



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE



Année : 2023

Thèse N° : 128

**ALLOGREFFE HAPLO-IDENTIQUE AVEC CYCLOPHOSPHAMIDE EN
POSTGREFFE POUR DEFICIT IMMUNITAIRE :
PREMIER CAS MAROCAIN.**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Monsieur ANASS EL BRAK

Né le 22 Juin 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Enfant, déficit immunitaire, allogreffe, haplo-identique, cyclophosphamide

Membres du Jury :

Madame Laila Hessissen

Professeur de pédiatrie

Présidente du jury

Madame Maria El Kababri

Professeur de pédiatrie

Directeur de thèse

Monsieur Mohamed El Khorassani

Professeur de pédiatrie

Juge

Madame Amina Kili

Professeur de pédiatrie

Juge

Madame Naima El Hafidi

Professeur de pédiatrie

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَى اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022 : Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
---------------------	------------------

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
--------------------	--------------------------

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i>
<i>Rabat</i>	
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie <i>Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat</i>
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance</i>

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <i>Doyen de la FMPT</i>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale – <i>Directeur du CHIS Rabat</i>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires



Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*

Pédiatrie

Traumatologie – Orthopédie

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Ophthalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Nouredine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <i>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</i>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <i>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</i>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique - <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN

Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Soumia Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l'ERPPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophthalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie <i>Directeur Hôp. Al Ayachi Salé</i>
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif*	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire. <i>Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.</i>
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUI Sarra	Parasitologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophthalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie-chimie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophthalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie-orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMINE Bouhra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie <i>Directeur Hôp.des Spécialités Rabat</i>
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation <i>Directeur de la Clinique Royale</i>
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie <i>Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid</i>
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamyra	Pédiatrie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim *	Anesthésie-Réanimation
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine Aéronautique

Directeur ERSSM

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine Interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie- Chimie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie Plastique et Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro-Entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie Générale
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar	Anatomie Pathologique
-------------------	-----------------------

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Février 2013

Pr.AHID Samir	Pharmacologie <i>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS</i>
Pr.AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr.AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr.AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr.AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr.BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr.BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr.BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr.BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr.BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr.BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr.BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr.BOUTARBOUCH Mahjoub	Anatomie
Pr.CHAIB Ali *	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr.DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr.ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr.EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr.EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr.EL JAOUDI Rachid	Toxicologie
Pr.EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr.EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr.EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr.EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr.EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr.ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr.FIKRI Meryem	Radiologie
Pr.GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr.IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr.IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr.KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr.KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr.LATIB Rachida	Radiologie
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr.MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr.MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr.MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr.NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr.OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr.OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr.RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr.RATBI Ilham	Génétique
Pr.RAHMANI Mounia	Neurologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr.REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr.REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr.RKAIN Hanan	Physiologie
Pr.ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr.ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr.ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr.SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr.SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr.SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr.ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr.ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
------------------------------	---

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*	Toxicologie
-----------------------	-------------

JUIN 2013

Pr.BENALI Bennaceur	Médecine du Travail
---------------------	---------------------

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *	Traumatologie- Orthopédie
Pr.BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss *	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale *	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass *	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Génécologie-Obstétrique
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CCV
Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *
Pr. SAOUAB RACHIDA *
Pr. SBITTI YASSIR *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD *

Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM *

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Oncologie Médicale

Pr. ATOUF OUAFA

Immunologie

Pr. BAKALI Youness

Chirurgie Générale

Pr. BAMOUS Mehdi*

CCV

Pr. BELBACHIR Siham

Psychiatrie

Pr. BELKOUCH Ahmed*

Médecine des Urgences et des Catastrophes

Pr. BENNIS Azzelarab*

Traumatologie-Orthopédie

Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham

Génétique

Pr. DOUMIRI Mouhssine

Anesthésie-Réanimation

Pr. EDDERAI Meryem*

Radiologie

Pr. EL KTAIBI Abderrahim*

Anatomie Pathologique

Pr. EL MAAROUFI Hicham*

Hématologie Clinique

Pr. EL OMRI Naoual*

Médecine Interne

Pr. EL QATNI Mohamed*

Médecine Interne

Pr. FAHRY Aicha*

Pharmacie Galénique

Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*

Néphrologie

Pr. IKEN Maryem*

Parasitologie

Pr. JAAFARI Abdelhamid*

Anesthésie-Réanimation

Pr. KHALFI Lahcen*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. KHEYI Jamal*

Cardiologie

Pr. KHIBRI Hajar

Médecine Interne

Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae

Radiologie

Pr. LABOUDI Fouad

Psychiatrie

Pr. LAHKIM Mohamed*

Radiologie

Pr. MEKAOUI Nour

Pédiatrie

Pr. MOJEMMI Brahim

Chimie Analytique

Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad

Neurochirurgie

Pr. SATTE AMAL*

Neurologie

Pr. SOUHI Hicham *

Pneumo-phtisiologie

Pr. TADLAOUI Yasmina*

Pharmacie Clinique

Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*

Virologie

Pr. ZAHID Hafid*

Hématologie

Pr. ZAJJARI Yassir*

Néphrologie

Pr. ZAKARYA Imane *

Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

Le Doyen

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

DEDICACES

*Après avoir rendu grâce à **ALLAH** l'unique, le Tout Puissant, qui m'a guidé dans le bon chemin, à qui je dois ce que je suis devenue, je vous dois louanges et remerciements. Ainsi qu'au prophète Mohamed, que la prière et le salut soit sur lui.*

Je dédie cette thèse à :

à la mémoire de ma mère HOUARIYA NOUINOU disparue en 2020 .

J'espère que, du monde qui est sien maintenant, elle apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'un fils qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde!

À mon très cher père KHALIL EL BRAK

Tu as toujours été ma source de motivation et de persévérance.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Grâce à tes encouragements, j'ai pu choisir cette noble profession.

Tu as su m'inculquer des nobles valeurs de la vie, m'apprendre

Le sens du travail, de la responsabilité et de l'honnêteté.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui, ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

Je t'aime Papa

À ma chère sœur IJLAL EL BRAK

Je suis vraiment incapable d'exprimer mes sentiments les plus forts et les plus sincères envers toi, tu étais toujours à mes côtés, tu m'épaulé, m'assiste, me conseille et m'encourage.

Merci pour ton soutien.

Je t'aime ma sœur .

REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse

Madame le professeur LAÏLA HESSISSEN

Professeur de pédiatrie à l'hôpital des enfants de Rabat,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse et de juger ce travail. Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à suivre. Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Maître et rapporteur de thèse,

Madame le professeur MARIA EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie à l'Hôpital d'Enfant de Rabat

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre sourire, votre amabilité, votre gentillesse et votre modestie ne peuvent que susciter l'estime et le respect de tous. Veuillez trouver ici, Madame le Professeur, l'assurance de mon admiration et de mon profond respect.

A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur NAIMA EL HAFIDI

Professeur de Pédiatrie à l'Hôpital d'Enfant de Rabat

C'est pour moi un immense plaisir et une grande fierté de vous compter parmi les membres du jury.

Je vous remercie de la spontanéité et la gentillesse.

Veuillez trouver ici, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur MOHAMED EL KHORASSANI

Professeur de Pédiatrie à l'Hôpital d'Enfant de Rabat

Merci d'avoir accepté de siéger parmi notre jury.

Merci pour votre compétence qui n'a d'égale que votre gentillesse.

Merci pour profond humanisme.

Merci pour votre disponibilité.

A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur AMINA KILI

Professeur de Pédiatrie à l'Hôpital d'Enfant de Rabat

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.

Veillez accepter Madame le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

Au Docteur El Ansari Naoual

Pédiatre à l'Hôpital d'Enfant de Rabat

Veillez accepter Madame, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères. Votre expérience et votre compétence ont été d'une grande aide dans les étapes de la réalisation de ce travail.

Je suis très reconnaissant pour votre accueil et votre soutien indéfectible.

Veillez accepter mes profondes salutations et mon grand respect

LISTE DES ABREVIATIONS

SCID : severe combined immunodeficiency

PID : primary immunodeficiency disease

CSH : cellules souches hématopoïétiques

GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques

GVHD : graft versus host disease

PT-cy: post-transplant cyclophosphamide

HLA: human leukocyte antigen

SHOP: service d'hématologie et oncologie pédiatrique

HER : hôpital d'enfants de rabat

ESID : european society for immunodeficiencies

EBMT: european group for blood and marrow transplantation

PIDTC: primary immune deficiency treatment consortium

GMO: greffe de moelle osseuse

FOGD : fibroscopie œsogastroduodénal

TOGD : transit œsogastroduodénal

AEG : altération de l'état général

CMV : cytomégalovirus

E.coli : escherichia coli

EBV : epstein barr virus

PCR : polymerase chain reaction

LBA : lavage bronchoalvéolaire

ECBU: examen cytobactériologique des urines

NFS : numération formule sanguine

G-CSF : granulocyte-colony stimulating factor

SAL: serum anti lymphocytaire

T-TREC: cercle d'excision des récepteurs des lymphocytes t

TCR : récepteurs des lymphocytes T

γc: chaines gamma ordinaires

JAK 3 : janus kinase 3

RAG : recombination activating gene

IL7R : interleukin-7 receptor

ADA : adénosine désaminase

MRD : maladie résiduelle

MAC : conditionnement myéloablatif

MUD : matched unrelated donor

MFD : matched family donor

MMFD : mismatched family donor

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T (TREC)	24
Figure 2 : Les gènes responsables des déficits combinés sévères	26
Figure 3 : Survie globale à 2 ans selon le diagnostic : SCID, WAS, CGD et autres PID. P = 0,06	
Figure 4 : reconstitution des lymphocytes totaux et des CD4.....	43
Figure 5 : les trois approches de greffe haplo-identique.	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : résultats des sous populations lymphocytaires	8
Tableau 2 : résultats du typage HLA.....	11
Tableau 3 : bilan pré-greffe du receveur	13
Tableau 4 : Le bilan pré-greffe du donneur (la mère) :.....	15
Tableau 5 : les résultats des numérations des sous populations lymphocytaires à J+30 et à J+60.	20
Tableau 6 : Classification phénotypique des SCID.....	27
Tableau 7 : les considérations de la GCSH selon les sous types des SCID	34

SOMMAIRE

Introduction	1
Materiels et methodes	4
1. Matériel :	5
2. Méthode d'étude :	5
2.1. Type et période d'étude :	5
2.2. But de l'étude :	5
Observation clinique	6
1. Cas clinique :	7
Discussion	22
1. Les SCID:	23
1.1. Définition et généralités	23
1.2. Épidémiologie :	24
1.3. Critères de diagnostic et classification :	25
1.3.1. Critères de diagnostic de l'ESID:	25
1.3.2. La classification des SCID	26
1.4. Etiologies :	28
1.4.1. Déficit en chaîne gamma commune de 6 différents récepteurs de cytokine ...	28
1.4.2. Déficit en adénosine désaminase	28
1.4.3. Déficit en chaîne alpha du récepteur IL-7	29
1.4.4. Déficit en Janus Kinase 3	29
1.4.5. Déficits en chaînes CD3	29
1.4.6. Déficit en CD45	30
1.5. Aspects cliniques	30
2. Les bases générales de l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques des SCID :	
.....	32
2.1. Généralités :	32
2.2. Facteurs pronostiques	35

2.2.1. L'âge et le statut infectieux :	35
2.2.2. Le conditionnement:	35
2.2.2.1 Le donneur :	36
3. Modalités de la GCSH selon les recommandations de l'ESID/EBMT guidelines de 2017 :	37
4. Allogreffe haplo-identique :.....	40
4.1. Principe :	40
4.2. Historique :.....	40
4.3. Nouvelles approches :	41
4.4. Stratégies modernes.....	44
Conclusion.....	45
Résumés.....	47
Annexes	51
Références	59

INTRODUCTION

L'Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une procédure thérapeutique complexe reconnue comme efficace et curative en traitement de nombreuses hémopathies malignes et non malignes. Au cours de l'année 2018, l'European Society for Bone Marrow Transplantation (EBMT) a ainsi rapporté plus de 19 000 allogreffes réalisées sur un total de 701 centres internationaux [1].

Le concept initial de remplacement médullaire a évolué au gré du temps mais reste le socle thérapeutique de certains déficits immunitaires sévères, de formes graves d'hémoglobinopathies ou de maladies congénitales sévères.

La greffe de CSH (GCSH) aussi bien autologue qu'allogénique permet de guérir un nombre considérable de maladies hématologiques, génétiques et immunologiques. Cette thérapeutique est assez courante dans le monde et le nombre de centre de greffe est en nette augmentation dans les pays développés.

En revanche dans les pays en voie de développement, et en raison du manque de moyens matériels, humains et financiers, cette modalité thérapeutique demeure l'apanage de quelques structures hospitalières et le nombre de greffe réalisé reste limité en dépit de la motivation des équipes soignantes.

Ce qui limite l'indication et rend le pronostic fâcheux pour ceux qui ne dispose pas de donneur géno-identique en l'absence de fichier de donneurs ou de banque de sang de cordon placentaire.

La GCSH est associée à une allo réactivité bidirectionnelle majeure, conduisant à des résultats initiaux décevants en raison d'une toxicité importante et d'une mortalité liée à la procédure représentée surtout par la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) [2].

Depuis le développement de la greffe haploidentique, avec une prévention de la GVHD par l'administration intraveineuse de cyclophosphamide en post-greffe, il y a actuellement un greffon pour toutes les indications de la greffe.

Le cyclophosphamide en post-greffe (PT-Cy) a considérablement amélioré les taux de GVHD, la mortalité non liée à la rechute et la prise de greffe dans ce contexte [3].

Ainsi, des études rétrospectives ont récemment rapporté des taux de survie globale et sans rechute après une greffe haplo-identique comparables à ceux observés après une GCSH à partir d'un donneur HLA-identique (apparenté ou non apparenté) [3].

Dans le contexte Marocain, seules les GCSH géno-identiques sont faisables, il n'y a pas d'accès au réseau international des registres de donneurs, ni aux unités de sang du cordon.

De plus, la déplétion des lymphocytes T ex vivo n'est pas disponible en raison du coût élevé et de la nécessité d'une infrastructure lourde pour la manipulation du greffon.

Pour toutes ces raisons, le pronostic des déficits immunitaires combinés sévères (SCID) reste péjoratif au Maroc avec une mortalité rapportée à 84% par défaut à l'accès à la GCSH [4].

Ainsi, dans le cadre de l'urgence de greffer un nourrisson suivi pour SCID nous avons adopté le protocole de GCSH haplo-identique avec PT-Cy.

MATERIELS ET METHODES

1. Matériel :

Notre matériel d'étude est basé sur un cas de SCID pris en charge au sein de l'unité de greffe de CSH au service d'hématologie et oncologie pédiatrique (SHOP) de l'hôpital d'enfants de Rabat (HER).

Il s'agit d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques haplo-identique pour déficit immunitaire congénital type déficit immunitaire combiné sévère (SCID) T-B+NK- qui a eu lieu le 08/03/2022.

Le matériel et données De l'étude ont été collectés à partir du :

- Dossier médical de la patiente.
- Fiches thérapeutiques.
- registre médical et compte rendu des infirmiers.

2. Méthode d'étude :

2.1. Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive d'un cas d'allogreffe haplo-identique de moelle osseuse chez une patiente âgée de 18 mois présentant un déficit immunitaire congénital type déficit immunitaire combiné sévère (SCID) T-B+NK- .

Pour cela, les informations ont été étudiés dans la période allant de l'indication de la greffe de CSH, y compris le séjour hospitalier pour l'allogreffe à un an post greffe, donc une période d'étude d'un an et trois mois s'étalant de juin 2021 au septembre 2022.

2.2. But de l'étude :

L'objectif de notre travail est de rapporter la première expérience nationale de greffe haplo-identique de moelle osseuse avec cyclophosphamide en post greffe, à propos d'un seul cas.

OBSERVATION CLINIQUE

1. Cas clinique :

Il s'agit du nourrisson Houda, âgée de 10 mois à l'admission au SHOP, née le 24 Septembre 2020 suivie pour un déficit immunitaire congénital type déficit immunitaire combiné sévère (SCID) T-B+NK-. Le nourrisson est issu de parents consanguins de 1^{er} degré et avait dans les antécédents un frère suivi pour la même maladie diagnostiquée à l'âge de 8 mois devant des infections respiratoires à répétition, une diarrhée chronique, muguet buccal à répétition avec une BCGite généralisée. Le frère est décédé au cours de la préparation de greffe de moelle osseuse.

Houda présentait depuis l'âge de 4 mois des infections respiratoires à répétition avec un fond d'encombrement et une toux grasse persistante pendant 3 mois associée à une diarrhée chronique, un retard staturo-pondéral à -3DS sans muguet buccal, érythème fessier ou signes de BCGite. Une TDM thoracique réalisée a noté l'absence du thymus avec une bronchopneumopathie bilatérale et diffuse. Son bilan biologique était comme suit :

- Hémogramme : Hb: 11,1 g/dl, VGM: 67fl, TCMH: 20,4 pg, CCMH: 30,2g/100ml, GB:5260/mm³ PNN: 3270/mm³ LYMP: 1250/mm³ (bas), PQ : 552.000/mm³
- Sérologie VIH: négative.
- Dosage des immunoglobulines: IgA: 0,04 g/l, IgM:0,34g/l, IgG: 0,69g/l
- Numération des sous populations lymphocytaires (SPL): voir tableau 1

Tableau 1 : résultats des sous populations lymphocytaires

Date	Valeur absolue en e/ μ l	Valeur absolue en e/ μ l
Taux de lymphocytes total	1380	1000
CD3+	40	0.0
CD4+	04	0.0
CD8+	07	0.0
CD19+	1115	960
CD 16+,56+	11	40
HLA DR	100%	100%

A la lumière de ces résultats et vu l'absence de lymphocytes T et NK avec l'hypogammaglobulinémie ainsi que les antécédents familiaux le diagnostic retenu est un déficit immunitaire combiné sévère de phénotype T-B+NK-. Une étude génétique était réalisée objectivant une mutation à l'état homozygote au niveau du gène Jak3 confirmant le diagnostic de SCID selon les critères de l'ESID (European society for primary immunodeficiency). L'évolution à court terme de la patiente était bonne après traitement de l'épisode infectieux. Un bilan infectieux à distance n'a pas objectivé d'autres foyers infectieux ni signe de BCGite et la PCR CMV était négative.

La prise en charge a consisté en :

- l'isolement strict du nourrisson,
- une antibioprophylaxie à base de Triméthoprime-sulfaméthoxazole à 25mg/kg/j per os,
- une supplémentation en immunoglobulines polyvalentes à la dose de 0.5 g/kg/15 jours,
- une prophylaxie de BCGite (vu que le nourrisson a reçu le BCG au premier mois de vie) à base de rifampicine à 20 mg/kg/j et l'isoniazide à 15 mg/kg/j,

- une réhabilitation alimentaire
- une surveillance étroite de son poids et de son état infectieux.

Depuis le nourrisson est à domicile en assez bon état général, prise de poids avec un poids de 7 kg, une poussée dentaire (deux incisives supérieurs et inférieurs), une acquisition de la position assise et de la position debout avec appui et ne présentant aucune infection intercurrente ni signes de BCGite.

Ainsi, Houda était prévue pour greffe de moelle osseuse (GMO) dans le Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (SHOP) à l'hôpital d'Enfants de Rabat. Un typage

HLA a été réalisé en vue d'une GMO et a révélé une compatibilité 7/10 avec la maman.

Houda était hospitalisée à plusieurs reprises en attente de la greffe de moelle osseuse :

- A l'âge de 8 mois: Houda était admise pour une détresse respiratoire sévère causée par une broncho-pneumopathie bilatérale.
- A l'âge de 10 mois, elle était admise pour une pyélonéphrite à germe non identifié avec bonne évolution sous ceftriaxone à 50 mg/kg/j pendant 10 jours associé à un muguet buccal traité par fluconazole avec bonne évolution.
- A l'âge d'un an : Déshydratation tableau « B » sur diarrhée et vomissements dans un contexte d'apyrexie et AEG (asthénie, anorexie et amaigrissement chiffré à 2 kg) et signes de dénutrition. Aucun germe n'était isolé. Le traitement était à base de ceftriaxon à 50 mg/kg/j pendant 14 jours et flagyl 30 mg /kg/j pendant 21 jours avec une bonne évolution. Une réhabilitation alimentaire était démarrée.
- Trois semaines après, le nourrisson présente des vomissements incoercibles, muguet Buccal avec reprise de la diarrhée et une perte pondérale chiffrée à 250g. Une oesophagite mycotique était suspectée; la FOGD réalisée a objectivé une oesophagite congestive.
- La patiente était mise sous fluconazole 6mg/kg/j par voie veineuse associé à la dompéridone per os et à l'inhibiteur de pompe à protons à 2mg/kg/j avec fractionnement des repas. Une TDM cérébrale avec injection de produit de contraste était réalisée par crainte d'une origine centrale ne révélant pas d'anomalie en dehors d'une discrète

atrophie cortico-sous corticale sus et sous tensorielle. En plus une étude du liquide céphalo-rachidien était réalisée et n'a pas objectivé d'anomalie. Un transit oesogastro-duodéal (TOGD) était réalisé montrant un œsophage de diamètre normal sans sténose décelable avec absence de signes d'une hernie hiatale.

- Un mois après le nourrisson a présenté une aggravation des vomissements avec refus de téter et mauvais état général. Le bilan infectieux était négatif et par crainte d'une infection nosocomiale un traitement à base d'imipénème à 20 mg/kg/j pendant 10 jours et amikacine à 15 mg/kg/j pendant 5 jours était conduit. L'évolution était marquée par un arrêt des vomissements et reprise de l'alimentation avec un transit normal.
- A l'âge d'un an et deux mois, Houda a présenté une pyélonéphrite à E. Coli traitée par 10 jours de ceftriaxone à 50 mg/kg/j par voie veineuse.
- Ensuite, la patiente était admise en unité d'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques au SHOP de Rabat.
- A l'âge d'un an 3 mois, le nourrisson a présenté une diarrhée liquidienne avec perte pondérale d'1 kg. La coproculture et l'étude parasitologique des selles étaient négatives, la PCR multiplex des selles a permis la détection du norovirus et de l'E. Coli entéro-pathogène. La patiente était mise sous réhydratation, ceftriaxone à 50mg/kg/j et enrichissement des apports nutritionnels.
- A l'âge d'un an 4 mois, Houda a présenté une toux en rapport avec une pneumonie du lobe supérieur gauche et du fowler droit. La PCR multiplex sur prélèvement nasopharyngé et sur le LBA a isolé un rhinovirus. Un traitement symptomatique était instauré et un rapprochement des perfusions des immunoglobulines à 5 g/semaine a été préconisé.
- A l'âge d'un an et demi, elle a présenté une septicémie à Klebsiella Oxytoca le 19/02/2022 de sensibilité intermédiaire à l'imipénème, résistant au ceftazidime et sensible à la colimycine et amikacine : traitée par imipeneme-colimycine et amikacine pendant 10 jours avec ablation de la chambre implantable.

Préparation à la greffe :

1. Recherche de donneur compatible intrafamilial par typage HLA:

Tableau 2 : résultats du typage HLA

Nom/locus	HLA I						HLA II			
	A		B		C		DRB1		DQB1	
Houda (patiente)	31	68	35	50	06	04	07	13	02	06
Firdaous (sœur)	02	30	42	–	17	17	03	07	02	02
Meriem (Mère)	30	68	35	42			07	13	02	06
Abdellatif (père)	02	31	42	50			03	07	02	02
La 2ème détermination										
	HLA I						HLA II			
	A		B		C		DR B1		DQB1	
Houda (Patiente)	31	68	35	50	06	04	07	13	02	06
Meriem (Donneur)	30	68	35	42	17	04	07	13	02	06
papa	31	02	42	50	17	06	07	03	02	02

Le choix du donneur a porté sur la maman car la patiente ne dispose pas de donneur géno-identique car la sœur présente des haplotypes différents selon les résultats du typage HLA.

Puisque la greffe de moelle osseuse est le seul traitement curatif et qui est indiqué en urgence, le seul choix reste une greffe de moelle osseuse haplo-identique. La maman présentait des haplotypes mismatches 3/10 dans le sens GvH et 2/10 dans le sens rejet même groupe alors que le père présentait plus d'haplotypes en mismatches : 6/10 sens GvH et 5/10 dans le sens rejet. Le groupage sanguin du donneur était identique à celui du receveur B+ mais le statut CMV du donneur était positif. Le tableau 3 illustre le résultat du bilan pré-greffe (receveur).

Tableau 3 : bilan pré-greffe du receveur

date	bilan	résultats
14/06/2021	NFS	HB : 10.5 – Hte : 33.6 – TCMH : 21.3 – CCMH : 31.3 – GB : 2890 PNN : 1220– lymphocytes : 1130 Monocytes : 490 – PNE : 00 PNB : 00 - PQ : 491000
	BHE	Na+ : 136 – K+ : 5 – CL- : 106 Ca+ : 100 –gly : 0,84 – urée : 0,14 – créat : 3,8 – acide urique : 49 - phosphore : 100 ASAT : 60 – ALAT : 83 – PAL : 249 – GGT : 8 – ferritinémie : 27 – BT : 1.7 – BC : < 1 – BL : <0.7 – CRP : 6 – PT : 64 – LDH : 348
	VS	14 mm
	Frottis sanguin	Pnn : 16% - lymph : 80% - monocytes : 4% Hypochromie, anispoikilocytose, hématies en cibles
	Écouvillonnage nasal	rhinovirus
	Écouvillonnage rectal	Absence de germe
	Écouvillonnage buccale	Candida famata
	PCR CMV	négative
	PCR EBV	négative
	Antigénémie aspergillaire	négative
15/06/2021	ECBU	Aspect trouble, leucocytes : 200.000 – Culture : stérile
	coproculture	Selles pâteuses – absence de salmonelle et de shigelle
15/06/2021	FSH - LH	FSH : 3,47mUI/ml LH : 0.05 MUI /ml
	Hormones thyroïdiennes	TSH : 3,55 Mui/L - T 3 libre : 4,2 T4 libre : 1 ng/L

	Électrophorèse des protéines sériques	PT :79 – albu : 58,4 – alpha 1 : 4,4 – alpha 2 : 11.2 – Beta 1 : 6,8 Beta 2 : 3,7 – gamma : 15.5 Aspect de restriction d'hétérogénéité de la zone gamma ; à surveiller
	Groupage + phénotypage	B rhésus + Phenotype : C+c+D+E-e+K-
	Test de Coombs et RAI	Négatifs
	Radiographie du thorax	Syndrome interstitiel apical
	Échographie cardiaque transthoracique	Normale
	TDM thoraco-abdomino pelvienne	Normale

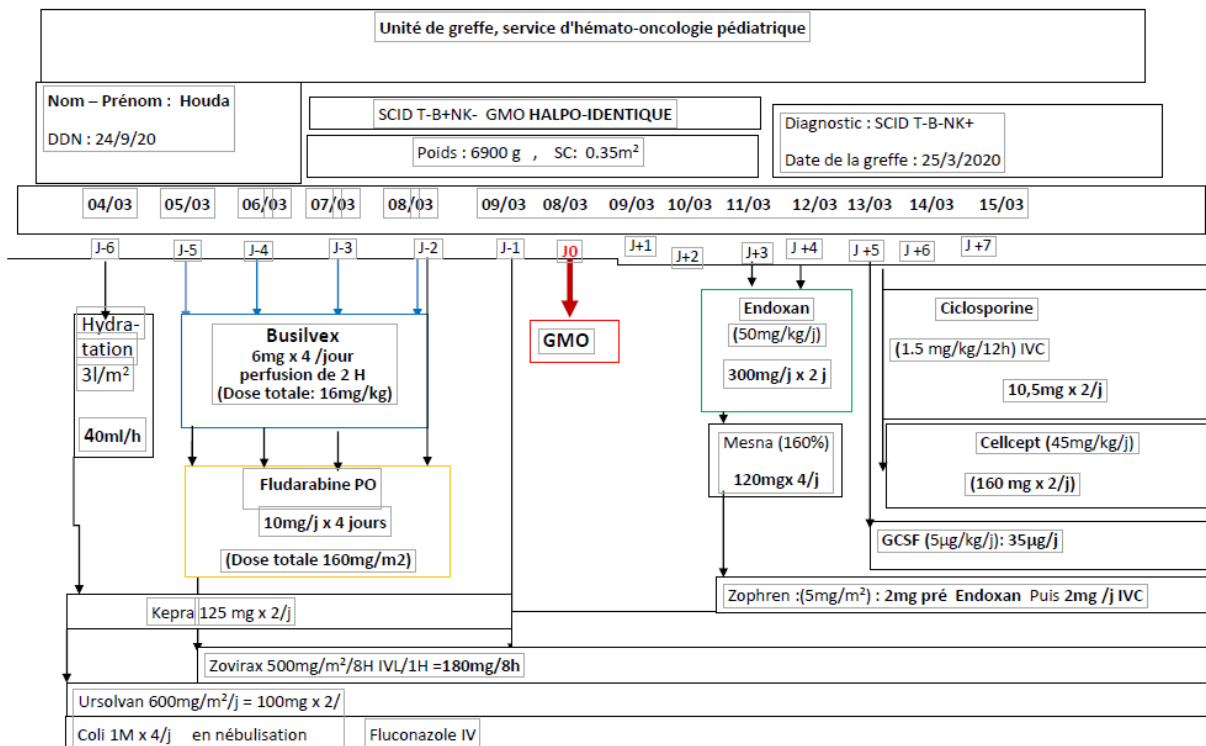
Tableau 4 : Le bilan pré-greffe du donneur (la mère) :

Date	Examen paraclinique	Résultats
03/06/2021	HEMOGRAMME	<p>Hématies : 4.68 10⁶/μL</p> <p>Hémoglobine : 14.5 g/dL</p> <p>Hématocrite : 40.0 %</p> <p>VGM : 85.5 fl</p> <p>IDR% : 12%</p> <p>TCMH : 31.0 pg</p> <p>CCMH : 36.3 g/dL</p> <p>Leucocytes : 4.51 10³/μL</p> <p>Neutrophiles : 51.5% (soit 2.32 10³/μL)</p> <p>Eosinophiles : 1.3% (soit 0.06 10³/μL)</p> <p>Basophiles : 0.4% (soit 0.02 10³/μL)</p> <p>Lymphocytes : 39.7 (soit 1.79 10³/μL)</p> <p>Monocytes : 7.10% (soit 0.32 10³/μL)</p> <p>IG% : 0%</p> <p>Erythroblastes% : 0.0/100 GB</p> <p>Plaquettes : 301 10³/μL</p> <p>VMP : 11 fl</p> <p>% des réticulocytes : 2.13 % (soit 0.0997 10⁶ /μL)</p>
	RAI Test de Coombs direct	Négative Négatif
	Groupage	B+ phénotype : C-c+D+E-e+K-
03/06/2021	HEMOSTASE	<p>Temps de Quick Patient : 11.0 sec</p> <p>Taux de Prothrombine : 105%</p> <p>TCA Temps Témoin : 28.0 sec</p> <p>TCA Temps patient : 27.2 sec</p>

		Fibrinogène : 2.78 g/L Conclusion : Bilan normal
03/06/2021	BIOCHIMIE SANGUINE	Na : 137 mEq/l, K+ : 4.6 mEq/l, Cl- : 106 mEq/l, Phosphatase alcaline(PAL) : 67 UI/L, ASAT : 32 UI/l, ALAT : 14 UI/l Gamma glutamyl-transferase : 10 UI/L Lactate déshydrogenase (LDH): 207 UI/L, albumine : 42 g/l Glycémie : 0.73 g/l, ferritinémie : 16 ng/ml, Urée : 0.22 g/l,créatinine : 7.5 mg/l,βHCG < 1 UI/l
	CRP VS	6.1 mg/L 11
03/06/2021	SEROLOGIE DE L'Herpes Virus	Ac. anti HSV I+II IgM : NEGATIF Ac. anti HSV I+II IgG : POSITIF Concentration : 55 RU/ml
03/06/2021	SEROLOGIE BACTERIENNE Syphilitique	TPHA : NEGATIVE V.D.R.L. : NEGATIVE
03/06/2021	SEROLOGIE D'EPSTEIN BARR VIRUS	Ac. anti EBV EBNA IgG : POSITIVE Indice : 19.72 Ac. anti EBV VCA IgM : NEGATIVE Indice : 0.12 Ac. anti EBV VCA IgG : POSITIVE Indice : 56.97
03/06/2021	SEROLOGIE du CytomégaloVirus	Ac. anti CMV IgM : NEGATIVE Indice : 0.07 Ac. anti CMV IgG : POSITIVE Unité : 232.20 AU/ml

03/06/2021	SEROLOGIE des Hépatites Virales	Ag HBs Qualitatif : NEGATIVE Indice : 0.23 Ac anti HBc total : NEGATIVE Indice : 0.06 Ac. anti Hbs : NEGATIVE Titre : 0.00 mUI/ml Ac. anti HVC : NEGATIVE Indice : 0.08
01/06/2021	SEROLOGIE RETROVIRALE	Ac. anti HIV 1+2 Combiné : NEGATIVE Indice : 0.13 Ac. anti HTLV 1+2 : NEGATIVE Indice : 0.10
	Sérologie de la toxoplasmose	Ig M négative 0.1 UI/ml Ig G positive 48.0 UI/ml
02/06/2021	IMMUNOSEROLOGIE PARASITAIRE ET FONGIQUE	SERODIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE Nature du prélèvement : Sérum ELISA IgG : POSITIVE Titre patient : 48.0 UI/ml ELISA IgM : NEGATIVE Index patient : 0.1
	Radiographie thoracique	normale
	Echocoeur	normale

Protocole de Conditionnement et prophylaxie GvH:



Prélèvement de moelle et richesse du greffon :

Le prélèvement de la moelle osseuse était effectué au bloc opératoire avec un but de 40 ml/kg de la patiente soit 300 ml au total. La richesse du greffon était de $2,7 \cdot 10^8$ cellules nucléés/kg.

La transfusion du greffon s'est déroulée le même jour via un cathéter veineux central triple lumière sans incidents avec administration du furosémide au milieu et à la fin.

L'évolution en post-greffe :

- J+1 : diarrhée fébrile avec un bilan microbiologique négative traitée par ceftazidime, métronidazole et amikacine.
- J+4 : mucite traitée par triflucan, morphine et vancomycine.
- J+8 : hypertension artérielle traitée par nicardipine.
- J+10 : aplasie médullaire ; hémogramme : Hb : 11.7 g/l, GB : 20/mm³, PNN : 0,

Plaquettes : 20.000/mm³, réapparition de la fièvre avec isolement staphylocoque coagulase négative. Une antibiothérapie était démarrée à base de l'imipénème et la colimycine par VV.

- J+12 : Houda est devenue apyrétique, hépatomégalie avec cytolyse hépatique, biturbine normale et GGT à 121, une toxicité médicamenteuse est très probable.
- J+ 15 : prise de greffon, hémogramme Hb : 8.4 g/dl, GB : 900/mm³, PNN : 640/mm³, lymphocytes : 90/mm³, Plaquettes: 10.000/mm³.
- J+20 : sortie d'aplasie ; hémogramme Hb : 11g/dl, GB : 11560/mm³, PNN : 7690/mm³, lymphocytes : 510/mm³, Plaquettes : 110.000/mm³

Arrêt de GCSF et arrêt de l'imipénème.

- J+26 : ablation du cathéter central et passage à la ciclosporine per os et l'aciclovir avec arrêt du fluconazole.
- J+30 : sortie de l'unité de greffe avec arrêt de la nicardipine.

La reconstitution immunitaire:

La numération des sous populations lymphocytaires était réalisée à J+30 et à J+60 avec un chimérisme à J30 fait mais non communiqué. Le tableau 5 récapitule le résultat des sous populations lymphocytaires faites en post greffe.

Tableau 5 : les résultats des numérations des sous populations lymphocytaires à J+30 et à J+60.

Date	J+30	J+60	6 mois post greffe
Taux de lymphocytes	1.4 10 ³ /μl	1.4 10 ³ /μl	
CD3+	1.11 10 ³ /μl	1.21 10 ³ /μl	
CD4+	0.30 10 ³ /μl	0.28 10 ³ /μl	
CD8+	0.73 10 ³ /μl	0.9 10 ³ /μl	
CD19+	0.01 10 ³ /μl	0.02 10 ³ /μl	
CD16+	0.28 10 ³ /μl	0.16 10 ³ /μl	
CD45RO+/CD4+	57.9%		
CD45RA+/CD4+	8.23%		

Le dosage des Ig à J+ 30 : Ig A : 0.55g/l, Ig G : 15.28 g/l, Ig M : 0.32g/l ; la dernière perfusion des Ig remonte à 15 jours avant.

Le dosage Ig G résiduel à j+60 : 11.2 g/l

Le dernier contrôle remonte au 24/01/2023 : Houda va très bien, asymptomatique réactive en bon état général sans signe d'infection ou de GvH, avec une prise pondérale à 11 kg800 et une poussée dentaire. Le monitoring des PCR CMV et EBV reste négatif.

Prévention de la GvH : MMF et ciclosporine A avec un taux de ciclosporinémie à 90.4ng/ml, la dose a été ajustée pour atteindre la fourchette prophylactique.

Plan de suivi :

- ✓ Les hémogrammes sont prévus pour surveiller le taux des lymphocytes à 3 mois, 6 mois, 12 mois et 18 mois après la greffe.
- ✓ La numération des sous populations lymphocytaires (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ et CD56+) est prévue à 3, 6, 12 et 18 mois après la greffe.
- ✓ Les perfusions des Immunoglobulines vont être maintenues à la dose de 5g/ 3 semaines avec des dosages du taux de l'Ig G résiduel jusqu'à reconstitution de la fonction des lymphocytes B.
- ✓ La prophylaxie de la GvH à base du mycophénolatemofétil été a maintenue jusqu'à J+90 post greffe puis arrêté et la ciclosporine jusqu'à J+180 post greffe puis arrêtée.
- ✓ La revaccination va être entreprise dès 6 mois post greffe pour les vaccins inactivés et sous-unitaires puis les vaccins vivants ne vont être entrepris qu'après 2 ans post greffe et avec un test de prolifération aux mitogènes normal.

DISCUSSION

1. Les SCID:

1.1. Définition et généralités

Les SCID (Severe Combined Immunodeficiency) sont un groupe de troubles héréditaires responsables de dysfonctionnements graves du système immunitaire qui conduisent à l'absence ou au dysfonctionnement des cellules T et des B dérivées du thymus et de la moelle osseuse, affectant ainsi l'immunité adaptative cellulaire et humorale. [5]

Plusieurs anomalies génétiques peuvent en être responsables.

Le 1er janvier 2008, le Wisconsin (États-Unis) est devenu le premier État au monde à dépister tous les nouveau-nés pour le SCID en utilisant une méthode basée sur la mesure du cercle d'excision des récepteurs des cellules T (TREC) par réaction en chaîne par polymérase (PCR), à l'aide d'ADN extrait provenant de nouveau-nés dans des gouttes de sang séché néonatal (carte de Guthrie); le TREC est un sous-produit de la maturation normale des lymphocytes T et est systématiquement absent ou présent chez les nouveau-nés atteints de DICS. Il existe de très faibles nombres .

Récemment, le dépistage néonatal au Massachusetts a identifié un nourrisson atteint de SCID, et le département américain de la Santé et des Services sociaux a recommandé que le SCID soit ajouté au panel de dépistage uniforme pour tous les nouveau-nés.

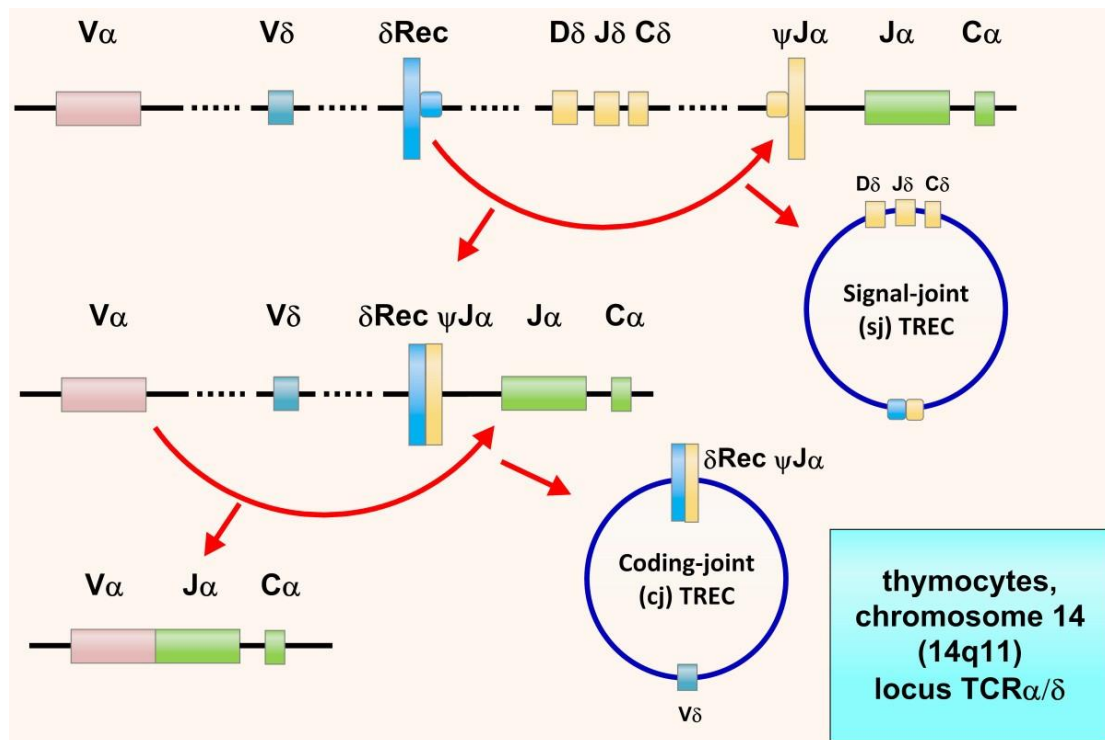


Figure 1 : Cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T (TREC)

1.2. Épidémiologie :

L'incidence annuelle globale est estimée à environ 1/50 000 naissances vivantes. L'incidence et la prévalence du SCID varient selon les régions du monde et serait plus élevées dans les pays à fort taux de consanguinité. En Arabie saoudite, l'incidence rapportée est de 1/2 906 naissances vivantes [6], ce qui est 20 fois plus élevé que l'incidence rapportée par les programmes américains de NBS avec une incidence de 1/58 000 naissances vivantes[7]. Selon le registre européen, les SCID représentent 3,06% [8].

Ce chiffre est très faible comparé à la série Marocaine avec 11% et aux données d'Arabie saoudite avec 33% rapportés. [9]

1.3. Critères de diagnostic et classification :

Le diagnostic de SCID peut être fait dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal ou basé sur les antécédents familiaux informatifs. Autrement, les patients atteints de SCID sont diagnostiqués devant un tableau riche en infections récurrentes et potentiellement mortelles au cours de la première année de vie. Les infections sont causées par un large éventail de virus, champignons, agents infectieux bactériens et opportunistes. Le diagnostic précoce constitue un facteur pronostique majeure ainsi le dépistage néonatal a été mis en œuvre dans plusieurs pays.

1.3.1. Critères de diagnostic de l'ESID:

- **Diagnostic Définitif:**

Nourrisson de sexe féminin ou masculine âgé < 2 ans avec:

- a) Présence de cellules T maternelles, ou
- b) Lymphocytes T CD3+ < 20%, taux de lymphocytes total < 3000/mm³
- c) Associé à au moins un des critères suivants :
 - 1) Mutation de la chaîne γ (γ c) commune des cytokines
 - 2) Mutation du JAK3
 - 3) Mutation du RAG1 ou RAG2
 - 4) Mutation du IL-7Ra
 - 5) activité de l'enzyme ADA < 2% par rapport au contrôle ou mutation au niveau des deux allèles du gène ADA

- **Diagnostic Probable:**

Nourrisson de sexe féminin ou masculine âgé < 2 ans avec Lymphocytes T CD3+ < 20%, taux

de lymphocytes total $<3000/\text{mm}^3$ associé à une réponse proliférative aux mitogènes $< 10\%$ par rapport au contrôle ; ou présence de cellules T maternelles dans la circulation.

1.3.2. La classification des SCID

Elle se base sur l'anomalie génétique sous-jacente (Figure 2).

En parallèle, la classification phénotypique se base sur le phénotype selon les résultats de la numération des sous-populations lymphocytaires (tableau 7).

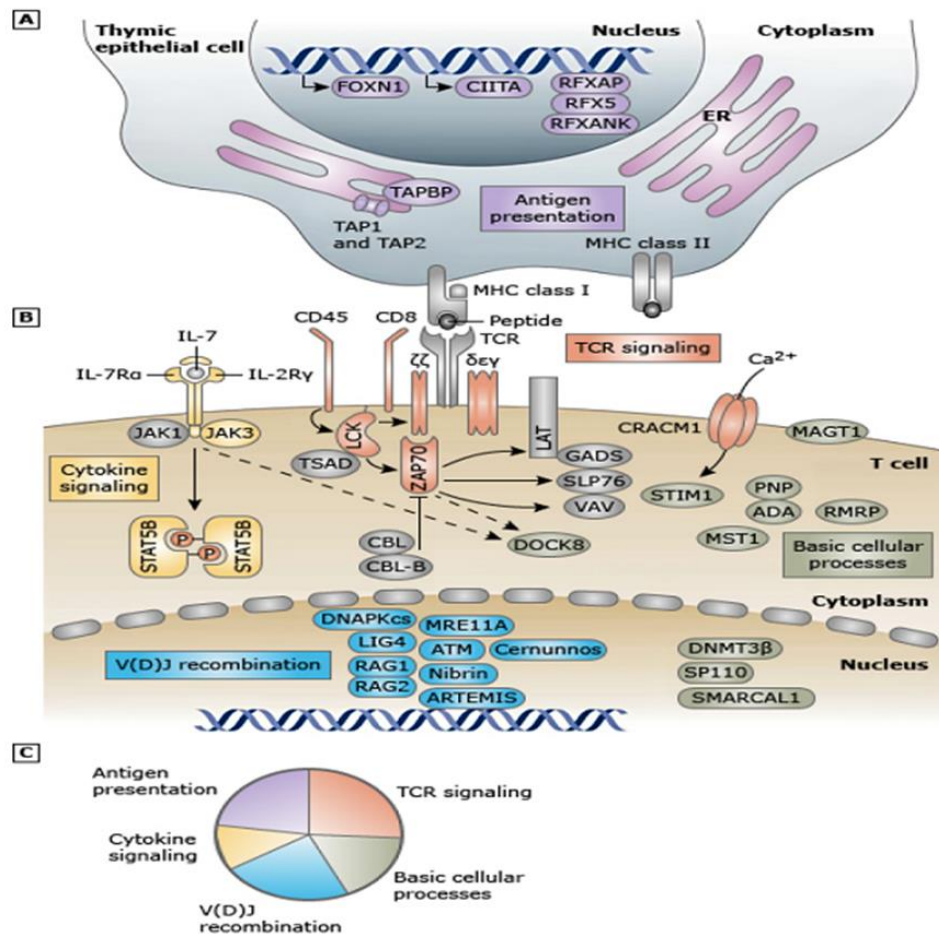


Figure 2 : Les gènes responsables des déficits combinés sévères

NK: natural killer; SCID: severe combined immunodeficiency; IL2RG: interleukin 2 receptor gamma; JAK3: Janus kinase 3; AR: autosomal recessive; IL2RA: interleukin 2 receptor alpha; IL-7R: interleukin 7 receptor; PTPRC: protein tyrosine phosphatase, receptor type C; CD3D: CD3d molecule; CD3E: CD3e molecule; CD247: CD247 molecule; CORO1A: coronin 1A; LAT: linker for activation of T cells; RAG1: recombination activating 1; RAG2:

recombination activating 2; DCLRE1C: DNA cross-link repair 1C; PKcs: protein kinase catalytic subunit; PRKDC: protein kinase, DNAactivated, catalytic subunit; XLF: XRCC4-like factor; NHEJ1: nonhomologous end-joining factor 1; LIG4: DNA ligase 4; AK2: adenylate kinase 2; ADA: adenosine désaminase.[10]

Cette classification était proposée par Bousfiha pour faciliter l'orientation des cliniciens et des biologistes vers les gènes mutés les plus probables selon le phénotype immunologique et quelques signes cliniques spécifiques.[11] (Annexe 1)

Tableau 6 : Classification phénotypique des SCID

I. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity. (a) Severe combined immunodeficiencies SCID, defined by CD3 T cell lymphopenia*.											
CD19 NL : SCID T- B+			CD19 ↓ : SCID T- B-								
SCID T-B+NK-	SCID T-B+NK+		SCID T-B-NK-	SCID T-B-NK+							
	IL7Rα . IL7R No γ/δ T cells: CD3δ* . CD3D CD3ε* . CD3E CD3ζ** . CD3Z	Coronin-1A def* . CORO1A Detectable Winged helix def* . FOXN1.	ADA def . ADA Chondrosternal dysplasia, deafness, may have pulmonary alveolar proteinosis, cognitive defects Reticular dysgenesis. AK2 Neutropenia, deafness. Some have anemia and thrombocytopenia.	Microcephaly ? <table border="1"> <tr> <th>Yes</th> <th>No</th> </tr> <tr> <td> Radiation sensitivity - <i>With facial dysmorphism:</i> DNA ligase IV def . LIG4 CERNUNNOS /XLF def* . NHEJ1. </td> <td> Increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells RAG 1/2 def (RAG1/ RAG2) DCLRE1C def (ARTEMIS). + Radiation sensitivity </td> </tr> <tr> <td> - <i>Without facial dysmorphism:</i> DNA PKcs def* PRKDC Variable Ig levels </td> <td></td> </tr> </table>		Yes	No	Radiation sensitivity - <i>With facial dysmorphism:</i> DNA ligase IV def . LIG4 CERNUNNOS /XLF def* . NHEJ1.	Increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells RAG 1/2 def (RAG1/ RAG2) DCLRE1C def (ARTEMIS). + Radiation sensitivity	- <i>Without facial dysmorphism:</i> DNA PKcs def* PRKDC Variable Ig levels	
Yes	No										
Radiation sensitivity - <i>With facial dysmorphism:</i> DNA ligase IV def . LIG4 CERNUNNOS /XLF def* . NHEJ1.	Increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells RAG 1/2 def (RAG1/ RAG2) DCLRE1C def (ARTEMIS). + Radiation sensitivity										
- <i>Without facial dysmorphism:</i> DNA PKcs def* PRKDC Variable Ig levels											
XL, CD 132 def γc deficiency IL2RG	NI γ/δ T cells : CD45* PTPRC	Severe infections; abnormal thymic epithelium; congenital alopecia, nail dystrophy, neural tube defect. Ig: decreased .Tc: Very low.	Activated Rac2 defect* . RAC2, AD GOF Recurrent bacterial and viral infections, lymphoproliferation; neutropenia								
AR, CD 132+ JAK-3 def JAK3	LAT def* . LAT. Typical SCID or CID with adenopathy, splenomegaly, autoimmunity. High Ig.										

Fig. 1 Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity. **a** Severe combined immunodeficiencies defined by T cell lymphopenia. **b** Combined immunodeficiencies. * T cell lymphopenia in SCID is defined by CD3+ T cells < 300/μL. AD autosomal dominant transmission, ADA adenosine deaminase, Adp adenopathies, Ag antigen, AR autosomal recessive transmission, β2m bêta-2 microglobulin, Bc B cells, CBC complete blood count, CD cluster of differentiation, CVID common

variable immunodeficiency, def deficiency, EBV Epstein-Barr virus, Eo eosinophilia, GOF gain-of-function mutation, HHV8 human herpes virus 8, HIGM hyper IgM syndrome, HPV human papillomavirus, HSM hepatosplenomegaly, Ig immunoglobulins, MHC major histocompatibility complex, NI normal, NK natural killer, SCID severe combined immunodeficiency, Tc T cells, TCR T cell receptor, Treg regulatory T cells, XL X-linked transmission

1.4. Etiologies :

1.4.1. Déficit en chaîne gamma commune de 6 différents récepteurs de cytokine

La forme la plus courante de SCID, représentant près de 45 % de tous les cas, est due à des mutations du gène sur le chromosome X qui code pour un composant (ou une chaîne) du récepteur partagé par le récepteur T du facteur de croissance des lymphocytes et d'autres facteurs de croissance. appelées γ , ou chaînes gamma ordinaires. Les mutations de ce gène entraînent un très faible nombre de cellules T et de cellules NK, or un nombre plus élevé de cellules B (appelé phénotype T-, B+, NK-). Les cellules B, bien qu'abondantes, n'ont pas de fonction car les cellules T ne peuvent pas "aider" les cellules B à fonctionner correctement. La transmission est une transmission récessive liée à l'X. Seuls les sujets masculins ont ce type de SCID, mais les sujets féminins peuvent être porteurs du gène et avoir une chance sur deux (50%) de le transmettre à chaque fils.

1.4.2. Déficit en adénosine désaminase

Un autre type de SCID est causé par des mutations dans les gènes codant une enzyme appelée adénosine désaminase (ADA) . ADA est important pour les fonctions métaboliques de diverses cellules du corps, plus précisément les lymphocytes T. Une déficience de cette enzyme entraîne une stagnation des dérivés métaboliques toxiques dans les lymphocytes, conduisant à la mort cellulaire.

Le déficit dans l'ADA est la deuxième raison la plus courante des DICS, qui représentent 15% des cas. Les patients atteints de ce type de SCID avaient un nombre total de lymphocytes plus bas et toutes les numérations de cellules T, B et NK étaient très basses. La transmission est autosomique récessive. les garçons comme les filles sont joignables.

1.4.3. Déficit en chaîne alpha du récepteur IL-7

Une autre forme de DICS est due à des mutations dans un gène sur le chromosome 5 qui code pour une autre composante de récepteur de facteur de croissance, la chaîne alpha du récepteur IL-7 (IL-7R α).

Lorsque les numérations lymphocytaires T, B et NK sont calculées, on constate que les bébés atteints de ce type de SCID ont des lymphocytes B et NK avec absence de lymphocytes T.

Au moment même, les lymphocytes B restent infonctionnels à cause du manque de lymphocytes T.

Le déficit en IL-7R α est la 3^{ème} cause principale de DICS, avec 11% des cas.

Le mode de transmission est récessif autosomique. Les garçons tout comme les filles peuvent être atteints.

1.4.4. Déficit en Janus Kinase 3

Un type de DICS qui est causé par une mutation dans un gène sur le chromosome 19 codant pour une enzyme des lymphocytes ; Janus Kinase 3.

JAK3 est essentielle à la fonction de γ . Lorsque les numérations lymphocytaires T, B et NK sont calculées, on remarque que les bébés atteints de ce type de DICS affichent des résultats d'analyse plus proches de ceux atteints du DICS lié à l'X, c'est-à-dire qu'ils sont T-, B+, NK-.

Le mode de transmission de cette forme de DICS est celui récessif autosomique, les garçons tout comme les filles peuvent être touchés. Il représente moins de 10 % des DICS.

1.4.5. Déficiences en chaînes CD3

Les trois autres formes de SCID sont dues à des mutations génétiques codant pour trois chaînes protéiques qui constituent un autre composant complexe récepteur des lymphocytes T, CD3. Ces mutations génétiques Le SCID est causé par des défauts dans les chaînes delta, epsilon ou zêta du CD3.

Cette transmission est autosomique récessive.

1.4.6. Déficit en CD45

Un type de DICS est causé par des mutations dans le gène qui code pour le CD45 qui est une protéine qu'on trouve à la surface des globules blancs et aussi essentiel à la fonction des lymphocytes T.

Le mode de transmission est récessif autosomique.

1.5. Aspects cliniques

Le nombre élevé d'infections est le symptôme le plus courant des enfants avec SCID.

Ces infections ne sont généralement pas les mêmes par rapport aux enfants non affectés par le SCID, tels que les rhumes fréquents.

Les nourrissons atteints de SCID ont des taux d'infection beaucoup plus élevés et sévères à très sévères et peut inclure une pneumonie, méningite ou septicémie. Une utilisation généralisée des antibiotiques même pour une infection bénigne altère le schéma présentatif des DICS, les médecins doivent être très méfiants pour détecter la maladie.

Les organismes responsables aux infections chez les enfants non atteints par les SCID peuvent provoquer eux-mêmes des infections chez les bébés atteints des SCID . Les infections peuvent aussi être engendrées par des organismes ou des vaccins qui n'apportent aucun danger pour les enfants qui présentent une immunité normale .

Pneumocystis jiroveci est l'un des micro-organismes les plus dangereux. s'il n'est pas diagnostiqué ensuite traité en urgence il entraîne une pneumonie rapidement mortelle.

La varicelle est dangereuse et inconfortable. en principe. Le virus est éliminé des voies respiratoires, de la bouche et de la peau en quelques jours. un bébé avec SCID peut mourir parce qu'il ne guérira pas. Il peut infecter le foie, les poumons et le cerveau. Les infections virales, telles que le CMV, peuvent entraîner une pneumonie mortelle chez les bébés atteints de SCID. Les bébés avec SCID peuvent héberger des virus dangereux tels que le virus du bouton. En plus du rhume, certains virus provoquent de la fièvre, notamment le virus d'Epstein-Barr (EBV), l'herpès simplex et l'adénovirus. Les poliovirus et le para influenza 3 provoquent également de la fièvre. La rubéole et le rotavirus sont deux virus qui proviennent du virus de la rubéole.

Pneumocystis jiroveci est un microbe qui peut rapidement provoquer une pneumonie mortelle s'il n'est pas diagnostiqué.

Un diagnostic et un traitement rapides peuvent sauver la vie du patient.

La varicelle est dangereuse et désagréable pour les enfants en bonne santé.

Leurs voies respiratoires, leur bouche et leur peau endommagées par le virus se rétabliront dans quelques jours. Sans soins appropriés, un bébé atteint de SCID peut mourir.

En plus des poumons, du cerveau et du foie, les bébés SCID peuvent être infectés par le virus CMV qui peut entraîner une pneumonie potentiellement mortelle.

Les bébés patients SCID peuvent héberger des virus dangereux tels que le virus d'Epstein-Barr, l'herpès simplex ou l'adénovirus.

Ils peuvent également héberger des virus du rhume tels que le virus du bouton ou le rhume.

Deux virus de la rubéole donnent naissance au rotavirus et au poliovirus.

Les poliovirus et le para influenza 3 associent la fièvre à leur présence.

Une diarrhée régulièrement débilitante perturbant la croissance est observée chez les enfants diagnostiqués avec SCID. Cela leur fait perdre du poids et des graves conséquences tel que la malnutrition sévère.

La diarrhée peut être causée par des bactéries et des virus ou des parasites affectant ceux avec une immunité normale. Cependant, dans le cas d'immunosuppression extrême, il est difficile d'éliminer ces organismes une fois installés .

Chez les enfants atteints de SCID, la peau peut être infectée de manière chronique par le même champignon (Candida) ainsi que la bouche.

Ils peuvent également avoir une éruption cutanée diagnostiquée comme étant un eczéma alors qu'il s'agit d'une réaction des cellules T de la mère qui attaquent les tissus du bébé .

C'est ce qu'on appelle la maladie greffon contre l'hôte (GVH) . (Annexe 2) (Annexe 3)

2. Les bases générales de l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques des SCID :

2.1. Généralités :

Le SCID est une maladie létale avant les 2 premières années de vie et la guérison permanente nécessite la reconstitution immunitaire. Ainsi, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH) constitue le traitement de choix et le traitement effectif et curatif.

Une fois le diagnostic fait, les patients doivent être pris en charge par des professionnels expérimentés et dans des centres dédiés [12].

Les infections en cours doivent être agressivement traitées ; la substitution en immunoglobulines et la prophylaxie du pneumocystis jiroveci doivent être démarrés d'emblée, tandis que l'état nutritionnel nécessitera une attention particulière.

Les patients doivent être isolés lors de la préparation de la GCSH avec un dépistage infectieux régulier pour permettre un traitement rapide en cas d'infection.

Les vaccins vivants sont strictement interdits.

Si le patient a reçu le vaccin BCG avant le diagnostic, un traitement prophylactique de la BCGite à base de deux médicaments antimycobactériens est recommandé.

Par contre, en cas de BCGite le traitement est basé sur quatre médicaments antimycobactériens. [13]

Les produits sanguins doivent être irradiés avant la transfusion pour éviter la GVHD.

La GCSH en cas de SCID constitue une urgence, de la quelle découle un besoin urgent d'identifier un donneur compatible.

La greffe géno-identique constitue le gold standard, de même que la greffe à partir d'un donneurs compatible apparenté (MRD). [12]

En l'absence de donneur familial compatible, le choix dépendra de la disponibilité d'un donneur compatible (10/10) non apparenté.

Si le délai de recrutement des donneurs n'est pas compatible avec l'état clinique du patient ou en l'absence de donneurs, la GCSH à partir d'un donneur familial haplo-identique ou d'un donneur non apparenté incompatible, le sang du cordon sera le choix préféré.

Un diagnostic génétique rapide est fortement souhaité et peut être utile pour concevoir la meilleure approche en particulier dans les troubles radiosensibles.[14]

Bon nombre d'avancées récentes dans notre compréhension du diagnostic de SCID et des problèmes liés au traitement du SCID sont le résultat de groupes de travail collaboratifs coordonnés par le groupe de travail sur les erreurs innées (IEWP) de la Société européenne de greffe de moelle osseuse (EBMT), (IEWP/EBMT) et PIDTC . [15]

Par ailleurs, Il existe des considérations spécifiques de la GCSH pour les différents sous-types des SCID qui sont décrites dans le tableau ci dessous.

Tableau 7 : les considérations de la GCSH selon les sous types des SCID [16]:

<p>T-B+NK- SCID-XL (IL2Rγ) JAK3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Generally reconstitute T cell immunity from any type of donor without any conditioning required. • When using donors other than matched siblings, usually fail to regain B cell function, unless conditioning is provided. • Increased risk of late HPV infection, which is likely related to abnormal γc / JAK3-dependent signaling in keratinocytes.(41). • Gene therapy (GT) is being evaluated in SCID-XL patients.
<p>T-B-NK- ADA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • When a MSD is not available, enzyme replacement therapy (ERT) is a potential option and should be pursued over a mismatched unrelated HSCT.(26) • The underlying defect in purine metabolism may lead to increased susceptibility to certain chemotherapeutic agents, which may explain why survival is lower in those patients getting conditioning.(26) • Matched related or unrelated donors may not require a conditioning regimen (12). For mismatched related or unrelated donors, most centers have used a conditioning regimen, as rejection is seen more commonly without conditioning in these transplants compared to IL2RG-deficiency patients, despite absence of NK cells.(52) • B cell function is often recovered after matched sibling donor transplant, even without conditioning, but is more variable in unconditioned unrelated donors or mismatched related donors.(12) • 50% of patients will have cognitive abnormalities following either transplantation or ERT (46, 53). This has not been linked to either the use of conditioning or the degree of myeloid engraftment. • For patients without a MSD, GT has a lower risk of immediate complications, but it is not widely available
<p>T-B+NK+ IL7Rα CD45 CD3 subunits</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Conditioning is not required if a MSD donor is available. • Limited data exist on the role of conditioning for HLA-matched unrelated donors. • For haploidentical transplants, conditioning is not usually necessary, especially if using a maternal graft in the setting of transplacental maternal chimerism. • As there is no intrinsic B cell defect, B cell recovery in these patients is not dependent on conditioning and is expected in most cases providing T cell reconstitution is achieved.(14)
<p>T-B-NK+ RAG1/2 Artemis DNA ligase IV Cernunnos-XLF DNA-PKcs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RAG1/2 defects can present with a clinical spectrum dependent on the functionality of the mutations. Complete loss of function results in typical SCID, while hypomorphic mutations can produce a leaky SCID phenotype, with detectable non-maternal circulating T cells that, if autoreactive, result in Omenn Syndrome. • In patients with RAG1 or RAG2-SCID, there is no increased sensitivity to alkylating chemotherapy as seen in defects of DNA repair.(42) • For donors other than MSDs, there is an increased risk of rejection if no conditioning is used.(7, 13) • For donors other than MSD's, there is very poor B cell recovery if conditioning is not used. • Hypomorphic mutations typically require conditioning, regardless of donor type. <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • DNA repair defects are reviewed elsewhere.(27) • If maternal engraftment is present, a maternal donor is strongly preferred, since T-cell engraftment will generally occur without the need for alkylating chemotherapy. • High rate of regimen-related toxicity and late effects when DNA-damaging agents are used.(42, 54) • In order to avoid alkylating therapy, it is advisable to proceed with an unconditioned transplant, even with haploidentical or matched unrelated donors. If conditioning is used, attempts to minimize the number of alkylators and the dosing are recommended. • B cell recovery is rare if conditioning is not used. • Reduced intensity conditioning that includes fludarabine may be used if rejection occurs following unconditioned HSCT.(13) <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • The number of patients with other radiation sensitive defects is too small for survival analysis. • Use of MAC is a risk factor for inferior survival (A Gennery, personal communication). • For DNA Ligase IV and Cernunnos-XLF deficient patients, very low dose cyclophosphamide and fludarabine are recommended (http://esid.org/layout/set/print/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Resources/).

2.2. Facteurs pronostiques

2.2.1. L'âge et le statut infectieux :

En général, les patients SCID qui sont greffés plus tôt dans la vie ont des résultats supérieurs à ceux qui sont greffés plus tard[17]. Le PIDTC a récemment effectué une analyse rétrospective de la plus grande cohorte de patients SCID en Amérique du Nord publiée à ce jour[18]. Dans cette étude, la probabilité d'avoir une infection active au moment de la greffe était significativement plus élevée (52 %) pour les patients transplantés à > 3,5 mois, par rapport à ceux transplantés à <3,5 mois (22 %). Les nourrissons âgés avec une infection active avaient une survie à 5 ans significativement ($p < 0,001$) inférieure (50 %) par rapport aux jeunes nourrissons avec/sans infection (94 %), aux nourrissons âgés sans infection (90 %) ou aux nourrissons dont l'infection est guérie au moment de la GCSH(82 %).

2.2.2. Le conditionnement:

L'utilisation du conditionnement reste controversée. Il est clairement associé à une survie plus faible chez les patients infectés au moment de la GCSH [18], et la sécurité chez les patients non infectés n'est pas entièrement établie. Par contre, L'avantage de l'utilisation du conditionnement, en particulier chez les patients non infectés, est la possibilité accrue d'obtenir un chimérisme myéloïde du donneur (62 % contre 20 %, $p = 0,007$) et de pouvoir arrêter la substitution chez les patients survivant au-delà de 2 ans après la GCSH (O.R. de 8,9 ; 84 % contre 41 %, $p < 0,001$) (18).

Dans l'ensemble, les taux les plus élevés de fonctionnement des lymphocytes B ont été systématiquement observés dans les études utilisant le conditionnement myéloablatif (MAC)[19] .

Bien qu'il ne soit pas absolument nécessaire à la reconstitution des lymphocytes T, le chimérisme myéloïde est également connu pour prédire fortement la récupération de la fonction thymique, mesurée à la fois par les TREC et les lymphocytes T circulants CD45RA+, qui reflètent la thymopoïèse et la diversité des récepteurs des lymphocytes T (TCR)[20].

2.2.2.1 Le donneur :

Le donneur géno-identique est le donneur de choix pour tous les types de SCID.

Dans l'analyse PIDTC de 2014, pour les patients recevant une greffe géno-identique, la survie à 5 ans dépassait de loin celle de tout autre type de donneur atteignant 97 %[18].

Par ailleurs, les taux de survie sont généralement inférieurs avec les donneurs non apparentés par rapport aux géno-identiques.

Cela est probablement dû à un retard dans la procédure de GCSH (d'environ 1 à 3 mois) et à la reconstitution immunitaire ultérieure, à une incidence accrue de GVHD et peut-être à une utilisation accrue du conditionnement basé sur la chimiothérapie[21].

La comparaison des résultats de la GCSH à partir d'un donneur non apparenté et la GCSH haplo-identique, le statut infectieux au moment de la greffe est un déterminant important de la survie[21].

Chez les nourrissons de tout âge sans infection active, la survie globale pour la GCSH non apparentée est équivalente à celle de la GCSH haplo-identique sans conditionnement (respectivement 93 % contre 91 %)[18].

Cependant, en cas d'une infection active au moment de la greffe, la survie globale pour une GCSH non apparentée est inférieure par rapport à une GCSH haplo-identique sans conditionnement (53 % versus 65 %, $p = 0,006$).

Dans des situations pareilles, ou lorsque la probabilité de trouver un donneur non apparenté compatible est très faible (origine ethnique rare, etc.), les donneurs haplo-identiques sans conditionnement doivent être considérés comme un traitement initial.

3. Modalités de la GCSH selon les recommandations de l'ESID/EBMT guidelines de 2017 :

Severe Combined Immunodeficiency (SCID)

(arising from all molecular defects but for the purposes of conditioning regimens defined immunologically by profound T cell lymphopaenia OR by oligoclonal non-functional T cells as in Omenn's syndrome)

I.Genotypically identical donor (and phenotypically identical donor esp in SCID-X1/ADA SCID)

- conditioning: no
- T-cell depletion: no
- GvHD prophylaxis: no

(*applies also for ADA-, Omenn S. and other "leaky" SCID, SCID with maternal GvHD)

NB consider conditioning in

- a) Omenn's syndrome with autoreactive T cells
- b) SCID with maternal GvHD
- c) In those with failure of primary engraftment

Consider 2nd transplant if there is failure of T cell recovery 1yr after initial transplant

II.matched unrelated donor (MUD) OR phenotypically identical family donor (BM or PBSCs):

- Protocol A, B or D
- PBSCs are preferred stem cell source for matched (10/10) MUD and MFD with protocol D
- Serotherapy
- Use CyA (+ MMF if using PBSCs as stem source due to increased T cell dose)

III.UCB

- Protocol A, B or D
 - Serotherapy
 - Consider omitting serotherapy if well matched (6/6 or 5/6) donor and/or concern of viral infection
- CyA (+ MMF or steroids if increased concern of GvHD or if omitting serotherapy)

IV.HLA- nonidentical (haplo) family donor

- Protocol A
- Use T depleted graft (CD34 + selection)
- CyA or none

(in case of primary GvHD from maternal-fetal transfusion or Omenn Syndrome, therapy / prophylaxis of GvHD is usually needed and should be continued for 3 months)

Alternative protocol for SCID with haplo donor (esp T-B+ SCID)

(These transplants are most successful in T-B+ SCID and show the best results in patients under 3mths of age. In these transplants B cell engraftment is only seen in ~30% of cases and long term Ig replacement may be necessary)

- Conditioning: no
- T-cell depletion: yes (CD34+ selection)
- **GVHD prophylaxis: no (unless CD3+ cell dose >5 x 10⁴/kg)**

Myeloablative Conditioning

PROTOCOL	CHEMOTHERAPY	SERTHERAPY	GVHD PROPHYLAXIS
A	Busulfan (iv) (wt or AUC dosing) ¹ Fludarabine 160 mg/m ²	[†] Campath 1H (TD 0.6-1mg/kg) OR ^{††} ATG (TD 10mg/kg)	CyA or CyA + MMF or MTX (as 2 nd agent)

- ¹AUC dosing for iv Bu = 90+/- 5 mg^h/L. (see appendix for specific protocols for different donor sources and dosing)
- [†]Campath 1H – Alemtuzumab
- ^{††}ATG – Genzyme rabbit ATG
- Busulfan/Cyclophosphamide conditioning is no longer recommended by the IEWP because of the increased risk of VOD

Protocol A is aimed at PID (inc HLH) patients with standard risk and where a greater degree of myeloablation is required to promote increased donor engraftment than protocol B (for haplo-identical T cell depleted grafts Thiotepa needs to be added in NON-SCID patients to achieve engraftment)

Reduced Intensity Conditioning

PROTOCOL	CHEMOTHERAPY	SERTHERAPY	GVHD PROPHYLAXIS
B	Busulfan (iv) (AUC dosing) ² Fludarabine 180 mg/m ²	[†] Campath 1H (TD 0.6-1mg/kg) OR ^{††} ATG (TD 7.5-10mg/kg)	CyA or CyA + MMF or MTX (as 2 nd agent)
C	Fludarabine 150 mg/m ² Melphalan 140 mg/m ²	Campath 1H (TD 0.6-1mg/kg)	CyA or CyA/MMF
D	Treosulphan 42 g/m ² Fludarabine 150 mg/m ²	None or Campath 1H(0.6-1mg/kg)	CyA or CyA/MMF

- ²AUC dosing for iv Bu = 60+/- 5 mg^h/L. (see appendix for specific protocols for different donor sources and dosing)
- Avoid Melphalan 140mg/m² < 1 year of age unless HLH
- Treosulphan 36g/m² < 1 year of age (see appendix for specific protocols)
- If using ATG with protocols C or D – be aware of increased incidence of EBV-PTLD
- For these protocols if using matched UD or MFD – PBSCs are stem cell source of choice
- If using BM consider decrease in Campath 1H dose to 0.6mg/kg esp if condition requires full donor chimaerism as in WAS or MHC class II deficiency

4. Allogreffe haplo-identique :

4.1. Principe :

Les donneurs HLA haplo identiques ne partagent qu'un seul des deux haplotypes HLA par héritage pour les receveurs, l'haplotype HLA est défini comme l'alliage d'une copie de gènes portés par le chromosome 6.

Par conséquent, les greffons haplo identiques intéressent les donneurs apparentés partiellement compatibles et offre l'alternative d'inclure les parents, l'enfants et environ la moitié des frères et sœurs comme donneurs potentiels.

4.2. Historique :

Historiquement, la sélection de cellules CD34+ était la méthode la plus utilisée et était associée à un risque plus faible de GVHD mais aussi à un retard de la reconstitution immunitaire et ralentit le contrôle des infections virales, ce qui pose un problème dans le cadre d'un PID[22].

La non prise du greffon était également un risque accru avec cette procédure[23].

Plus récemment, des déplétions sélectives ont été développées comme la déplétion CD3/CD19 et la déplétion TCR $\alpha\beta$ /CD19[24].

Par contre, l'incidence de la GVHD rapportée dans la littérature varie de 15 % à 47,8 % [25][26].

La déplétion des lymphocytes T naïfs CD45RA pour prévenir GVHD aiguë et pour la conservation des lymphocytes T mémoire avec leur puissantes propriétés anti-infectieuses a également été développée [25][26].

Cette dernière méthode n'élimine pas les cellules T $\gamma\delta$ et les natural killers (NK) du greffon et a été utilisée dans le traitement des pathologies malignes et non malignes, en particulier chez les patients pédiatriques[26][27].

Le pourcentage de prise de greffon reste bon, tant que le conditionnement myéloablatif (MAC) est administré.

4.3. Nouvelles approches :

Au cours de la dernière décennie, la stratégie de la GCSH haplo-identique sans manipulation avec utilisation de la cyclophosphamide en post greffe (PT-CY) comme prophylaxie de la GVHD a été mise au point par le groupe Johns Hopkins et elle est de plus en plus utilisée pour traiter des patients adultes atteints de cancers [28].

Le cyclophosphamide est sélectivement toxique aux lymphocytes en prolifération.

Les mécanismes d'action du PT-Cy commencent à être bien élucidés.

L'administration du PT-Cy induit une altération fonctionnelle des lymphocytes T allo réactifs, sans effets toxiques sur les cellules souches hématopoïétiques [29].

De plus, les lymphocytes T régulateurs du greffon peuvent résister à la cytotoxicité du PT-Cy et contribuer à la prévention de la GvHD[28].

En effet, après stimulation allogénique, les lymphocytes T régulateurs du donneur expriment un taux important d'aldéhyde déshydrogénase, enzyme responsable de la détoxification du cyclophosphamide *in vivo*, permettant à ceux-ci de résister à la cytotoxicité du PT-Cy.

Cependant, les données sur le PT-Cy chez les enfants atteints de PID sont rares, avec seulement quelques rapports de cas publiés[30][31][25].

Dans les pathologies non malignes, cette approche était utilisée principalement chez les patients atteints de drépanocytose, thalassémie et anémie aplasique sévère [32].

Le risque de rechute rapporté avec une telle procédure dans les pathologies malignes ne concerne pas les immunodéficiences primaires [33].

Récemment, une série de PID comportant 34 de cas de SCID ayant reçu une greffe haploidentique avec PT-Cy était rapportée[34]. La survie globale à 2 ans était estimée à 64 % pour les patients SCID (figure 2). La prise du greffon s'est produite dans 88% des cas avec un chimérisme donneur complet obtenu dans 19 cas sur 29 patients SCID pour lesquels le chimérisme était disponible.

Par ailleurs, à j+100, l'incidence cumulée de la GVHD aigue grade II-IV était de 33 % (IC à

95 %, 24 % à 46 %) et celle de la GVHD de grade III-IV était 14 % (IC à 95 %, 8 % à 24 %) pour tous les patients.

Pour le groupe SCID, l'incidence cumulée de GVHD aiguë de grade II-IV était de 29 % (IC à 95 %, 17 % à 50 %).

Par contre l'incidence cumulée de GVHD chronique était de 6% (95% IC, 2% à 24%) concernant le même groupe.

La réactivation du CMV a été observée chez 39 % (IC à 95 %, 26 % à 60 %) des patients du groupe SCID et 33 % (IC à 95 %, 21 % à 50 %) de ceux du groupe non-SCID. L'immunoreconstitution avec la cinétique des lymphocytes totaux, des cellules CD3+ et des cellules CD4+ sont illustrés à la figure 2.

La majorité des patients ont atteint 200/mL de CD4+ et 1000/mL de cellules CD3+ entre 3 et 6 mois.

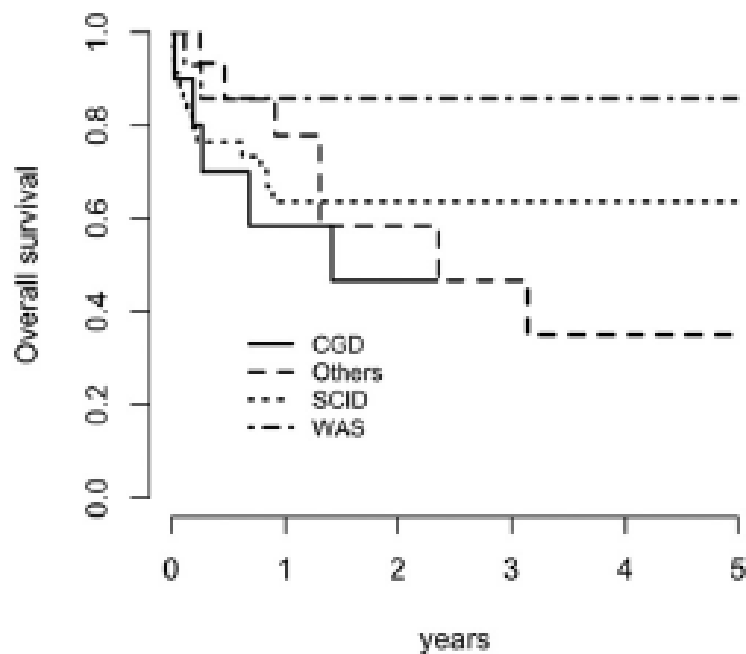


Figure 3 : Survie globale à 2 ans selon le diagnostic : SCID, WAS, CGD et autres PID. P = 0,06 [36]

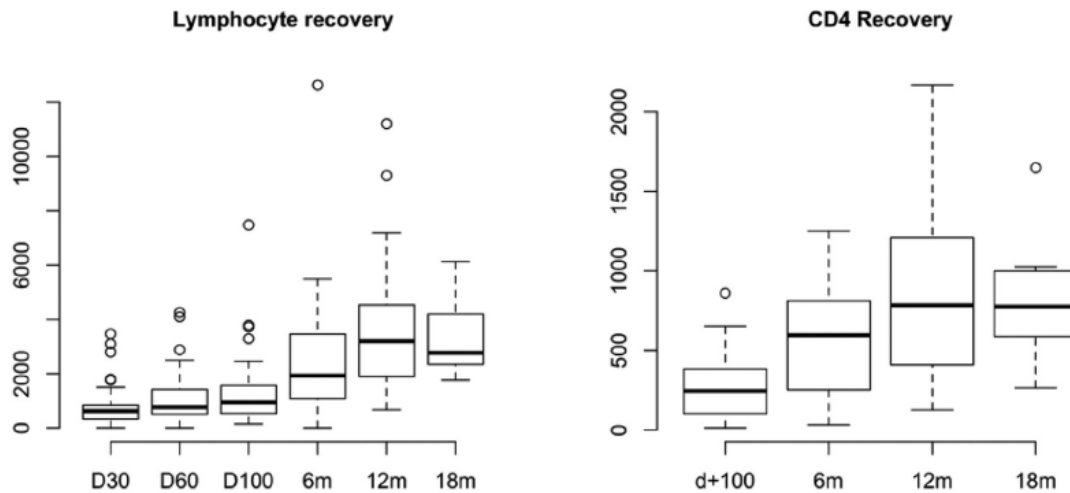


Figure 4 : reconstitution des lymphocytes totaux et des CD4.

Dans les SCID T-B+NK-, l'absence de cellules NK et le bloc précoce dans T abolit le risque de rejet, permettant la reconstitution des lymphocytes T même en absence de myéloablation, conduisant à un chimérisme mixte.

Cependant, la reconstitution des lymphocytes B ne sera pas restaurée chez la plupart des patients, nécessitant ainsi une substitution en immunoglobulines.

De plus, la thymopoïèse va diminuer avec le temps entraînant un déclin progressif des lymphocytes T naifs avec éventuellement des événements cliniques à long terme. Tous ses arguments nous ont poussés à réaliser un conditionnement myéloablatif permissif à la reconstitution des lymphocytes B et à l'amélioration de la thymopoïèse avec une stabilité des lymphocytes T en post-greffe.

Le choix de prophylaxie de la GvH basée sur la ciclosporine A et le MMF était basé sur les bons résultats rapportés dans les différents cas publiés[30][36].

4.4. Stratégies modernes

À l'heure actuelle, il existe trois principaux abords d'haplo-SCT, **Figure 4 , Annexe 4 et 5** :

- 1) -La déplétion des cellules T in vitro alliées à l'utilisation de doses importantes de CSH CD34+.
- 2) —<< GIACProtocol>>est appuyé sur une immunosuppression pharmacologique intensive, y compris le sérum anti-lymphocytaire (SAL) et mélangé avec des greffons médullaires et périphériques mobilisés par le G-CSF.
- 3) —L'application d'une déplétion de cellules in vivo en utilisant l'administration en post-transplantation de cyclophosphamide à haute dose.

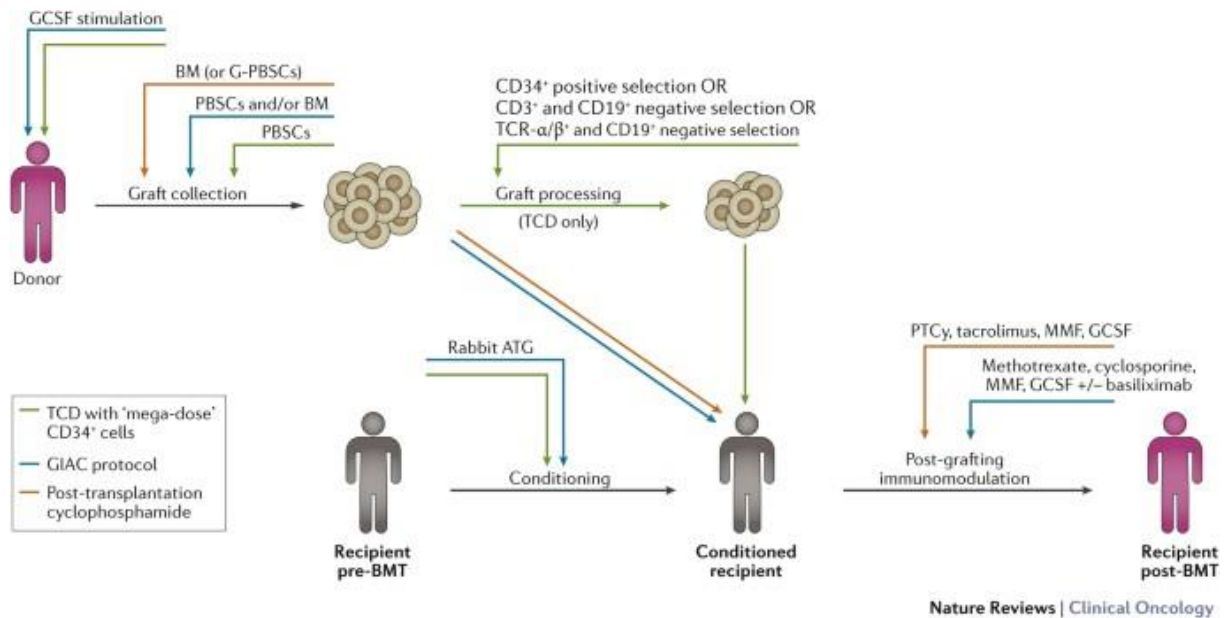


Figure 5 : les trois approches de greffe haplo-identique.

Abréviations: ATG, antithymocyte globulin; BM, bone-marrow; BMT, blood or bone-marrow transplantation; GCSF, granulocyte colony-stimulating factor; G-PBSCs, granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral-blood stem cells; MMF, mycophenolate mofetil; PBSCs, peripheral-blood stem cells; PT-Cy, post-transplantation Cyclophosphamide; TCD, T-cell depletion; TCR, T-cell receptor [43].

CONCLUSION

La GCSH constitue le seul traitement curatif des SCID et constitue une urgence thérapeutique. La prise en charge des SCID est codifiée dès le diagnostic selon les recommandations du groupe de travail des PID de l'ESID/EBMT.

Plusieurs facteurs pronostiques rentrent en jeu pour la réussite de ce type de pathologie. La greffe haplo-identique PT-CY semble être une nouvelle alternative attrayante chez les patients SCID qui n'ont pas de donneur compatible.

Cette technique semble être simple et largement applicable, et permet d'éviter le coût élevé d'autres procédures, y compris la recherche d'éventuels donneurs sur fichier, l'obtention du greffon et la déplétion T du greffon.

Dans notre contexte, ce protocole devient le seul choix pour greffer des bébés SCID qui n'ont pas un donneur géno-identique et éventuellement d'autres types de PID.

Ceci permet d'offrir un donneur immédiat pour tous les patients qui ont une indication à la GCSH.

RESUMES

RESUME

Titre : allogreffe haplo-identique avec cyclophosphamide en postgreffe pour deficit immunitaire : a propos du premier cas marocain.

Auteur : ANASS EL BRAK

Mots clés : Enfant, deficit immunitaire, allogreffe, haploidentique, cyclophosphamide.

Le deficit immunitaire combiné sévère (SCID) est une maladie létale avant les deux premières années de vie et la guérison nécessite la reconstitution immunitaire.

Une fois le diagnostic fait, les patients doivent être pris en charge par des professionnels expérimentés et dans des centres dédiés.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) constitue le traitement de choix et le traitement effectif et curatif des déficits immunitaires combinés sévères.

La greffe haplo-identique avec cyclophosphamide en post-greffe (PT-CY) semble être une nouvelle alternative attrayante chez les patients SCID qui n'ont pas de donneurs HLA compatibles.

L'objectif de notre travail est de rapporter un cas de SCID pris en charge au sein de l'unité de greffe de CSH au service d'hématologie et oncologie pédiatrique (SHOP) de l'hôpital d'enfants de Rabat (HER). Il s'agit d'une allogreffe haplo-identique de cellules souches hématopoïétiques chez un enfant de 18 mois présentant un deficit immunitaire congénital type SCID T-B+NK-. Il s'agit de la première expérience de ce type de greffe au Maroc.

Cette technique semble être simple et largement applicable et permet d'éviter le coût élevé d'autres procédures, y compris la recherche d'éventuels donneurs sur fichier, l'obtention du greffon et la déplétion T du greffon.

Dans notre contexte, ce protocole devient le seul choix pour greffer des enfants porteurs de SCID et qui n'ont pas un donneur géno-identique et éventuellement d'autres types de deficit immunitaire primitif. Ceci permet d'offrir un donneur immédiat pour tous les patients qui ont une indication de GCSH.

ABSTRACT

Title: haplo-identical allograft with cyclophosphamide in post-graft for immune deficit: first moroccan case.

Author: ANASS EL BRAK

Keywords: Child, immunodeficiency, allograft, haploidentical, cyclophosphamide.

SCID is a fatal disease before the first 2 years of life and permanent cure requires immune reconstitution.

Once the diagnosis is made, patients must be taken care of by experienced professionals and in dedicated centers.

Ongoing infections should be aggressively treated.

transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells (HSCT) is the treatment of choice and the effective and curative treatment.

Haploidentical PT-CY transplantation appears to be an attractive new alternative in SCID patients who do not have a matched donor.

Our work is to report a case of SCID treated within the HSCT unit in the pediatric hematology and oncology department (SHOP) of the Rabat children's hospital (HER).

This is a haplo-identical hematopoietic stem cell allograft in an 18-month-old child with congenital immune deficiency such as severe combined immunodeficiency (SCID) T-B+NK-: the first experience of this type of transplant in Morocco.

This technic appears to be simple and broadly applicable, and avoids the high cost of other procedures, including on-file potential donor tracing, graft procurement, and graft T-depletion.

In our context, this protocol becomes the only choice for transplanting SCID babies who do not have a geno-identical donor and possibly other types of PID.

This makes it possible to offer an immediate donor for all patients who have an indication for HSCT.

ملخص

العنوان: الزراعة الخيفية أحادية التطابق للخلايا الجذعية المكونة للدم باستخدام سيكلوفوسفاميد بعد الزرع لنقص المناعة:

المغرب في الزرع من النوع لهذا تجربة أول

المؤلف: أنس البراق

الكلمات المفتاحية : طفل، نقص المناعة ، الطعم الخيفي ، الفرداني المتطابق ، السيكلوفوسفاميد
يعتبر نقص المناعة المشترك الوخيم مرضا قاتلا قبل أول عامين من العمر ويتطلب العلاج الدائم إعادة تكوين المناعة.

بمجرد إجراء التشخيص ، يجب رعاية المرضى من قبل متخصصين ذوي خبرة وفي مراكز مخصصة.

يجب معالجة الالتهابات المستمرة بقوة.

زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي هو العلاج المختار والعلاج الفعال والعلاجي.

الزراعة الخيفية أحادية التطابق للخلايا الجذعية المكونة للدم باستخدام سيكلوفوسفاميد بعد الزرع بديل جديد وجذاب في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة المشترك الشديد الذين ليس لديهم متبرع مطابق.

يتمثل عملنا في الإبلاغ عن حالة نقص المناعة المشترك الشديد التي تم علاجها في وحدة زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم في قسم أمراض الدم والأورام للأطفال في مستشفى الأطفال بالرباط في طفل يبلغ من العمر ثمانية عشر شهرا مصابا بنوع نقص المناعة الخلقي الوخيم المركب -NK + T-B. المغرب في الزرع من النوع لهذا تجربة أول .

يبدو أن هذه التقنية بسيطة وقابلة للتطبيق على نطاق واسع ، وتتجنب التكلفة العالية للإجراءات الأخرى ، بما في ذلك تتبع

المتبرعين ، وشراء الكسب غير المشروع ، ونضوب الخلايا التائية الكسب غير المشروع.

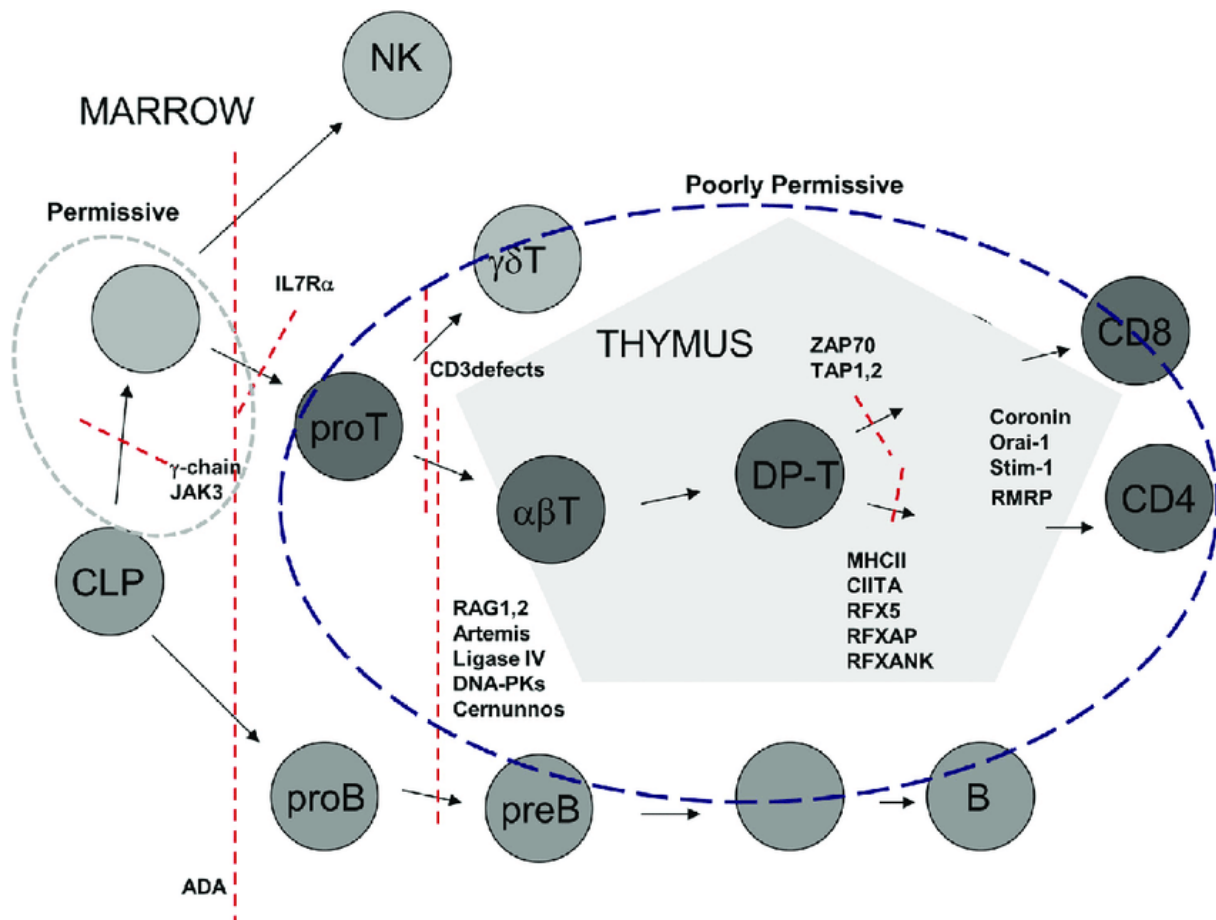
في سياقنا ، يصبح هذا البروتوكول هو الخيار الوحيد لزرع الأطفال المصابين بنقص المناعة المشترك الشديد الذين ليس

لديهم متبرع متطابق وراثيا وربما أنواعا أخرى من نقص المناعة الأولية .

هذا يجعل من الممكن تقديم متبرع فوري لجميع المرضى الذين لديهم مؤشرات على زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification phénotypique schématisée de SCID



Les classifications phénotypiques du SCID sont basées sur la présence ou l'absence de cellules T, B et NK. La base génétique des troubles SCID peut maintenant être élucidée chez la majorité des nourrissons, bien qu'historiquement, la transplantation ait souvent eu lieu avant que les mutations ne puissent être identifiées. Les troubles T 2 B 1 NK 2 surviennent après des blocages du développement des cellules T et NK, et nous supposons que chez ces nourrissons, les niches de moelle osseuse vacantes et réceptives sont réceptives et permissives pour la prise de greffe de précurseurs dérivés du donneur sans conditionnement. La présence de cellules NK circulantes indique fortement que des niches T/NK communes sont occupées, ce qui pourrait entraîner une compétition de greffe avec les précurseurs des donneurs. Certains troubles avec un phénotype T 2 B 1 NK 1 (par exemple, un déficit en récepteur IL-7 et des défauts de

signalisation CD3) pourraient être plus permissifs que les troubles T 2 B 2 NK 1, reflétant peut-être un stade intermédiaire de lymphocyte T (mais pas NK cellulaire) arrêt du développement. Ici, la transplantation sans conditionnement pourrait bien réussir, mais dans d'autres conditions NK 1, y compris les défauts de recombinaison VDJ, le conditionnement est susceptible d'être nécessaire pour nettoyer les niches et sécuriser la prise de greffe précurseur. Dans le cas de l'ADA-SCID, l'accumulation de métabolites toxiques compromet toutes les lignées lymphoïdes, comme indiqué, mais la désintoxication après une transplantation non conditionnée peut être suffisante pour assurer la prise de greffe de progéniteurs multilignées à long terme. CIITA, transactivateur de classe II ; CLP, progéniteur lymphoïde commun ; ADN-PK, ADN protéine kinases; DP-T, cellules T doublement positives ; IL7Ra, récepteur a de l'IL-7 ; RAG, gène activateur de recombinaison ; RFX5, facteur réglementaire X5 ; RFXANK, facteur régulateur X ankyrine .

Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-Host Disease. Lancet. 2009.

Annexe2 : GLUCKSBERG GLOBAL SCORE OF SEVERITY OF ACUTE GVHD

Grade of aGvHD	Degree of organ involvement
I	Skin + to ++
II	Skin + to +++ Gut and/or liver + Mild decrease in clinical performance
III	Skin ++ to +++ Gut and/or liver ++ to +++ Marked decrease in clinical performance
IV	Skin ++ to ++++ Gut and/or liver ++ to ++++ Extreme decrease in clinical performance

Glucksberg, H. et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 1974.

Annexe3 :NIH GLOBAL SCORE OF SEVERITY OF CHRONIC GVHD

<i>GvHD chronique légère</i>
1 ou 2 organes impliqués (pas les poumons) <i>plus</i>
Score dans les organes impliqués 1 <i>plus</i>
Score pulmonaire 0
<i>GvHD chronique modérée</i>
3 organes ou plus impliqués <i>plus</i>
Score de 1 dans chaque organe
OU
Au moins 1 organe (pas poumon) avec un score de 2
OR

Score pulmonaire 1
<i>GvHD chronique</i>
1 organe avec score 3
<i>Ou</i>
Score pulmonaire de 2 ou 3
Points clés
1. Dans la peau : Le plus élevé des deux scores à retenir pour le calcul de la sévérité globale.
2. Dans les poumons : le VEMS est utilisé à la place du score clinique pour calculer la gravité globale.
3. Si une cause documentée non GvHD explique sans équivoque l'ensemble de l'anomalie de l'organe, alors l'organe n'est pas noté pour la gravité globale. Si l'anomalie est considérée comme multifactorielle, elle est notée sans attribution à des causes non GvHD.

Pavletic S Z, Lee S J, Socie G, Vgelsang. Chronic graft-versus-host disease: implications of the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials. Bone Marrow Transplantation. 2006.

Annexe 4 : Avantages et inconvénients relatifs de chaque approche de la greffe haplo-identique

Résultat clinique	Dépletion des lymphocytes T	Protocole GIAC	CTPy
Greffe	2– 3	1	2 –3
GVHD aiguë	1	3	2
GVHD chronique	1 –2	3	1– 2
Infection/décès par infection	3	2	1
Mortalité sans récurrence	3	2	1
Rechute	2 –3	1	2– 3

1 indique le plus favorable ; 2, intermédiaire ; 3, moins favorable. Lorsque des notes plus définitives ne sont pas claires, une fourchette est affichée avec la note probable indiquée en gras. Les notations tiennent compte des conclusions des études publiées disponibles , mais sont incapables de tenir compte de nombreux facteurs qui influencent les résultats, tels que les différences entre les études dans les caractéristiques des patients ou les types de maladies malignes, les caractéristiques ou le statut de rémission avant la transplantation.

Annexe 5 : Les trois approches fréquemment utilisés dans la greffe haplo-identique

<p>Myeloablative conditioning and T-cell depletion with 'megadose' CD34⁺ cell allografts⁵⁰</p> <ul style="list-style-type: none">▪ TBI (8 Gy) on pretransplantation day 9▪ Thiotepa (5 mg/kg/day) on pretransplantation days 8 and 7▪ Fludarabine (40 mg/m²/day) on pretransplantation days 7 to 3▪ Rabbit antithymocyte globulin (5 or 6 mg/kg/day) on pretransplantation days 5 to 2▪ CD34⁺ selected PBSC allograft on day 0 <p>Myeloablative conditioning and <i>in vivo</i> T-cell modulation using the GIAC protocol^{19,87,96}</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Cytarabine (4 g/m²/day) on pretransplantation days 10 and 9▪ MMF from pretransplantation day 9 to post-transplantation day 60▪ Ciclosporin-A from pretransplantation day 9 to post-transplantation day 180–300▪ Busulfan (oral, 4 mg/kg/day; IV, 3.2 mg/kg/day) on pretransplantation days 8, 7 and 6▪ Cyclophosphamide (1.8 g/m²/day) on pretransplantation days 5 and 4▪ Rabbit antithymocyte globulin (1.5 or 2.5 mg/kg/day) on pretransplantation days 5 to 2▪ Semustine (250 mg/m²) on pretransplantation day 3▪ GCSF-stimulated T-cell-replete PBSC and bone-marrow allografts on day 0▪ Methotrexate (15 mg/m²) on post-transplantation day 1▪ Methotrexate (10 mg/m²/day) on post-transplantation days 3, 6 and 11 <p>Reduced-intensity conditioning with high-dose, post-transplantation cyclophosphamide¹²⁴</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Cyclophosphamide (14.5 mg/kg/day) on pretransplantation days 6 and 5▪ Fludarabine (30 mg/m²/day) on pretransplantation days 6 to 2▪ TBI (2 Gy) on pretransplantation day 1▪ T-cell-replete bone-marrow allograft on day 0▪ Cyclophosphamide (50 mg/kg/day) on post-transplantation days 3 and 4▪ MMF on post-transplantation days 5 to 35
--

Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. Nature reviews Clinical oncology. 2016.

RÉFÉRENCES

- [1] Passweg JR, B. H. (2020). The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant* , 55:1604-13.
- [2] Kanakry CG, F. E. (2016). Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol* , 13:132.
- [3] Lorentino F, L. M. (2017). The impact of HLA matching on outcomes of unmanipulated haploidentical HSCT is modulated by GVHD prophylaxis. *Blood Adv* , 1:669-80.
- [4] Benhsaien I., A. F. (2021). Clinical and Immunological Features of 96 Moroccan Children with SCID Phenotype: Two Decades' Experience. *J Clin Immunol* , 631-638.
- [5] Cirillo E, G. G. (2015). Severe combined immunodeficiency--an update. . *Ann N Y Acad Sci.*, 90-106.
- [6] Almousa H., A.-D. G. (2018). High Incidence of Severe Combined Immunodeficiency Disease in Saudi Arabia Detected Through Combined T Cell Receptor Excision Circle and Next Generation Sequencing of Newborn Dried Blood Spots. *Front Immunol.* , 9:782.
- [7] Kwan A., A. R. (2014). Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. . *JAMA* , 729-38.
- [8] Gathmann B, G. B. (2009). The european internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. . *clin exp immunol.* , 3-11.
- [9] Al Saud B, A.-M. H. (2015). Maladies d'immunodéficience primaire en Arabie saoudite: une expérience dans un hôpital de soins tertiaires sur une période de trois ans (2010-2013). . *J Clin Immunol* , 651-660.

- [10] Tasher D, D. I. (2012). The genetic basis of severe combined immunodeficiency and its variants. . . *Appl Clin Genet.* , 67-80.
- [11] Bousfiha AA., J. L. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS phenotypical classification. *JClin Immunol* , 66-81.
- [12] Lankester, A. A. (2021). EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant* , 2052-2062.
- [13] Bernatowska, E. A.-K. (2007). Disseminated bacillus Calmette-Guérin infection and immunodeficiency. *Emerg Infect Dis.* , 799-801.
- [14] Abstracts from the 47th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
- [15] Primary Immune Deficiency Treatment Consortium – un groupe de 44 centres en Amérique du Nord créé en 2009 pour étudier le traitement curatif des PID
- [16] Cowan MJ, N. B.-C. (2008). Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Diseases. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* , 73-80.
- [17] Buckley, R. (2011). Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunologic research* , 25-43.
- [18] Pai SY, e. a. (2014). Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. . *N Engl J Med* , 371:434.

- [19] Haddad E, L. S. (2013). B-cell reconstitution for SCID: should a conditioning regimen be used in SCID treatment? *The Journal of allergy and clinical immunology*. . 994-1000.
- [20] Cavazzana-Calvo M, C. F. (2007). Long-term T-cell reconstitution after hematopoietic stem-cell transplantation in primary T-cell-immunodeficient patients is associated with myeloid chimerism and possibly the primary disease phenotype. *Blood* , 4575-4581.
- [21] Wahlstrom JT, D. C. (2015). Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency. *Curr Pediatr Rep.* , 1–10.
- [22] Reisner Y, K. N. (1983). Transplantation for severe combined immunodeficiency with HLA-A, B, D, DR incompatible parental marrow cells fractionated by soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Blood* , 341-348.
- [23] Gennery AR, S. M. (2010). Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol.* , 602-610.
- [24] Bethge WA, H. M. (2006). Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with reduced-intensity conditioning and CD3/CD19 depletion: fast engraftment and low toxicity. *Exp Hematol.* , 1746-1752.
- [25] Shah RM, E. R. (2018). T-cell receptor ab+ and CD19+ cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol* , 1417-1426.
- [26] Balashov D, S. A. (2015). Single-center experience of unrelated and haploidentical stem cell transplantation with TCRab and CD19 depletion in children with primary

immunodeficiency syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* , 1955-1962.

- [27] Law AD, S. M. (2018). Reduced-Intensity Conditioning and Dual T Lymphocyte Suppression with Antithymocyte Globulin and Post-Transplant Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplants for Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* , 24:2259-64.
- [28] Kanakry CG, O. P. (2014). Multi-institutional study of posttransplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative nusulfan and fludarabine conditioning. *J Clin Oncol.* , 3497-3505.
- [29] Wachsmuth LP, P. M. (2019). Post-transplantation cyclophosphamide prevents graft-versus-host disease by inducing alloreactive T cell dysfunction and suppression. *J Clin Invest* , 130:2357-73.
- [30] Ouederni M, M. F. (2016). Successful Haploidentical Stem Cell Transplantation with post transplant cyclophosphamide in a severe combined immune deficiency patient: a first report. *J Clin Immunol* , 437-440.
- [31] Rastogi N, K. S. (2018). Reduced-toxicity alternate-donor stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide for primary immunodeficiency disorders. *Pediatr Blood Cancer.*
- [32] Brodsky RA, L. L.-M. (2008). Reduced intensity HLA-haploidentical BMT with post transplantation cyclophosphamide in nonmalignant hematologic disease. *Bone Marrow*

Transplant. , 523-527.

- [33] Ciurea SO, M. V. (2012). Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. . *Biol Blood Marrow Transplant* , 1835–44.
- [34] Fernandes JF, N. S. (2020). Outcomes after Haploidentical Stem Cell Transplantation with PostTransplantation Cyclophosphamide in Patients with Primary immunodeficiency diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* , 1923-1929.
- [35] Kanakry, C. G. &Luznik, L. Are alternative donors really still “alternative?” *Biol. Blood Marrow Transplant.* **20**, 1463–1464
- [36] Chaleff S, O. M. (2007). A large-scale method for the selective depletion of ab T lymphocytes from PBSC for allogeneic transplantation. *Cytotherapy.* , 746-754.
- [37] Touzot F, N. B.-C. (2015). CD45RA depletion in HLA-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary combined immunodeficiency: a preliminary study. *J Allergy Clin Immunol.* , 1303–1309.
- [38] Locatelli F, B. A. (2013). Negative depletion of $\alpha\beta$ + T cells and of CD19+ B lymphocytes: a novel frontier to optimize the effect of innate immunity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Lett* , 21-23.
- [39] Passweg JR, B. H. (2015). Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant* , 50:476-82.
- [40] Ahmed S, K. J. (2019). Lower Graft-versus-Host Disease and Relapse Risk in Post-

Transplant Cyclophosphamide-Based Haploidentical versus Matched Sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* .

[41] Ruggeri A, S. Y. (2017). Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin as graft- versus-host disease prophylaxis in haploidentical transplant. *Haematologica* , 102:401-10.

[42] Sarzotti M, P. D. (2003). T cell repertoire development in humans with SCID after nonablative allogeneic marrow transplantation. *journal of immunology* , 2711-2718.

[43] Dreger P, S. A. (2019). PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv* , 3:360-9.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانح من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 128

**الزراعة الخيفية أحادية التطابق للخلايا الجذعية المكونة للدم باستخدام
سيكلوفوسفاليد بعد الزرع لنقص المناعة: أول تجربة لهذا النوع من الزرع في المغرب**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرفه

السيد أنس البراق

المزداة في 22 يونيو 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: طفل، نقص المناعة، الطعم الخيفي، الفرداني المتطابق، السيكلوفوسفاميد

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو

عضو

السيدة ليلى احسين

أستاذة في طب الأطفال

السيدة ماريا الكيبري

أستاذة في طب الأطفال

السيد محمد الخرساني

أستاذ في طب الأطفال

السيدة أمينة كيلى

أستاذة في طب الأطفال

السيدة نعيمة الحافظي

أستاذة في طب الأطفال