Ig G and Ig A with normal ,low or very low numbers of B cells	11(18%)
common variable immunodeficiency disorders	11(100%)
a:ICOS deficiency	
b:CD19 deficiency	
c:X-Linked lymphoproliferative syndrome	
3/Severe reduction in serum IgG and Ig A with normal /elevated Ig M and normal numbers of B cells	9(14.7%)
a:CD 40L deficiency	
b:CD 40 deficiency	
c:Activation -induced cytidine deaminase deficiency	
d:UNG deficiency	
4/Isotype or light chain deficiencies with normal numbers of B cells	24(39.3%)
a: Ig heavy chain deletions	
b:k chain deficiency	
c:Isolated Ig G subclass deficiency	6(25%)
d:IgA deficiency associated with IgG Subclass deficiency	
e>Selective IgA deficiency	18(75%)
5/Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and normal numbers of B cells	
6/Transient hypogammaglobulinemia of infancy with normal numbers of B cells	1(1 .6%)
AUTRES	

TABLEAU V : Répartition des déficits en anticorps

c/ Autres syndromes bien définis

Les syndromes d'hyper IgE et les défauts de réparation de l'ADN, essentiellement l'ataxie télangiectasie, représentent plus de 60% des maladies diagnostiquées.

TOTAL	71(30.8%)
1/WAS	2(2.8%)
2/DNA repair defects (other than those in table 1)	30(42.2%)
a:Ataxia telangiectasia	27(90%)
b:Ataxia telangiectasia like disease	
c:Nijmegen breakage syndrome	
d:Bloom syndrome	3(10%)
3/Thymic defects DiGeorge anomaly	5(7%)
4/Immunosseous dysplasias	1(1.4%)
a:Cartilage hair hypoplasia	1(100%)
b:Schimke syndrome	
5/Hyper IgE Syndromes	30(42.2%)
a:Job syndrome(AD HIES)	
b:AR HIES with mycobacterial and viral infections	
c:AR HIES with viral infections and CNS vasculitis/hemorrhage	
6/Chronic mucocutaneous candidiasis	3(4.2%)
7/Hepatic veno-occlusive disease with immuno deficiency	
8/Hoyerall Hreidarson syndrome	
AUTRES	

TABLEAU VI : Répartition des syndromes bien définis

d/ Troubles de la régulation immunitaire

Nous n'avons diagnostiqués que 3 cas dans cette classe de DIP, avec 2 cas de syndrome de Griscelli et 1 cas de syndrome de Chediack Higashi.

TOTAL	3(1.3%)
1/Immunodeficiency with hypopigmentation	3(100%)
a : chediak higashi syndrome	1(34%)
b : Griscelli Syndrome type 2	2(67%)
c : Hermansky Pudlak Syndrome,type 2	
2/Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndromes	
a : perforin deficiency	
b : Munc 13-D deficiency	
c : Syntaxin 11 deficiency	
3/X-Linked lymphoproliferative syndrome	
a : XLP1	
b : XLP2	
4/Syndromes with autoimmunity	
a : ALPS	
i : CD95(FAS)defects,ALPS type 1a	
ii : CD 95L(Fas Ligand)defects,ALPS type 1b	
iii : Caspase 10defects,ALPS type 2 a	
iv : Caspase 8 defects ,ALPS TYPE 2 b	
v : Activating N ras defect,Nras ALPS	
b : APECED(autoimmune polyendocrinopathy with canidiasis and ectodermal dystrophy)	
c : IPEX(immune dysregulation,polyendocrinopathy,enteropathy[X-linked])	
AUTRES	

TABLEAU VII : Répartition des Troubles de la régulation immunitaire

e/ Déficits congénitaux en phagocytes

Les neutropénies congénitales sévères représentent 23,5 %, la granulomatose septique chronique 17,7%, la MSMD 17,7% et enfin le kostman 11,8%.

TOTAL	19(8.3%)
Neutropénies (1 -5)	5 (26.3%)
1 -3/Severe congenital neutropenias	4(80%)
5/Cyclic neutropenia	1(20%)
4/KOSTAMNN disease	2(10.5%)
6/X-linked neutropenia myelodysplasia	
7/P14 deficiency	
leucocyte adhesion deficiency:	1(5.3%)
8/Leukocyte adhesion deficiency(LAD)type 1	
9/leukocyte adhesion deficiency type 2	
10/Leukocyte adhesion deficiency type 3	
11/Rac 2 deficiency	
12/ β -Actin deficiency	
13/localized juvenile periodontitis	
14/Papillon-Lefèvre syndrome	
15/Specific granule deficiency	
16/Shwachman-Diamond Syndrome	
Chronic granulomatous disease(17-18)CGD	4(21%)
17/X-Linked chronic granulomatous disease	4(100%)
18-20/Autosomal chronic granulomatous diseases	
21/Neutrophil G-6PD deficiency	
22-23/MSMD	3(15.8%)
22/IL-12 and IL-23 receptor β 1 chain deficiency	
23/IL -12p40 deficiency	
IFN GAMMA DEF	
24/IFN- γ receptor1 deficiency	
25/IFN- γ receptor 2 deficiency	
26/STAT 1 deficiency (2forms)	
AUTRES	

TABLEAU VII: Répartition des déficits congénitaux en phagocytes

f/ Déficits en immunité innée

TOTAL	1(0.4%)
EDA-ID	1(100%)
EDA -ID(XL)	
EDA-ID (AD)	
IRAK 4 deficiency	
WHIM	
Epidermodysplasia verruciformis	
Herpes simplex encephalitis(AR)	
Herpes simplex encephalitis(AD)	
AUTRES	

TABLEAU VIII : Répartition des déficits en immunité innée

g/ Troubles autoinflammatoires

Nos 10 cas répertoriés sont représentés à 100% par des cas de fièvre familiale méditerranéenne.

TOTAL	10(4.3%)
Familial mediterranean fever	10(100%)
TRAPS	
Hyper Ig D syndrome	
Muckle Wells syndrome	
F amilial cold autoinflammatory syndrome	
NOMID or CINCA syndrome:	
NOMID	
CINCA Syndrome	
Pyogenic sterile arthritis ,pyoderma gangrenosum ,acne syndrome	
Blau syndrome	
Majeed syndrome	
AUTRES	

TABLEAU IX : Répartition des Troubles autoinflammatoires

h/ Déficits en complément

Le déficit C1q est le seul déficit en complément qui a pu être diagnostiqué avec 11 cas .

TOTAL	11(4.8%)
C1q deficiency	11(100%)
C1r deficiency	
C1s deficiency	
C4 deficiency	
C2 deficiency	
C3 deficiency	
C5	
C6	
C7	
C8	
C8a	
C8b	
C9	
C1 inhibitor deficiency	
Factor 1 deficiency	
Factor H deficiency	
Factor D deficiency	
Properdin deficiency	
MBP deficiency	
MASP2 deficiency	
Complement receptor 3 deficiency	
Membrane cofactor protein(CD46)deficiency	
MAC inhibitor(CD59)deficiency	
Paroxysmal noturnal hemoglobinuria	
AUTRES	

TABLEAU X: Répartition des Déficits en complément

A horizontal scroll graphic with a black outline and a light gray shadow. The scroll is unrolled in the middle, with the top and bottom edges curving upwards at the ends. The word "Discussion" is written in a black, italicized serif font in the center of the scroll.

Discussion

1/ PREVALENCE, INCIDENCE GLOBALE DES DIP :

Pour donner une idée succincte sur la prévalence et l'incidence possibles dans le monde, en Afrique et en Europe, nous pouvons calculer le nombre des DIP en se basant sur les taux actuels les plus élevés, même s'ils sont certainement encore loin en deçà de la réalité. Ainsi, si on utilise l'une des plus importantes prévalences nationales (3.72 / 100 000 personnes), celle de la France [4], la Terre compterait actuellement 254 052 patients atteints de DIP parmi les 6,8 milliards de la population mondiale [5]. Sur cette même base, en Europe il y aurait 27 258 patients pour les 732,8 millions d'habitants et en Afrique 37 568 patients pour le 1 milliard d'habitants. Nous sommes donc bien loin des 10 279 cas du registre de ESID et surtout des cas réunis lors du premier congrès de ASID en 2008 : 835 patients[6]. Désormais, les DIP se comptent actuellement dans le monde en centaines de milliers en non en dizaines de milliers. Mais les chiffres réels sont certainement encore plus élevés.

L'incidence des DIP qui est beaucoup plus difficile à évaluer, a été récemment calculée de façon précise, pour la première fois, dans une région de Minnesota : 10.3 pour 100 000 personnes et par an [7]. En utilisant ce taux, le nombre de nouveaux cas par an serait de 703 424 patients dans le monde, de 75 474 cas/an en Europe et de 104 019 cas/an en Afrique. On comprend ainsi le chiffre attendu en Allemagne par Schmidt RE en 2007 : 100 000 cas contre 1400 patients du registre [8]. (TABLAEU XI).

	Population 2009*	Patients atteints de DIP **	Patients atteints de DIP /ans***	Registre actuel
Monde	6 829 360 438	254 052	703 424	
Afrique	1 009 892 844	37 568	104 019	835
Europe	732 758 546	27 258	75 474	10 279

TABLEAU XI : Nombre de cas et Nombre de cas par an estimés de patients atteints de DIP dans le monde, en Europe et en Afrique.

** Calculé sur la base d'une prévalence de 3.72 / 100 000 personnes (B. Gathmann, 2009). [4]

*** Calculé sur la base d'une incidence de 10.3 par 100 000 personnes par an (JOSHI A.Y, 2009).[7]

Les vraies valeurs de prévalence et d'incidence des DIP doivent aussi tenir compte des grandes transformations qu'à connue cette pathologie sur le plan épidémiologique, phénotypique et génétique.

Ainsi, on est passé d'un ensemble de maladies rares à des maladies pouvant être communes (ex : predisposition to norovirus Infection), de maladies familiales à des affections pouvant être sporadiques (ex : herpes simplex encephalitis), de maladies exclusivement infantiles à des maladies à début plus fréquemment à l'âge adulte (ex : common variable Immunodeficiency), de maladies s'aggravant progressivement à des maladies s'améliorant spontanément (ex : IRAK-4 deficiency), de prédisposition aux infections opportunistes à un phénotype insoupçonné (ex : Crohn's disease), de phénotypes multiples à un simple phénotype par patient (ex : defects of properdin and the terminal components of complement), d'épisodes multiples à la possibilité d'un seul épisode (ex : IL-12Rb1 deficiency), de DIP exclusivement hématopoiétiques à la possibilité maladies non hématopoiétiques (ex : epidermodysplasia verruciformis), d'affections récessives à la possibilité de maladies dominantes (ex: STAT1 deficiency), d'une pénétrance complète à une autre incomplète (ex : IFNGR1 deficiency), de maladies monogéniques à la possibilité

d'affections de génétique complexe (ex : leprosy), de mutations germinales à la possibilité de mutations somatiques (ex : Fas deficiency)[9] .

2/ORIGINE GEOGRAPHIQUE :

L'origine géographique de nos patients se caractérise par la prévalence de sujets de la région de Casablanca et ses alentours, confortant la notion de facilité de prise en charge médicale en fonction de la proximité. Toutefois, cette donnée n'est pas l'apanage exclusif de notre contexte dans la mesure où d'autres études, notamment celles rapportées dans d'autres pays du Maghreb ou du Moyen-Orient tel que l'Iran mais aussi ceux du groupe LASID, qui couvre la majorité des pays d'Amérique latine insistent sur la nécessité d'efforts accrus en vue d'un meilleur ciblage dans les zones à consanguinité élevée [10,11,12 ,13,14,15].

Ainsi, dans le contexte national, une étude de la prévalence des DIP les plus fréquents mais aussi de ceux à manifestation très précoce, dès les premières années de la vie et donc potentiellement mortelles en absence de traitement, serait souhaitable dans les régions de très forte consanguinité (Rif, Moyen et haut Atlas). Elle permettrait d'avoir plus d'informations sur leur impact et leur importance réelle en tant que problème de santé publique.

3/AGE ET SEXE :

La littérature est unanime pour reconnaître que les DIP se manifestent de préférence en bas âge, chez plus de 80 % des patients âgés de moins de 20 ans. De plus, étant donné que bon nombre de ces maladies sont de transmission liée à l'X, environ 70 % des patients sont de sexe masculin [16].

Dans notre série ; l'âge moyen des malades était de 10 ans ; avec des extrêmes de 36 jours à 37.6 ans.

48.3 % des patients étaient de sexe féminin (versus 51.7 % pour le sexe masculin).

Parmi les paramètres contributifs à cet âge moyen plus élevé chez nos patients on cite :

- la présence d'une famille de 17 membres dont 11 présentaient un déficit en C1q inhibiteur, avec une moyenne d'âge de 37,6 ans (9 à 49 ans) pour ces 11 cas ;
- la consultation relativement tardive de nos patients ;
- le délai diagnostique assez élevé ;

De la même manière, le profil étiologique de nos patients permet d'expliquer la prévalence de moindre envergure des patients de sexe masculin à travers un certain nombre de constatations :

- Une forte prévalence des phénotypes de DIP de transmission autosomique. Cette caractéristique a été également été rapportée lors d'études réalisées en Tunisie [17,18] et en Iran [19,20,21].

Pays	Sexes (H)	Sexes (F)
Iran [22]	573 (61,6%)	357 (38,4%)
Hongkong [23]	72 (61,5%)	45 (38,5%)
Brésil [24]	95 (57,2%)	71 (42,8%)
Tunisie [18]	96 (63,2%)	56 (36,8)

Tableau XII : Distribution en fonction du sexe des patients de quelques rapports de la littérature [18,22 ,23,24].

4/ CONSANGUINITE :

Une relation a été établie entre la consanguinité et les troubles génétiques et de la même manière qu'entre celle-ci et les DIP [12,13,25]. D'après Khoury et Massad (2000), la consanguinité présente un effet délétère quant à l'apparition de malformations congénitales et de maladies héréditaires rares (maladies autosomiques récessives) [25,26,27,28,29].

Le taux de consanguinité diffère d'un pays à un autre, mais reste très bas en Europe et aux Etats-Unis (USA) par rapport aux pays du Monde Arabe. Il est de 20 à 32,71% en Tunisie [10], 20 à 25% en Algérie [11], 0,60% en France [30], et 0,57% en Italie, alors qu'aux Etats-Unis, le taux de consanguinité ne représente que 0,01% [31].

Ainsi, les DIP sont observés avec des fréquences élevées dans les pays arabo-musulmans et ceux du sud-est asiatique. En effet, on y retrouve des prévalences de la consanguinité qui vont de 20 % environ dans les pays du Maghreb tels que la Tunisie et le Maroc à 76 % au Pakistan. D'un autre côté, la prévalence de la consanguinité est très faible dans les pays occidentaux [13,32].

Il est important de remarquer que ces valeurs moyennes ne reflètent pas toujours la réalité où il existe de foyers enclavés de consanguinité ayant des taux encore plus élevés. Par exemple, il existe des régions au Maroc, en Tunisie ou en Iran où la prévalence du phénomène dépasse de plus 10 % à 20 % les valeurs nationales [13,32,33].

Cette situation est d'autant plus difficile à contrôler qu'elle s'enracine dans des traditions socioculturelles et économiques visant la conservation des biens et du patrimoine, favorisée par la proximité et le bas niveau de développement dans des régions à faible densité médicale. De ce fait, il existe une faible reconnaissance des DIP, notamment ceux à manifestation précoce et qui sont potentiellement mortels [13,32,33].

Pays Arabes	% Mariage Consanguin	Références
Arabie Saoudite	51 % à 58 %	Al Husain et Bunyan, 1997; Wong et Anokute, 1990; Al-Abdulkareem et Ballal, 1998; El-Hazmi et al., 1995; Saedi-Wong et Al-Frayh, 1989
Koweït	54 %	Al-Awadi et al., 1985; Al-Awadi et al., 1986
Emirats	50,5 %	Abdulrazzaq et al., 1997; Bener et al., 1996; Al-Gazali et al., 1997
Jordanie	51 %	Khoury et Massad, 1992
Yémen	40 % à 45 %	Jurdi et Saxena, 2003; Gunaid at al., 2004
Communauté Arabe Israélienne	44 %	Jaber et al., 1996; Jaber et al., 1994
Syrie	33 %	Jaber et al., 2000
Egypte	29 %	Hafez et al., 1983
Liban	25 %	Khlat, 1988
Algérie	22 % à 25 %	Benallegue et Kedji, 1984
Oman	21 %	Rajab et Patton, 2000

ANNEXE 2 : Fréquence des mariages consanguins dans le monde arabe [13].

A l'intérieur même d'un pays, il existe une stratification de la prévalence de la consanguinité, en fonction du niveau socio-économique et culturel. Cette notion est clairement mise en évidence au niveau de la figure ci-dessous. Alors qu'il constitue un phénomène marginal au niveau des couples urbains modernes, le lien de parenté entre les membres d'un couple reste prépondérant dans les milieux rural et urbain populaires [33].

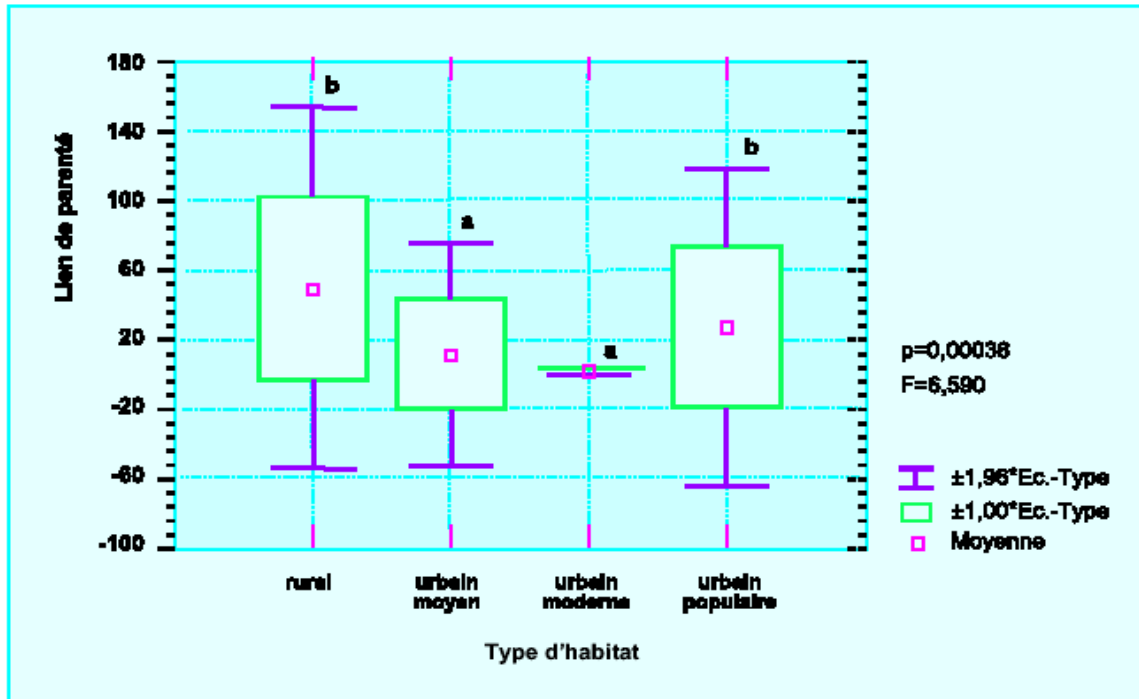


Figure 1 : Répartition des différents liens de parenté en fonction du type d'habitat d'après une étude réalisée au Maroc par Attazagharti et Al . [33]

Les patients atteints de DIP se caractérisent ainsi par une fréquence de la consanguinité significativement plus élevée que celle de la population générale.

Des exemples illustratifs à cet effet sont apportés par les données des registres nationaux d'Iran, d'Espagne, de France, d'Italie, de Tunisie, des USA et même par notre série.

5/ EVOLUTION DES CLASSIFICATIONS INTERNATIONALES DES DIP :

A la fin des années 1960, les observations sur les DIP, avec leurs infections et bases génétiques associées, ont permis de diviser le système immunitaire en humoral et à médiation cellulaire. Ces maladies représentent en effet un véritable challenge en ce qui concerne leur diagnostic et leur traitement. Entamée en 1970, une nomenclature unifiée fut créée par un comité convoqué par l'organisation mondiale de la santé. Dès ce moment et sous l'égide de l'union internationale de sociétés d'immunologie, un comité international d'experts se réunit toutes les 2 ou 3 années en vue de procéder à une mise à jour de cette classification. Durant les 15 dernières années, la base moléculaire de plus de 200 DIP a été élucidée. Une dernière mise à jour émane de la rencontre de ce comité à Dublin, Irlande, en Juin 2009. Comme conséquence de ce travail, de nouvelles entités ont été intégrées et la nomenclature des DIP.

Nous vous proposons un tableau comparatif des différentes entités introduites au fil des classifications 2005, 2007, et 2009 de DIP. [3, 34,35]

CLASSIFICATION 2005	CLASSIFICATION 2007	CLASSIFICATION 2009
COMBINED T- AND B-CELL IMMUNODEFICIENCIES	COMBINED T CELL AND B CELL IMMUNODEFICIENCIES	COMBINED T CELL AND B CELL IMMUNODEFICIENCIES
1. T-B1 SCID*	1/T-B+ SCID	1/T-B+ SCID*
(a) gc deficiency	yc deficiency	(a) gc Deficiency
(b) JAK3 deficiency	JAK 3 deficiency	(b) JAK3 deficiency
(c) IL-7Ra deficiency	IL 7R α deficiency	(d) CD45 deficiency
(d) CD45 deficiency	CD45 deficiency	(e) CD3d/CD3e /CD3z deficiency
(e) CD3d/CD3e deficiency	CD3 δ /CD3 ϵ /CD3 ζ deficiency	(f) Coronin-1A deficiency
2. T-B- SCID*	2/T- B- SCID	2/T-B- SCID*
(a) RAG 1/2 deficiency	RAG 1/2 deficiency	(a)RAG 1/2 deficiency
(b) DCLRE1C (Artemis) deficiency	DCLRE1C(artemis deficiency)	(b) DCLRE1C (Artemis) deficiency
(c) reticular dysgenesis	Adenosine deaminase deficiency	3. Omenn syndrome
3. Omenn syndrome	reticular dysgenesis	4. DNA ligase IV deficiency
4/DNA ligase IV	3/OMENN SYNDROME	5. Cernunnos deficiency
5/Cernunnos/XLF	4/DNA ligase IV	6. CD40 ligand deficiency
6/CD40 ligand deficiency	5/Cernunnos/XLF	7. CD40 deficiency
7/CD40 deficiency	6/CD40 ligand deficiency	8. Purine nucleoside deficiency
8/PNP deficiency	7/CD40 deficiency	9. CD3g deficiency
9/CD3 γ deficiency	8/PNP deficiency	10. CD8 deficiency
10/CD8 deficiency	9/CD3 γ deficiency	11. ZAP-70 deficiency
11/ZAP-70 deficiency	10/CD8 deficiency	12. Ca11 channel deficiency
12/TAP1/2 deficiency	11/ZAP- 70 deficiency	13. MHC class I deficiency
13/Winged helix deficiency(nude)	12/Ca++ channel deficiency	14. MHC class II deficiency
PREDOMINANTLY ANTIBODY	13/MHC class 1 deficiency	15. Winged helix deficiency (Nude)

DEFICIENCIES		
1. Severe reduction in all serum Ig isotypes with absent B cells	14/MHC class 2 deficiency	16. CD25 deficiency
(a) Btk deficiency	15/Winged helix deficiency(nude)	17. STAT5b deficiency
(b) m heavy chain deficiency	Adenosine deaminase deficiency	18. Itk deficiency
(c) I 5 deficiency	reticular dysgenesis	19. DOCK8 deficiency
(d) Iga deficiency	PREDOMINANTLY ANTIBODIES DEFICIENCIES:	PREDOMINANTLY ANTIBODIES DEFICIENCIES:
(e) BLNK deficiency	1/Severe reduction in all serumimmunoglobulin isotypes with profoudly decreased or absent B cells	1. Severe reduction in all serum immunoglobulin isotypes with profoundly decreased or absent B cells
(f) Thymoma with immunodeficiency	Btk deficiencies(X-LINKED agammaglobulinemia)	(a) Btk deficiency
2. Severe reduction in at least 2 serum Ig isotypes with normal or low numbers of B cells	μ Heavy chain deficiencies	(b) m heavy chain deficiency
(a) Common variable immunodeficiency disorders	λ 5 deficiency	(c) I5 deficiency
(b) ICOS deficiency	Ig α deficiency	(d) Iga deficiency
(c) CD19 deficiency	Ig β deficiency	(e) Igb deficiency
(d) TACI deficiency	BLNK deficiency	(f) BLNK deficiency
(e) BAFF receptor deficiency	Thymoma with immunodeficiency	(g) Thymoma with immunodeficiency reduction in at least 2 serum
3. Severe reduction in serum IgG and IgA with increased IgM and normal numbers of B cells	myelodysplasia	2. Severereduction in at least 2 serum immunoglobulin isotypes with normal or low number of B cells
(a) AID deficiency	2/Severe reduction in serum Ig G and Ig A with normal ,low or very low numbers of B cells	(a) CVIDs

(b) UNG deficiency	common variable immunodeficiency disorders	(b) ICOS deficiency
4. Isotype or light chain deficiencies with normal numbers of B cells	a:ICOS deficiency	(c) CD19 deficiency
(a) Ig heavy chain deletions	b:CD19 deficiency	(d) TACI deficiency
(b) k Chain deficiency	c:X-Linked lymphoproliferative syndrome	(e) BAFF receptor deficiency
(c) Isolated IgG subclass deficiency	3/Severe reduction in serum IgG and Ig A with normal /elevated Ig M and normal numbers of B cells	3. Severe reduction in all serum IgG and IgA with normal/elevated IgM and normal number of B cells
(d) IgA with IgG subclass deficiency	a:CD 40L deficiency	(a) CD40L deficiency
(e) Selective IgA deficiency	b:CD 40 deficiency	(b) CD40 deficiency
	c:Activation -induced cytidine deaminase deficiency	(c) AID deficiency
5. Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and numbers of B cells	d:UNG deficiency	(d) UNG deficiency
6. Transient hypogammaglobulinemia of infancy	4/Isotype or light chain deficiencies with normal numbers of B cells	4. Isotype or light chain deficiencies with normal numbers of B cells
OTHER WELL-DEFINED IMMUNODEFICIENCY SYNDROMES	a: Ig heavy chain deletions	(a) Ig heavy chain mutations and deletions
1. Wiskott-Aldrich	b:k chain deficiency	(b) k chain deficiency
2. DNA repair defects	c:Isolated Ig G subclass deficiency	(c) Isolated IgG subclass deficiency
(a) Ataxiatelangiectasia	d:IgA deficiency associated with IgG Subclass deficiency	(d) IgA with IgG subclass deficiency
(b) Ataxia-like syndrome	e:Selective IgA deficiency	(e) Selective IgA deficiency

(c) Nijmegen breakage syndrome	5/Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and normal numbers of B cells	5. Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and normal numbers of B cells
(d) Bloom syndrome	6/Transient hypogammaglobulinemia of infancy with normal numbers of B cells	6. Transient hypogammaglobulinemia of infancy with normal numbers of B cells
3. Thymic defects Di George anomaly	OTHER WELL DEFINED IMMUNODEFICIENCY SYNDROMES	Other well defined immunodeficiency syndromes
4. Immuno-osseous dysplasias	1/WAS	1. WAS
(a) Cartilage hair hypoplasia	2/DNA repair defects (other than those in table 1)	2. DNA repair defects
(b) Schimke syndrome	a:Ataxia telangiectasia	(a) Ataxiatelangiectasia
5. Hermansky-Pudlak syndrome type 2	b:Ataxia telangiectasia like disease	(b)Ataxiatelangiectasia like disease (ATLD)
6. Hyper-IgE syndrome	c:Nijmegen breakage syndrome	(c) Nijmegen breakage syndrome
7. Chronic mucocutaneous candidiasis	d:Bloom syndrome	(d) Bloom syndrome
DISEASES OF IMMUNE DYSREGULATION	3/Thymic defects DiGeorge anomaly	(e) Immunodeficiency with centromeric instability and facial anomalies (ICF)
1/Immunodeficiency with hypopigmentation	4/Imminoosseous dysplasias	(f) PMS2 deficiency
(a) Chediak-Higashi syndrome	a:Cartilage hair hypoplasia	3. Thymic defects DiGeorge anomaly (chromosome 22q11.2 deletion syndrome)
(b) Griscelli syndrome, type 2	b:Schimke syndrome	4. Immune-osseous dysplasias
2. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) syndromes	5/Hyper IgE Syndromes	(a) Cartilage hair hypoplasia
(a) Perforin deficiency	a:Job syndrome(AD HIES)	(b) Schimke syndrome
(b) Munc 13-D deficiency	b:AR HIES with mycobacterial and viral infections	5. Comel-Netherton syndrome

(c) Syntaxin 11 deficiency	c:AR HIES with viral infections and CNS vasculitis/hemorrhage	6. Hyper-IgE syndromes
3. X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP)	6/Chronic mucocutaneous candidiasis	(a) AD-HIES(Job syndrome)
4. Syndromes with autoimmunity	7/Hepatic veno-occlusive disease with immuno deficiency	(b) AR-HIES
(a) Autoimmune lymphoproliferative syndromeALPS	8/Hoyeraal Hreidarson syndrome	7. Chronic mucocutaneous candidiasis
(i) CD95 (Fas) defects ,type 1a	DISEASES OF IMMUNE DYSREGULATION	8. Hepatic venoocclusive disease with immunodeficiency(VODI)
(ii) CD95L (Fas ligand)defects,ALPS type 1b	1/Immunodeficiency with hypopigmentation	9. XL-dyskeratosis congenita (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome)
(iii) Caspase 10 defects,ALPS type 2a	a:chediak higashi syndrome	DISEASES OF IMMUNE DYSREGULATION
(iv) Caspase 8 defects,ALPS type 2b	b:Griscelli Syndrome type 2	1. Immunodeficiency with hypopigmentation
(b) APECED	c:Hermansky Pudlak Syndrome,type 2	(a) Chediak-Higashi syndrome
(c) IPEX,	2/Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndromes	(b) Griscelli syndrome,type2
CONGENITAL DEFECTS OF PHAGOCYTE NUMBER, FUNCTION, OR BOTH	a:perforin deficiency	(c) Hermansky-Pudlak syndrome, type 2
1.-3. Severe congenital neutropenias	b:Munc 13-D deficiency	2. Familial hemophagocytic lymphohistiocytic syndromes
4. Kostmann syndrome	c:Syntaxin 11 deficiency	(a) Perforin deficiency
5. Cyclic neutropenia	3/X-Linked lymphoproliferative syndrome	(b) UNC13D 13-D deficiency

6. X-linked neutropenia	a:XLP1	(c) Syntaxin 11 (STX11) deficiency
7. Leukocyte adhesion deficiency type 1	b:XLP2	3. Lymphoproliferative syndromes
8. Leukocyte adhesion deficiency type 2	4/Syndromes with autoimmunity	(a) XLP1, SH2D1A deficiency
9. Leukocyte adhesion deficiency type 3	a:ALPS	(b) XLP2, XIAP deficiency
10. Rac 2 deficiency	i:CD95(FAS)defects,ALPS type 1a	(c) ITK deficiency
11. b-Actin deficiency	ii:CD 95L(Fas Ligand)defects,ALPS type 1b	4. Syndromes with autoimmunity
12. Localized juvenile periodontitis	iii:Caspase 10defects,ALPS type 2 a	(a) Autoimmune lymphoproliferative syndrome(ALPS)
13. Papillon-Lefevre syndrome	iv:Caspase 8 defects ,ALPS TYPE 2 b	(i) CD95 (Fas) defects,ALPS type 1a
14. Specific granule deficiency	v:Activating N ras defect,Nras ALPS	(ii) CD95L (Fas) ligand defects;ALPS type 1b
15. Shwachman-Diamond syndrome	b:APECED(autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy)	(iii) Caspase 10 defects,ALPS type 2a
16. X-linked chronic granulomatous disease (CGD)	c:IPEX(immune dysregulation,polyendocrinopathy,enteropathy[X-linked])	(iv) Caspase 8 defects,ALPS type 2b
17.-19. Autosomal CGDs	CONGENITAL DEFECTS OF PHAGOCYTE NUMBER,FUNCTION,OR BOTH	(v) Activating N-Ras defect,N-RAS dependent ALPS
20. Neutrophil G-6PD deficiency	neutropénies(1-5)	(b) APECED,
21. IL-12 and IL-23 receptor b1 deficiency	1-3/Severe congenital neutropenias	(c) IPEX
22. IL-12p40 deficiency	5/Cyclic neutropenia	(d) CD25
23. IFN-g receptor 1 deficiency	4/KOSTAMNN disease	CONGENITAL DEFECTS OF PHAGOCYTE NUMBER, FUNCTION, OR BOTH
24. IFN-g receptor 2 deficiency	6/X-linked neutropenia myelodysplasia	1.-2. Severe congenital neutropenias

25. STAT1 deficiency	7/P14 deficiency	3. Kostmann disease
DEFECTS IN INNATE IMMUNITY	leucocyte adhesion deficiency:	4 Neutropenia with cardiac and urogenital malformations
(EDA-ID)	8/Leukocyte adhesion deficiency(LAD)type 1	5 Glycogen storage disease type 1b
Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency(EDA-ID)	9/leukocyte adhesion deficiency type 2	6. Cyclic neutropenia N ? Oscillations of other
IL-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4)	10/Leukocyte adhesion deficiency type 3	8. P14 deficiency N1L
WHIM (warts, hypogammaglobulinemia infections, myelokathexis)syndrome	11/Rac 2 deficiency	9. Leukocyte adhesion deficiency type 1
Epidermodysplasia verruciformis	12/ β -Actin deficiency	10. Leukocyte adhesion deficiency type 2
Autoinflammatory disorders	13/Localized juvenile periodontitis	11. Leukocyte adhesion deficiency type 3
Familial Mediterranean fever	14/Papillon-Lefèvre syndrome	12. Rac 2 deficiency
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	15/Specific granule deficiency	13. b-Actin deficiency
Hyper-IgD syndrome	16/Shwachman-Diamond Syndrome	14. Localized juvenile periodontitis
Muckle-Wells syndrome	Chronic granulomatous disease(17-18)	15. Papillon-Lefe`vre syndrome
Familial cold autoinflammatory syndrome	17/X-Linked chronic granulomatous disease	16. Specific granule deficiency
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)or chronic infantile and articular syndrome (CINCA)*	18-20/Autosomal chronic granulomatous diseases	17. Shwachman-Diamond syndrome
Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum,	21/Neutrophil G-6PD deficiency	18. X-linked chronic granulomatous disease (CGD)

acnePAPA) syndrome		
Blau syndrome	22/IL-12 and IL-23 receptor β 1 chain deficiency	19.-21.Autosomal CGDs
COMPLEMENT DEFICIENCIES	23/IL -12p40 deficiency	22. IL-12 and IL-23 receptor b1 chain deficiency
C1q deficiency	IFN GAMMA DEF	23. IL-12p40 deficiency M IFN-g secretion Susceptibility to mycobacteria and Salmonella
C1r deficiency	24/IFN- γ receptor1 deficiency	24. IFN-g receptor 1 deficiency
C4 deficiency	25/IFN- γ receptor 2 deficiency	25. IFN-g receptor 2 deficiency
C2 deficiency	26/STAT 1 deficiency (2forms)	26. STAT1 deficiency
C3 deficiency	DEFECTS IN INNATE IMMUNITY	27. AD hyper-IgE
C5 deficiency	EDA-ID	28. AR hyper-IgE(TYK2 deficiency)
C6 deficiency	EDA -ID(XL)	29. Pulmonary alveolar proteinosis
C7 deficiency	EDA-ID (AD)	DEFECTS OF INNATE IMMUNITY
C8a deficiency	IRAK 4 deficiency	EDA-ID
C8b deficiency Absent	WHIM	Anhidrotic ectodermal dysplasia 1 specific antibody deficiency EDA-ID
C9 deficiency Reduced	Epidermodysplasia verruciformis	IL-1 receptor associated kinase 4 (IRAK4) deficiency
C1 inhibitor deficiency	Herpes simplex encephalitis(AR)	MyD88 deficiency
Factor I deficiency	Herpes simplex encephalitis(AD)	WHIM syndrome
Factor H deficiency	AUTOINFLAMMATORY DISORDERS	Epidermodysplasia verruciformis
Factor D deficiency	Familial mediterranean fever	Herpes simplex encephalitis (HSE)
Properdin deficiency	TRAPS	HSE Central nervous system
MBP deficiency	Hyper Ig D syndrome	Chronic mucocutaneous candidiasis
MASP2 deficiency	Muckle Wells syndrome	Trypanosomiasis APOL-I
	F amilial cold autoinflammatory syndrome	Autoinflammatory disorders
	NOMID or CINCA syndrome:	Familial Mediterranean fever
	NOMID	TNF receptor-associated periodic syndrome TRAPS)

	CINCA Syndrome	Hyper IgD syndrome
	Pyogenic sterile arthritis ,pyoderma gangrenosum ,acne syndrome	Muckle-Wells syndrome
	Blau syndrome	Familial cold autoinflammatory syndrome
	Majeed syndrome	Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) or (CINCA)
	COMPLEMENT DEFICIENCIES	Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne(PAPA) syndrome
	C1q deficiency	Blau syndrome
	C1r deficiency	Majeed syndrome
	C1s deficiency	COMPLEMENT DEFICIENCIES
	C4 deficiency	C1q deficiency
	C2 deficiency	C1r deficiency
	C3 deficiency	C1s deficiency
	C5	C4 deficiency
	C6	C2 deficiency
	C7	C3 deficiency
	C8	C5 deficiency
	C8a	C6 deficiency
	C8b	C7 deficiency
	C9	C8a deficiency
	C1 inhibitor deficiency	C8b deficiency
	Factor 1 deficiency	C9 deficiency
	Factor H deficiency	C1 inhibitor deficiency
	Factor D deficiency	Factor I deficiency
	Properdin deficiency	Factor H deficiency
	MBP deficiency	Factor D deficiency

	MASP2 deficiency	MBP deficiency
	Complement receptor 3 deficiency	MASP2 deficiency
	Membrane cofactor protein(CD46)deficiency	Complement receptor 3 (CR3) deficiency
	MAC inhibitor(CD59)deficiency	Membrane cofactor protein (CD46) deficiency
	Paroxysmal noturnal hemoglobinuria	Membrane attack complex inhibitor (CD59) deficiency
		Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Immunodeficiency associated with ficolin 3 deficiency

Tableau XIII : Tableau objectivant l'évolution diagnostique des DIP au fil des classifications internationales 2005[34] ,2007[35] et 2009[3]

6/COMPARAISON DE NOS RESULTATS :

Nous proposons maintenant de comparer nos résultats avec ceux retrouvés dans la littérature, à partir des publications concernant les cas de DIP en Algérie [36], en Tunisie [37], en Egypte [38,39], et en Afrique du Sud [40,41], d'abord globalement, c'est-à-dire en fonction des 8 grandes classes de DIP puis en détail en abordant séparément chaque groupe de DIP.

6-1/EN AFRIQUE :

6-1-1/ GLOBALEMENT :

Le plus grand effectif des malades atteints de DIP est enregistré en Tunisie avec 397 cas, avec une fréquence des groupes A(déficits combinés en cellules T ET B), B(déficits en anticorps), C(autres syndromes bien définis) et E (déficits congénitaux en phagocytes) , sensiblement égale à 23% .

- Concernant l'Egypte ,195 cas ont été colligés, dont plus de la moitié est représentée par les groupes A et B avec une légère prédominance du groupe A.
- Toutefois, peu de données sont disponibles sur les groupes de DIP en Algérie et en Afrique Du Sud, mais les chiffres des groupes nous montrent, une prédominance des déficits en Anticorps avec plus que la moitié des cas.
- -Globalement donc, on peut dire que les déficits en anticorps prédominent dans les séries africaines, ce qui reconforte les données de la littérature[] .

DIP	MAROC [1]	TUNISIE [37]	ALGERIE [36]	EGYPTE [38,39]	AF . DU SUD [40,41]
A. Combined T and B cell immunodeficiency	51(22.2%)	93(23,42%)	11(18%)	52(25,4%)	27(13,84%)
SCID(1/2)	25(49%)	29(31%)		32(61.5%)	
1/T-B-scid		9(9.7%)		2(3.8%)	
2/T-B+scid		20(21.5%)			
CID(1/2)	26(51%)	64(69%)		20(38%)	
1/OMMEN SD	1(3.8%)	8(8.6%)		5(9.6%)	
2/MHC CLASS II deficiency	14(53.8%)	34(36.6%)		4(7.7%)	
B. Predominant antibody deficiencies	61(26.5%)	90(22,67%)	34(55,73%)	49(24,1%)	97(49,73%)
Xlinked agamma	12(19.7%)	21(23.3%)			
Thymoma with immunodeficiency					
CVID	11(18%)	30(33.3%)			
Hyper IgM	9(16%)	14(15.5%)		2(4%)	
SUBCLASS IgG DEFICIENCY	6(9.8%)	1(1.1%)		2(4%)	
SELECTIVE IgA DEFICIENCY	18(29.5%)	16(17.7%)		15(30.6%)	
C. Other well-defined immunodeficiency syndromes	71(30.8%)	92(23,17%)	7(11,47%)	34(16,66%)	
WAS	2(2.8%)	8(8.9%)		5(14.7%)	
ATAXIA TELANGIECTASIA	27(38%)	65(70.9%)	7(100%)	14(41.1%)	
DIGEORGE ANOMALY	5(7%)	4(4.3%)		3(8.8%)	
HYPER IgE SD	30(42.2%)	14(15.2%)		9(26.4%)	
MCC	3(4.2%)			3(8.8%)	
D. Diseases of immune dysregulation	3(1.3%)	8(2,1%)		4(2%)	
CHEDIACK HIGASHI SD	1(33.3)	5(62.5%)			
GRISCELLI SD	2(66.6%)			2(100%)	
FAMILIAL HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS SD		3(37.5%)			
Xlinked LYMPHOPROLIFERATIVE SD					
E. Congenital defects of phagocytes	19(8.26%)	92(23,17%)	10(16,4%)	19(9,3%)	15(7,69%)
SEVERE CONGENITAL NEUTROPENIA	4(21%)		3(30%)		
KOSTMANN DISEASE	2(10.5%)				
LAD	1(5.2%)	17(18.4%)		3(15.8%)	
CGD	4(21.%)	41(44.5%)		13(68%)	
MSMD	3(15.8%)	20(21.7%)			
F. Defects in innate immunity	1(0%)				
G. Autoinflammatory disorders	10(4,3%)				
H.Complement deficiencies	11(4.7%)	4(1%)			39(20%)
TOTAL	230	397	61	204	195

TABLEAU XIV Répartition des DIP par groupes au Maroc[1], Tunisie[37] , Egypte[38,39] , Algérie[36] et Af.du Sud[40,41]

6-1-2 : COMPARAISON DES DONNEES PAR GROUPE DE DIP :

Dans les tableaux qui vont suivre, nous insérons aussi les chiffres globaux de l'Afrique, représentés dans la colonne ASID, qui est une moyenne statistique des cas répertoriés dans toutes les séries africaines publiées ,en sachant qu'il n'y a toujours pas de rapport officiel publié par cet organisme.

a/-déficits combinés :

- Les CID prédominent au Maroc comme en Tunisie, contrairement à la série égyptienne ou les SCID représentent 61.5% des déficits combinés.
- Les deux principales pathologies répertoriées dans le sous groupe des CID dans toutes les séries sont d'abord le déficit en HLA classe II puis l'OMMEN syndrome.
- Le seul sous type de SCID qui a été objectivé dans nos séries africaines est le déficit en Adénosine déaminase.

	MAROC	AFRIQUE DU SUD	EGYPTE	ALGERIE	TUNISIE	ASID
TOTAL	230	195	204	61	397	1087
COMBINED T CELL AND B CELL IMMUNODEFICIENCIES	51(22.1%)	27(13.8%)	52(25.7%)	11(18%)	93(23.4%)	234(21.5%)
LES SCID	25(49%)		32(61.5%)		29(32%)	86(36.7%)
1/T-B+ SCID					20(69%)	20(23.2%)
yc deficiency						
JAK 3 deficiency						
IL 7R α deficiency						
CD45 deficiency						
CD3 δ /CD3 ϵ /CD3 ζ deficiency						
2/T- B- SCID			2(6.25%)		9(31%)	11(12.8%)
RAG 1/2 deficiency						
DCLREIC(artemis deficiency)						
Adenosine deaminase deficiency			2(100%)			2(18.2%)
reticular dysgenesis						
LES CID:	26(51%)		12(37.5%)		64(68%)	102(43.5%)
3/OMENN SYNDROME	1(5.5%)		5(41.7%)		8(12.5%)	14(13.7%)
4/DNA ligase IV						
5/Cernunnos/XLF						
6/CD40 ligand deficiency					8(12.5%)	8(7.8%)
7/CD40 deficiency						
8/PNP deficiency						
9/CD3 γ deficiency			1(8.4%)			1(1%)
10/CD8 deficiency	3(16.7%)				2(3.2%)	5(4.9%)
11/ZAP- 70 deficiency						
12/Ca++ channel deficiency						
13/MHC class 1 deficiency						
14/MHC class 2 deficiency	14(77.8%)		4(33.4%)		34(53.2%)	52(51%)
15/Winged helix deficiency(nude)						
16/ CD25 deficiency						
17/STAT 5b deficiency						
AUTRES	8(30%)		8(15%)		12(13%)	28(27%)

TABLEAU XV : Répartition des déficits combinés au Maroc[1], Tunisie[37] ,
Egypte[38,39] , Algérie[36] et Af. du Sud[40,41]

b/Déficits en anticorps

Prédominant, et présentent 30.4% des DIP en Afrique.

Par contre, il existe une disparité du profil étiologique des déficits en anticorps d'une série à une autre, puisqu'on note la prédominance des agammaglobulinémies au Maroc seul, contrairement à la Tunisie, où les hypogammaglobulinémies sont les plus fréquentes. L'Égypte, quant à elle, présente un plus grand nombre de déficits en isotopes ou chaînes légères.

Le déficit sélectif en IgA ressort à une fréquence assez élevée dans les pays de l'ASID, qui rejoignent les chiffres répertoriés chez nous.

Le CVID présente la sous classe prédominante dans les groupes des hypogammaglobulinémies.

	MAROC	AFRIQUE DU SUD	EGYPTE	ALGERIE	TUNISIE	ASID
PREDOMINANTLY ANTIBODIES DEFICIENCIES:	61(26.5%)	97(49.7%)	49(24.2%)	34(55.7%)	90(22.6%)	331(30.4%)
1/Severe reduction in all serumimmunoglobulin isotypes with profoudly decreased or absent B cells	16(26.3%)		3(6.1%)		29(32.3%)	45(13.5%)
Btk deficiencies(X-LINKED agammaglobulinemia)	12(75%)				21(73%)	21(46.6%)
AR AGAMMA:	04(25%)				8(27.6%)	8(17.7%)
μ Heavy chain deficiencies						
λ 5 deficiency						
Ig α deficiency						
Ig β deficiency						
BLNK deficiency						
Thymoma with immunodeficiency						
myelodysplasia						
2/Severe reduction in serum Ig G and Ig A with normal ,low or very low numbers of B cells	11(18%)		14(28.6%)		30(33.4%)	53(16%)
common variable immunodeficiency disorders	11(100%)		14(100%)		30(100%)	44(83%)
a:ICOS deficiency						
b:CD19 deficiency						
c:X-Linked lymphoproliferative syndrome						
3/Severe reduction in serum IgG and Ig A with normal /elevated Ig M and normal numbers of B cells	9(14.7%)		2(4.1%)		14(15.6%)	25(7.5%)
a:CD 40L deficiency						8(32%)
b:CD 40 deficiency						
c:Activation -induced cytidine deaminase deficiency						
d:UNG deficiency						
4/Isotype or light chain deficiencies with normal numbers of B cells	24(39.3%)		17(34.7%)		17(18.9%)	65(19.6%)
a: Ig heavy chain deletions						
b:k chain deficiency						
c:Isolated Ig G subclass deficiency	6(25%)		2(11.8%)		1(5.8%)	9(13.8%)
d:IgA deficiency associated with IgG Subclass deficiency						
e>Selective IgA deficiency	18(75%)		15(88.3%)		16(95%)	56(86.2%)
5/Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and normal numbers of B cells						
6/Transient hypogammaglobulinemia of infancy with normal numbers of B cells	1(1.6%)		2(4.1%)			3(1%)
AUTRES						

TABLEAU XVI Répartition des déficits en anticorps au Maroc[1], Tunisie[37], Egypte[38,39], Algérie[36] et Af. du Sud[40,41]

c/autres syndromes bien définis :

- l'ataxie télangiectasie présente à elle seule à peu près la moitié des cas enregistrés en Afrique.
- Les syndromes d'hyper IgE la suivent, puisqu'ils représentent 25% des cas de syndromes d'immunodéficience bien définis en Afrique.

	MAROC 2008	AFRIQUE DU SUD	EGYPTE	ALGERIE	TUNISIE	ASID
OTHER WELL DEFINED IMMUNODEFICIENCY SYNDROMES	71(30.8%)		34(16.8%)	7(11.4%)	92(23%)	204(18.7%)
1/WAS	2(2.8%)		5(14.7%)	7(100%)	8(8.96%)	22(10.7%)
2/DNA repair defects (other than those in table 1)	30(42.2%)		14(41.2%)		65(70.7%)	109(53.4%)
a:Ataxia telangiectasia	27(90%)		14(100%)		65(100%)	106(97.3%)
b:Ataxia telangiectasia like disease						
c:Nijmegen breakage syndrome						
d:Bloom syndrome	3(10%)					3(2.75%)
3/Thymic defects DiGeorge anomaly	5(7%)		3(8.9%)		4(4.4%)	12(5.8%)
4/Immunosseous dysplasias	1(1.4%)				1(1.1%)	2(1%)
a:Cartilage hair hypoplasia	1(100%)				1(100%)	2(100%)
b:Schimke syndrome						
5/Hyper IgE Syndromes	30(42.2%)		9(27%)		14(15.2%)	53(26%)
a:Job syndrome(AD HIES)						
b:AR HIES with mycobacterial and viral infections						
c:AR HIES with viral infections and CNS vasculitis/hemorrhage						
6/Chronic mucocutaneous candidiasis	3(4.2%)		3(8.9%)			6(3%)
7/Hepatic veno-occlusive disease with immuno deficiency						
8/Hoyerall Hreidarson syndrome						
AUTRES						

TABLEAU XVII répartition des autres syndromes bien définis au Maroc[1], Tunisie[37], Egypte[38,39], Algérie[36] et Af.du Sud[40,41]

d/troubles de la régulation immunitaire :

- La représentativité des cas dans cette catégorie est très faible comme en témoigne le pourcentage 0.1% pour la totalité des malades en Afrique.
- les syndromes répertoriés sont, comme pour le Maroc, le syndrome de Griscelli et le Chediak Higashi.

	MAROC	AFRIQUE DU SUD	EGYPTE	ALGERIE	TUNISIE	ASID
DISEASES OF IMMUNE DYSREGULATION	3(1.3%)		4(3.6%)		8(2%)	15(0.1%)
1/Immunodeficiency with hypopigmentation	3(100%)		2(50%)		5(62.5%)	10(66.7%)
a:chediak higashi syndrome	1(34%)				5(100%)	6(60%)
b:Griscelli Syndrome type 2	2(67%)		2(100%)			4(40%)
c:Hermansky Pudlak Syndrome, type 2						
2/Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndromes					3(37.5%)	3(20%)
a:perforin deficiency						
b:Munc 13-D deficiency						
c:Syntaxin 11 deficiency						
3/X-Linked lymphoproliferative syndrome						
a:XLP1						
b:XLP2						
4/Syndromes with autoimmunity			2(50%)			2(13.4%)
a:ALPS			2(100%)			2(100%)
i:CD95(FAS)defects,ALPS type 1a						
ii:CD 95L(Fas Ligand)defects,ALPS type 1b						
iii:Caspase 10defects,ALPS type 2 a						
iv:Caspase 8 defects ,ALPS TYPE 2 b						
v:Activating N ras defect,Nras ALPS						
b:APECED(autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy)						
c:IPEX(immune dysregulation,polyendocrinopathy,enteropathy[X-linked])						
AUTRES						

TABLEAU XVIII répartition des troubles de la régulation immunitaire au Maroc[1], Tunisie[37], Egypte[38,39], Algérie[36] et Af.du Sud[40,41]

e/déficit congénital de la phagocytose :

- Représentent 14.2% du total des DIP en Afrique,et viennent donc en 4^{ème} position après les déficits en anticorps,les déficits combinés,les autres syndromes d'immunodéficience bien définis.
- la granulomatose septique chronique et la prédisposition mendélienne aux mycobactéries(MSMD)sont de loin les pathologies les plus fréquentes dans toutes les séries africaines ,y compris la notre.
- On note que la Tunisie rapporte un nombre prépondérant de déficits en adhésion leucocytaire(LAD)avec un pourcentage de 18.5%
- On note aussi que seule notre série marocaine rapporte deux cas de maladie de Kostamann.

	MAROC	AFRIQUE DU SUD	EGYPTE	ALGERIE	TUNISIE	ASID
Congenital defects of phagocyte number,function,or both	19(8.3%)	15(7.6%)	19(9.4%)	10(16.3%)	92(23.1%)	155(14.2%)
neutropénies(1-5)	5 (26.3%)		3(15.8%)		5(5.4%)	13(8.4%)
1-3/Severe congenital neutropenias	4(80%)			3(30%)		7(4.6%)
5/Cyclic neutropenia	1(20%)				5(5.4%)	6(4%)
4/KOSTAMNN disease	2(10.5%)					2(1.2%)
6/X-linked neutropenia myelodysplasia						
7/P14 deficiency						
leucocyte adhesion deficiency:	1(5.3%)		3(15.8%)		17(18.5%)	21(13.5%)
8/Leukocyte adhesion deficiency(LAD)type 1					17(100%)	17(81%)
9/leukocyte adhesion deficiency type 2						
10/Leukocyte adhesion deficiency type 3						
11/Rac 2 deficiency						
12/ β -Actin deficiency						
13/localized juvenile periodontitis						
14/Papillon-Lefèvre syndrome						
15/Specific granule deficiency						
16/Shwachman-Diamond Syndrome						1(0.6%)
Chronic granulomatous disease(17-18)CGD	4(21%)		13(68.5%)	7(70%)	41(44.6%)	65(42%)
17/X-Linked chronic granulomatous disease	4(100%)					4(6.2%)
18-20/Autosomal chronic granulomatous diseases						
21/Neutrophil G-6PD deficiency						
22-23/MSMD	3(15.8%)				20(21.7%)	23(14.9%)
22/IL-12 and IL-23 receptor β 1 chain deficiency						
23/IL -12p40 deficiency						
IFN GAMMA DEF						
24/IFN- γ receptor1 deficiency						
25/IFN- γ receptor 2 deficiency						
26/STAT 1 deficiency (2forms)						
AUTRES					9(9.8%)	9(5.8%)

TABLEAU IXX Répartition des troubles de la phagocytose au Maroc[1],Tunisie[37], Egypte[38,39], Algérie[36] et Af.du Sud[40,41]

Dans les tableaux suivants, à savoir XX, XXI et XXII, il est patent qu'il existe une très faible représentabilité des cas vu le nombre de cas répertoriés.

f/-déficit de l'immunité innée :

Seul le Maroc fourni un cas de dysplasie ectodermique anhydrotique(EDA).

	MAROC	AFRIQUE DU SUD	EGYPTE	ALGERIE	TUNISIE	ASID
DEFECTS IN INNATE IMMUNITY	1(0.4%)					1(0.1%)
EDA-ID	1(100%)					1(100%)
EDA -ID(XL)						
EDA-ID (AD)						
IRAK 4 deficiency						
WHIM						
Epidermodysplasia verruciformis						
Herpes simplex encephalitis(AR)						
Herpes simplex encephalitis(AD)						
AUTRES						

TABLEAU XX Répartition des déficits de l'immunité innée au

Maroc[1], Tunisie[37], Egypte[38,39], Algérie[36] et Af. du Sud[40,41]

g/ les troubles autoinflammatoires :

Aucune série ne rapporte de cas de trouble autoinflammatoires hormis le Maroc qui compte 10 cas de fièvre familiale méditerranéenne.

	MAROC	AFRIQUE DU SUD	EGYPTE	ALGERIE	TUNISIE	ASID
AUTOINFLAMMATORY DISORDERS	10(4.3%)					10(1%)
Familial mediterranean fever	10(100%)					10
TRAPS						
Hyper Ig D syndrome						
Muckle Wells syndrome						
Familial cold autoinflammatory syndrome						
NOMID or CINCA syndrome:						
NOMID						
CINCA Syndrome						
Pyogenic sterile arthritis ,pyoderma gangrenosum ,acne syndrome						
Blau syndrome						
Majeed syndrome						
AUTRES						

TABLEAU XXI répartition des troubles autoinflammatoires au Maroc[1], Tunisie[37], Egypte[38,39], Algérie[36] et Af. du Sud[40,41]

h/déficits du complément :

L'Afrique du Sud compte le plus grand nombre de déficit en complément avec 39 cas ,mais sa série ne fournit malheureusement pas d'information sur le type exact des déficits.

La série marocaine objective 11 cas de déficit en C1q,la Tunisie quant à elle, fournit un cas de déficit en C1inh et 3 cas de déficit en CD59 .

	MAROC	AFRIQUE DU SUD	EGYPTE	ALGERIE	TUNISIE	ASID
COMPLEMENT DEFICIENCIES	11(4.8%)	39(2%)			4(1%)	54(4.9%)
C1q deficiency	11(100%)					11 (20.4%)
C1r deficiency						
C1s deficiency						
C4 deficiency						
C2 deficiency						
C3 deficiency						
C5						
C6						
C7						
C8						
C8a						
C8b						
C9						
C1 inhibitor deficiency					1(25%)	1(2%)
Factor 1 deficiency						
Factor H deficiency						
Factor D deficiency						
Properdin deficiency						
MBP deficiency						
MASP2 deficiency						
Complement receptor 3 deficiency						
Membrane cofactor protein(CD46)deficiency						
MAC inhibitor(CD59)deficiency					3(75%)	3(5.6%)
Paroxysmal noturnal hemoglobinuria						
AUTRES						

TABLEAUXII répartition des déficits du complément au Maroc[1],Tunisie[37], Egypte[38,39], Algérie[36] et Af.du Sud[40,41]

6-2 : DANS LE MONDE :

Dans les tableaux suivants, l'on propose de comparer les fréquences des différents groupes de DIP en globalité puis groupe par groupe en détaillant la fréquence de chaque pathologie et ce, en exploitant les résultats des rapports de l'ESID[42] ,LASID[43] ,l'Iran[44],l'Australie[45] et le Japon[46].

6-2-1 : GLOBALEMENT :

Les données africaines rejoignent celles des autres continents et ceux de la littérature avec la prédominance des déficits en anticorps.

Les autres groupes de DIP sont représentés de manière disparate de continent en continent, on note néanmoins une fréquence prépondérante des autres syndromes bien définis et des déficits en phagocytes.

PID	ASID	ESID[42]	LASID[43]	AUSTRALIE[44]	IRAN[45]	JAPON[46]
A. Combined T and B cell immunodeficiency	234(21.5%)	656(9.2%)	316(9.5%)	58(4.3%)	98(10.8%)	23(3%)
a. CID(1/2)	86(36.7%)	231(35%)	172(54%)	49(84%)	73(74%)	
1/T-B-scld	11(12.8%)	128(19.5%)		41(70%)	55(56%)	
2/T-B+scld	20(23.2%)	103(15.7%)		8(13%)	18(18%)	
b. CID(1/2)	102(43.5%)	425(64%)	144(45%)	9(15%)	25(25%)	
1/OMMEN SD	14(13.7%)		1(0.03%)	1(1.7%)	11(11.2%)	
2/MHC CLASS II deficiency	52(51%)		7(2.2%)	1(1.7%)	14(14.2%)	
B. Predominant antibody deficiencies	331(30.4%)	4031(56.8%)	1764(53.2%)	955(71.2%)	288(31.8%)	218(28%)
a. linked agamma	21(46.6%)	436(10.8%)		80(8.3%)		70(32%)
b. Thymoma with immunodeficiency		19(0.4%)		1(0.1%)		3(1.3%)
c. CID	4(13.9%)	1540(38%)		464(48%)		29(13.3%)
1. hyper IgM	25(7.6%)	93(2.3%)		25(2.6%)	11(3.8%)	
2. SELECTIVE IgA DEFICIENCY	56	507(12.5%)		94(9.8%)	55(19%)	
3. SUBCLASS IgG DEFICIENCY	9	546(13.5%)		234(24.5%)	14(4.9%)	
C. Other well-defined immunodeficiency syndromes	204(10.7%)	1216(17.2%)	750(22.5%)	73(5.4%)	153(16.9%)	109(14%)
a. WAS	22(10.7%)	289(23.7%)	110(14.6%)	13(17.8%)		28(25.7%)
b. ATAXIA TELANGIECTASIA	106	405(33%)	289(38%)	10(13.6%)	97(63%)	46(42.2%)
c. WIGORGE ANOMALY	12(5.8%)	247(20%)	116(15.4%)	21(28%)	5(3.2%)	
d. HYPER IgE SD	53(26%)	120(9.8%)	134(17.8%)	10(13.6%)	27(17.6%)	
e. MCC	6(3%)	26(2%)	90(12%)	11(15%)	24(15.7%)	12(11%)
D. Diseases of immune dysregulation	15(0.1%)	259(3.7%)	11(0.3%)	8(0.6%)	18(2%)	11(1.4%)
a. CHEDIACK HIGASHI SD	6()	15(5.8%)		1(12.5%)	15(83%)	11(100%)
b. BRISCELLI SD	4()	16(6%)			3(16%)	
c. FAMILIAL HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS SD	3(20%)	89(34%)				
d. linked LYMPHOPROLIFERATIVE SD		37(14.2%)	10(90%)	6(75%)	1(5.5%)	
E. Congenital defects of phagocytes	155(14.2%)	695(9.8%)	286(8.6%)	51(3.8%)	263(29%)	40(5.2%)
a. SEVERE CONGENITAL NEUTROPENIA	7()			3(5.8%)	11(4.2%)	
b. COSTMANN DISEASE	2(1.2%)	78(11.2%)	17(5.9%)		6(2.3%)	
c. PAD	21(13.5%)	33(4.7%)	10(3.5%)		37(14%)	
d. CGD	65(42%)	206(29.6%)	162(56.6%)	33(64.7%)	166(63%)	40(100%)
e. MSMD	23(15%)	29(4.1%)	3(1%)			
F. Defects in innate immunity	1(0.1%)	15(0.2%)		1(0.1%)		
G. Autoinflammatory disorders	10(1%)	76(1%)				
H. Complement deficiencies	54(4.9%)	151(2.1%)	94(2.9%)	72(5.4%)		2()
TOTAL	1087	7099	3321	1342	908	781

TABLEAU XXIII Répartition des principaux groupes de DIP en ASID[1, 36, 37,38,39,40,41], ESID[42], LASID[43],Iran[44] ,Australie[45] ,Japon[46]

6-2-2 :COMPARAISON DES DONNEES PAR GROUPE DE DIP :

a/Déficits combinés :

Nous remarquons que les SCID sont plus fréquents en Est (Australie avec 84%,Iran avec 74%),par contre les CID constituent la majeure partie de ces déficit ,en Europe(64%)et en Afrique(62%).

	MAROC	ASID	ESID	LASID	AUSTRALIE	JAPAN	IRAN
TOTAL	230	1087	7099	3321	1342	781	908
COMBINED T CELL AND B CELL IMMUNODEFICIENCIES	51(22.1%)	234(21.5%)	656(9.2%)	316(9.5%)	58(4.3%)	23(2.9%)	98(10.8%)
LES SCID	25(49%)	86(36.7%)	231(35%)	172(54.4%)	49(84.5%)		73(74.5%)
1/T-B+ SCID		20(23.2%)	103(44.5%)		8(13.7%)		18(24.6%)
yc deficiency			75(72.8%)		6(10.3%)		
JAK 3 deficiency			18(17.4%)				
IL 7R α deficiency			10(9.7%)				
CD45 deficiency							
CD3 δ /CD3 ϵ /CD3 ζ deficiency							
2/T- B- SCID		11(12.8%)	128(55.4%)		41(86.3%)		55(24%)
RAG 1/2 deficiency			62(48%)				
DCLREIC(artemis deficiency)			21(16.4%)				
Adenosine deaminase deficiency		2(18.2%)	42(32.8%)		3(7.3%)		
reticular dysgenesis			3(2.3%)				
LES CID:	26(51%)	102(43.5%)	425(64.8%)	144(45.5%)	9(15.5%)		25(25.5%)
3/OMENN SYNDROME	1(5.5%)	14(13.7%)		1(0.5%)	1(11.1%)		11(44%)
4/DNA ligase IV							
5/Cernunnos/XLF							
6/CD40 ligand deficiency		8(7.8%)		56(32%)			
7/CD40 deficiency							
8/PNP deficiency							
9/CD3 γ deficiency		1(1%)	10(4.3%)				
10/CD8 deficiency	3(16.7%)	5(4.9%)					
11/ZAP- 70 deficiency							
12/Ca++ channel deficiency							
13/MHC class 1 deficiency							
14/MHC class 2 deficiency	14(77.8%)	52(51%)		7(4.8%)	1(11.1%)		14(56%)
15/Winged helix deficiency(nude)							
16/ CD25 deficiency			6(2.6%)				
17/STAT 5b deficiency							
AUTRES	8(30%)	28(27%)	419(5.9%)	80(2.4%)	7(0.5%)		

TABLEAUXIV Répartition des déficits combinés en ASID[1, 36, 37,38,39,40,41],ESID[42], LASID[43], Iran[44], Australie[45] ,Japon[46]

b/déficits en anticorps :

Plus des 2/3 des déficits immunitaires en Australie sont dus à des déficits en anticorps, dont la moitié sont des CIVD, ce qui présente le taux le plus élevé au Monde, alors que le taux le plus bas est enregistré en Afrique avec 1/3 des déficits immunitaires.

	MAROC	ASID	ESID	LASID	AUSTRALIE	JAPAN	IRAN2006
PREDOMINANTLY ANTIBODIES DEFICIENCIES:	61(26.5%)	331(30.4%)	4031(56%)	1764(53%)	955(71%)	218(27.9%)	288(31.7%)
1/Severe reduction in all serumimmunoglobulin isotypes with profoudly decreased or absent B cells	16(26.3%)	45(13.5%)	455(11.3%)	234(13.3%)	94(9.8%)	73(33.5%)	
Btk deficiencies(X-LINKED agammaglobulinemia)	12(75%)	21(46.6%)	436(95%)		80(85%)	70(32%)	
AR AGAMMA:	04(25%)	8(17.7%)			14(15%)		
μ Heavy chain deficiencies							
λ 5 deficiency							
Ig α deficiency							
Ig β deficiency							
BLNK deficiency							
Thymoma with immunodeficiency			19(4.1%)		1(1%)	3(4%)	
myelodysplasia							
2/Severe reduction in serum Ig G and Ig A with normal ,low or very low numbers of B cells	11(18%)	53(16%)	1586(39%)	351(19.9%)	464(48%)	29(13.3%)	193(67%)
common variable immunodeficiency disorders	11(100%)	44(83%)	1540(97%)		464(100%)	29(100%)	
a:ICOS deficiency			6(0.3%)				
b:CD19 deficiency			3(0.015%)				
c:X-Linked lymphoproliferative syndrome			37(2.3%)				
3/Severe reduction in serum IgG and Ig A with normal /elevated Ig M and normal numbers of B cells	9(14.7%)	25(7.5%)	93(5.8%)		25(44%)		11(3.8%)
a:CD 40L deficiency		8(32%)	86(5.4%)				4(36%)
b:CD 40 deficiency			7(7.5%)				
c:Activation -induced cytidine deaminase deficiency							
d:UNG deficiency							
4/Isotype or light chain deficiencies with normal numbers of B cells	24(39.3%)	65(19.6%)	1053(26%)	964(54%)	328(34%)		73(25%)
a: Ig heavy chain deletions							
b:κ chain deficiency							
c:Isolated Ig G subclass deficiency	6(25%)	9(13.8%)	546(52%)		234(71%)		14(19%)
d:IgA deficiency associated with IgG Subclass deficiency							4(5%)
e>Selective IgA deficiency	18(27%)	56(86.2%)	507(48%)		94(28.6%)		55(75%)
5/Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and normal numbers of B cells			47(1.1%)	74(4.2%)	36(3.7%)		5(1.7%)
6/Transient hypogammaglobulinemia of infancy with normal numbers of B cells	1(1.6%)	3(1%)	322(8%)	109(61.8%)	8(0.8%)	116(53%)	6(2%)
AUTRES			475(11.8%)	32(1.8%)			

TABLEAUXV répartition des déficits en anticorps en ASID[1, 36, 37,38,39,40,41], ESID[42], LASID[43], Iran[44], Australie[45], Japon[46]

c/Autres syndromes d'immunodéficience bien définis :

cette classe est représentée par tous ces sous types à l'échelle mondiale ce qui permet une comparaison plus détaillée ; leurs fréquence globale varie entre 22% en Amérique latine, 14% au japon, et 5.4%en Australie, en passant par 19 et 17% en Afrique et en Europe ce qui laisse penser à un gradient décroissant Ouest – Est. (du à la variabilité génétique des populations)

	MAROC	ASID	ESID	LASID	AUSTRALIE	JAPAN	IRAN
OTHER WELL DEFINED IMMUNODEFICIENCY SYNDROMES	71 (30.8%)	204 (18.7%)	1216 (17%)	750 (22%)	73 (5%)	109 (13.9%)	153 (16.8%)
1/WAS	2 (2.8%)	22 (10.7%)	289 (23.7%)	110 (14.6%)	13 (17.3%)	28 (25.7%)	
2/DNA repair defects (other than those in table 1)	30 (42.2%)	109 (53.4%)	510 (42%)	289 (38.5%)	10 (13.6%)	69 (63%)	97 (63%)
a:Ataxia telangiectasia	27 (90%)	106 (97.3%)	405 (79%)		10 (100%)	46 (66.6%)	94 (61%)
b:Ataxia telangiectasia like disease							
c:Nijmegen breakage syndrome			74(14.5%)				3(3%)
d:Bloom syndrome	3(10%)	3(2.75%)				23(33%)	
3/Thymic defects DiGeorge anomaly	5 (7%)	12 (5.8%)	247 (20%)	116 (15.4%)	21 (28.7%)		5(3%)
4/Immunosseous dysplasias	1(1.4%)	2(1%)	16 (1.3%)		3(4.1%)		
a:Cartilage hair hypoplasia	1(100%)	2(100%)	14(87.5%)		3(4.1%)		
b:Schimke syndrome			2(12.5%)				
5/Hyper IgE Syndromes	30 (42.2%)	53 (26%)	120 (9.8%)	134 (17.8%)	10 (13.7%)		27 (17.6%)
a:Job syndrome(AD HIES)							
b:AR HIES with mycobacterial and viral infections							
c:AR HIES with viral infections and CNS vasculitis/hemorrhage							
6/Chronic mucocutaneous candidiasis	3 (4.2%)	6 (3%)	26 (21%)	90 (12%)	11 (15%)	12 (11%)	24 (15.7%)
7/Hepatic veno-occlusive disease with immuno deficiency					4 (5.4%)		
8/Hoyerall Hreidarson syndrome			8 (0.6%)				
AUTRES				11(1.4%)	1(1.37%)		

TABLEAUXVI Répartition des autres syndromes bien définis en ASID[1, 36, 37,38,39,40,41], ESID[42], LASID[43], Iran[44] , Australie[45] ,Japon[46]

d /Troubles de régulation immunitaire :

Les troubles de la régulation immunitaire sont l'un des types les moins fréquents à travers le monde, peu de cas ont été rapportés dont le plus important reste le Chediak Higashi qui présente 100% des cas au Japon et les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X qui présentent 90% et 75% des cas en A. Latine et en Australie respectivement ;

	MAROC	ASID	ESID	LASID	AUSTRALIE	JAPAN	IRAN
DISEASES OF IMMUNE DYSREGULATION	3(1.3%)	15(0.1%)	259(3.6%)	111(3.3%)	8(0.006%)	11 (1.4%)	18(2%)
/Immunodeficiency with hypopigmentation	3(100%)	10 (66.7%)	35(13.5%)	70(63%)	1(12.5%)		
:chediak higashi syndrome	1(34%)	6(60%)	15(42%)		1(12.5%)	11 (100%)	15(83%)
:Griscelli Syndrome type 2	2(67%)	4(40%)	16(45%)				3(17%)
:Hermansky Pudlak Syndrome,type 2			4(11%)				
:Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndromes		3(20%)	89(15%)				
:perforin deficiency			14(15%)				
:Munc 13-D deficiency			15(17%)				
:Syntaxin 11 deficiency							
/X-Linked Lymphoproliferative syndrome			37(14%)	10(9%)	6(75%)		1(5.5%)
:XLP1			18(48%)				
:XLP2							
/Syndromes with autoimmunity		2(13.4%)	98(38%)	3(2.7%)			
:ALPS		2(100%)	79(80%)				2(11%)
CD95(FAS)defects,ALPS type 1a			46(58%)				
:CD 95L(Fas Ligand)defects,ALPS type 1b							
i:Caspase 10defects,ALPS type 2 a							
/:Caspase 8 defects ,ALPS TYPE 2 b							
:Activating N ras defect,Nras ALPS							
:APECED(autoimmune polyendocrinopathy with anidiasis and ectodermal dystrophy)			12(15%)				
:IPEX(immune dysregulation,polyendocrinopathy,enteropathy[X-linked])			7(8.8%)				
UTRES				28(25%)			

TABLEAU XXVII Répartition des troubles de la régulation immunitaire en ASID[1, 36, 37,38,39,40,41],ESID[42],LASID[43],Iran[44] ,Australie[45] ,Japon[46]

e /Déficits congénitaux des phagocytes :

Les déficits congénitaux de la phagocytose sont assez fréquents, la CGD sont la pathologie la plus fréquente de ce groupe, elle présente 100% des cas au Japon, les 2/3 en Iran et en Australie et la moitié en Amérique Latine et en Afrique ; ce qui laisse penser à un gradient croissant cette fois ; Ouest – Est. (Du à la variabilité génétique des populations).

	MAROC	ASID	ESID	LASID	AUSTRALIE	JAPAN	IRAN
Congenital defects of phagocyte number,function,or both	19(8.3%)	155(14.2%)	695(9.8%)	286(8.6%)	51(3.8%)	40(5.1%)	263(29%)
neutropénies(1-5)	5 (26.3%)	13(8.4%)	209(37.5%)		4(0.03%)		
1-3/Severe congenital neutropenias	4(80%)	7(4.6%)			3(0.02%)		11(1.2%)
5/Cyclic neutropenia	1(20%)	6(4%)		80(2.4%)	1(0.007%)		30(3.3%)
4/KOSTAMNN disease	2(10.5%)	2(1.2%)	78(1.1%)	17(0.5%)			6(6.6%)
6/X-linked neutropenia myelodysplasia							
7/P14 deficiency							
leucocyte adhesion deficiency:	1(5.3%)	21(13.5%)	33(0.46%)	10(3%)			
8/Leukocyte adhesion deficiency(LAD)type 1		17(81%)	28(0.39%)	3(0.1%)			37(4%)
9/leukocyte adhesion deficiency type 2				7(0.2%)			
10/Leukocyte adhesion deficiency type 3			5(0.07%)				
11/Rac 2 deficiency							
12/ β -Actin deficiency							
13/localized juvenile periodontitis							
14/Papillon-Lefèvre syndrome							2(0.22%)
15/Specific granule deficiency							3(0.33%)
16/Shwachman-Diamond Syndrome		1(0.6%)	93(1%)	1(0.03%)	1(0.007%)		6(0.66%)
Chronic granulomatous disease(17-18)CGD	4(21%)	65(42%)	206(2.9%)	162(5%)	33(2.4%)	40(5.1%)	166(18%)
17/X-Linked chronic granulomatous disease	4(100%)	4(6.2%)	182(2.5%)		17(1.2%)		
18-20/Autosomal chronic granulomatous diseases			24(0.03%)		15(1.1%)		
21/Neutrophil G-6PD deficiency			16(0.02%)	2(0.06%)			
22-23/MSMD	3(15.8%)	23(14.9%)	29(0.032%)	3(0.09%)			
22/IL-12 and IL-23 receptor β 1 chain deficiency			16(0.02%)				
23/IL - 12p40 deficiency							1(0.11%)
IFN GAMMA DEF							
24/IFN- γ receptor1 deficiency				1(0.03%)			1(0.11%)
25/IFN- γ receptor 2 deficiency							
26/STAT 1 deficiency (2forms)							
AUTRES ²		9(5.8%)	15(0.02%)	10(0.3%)	1(0.007%)		

TABLEAUXVIII Répartition des troubles de la phagocytose en ASID[1, 36, 37,38,39,40,41], ESID[42], LASID[43],Iran[44], Australie[45], Japon[46]

Au Maroc, comme dans le monde, les déficits de l'immunité innée, les troubles autoinflammatoires et les déficits du complément sont très faiblement représentés, ce qui laisse peu de place à des comparaisons concluantes.

f /Déficits de l'immunité innée :

Notre série a le mérite de répertorier, avec l'Australie; les deux cas d'EDA publiés.

	MAROC	ASID	ESID	LASID	AUSTRALIE	JAPAN	IRAN
DEFECTS IN INNATE IMMUNITY	1(0.4%)	1(0.1%)	15(0.02%)		1(0.007%)		
EDA-ID	1(100%)	1(100%)			1(100%)		
EDA -ID(XL)							
EDA-ID (AD)							
IRAK 4 deficiency							
WHIM			15(100%)				
Epidermodysplasia verruciformis							
Herpes simplex encephalitis(AR)							
Herpes simplex encephalitis(AD)							
AUTRES							

TABLEAU XXIX Répartition des troubles de l'immunité innée en ASID[1, 36, 37,38,39,40,41],ESID[42],LASID[43],Iran[44] ,Australie[45] ,Japon[46]

g/Troubles autoinflammatoires :

La fièvre méditerranéenne familiale est la maladie la plus représentée de ce groupe puisqu'elle présente 78.9% des cas en Europe et 100 % des cas en Afrique.

	MAROC	ASID	ESID	LASID	AUSTRALIE	JAPAN	IRAN
AUTOINFLAMMATORY DISORDERS	10(4.3%)	10(1%)	76(1%)				
Familial mediterranean fever	10(100%)	10(100%)	60(78.9%)				
TRAPS			10(13%)				
Hyper Ig D syndrome			5(6.5%)				
Muckle Wells syndrome							
Familial cold autoinflammatory syndrome							
NOMID or CINCA syndrome:							
NOMID							
CINCA Syndrome			1(1.3%)				
Pyogenic sterile arthritis ,pyoderma gangrenosum ,acne syndrome							
Blau syndrome							
Majeed syndrome							
AUTRES							

TABLEAUXXX répartition des troubles autoinflammatoires en

ASID[1, 36, 37,38,39,40,41], ESID[42], LASID[43], Iran[44] , Australie[45] ,Japon[46]

h/Déficits du complément :

Quoique presque tous les continents, mis à part le Japon, rapportent des cas de déficit en complément, celui-ci reste très faiblement représenté.

Le déficit en C1inh est le plus fréquent en Australie (76%) ,en Europe (53%) puis en Amérique Latine (46%) .

	MAROC2008	ASID	ESID	LASID	AUSTRALIE	JAPAN	IRAN2006
COMPLEMENT DEFICIENCIES	11(4.8%)	54(4.9%)	151(2%)	94(2.8%)	72(5.3%)	2(0.25%)	
C1q deficiency	11(100%)	11(20.4%)					
C1r deficiency							
C1s deficiency							
C4 deficiency				6(6%)			
C2 deficiency			20(13%)	7(7.4%)	6(8%)		
C3 deficiency				12(13%)	4(5.5%)		
C5				1(1%)	1(1.3%)		
C6							
C7							
C8					1(1.3%)		
C8a							
C8b							
C9							
C1 inhibitor deficiency		1(2%)	81(53%)	44(46%)	55(76%)		
Factor 1 deficiency				3(3%)			
Factor H deficiency							
Factor D deficiency							
Properdin deficiency					2(2.6%)		
MBP deficiency			18(12%)		3(3.9%)		
MASP2 deficiency							
Complement receptor 3 deficiency							
Membrane cofactor protein(CD46)deficiency							
MAC inhibitor(CD59)deficiency		3(5.6%)					
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria							
AUTRES			32(21%)	21(23%)			

TABLEAU XXXI répartition des déficits du complément en

ASID[1, 36, 37,38,39,40,41], ESID[42], LASID[43] ,Iran[44] , Australie[45] ,Japon[46]

7/DISCUSSION DE NOS RESULTATS A LA LUMIERE DE LA LITTERATURE :

7-1- Déficits immunitaires combinés :

Les déficits immunitaires combinés des cellules B et T constituent approximativement 20 % des DIP dans la littérature [16,47]. Dans les formes les plus sévères (par exemple déficit immunitaire combiné sévère ou DICS), la survie au delà de la première année de vie est rare en absence d'une reconstitution prompte du système immunitaire par le biais d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques [48,49,50,51,52]. Une reconstitution immunitaire par la thérapie génique a été obtenue dans certaines formes de DICS [53, 54]. Un diagnostic précoce de la maladie est essentiel comme les chances de succès thérapeutiques sont les plus élevées pour les bébés exempts d'infections sévères par des agents opportunistes [52]. Des mutations survenant au niveau de 8 gènes différents sont responsables de ces DICS [52,55] et approximativement la moitié des cas se transmet sous le mode lié à l'X. Ces dernières formes proviennent d'une mutation du gène du récepteur gamma de l'interleukine 2 (IL2RG) qui produit la sous unité commune gamma, composante de nombreux récepteurs IL. Le produit de ce gène IL2RG active une molécule de signallement clé, la kinase 3 associées à Janus (produit du gène de la JAK3). De même, une mutation de JAK3 peut se traduire par un DICS. D'autres formes de DICS sont associées à une activité déficiente de l'enzyme adénosine désaminase (produit du gène ADA) ou à un défaut du gène d'activation - recombinaison (RAG). Le déficit génétique prévalant n'a pas encore été déterminé pour certaines formes de DICS [16].

7-1-1 Profil épidémiologique des DIC

Le profil épidémiologique important et à savoir reconnaître le plus tôt possible ici est celui des DICS. Les deux exemples ci-dessous sont assez illustratifs des caractéristiques de la prévalence des DIP à travers le monde.

L'incidence minimale rapportée de la prévalence des DICS sur la base des cas reconnus est de 1 / 100000 aux USA, mais même dans ce pays, ce chiffre est sous estimé dans la mesure où de nombreux décès surviennent avant le diagnostic de la maladie [56].

La prévalence estimée des DICS est de 1/50000 à 1/500000 naissances vivantes au niveau de la littérature. Ces DICS sont invariablement fatals en absence de correction. De 1990 à 2002, 18 cas correspondant à une incidence de 19 pour 100000 naissances vivantes (soit la plus forte incidence mondiale) ont été enregistrés dans la province orientale de l'Arabie Saoudite. La plupart des cas sont autosomiques récessifs et le produit de mariages consanguins. De même, lors de cette étude, quant on exclut les phénotypes de déficit en IgA et en sous classes IgG, les DICS représentaient 50 % des DIP sérieux de toute la population pédiatrique dans cette région [57].

La comparaison de nos 51 cas de DIC soit 22.2% des DIP s'approche des séries de la littérature (voir tableau III) qui se situe entre 10 et 22%. La valeur de la Tunisie reste la plus élevée parmi ces séries. Même si nos DIC sont proches de la littérature, il ne faut pas oublier que beaucoup de patients meurent avant qu'un diagnostic définitif ne soit établi ou même d'être vu par un spécialiste. Ceci est du certainement à deux raisons :

- Difficultés d'accès aux soins
- Méconnaissance de la pathologie par le public et par un grand nombre de médecins.

Auteurs/ pays	Période d'étude	Nombre de cas/ Nombre total	Pourcentage (%)
Bejaoui /Tunisie [18]	1988-1996	89/152	58,5
Lee / Taiwan [22]	2006	27/124	21
Lam /Hongkong [23]	1988-2003	22 /117	19
Grumach / Brésil [24]	1981 - 1996	24 / 166	14 ,5
Sarmiento / Espagne [59]	1993 - 2001	268 / 2050	13
Stray - Pedersen / Norvège [60]	1999	46/ 372	12,4
Rezaei / Iran [21]	1976 - 2006	102/ 930	11
Notre série	1997 - 2009	51 / 230	22.2

TableauXXXII : Comparaison des pourcentages des DIC d'autres séries publiées avec ceux de la série Marocaine par ordre de décroissance [18,21,22,23,24,59,60].

7-1-2 Profil épidémiologique de quelques maladies appartenant au groupe DIC :

Comme exemple nous allons comparer les DICS et les déficits en HLA - II. La moyenne des DICS est de l'ordre de 5% dans la littérature alors qu'au Maroc comme en Tunisie les DICS sont dans les 10% de l'ensemble de leurs DIP. Ces taux restent parmi les plus élevés par rapport aux séries de la littérature.

De même que les déficits en HLA-II, on occupe les premières places avec la Tunisie par rapport aux séries de la littérature.

7-2 Déficits de l'immunité humorale ou déficits en anticorps :

Les déficits d'anticorps constituent un groupe prépondérant parmi les DIP et ils occupent la première place dans la quasi-totalité des registres nationaux à travers le monde (Europe, USA, Amérique latine, Maghreb, Proche et Moyen Orient, Sud-est Asiatique). Même au niveau de ceux où ces registres n'existent pas, l'on évoque ou reconnaît leur plus grande fréquence [16 , 17, 19, 18, 20, 60, 61, 62].

D'après la littérature, approximativement la moitié des DIP sont associés à une production inadéquate ou défectueuse des anticorps, caractérisée par un nombre réduit de cellules B productrices d'anticorps ou de cellules B qui ne fonctionnent pas correctement, ce qui génère une production inadéquate d'anticorps spécifiques d'antigènes [47]. Ces troubles se caractérisent par des infections sinusiennes et pulmonaires récurrentes ainsi que des septicémies [63,64]. Le déficit le plus sévère de cette classe est l'agammaglobulinémie liée à l'X, qui se caractérise par un nombre limité ou une absence de cellules B matures ou de cellules plasmatiques sécrétrices d'anticorps. Les personnes affectées développent des infections bactériennes récidivantes sévères, habituellement au cours de la première année de vie.

D'autres pathologies de cette classe sont le déficit immunitaire commun variable (CIVD des anglo-saxons) et le déficit en immunoglobulines A (IgA).

Le DICV se traduit par des taux variables anormalement abaissés en immunoglobulines G (IgG), en IgM, en IgA ; avec des réponses des anticorps sous optimales après vaccination.

Les patients présentant un DICV souffrent d'épisodes récurrents de pneumonie et d'infections articulaires, osseuses et cutanée. Ces dernières peuvent entraîner des destructions d'organe, générant souvent des handicaps voire le décès de suite d'une pneumopathie chronique. En outre, les sujets affectés de sexe

féminin ont un risque 400 fois plus élevé de lymphomes durant les quatrième et cinquième décades de vie comparativement à ceux de même âge de la population générale [65]. Le déficit en IgA, tout comme les autres DIP présente un large spectre clinique. Malgré que toutes les personnes affectées manquent d'IgA au niveau des membranes muqueuses bordant les voies aériennes et digestives, certaines sont asymptomatiques tandis que d'autres ont des infections récidivantes. Pour des raisons non complètement maîtrisées, l'incidence de l'allergie et des maladies auto-immunes est augmentée chez les patients atteints de déficit en IgA. Certaines personnes déficientes en IgA pourraient présenter des réactions anaphylactiques sévères ou fatales à du sang ou des produits sanguins contenant des IgA [16 ,65].

7-2-1 : Profil épidémiologique des DIH(déficits en anticorps) :

Dans la littérature , les DIH occupent la première place parmi les DIP avec une moyenne de 42 % (20-60%).

De même que la littérature (en dehors de la Tunisie où les DIH occupent la troisième place), les DIH dans notre série, occupent la première place dans cette étude et une place intermédiaire par rapport à la littérature. Ceci peut s'expliquer par :

- Le biais de sélection de certains DIH comme les Déficients en IgA dans les séries occidentales (ces séries incluent les IgA asymptomatiques découverts lors de certains dépistages comme ceux faits lors des dons de sang et de transfusion alors que ces dépistages ne se font pas chez nous).
- La fréquence relative des DIC dans nos séries.

Auteurs / Pays	Période d'étude	Nombre de cas / Nombre total	Pourcentage
Sarmiento / Espagne [59]	1993 - 2001	1344/ 2050	65,5
Grumach / Brésil [24]	1981 - 1996	100/ 166	60,8
Stray - Pedersen / Norvège [60]	-	188 / 372	50,8
Abuzakouk / Irlande [67]	1996-2000	53	46
Lam /Hongkong [23]	1988-2003	50/117	42,7
Lim / Singapour [63]	1990 - 2000	16 / 39	41
Rezaei / Iran [21]	1976 - 2006	320/ 930	38,4
Lee / Taiwan [22]	2006	45 / 124	36,3
Bejaoui /Tunisie [18]	1988-1996	35/152	23
Notre série[1]	1997 - 2006	61 / 230	26.5

Tableau XXXIII: Comparaison des pourcentages DIH d'autres séries publiées avec ceux de la série Marocaine par ordre de décroissance [1 ,18, 21, 22, 24, 59, 60, 63].

7-2-2- Profil épidémiologie de quelques maladies appartenant au DIH :

Le profil épidémiologique des déficits en anticorps au niveau des différents registres à travers le monde se caractérise soit par la prédominance du déficit immunitaire commun variable (DICV) [21,23,24,66], soit par celle du déficit sélectif en IgA, qui est plus rapporté [18,24,59,62,66].

Les pourcentages des DICV dans la littérature se situent entre 10 et 30 % alors que dans notre contexte le taux de DICV (18%) . Nos déficits en IgA sont important par rapport à ceux de la littérature (29.5%) en dehors de l'étude Espagnole qui vient largement en tête avec 764 cas soit 37,2%. Ceci s'explique par certainement par un biais de sélection : en effet, les médecins des « spécialités d'adultes » comme les internistes, les infectiologues, les dermatologues ne s'intéressant pas encore assez à cette pathologie (DICV, déficit en IgA) qui sont fréquentes chez les adultes.

7-3- Autres syndromes bien définis de déficits immunitaires primitifs :

D'autres déficits immunitaires combinés font parties de syndromes de déficits immunitaires bien définis (par exemple le syndrome de Wiskott – Aldrich [WAS] ; l'ataxie télangiectasie et le syndrome des hyper IgE). Tous sont associés à des infections récurrentes et à une diminution de l'espérance de vie [16].

7-3-1 Profil épidémiologique des autres syndromes de DIP :

Le profil épidémiologique des autres syndromes bien définis de DIP se caractérise par une très grande variabilité en fonction des phénotypes et surtout des régions.

Les DIP par déficit de la fonction cellulaire provenant de défauts de maturation ou de fonction des cellules T contribuent à environ 10 % de tous les DIP [47]. Un exemple illustratif de ces pathologies est le syndrome de Di George, qui est typiquement caractérisé par un développement aberrant du cœur, des glandes parathyroïdes et du thymus. Ce dernier provoque une réduction du nombre et de la fonction des cellules T ; toutefois, le degré d'altération immunologique est variable de manière considérable. Approximativement 90 % de ces patients présentent une micro délétion au niveau de la région chromosomique 22q11.2, de telle sorte de nombreux gènes siégeant dans cette région sont absents [67,68].

Dans notre contexte, les autres syndromes bien définis de DIP représente le plus grand nombre de DIP avant même les DIH, soit 30.8% des DIP et ce taux reste le plus élevé par rapport aux séries de la littérature. Ceci peut s'expliquer par la prédominance du syndrome hyper IgE (30 cas) dont le diagnostic reste facile dans notre contexte.

7-3-2 Profil épidémiologie de quelques maladies des autres syndromes de

DIP :

Par exemple, le WAS, un des phénotypes de référence de cette classe, il a fait l'objet de multiples rapports au niveau de la littérature de pays occidentaux, mais apparaît beaucoup plus rarement en Afrique ainsi qu'au Moyen Orient [21]. Lors de notre étude on a répertorié que deux cas de WAS, alors qu'au niveau de l'ESID ou de la LASID on compte respectivement 289 et 110 cas.

Quant à l'ataxie télangiectasie avec 27(38%) cas pour notre étude, et en comparaison avec la littérature où la fréquence varie entre 5 à 35%, on occupe une place intermédiaire.

Une autre maladie (le syndrome hyper IgE) de cette classe comparée avec les séries publiées montre que cette pathologie est caractérisée au Maroc comme au Maghreb par sa fréquence élevée.

Plusieurs hypothèses sont soulevées pour expliquer les différences de pourcentages avec les séries internationales :

- Pour le WAS : la rareté relative des maladies graves liée à l'X
- Pour l'AT : la fréquences des maladies autosomiques relatives des pays musulmans et qui avaient une grande tradition de cohabitation avec les juifs, ou d'autres populations où consanguinité et AT sont fréquentes. A cela on peut ajouter la sémiologie riche de cette pathologie donc relativement facile de diagnostic à l'étape clinique.
- Pour l'HIES, le caractère modéré et très parlant de la symptomatologie clinique permet une survie suffisante pour la faible probabilité de rencontre avec un médecin initié à cette pathologie où la forme autosomique récessive serait la plus fréquente sous nos cieux.

7-4- Troubles de la régulation de l'immunité :

Ce groupe de DIP contient essentiellement le syndrome de Chediak –Higashi, le syndrome de Griscelli et d'autres pathologies moins connues comme le syndrome lympho-prolifératif, le syndrome avec auto-immunité et le déficit en syntaxin qui sont des maladies très graves.

Le syndrome de Chediak – Higashi est rare et habituellement fatal. Il est consécutif à un défaut de granules phagocytaires, plaquettaires et des mélanocytes. Les patients présentent un albinisme partiel oculaire et cutané, avec survenue d'infections gravissimes et fatales à l'Epstein Barr virus. Le LAD et le syndrome de Chediak - Higashi sont transmis selon un mode récessif.

La littérature sur l'épidémiologie spécifique de cette classe de DIP n'est pas abondante. Dans ce groupe on a répertorié 15 cas (5.8%) au niveau de l'ESID et 15 cas (83%). Notre série ne rapporte que trois cas (soit 1.3%des DIP) repartis en 1cas pour le syndrome de Chediak – Higashi et 2 cas pour le syndrome de Griscelli.

7-5- DIP par trouble de la phagocytose :

Ces derniers proviennent de l'incapacité des cellules qui, dans les conditions normales, phagocytent et tuent les agents pathogènes afin d'éliminer ces derniers ou les cellules infectées de l'organisme.

La granulomatose chronique, causée par un défaut d'élimination intracellulaire des bactéries par les phagocytes, se manifeste habituellement lors de la petite enfance, mais des formes plus bénignes peuvent être reconnues aux deuxième et troisième mois de vie seulement. La transmission se fait sous le mode lié à l'X ou sous une forme autosomique récessive. Les personnes affectées souffrent

d'infections cutanées, pulmonaires et osseuses sévères récurrentes, avec notamment la présence de masses tumorales dénommées granulomes.

Lors du défaut d'adhésion leucocytaire (LAD des anglo-saxons), les phagocytes ne disposent pas d'une molécule essentielle au processus d'adhésion, ce qui empêche leur migration dans les sites de l'infection. Par conséquent surviennent des infections récurrentes mettant en jeu le pronostic vital, notamment au niveau des parties molles.

7-5-1 Epidémiologie des DIP par trouble de la phagocytose :

Le profil épidémiologique des DIP par trouble de la phagocytose se caractérise au niveau de la littérature par la prédominance de la neutropénie congénitale comme dans notre contexte. Environ 18 % des DIP sont des troubles de la fonction phagocytaire [16,47].

La comparaison des données de notre étude en ce qui est des troubles de la phagocytose on note 19 cas (8.26%) et celle de la littérature qui tourne entre 8 et 20% reste montre qu'on est dans les limites inférieures. Ceci peut s'expliquer par les difficultés de réaliser les tests spécifiques : NBT, Test d'adhésion leucocytaire.

7-5-2 Profil épidémiologie de quelques troubles de la phagocytose :

Comme exemples, nous prendrons la granulomatose chronique septique et le déficit en molécules d'adhésion.

On compte en moyenne 5 % de granulomatose chronique sur l'ensemble des DIP dans la littérature avec un taux beaucoup plus élevé au niveau des pays de l'ESID 206 cas (29.6%) suivis par l'Iran avec 166 cas (63%) .

Dans notre série le nombre de granulomatose septique chronique (4cas) reste très faible par rapport aux séries occidentales.

Un seul cas de déficit en molécule d'adhésion a été répertorié dans notre série alors que l'ESID et l'Iran rapportent tous les deux une trentaine de cas.

7-6 DIP par trouble de l'immunité naturelle ou innée:

Cette classe de DIP regroupe d'abord la dysplasie ectodermique anhydrotique suivie du syndrome de WHIM et de l'épidermo-dysplasie verruciformis.

La dysplasie ectodermique anhydrotique est de caractère héréditaire lié à l'X, et entraîne comme manifestations cliniques une pneumonie, une otite, une rhinorrhée muco-purulente et une surdité de perception.

L'épidémiologie de cette classe de DIP est presque absente dans la littérature. Cependant dans notre série, on a enregistré 1 cas de dysplasie ectodermique anhydrotique comme en Australie.

Somme toute, Les données disponibles ne permettent pas de tirer une conclusion mis à part le fait qu'il faudrait renforcer la collaboration avec les services de dermatologie pédiatrique.

7-7- DIP par trouble auto inflammatoire :

La principale pathologie de ce groupe observée dans notre contexte est la fièvre méditerranéenne familiale (10 cas lors de notre étude).

Les troubles auto inflammatoire sont parmi les DIP les plus rares. En effet de nombreux rapports de la littérature en dehors de l'ESID qui compte 76 cas (1%) ne mentionnent aucun cas répertorié [69], probablement à cause d'une rareté réelle.

L'épidémiologie de la fièvre méditerranéenne familiale, maladie des pays du pourtour de la méditerranée, sera très intéressante à suivre dans les années à venir. Il faudrait donc asseoir une collaboration efficace avec les services de rhumatologie notamment pédiatriques.

7-8- Déficit en complément :

Le système du complément est un ensemble de protéines plasmatiques et membranaires impliqué dans l'immunité innée intervenant dans la réponse inflammatoire, la destruction des agents infectieux, dans l'élimination des complexes immuns et le contrôle de la réponse immune spécifique.

Les déficits héréditaires en composants du système du complément sont des situations relativement rares mais associées à une prédisposition à développer des pathologies d'une grande diversité clinique.

Certaines protéines peuvent être la cible d'anticorps (autoanticorps anti-C1q, anti-facteur H et anti-C3 convertase alterne ou C3NeF, anticorps anti-C1 inhibiteur) entraînant des déficits acquis.

Une exploration du système du complément est particulièrement nécessaire dans un contexte de maladies auto-immunes, de certaines pathologies rénales, d'infections à répétition, notamment à *Neisseria* ou d'œdème angioneurotique.

La description clinique précise des phénotypes associés à ces déficits et le diagnostic des mécanismes moléculaires, héréditaires ou acquis permet d'avancer dans la compréhension du rôle joué par le complément dans les processus physiopathologiques de ces maladies et dans la mise en place de thérapeutiques mieux ciblées [70].

Les déficits en complément surviennent moins fréquemment que les autres groupes de DIP. Ils sont consécutifs à la présence d'une protéine non fonctionnelle ou l'absence complète d'une molécule du complément capable de se lier au complexe anticorps – antigènes envahisseurs et à l'opsonisation des bactéries. Le défaut le plus fréquent, à savoir celui en C2 est de transmission autosomique récessive. Les personnes affectées présentent des infections récurrentes sévères par

des bactéries encapsulées, fréquemment une méningite, une susceptibilité aux maladies auto-immunes. Les déficits en protéines terminales du complément (C6—C8) se caractérisent par des infections sévères par des agents du genre *Neisseria* (meningitidis et gonorrhoeae) [16].

7-8-1 Epidémiologie spécifique des déficits en complément :

La moyenne du pourcentage des déficits en complément est de l'ordre de 10% dans la littérature (voir ci-dessous) avec des extrêmes de 2 à 30%. Lors de notre étude, le seul défaut mis en évidence dans cette classe de DIP était le déficit en C1q inhibiteur, contribuant à 4. 7 % de l'ensemble des DIP rapportés.

Cette valeur est à confronter avec des taux plus bas, de l'ordre de 0,5 à 4 %, habituellement rapportés dans les pays occidentaux, en Iran et en Asie du Sud-est [16,21,22,62,71]. Toutefois, les séries de l'Afrique de Sud, du Brésil, de l'Espagne, la Norvège et l'Irlande retrouvent des pourcentages de déficits en complément au sein des DIP échelonnées de 6 à 28 % permettant de conclure à la présence de foyers de fréquence élevée de ces déficits en complément à travers le monde.

Dans notre contexte il faut signaler la difficulté de réaliser le dosage du CH50 qui est nécessaire pour la confirmation de différentes pathologies de cette classe afin de pouvoir comparer correctement nos cas à la littérature.

D'autre part, nous avons un biais de sélection important car tous nos patients appartiennent à la même famille, explorée initialement en France.

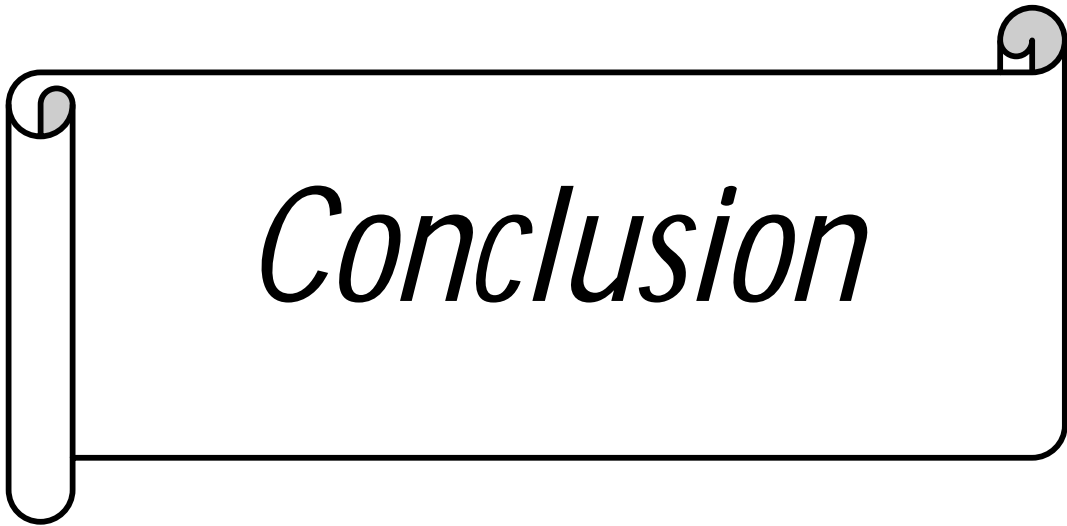
	Argentine	Brésil	Colombie	Pérou	Notre série
Nombre de cas/nombre total	10/13	28/50	4/4	1/2	11/11
Pourcentage	77%	56%	100%	50%	100%

Tableau XXXIV: Comparaison des pourcentages des déficits en C1q-inh d'autres séries publiées avec ceux de la série Marocaine [72].

7-8-2 Profil épidémiologie de quelques déficits en complément :

Nous proposons de prendre pour exemple le seul déficit en complément diagnostiqué dans notre étude à savoir le déficit en C1q-inhibiteur (11 cas).

Dans la littérature, L'ESID, la LASID et la Tunisie sont les seules à rapporter des données concernant le déficit en C1q-inh avec des valeurs respectives de 81 cas, 44cas et 1cas.



Au terme de notre étude, nous espérons avoir pu répondre aux questions posées au niveau de l'introduction à savoir :

- Quelle est la répartition des différents DIP au Maroc ?

En effet, le profil étiologique des DIP lors de cette étude montre globalement une prédominance des autres syndromes bien définis de DIP, suivis par les déficits humoraux, et les déficits combinés. On note donc une divergence par rapport aux données de la littérature, où prédominent nettement les déficits humoraux.

- Quelle est la répartition des principaux groupes de DIP dans les différents continents ?

Le type de DIP le plus fréquent est sans conteste le déficit en anticorps, représenté essentiellement par les CVID et les hyper IgA .

Les déficits combinés en cellules T et B ,les autres syndromes bien définis et les déficits en phagocytes suivent.

- Quelles sont les particularités de nos patients, comparés aux patients de chaque groupe de DIP ?

Notre série se distingue par la première position du syndrome hyper IgE , tandis que le déficit en IgA , DIP le plus fréquent au niveau de la littérature se retrouve en deuxième position. De même, quelques phénotypes mieux représentés en terme de publication tels que le WAS, les syndromes de Griscelli et de Di George sont pratiquement inexistantes dans cette série. Malheureusement, le faible nombre de cas de cette étude laisse un doute quant à la validité et la représentativité de l'échantillon.

En effet, il est moins certain qu'avec un meilleur dépistage des DIP, la tendance de la distribution que nous avons rapportée ici demeurerait la même. L'on sait en effet que la majorité des symptômes au cours des DIC est présente 2 mois

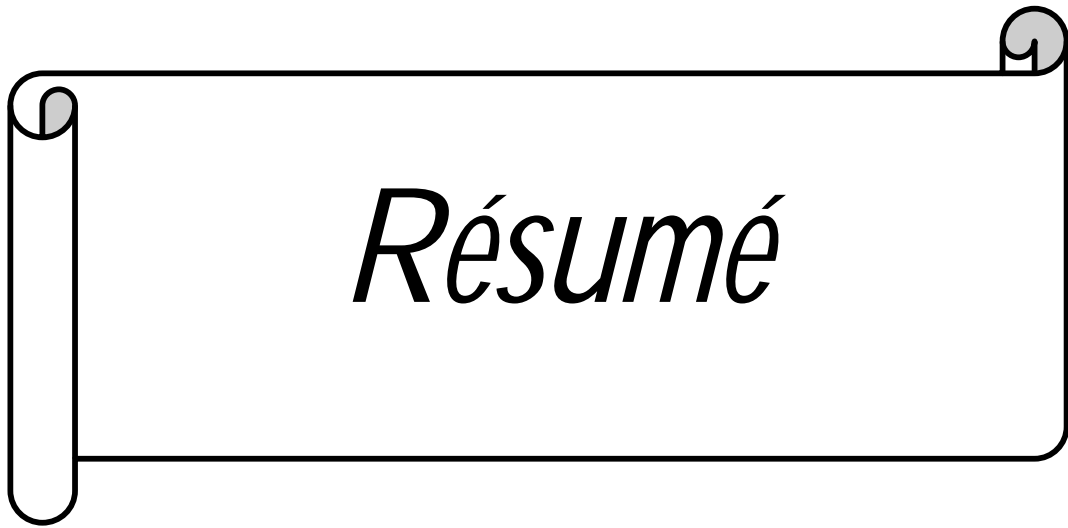
après la naissance et qu'en absence de prise en charge appropriée, la plupart des patients meurent dans les 2 ans. Ainsi, l'âge moyen des patients au cours de cette étude (10 ans) est un argument qui donne la mesure par rapport au nombre de cas éventuels de DIP qui restent malheureusement non reconnus. La faible couverture immunologique (1 seul laboratoire en mesure de procéder à un bilan immunologique complet) constitue aussi un facteur de biais de ce profil épidémiologique. A cela s'ajoute les faibles capacités générales tant cliniques (nécessité d'une réelle prise de conscience de la part des médecins) que paracliniques (élaborations de protocoles diagnostiques tenant compte des moyens présents et des spécificités épidémiologiques à la lumière de ce rapport) appelées à être surmontées.

Ainsi, il s'avère indispensable non seulement une étroite collaboration avec le service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de l'Hôpital 20 Août mais aussi asseoir une véritable politique de santé publique en matière de DIP. Elle devrait s'intégrer dans la politique nationale globale visant à abaisser la mortalité et la morbidité infantiles, et ce d'autant plus que Les deux principaux moyens thérapeutiques, la substitution en immunoglobulines et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, ne sont pas encore accessibles chez nous. En effet, les registres montrent que dans plusieurs pays, souvent émergeant médicalement et financièrement, la fréquence des CID est relativement supérieure à celle des pays développés. La consanguinité ne vient qu'aggraver ces différences. Les patients de ces pays ont donc un besoin plus pressant en greffe de CSH, technique sophistiquée médicalement et très coûteuse. Heureusement, et grâce aux efforts acharnés des praticiens de l'UIC, chapeautés par PR.A.A.Boussfiha, une première greffe de moelle sera réalisée en février 2009, avec le concours de l'unité d'Hématologie 20 Août.

Dans le cadre de la mise en place d'une politique de prise en charge des DIP, la majorité des pays commencent par la création d'un registre national d'enregistrement des DIP et de leurs caractéristiques épidémiologiques. Il était donc important à nos yeux de proposer pareille initiative dans notre contexte. Celui-ci permettra d'avoir plus d'informations sur la réalité du terrain et offrira l'opportunité d'y pallier par de véritables actions de santé publique, c'est-à-dire en tenant compte de l'ampleur réelle des DIP par rapport aux autres maladies prévalentes.

L'on sait par ailleurs que le dépistage constitue l'un des meilleurs outils qui soient en matière de prévention, gage d'une prise en charge se voulant des meilleures. Encore faudrait-il définir au mieux les examens idoines de cette prévention, chose qui, même dans les pays développés, demeure à l'heure actuelle un véritable défi ; ceci à cause de l'absence d'un test unique idéal ou d'une combinaison restreinte de tests pouvant permettre d'identifier tous les DIP.

Malgré toutes ces contraintes, grâce aux progrès enregistrés au niveau de nombreux domaines, l'approche des DIP, comme le montre d'ailleurs l'évolution des classifications internationales, progresse inlassablement vers une meilleure connaissance et donc vers une meilleure prise en charge.



RESUME

Les DIP constituent un ensemble de 200 maladies du système immunitaire, le plus souvent héréditaires, et qui entraînent essentiellement des infections inhabituelles mais aussi des manifestations auto-immunes, allergiques, et des néoplasies.

Les données épidémiologiques et notamment la répartition des différents groupes et des maladies n'étaient disponibles qu'à travers les publications des pays développés (France, Japon...).

C'est pourquoi nous nous proposons de compléter et surtout d'adapter notre série à la nouvelle classification et enfin de la comparer aux données de la littérature.

Nos patients sont recrutés des 4 CHU, sur une période s'étalant entre Janvier 1997 et Décembre 2009.

Notre série marocaine regroupe 230 patients, avec prédominance des syndromes d'immunodéficience bien définis (30.8%), puis des déficits des anticorps (26.5%), suivis par les déficits combinés en cellules T et B (22.2%) .

SUMMARY

The DIP is a 200-immune system diseases, often hereditary, and which cause mainly unusual infectious events but also autoimmune, allergic, and neoplastic manifestations.

Epidemiological data including the distribution of different groups and diseases were available only through the publications of developed countries (France, Japan ...)

We therefore propose to complement and especially to adapt our study to the new classification and then compare it with data from literature. Our patients were recruited from 4 university hospitals, spread over a period between January 1997 and December 2009.

Our Moroccan series includes 230 patients, with predominance of defined immunodeficiency syndromes (30.8%), followed by deficits of antibodies (26.5%), followed by the combined deficits in T and B cells (22.2%).

تشكل الأمراض المناعية الأولية مجموعة تتكون من 200 مرض ،أغلبهم وراثي الأصل،و تؤدي إلى حدوث إلتهابات و تعففات غير اعتيادية،إلى جانب إضطرابات مناعية ذاتية ، حساسية،و سرطانية .
لم تكن المعطيات الوبائية بما في ذلك توزيع المجموعات المختلفة والأمراض متاحة إلا من خلال منشورات البلدان المتقدمة

لذا نقترح أن نكمل وخصوصا أن نكيف سلسلتنا مع التصنيف الجديد ومن ثم مقارنتها مع البيانات المنشورة
تم تجنيد مرضانا من 4 مستشفيات جامعية ، في الفترة الممتدة ما بين يناير 1997 وشتنبر 2009
سلسلتنا تشمل 230 مريض ، مع غلبة متلازمات نقص المناعة المعرفة (30.8 %) ، تليها النقص في الأجسام المضادة (26.5 %) ، ثم العجز المشترك في خلايا المناعة الخلطية و الخلوية (22.2%).



Bibliographie

1. F .AILAL,A.A.BOUSSFIHA

Série marocaine des déficits immunitaires primitifs au Maroc, Unité d'immunologie clinique de l'hôpital d'enfants du CHU Ibn Rochd de Casablanca,

2. MARY ELLEN CONLEY, LUIGI D. NOTARANGELO AND AMOS ETZIONI

Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies),

An introduction to the Diagnostic Criteria for PID

[www .ESID.org](http://www.ESID.org)

3. LUIGI D. NOTARANGELO, ALAIN FISCHER, AND RAIF S. GEHA, JEAN-LAURENT CASANOVA, HELEN CHAPEL, MARY ELLEN CONLEY, J ALLERGY CLIN IMMUNOL

Primary immunodeficiencies: 2009 update

International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies:

Décember 2009

4. GATHMANN B., GRIMBACHER B., BEAUTÉ J., DUDOIT Y., MAHLAOUI N., FISCHER A., KNERR V. AND KINDLE G..

For the ESID Registry Working Party The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006–2008,

Clinical and Experimental Immunology, 2009, 157 (Suppl. 1): 3–11

5. WHO. WORLD POPULATION PROSPECTS, THE 2008 REVISION

http://esa.un.org/unpd/wpp2008/peps_stock-indicators.htm

6. ([HTTP://WWW.ESID.ORG/](http://www.esid.org/) ,15 OCTOBRE 2009)

7. JOSHI A.Y., IYER V.N, HAGAN J.B., SAUVER J.L. BOYCE T.G.
Incidence and Temporal Trends of Primary Immunodeficiency: A Population-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc. 2009;84(1):16-22

8. SCHMIDT RE.
Primary immunodeficiencies. Results of an European public health consensus conference.
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.
2007;50(12):1502-6.

9. CASANOVA JL, FIESCHI C, ZHANG SY, ABEL L. R
Visiting human primary immunodeficiencies.
Journal of Internal Medicine 2008, 264; 115-127

10. BEN MRAD L., CHALBI N.
Le choix matrimonial en Tunisie est-il transmissible?
Antropo ; 2004, 7 : 31-37.

11. BENALLEGUE A., KEDJI F.
Consanguinity and public health.
Algerian study. Arch. Fr. Pediatr.; 1984, 41(6): 435-440.

12. HAMI, H. ATTAZAGHARTI, N., SOULAYMANI, A., MOKHTARI, A., 2005,
Homogamie dans la Région du Gharb-Chrarda-Béni Hssen (MAROC).
Une enquête prospective (Juin 2003-Février 2004).
Antropo, 9, 51-60. www.didac.ehu.es/antropo.
13. LATIFI M., KHADMAOUI A., SOULAYMANI A. MOKHTARI A.
Système de reproduction dans une population humaine isolée du Moyen Atlas
du Maroc (population de Fritissa).
Antropo; 2004, 7 : 73-78.
14. LEIVA L.; ZELASCO M.; OLEASTRO M. ET AL.
Primary immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the
LASID Registry.
Journal of Clinical Immunology, Volume 27, Number 1, January 2007, pp. 101-
108 (8).
15. REZAEI N, POURPAK Z, AGHAMOHAMMADI A.
Consanguinity in primary immunodeficiency disorders; the report from Iranian
Primary Immunodeficiency Registry.
Am J Reprod Immunol. 2006 Aug;56(2):145-51.
16. LINDEGREN M. L.; KOBRYNSKI L. ; SONJA A. RASMUSSEN S. A. ET AL.
Applying Public Health Strategies to Primary
Immunodeficiency Diseases. A Potential Approach to Genetic Disorders. MMWR.
January 16, 2004 / 53(RR01);1-29.

17. BEJAOUI M, BARBOUCHE MR, SASSI A,
[Primary immunodeficiency in Tunisia: study of 152 cases
Arch Pediatr. 1997 Sep; 4(9):827-31.

18. BEJAOUI M, BARBOUCHE MR, SASSI A, LARGUCHE B, MILADI N, BOUGUERRA A,
DELLAGI K.
Les déficits immunitaires primitifs en Tunisie : étude de 152 cas.
Archives de Pédiatrie vol 4, 1997: 827-831.

19. AGHAMOHAMMADI A, MOEIN M, FARHOUDI A.
Primary immunodeficiency in Iran: first report of the National Registry of PID in
Children and Adults.
J Clin Immunol. 2002 Nov; 22(6):375-80.

20. FARHOUDI A, AGHAMOHAMMADI A, MOIN M, REZAEI N, POURPAK Z, M..
Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in the Children's
Medical Center in Iran.
J Invest Allergol Clin Immunol 2005; Vol. 15(3): 177-182.

21. REZAEI N, AGHAMOHAMMADI A, MOIN M,
Frequency and clinical manifestations of patients with primary
immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian Primary
Immunodeficiency Registry.
J Clin Immunol. 2006 Nov;26(6):519-32. Epub 2006 Oct 6

22. LEE WI, JAING TH, HSIEH MY.
Distribution, infections, treatments and molecular analysis in a large cohort of patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs) in Taiwan
J Clin Immunol. 2006 May;26(3):274-83. Epub 2006 May 16.
23. LAM DS, LEE TL, CHAN KW.
Primary immunodeficiency in Hong Kong and the use of genetic analysis for diagnosis,
Hong Kong Med J. 2005 Apr; 11(2):90-6.
24. GRUMACH AS, DUARTE AJ, BELLINATI-PIRES R,
Brazilian report on primary immunodeficiencies in children: 166 cases studied over a follow-up time of 15 years,
J Clin Immunol. 1997 Jul;17(4):340-5.
25. KHOURY, S.A., ET MASSAD, D.F., 2000,
Consanguinity, fertility, reproductive wastage, infant mortality and congenital malformations in Jordan.
Saudi Med. J., 21(2), 150-154.
26. BELLIS, G., VALENTIN, C., GLAVCE, C., POPESCU, I., CIOVICA, C., VLADAREANU, F., GERARD, N., KRISHNAMOORTHY, R., ET DE BRAEKELEER, M., 2001,
Génétique des populations de la β thalassémie en Sicile et en Algérie-données comparées à la Roumanie.
Antropo, 1, 1-5.

27. DE COSTA, C.M., 2002,
Consanguineous marriage and its relevance to obstetric practice.
Obstet. Gynecol. Surv., 57 (8), 530-536.
28. JABER, L., SHOHAT, T., ROTTER, J.I., ET SHOHAT, M., 1997,
Consanguinity and common adult diseases in Israeli Arab Communities.
Am. J. Med. Genet., 70 (4), 346-348.
29. MODELL, B., ET DARR, A., 2002,
Science and society: genetic counselling and customary consanguineous
marriage.
Nat. Rev. Genet., 3 (3), 225-229.
30. LAMDOUAR B. N.
Service de la santé de l'enfant. Rabat.
Editions Nouvelles; 1986,161-199.
31. FREIRE-MARIA N.
Inbreeding levels in different countries.
Social biology ; 1970, 29 (1-2) : 69-81.
32. HAMI, H. ATTAZAGHARTI, N., SOULAYMANI, A., MOKHTARI, A., 2005,
Homogamie dans la Région du Gharb-Chrarda-Béni Hssen
Une enquête prospective (Juin 2003-Février 2004).
Antropo, 9, 51-60. www.didac.ehu.es/antropo.

33. ATTAZAGHARTI N ; HAMI H ; SOULAYMANI A ET AL.
Consanguinité et isonymie dans la région du Gharb au Maroc.
Biologie & Santé vol. 6, n° 2, 2006.
34. 34/LUIGI NOTARANGELO, JEAN-LAURENT CASANOVA, MARY ELLEN CONLEY,
MD, HELEN CHAPEL, MD, ALAIN FISCHER,
An update from the International Union of Immunological Societies Primary
Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest,
J Allergy Clin Immunol April 2006
35. RAIF S. GEHA, (COCHAIR), LUIGI D. NOTARANGELO, COCHAIR, JEAN-LAURENT
CASANOVA, HELEN CHAPEL, MARY ELLEN CONLEY, ALAIN FISCHER
Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of
Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification
Committee
J allergy clin immunol, Volume 120, number 4
36. RACHIDA BOUKARI
Expérience algérienne : prise en charge des DIP
37. RIDHA BARBOUCHE
Distribution of 397 PIDs diagnosed at the Pasteur Institute of Tunis from 1992
to March 2007. Tunisie

38. A. EL MARSAFI, J. BOUTROS, N. GALAL
The Egyptian experience with PID in Cairo University Specialized Pediatric Hospital 140 patients were diagnosed with PID
Rev Mar Mal Enf 2008; 18 : 109-113
39. REDA SM, AFIFI HM, AMINE MM
Primary Immunodeficiency Diseases in Egyptian Children: A Single-Center Study. 1: J Clin Immunol. 2008 Nov 11
40. MONIKA ESSER ASID
National health laboratory services, tygerberg hospital and stellenbosch university, cape town south Africa
Primary immunodeficiency database - experiences and proposal for a registry in South Africa 2008
41. BRIAN ELEY PAEDIATRIC ID UNIT, RED CROSS CHILDREN'S HOSPITAL, SCHOOL OF CHILD AND Adolescent Health, University of Cape Town
Primary immunodeficiency diseases in South Africa
42. B. GATHMANN, B. GRIMBACHER, J. BEAUTÉ, Y. DUDOIT, N. MAHLAOUI, A. FISCHER, V. KNERR AND G. KINDLE
The European internet-based patient and research primary immunodeficiencies: results 2006-2008
Clinical and Experimental Immunology

43. LILY E. LEIVA, MARTA ZELAZCO, MATIAS OLEASTRO, MAGDA CARNEIRO-SAMPAIO, ANTONIO CONDINO-NETO, BEATRIZ TAVARES COSTA-CARVALHO,
Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the
LASID1 Registry
Journal of Clinical Immunology, Vol. 27, No. 1, January 2007
44. NIMA REZAEI, ASGHAR AGHAMOHAMMADI, MOSTAFA MOIN, ZAHRA POURPAK,
MASOUD MOVAHEDI, MOHAMMAD GHARAGOZLOU, LIDA ATAROD
Frequency and Clinical Manifestations of Patients with Primary
Immunodeficiency Disorders in Iran: Update from the Iranian Primary
Immunodeficiency Registry
Journal of Clinical Immunology, Vol. 26, No. 6, November 2006
45. PHILIPPA KIRKPATRICK & SEAN RIMINTON
Primary Immunodeficiency Diseases in Australia and New Zealand
J Clin Immunol (2007) 27:517-524
46. HIROSHI HAYAKAWA, TSUTOMU IWATA, JUNICHI YATA, AND NOBORU
KOBAYASHI
Primary Immunodeficiency Syndrome in Japan. I. Overview of a Nationwide
Survey on Primary Immunodeficiency Syndrome
Journal of Clinical Immunology, Vol. 1, No. 1, 1981

47. NOROSKI LM, SHEARER, WT.
Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory.
Clin Immunol Immunopathol 1998; 86:237.
48. BUCKLEY RH.
Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency.
Immunol Res 2000; 22:237--51.
49. BUCKLEY RH.
Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes.
N Engl J Med 2000; 343:1313--24.
50. BUCKLEY RH, FISCHER A.
Bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. New York, NY:
Oxford University Press, 1999; 459.
51. BUCKLEY RH, SCHIFF SE, SCHIFF RI, ET AL.
Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency.
N Engl J Med 1999; 340:508--16.

52. BURKE W.
Genetic testing.
N Engl J Med 2002; 347:1867--75.
53. AIUTI A, SLAVIN S, AKER M, ET AL.
Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning.
Science 2002; 296:2410-3.
54. HACEIN-BEY-ABINA S, LE DEIST F, CARLIER F, ET AL.
Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy.
N Engl J Med 2002; 346:1185—93.
55. KALMAN, L, LINDEGREN, ML, KOBRYNSKI L, ET AL.
Mutations in genes required for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency.
Genetics in Medicine.
56. BUCKLEY RH.
Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency.
Immunol Res 2000; 22:237-51.

57. SULIAMAN F.; AL-GHONAIUM A.; HARFI H.
High Incidence of Severe Combined Immune Deficiency in the Eastern Province of Saudi Arabia.
Pediatric Asthma, Allergy & Immunology. Mar 2006, Vol. 19, No. 1 : 14 -18.
58. SARMIENTO E, MORA R, RODRIGUEZ-MAHOU M,
Autoimmune disease in primary antibody deficiencies, Allergol Immunopathol (Madr).
2005 Mar-Apr;33(2):69-73.
59. STRAY-PEDERSEN A, ABRAHAMSEN TG, FROLAND SS.
Primary immunodeficiency diseases in Norway.
J Clin Immunol 2000; 20:477--85.
60. EUROPEAN SOCIETY FOR IMMUNODEFICIENCIES.
ESID: European Society for Immunodeficiencies [Website]. Hertogenbosch, The Netherlands: European Society for Immunodeficiencies, 2003.
Available at <http://www.esid.org/>.
61. LEE WI, KUO ML, HUANG JL.
Distribution and clinical aspects of primary immunodeficiencies in a Taiwan pediatric tertiary hospital during a 20-year period.
J Clin Immunol. 2005 Mar;25(2):162-73.

62. LIM DL, THONG BY, HO SY,
Primary immunodeficiency diseases in Singapore--the last 11 years.
paelimd@nus.edu.sg .
63. BALLOW M.
Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency.
J Allergy Clin Immunol 2002; 109:581--91.
64. PUCK JM.
Primary immunodeficiency diseases.
JAMA 1997; 278:1835--41.
65. CUNNINGHAM-RUNDLES C, BODIAN C.
Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of
248 patients.
Clin Immunol 1999; 92:34.
66. ABUZAKOUK M. AND FEIGHERY C.
Primary Immunodeficiency Disorders in the Republic of Ireland: First Report of
the National Registry in Children and Adults.
Journal of clinical immunology; Vol 25, number 1; January 2005.
67. CHINEN J, ROSENBLATT HM, SMITH EO, SHEARER WT, NOROSKI LM.
Long-term assessment of T-cell populations in DiGeorge syndrome.
J Allergy Clin Immunol 2003; 111:573--9.

68. JAWAD AF, MCDONALD-MCGINN DM, ZACKAI E, SULLIVAN KE.
Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome).
J Pediatr 2001; 139:715--23.
69. NOTARANGELO L., CASANOVA J.L., CONLEY M.E. ET AL.
Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005.
Workshop summary. J Allergy Clin Immunol 2006.
70. DRAGON – DUVEY M. A. ; FREMAUX – BACCHI V.
Déficits en protéines du complément en pathologie humaine.
Presse Med. 2006 ; 35 : 861-870.
71. FARHOUDI A, AGHAMOHAMMADI A, MOIN M, REZAEI N, POURPAK Z, M..
Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in the Children's Medical Center in Iran.
J Invest Allergol Clin Immunol 2005; Vol. 15(3): 177-182.
72. LEIVA L.; ZELASCO M.; OLEASTRO M. ET AL.
Primary immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LASID Registry.
Journal of Clinical Immunology, Volume 27, Number 1, January 2007, pp. 101-108 (8).