

Année: 2021

Thèse N°: 118

SYNDROME D'hYpER iMMuNOgl Obul iNE M
et neutropenie :
a propos d'un cas et revue de la littérature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Mounsef EL M'SIAADA

Né le 19 Avril 1995 à Tétouan

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Déficit immunitaire; Hyper IgM; Neutropénie

Membres du Jury :

Monsieur Aomar AGADR

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Rachid ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Madame Amale HASSANI

Professeur de Pédiatrie

Madame Maria EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

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

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)

Anesthésie - Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENSOUA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUA Adil

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie - Obstétrique

Dermatologie

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

*Enseignant militaire

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

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
 Chirurgie Générale **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 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
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

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. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUFI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid*

Pr. ICHOU Mohamed*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine*

Pr. SIFAT Hassan*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGADR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
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. ERRGUG 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 Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
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
<u>AVRIL 2013</u>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<u>MARS 2014</u>	
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

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
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*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

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*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

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

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 NAOUFAL*
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*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

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
O.R.L
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
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

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 Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des
Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces



A Allah

Tout Puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue,

Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde.

A mes très chers parents

Mohamed El M'siaada et Latifa Amnal

Tous les mots qui existent, ne sauraient exprimer ce que je ressens en vous dédiant ce travail, pour votre amour et votre soutien tout au long de mes études.

A toi mon père, pour tes sacrifices, ta confiance et tes encouragements.

Que dieu te garde.

A toi ma mère, pour m'avoir toujours fait confiance dans mes choix, m'encourager et prier pour moi.

Que dieu te protège.

J'espère que vous trouverez en ce modeste travail le fruit de vos sacrifices.

A mon cher frère Marouan

Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde reconnaissance.

Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour éternel.

*A tous mes oncles et tantes,
cousins et cousines*

*Merci pour m'avoir soutenu tout au long de mes études.
Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection
la plus sincère.*

A mes grands parents

A la famille El M'siaada et la famille Amnal

A TOUS MES AMIS

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce
travail*

A tous ceux que j'ai omis de citer



Remerciements



***A notre maître et Président de jury,
Monsieur Aomar AGADR,
Professeur de pédiatrie et Chef de service de pédiatrie
à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de
Rabat.***

*Pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre
jury de thèse.*

Merci pour le temps que vous y consacrez malgré tous vos engagements

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre profond
respect et notre plus grande estime.*

A notre maître et rapporteur de thèse,

Monsieur Rachid ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie.

Merci pour la qualité de votre encadrement, pour votre grande disponibilité, et pour votre aide dans la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour vos qualités scientifiques et humaines.

A notre maître et juge de thèse,

Madame Amale HASSANI

Professeur de Pédiatrie.

Nous vous remercions de l'immense plaisir que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres de notre jury de thèse.

Veillez trouver ici, chère professeur, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

***A notre maître et juge de thèse,
Madame Maria EL KABABRI
Professeur de Pédiatrie.***

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.*

*Nous vous présentons notre profonde gratitude et nos sincères
remerciements.*



Liste des abréviations



A-EJ	: La voie de jonction terminale alternative
AID	: Activation induced cytidine deaminase
APDS	: Activated PI3K-delta syndrome
APE	: Endonucléase APurinique/Apirimidique
A-T	: Ataxie-télangiectasie
ATM	: Ataxia Telangiectasia Mutated
BCR	: B-cell receptor
BER	: Base excision repair
CDR	: Complementarity-determining regions
CG	: Centre germinatif
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV	: Cytomegalovirus
C-NHEJ	: La voie classique de jonction terminale non-homologue
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
DDR	: DNA Damage Response
DIH	: Déficit immunitaire humoral
DIP	: Déficit immunitaire primitif
DNA-PKcs	: DNA-dependent protein kinase, catalytic subunit
EBV	: Epstein-Barr virus
ESID	: l'European Society for Immunodeficiencies
EXO1	: Exonuclease 1
G-CSF	: Facteur de croissance
H2AX	: Histone 2A family member X

HLA	: Human leukocyte antigen
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule
IFN-γ	: Interféron gamma
Ig	: Immunoglobuline
LFA	: Lymphocyte function-associated antigen
LigIV	: Ligase IV
MMR	: Mismatch repair
NEMO	: Nuclear factor-kappa B Essential Modulator
NF-kB	: Nuclear factor-kappa B
PCNA	: Proliferating Cell Nuclear Antigen
PI3Kδ	: Phosphoinositide 3-kinase δ
rhCD40L	: CD40L humain recombinant
rhIFN-γ	: IFN- γ humain recombinant
SHIGM	: Syndrome d'hyper IgM
SHIGM X	: Syndrome d'hyper IgM lié à l'X
TCR	: T cell receptor
TMP-SMX	: Triméthoprime sulfaméthoxazole
UNG	: Uracil-DNA glycosylase, Voir, : Uracile N-glycosylase
USIDNET	: United States Immunodeficiency Network
XRCC	: X-ray repair cross-complementing protein



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Photo du patient à l'admission	6
Figure 2: Stratégie d'exploration des déficits immunitaires humoraux (DIH).....	12
Figure 3: Photo du patient à l'âge de 3 ans : Aphte géante concomitante à une neutropénie. 13	
Figure 4: Modèle bidimensionnel d'une molécule d'IgG.....	17
Figure 5: Représentation schématique de l'organisation des groupes de gènes Ig H, κ , et λ	19
Figure 6: Réarrangement V(D)J.....	20
Figure 7: La formation du centre germinatif.....	22
Figure 8: lymphocyte B amorcé.....	23
Figure 9: l'activation du lymphocyte B	24
Figure 10: Synapse immunologique.....	25
Figure 11: Induction des hypermutations somatiques par AID.	28
Figure 12: Représentation schématique d'une boucle R	30
Figure 13: représentation schématique du mécanisme de DDR	32
Figure 14: Représentation schématique du changement de classe vers IgA	33
Figure 15: Syndrome d'HIGM1	35
Figure 16: Syndrome d'HIGM3	36
Figure 17: Les formes les moins courantes du SHIGM	38
Figure 18: Les gènes mutés et les voies affectées impliqués dans le SHIGM.....	42
Figure 19: Fréquence relative des SHIGM dans le monde.....	44
Figure 20: Enfants atteints de SHIGM6	53
Figure 21: Télangiectasies oculaires chez un enfant atteint d'A-T	55
Figure 22: Examen immunohistologique d'un ganglion lymphatique cervical chez un patient ayant un SHIGM2	61

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résultats des hémogrammes réalisés.	9
Tableau 2 : Le dosage pondéral des immunoglobulines.	11
Tableau 3 : La numération des sous populations lymphocytaires.	12
Tableau 4 : Evolution des taux des immunoglobulines et des hémogrammes avant chaque perfusion mensuelle d'immunoglobulines.....	14



Sommaire



Introduction	1
Observation clinique	3
Discussion	15
I. Physiopathologie :	16
A. Développement des lymphocytes B et maturation :	16
1. Phase indépendante de l'antigène :	16
1.1. Généralités sur les immunoglobulines : [6]	16
1.1.1. Le locus de la chaîne lourde : (Figure 5)	18
1.1.2. Le locus de la chaîne légère :	18
a. Locus Kappa : (Figure 5)	18
b. Locus Lambda : (Figure 5)	18
1.2. L'établissement du BCR :	19
2. Phase dépendante de l'antigène :	21
2.1. Le Centre germinatif :	21
2.2. L'hypermutation somatique :	25
2.3. La commutation isotypique :	29
2.4. Plasmocytes et lymphocytes B mémoires :	33
B. Pathogénie :	34
1. Déficit en CD40L :	34
2. Déficit en CD40 :	36
3. Déficit en AID et en UNG:	37
4. Déficit en <i>Nuclear factor-kappa B Essential Modulator</i> (NEMO):	38
5. Défaut dans un facteur de la réparation d'ADN :	39
5.1. Syndrome de Nijmegen :	39
5.2. Ataxie-télangiectasie (A-T) :	39
5.3. Déficit en Lig IV :	40
5.4. Autres mutations :	40
6. Syndrome d' <i>Activated PI3K-delta syndrome</i> (APDS) :	40

7. Autres :	41
II. Epidémiologie :	43
A. Fréquence dans le monde :	43
B. Fréquence au Maghreb :	44
C. Age, origine ethnique, consanguinité et cas familiaux des syndromes hyper IgM :	45
1. Age :	45
2. Origine ethnique :	45
3. Consanguinité et cas familiaux :	46
III. Clinique :	47
A. Les SHIGM1 et SHIGM3 :	47
1. Infections :	47
2. Manifestations auto-immunes et inflammatoires :	49
3. Manifestations hématologiques :	49
4. Manifestations cutanées :	50
5. Malignité :	50
6. Retard de croissance :	51
7. Ostéopénie :	51
B. Les SHIGM2 et SHIGM5 :	51
1. Infections :	51
2. Hyperplasie lymphoïde :	52
3. Manifestations auto-immunes et inflammatoires :	52
C. Le SHIGM6 :	52
D. Syndrome de Nijmegen :	54
E. Ataxie télangiectasie :	54
1. Ataxie et manifestations neurologique : [73-76].	54
2. Télangiectasie : [77-79].	55
3. Déficit immunitaire :	55
4. Manifestations respiratoires :	56
F. Autres manifestations :	56
G. Syndrome d'APDS :	56

H.	Autres syndromes :	57
IV.	Paraclinique :	58
	Les éléments paracliniques clés du diagnostic du SHIGM sont :	58
A.	Le dosage pondéral des immunoglobulines :	58
B.	L'hémogramme :	58
C.	La numération des sous populations lymphocytaires :	59
D.	La réponse vaccinale :	60
E.	L'étude histologique :	60
F.	L'étude génétique :	61
V.	Critères diagnostiques :	63
VI.	Traitement :	65
A.	Antibiothérapie :	65
B.	Administration des immunoglobulines :	65
C.	Greffe de CSH :	67
D.	Traitement immunosuppresseur :	68
E.	Thérapie génique :	69
F.	Facteur de croissance (G-CSF) :	70
G.	L'interféron gamma (IFN- γ) :	72
H.	Agonistes CD40 :	73
VII.	Pronostic :	74
	Conclusion	75
	Résumés	77
	Bibliographie	81



Introduction



Le syndrome d'hyper immunoglobuline M (SHIGM) est un déficit immunitaire héréditaire rare, décrit pour la première fois en 1961 par Rosen et Burtin. Il est caractérisé par un taux normal ou élevé des IgM et un taux diminué voire nul des IgG, IgA ou IgE [1].

Le SHIGM est causé par un défaut de la commutation isotypique associé ou non à une hypermutation somatique défectueuse. Plusieurs causes moléculaires sont aujourd'hui connues pour expliquer et classer les SHIGM qui peuvent être soit des défauts de signalisation entre les lymphocytes T et B, soit des défauts de transmission intracellulaire du signal induit par l'interaction entre le CD40L et le CD40 [2].

Les manifestations cliniques du SHIGM sont complexes et sévères. La plupart des patients sont sensibles aux infections opportunistes et récurrentes qui peuvent être accompagnés d'une neutropénie sévère ainsi des troubles auto-immunes et inflammatoires [2].

Les patients atteints du SHIGM nécessitent souvent un traitement antibiotique au long cours, ainsi qu'une administration d'immunoglobulines polyvalentes (Ig) à vie. Néanmoins, seules la thérapie génique et la transplantation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) peuvent restaurer le système immunitaire [3].

L'objectif de cette thèse est une mise au point sur le SHIGM en étudiant les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques, biologiques, et thérapeutiques de cette pathologie rare illustrée par une observation de SHIGM associé à une neutropénie colligée au service de pédiatrie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.



Observation clinique



Observation :

Identité:

Yahia, né le 07/08/17, âgé de 20 mois le jour de son admission, 4^{ème} d'une fratrie de 4, habitant Rabat, mutualiste de forces armées royales.

Motif d'hospitalisation: Hypertrophie gingivale + Stomatite

Antécédents:

Personnels:

- Grossesse suivie menée à terme
- Accouchement par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine, le poids de naissance de 4200g
- Allaitement maternelle exclusif
- Diversification alimentaire à partir de l'âge de 6 mois sans incidents
- Bon développement psychomoteur et staturo-pondéral
- Vaccination à jour selon le PNI, sans incidents.
- Pas de notion de prise médicamenteuses ou de toxiques
- Pas de notion d'allergie connue
- Pas de notion d'hospitalisation antérieure
- Notion de rhinopharyngites à répétitions

Familiaux :

- Parents non consanguins
- Père âgé de 60 ans, bien portant

- Mère âgée de 40 ans, bien portante
- 2 sœurs âgées respectivement de 10 et 17 ans bien portantes
- Frère âgé de 19 ans bien portant
- Pas de notion de décès en bas âge
- Pas de cas similaires dans la famille
- Pas de notion de maladie auto-immune ou de néoplasie dans la famille.

Histoire de la maladie:

Le début de la maladie remonte à l'âge de 15 mois par l'apparition d'un abcès fessier traité par antibiothérapie d'évolution favorable.

Depuis l'âge de 18 mois, Yahia a présenté :

Des épisodes diarrhéiques traité par métronidazole

Hypertrophie gingivale + stomatite + Hyper sialorrhée dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

Une consultation chez un Pédiatre qui a prescrit un traitement symptomatique sans amélioration. Un hémogramme a été demandé qui a montré une neutropénie à $556/\text{mm}^3$ reconstrôlée après deux semaine à $430/\text{mm}^3$.

Puis le patient fut adressé dans notre service pour prise en charge diagnostic et thérapeutique.

Examen clinique à l'admission:

Enfant conscient, état général conservé, apyrétique, état hémodynamique stable.

- Il n'y a pas de syndrome dysmorphique
- Poids de 13 Kg (M) pour une taille de 95 cm (+2DS)

- Examen stomatologique: hypertrophie gingivale avec une gingivite érosive hémorragique et douloureuse associée à de multiples aphtes.
- Examen pleuropulmonaire et cardiovasculaire: normal
- Examen abdominal : Abdomen souple, il n'y a pas d'hépatosplénomégalie ni de masse palpable
- Examen des aires ganglionnaires: libres
- Examen ostéoarticulaire: Il n'y a pas de douleurs osseuses ni articulaires
- Examen neurologique: normal
- Examen urogénital: normal
- Examen cutané : il n'y a pas de taches achromiques ni cafés au lait.



Figure 1 : Photo du patient à l'admission

Hypertrophie gingivale + gingivite érosive + aphtes

Conclusion clinique:

Nourrisson de sexe masculin, âgé de 20 mois, de parents non consanguins, ayant des antécédents d'un abcès fessier à l'âge de 15 mois et depuis l'âge de 18 mois des épisodes diarrhéiques, une hypertrophie gingivale, une stomatite et des ulcérations buccales. Une neutropénie profonde a été objectivée sur 2 hémogrammes sans atteintes des autres lignées. L'examen clinique trouve un enfant en bon état général ayant un bon développement psychomoteur et statur pondéral, une hypertrophie gingivale, une stomatite, des ulcérations buccales, de multiples aphtes. Sans syndrome tumoral, hémorragique ou de douleurs osseuses.

Paraclinique:

Hémogramme: Leucocytes: $9100/\text{mm}^3$ dont **500 PNN** et 6600 Lymphocytes. Hémoglobine = 11,1g/dl VGM=69,2f/l TCMH=23pg,

Plaquettes = $402000/\text{mm}^3$.

CRP: 21 mg/l

Ionogramme sanguin: normal

Bilan hépatique, phosphocalcique, lipidique, protidémie : normal

Vitamine B9, B12, Ferritine: normal

Radiographie de poumon: normale

Echographie abdominale: normale

Myélogramme: 5% de cellules d'allure blastiques, Lignée granuleuse neutrophile à 16%.

Coprocultures et parasitologies des selles: négatives

Sérologie hépatite B: Ag HBS, Ag Hbe et Ac HBS : négative malgré que Yahia est bien vacciné.

Sérologies CMV, EBV, Rubéole: Ig M : négatives, IgG négatives (Pas de contact antérieur)

Sérologie HIV : négative

Sérologies CMV, EBV, Rubéole: IgM et IgG sont négatives (Pas de contact antérieur)

Devant le caractère isolé de la neutropénie, un traitement symptomatique a été prescrit et une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme a été préconisé dont les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 1: Résultats des hémogrammes réalisés.

	Leucocytes /mm ³	PNN /mm ³	Lymphocytes /mm ³	Hémoglobine g/dl	VGM fl	TCMH pg	Plaques /mm ³
1/4/2019	10900	556	7804	11,4	76,5	23,8	515000
16/4/2019	8600	430	6209	11,3	70	23	407000
17/4/2019	9100	500	6600	11,1	69,2	23	402000
11/5/2019	22800	547	17944	11,3	74,5	23,6	517000
15/5/2019	12900	2877	8695	11,2	74,1	24,3	342000
21/5/2019	7200	300	5600	10,8	68,8	22,7	454000
27/5/2019	6600	300	5600	10,9	68,4	22,8	480000
4/8/2019	6600	400	5200	11,2	68,2	23,9	396000
8/8/2019	7700	300	6200	12,2	69	23,6	503000
16/8/2019	9200	1104	7360	11,3	74	24	555000

Diagnostic retenu à ce stade:

L'analyse soigneuse des différents hémogrammes a authentifiée une neutropénie chronique chez un nourrisson de 20 mois.

Devant cette neutropénie chronique on a évoqué dans un premier temps les étiologies suivantes qui ont été éliminées devant les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des examens paracliniques.

❖ Neutropénies acquises :

✓ Neutropénie médicamenteuse ou toxique

- Cytostatique.
- Antibiotique et antiviraux (Pénicilline et céphalosporines, phénicolés, sulfamides).
- Tranquillisants, anticonvulsivants, antithyroïdiens, antirhumatismaux et antalgiques.

- ✓ **Neutropénie secondaire à une infection**
 - **Virus :**
 - HIV, EBV, CMV, Parvovirus B19, Varicelle/Zona, Hépatite A, B, C
 - Rougeole, Rubéole, Oreillon, Influenzae, Dengue, Poliomyélite,
 - Entérovirus, Fièvre jaune.
 - **Bactéries :**
 - Typhoïde, Brucellose, septicémie à germe à Gram négatif, Mycobactérie.
 - **Parasites :**
- ✓ Leishmaniose, Paludisme
 - **Mycose :** Rickettsies
- ✓ **Hémopathies acquise**
 - Leucémies aigües, Métastases, Aplasies médullaires, myélodysplasie, syndrome d'activation macrophagique.
- ✓ **Endocrinopathie**
 - Dysthyroïdie, insuffisances surrénaliennes, pan hypopituitarisme
- ✓ **Carences nutritionnelles**
 - Carence en vitamine B9 et B12, état marastique, l'anorexie, la carence en cuivre
- ✓ Neutropénie auto-immunes
- ❖ **Neutropénie constitutionnelles primitive**
 - ✓ **Neutropénie congénitale sévère**
 - ✓ **Neutropénie cyclique**

✓ **Neutropénie associé à une maladie génétique :**

- Déficit immunitaire cellulaire ou humorale
- Maladie métabolique
- Neutropénie syndromique

Dans un premier temps nous avons retenu deux étiologies :

- Neutropénie auto-immune: devant l'âge, la gravité modérée de la symptomatologie et surtout bien toléré et sans retentissement.
- Neutropénie cyclique : devant le caractère cyclique de de la neutropénie (Tableau 1)

Le fait d'avoir des sérologies virales post vaccinales négatives (Hépatite B et Rubéole) chez un enfant vacciné nous à alerter sur l'éventualité d'un déficit immunitaire primitif (DIP) associé.

Un bilan immunitaire a été demandé comprenant :

- Le dosage pondéral des immunoglobulines (Ig).
 - L'étude des sous populations lymphocytaires.
 - Le dosage des anticorps vaccinaux.
- **Dosage pondéral des immunoglobulines** a montré un effondrement des taux des IgG, IgA et IgE avec un taux normal ou sensiblement augmenté des IgM. (Tableau 2)

Tableau 2 : Le dosage pondéral des immunoglobulines.

	Ig G (g/l) (4-42 - 8,95)	Ig A (g/l) (0,16 - 0,98)	Ig M (g/l) (0,16 - 0,98)	Ig E (g/l) (0,1 – 2)
16/8/2019	0,03	0,04	1,38	< 0,1
26/8/2019	0,02	0,04	1,31	< 0,1

- Numération des sous populations lymphocytaires a été normale. (Tableau 3)

Tableau 3 : La numération des sous populations lymphocytaires.

	Lymphocytes (/mm ³)	CD3+ (/mm ³)	CD4+ (/mm ³)	CD8+ (/mm ³)	CD19+ (/mm ³)
16/8/2019	7430	74,6% 5534	66% 4904	7,2% 535	20%
26/8/2019	8180	71,4% 5841	62,3% 5096	7,6% 622	19%

- **Taux d'anticorps vaccinaux:**
 - Contrôle d'immunité antidiphtérique: < 0,1 (Absence d'anticorps antidiphtérique)
 - Contrôle d'immunité antitétanique : < 0,03
 - Contrôle d'immunité anti Haemophilus influenzae type b : < 0,01

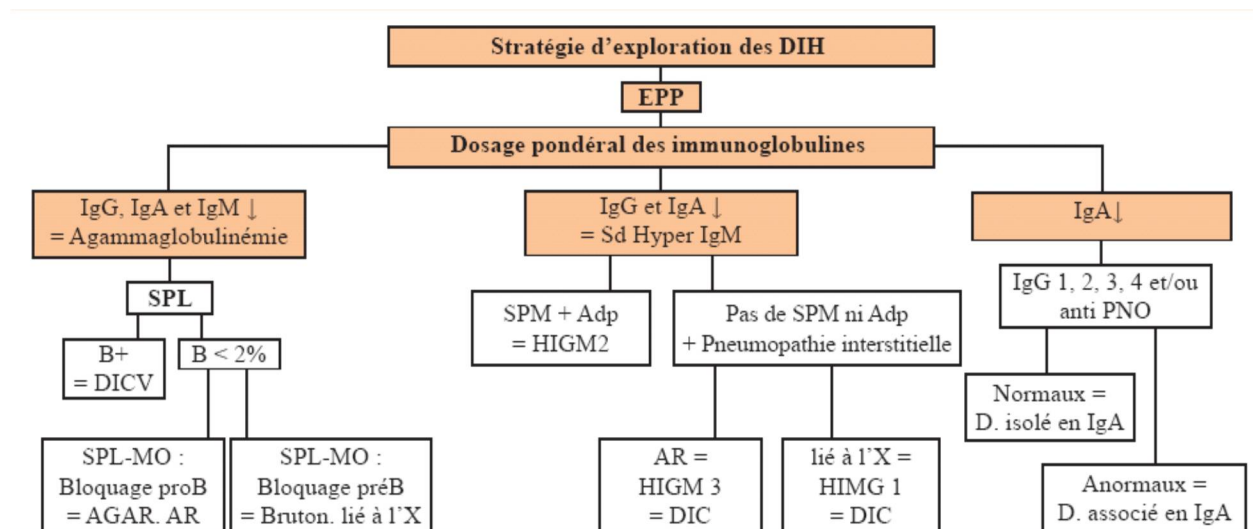


Figure 2: Stratégie d'exploration des déficits immunitaires humoraux (DIH)

Le bilan de déficit immunitaire primitif est en faveur d'un syndrome d'hyper IgM.

Diagnostic final: Neutropénie chronique révélant un déficit immunitaire primitif humoral type syndrome d'hyper IgM (SHIGM) probablement de type 1 ou 3.

Traitement:

- Substitution par les immunoglobulines polyvalentes à la dose de 0,5 g/Kg toute les 4 semaines. La première perfusion a été introduite à l'âge de 24 mois.
- Antibio prophylaxie par cotrimoxazole sirop : 1 c à c/j
- G-CSF si neutropénie sévère en cas de besoin

Evolution :

L'évolution a été marquée par une réduction notable des épisodes infectieux, aucune manifestation infectieuse n'a été notée durant le suivi.

Le développement staturopondéral et psychomoteur est optimal.

Par contre, des aphtes buccaux ont été notés au moment des épisodes de neutropénie.

Sur le plan biologique : Le tableau 4 résume les résultats du bilan biologique de suivi depuis la première hospitalisation jusqu'à l'âge de 3 ans 3 mois.



Figure 3 : Photo du patient à l'âge de 3 ans : Aphte géante concomitante à une neutropénie.

Tableau 4 : Evolution des taux des immunoglobulines et des hémogrammes avant chaque perfusion mensuelle d'immunoglobulines.

	IgG g/l	Ig A g/l	Ig M g/l	Ig E g/l	Leucocytes /mm ³	PNN /mm ³	Lymphocytes /mm ³	Hémoglobine g/dl	VGM fl	TCMH pg	Plaquettes /mm ³
29/3/2019					10900	556	7804	11,4	76,5	23,8	515000
17/4/2019					9100	500	6600	11,1	69,2	23	402000
11/5/2019					22800	547	17944	11,3	74,5	23,6	517000
15/5/2019					12900	2877	8695	11,2	74,1	24,3	342000
21/5/2019					7200	300	5600	10,8	68,8	22,7	454000
27/5/2019					6600	300	5600	10,9	68,4	22,8	480000
4/8/2019	0,03	0,04	1,83	<1	6600	400	5200	11,2	68,2	23,9	396000
16/8/2019	0,02	0,04	1,31	<1	9200	1104	7360	11,3	74	24	555000
26/8/2019 (1 ^{er} perfusion d'immunoglobulines)	0,03	0,04	1,40		10600	848	8056	11,3	80	24	445000
24/9/2019	6,45	<0,25	1,30		10200	2682	6732	10,5	74	24	300000
22/10/2019	6,30	<0,25	1,25		6700	600	5500	11	71,3	25,2	283000
22/11/2019	6,03	<0,25	0,86		6300	1400	3780	11	71,3		310000
24/12/2019	6,63	<0,25	1,02	<1	6900	500	5300	11,5	70,6		181000
21/1/2020	6,80	<0,25	0,96		3400	400	2200	10,8	70,6	24,3	253000
25/2/2020	6,75	<0,25	1,24								
24/3/2020	6,99	<0,25	1,39		7700	600	6200	10,8	71,9	25	254000
23/4/2020	7,18	<0,25	1,39	<1	55001	500	4200	10,4	71,5	24,7	311000
21/5/2020	7,23	<0,25	1,07		10500	2500	7000	11,1	72,6	24,5	347000
29/6/2020	6,70	<0,25	1,22		6200	600	4900	11,2	72,4	25	251000
13 /7/2020											
10/8/2020	7,35	<0,25	1,35		7200	650	5550	11,5	73	25	265000
7/9/2020											
5/10/2020	7	<0,25	1,40		6500	500	5100	12	72	24,5	245000



Discussion



I. Physiopathologie :

Dans cette rubrique on va rappeler le développement et la maturation des lymphocytes B ainsi que l'étiopathogénie du SHIGM.

A. Développement des lymphocytes B et maturation :

La lymphopoïèse B se déroule essentiellement dans le foie chez l'embryon, et dans la moelle osseuse chez l'adulte. Cette différenciation aboutira à l'apparition de lymphocytes B mémoires et de plasmocytes aptes de sécréter les anticorps. Ce processus de maturation se déroule en deux phases [4].

1. Phase indépendante de l'antigène :

Les principales étapes du développement des lymphocytes B au niveau de la moelle osseuse comprennent respectivement : La CSH, le progéniteur multipotent, le progéniteur lymphoïde commun, et ensuite la cellule progéniteur B, la cellule précurseur B, et le lymphocyte B immature [4].

Toute cette séquence de développement se produit en l'absence de tout contact avec un antigène exogène, raison pour laquelle on parle du développement des cellules indépendantes de l'antigène [5].

1.1. Généralités sur les immunoglobulines : [6]

L'Ig forme l'identité de la lignée lymphocytaire B. Sa forme membranaire constitue, avec ses co-récepteurs, le *B-cell receptor* (BCR), dont la transduction du signal est nécessaire à la survie et la sélection des cellules B, tandis que sa forme sécrétée, produite par les plasmocytes, va constituer les anticorps.

Quelle que soit leur forme, les Ig sont toujours formées de deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques (Figure 4), associées entre elles par des ponts disulfures.

Il existe deux types de chaînes légères, *kappa* (κ) et *lambda* (λ), et cinq classes de chaînes lourdes: *mu* (μ), *delta* (δ), *gamma* (γ), *alpha* (α) et *epsilon* (ϵ), donnant respectivement les IgM, IgD, IgG, IgA et IgE.

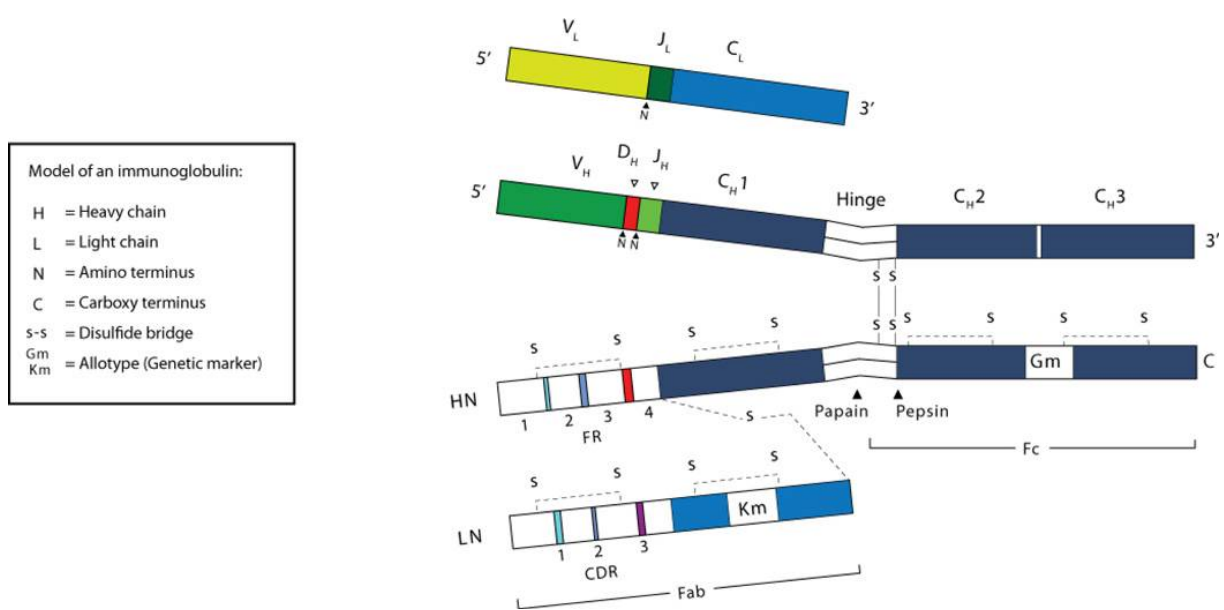


Figure 4: Modèle bidimensionnel d'une molécule d'IgG [6].

1.1.1. Le locus de la chaîne lourde : (Figure 5)

La chaîne lourde possède un domaine variable (V_H) et trois ou quatre domaines constants (C_H). Le domaine variable de chaque chaîne lourde est codé par trois gènes, un gène variable V, un gène de diversité D et un gène de jonction J.

La chaîne lourde est codée par des gènes situés sur le chromosome 14.

Le locus IgH est divisé en quatre segments, qui codent du télomère vers le centromère, la région variable (V_H) formée de 123 à 129 gènes, la région de diversité (D_H) formée de 27 gènes, la région de jonction (J_H) formée de 6 gènes, et enfin 9 gènes pour la région constante (C_H).

1.1.2. Le locus de la chaîne légère :

La chaîne légère possède un domaine variable (V_L) et un seul domaine constant (C_L). Le domaine variable de chaque chaîne légère est codé par un gène variable V et un gène de jonction J.

a. Locus Kappa : (Figure 5)

Les gènes codant pour les chaînes légères kappa se trouvent sur le chromosome 2 chez l'homme.

Le locus est constitué de 75 gènes pour la région variable (V_K), 5 gènes pour la région de jonction (J_K), et un seul gène pour la région constante (C_K).

b. Locus Lambda : (Figure 5)

Les gènes codant les chaînes légères lambda sont situés sur le chromosome 22 chez l'homme.

Le locus est constitué de 73 à 74 gènes pour la région variable (V_λ), et 4 gènes pour la région constante (C_λ), dont chacun est associé à son propre gène de la région de jonction (J_λ).

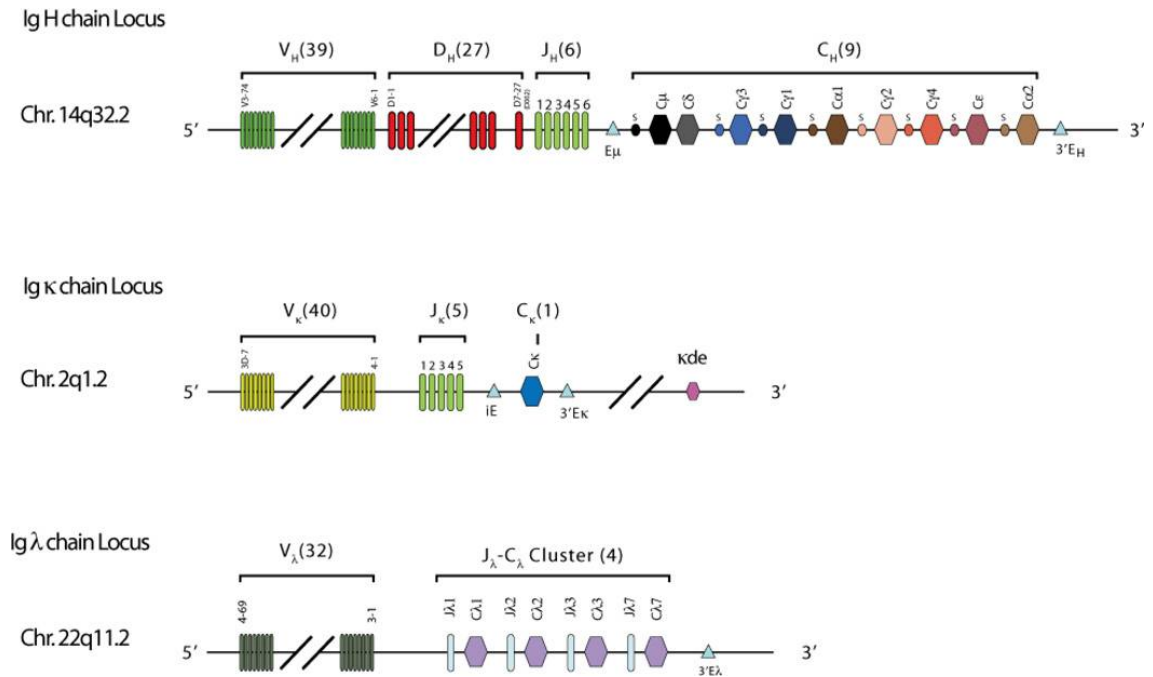


Figure 5: Représentation schématique de l'organisation des groupes de gènes Ig H, κ , et λ [6].

1.2. L'établissement du BCR :

Au stade cellule pro-B, un réarrangement des gènes V, D et J de la chaîne lourde H d'Ig se produit [7]. (Figure 6)

Un réarrangement réussi initie le stade cellule pré-B, où les cellules expriment d'abord un récepteur pré BCR, qui est formé d'une chaîne lourde membranaire de type μ et d'une pseudo-chaîne légère, avec deux molécules de signalisation transmembranaires ($Ig\alpha$ et $Ig\beta$). Un signal par ce récepteur est indispensable pour que la différenciation se poursuive du stade pré-B au stade B immature. Ce développement en B immature nécessite la synthèse d'une vraie chaîne légère. C'est pour cela, un réarrangement des gènes V et J de la chaîne légère d'Ig se fait. La chaîne légère λ n'est synthétisée qu'en cas d'échec de synthèse de la chaîne κ .

L'activation du BCR est essentielle à la maturation des cellules B. Ces lymphocytes B matures immunocompétents, dits « naïfs », quittent la moelle osseuse vers les organes lymphoïdes périphériques [7].

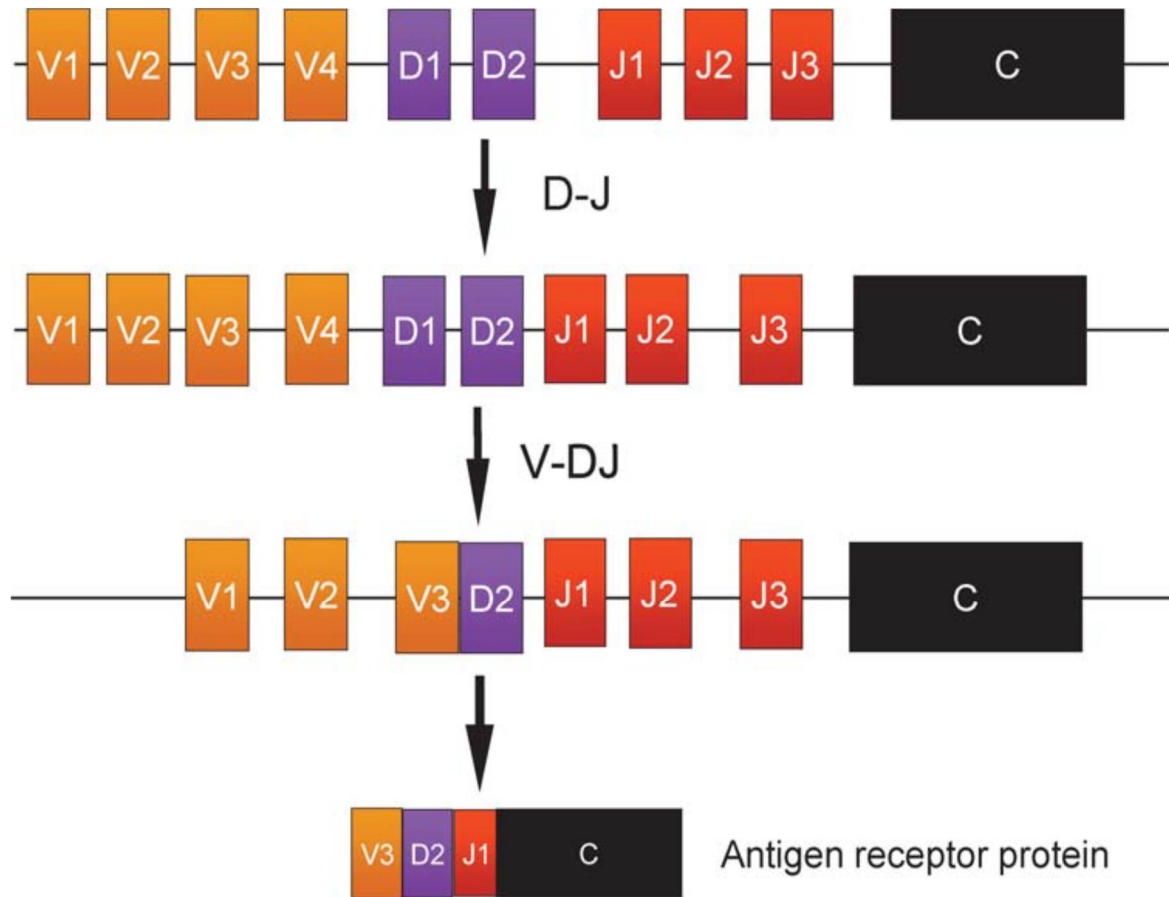


Figure 6: Réarrangement V(D)J [8].

2. Phase dépendante de l'antigène :

2.1. Le Centre germinatif :

Lors des réarrangements VDJ au niveau des locus des chaînes lourdes et légères d'Ig, une grande diversité d'Ig s'est produit. Néanmoins, un autre mécanisme est indispensable pour une bonne défense immunitaire et qui permet de renforcer l'efficacité et la spécificité. Raison pour laquelle, des mutations vont être produites principalement au niveau des *complementarity-determining regions* (CDR) des domaines variables ainsi l'adaptation de la classe d'Ig à la nature de l'antigène. Il s'agit de : l'hypermutation somatique et la commutation isotypique. Ces deux événements se produisent dans des structures appelées centres germinatifs (CG).

La formation des CG est Une caractéristique fondamentale de la Phase dépendante de l'antigène.

Les organes lymphoïdes secondaires tels que la rate et les ganglions lymphatiques, contiennent au début des follicules principalement composés de lymphocytes B naïfs. Une semaine après l'exposition à l'antigène, les CG se développent au centre de ces zones de cellules B, formant les follicules secondaires.

La caractéristique anatomique la plus remarquable du CG est sa division en deux compartiments distincts, la zone sombre, marquée par une intense prolifération des cellules B, et la zone claire, qui comporte, en plus des cellules B, les cellules dendritiques folliculaires et la plupart des lymphocytes T helper [9]. (Figure 7)

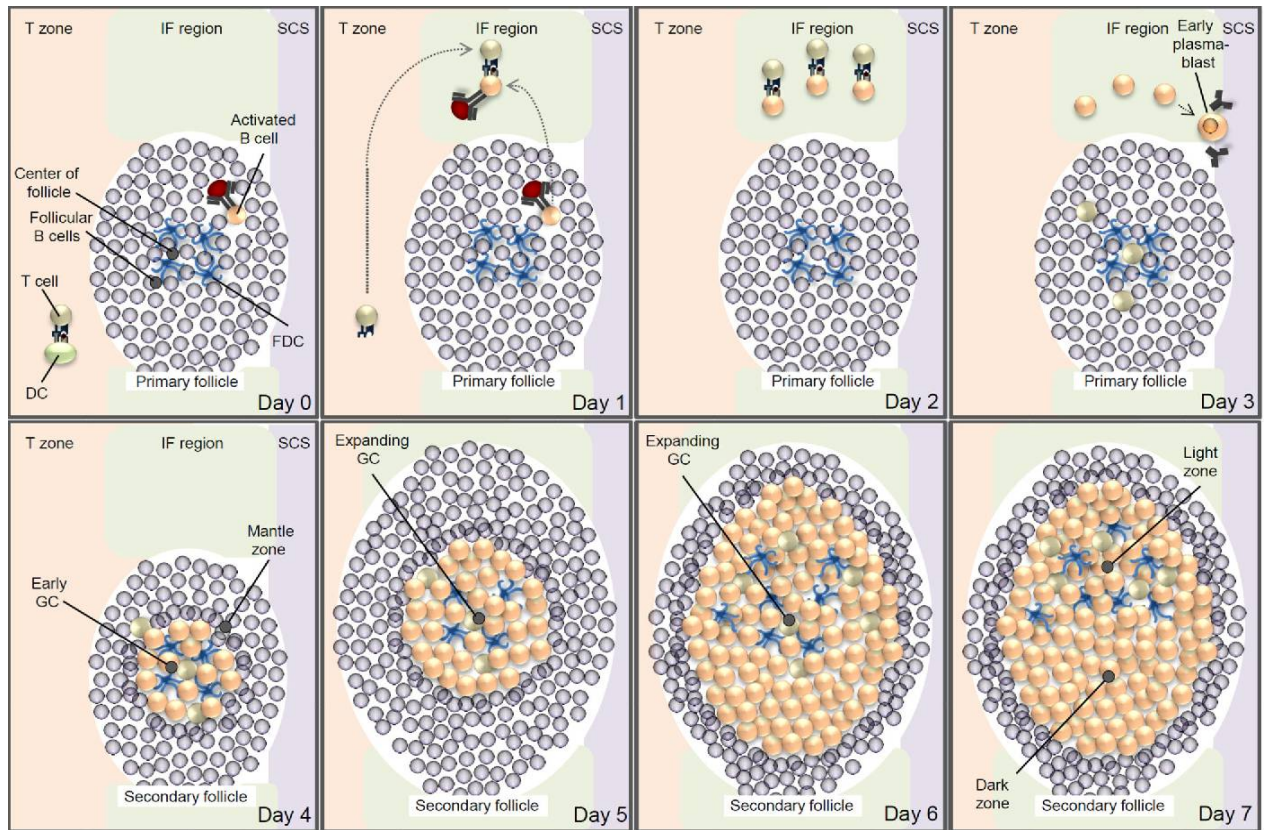


Figure 7: La formation du centre germinatif.

Les lymphocytes B naïfs entrent en contact avec les cellules dendritiques porteuses d'antigènes au niveau de la zone de cellules B du CG.

La reconnaissance des antigènes protéiques par le BCR initie l'endocytose du complexe antigène-BCR. L'antigène peptidique s'associe à des récepteurs *Human leukocyte antigen* (HLA) de classe II à la surface de la cellule. Le lymphocyte B est maintenant "amorcé" pour la production d'anticorps et migre vers la zone des cellules T pour activation [10]. (Figure 8)

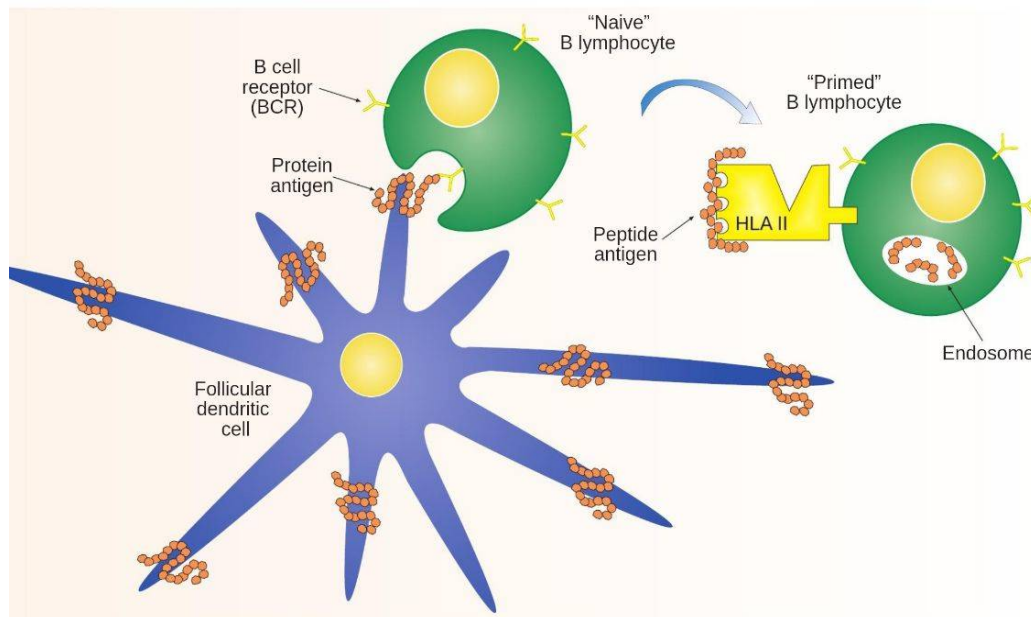


Figure 8: lymphocyte B amorcé [10].

Les lymphocytes B « amorcés » migrent de la zone de cellules B des CG vers la zone des lymphocytes T des organes lymphoïdes secondaire où ils entrent en contact avec les cellules mémoires ou effectrices CD4 +.

La reconnaissance des antigènes peptidiques liés aux récepteurs HLA de classe II sur les lymphocytes B par les récepteurs des lymphocytes T (TCR) sur les lymphocytes T CD4 + s'effectue. (Figure 9)

Le CD4 se lie également au récepteur HLA de classe II d'où l'initiation de la formation d'une synapse immunologique [10].

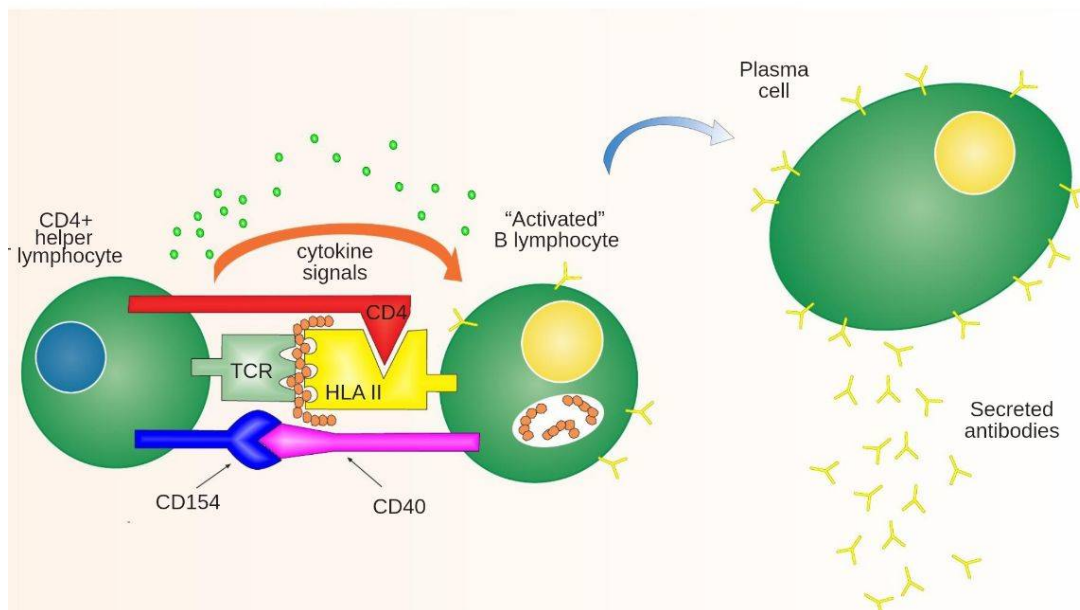


Figure 9: l'activation du lymphocyte B [10].

La synapse immunologique (Figure 10) est initiée par la reconnaissance des antigènes peptidiques liés aux récepteurs HLA de classe II sur le lymphocyte B « amorcé » par les TCR sur le lymphocyte T CD4 +. Le CD4 se lie également au récepteur HLA de classe II.

La synapse est stabilisée par la liaison de *Lymphocyte function-associated antigen (LFA)*-1 et l'*Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)*-1 ou ICAM-2 dans l'anneau externe (ou p-SMAC) et de CD2 et LFA-3 dans l'anneau interne (ou c-SMAC). La stimulation de CD28 par CD80 ou CD86 active le lymphocyte T CD4 +. Le lymphocyte T CD4 + activé produit des cytokines et exprime le CD40 Ligand (CD 154) qui stimule le CD40 sur le lymphocyte B.

La stimulation du CD40 favorise la différenciation des lymphocytes B au niveau plasmatique ainsi la sécrétion d'anticorps.

Cette stimulation favorise l'hypermutation somatique afin de produire des anticorps de plus haute affinité, la commutation d'isotypes d'IgM en IgA, IgG ou IgE, ainsi que la génération de lymphocytes B mémoire nécessaires à l'immunité à long terme [10].

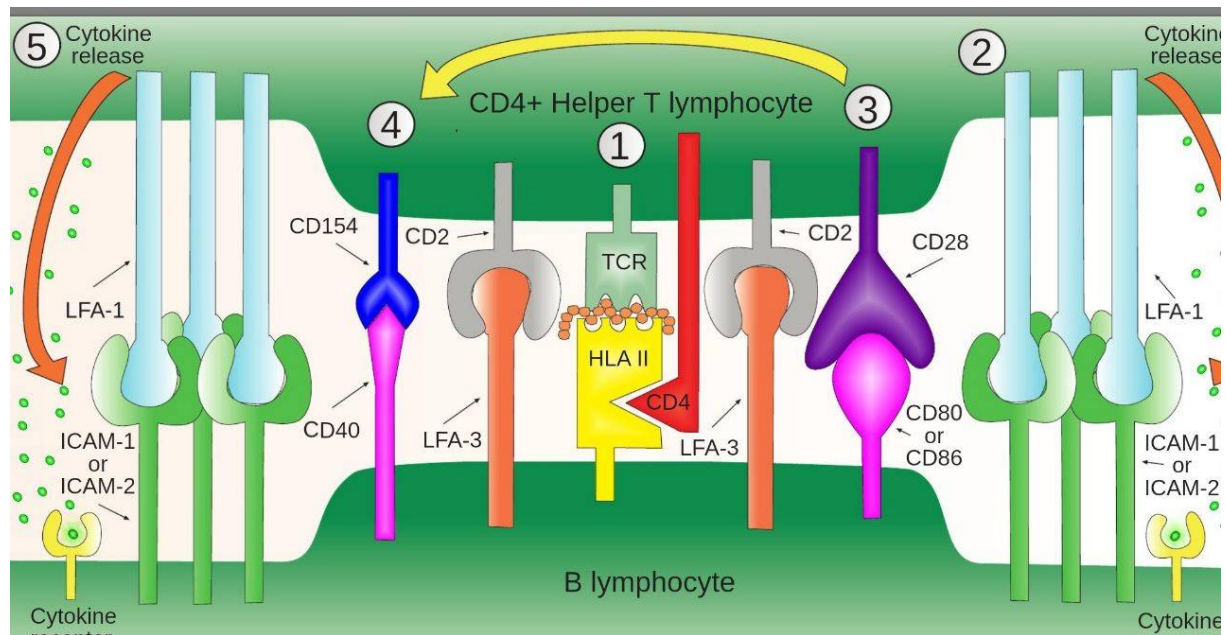


Figure 10: Synapse immunologique [10].

2.2. L'hypermutation somatique :

Les cellules B de la zone sombre appelées les centroblastes, sont des cellules à forte prolifération contrairement aux cellules B de la zone claire, les centrocytes. Les cellules B subissent d'abord des mutations dans la zone sombre durant la phase de prolifération puis migrent vers la zone claire où l'affinité du BCR sera testée [11].

La génération de lymphocytes B capables de produire des anticorps de haute affinité, se produit par l'accumulation de mutations dans les régions variables des gènes d'Ig réarrangés, par le biais d'un mécanisme appelé l'hypermutation somatique, et par la sélection des cellules B dont les récepteurs d'antigènes ont une affinité augmentée. [12]

L'hypermutation somatique présente une prévalence de mutations ponctuelles, avec seulement des insertions et des délétions occasionnelles, environ un million de fois plus élevé que le taux de mutation spontanée de l'ADN somatique du génome en général.

L'hypermutation somatique est lié à l'initiation de la transcription. Il cible la séquence immédiatement en aval du promoteur des gènes V des Ig, s'étendant sur 1 à 2 kb et incluant la région V(D)J, tout en épargnant la région constante.

La fréquence des mutations est maximale au niveau des régions codantes, qui connaissent l'antigène.

La préférence de ciblage de l'hypermutation somatique a évolué pour favoriser l'accumulation des mutations dans la région CDR, la zone qui est en contact étroit avec l'antigène et qui dicte la spécificité du site de liaison de l'anticorps.

La première étape de l'hypermutation somatique est de produire des erreurs de mésappariements G : U, suite à l'action de l'enzyme *activation induced cytidine deaminase* (AID) qui va désaminer les cytidines en uracile sur des motifs "RGY(W)" / "WRC(Y)" (R = A ou G, Y = C ou T, W = A ou T) induisant alors des transitions C vers T et ainsi G vers A sur le brin complémentaire (Figure 11) [13].

La seconde étape de l'hypermutation somatique est de réparer les erreurs provoquées.

Les différents mécanismes de réparations qui vont s'impliquer afin d'éliminer les uraciles apparus, vont produire des mutations à l'origine de la maturation d'affinité suite à des réparations incomplètes.

Les uraciles générés vont, soit être ignorés par une polymérase qui va les considérer comme un T et donc insérer un A et par conséquent une transition C:T, soit être éliminés par l' *Uracile N-glycosylase* (UNG). Dans ce cas, le mécanisme du *base excision repair* (BER) intervient.

Le BER répare les bases endommagées en suivant ces étapes :

- La reconnaissance et l'excision de la base endommagée de l'ADN afin de créer un site abasique.
- Le clivage de l'ADN au niveau du site abasique par une endonucléase APE, générant ainsi une entaille d'ADN adjacente au site abasique.
- La transformation de l'entaille en un espace d'un seul nucléotide.
- Le comblement de l'espace suite à l'action de l'ADN polymérase β .
- La fermeture de l'entaille par l'ADN ligase 1 ou 3 [14].

La dernière possibilité qui peut traiter ces sites abasiques est *mismatch repair* (MMR), qui fonctionne par un processus impliquant :

- La reconnaissance du mésappariement par l'hétérodimère MSH2/MSH6.
- Le recrutement de l'hétérodimère MLH1/PMS2, du *Proliferating Cell Nuclear Antigen* (PCNA) et de l'*Exonuclease 1* (EXO1) qui vont éliminer les nucléotides proches de la cassure.
- Des polymérases seront engagés pour se charger des lésions. (Figure 11) [15,16].

Les cellules B nouvellement formées sont sélectionnées par le biais d'un processus appelé : maturation d'affinité, afin de poursuivre leur différenciation. Les cellules B à haute affinité pour l'antigène surpasseraient les clones de moindre affinité et recevrait des signaux de survie en stimulant le BCR.

Les signaux de survie fournis par les cellules dendritiques folliculaires, ainsi que l'induction de la signalisation du BCR sont suffisants pour que les cellules sélectionnées survivent et prolifèrent, ainsi que les autres entrent en apoptose [17].

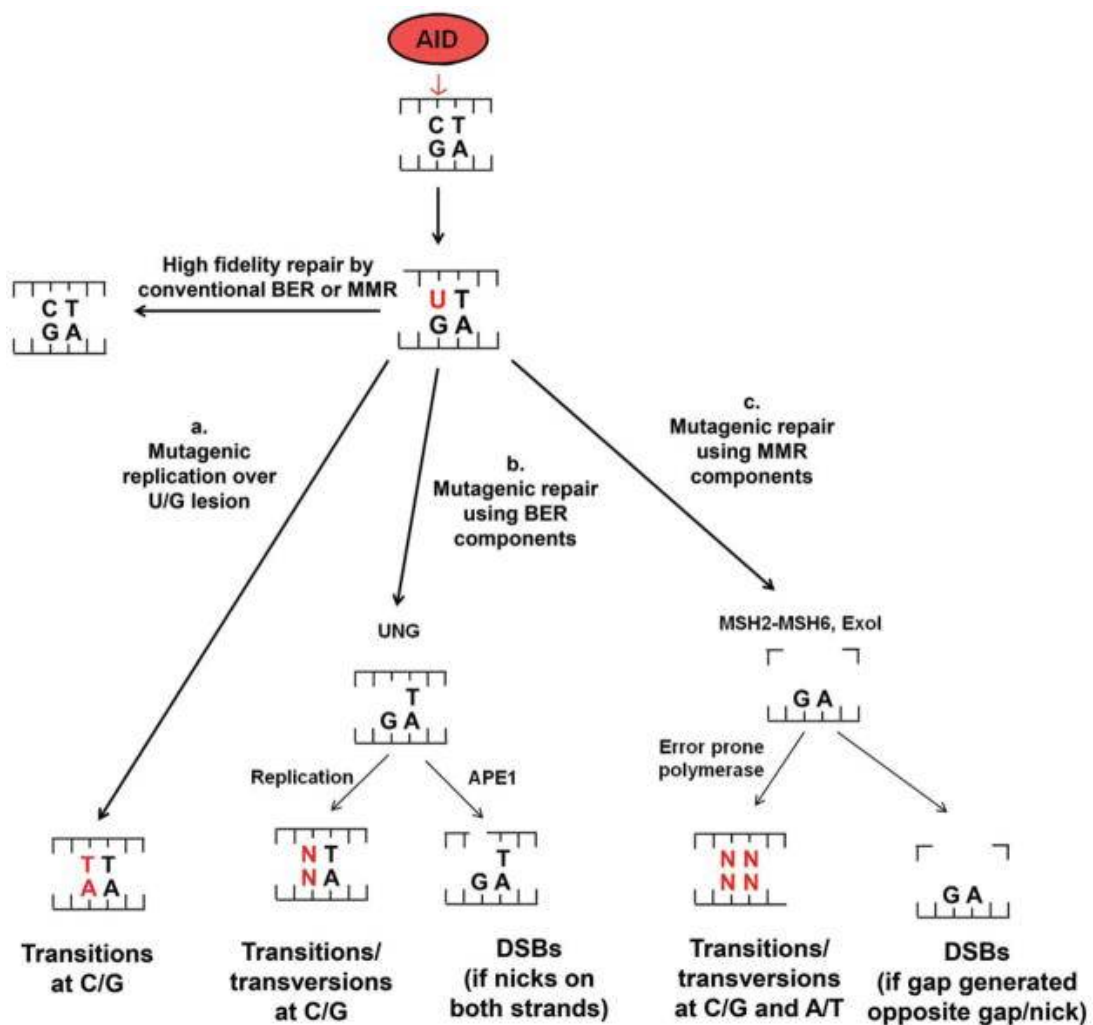


Figure 11: Induction des hypermutations somatiques par AID [14].

2.3. La commutation isotypique :

La commutation de classe de la chaîne lourde des Ig est une étape essentielle pour la maturation de la réponse des anticorps.

Le changement de classe des Ig est un processus par lequel les lymphocytes B passent de la production d'IgM à d'autres classes et sous-classes d'Ig (IgA1, IgA2, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) [15].

La classe d'anticorps, est déterminée par la région constante de la chaîne lourde (C_H), qui est importante pour déterminer la fonction effectrice de l'anticorps. Les régions constantes des différents isotypes d'immunoglobulines sont codées par différents groupes d'exon C_H , qui sont organisés dans l'ordre suivant : C_μ , C_δ , C_γ , C_ϵ et C_α dans le locus IgH [16].

Durant la commutation isotypique, les cassures double brin de l'ADN se produiront à la fois dans deux régions S permettant la recombinaison entre une région S donneuse (S_μ) et une région S réceptrice. Ces régions S sont localisées en amont de chaque gène constant, à l'exception de C_δ , et sont formées de séquences répétées riches en G [16].

La spécificité de l'isotype est dirigée par l'induction de la transcription à travers les régions S, car les désaminations induites par l'AID sont limitées à ces régions transcrites. En amont de chaque région S acceptrice se trouvent des promoteurs de transcription, qui sont activés par des cytokines, ce qui induisent le changement à cet isotype spécifique. La transcription de ces promoteurs produit des transcriptions germinales [19].

L'ARN transcrit à partir des régions S, riche en G, peut former un hybride ARN-ADN (boucle R) (Figure 12) avec le brin inférieur d'ADN riche en C.

Cette boucle R laisse le brin supérieur d'ADN riche en G simple brin isolé sur de longues distances, rendu accessible à l'AID. La richesse en G du brin matrice est indispensable pour préserver ces structures stables [17].

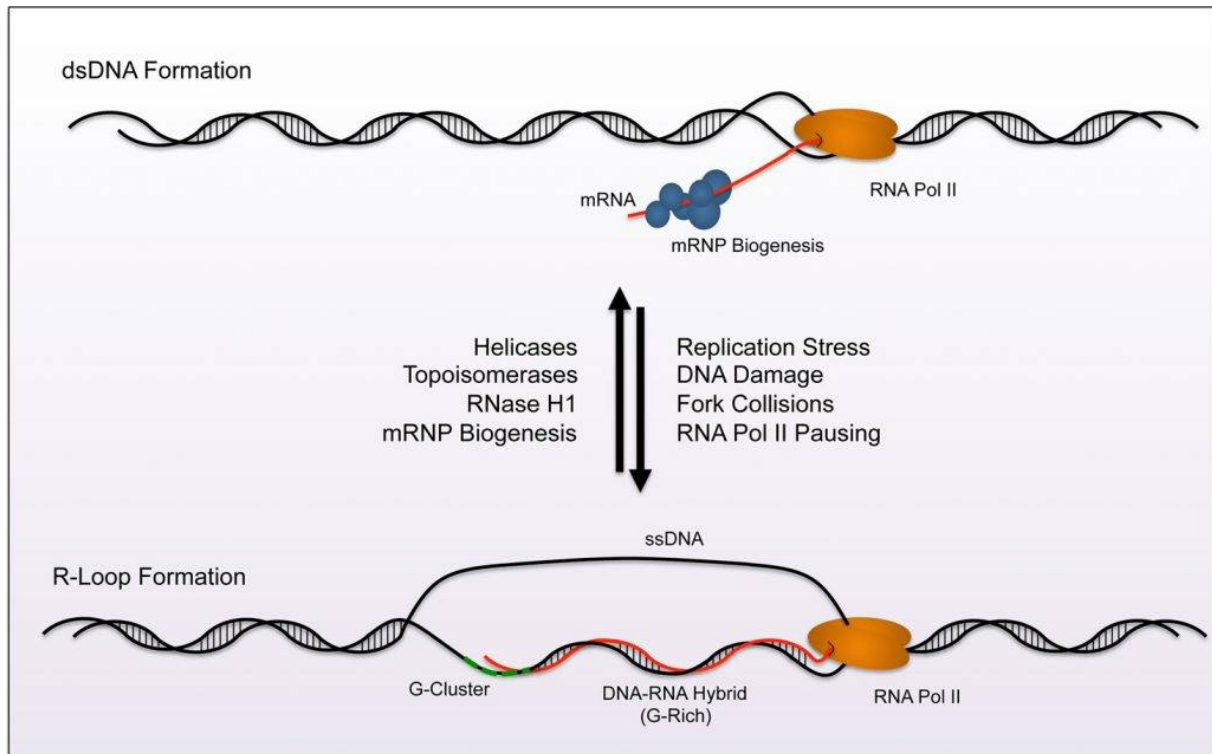


Figure 12: Représentation schématique d'une boucle R [18].

Dès que la transcription est faite et les boucles R sont en place, les régions S vont être accessibles à l'AID. En suivant le même principe de l'hypermutation somatique, l'AID va convertir les C en U par désamination, ce qui va produire des mutations [19].

Le BER représente la voie principale de prise en charge des mésappariements induits.

Tout d'abord le BER éliminera les uraciles nouvellement formés grâce à l'action de l'UNG, ensuite, il va créer des sites abasiques qui seront cibles à des endonucléases APE permettant ainsi la formation des cassures simples brins. Lorsque les deux cassures sont suffisamment proches, elles peuvent créer une cassure double brin. Par contre, si les cassures sont trop écartées, la voie du MMR entre en jeu [19].

Comme pour l'hypermutation somatique, le MSH2/MSH6 va reconnaître le mésappariement et engager l'hétérodimère MLH1/PMS2, l'EXO1 et le PCNA, qui vont éliminer les uraciles apparus et générer une cassure simple brin jusqu'à en trouver une autre permettant ainsi la création de la cassure double brin [20,21].

Ces cassures seront ensuite reconnues, éditées et réparées par le mécanisme de réparation *DNA Damage Response* (DDR), conduisant à la recombinaison des deux régions S. Deux voies de réparation majeures peuvent être impliquées dans la commutation isotypique, la voie classique de jonction terminale non-homologue (C-NHEJ) ou la voie de jonction terminale alternative (A-EJ). (Figure 13) [22].

L'élément principal de cette voie est la forme phosphorylée de l'histone 2A *family member X* (H2AX), nommée γ H2AX. Cette phosphorylation est réalisée par les kinases suivantes : *Ataxia Telangiectasia Mutated* (ATM), *ATM-Rad3-related* (ATR) et *DNA-dependent protein kinase, catalytic subunit* (DNA-PKcs).

Ainsi, le rôle du γ H2AX est la formation des foyers de réparation qui vont consolider ces cassures et engager les molécules des voies de réparations du C-NHEJ. Les éléments essentiels impliqués dans cette voie de réparation sont : Ku70, Ku80, LigIV et XRCC4. Le complexe XRCC4/LigIV va ligaturer les deux brins au niveau de la synapse S-S, cependant, cette réaction ne peut être réalisée qu'en protégeant les extrémités par l'hétérodimère Ku70/Ku80 [14].

En l'absence de C-NHEJ, une autre voie s'engage, il s'agit de l'A-EJ.

Les facteurs impliqués dans cette voie restent encore mal connus.

Cependant, il paraît que le complexe MRN, *polyADP-ribose polymerase 1* (PARP-1), XRCC1, Mre11, *CTBP-interacting protein1* (CTIP) et les ligases I et III ont un rôle important dans cette voie [14].

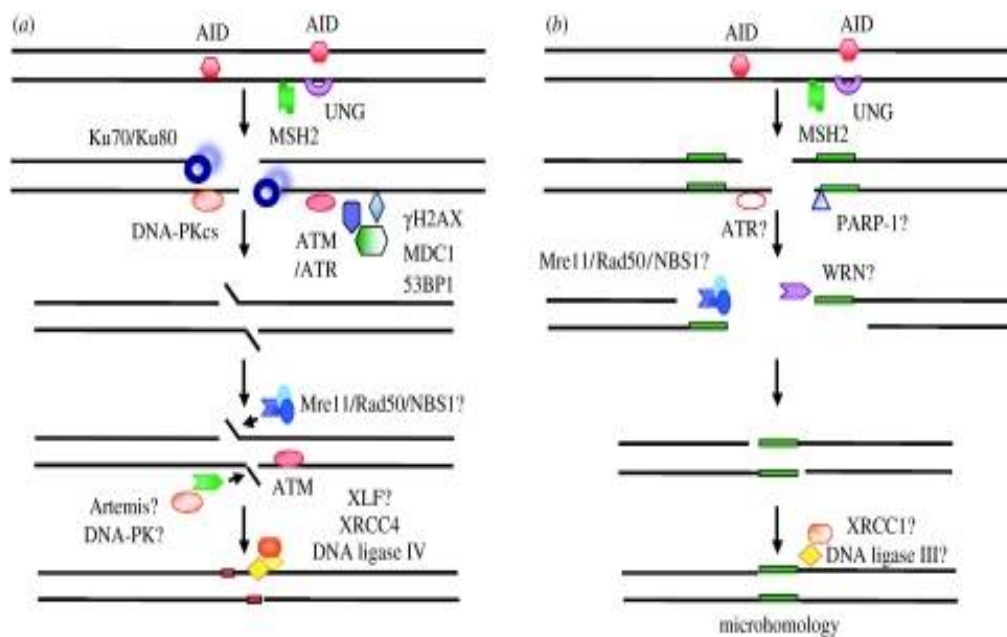


Figure 13: représentation schématique du mécanisme de DDR [22].

(a) C-NHEJ

(b) A-EJ

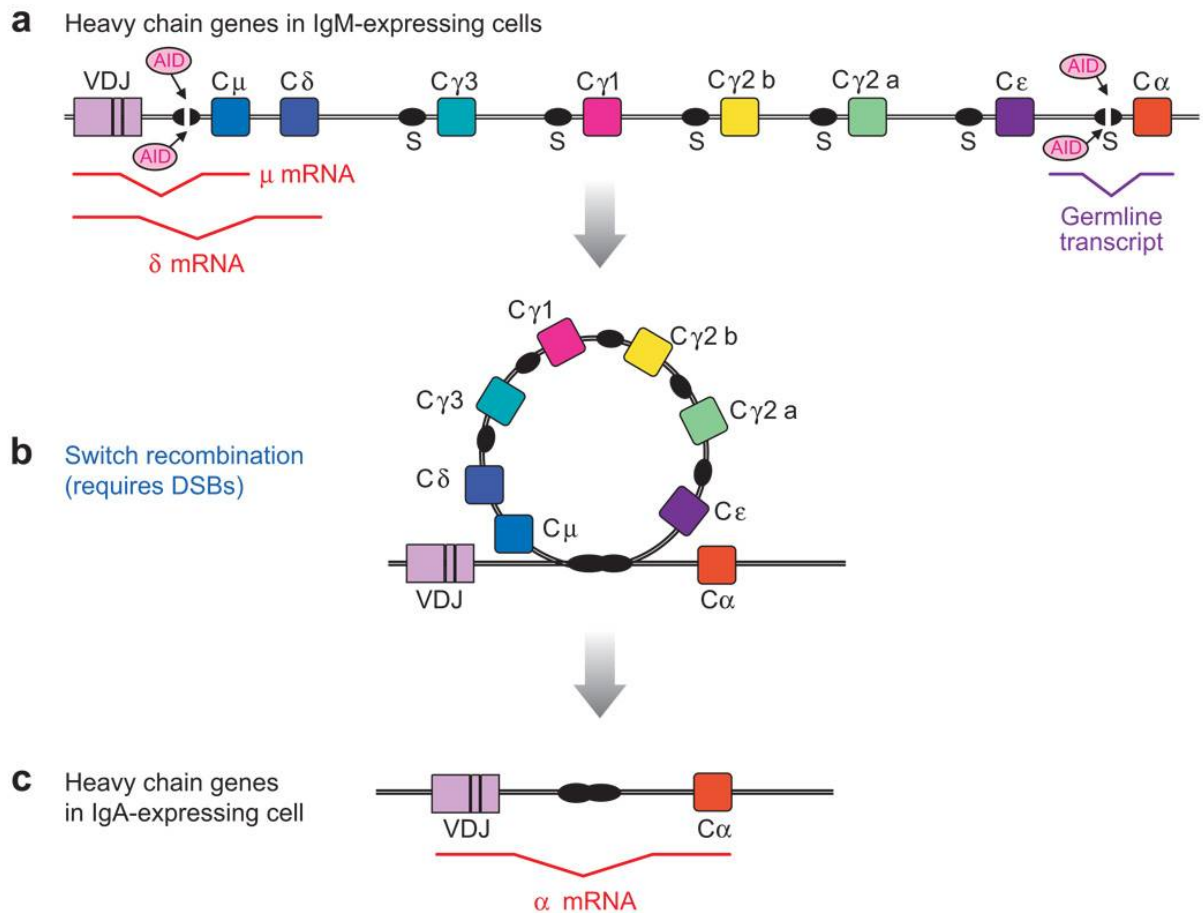


Figure 14: Représentation schématique du changement de classe vers IgA [19].

2.4. Plasmocytes et lymphocytes B mémoires :

Les plasmocytes représentent les cellules effectrices terminales différenciées et non divisées de la lignée B, ce sont des usines cellulaires qui se consacrent à la tâche de synthétiser et de sécréter les anticorps.

La plupart des plasmocytes ont une courte durée de vie (estimée à quelques jours), mais certains vont persister plusieurs années au sein des niches situées au niveau de la moelle osseuse [23].

La deuxième population de cellules qui vont apparaître lors d'une réponse immunitaire, sont les cellules B mémoires.

Les cellules B mémoires conservent un BCR de haute affinité à leur surface cellulaire et persistent plusieurs années dans l'organisme.

En cas de réinfection par l'antigène dont elles sont spécifiques, ces cellules vont rapidement se réactiver et participer à la réponse immunitaire.

Elles ont une capacité intrinsèque de répondre plus rapide que celle des cellules B naïves, ainsi qu'une prolifération plus intense lors de la deuxième rencontre avec l'antigène. [23].

B. Pathogénie :

Les SHIGM sont caractérisés par un déficit en Ig des classes G, A ou E, associé à un taux élevé ou normal des Ig de la classe M. Plusieurs défauts génétiques, empêchant la commutation isotypique et parfois la génération des mutations somatiques entraînant ainsi un SHIGM, ont été décrits [24].

1. Déficit en CD40L :

La forme la plus courante du SHIGM est l'incapacité des lymphocytes T auxiliaires CD4+ à exprimer les récepteurs CD40L (ou CD154) à leur surface cellulaire.

Le CD40L, actuellement dit CD154, est une protéine transmembranaire de type II, dont le poids moléculaire varie entre 32 et 39 kDa, composée de 261 acides aminés, et qui appartient à la famille TNFS. Le CD40L s'exprime de façon transitoire à la surface des lymphocytes T CD4+ quand ils sont activés.

Ce syndrome est également connu sous le nom de SHIGM lié à l'X (SHIGM X) car le gène codant pour le CD40L est localisé au niveau du bras long du chromosome X (Xq26-q27) et comporte 5 exons [25].

L'échec de la stimulation du CD40 par le CD40L empêche le lymphocyte B de recevoir le signal d'activation qui lui permet de se différencier en une cellule plasmatisque capable de sécréter des IgM ou de passer à un isotype d'anticorps différent tel que IgG, IgA ou IgE.

Ce syndrome a été nommé le SHIGM1. (Figure 15)

Dans le SHIGM, on pense que l'IgM peut encore être produite par des mécanismes indépendants des lymphocytes T, régis par des récepteurs TLR ou par la réticulation des anticorps. Par conséquent, ce mécanisme ne produit pas de maturation d'anticorps à commutation d'isotype ni de maturation d'affinité et ne génère pas de lymphocytes B mémoire nécessaires à une immunité à long terme.

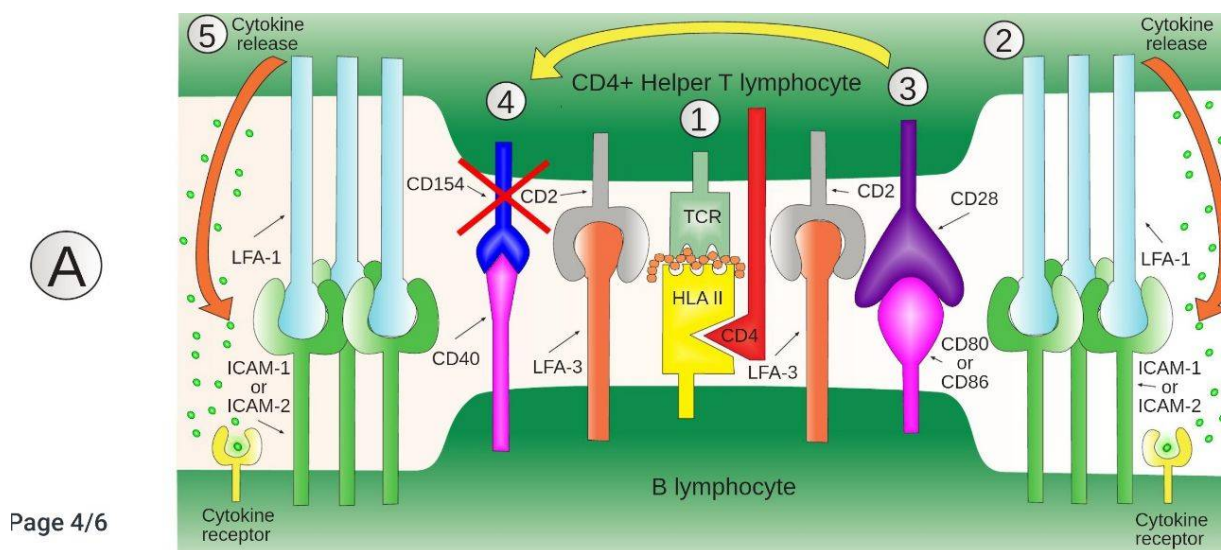


Figure 15: Syndrome d'HIGM1 [10].

2. Déficit en CD40 :

La deuxième variante du SHIGM est l'incapacité des lymphocytes B à exprimer les récepteurs CD40 à la surface des cellules.

Le CD40 est une protéine transmembranaire de type I, dont le poids moléculaire est estimé à 48 kDa, composée de 277 acides aminés, et qui appartient à la famille TNFRS. Le gène codant pour le CD40 est localisé au niveau du chromosome 20q11-q13 et comporte 9 exons [26].

L'échec de la stimulation du CD40 par le CD40L empêche le lymphocyte B de recevoir le signal d'activation requis pour se différencier en un plasmocyte apte de sécréter de l'IgM ou de passer à un autre isotype.

Ce syndrome qui est de transmission autosomique récessive, a été nommé le SHIGM3. (Figure 16)

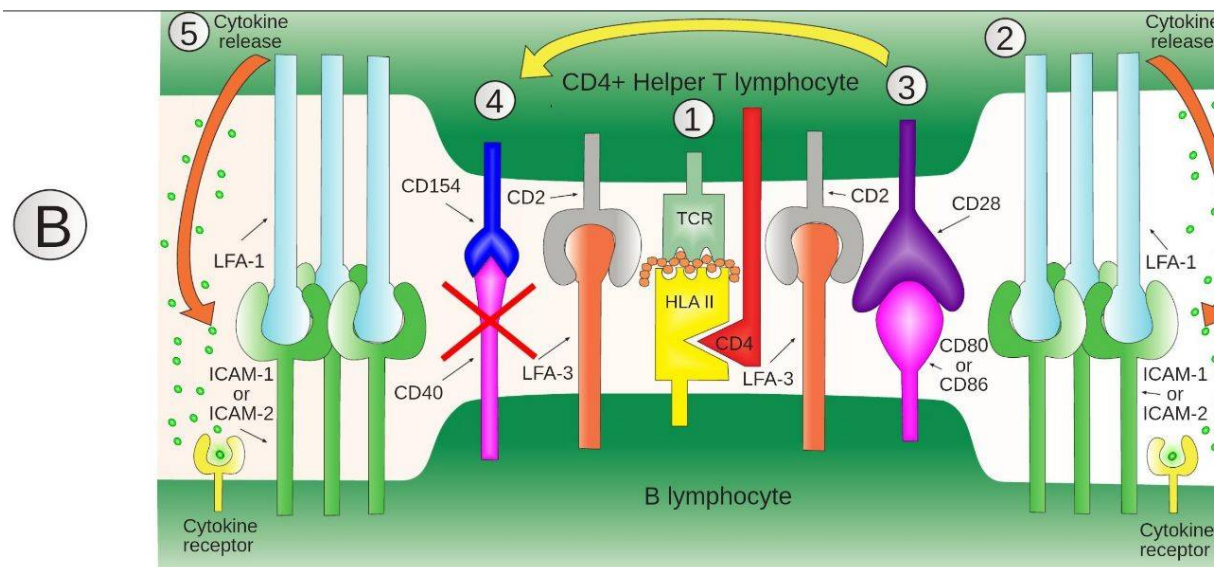


Figure 16: Syndrome d'HIGM3 [10].

3. Déficit en AID et en UNG:

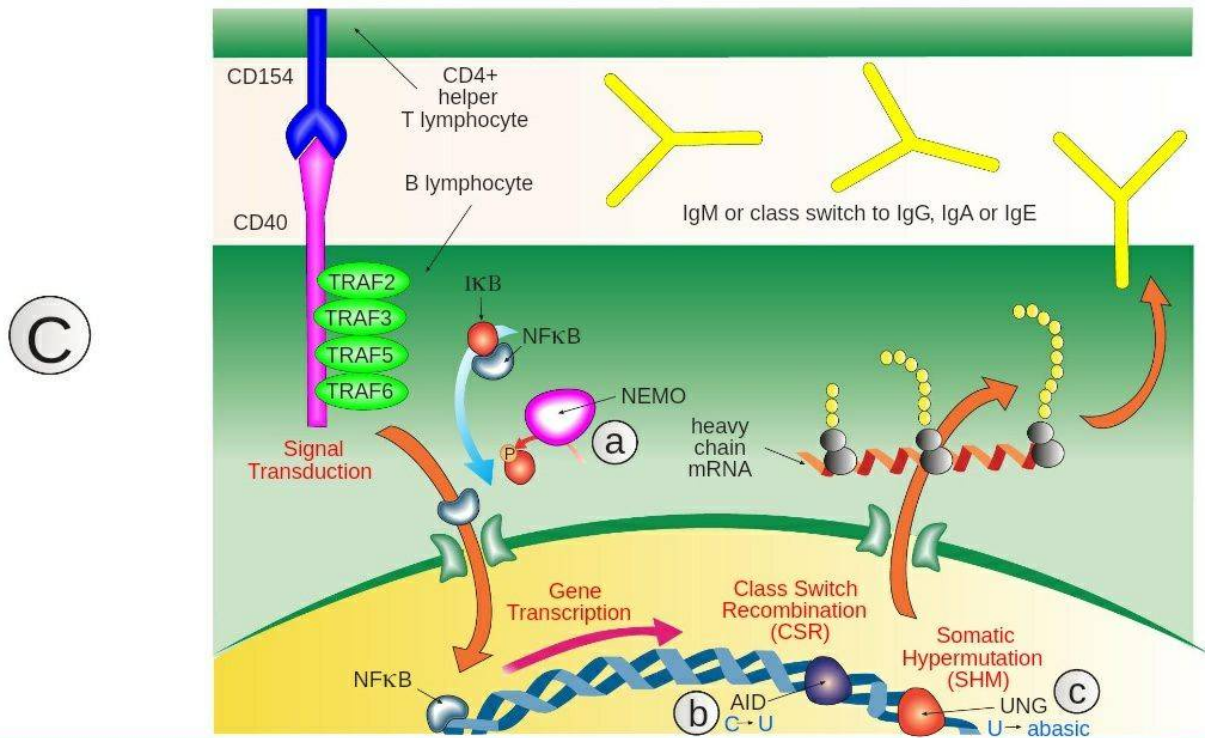
Contrairement aux altérations de la signalisation CD40L / CD40, des défauts dans les enzymes de changement d'isotype d'immunoglobuline AID et

UNG semble se limiter principalement aux carences de production des anticorps, ils sont hérités de manière autosomique récessive. [28]

Le SHIGM 2 (Figure 17), est causée par une mutation au niveau du gène AID. L'AID, comme on a vu précédemment, est une protéine qui désamine les résidus de cytidine en uracile au niveau de l'ADN, son rôle est fondamental dans l'hypermutation somatique et la commutation isotypique. Le gène AID est localisé au niveau du bras court du chromosome 12 (12p13), et comporte 5 exons, et code pour une protéine de 24 kDa composée de 198 acides aminés.

La défaillance de l'AID entraîne un défaut de commutation isotypique, un défaut de génération des mutations somatiques dans les gènes V des Ig, ainsi des lymphadénopathies avec des CG anormalement gros. [27]

Le SHIGM 5 (Figure 17) est caractérisé par une défaillance de la protéine UNG. L'UNG est un enzyme de réparation de l'ADN qui éliminent les résidus d'uracile. La mutation au niveau du gène codant de l'UNG provoque un blocage de la production d'anticorps, du changement d'isotype et de la maturation.



Common forms of hyper-IgM syndrome involve abnormalities in the signal transduction pathway of CD40 stimulation or the DNA re

Figure 17: Les formes les moins courantes du SHIGM [10].

- (a) Les mutations génétiques dans NEMO : SHIGM6
- (b) Les mutations génétiques dans l'AID : SHIGM2
- (c) Les mutations génétiques dans l'UNG : SHIGM5

4. Déficit en *Nuclear factor-kappa B Essential Modulator* (NEMO):

Cette forme du SHIGM est causée par une mutation au niveau du gène NEMO, également appelé IKKG.

NEMO est un enzyme nécessaire pour empêcher l'action du facteur d'inhibition de *nuclear factor-kappa B* (NF-kB). NF-kB fait référence à une famille de facteurs de transcription impliqués dans la régulation de l'inflammation, les réponses immunitaires innées et adaptatives, ainsi que le

développement, la survie et la prolifération des cellules. En l'absence de stimuli, les dimères NF- κ B sont retenus dans le cytosol par association avec un inhibiteur de l'activité de κ B, appelé I κ B. Le complexe I κ B kinase (IKK), est composé de deux sous-unités catalytiques, IKK α et IKK β , et le modulateur IKK γ (NEMO) [29].

Les mutations dans le gène NEMO sur le bras long du chromosome 28, peuvent empêcher la transmission du signal induit par l'interaction entre le CD40 et CD40 ligand au niveau des lymphocytes B. Celles-ci sont alors incapables d'opérer une commutation isotypique. C'est le SHIGM 6. (Figure 17)

5. Défaut dans un facteur de la réparation d'ADN :

5.1. Syndrome de Nijmegen :

Dans la cellule, la *nibrin*, codée par le gène NBN (également connu sous le nom de NBS1), participe aux voies de réparation de l'ADN induites par les cassures double-brin et, avec ses partenaires MRE11A et RAD50, est nécessaire à l'activation de ces voies en réponse aux dommages causés à l'ADN [30].

Le syndrome de Nijmegen est causé par une mutation au niveau du gène NBN, cette forme du SHIGM est de transmission autosomique récessive [31].

5.2. Ataxie-télangiectasie (A-T) :

Cette forme du SHIGM, qui est de transmission autosomique récessive, est causée par une mutation au niveau du gène ATM qui code pour une protéine du même nom. Le rôle principal de la protéine ATM est la coordination des voies de signalisation cellulaire en réponse aux cassures double brin d'ADN [32]. L'ATM est situé sur le bras long du chromosome 11 [90], qui est constitué de 66 exons (quatre non codants et 62 codants) couvrant 150 kb d'ADN génomique [33].

5.3. Déficit en Lig IV :

Le mécanisme le plus rapide pour la réparation des cassures double-brin d'ADN est la voie C-NHEJ. La ligase IV est une composante essentielle de cette voie [34]. Cette forme de SHIGM est causée par une altération significative du NHEJ (tout en maintenant une certaine activité), due à une mutation au niveau du gène Lig IV localisé au niveau du chromosome 13 [35].

5.4. Autres mutations :

Des mutations au niveau des gènes codant pour PMS2, MSH2, MSH6, MRE11 et INO80 (des enzymes qui appartiennent à la machinerie de réparation des cassures double-brin d'ADN provoquées au cours de la commutation isotypique) peuvent également engendrer un SHIGM [36, 37].

6. Syndrome d'Activated PI3K-delta syndrome (APDS) :

Le syndrome d'APDS est une maladie d'immunodéficience primaire récemment reconnue. L'APDS est causé par une mutation dans le gène PIK3CD qui est situé sur le bras court du chromosome 1, et qui code pour la sous-unité catalytique de la *Phosphoinositide 3-kinase δ* (PI3K δ) (APDS1).

Un syndrome similaire causé par une mutation dans le gène PIK3R qui est localisé sur le bras long du chromosome 5, et qui code pour une sous-unité régulatrice de la PI3K δ a également été décrit (APDS2).

Les PI3K appartiennent à la famille des kinases qui jouent un rôle important dans la signalisation intracellulaire dans diverses cellules.

Les PI3Ks se composent de trois classes différentes, à savoir PI3K α , PI3K β et PI3K δ . Chaque classe de PI3K se compose de 3 sous-unités catalytiques et de 5 sous-unités régulatrices [38].

Ces mutations peuvent provoquer un SHIGM qui est de transmission autosomique dominante.

7. Autres :

Le SHIGM a pu être observé dans certains troubles de déficience en anticorps y compris les mutations du gène *Bruton's tyrosine kinase* (BTK) responsable de la maladie de l'agammaglobulinémie liée à l'X.

Ainsi le gène *SH2 domain-containing protein 1A* (SH2D1A) associé à la maladie lymphoproliférative liée à l'X [39, 40, 41].

Il est supposé que les patients restants ayant des taux d'IgM élevés et qui ne présentent pas de mutations affectant les gènes mentionnés ci-dessus, peuvent être atteints d'*immunodéficience variable courante* (IDVC) avec des mutations dans les gènes codant respectivement: *TNF Receptor Superfamily Member 13B* (TNFRSF13B), *TNF Receptor Superfamily Member 13C* (TNFRSF13C), *Inducible T-cell COStimulator* (ICOS ou CD278), CD19, *Lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein* (LRBA), NF-kB, VAV1 ou *1-Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate phosphodiesterase gamma-2* (PLCG2), qui pourraient entraîner une augmentation des taux d'IgM sériques en raison d'une maturation défectueuse des cellules B, due à un dysfonctionnement de la commutation isotypique et de l'hypermutation somatique. D'autres gènes qui ne sont pas encore identifiés pourraient également être la cause sous-jacente des SHIGM [39, 41, 42, 43].

La figure 18 résume Les gènes mutés et les voies affectées impliqués dans le SHIGM.

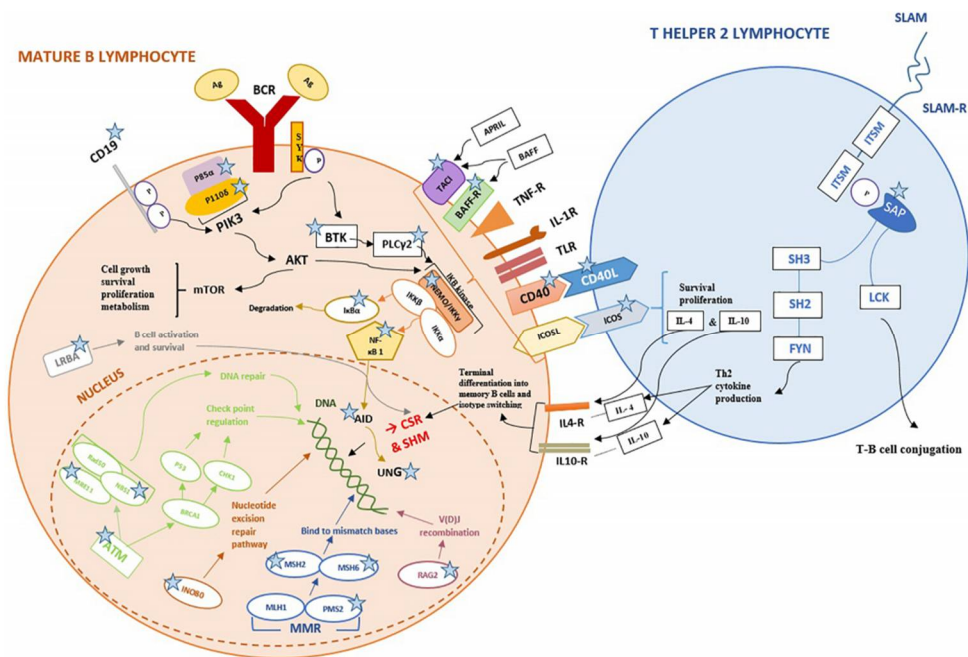


Figure 18 : Les gènes mutés et les voies affectées impliqués dans le SHIGM [2].

Les facteurs mutés sont marqués d'étoiles.

P indique une phosphorylation.

II. Epidémiologie :

A. Fréquence dans le monde :

Les SHIGM sont des déficits immunitaires primitifs très rares.

Le SHIGM X est responsable de 65 à 70% des SHIGM [1]. Sa fréquence est estimée à 2/1 000 000 chez les patients de sexe masculin [44].

Dans une étude de l'*European Society for Immunodeficiencies* (ESID) portant sur 7430 patients atteints du DIP, 3,08% des patients inscrits avaient un SHIGM, le déficit en CD40L était classé premier parmi ces derniers avec une fréquence de 1,16%.

Le déficit en AID vient en deuxième position de fréquence après SHIGM1 [2]. Minegishi a évoqué que la moitié des SHIGM non lié à l'X étaient des SHIGM2 [1]. En revanche, seuls quelques cas de déficit en CD40 (SHIGM3) et en UNG (SHIGM5) ont été rapportés [2].

En 2005, dans une large cohorte américaine de 140 patients (dont 130 garçons) atteints d'un SHIGM, Lee et al ont rapporté chez 98 des cas un déficit en CD40L (70%), un déficit en AID dans 4 cas (3%), et un défaut du signal du NF- κ B dans 1 cas. Aucune mutation n'a pu être identifiée chez 33 patients (24%) [39].

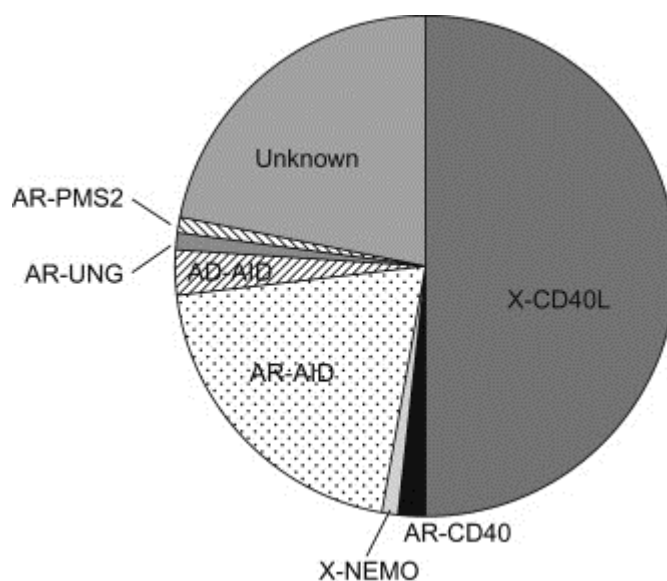


Figure 19: Fréquence relative des SHIGM dans le monde [45].

Globalement, toutes les formes de SHIGM constituent 0,3 à 2,9 % de tous les patients atteints du DIP [2].

B. Fréquence au Maghreb :

Les SHIGM semblent assez fréquents au Maghreb. Le premier cas a été rapporté en 1984 par Ayed en Tunisie.

En 2012, Mellouli et al a montré que sur 710 cas de DIP colligés entre Avril 1988 et Avril 2012, les SHIGM représentaient 4,2% des DIP en Tunisie [46].

Une autre étude sur 51 cas de DIP collectés au CHU de Sfax entre 1995 et 2010 a indiqué que les SHIGM représentaient 9.8 % de l'ensemble des DIP diagnostiqués [47].

Au Maroc, Bousfiha et al ont signalé que sur 502 cas de DIP enregistrés, jusqu'à 2013, les SHIGM représentaient 2.8% des DIP [48].

C. Age, origine ethnique, consanguinité et cas familiaux des syndromes hyper IgM :

1. Age :

Selon le type du SHIGM, l'âge de diagnostic et les manifestations cliniques diffèrent [49, 50]. Les signes cliniques apparaissent au bas âge dès la première année de vie voire même les premiers mois avec un âge moyen de 12 mois [51]. Les patients ayant un SHIGM autosomique récessive sont plus âgés au moment du diagnostic que ceux ayant un SHIGM1, SHIGM3 ou SHIGM2.

L'âge est compris entre 1 et 13 ans pour les patients de Revy et al [50], entre 2 et 28 ans pour ceux de Minegishi et al [52], et entre 5 mois et 12 ans pour Ouair et al [1].

2. Origine ethnique :

Les études sont insuffisantes pour fournir des données concernant la race et l'ethnie. En juillet 2015, le registre *United States Immunodeficiency Network* (USIDNET) contenait les données de 145 patients (131 garçons et 14 filles) ayant un SHIGM. Pour 121 sujets, des caractéristiques raciales et ethniques ont été noté : la majorité des patients étaient de la race blanche au nombre de 85 (59%), suivis par les Afro-Américains au nombre de 15 (10%), 10 étaient de l'Asie ou de l'océan Pacifique (7%), 5 hispaniques (3%) et 6 mixtes (4%) [53].

Le registre américain des SHIGM X a signalé l'origine raciale de 75 patients, 52 d'entre eux étaient blancs, 12 étaient noirs, 9 étaient Asiatiques, 1 était à la fois noir et asiatique, et 1 était blanc et asiatique [2].

3. Consanguinité et cas familiaux :

La consanguinité joue un rôle important dans l'apparition du SHIGM.

En Asie, dans une cohorte Iranienne de 33 malades (dont 28 garçons et 5 filles), la consanguinité était notée chez 9 malades et le profil moléculaire était en faveur des formes autosomiques récessives en considérant le taux important de consanguinité et le phénotype clinique [54]. Tandis que dans une série Taïwanaise réalisée en 2014, Lee a rapporté que chez 14 patients ayant un SHIGM qui appartiennent à 12 familles différentes, 10 cas sont identifiés comme formes liées à l'X [55].

Selon le registre USIDNET, Pour 127 patients, 62 d'entre eux (49 %) avaient des antécédents familiaux de SHIGM X, dont 41 avec un frère atteint. Pour les autres étaient 15 cousins maternels, 6 oncles maternels, 2 grand-oncle, 2 neveux et un grand-père [2].

III. Clinique :

La majorité des patients atteints du SHIGM présentent un large spectre de manifestations cliniques [56].

A. Les SHIGM1 et SHIGM3 :

1. Infections :

Les patients ayant un SHIGM1 ou un SHIGM3, présentent essentiellement des infections précoces, sévères et récurrentes, ainsi que des infections opportunistes. Elles se localisent essentiellement au niveau des voies respiratoires.

Selon le registre USIDNET, 185 infections spécifiques ont été signalées chez 132 patient ayant un SHIGM1 (91%), 52% ayant au moins une infection importante.

Les infections pulmonaires ont été les plus fréquemment signalées (99 sujets, 75 %). Des infections de l'oreille ont été signalées chez 56 (42 %), des infections des sinus chez 48 (36 %) et des gastro-entérites chez 26 (20 %). Les autres infections courantes étaient des infections de la peau et des tissus mous chez 36 sujets, des diarrhées infectieuses chez 20 sujets, des hépatites chez 9 sujets (dont une cholangite sclérosante chez 4 sujets) et des encéphalites chez 9 sujets [53].

La pneumonie est la cause la plus fréquente des complications pulmonaires chez les patients ayant un SHIGM1 et SHIGM3 [49].

Levy et al rapporte dans une étude de cohorte portant sur 56 patients qui présentent un SHIGM1, 87,5 % des patients présentaient des infections respiratoires (bronchectasie à 82,5 %, infections parenchymateuses à 51,8 % et interstitielles à 39,3 %) [51].

Selon une étude de cohorte de 28 patients latino-américains ayant un SHIGM1, les agents pathogènes les plus courants responsable de la pneumonie étaient *Pneumocystis carinii*, *Cytomegalovirus (CMV)*, et *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi que le virus *parainfluenza* de type II, *Mycoplasma pneumoniae* et *Serratia marcescens* [57].

Les infections gastro-intestinales viennent dans la deuxième place, correspondent essentiellement à des diarrhées chroniques, généralement due à *Cryptosporidium parvum*, *Giardia lamblia*, et *Entamoeba histolytica*.

D'autres manifestations gastro-intestinales ont été retrouvés tels que la rectite, les ulcères buccaux associés à la neutropénie, la stomatite, la gingivite, et les ulcères périnéaux [44].

Une cholangite sclérosante peut se produire, secondaire à une infection à *C. parvum* qui peut être le résultat d'une diarrhée chronique et peut conduire à une cirrhose avec un risque de cholangiocarcinome [44, 58, 59].

L'atteinte hépatique est une autre complication gastro-intestinale, qui correspond principalement à l'hépatite chronique (due au virus de l'hépatite B, au virus de l'hépatite C, et au CMV), l'atteinte tumorale du foie, et la cirrhose hépatique avec une insuffisance hépatique ou cholestase sévère nécessitant une transplantation de foie [51].

Des complications neurologiques importantes, souvent dues à une infection du SNC, sont observées chez 5 à 15 % des patients atteints de SHIGM1 selon des séries européennes [60]. Cependant, chez au moins la moitié des personnes atteints d'une méningite ou d'encéphalite, un agent infectieux spécifique ne peut être isolé [44].

En ce qui concerne notre patient, nous avons relevé dans son histoire clinique plusieurs épisodes infectieuses. Des rhinopharyngites à répétition, des épisodes diarrhéiques, une stomatite et des ulcérations buccales.

2. Manifestations auto-immunes et inflammatoires :

Les manifestations auto-immunes peuvent être présentes dans tous les types de SHIGM avec des degrés variables basées sur le défaut génétique sous-jacent.

Ces manifestations se trouvent fréquemment chez les patients atteints de SHIGM1 (20 %) [61].

Dans une étude de cohorte, réalisée par Levy, les troubles inflammatoires tels que l'arthrite séronégative, les maladies inflammatoires de l'intestin, et l'anémie hémolytique auto-immune ont été répertoriées [51].

L'hépatite auto-immune, l'hypothyroïdie et le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde sont les autres complications auto-immunes se manifestant chez les patients ayant un SHIGM1 [62, 63]. Autres maladies auto-immunes peu courantes, y compris la rétinopathie auto-immune, ont également été indiqués en association avec le déficit en CD40L [64].

3. Manifestations hématologiques :

Winkelstein et al a rapporté sur une étude réalisée sur 79 patients entre janvier 1997 et juillet 2002 que la neutropénie était l'anomalie hématologique la plus fréquente, survenant chez plus de 60 % des patients. Elle a été présente au moment du diagnostic chez 19 patients parmi les 50 (38%).

Chez 24 patients (48%) atteints de neutropénie, les ulcères buccaux étaient présents à un moment donné de l'évolution de la maladie [44].

Pour notre patient, c'était les manifestations cliniques de la neutropénie qui ont conduit au diagnostic de l'immunodéficience.

L'anémie et/ou la thrombopénie sont également présents mais beaucoup moins fréquemment [44].

4. Manifestations cutanées :

Les manifestations cutanées dans le SHIGM1 sont très marquées.

Les nourrissons et les enfants peuvent également développer des infections à *Papilloma virus* notamment des verrues étendues (*verruca vulgaris*) sur la peau. Des éruptions cutanées constituées de macules et de papules sur le visage, le cuir chevelu et les surfaces de flexion de certaines articulations peuvent également survenir [27].

En général, on observe un développement anormal des cheveux, de la peau, des ongles, et/ou des dents. Les symptômes les plus courants de cette maladie sont une peau épaissie, des dents déformées, et des cheveux fins clairsemés [27].

5. Malignité :

L'adénocarcinome du tractus gastro-intestinal, en particulier les tumeurs du foie tels que le carcinome hépatocellulaire, le carcinome du canal biliaire et les tumeurs des arbres biliaires sont des complications courantes chez les adolescents et les jeunes adultes qui représentent environ 25% de la mortalité associé au SHIGM1 [44, 58, 65].

Bien que le carcinome neuroendocrinien soit une tumeur rare, les patients atteints d'une déficience en CD40L/CD40 sont prédisposés à développer cette tumeur [44, 65]. Le carcinome neuroendocrinien est principalement localisé à l'appendice et au côlon, mais il peut également se localiser à d'autres sites extra-appendiculaires [66]. Le suivi des patients ayant un SHIGM1 ou SHIGM3 peut permettre une détection plus précoce des carcinomes neuroendocrinien [65].

6. Retard de croissance :

La notion de retard de croissance est fréquente dans le SHIGM1 et le SHIGM3. Il est dû aux infections à répétitions et au retard diagnostic.

Pour notre patient, le développement staturopondéral était normal.

7. Ostéopénie :

L'ostéopénie est une autre caractéristique clinique qui est observée chez les patients atteints. Des fractures sans traumatisme antérieur sont observées chez les patients atteints du SHIGM1. Les patients souffrant d'une déficience en CD40L ont une densité minérale osseuse (DMO) nettement inférieure en raison de l'augmentation de l'activité ostéoclastique [44, 67].

B. Les SHIGM2 et SHIGM5 :

1. Infections :

Les infections touchent essentiellement les voies aériennes supérieures et inférieures, le tractus gastro-intestinal, et le système nerveux central.

Ces infections sont graves et récurrentes, par contre les infections opportunistes sont absentes au niveau de ces types de syndrome.

Dans une étude de Durandy réalisée sur 29 patients ayant un SHIGM2, Des infections graves ou récurrentes ont été observées chez tous les patients. Les infections des VAS et les bronchites étaient les plus fréquentes, suivie d'infections du tractus gastro-intestinal.

Des infections du système nerveux central ont été diagnostiquées dans cinq patients. Un patient a eu une méningite à *Haemophilus influenzae*, un autre une encéphalite au virus Herpès simplex (HSV) et trois patients atteints de méningite sans microorganisme identifié.

Une arthrite aseptique récurrente s'est développée chez deux patients [68].

2. Hyperplasie lymphoïde :

Au contraire des patients ayant un SHIGM1 ou SHIGM3, Les patients atteints du SHIGM2 ou du SHIGM5 présentent généralement une hypertrophie des ganglions lymphatiques et une hépatosplénomégalie dès l'enfance en raison d'une suractivation des CG [50, 69, 70, 71].

Dans une étude portant sur 29 patients atteints du SHIGM2, l'hyperplasie lymphoïde a été caractérisée par une hypertrophie des ganglions lymphatiques périphériques dans 45 % des cas, ainsi qu'une hypertrophie des ganglions lymphatiques mésentériques, des ganglions lymphatiques médiastinaux, de la rate, du foie et des amygdales [68].

3. Manifestations auto-immunes et inflammatoires :

L'auto-immunité est présente dans tous les types de syndromes de la maladie de SHIGM avec des présentations variables basées sur le défaut génétique sous-jacent. Les complications auto-immunes se manifestent fréquemment chez les patients atteints de SHIGM2 (25 %) [61].

Dans une étude portant sur 29 patients atteints de SHIGM2, 6 cas ont présenté une complication auto-immune ou inflammatoire : diabète sucré, polyarthrite, hépatite auto-immune, anémie hémolytique, purpura thrombopénique immunologique, maladie de Crohn et uvéite chronique [68].

C. Le SHIGM6 :

Dans une étude réalisée sur 7 garçons ayant un déficit en NEMO, les principales manifestations cliniques diagnostiqués étaient : la sensibilité aux infections pyogènes, la dysplasie ectodermique et la sensibilité aux infections mycobactériennes [72].

En ce qui concerne les infections pyogènes, Le plus souvent, les patients ont tendance à présenter des infections pneumococciques graves malgré la vaccination. La méningite durant la première année de vie est également une manifestation courante.

La dysplasie ectodermique est un syndrome caractérisé par des anomalies dentaires, une dysgénésie des glandes sudoripares, un faciès caractéristique, une peau pâle et ridée, et des cheveux clairsemés.

De nombreux nourrissons présentent souvent des éruptions eczémateuses et des cheveux fins clairsemés, de sorte que les nourrissons atteints de véritable dysplasie ectodermique peuvent passer inaperçus. L'éruption de dents coniques est alors un signe important qui doit être examiné de près.

5 garçons parmi les 7 ont été infectés par des mycobactéries atypiques. *Mycobacterium avium-intracellulare* a été diagnostiqué chez 3 patients, *Mycobacterium abscessus* et *Mycobacterium bovis* ont été diagnostiqués chez les deux autres [72].

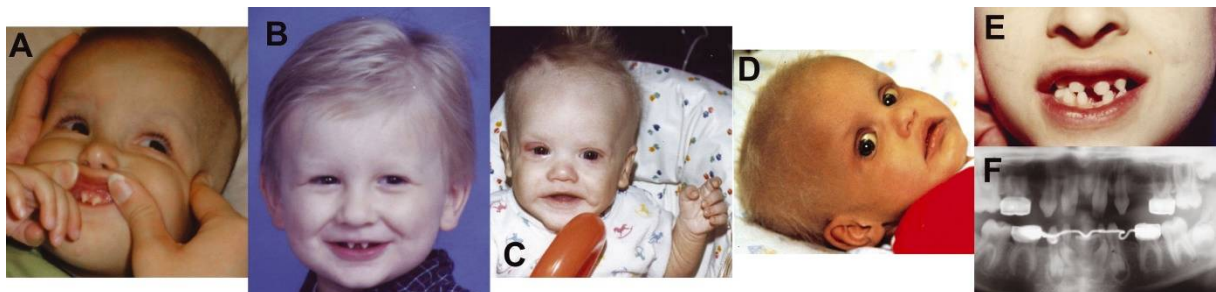


Figure 20: Enfants atteints de SHIGM6 [68].

A, B, C et D présentent de nombreux caractéristiques typiques de la dysplasie ectodermique, notamment l'hypotrichose, la peau pâle, le nez déprimé, le bossage frontal et l'oligodontie.

E vue buccale agrandie montrant l'oligodontie.

F radiographie dentaire montrant les anomalies dentaires.

D. Syndrome de Nijmegen :

Resnick et al a rapporté chez 8 enfants atteints de syndrome de Nijmegen, la présence d'une dysmorphie faciale (visage saillant souligné par un front incliné et un menton fuyant, fentes palpébrales obliques vers le haut, nez long et crochu ou petit avec narines antéversées) chez tous les patients.

Des anomalies cérébrales : une agénésie du cervelet et une hypoplasie du corps calleux chez un patients et une dysplasie rénale chez un autre patient.

Des signes évidents d'immunodéficiences étaient présents chez 6 patients au cours de la première année de vie : il s'agit de pneumonie chronique sévère avec broncheectasies et de sinusite.

Pour l'atteinte cutanée, une infection cutanée sévère et récurrente à l'herpès simplex était présente chez 4 cas, ainsi qu'une candidose muqueuse, cutanée ou unguéale chez 5 patients.

Enfin, un patient a eu un syndrome lymphoprolifératif avec splénomégalie et hyperplasie des ganglions accompagnée d'épisodes récurrents de neutropénie [87].

E. Ataxie télangiectasie :

1. Ataxie et manifestations neurologique : [73-76].

L'ataxie cérébelleuse est le premier signe à se manifester ; elle est constatée à l'âge de la marche. C'est une ataxie progressive axiale au début qui s'associe, au cours de l'évolution, à une dysmétrie, une adiadococinésie, une hypotonie musculaire et un tremblement intentionnel. Une dysarthrie est fréquemment constatée. Une atteinte extrapyramidale peut s'associer ultérieurement, aggravant le tableau neurologique et entraînant une incapacité motrice sévère. Une asynergie oculocéphalique est souvent observée.

2. Télangiectasie : [77-79]



Figure 21: Télangiectasies oculaires chez un enfant atteint d'A-T [80].

Les télangiectasies, le deuxième signe à apparaître, vers l'âge de quatre à six ans, sont souvent présentes, mais non constantes. Elles sont d'abord uniquement oculaires, siégeant sur les conjonctives bulbaires de disposition équatoriale, symétriques. Les télangiectasies oculaires représentent un motif de consultation en ophtalmologie. Plus tardivement, on note l'apparition de télangiectasies cutanées surtout au niveau des lobes auriculaires.

3. Déficit immunitaire :

Le déficit immunitaire est un déficit partiel mixte cellulaire et humoral, caractérisé par une baisse des IgA et des sous-classes IgG2 (dans 60 à 80 % des cas), incriminant une anomalie de différenciation des lymphocytes en plasmocytes. Les IgM sont normales ou parfois élevées. Il existe également un déficit partiel en CD4 circulantes donnant une lymphopénie progressive avec un rapport CD4/CD8 inversé et une absence de réponse aux tests cutanés d'hypersensibilité retardée. Ce déficit immunitaire est responsable de l'atteinte respiratoire qui est fréquente et précède souvent l'apparition des signes neurologiques. Il s'agit souvent d'infections

bronchiques à répétition, de pneumopathies diffuses, de bronchiectasies et, plus rarement, d'un syndrome interstitiel chronique.

4. Manifestations respiratoires :

Une maladie pulmonaire chronique se développe chez plus de 25 % des personnes atteintes d'A-T [84]. Une toux persistante ou une respiration sifflante peuvent être les premiers symptômes d'une maladie pulmonaire sous-jacente chez une personne atteinte d'A-T. Ces symptômes peuvent apparaître en l'absence d'autres symptômes systémiques, ce qui entraîne un retard de traitement. Si les symptômes respiratoires sont ignorés, des manifestations graves de la maladie pulmonaire peuvent se produire, notamment une bronchectasie, une pneumonie récurrente, une fibrose pulmonaire et une pneumopathie interstitielle. Bien qu'elles ne soient pas toujours évitables, certaines de ces affections peuvent être évitées par la reconnaissance de la cause et un traitement précoce [81].

F. Autres manifestations :

Les lymphomes, le retard de croissance, le diabète insulino-résistant, les verrues et les granulomes cutanés sont d'autres complications cliniques qu'on peut les voir chez les patients atteints d'A-T [82].

G. Syndrome d'APDS :

La plupart des patients atteints du syndrome d'APDS présentent des infections respiratoires récurrentes, telles que la pneumonie (généralement à *Haemophilus influenzae* ou à *Streptococcus pneumoniae* comme facteurs étiologiques), ainsi que l'otite moyenne et la sinusite ce qui suggère la présence d'un déficit en anticorps [83, 84, 85].

On signale également la survenue des infections virales, à l'*herpes simplex virus*, au *cytomegalovirus* ou à l'EBV, ainsi que des infections parasitaires et fongiques (principalement à *candida albicans*), ce qui suggère une altération de la fonction des lymphocytes T [83, 84].

Selon la littérature, les patients atteints d'APDS 1 peuvent également présenter des infections gastro-intestinales [90, 91]. Par contre, les patients ayant un syndrome APDS 2 peuvent présenter des signes de dysmorphie faciale, une petite taille, un retard mental ou une microcéphalie.

Les troubles lymphoprolifératifs locaux et systémiques ainsi que l'hépatosplénomégalie, qui peuvent être observés dès la petite enfance, constituent d'autres manifestations cliniques [84, 86, 87].

En raison de la tendance à la lymphoprolifération, les patients atteints d'APDS ont un risque accru de transformation néoplasique, principalement en hémopathies maligne [83, 84, 87].

H. Autres syndromes :

Les mutations au niveau du gène codant pour PMS2 sont responsables de l'apparition des infections bactériennes, de l'adénocarcinome du colon et des taches café au lait. Pour les mutations au niveau des gènes codant pour MSH6 ou MSH2, le cancer colorectal héréditaire sans polypose et les lymphomes sont les principales complications observées. Ainsi, les mutations touchant le gène codant pour INO80 sont responsables des infections bactériennes récurrentes.

En ce qui concerne les mutations au niveau des gènes codant pour TNFRSF13C, TNFRSF13B, ICOS et CD19, les infections sino-pulmonaires récurrentes et les infections gastro-intestinales sont les principales manifestations apparues [2].

IV. Paraclinique :

Les éléments paracliniques clés du diagnostic du SHIGM sont :

A. Le dosage pondéral des immunoglobulines :

La détermination quantitative des taux sériques d'Ig est l'examen le plus utile pour l'identification des patients ayant une hyperglobulinémie de type M. Les taux d'Ig doivent être interprétés avec prudence en fonction de l'âge.

Le dosage pondéral des Immunoglobulines va montrer une hypogammaglobulinémie dissociée, le taux d'IgM est normal ou augmenté avec un taux d'IgA, IgG, IgE diminué ou nul, et un taux d'IgD variable. Cela due à une altération de la commutation isotypique, qui est associé parfois à un défaut d'hypermutation somatique [2].

Pour notre patient, les deux dosages pondéraux d'immunoglobulines ont montré une diminution du taux des IgG, des IgA et des IgE, avec un taux des IgM élevé au premier dosage puis normal lors du deuxième dosage, ce qui répond à la définition du SHIGM.

B. L'hémogramme :

La neutropénie est le principal trouble hématologique observé dans le SHIGM1 et 3.

Dans le rapport de l'ESID, chez 56 cas de SHIGM1 collectés, 39 patients (68%) avaient une neutropénie de type chronique dans 25 cas (45 %), cyclique dans 7 cas et épisodique dans 6 cas.

L'analyse de la moelle osseuse montre un arrêt de la maturation de la lignée myéloïde au stade de promyélocytes.

Une anémie hémolytique avec test de Coombs positif a été noté chez un patient.

Le purpura thrombopénique immunologique peut aussi être associé [88].

Pour le SHIGM3, BK Al-Saud et al ont montré dans une étude sur 11 patients ayant un déficit en CD40 (SHIGM3), la présence de 8 cas de neutropénie sévère à $500/\text{mm}^3$ [89]. C'est le cas de notre patient.

En ce qui concerne le déficit en AID (SHIGM2), Minegishi et al ont rapporté sur une étude de 27 patients ayant un déficit en AID, 5 patients avaient une neutropénie et un patient avait une thrombocytopénie [52].

C. La numération des sous populations lymphocytaires :

En ce qui concerne les cellules B mémoires (CD27+), qui se révèlent réduites dans le syndrome d'APDS [83, 90, 91] et absentes ou très faibles dans le SHIGM1 et SHIGM3, sont normales dans le SHIGM2 et SHIGM5 [45].

Le nombre total des lymphocytes T est généralement normal dans les cas de déficit en CD40, CD40L, AID et UNG, il semble être réduit dans les cas de syndrome d'APDS. Cependant, le rapport CD4/CD8 est inversé en raison à la fois de l'augmentation du nombre de cellules T CD8+ et de la réduction du nombre de cellules T CD4+ [83, 92, 93]. Cette réduction peut également être observé dans le cas d'un déficit en AID, mais de manière moins importante que dans le cas de défauts PI3K.

Ainsi que les cellules T folliculaires helper circulantes, augmentées chez les patients ayant un syndrome d'APDS [93] ou un SHIGM2 [94], sont nettement réduites chez les patients ayant un SHIGM1 [45, 95].

D. La réponse vaccinale :

Les patients porteurs d'un SHIGM1 et ceux ayant la forme autosomique récessive ne répondent pas à la vaccination. Celle-ci entraîne une réponse primaire de type IgM normale, mais peu ou pas de production des autres classes en réponse primaire ou secondaire. De ce fait, les anticorps spécifiques, et les anticorps types IgG de vaccination sont absents.

E. L'étude histologique :

L'architecture des centres germinaux permet également de distinguer les différents SHIGM. Alors qu'ils sont généralement absents dans les cas de déficit en CD40/CD40L et géants dans les cas de déficit en AID (Figure 20), ils semblent être présents mais perturbés chez les patients atteints de syndrome d'APDS [93, 96].

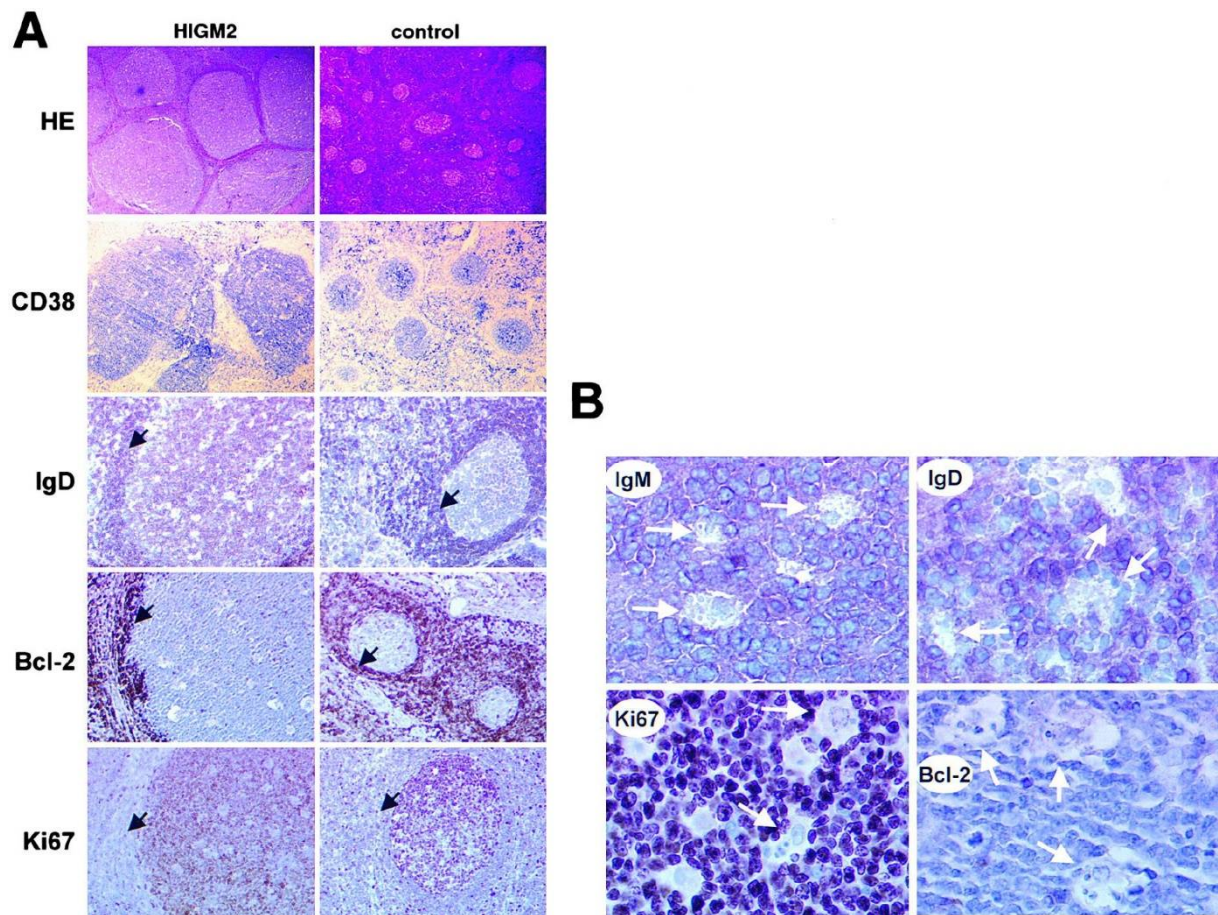


Figure 22: Examen immunohistologique d'un ganglion lymphatique cervical chez un patient ayant un SHIGM2 [50].

A : La coloration à l'hématoxyline et à l'éosine montre une hyperplasie folliculaire avec des CG géants en comparaison avec l'hyperplasie folliculaire chez un patient témoin.

B : Les lymphocytes B des CG expriment IgM, IgD, Ki 67 et Bcl-2.

F. L'étude génétique :

L'étude génétique peut être réalisé par l'amplification des exons CD40L et des régions d'introns adjacentes par des séquences d'amorces et PCR, ou en utilisant un panel de gènes ciblés ou un séquençage à haut débit. Cette dernière méthode permet d'identifier d'autres types de SHIGM.

L'étude génétique permet de confirmer le diagnostic et de préciser le type de la majorité des SHIGM. Ainsi, la mutation du gène CD40L confirme le diagnostic du SHIGM1. La présence des mutations au niveau du gène AID confirme le SHIGM2, la mutation du gène UNG affirme le SHIGM5, et celle du gène codant pour le CD40 confirme le SHIGM3 [2].

V. Critères diagnostiques :

En général, les données d'histoire de la maladie, les antécédents familiaux et personnelles, les données de l'examen clinique, familiale et surtout paracliniques (le taux des d'immunoglobulines, les sous populations lymphocytaires, la détection des marqueurs CD40 et CD40L sur les cellules T CD4+ et les cellules B activées et l'étude génétique) doivent être pris en compte pour le diagnostic du SHIGM.

Selon les derniers critères de l'ESID, le SHIGM est diagnostiqué par :

- Au moins un des éléments suivants :
 - Sensibilité accrue aux infections (récurrentes et/ou opportunistes, y compris *Cryptosporidium*)
 - La dysrégulation immunitaire (auto-immunité, lymphoprolifération, cholangite sclérosante)
 - Cytopénie (neutropénie ou auto-immune)
 - Malignité (lymphome)
 - Un membre de la famille atteint.
- Et une diminution marquée des IgG (mesurée au moins deux fois)
- Et des IgM normales ou élevées (mesurées au moins deux fois)
- Et après avoir éliminé les autres causes d'hypogammaglobulinémie.
- Et aucun signe de déficience profonde des cellules T, définie par 2/3 des éléments suivants :
 - Nombre de T CD4/ μ L :
0-6 mois <1000, 6 mois-1 an <800, 1-2 ans <500, 2-6 ans <300, 6-12 ans <250, >12 ans <200.

- Nombre de T CD4 naïfs :
0-2 ans <30%, 2-6 ans <25%, 6-16 ans <20%, >16 ans 10%.
- Absence de prolifération des cellules T.

La présence d'antécédents familiaux, avec notion de décès de l'un des membres masculins, permet de poser un diagnostic plus précoce des syndromes liés à l'X comme le déficit en CD40L ou en NEMO. Ainsi que la notion de consanguinité chez les parents permet d'évoquer le diagnostic d'une forme autosomique récessive du SHIGM [43, 97].

VI. Traitement :

A. Antibiothérapie :

Les infections, qui sont les principales complications du SHIGM, sont traitées et contrôlées par les antibiotiques [98].

Les patients ayant un SHIGM1 ou un SHIGM3 présente une forte sensibilité aux infections opportunistes. Pour cela, l'antibioprophylaxie est recommandé chez ces patients immédiatement après le diagnostic.

Ainsi, lors des épisodes infectieux, l'antibiothérapie à large spectre doit être adaptée aux résultats des prélèvements.

Pour la *Pneumocystis carinii*, en raison de son efficacité démontrée, de sa facilité d'administration et de son faible coût, le triméthoprim sulfaméthoxazole (TMP-SMX) reste non seulement la prophylaxie mais aussi le traitement de première ligne (voie orale, 5mg/kg 3x/semaine) [44, 99].

En cas d'inefficacité, les autres schémas prophylactiques comprennent l'iséthionate de pentamidine (5 mg/kg toutes les 4 semaines), la dapsone (1 mg/kg/j) et l'atovaquone (30 mg/kg/jour) [99].

Une diarrhée prolongée à *Cryptosporidium* nécessite un traitement à base de l'azithromycine (voie orale, 250 mg/jour), et un soutien nutritionnel [100].

B. Administration des immunoglobulines :

Le traitement par les Ig est indiqué chez tous les patients ayant un SHIGM afin de diminuer la fréquence et la gravité des infections.

Il existe actuellement deux voies d'administration:

➤ **La voie intraveineuse :**

L'utilisation de la voie intraveineuse a été approuvée pour la première fois en 1979 [101].

La dose standard est entre 400 et 600 mg/kg toutes les 3-4 semaines pour atteindre un taux minimal d'IgG sériques d'environ 6-8 g/l avant la perfusion suivante [102, 103, 104]. Cependant, les doses de départ peuvent être plus élevées en fonction du tableau clinique. Par exemple, les patients atteints de bronchectasie peuvent avoir besoin de doses de plus élevées que ceux qui n'ont pas de maladie pulmonaire [105]. De même, les valeurs minimales cibles peuvent varier en fonction des niveaux d'IgG de base [106, 107].

Les doses administrées d'IgG et l'intervalle d'administration doivent être ajustés pour prévenir les infections [118].

➤ **La voie sous-cutanée :**

L'utilisation de la voie intraveineuse a été approuvée pour la première fois en 2006 [101].

La dose recommandée pour l'administration sous-cutanée est de 100 mg/kg par semaine. Les doses doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique.

Le taux de perfusion, le nombre de sites utilisés (plusieurs sites de perfusion peuvent être utilisés simultanément), et le volume par site peuvent varier en fonction de la taille, de la tolérance et des préférences de chaque patient [108].

La voies sous-cutanée permet une substitution de qualité voisine de celle obtenue par voie intraveineuse. De nombreux patients préfèrent également les perfusions sous-cutanées hebdomadaires à domicile, évitant le déplacement à

l'hôpital. Ainsi, les doses sous-cutanées peuvent être administrées à n'importe quel endroit et ne nécessitent généralement pas de réfrigération, ce qui simplifie les besoins des voyageurs [109, 110].

La plupart des effets indésirables sont légers ou modérés, notamment une Frissons, céphalées, lombalgies, malaises, fièvre, prurits, rashes cutanés, nausées, picotement, hypo- ou hypertension, douleurs thoraciques, oppression thoracique, dyspnée, migraine, méningite aseptique.

Bien que rares, des complications graves ont été signalés, à savoir un choc anaphylactique, des complications rénales et pulmonaires, thrombose/embolie, diarrhée et/ou maladie infectieuse à diffusion hématogène [111].

La durée du traitement est à vie chez la plupart des patients, notamment pour ceux qui ont un SHIGM1 ou SHIGM3 en attendant la greffe de la CSH [108].

C. Greffe de CSH :

Actuellement, la greffe de CSH représente la seule approche curative pour les patients atteints d'une déficience en CD40L [112].

Historiquement, son résultat n'a pas été optimal [113].

Dans une première enquête rétrospective européenne [114], la survie globale après une greffe de CSH était de 68 % et la transplantation était curative chez seulement 58 % des patients.

Plus récemment, une amélioration de la survie des patients transplantés a été progressivement observée depuis 1987, ce qui suggère de meilleures pratiques de transplantation au cours des dernières années.

Une étude observationnelle rétrospective a montré que la survie globale entre les patients atteints d'un déficit en CD40L traités avec ou sans greffe de CSH varie considérablement d'un pays à l'autre. Cependant, les patients transplantés présentaient un bon développement et des scores médians de performance plus élevés par rapport aux patients non transplantés [115].

Une analyse rétrospective de 56 patients japonais atteints de CD40L a révélé que les patients non transplantés ont une faible survie à long terme (27 patients, 62,5% à 10 ans et 35% à 30 ans) par rapport à ceux qui subissent la greffe de CSH (29 patients, 100% à 10 ans et 65,9% à 30 ans) [116].

Cependant, une analyse rétrospective d'une cohorte internationale de 176 patients atteints d'un déficit en CD40L diagnostiqué entre 1964-2013 n'a révélé aucune différence significative de survie entre les patients qui étaient traités avec ou sans greffe de CSH [115].

La mortalité due à la greffe de CSH est liée à la présence des comorbidités, aux caractéristiques de la pathologie, à l'incompatibilité d'HLA, à la récurrence post-transplantation ou à la survenue de la maladie du greffon.

L'optimisation des résultats est liée à l'amélioration du typage tissulaire, à la prophylaxie contre les infections virales et fongiques, et à l'utilisation des médicaments immunosuppresseurs [117].

D. Traitement immunosuppresseur :

La thérapie immunosuppressive pourrait être considérée comme une approche thérapeutique pour les patients atteints d'une maladie auto-immune ou de troubles inflammatoires.

Quartier et al ont montré sur une étude de cohorte de patients ayant un déficit en AID, que 6 sur 29 des patients souffraient de troubles auto-immuns et inflammatoires, 3 d'entre eux étaient bien contrôlée par une thérapie immunosuppressive comprenant la corticothérapie, le cyclophosphamide et la cyclosporine [68].

La lymphoprolifération chez les patients atteints d'APDS peut être contrôlée par la Rapamycine, inhibiteur de la protéine mTOR, mais elle semble moins efficace sur l'inflammation intestinale et la cytopénie chez ces patients [118].

E. Thérapie génique :

La thérapie génique a fait l'objet de plusieurs recherches approfondies au cours des 15 dernières années dans le traitement des patients atteints de DIP [119]. En effet, des essais cliniques de la thérapie génique ont été réalisés dans le but de traiter certains DIP, notamment le déficit en adénosine désaminase, le déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X, la granulomatose septique chronique, et le syndrome de Wiskott–Aldrich [120].

Des différentes formes de thérapie génique ont été étudiées, notamment l'insertion des gènes dans des cellules qui peuvent ensuite être transplantées chez le receveur et exercer un effet biologique souhaité, ou l'injection directe de l'ADN dans l'organisme.

Plusieurs systèmes d'administration de gènes ont été mis au point, qui permettent un transfert de gènes transitoire ou stable. Des méthodes mécaniques telles que les liposomes peuvent introduire des acides nucléiques dans les cellules à la fois in vitro et in vivo, bien qu'avec une faible efficacité tout en endommageant de nombreuses cellules.

Les systèmes biologiques, y compris les transposons et les vecteurs viraux, sont de plus en plus souvent utilisés pour insérer du matériel génétique dans les cellules. Les virus représentent 67 % de tous les modes d'administration utilisés dans les essais cliniques de thérapie génique dans le monde, les vecteurs adénoviraux et rétroviraux représentant la majorité [121].

Pour le SHIGM X, des nouvelles approches technologiques qui permettent une régulation endogène de l'expression du CD40L ont relancé les possibilités de la thérapie génique pour la déficience en CD40L [122]. Cependant, la thérapie génique pour le SHIGM est encore au stade de l'expérimentation animale en raison de la pathogénie compliquée et de l'implication généralisée des CD40/CD40L dans diverses voies de signalisation [3].

Les tentatives de transfert du gène CD40L par un rétrovirus recombinant chez des souris ayant un déficit en CD40L ont provoqué des tumeurs lymphoïdes thymiques [123, 124].

On a supposé que la correction du gène mutant et la régulation de CD40L à un niveau normal pourraient être la solution clé. Par conséquent, les expériences qui ont corrigé le gène CD40L efficacement et de manière ciblée ont rétabli l'expression normale de CD40L [125].

F. Facteur de croissance (G-CSF) :

La neutropénie dans le déficit en CD40L ou en CD40 a été attribuée à l'arrêt de la maturation de la lignée myéloïde au stade promyélocyte-myélocyte [51, 126], ce qui suggère le rôle de l'interaction CD40L-CD40 pendant le développement des neutrophiles. Une possible explication de la neutropénie présentée par ces patients est que l'absence de CD40L ou de CD40 affecte la production locale de G-CSF, entraînant une neutropénie grave [127].

Pour soutenir cette idée, l'administration du G-CSF humain recombinant (rhG-CSF) améliore le nombre de neutrophiles et diminue l'apparition d'infections.

Environ 90 % des patients atteints de neutropénie congénitale ou idiopathique répondent bien au rhG-CSF sous-cutané [99].

Le dosage recommandé varie selon l'état pathogène, puisque les patients atteints de neutropénie cyclique ou de neutropénie idiopathique nécessitent des doses plus faibles de rhG-CSF (2,4-2,6 µg/kg/jour) que les patients avec une neutropénie chronique sévère (11-13 µg/kg/jour) [128]. En règle générale, le traitement par la rhG-CSF est recommandé pour tous les patients atteints de neutropénie, y compris ceux qui présentent un déficit en CD40L ou en CD40 [99]. A noter que l'activation du récepteur G-CSF déclenche des voies de signalisation qui impliquent certaines molécules qui sont associés au développement de la leucémie neutrophile et les malignités apparentées [129]. Par conséquent, l'administration du rhG-CSF doit être arrêté dès que la neutropénie est résolue.

G. L'interféron gamma (IFN- γ) :

Une production altérée d'IFN- γ a été rapportée dans le cas d'un déficit en CD40L [130, 131, 132]. L'IFN- γ favorise le développement des phagocytes matures et leur activation pour éliminer les agents pathogènes opportunistes [133].

L'utilisation de l'IFN- γ humain recombinant (rhIFN- γ) a été recommandée chez les patients sans défaut génétique immunitaire connu pour le traitement des infections mycobactériennes ou fongiques invasives [99, 134, 135, 136, 137, 138].

En plus de son rôle dans l'amélioration de la fonction microbicide des phagocytes, l'IFN- γ a s'est avéré important pour la maturation et la fonction de plusieurs cellules immunitaires [134].

Etant donné que la maturation de plusieurs lignées cellulaires est altérée par le déficit en CD40L, rhIFN- γ a été suggéré comme une nouvelle option thérapeutique potentielle pour le traitement des patients atteints [130, 139, 140].

Récemment, rhIFN- γ a été utilisé comme traitement adjuvant chez un patient ayant un déficit en CD40L qui avait développé une infection à *Mycobacterium Tuberculosis* au cours de son traitement conventionnel [140]. Comme il n'a pas répondu au traitement antituberculeux consistant en un schéma de 4 médicaments (Ethambutol, Lévofoxacine, Isoniazide et Rifampicine), une administration sous-cutanée de rhIFN- γ a été ajoutée (50 mg/m² administré 3 fois par semaine) et maintenu pendant 6 mois. Dans le cadre de ce schéma thérapeutique, le patient s'est amélioré, ce qui représente la première démonstration clinique de l'application thérapeutique de rhIFN- γ dans le déficit en CD40L.

Dans une autre étude sur des patients ayant un déficit en CD40L, dont les neutrophiles et les macrophages présentaient un phénotype immature, caractérisé par une activité microbicide défectueuse et un transcriptome dérégulé (incluant une expression anormale de gènes contrôlant la différenciation myéloïde et les réponses immunitaires innées), le traitement avec rhIFN- γ a permis l'amélioration de l'expression génique dérégulée des phagocytes, la correction de la production des cytokines telles que l'IL-6, le TNF- α , l'IL-1 β , le MIP-1 β , l'IP-10 et le G-CSF par les macrophages des patients ainsi la réponse microbicide des phagocytes [139, 140].

H. Agonistes CD40 :

En raison de l'altération de la voie de signalisation CD40L-CD40, l'approche la plus logique serait une thérapie de remplacement du CD40L.

Cette approche a été validée à l'aide de CD40L humain recombinant (rhCD40L) ou l'anticorps agoniste CD40, CP870,893 [141, 142]. Bien qu'elle n'ait pas amélioré la capacité à induire des réponses immunitaires spécifiques, le rhCD40L et l'anticorps agoniste CD40 ont été bien tolérés par les patients, et ont montré d'importantes améliorations cliniques et paracliniques [141].

L'administration de rhCD40L aux patients atteints de déficience en CD40L a permis l'amélioration de la capacité nettement réduite des cellules T à sécréter de l'IFN- γ et TNF- α , le développement de la réaction d'hypersensibilité retardée (normalement absent en cas de déficit en CD40L), ainsi la restauration de la taille des ganglions lymphatiques. Cependant, le rhuCD40L n'a pas pu restaurer l'architecture des centres germinaux et la différenciation des lymphocytes B [142].

VII. Pronostic :

Le pronostic des SHIGM est fortement lié à l'anomalie moléculaire sous-jacente. Une prise en charge précoce par une thérapie de remplacement d'Ig et une antibioprophylaxie pourrait améliorer la qualité de vie des patients en réduisant l'incidence des infections potentiellement mortelles.

Toutefois, elle n'est pas efficace pour la prévention des complications hépatiques et hématologiques, y compris les cancers [51].

Selon des études antérieures, le pronostic global chez les personnes atteintes d'un déficit en CD40L est bas avec un taux de survie global de 28,2 % à 40 ans dans une étude, et une moyenne de 20 % de survie à 25 ans dans une autre étude [44, 58, 115, 116, 143]. Néanmoins, la greffe de CSH, avant l'apparition des troubles hépatiques sévères, peut guérir la maladie [144].

Les résultats de la greffe de CSH dans l'HIGM3 ne sont pas clairement évidents, en raison de la rareté du déficit en CD40 et du nombre plus faible de patients qui ont été traités par la greffe de CSH, mais les dommages des organes réduisent la possibilité de réussite de la greffe de CSH donc associée à un taux de mortalité plus élevé chez ces patients. Cependant, il est recommandé d'envisager une greffe de CSH pour les patients déficients en CD40, car des infections sévères et des lésions hépatiques pourraient conduire à un mauvais pronostic chez ces patients [89].

La seule option curative disponible pour les patients APDS est également la greffe de CSH avec un résultat positif chez 87,5% des patients [145].

Contrairement au patient ayant un déficit en CD40L ou en CD40 qui ont une immunité cellulaire et humorale défectueuse, les autres formes de SHIGM ont un meilleur pronostic grâce à une immunité cellulaire intacte et une meilleure protection contre les infections [146].



Conclusion



Le SHIGM constitue un groupe de maladies génétiquement hétérogène. Il est causé par un défaut au niveau de la commutation isotypique en association ou non avec un défaut d'hypermutation somatique dans les lymphocytes B. Les CSR-D sont classés en plusieurs types, en fonction du gène et de la protéine mutée: SHIGM1 (CD40L), SHIGM2 (AID), SHIGM3 (CD40), SHIGM5 (UNG), SHIGM6 (NEMO) et SHIGM7 (IKBA).

La forme la plus courante est héréditaire, liée à l'X (SHIGM1). La majorité des autres formes sont des maladies autosomiques récessives.

Dans les formes les plus sévères de SHIGM (déficit en CD40L, déficit en CD40 et déficit en NEMO), la communication entre les lymphocytes T et les lymphocytes B est très altérée, les patients présentent des infections par des agents pathogènes opportunistes, une neutropénie sévère, des manifestations auto-immunes et tumorales. Cependant, chez les patients présentant des anomalies intrinsèques des lymphocytes B (déficit en AID, déficit en UNG et les défauts de réparation de l'ADN), le phénotype clinique est plus léger et les infections sont causées par des bactéries respiratoires courantes.

Le diagnostic précoce durant les premières années de vie est primordial pour une prise en charge thérapeutique adaptée (perfusion d'immunoglobulines polyvalentes quel que soit le type du SHIGM, antibioprophylaxie en cas de SHIGM1 et SHIGM3), ce qui permet d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire la fréquence et la gravité des infections mais ne prévient pas la maladie lymphoproliférative, la cholangite sclérosante et les affections malignes.

La thérapie génique et la greffe des CSH représentent les principales stratégies thérapeutiques curatives utilisées, néanmoins, le schéma idéal pour le traitement du SHIGM peut combiner différentes approches thérapeutiques dans le but d'améliorer l'ensemble du système immunitaire.



Résumés



Résumé

Titre : Syndrome d'hyper immunoglobuline M et neutropénie : à propos d'un cas et revue de la littérature.

Auteur : El M'SIAADA MOUNSEF

Directeur de thèse : PR. ABILKASSEM RACHID

Mots Clés : Déficit immunitaire, hyper IgM, neutropénie.

Le syndrome d'hyper immunoglobuline M (SHIGM) est un déficit immunitaire héréditaire rare, causé par un défaut au niveau de la commutation isotypique en association ou non avec un défaut d'hypermutation somatique dans les lymphocytes B. Il est caractérisé par un taux normal ou élevé des IgM et un taux diminué voire nul des IgG, IgA ou IgE.

Le tableau clinico-biologique dépend de l'anomalie moléculaire sous-jacente. Cependant, la plupart des patients sont sensibles aux infections opportunistes et récurrentes (pulmonaires, ORL, digestives) qui peuvent être accompagnés d'une neutropénie ainsi que des complications auto-immunes, inflammatoires et tumorales.

La thérapie de substitution d'immunoglobulines est le traitement principal pour corriger les conséquences cliniques du déficit humoral présent dans toutes les formes du SHIGM.

Une antibioprophylaxie par sulfaméthoxazole triméthoprime est indiqué dans SHIGM 1 et 3. La thérapie génique et la greffe des cellule souches hématopoïétiques (CSH) représentent les principales stratégies thérapeutiques curatives

L'objectif de notre travail est de faire une mise au point sur le SHIGM en étudiant les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques, biologiques, et thérapeutiques de cette pathologie rare illustrée par une observation d'un cas de SHIGM associé à une neutropénie colligée au service de pédiatrie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

Abstract

Title : Hyper immunoglobulin M syndrome and neutropenia : about one case and review of literature.

Author : EL M'SIAADA MOUNSEF

Thesis director : PR. ABILKASSEM RACHID

Keywords : Immune deficiency, hyper IgM, neutropenia.

Hyper immunoglobulin M syndrome (SHIGM) is a rare hereditary immune deficiency caused by a defect in switch class recombination in association or not with a defect of somatic hypermutation in B lymphocytes. It is characterized by a normal or high level of IgM and a reduced level of IgG, IgA or IgE.

The clinical-biological picture depends on the underlying molecular abnormality. However, most patients are susceptible to opportunistic and recurrent infections (pulmonary, ENT, digestive) which may be accompanied by neutropenia as well as autoimmune, inflammatory and tumor complications.

The immunoglobulin replacement therapy is the main treatment to correct the clinical consequences of the humoral deficit present in all forms of SHIGM.

Antibioprophylaxis with sulfamethoxazole trimethoprim is indicated in SHIGM 1 and 3.

The gene therapy and the hematopoietic stem cell transplantation represent the main curative therapeutic strategies.

The objective of our work is to provide an update on SHIGM by studying the epidemiological, physiopathological, clinical, biological, and therapeutic aspects of this rare pathology illustrated by an observation of a case of SHIGM associated with neutropenia collected at pediatric department of the military hospital of instruction Mohammed V in Rabat.

المخلص

العنوان: متلازمة فرط الغلوبولين المناعي م وقلة العدلات: بصدد حالة واحدة واستعراض الأدبيات.

الكاتب: منصف المسعدة

مدير الاطروحة: الأستاذ ابي القاسم رشيد

الكلمات الأساسية: نقص المناعة، فرط الغلوبولين المناعي م، قلة العدلات.

متلازمة فرط الغلوبولين المناعي م هي نقص مناعي وراثي نادر، ناتج عن خلل في التأسيس البدالي الصنفي مع او بدون خلل في التطفر الجسدي المفرط. تتميز هذه المتلازمة بمستوى طبيعي أو مرتفع من IgM مع مستوى منخفض من IgA، IgG او IgE .

تعتمد الصورة السريرية البيولوجية بالأساس على الشذوذ الجزيئي الأساسي، ومع ذلك، فإن معظم المرضى معرضون للإصابة بالعدوى الانتهازية والمتكررة (الرئوية، الأذن، الأنف، الحنجرة، الهضمية) التي قد تكون مصحوبة بقلة العدلات بالإضافة إلى مضاعفات المناعة الذاتية، الالتهابات والأورام.

يعتبر العلاج التعويضي للغلوبولين المناعي هو العلاج الرئيسي لتصحيح العواقب السريرية للعجز الخلطي الموجود في جميع أشكال متلازمة فرط الغلوبولين المناعي م.

يستعمل العلاج الوقائي بالمضاد الحيوي ترايميثوبريم سلفاميثوكسازول في النوع الأول والثالث من متلازمة فرط الغلوبولين المناعي م. بينما يمثل العلاج الجيني وزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الاستراتيجيات العلاجية الرئيسية.

الهدف من عملنا هذا هو التركيز على متلازمة فرط الغلوبولين المناعي م من خلال دراسة الجوانب الوبائية، الفيزيولوجية المرضية، السريرية، البيولوجية والعلاجية لهذا المرض النادر الموضحة من خلال ملاحظة حالة مصابة بمتلازمة فرط الغلوبولين المناعي م مع قلة العدلات والتي تم اخذها من قسم الأطفال بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط.



Bibliographie



- [1]. **Hind Ouair, Ibtihal Benhsaien, Leila Jeddane, Jalila El Bakkouri, Naima Elhafidi, Nouredine Rada, Jilali Najib, Fatima Ailal, Hanane Salih Alj, Ahmed Aziz Bousfiha.** Le profil clinique et immunologique de 15 patients Marocains atteints de syndrome hyper IgM. 2017 Apr 19;26:212.
- [2]. **Reza Yazdani, Saba Fekrvand, Sepideh Shahkarami, Gholamreza Azizi, Bobak Moazzami, Hassan Abolhassani, Asghar Aghamohammadi.** The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. 2019 Jan;198:19-30.
- [3]. **Xiangxue Meng , Bin Yang and Wen-Chen Suen.** Prospects for modulating the CD40/ CD40L pathway in the therapy of the hyper-IgM syndrome. 2018 Jan;24(1):4-10.
- [4]. **Ying Wang, Jun Liu, Peter D Burrows, Ji-Yang Wan.** B Cell Development and Maturation.
- [5]. **Francisco A Bonilla, Hans C Oettgen.** Adaptive immunity. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S33-40.
- [6]. **Harry W Schroeder, Jr, M.D., Ph.D. and Lisa Cavacini, Ph.D.** Structure and Function of Immunoglobulins. 2010 Feb; 125(2 0 2): S41–S52.
- [7]. **Matteo Bulati, Calogero Caruso, Giuseppina Colonna Romano.** From lymphopoiesis to plasma cells differentiation, the age-related modifications of B cell compartment are influenced by "inflammageing". 2017 Jul;36:125-136.
- [8]. **David B Roth.** V(D)J Recombination: Mechanism, Errors, and Fidelity. 2014 Dec;2(6):10.1128.
- [9]. **Gabriel D Victora, Michel C Nussenzweig.** Germinal centers. 2012;30:429-57.
- [10]. **Monika Esser MMed Paed,** An 8 year boy with recurrent respiratory infections. 2008.
- [11]. **Michael E Meyer-Hermann, Philip K Maini. Cutting edge.** Back to "one-way" germinal centers. 2005 Mar 1;174(5):2489-93.
- [12]. **Marilyn Diaz and Paolo Casali.** Somatic immunoglobulin Hypermutation. 2002 Apr;14(2):235-40.

- [13]. **Xiaoping Wu, Junli Feng, Atsumasa Komori, Edmund Kim, Hong Zan, Paolo Casali.** Immunoglobulin somatic hypermutation: double-strand DNA breaks, AID and error-prone DNA repair. 2003 Jul;23(4):235-46.
- [14]. **JOYCE K. HWANG, FREDERICK W. ALT, and LENG-SIEW YEAP.** Related Mechanisms of Antibody Somatic Hypermutation and Class Switch Recombination. 2015 Feb;3(1).
- [15]. **Jiricny J.** 2006. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7(5):335–346.
- [16]. **Saribasak H, Gearhart PJ.** 2012. Does DNA repair occur during somatic hypermutation? *Semin Immunol* 24(4):287–292.
- [17]. **Keith M Hamel, Vladimir M Liarski, Marcus R Clark.** Germinal center B-cells. 2012 Aug;45(5):333-47.
- [18]. **David F Allison , and Gang Greg Wang.** R-loops: formation, function, and relevance to cell stress. 2019 Jan 21;3(2):38-46.
- [19]. **Janet Stavnezer and Carol E. Schrader.** Ig heavy chain class switch recombination: mechanism and regulation. 2002 Mar 15;168(6):2847-56.
- [20]. **Jiricny J.** Postreplicative mismatch repair. *Cold Spring Harbor perspectives in biology.* 2013;5:a012633.
- [21]. **Schaetzlein S, Chahwan R, Avdievich E, Roa S, Wei K, Eoff RL, Sellers RS, Clark AB, Kunkel TA, Scharff MD, Edelman W.** Mammalian Exo1 encodes both structural and catalytic functions that play distinct roles in essential biological processes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:E2470–2479.
- [22]. **Ashwin Kotnis, Likun Du, Chonghai Liu, Sergey W. Popov, and Qiang Pan-Hammarström.** Non-homologous end joining in class switch recombination: the beginning of the end. 2009 Mar 12;364(1517):653-65.
- [23]. **Miriam Shapiro-Shelef, Kathryn Calame.** Regulation of plasma cell development. 2005 Mar;5(3):230-42.
- [24]. **E Graham Davies and Adrian J Thrasher.** Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. 2010 Apr; 149(2): 167–180.

- [25]. **Raul Elgueta, Micah J. Benson, Victor C. de Vries, Anna Wasiuk, Yanxia Guo, and Randolph J. Noelle.** Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. 2009 May; 229(1): 10.1111.
- [26]. **C van Kooten, J Banchereau.** CD40-CD40 ligand. 2000 Jan;67(1):2- 17.
- [27]. **M Teresa de la Morena.** Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes. Nov-Dec 2016;4(6):1023-1036.
- [28]. **Rekha D Jhamnani, Cristiane J Nunes-Santos, Jenna Bergerson, Sergio D Rosenzweig.** Class-Switch Recombination (CSR)/Hyper-IgM (HIGM) Syndromes and Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Defects. 2018 Sep 26;9:2172.
- [29]. **Ellen O'Dea and Alexander Hoffmann.** NF- κ B signaling. 2009 Jul 1; 1(1): 107.
- [30]. **Williams RS, Williams JS, Tainer JA.** Mre11-Rad50-Nbs1 is a keystone complex connecting DNA repair machinery, double-strand break signaling, and the chromatin template. *Biochem Cell Biol.* 2007;85(4):509–520. doi: 10.1139/O07-069.
- [31]. **Seemanova E.** An increased risk for malignant neoplasms in heterozygotes for a syndrome of microcephaly, normal intelligence, growth retardation, remarkable facies, immunodeficiency and chromosomal instability. *Mutat Res.* 1990;238(3):321–324.
- [32]. **Savitsky K, et al.** A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science.* 1995;268(5218):1749–53.
- [33]. **Gatti RA, et al.** Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature.* 1988;336(6199):577–80.
- [34]. **Curtin NJ.** DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(12):801–17.
- [35]. **Wei YF, Robins P, Carter K, et al.** Molecular cloning and expression of human cDNAs encoding a novel DNA ligase IV and DNA ligase III, an enzyme active in DNA repair and recombination. *Mol Cell Biol.* 1995;15(6):3206–16.
- [36]. **S. Péron, A. Metin, P. Gardès, M.-A. Alyanakian, E. Sheridan, C.P. Kratz, A. Fischer, A. Durandy,** Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination, *Journal of Experimental Medicine*, 205 (2008) 2465-2472.

- [37]. **C. Picard, H. Bobby Gaspar, W. Al-Herz, A. Bousfiha, J.L. Casanova, T. Chatila, Y.J. Crow, C. Cunningham-Rundles, A. Etzioni, J.L. Franco, S.M. Holland, C. Klein, T. Morio, H.D. Ochs, E. Oksenhendler, J. Puck, M.L.K. Tang, S.G. Tangye, T.R. Torgerson, K.E. Sullivan, International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity, Journal of clinical immunology, 38 (2018) 96-128.**
- [38]. **Ankita Singh, Vibhu Joshi, Ankur Kumar Jindal, Babu Mathew, and Amit Rawat.** An updated review on activated PI3 kinase delta syndrome (APDS). 2020 Mar; 7(1): 67–74.
- [39]. **W.-I. Lee, T.R. Torgerson, M.J. Schumacher, L. Yel, Q. Zhu, H.D. Ochs,** Molecular analysis of a large cohort of patients with the hyper immunoglobulin M (IgM) syndrome, *Blood*, 105 (2005) 1881-1890.
- [40]. **M. Morra, O. Silander, S. Calpe, M. Choi, H. Oettgen, L. Myers, A. Etzioni, R. Buckley, C. Terhorst,** Alterations of the X-linked lymphoproliferative disease gene SH2D1A in common variable immunodeficiency syndrome, *Blood*, 98 (2001) 1321-1325.
- [41]. **W.-I. Lee, T.R. Torgerson, M.J. Schumacher, L. Yel, Q. Zhu, H.D. Ochs,** Molecular analysis of a large cohort of patients with the hyper immunoglobulin M (IgM) syndrome, *Blood*, 105 (2005) 1881-1890.
- [42]. **K. Warnatz, L. Bossaller, U. Salzer, A. Skrabl-Baumgartner, W. Schwinger, M. van der Burg, J.J. van Dongen, M. Orłowska-Volk, R. Knoth, A. Durandy,** Human ICOS deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency, *Blood*, 107 (2006) 3045-3052.
- [43]. **H. Abolhassani, A. Aghamohammadi, M. Fang, N. Rezaei, C. Jiang, X. Liu, Q. Pan-Hammarstrom, L. Hammarstrom,** Clinical implications of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with primary antibody deficiency, *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, (2018).

- [44]. **J.A. Winkelstein, M.C. Marino, H. Ochs, R. Fuleihan, P.R. Scholl, R. Geha, E.R. Stiehm, M.E. Conley**, The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients, *Medicine*, 82 (2003) 373-384.
- [45]. **Anne Durandy and Sven Kracker**. Class-Switch Recombination Defects. (2014)
- [46]. **Mellouli F, Mustapha IB, Khaled MB, Besbes H, Ouederni M, Mekki N, Ali MB, Larguèche B, Hachicha M, Sfar T, Gueddiche N, Barsaoui S, Sammoud A, Boussetta K, Becher SB, Meherzi A, Guandoura N, Boughammoura L, Harbi A, Amri F, Bayoudh F, Jaballah NB, Tebib N, Bouaziz A, Mahfoudh A, Aloulou H, Mansour LB, Chabchoub I, Boussoffara R, Chemli J, Bouguila J, Hassayoun S, Hammami S, Habboul Z, Hamzaoui A, Ammar J, Barbouche MR, Bejaoui M**. Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25 Years of Experience (1988-2012) *J Clin Immunol*. 2015;35(8):745–53.
- [47]. **Lamia S, Aloulou H, Kamoun T, Chabchoub I, Ben Moustapha I, Barbouch R, Mongia H**. [Primaryimmunodeficiencydisorders in 51 cases] *Tunis Med*. 2013;91(1):38–43.
- [48]. **Bousfiha AA, Jeddane L, El Hafidi N, Benajiba N, Rada N, El Bakkouri J, Kili A, Benmiloud S, Benhsaien I, Faiz I, Maataoui O, Aadam Z, Aglaguel A, Baba LA, Jouhadi Z, Abilkassem R, Bouskraoui M, Hida M, Najib J, Alj HS**. First report on the Moroccan registry of primaryimmunodeficiencies: 15 years of experience (1998-2012) *J Clin Immunol*. 2014 May;34(4):459–68.
- [49]. **Tang WJ, An YF, Dai RX, Wang QH, Jiang LP, Tang XM, Yang XQ, Yu J, Tu WW, Zhao XD**. Clinical, molecular, and T cellsubset analyses in a smallcohort of Chinese patients with hyper-IgM syndrome type. *Hum Immunol*. 2014;75(7):633–40.
- [50]. **P. Revy, T. Muto, Y. Levy, F. Geissmann, A. Plebani, O. Sanal, N. Catalan, M. Forveille, R. DufourcqLabelouse, A. Gennery, I. Tezcan, F. Ersoy, H. Kayserili, A.G. Ugazio, N. Brousse, M. Muramatsu, L.D. Notarangelo, K. Kinoshita, T. Honjo, A. Fischer, A. Durandy**, Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2), *Cell*, 102 (2000) 565-575.

- [51]. **J. Levy, T. Espanol-Boren, C. Thomas, A. Fischer, P. Tovo, P. Bordigoni, I. Resnick, A. Fasth, M. Baer, L. Gomez, E.A. Sanders, M.D. Tabone, D. Plantaz, A. Etzioni, V. Monafó, M. Abinun, L. Hammarstrom, T. Abrahamsen, A. Jones, A. Finn, T. Klemola, E. DeVries, O. Sanal, M.C. Peitsch, L.D. Notarangelo,** Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome, *The Journal of pediatrics*, 131 (1997) 47-54.
- [52]. **Y Minegishi, A Lavoie, C Cunningham-Rundles, P M Bédard, J Hébert, L Côté, K Dan, D Sedlak, R H Buckley, A Fischer, A Durandy, M E Conley** (2000). Mutations in Activation-Induced Cytidine Deaminase in Patients with Hyper IgM Syndrome. *Clinical Immunology*, 97(3), 203–210.
- [53]. **Leven EA, Maffucci P, Ochs HD, Scholl PR, Buckley RH, Fuleihan RL, Geha RS, Cunningham CK, Bonilla FA, Conley ME, Ferdman RM, Hernandez-Trujillo V, Puck JM, Sullivan K, Secord EA, Ramesh M, Cunningham-Rundles C.** Hyper IgM Syndrome: a Report from the USIDNET Registry. 2016 Jul; 36(5): 490–501.
- [54]. **Abolhassani H, Akbari F, Mirminachi B, Bazregari S, Hedayat E, Rezaei N, Aghamohammadi A.** Morbidity and mortality of Iranian patients with hyper IgM syndrome: a clinical analysis. *Iran J Immunol.* 2014;11(2):123–33.
- [55]. **Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Yang MJ, Lai MC, Chen LC, Ou LS, Yao TC, Lin SJ, Jaing TH, Chen SH, Hsieh MY, Yu HH, Chien YH, Shyur SD.** Clinical features and genetic analysis of Taiwanese patients with the hyper IgM syndrome phenotype. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(9):1010–6.
- [56]. **Qamar, R.L. Fuleihan,** The hyper IgM syndromes, *Clinical reviews in allergy & immunology*, 46 (2014) 120-130.
- [57]. **M.C. Guerra-Maranhao, B.T. Costa-Carvalho, V. Nudelman, P. Barros-Nunes, M.M. CarneiroSampaio, C. Arslanian, A.T. Nagao-Dias, D. Sole,** Response to polysaccharide antigens in patients with ataxia-telangiectasia, *J Pediatr (Rio J)*, 82 (2006) 132-136.

- [58]. **A.R. Hayward, J. Levy, F. Facchetti, L. Notarangelo, H.D. Ochs, A. Etzioni, J.Y. Bonnefoy, M. Cosyns, A. Weinberg,** Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM, *J Immunol*, 158 (1997) 977-983.
- [59]. **F. Rodrigues, E.G. Davies, P. Harrison, J. McLauchlin, J. Karani, B. Portmann, A. Jones, P. Veys, G. Mieli-Vergani, N. Hadzic,** Liver disease in children with primary immunodeficiencies, *The Journal of pediatrics*, 145 (2004) 333-339.
- [60]. **Margaret P Adam, Editor-in-Chief; Senior Editors: Holly H Ardinger, Roberta A Pagon, and Stephanie E Wallace. Molecular Genetics: Lora JH Bean and Karen Stephens. Anne Amemiya,** X-Linked Hyper IgM Syndrome. 1993–2020.2007 May 31 [updated 2020 Feb 20].
- [61]. **G. Azizi, M. Ahmadi, H. Abolhassani, R. Yazdani, H. Mohammadi, A. Mirshafiey, N. Rezaei, A. Aghamohammadi,** Autoimmunity in Primary Antibody Deficiencies, *Int Arch Allergy Immunol*, 171 (2016) 180-193
- [62]. **S. Lacroix-Desmazes, I. Resnick, D. Stahl, L. Mouthon, T. Espanol, J. Levy, S.V. Kaveri, L. Notarangelo, M. Eibl, A. Fischer, H. Ochs, M.D. Kazatchkine,** Defective self-reactive antibody repertoire of serum IgM in patients with hyper-IgM syndrome, *J Immunol*, 162 (1999) 5601-5608.
- [63]. **G. Azizi, A. Ghanavatinejad, H. Abolhassani, R. Yazdani, N. Rezaei, A. Mirshafiey, A. Aghamohammadi,** Autoimmunity in primary T-cell immunodeficiencies, *Expert Rev Clin Immunol*, 12 (2016) 989-1006.
- [64]. **A. Schuster, E. Apfelstedt-Sylla, C.M. Pusch, E. Zrenner, C.E. Thirkill,** Autoimmune retinopathy with RPE hypersensitivity and ‘negative ERG’ in X-linked hyper-IgM syndrome, *Ocular immunology and inflammation*, 13 (2005) 235-243.
- [65]. **M. Erdos, M. Garami, E. Rakoczi, A. Zalatnai, D. Steinbach, U. Baumann, G. Kropshofer, B. Toth, L. Marodi,** Neuroendocrine carcinoma associated with X-linked hyper-immunoglobulin M syndrome: report of four cases and review of the literature, *Clin Immunol*, 129 (2008) 455-461.

- [66]. **R.R. Broaddus, C.E. Herzog, M.J. Hicks**, Neuroendocrine tumors (carcinoid and neuroendocrine carcinoma) presenting at extra-appendiceal sites in childhood and adolescence, *Archives of pathology & laboratory medicine*, 127 (2003) 1200-1203.
- [67]. **E. Lopez-Granados, S.T. Temmerman, L. Wu, J.C. Reynolds, D. Follmann, S. Liu, D.L. Nelson, F. Rauch, A. Jain**, Osteopenia in X-linked hyper-IgM syndrome reveals a regulatory role for CD40 ligand in osteoclastogenesis, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104 (2007) 5056-5061.
- [68]. **Pierre Quartier, Jacinta Bustamante, Ozden Sanal, Alessandro Plebani, Marianne Debré, Anne Deville, Jiri Litzman, Jacov Levy, Jean-Paul Fermand, Peter Lane, Gerd Horneff, Guzide Aksu, Isik Yalçin, Graham Davies, Ilhan Tezcan, Furgen Ersoy, Nadia Catalan, Kohsuhe Imai, Alain Fischer, Anne Durandy (2004)**. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clinical Immunology*, 110(1), 22–29.
- [69]. **K. Imai, G. Slupphaug, W.I. Lee, P. Revy, S. Nonoyama, N. Catalan, L. Yel, M. Forveille, B. Kavli, H.E. Krokan, H.D. Ochs, A. Fischer, A. Durandy**, Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly impaired immunoglobulin class-switch recombination, *Nature immunology*, 4 (2003) 1023-1028.
- [70]. **S. Petrovski, R.E. Parrott, J.L. Roberts, H. Huang, J. Yang, B. Gorentla, T. Mousallem, E. Wang, M. Armstrong, D. McHale**, Dominant splice site mutations in PIK3R1 cause hyper IgM syndrome, lymphadenopathy and short stature, *Journal of clinical immunology*, 36 (2016) 462-471.
- [71]. **H.D. Ochs**, Patients with abnormal IgM levels: assessment, clinical interpretation, and treatment, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100 (2008) 509-511.
- [72]. **Jordan S Orange, Ashish Jain, Zuhair K Ballas, Lynda C Schneider, Raif S Geha, Francisco A Bonilla**. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. 2004 Apr;113(4):725-33.

- [73]. **Boder E.** Ataxia-telangiectasia: an overview. *Kroc Found Ser.* 1985;19:1–63.
- [74]. **Crawford TO.** Ataxia telangiectasia. *Semin Pediatr Neurol.* 1998;5(4):287–94.
- [75]. **Boder E, Sedgwick RP.** Ataxia-telangiectasia; a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics.* 1958;21(4):526–54.
- [76]. **Sedgwick RP, Boder E.** In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vinken PJ, Bruyn GW, editors. Amsterdam: North Holland Publishing; 1972.
- [77]. **Cabana MD, et al.** Consequences of the delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia. *Pediatrics.* 1998;102(1 Pt 1):98–100.
- [78]. **Farr AK, et al.** Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(6):891–6. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01796-8.
- [79]. **Lewis RF, Lederman HM, Crawford TO.** Ocular motor abnormalities in ataxia telangiectasia. *Ann Neurol.* 1999;46(3):287–95.
- [80]. **Cynthia Rothblum-Oviatt, Jennifer Wright, Maureen A. Lefton-Greif, Sharon A. McGrath-Morrow, Thomas O. Crawford, and Howard M. Lederman.** Ataxia telangiectasia: a review. 2016; 11: 159.
- [81]. **Crawford TO, et al.** Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child.* 2006;91(7):610–1.
- [82]. **Bhatt JM, et al.** ERS statement on the multidisciplinary respiratory management of ataxia telangiectasia. *Eur Respir Rev.* 2015;24(138):565–81.
- [83]. **Lucas CL, Chandra A, Nejentsev S, Condliffe A, Okkenhaug K.** PI3K δ and primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(11):702–714.
- [84]. **Garcia-Morato MB, Garcia-Minaur S, Molina Garicano J, Santos Simarro F, Del Pino Molina L, Lopez-Granados E, Ferreira Cerdan A, Rodriguez Pena R.** Mutations in PIK3R1 can APDS2, SHORT syndrome or combination of the two. *Clin Immunol.* 2017;179:77–80.
- [85]. **Elkaim E, Neven B, Bruneau J, Mitsui-Sekinaka K, Stanislas A, Heurtier L, et al.** Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: a cohort study. *J Allergy Clin Immun.* 2016;138:210–218.

- [86]. **Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Goodlad JR, et al.** Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:597–606.
- [87]. **Angulo I, Vadas O, Garcon F, Banham-Hall E, Plagnol V, Leahy TR, et al.** Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science.* 2013;342:866–871.
- [88]. **Bonnie Cham, Mary Ann Bonilla, Jerry Winkelstein.** Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. 2002 Apr;39(2):107-12.
- [89]. **Bandar K Al-Saud, Zobaida Al-Sum, Hanadi Alassiri, Abdulaziz Al-Ghoniaum, Saleh Al-Muhsen, Hasan Al-Dhekri, Rand Arnaout, Osama Alsmadi, Esteban Borrero, Asm'a Abu-Staiteh, Faisal Rawas, Hamoud Al-Mousa, Abbas Hawwari.** Clinical, immunological, and molecular characterization of hyper-IgM syndrome due to CD40 deficiency in eleven patients. 2013 Nov;33(8):1325-35.
- [90]. **Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, Niemela JE, Deenick EK, Palendira U, et al.** Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PIK catalytic subunit p110delta result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol.* (2014) 15:88–97.
- [91]. **Wentink M, Dalm V, Lankester AC, van Schouwenburg PA, Scholvinck L, Kalina T, et al.** Genetic defects in PI3Kdelta affect B-cell differentiation and maturation leading to hypogammaglobulinemia and recurrent infections. *Clin Immunol.* (2017) 176:77–86.
- [92]. **Elkaim E, Neven B, Bruneau J, Mitsui-Sekinaka K, Stanislas A, Heurtier L, et al.** . Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome 2: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* (2016) 138:210–8.e9.
- [93]. **Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Sreaton N, et al.** Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* (2017) 139:597–606.e4.

- [94]. **Cantaert T, Schickel JN, Bannock JM, Ng YS, Massad C, Delmotte FR, et al.** Decreased somatic hypermutation induces an impaired peripheral B cell tolerance checkpoint. *J Clin Investig.* (2016) 126:4289–302.
- [95]. **Ma CS, Wong N, Rao G, Avery DT, Torpy J, Hambridge T, et al.** Monogenic mutations differentially affect the quantity and quality of T follicular helper cells in patients with human primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* (2015) 136:993–1006.e1.
- [96]. **Lougaris V, Faletra F, Lanzi G, Vozzi D, Marcuzzi A, Valencic E, et al.** Altered germinal center reaction and abnormal B cell peripheral maturation in PI3KR1-mutated patients presenting with HIGM-like phenotype. *Clin Immunol.* (2015) 159:33–6.
- [97]. **L.L. Wang, W. Zhou, W. Zhao, Z.Q. Tian, W.F. Wang, X.F. Wang, T.X. Chen,** Clinical features and genetic analysis of 20 Chinese patients with X-linked hyper-IgM syndrome, *J Immunol Res*, 2014 (2014) 683160.
- [98]. **J.E. Burke, R.L. Williams,** Synergy in activating class I PI3Ks, *Trends in biochemical sciences*, 40 (2015) 88-100.
- [99]. **Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al.** Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-1205.
- [100]. **Kuruvilla M, De la Morena MT.** Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(6):573–582.
- [101]. **Torgerson TR.** Overview of routes of IgG administration. *J Clin Immunol.* 2013;33(Suppl 2):S87–S89.
- [102]. **Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al.** Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(5 Suppl 1):S1–S63.
- [103]. **Roifman CM, Berger M, Notarangelo LD.** Management of primary antibody deficiency with replacement therapy: summary of guidelines. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(4):875–876.

- [104]. **Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, et al.** The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med.* 2001;135(3):165–174.
- [105]. **Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H.** Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1354–1360.
- [106]. **Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW.** Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):210–212.
- [107]. **Pettit SJ, Bourne H, Spickett GP.** Survey of infection in patients receiving antibody replacement treatment for immune deficiency. *J Clin Pathol.* 2002;55(8):577–580.
- [108]. **Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al.** Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4 SUPPL.):S525–53.
- [109]. **Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N.** Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol.* 2012;32(6):1180–1192.
- [110]. **Berger M.** Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(6):532–538.
- [111]. **Stiehm ER.** Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev.* 2013;27(3):171–178.
- [112]. **Pai SY, Cowan MJ.** Stem cell transplantation for primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(6):521–526.

- [113]. **Rezaei N, Notarangelo LD.** Hematopoietic stem cell transplantation for hyper-IgM syndromes. *Pediatr Transplant.* (2013) 17:1–2.
- [114]. **Gennery AR, Khawaja K, Veys P, Bredius RGM, Notarangelo LD, Mazzolari E, et al.** .Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993-2002. *Blood.* (2004) 103:1152–7.
- [115]. **De la Morena MT, Leonard D, Torgerson TR, Cabral-Marques O, Slatter M, Aghamohammadi A, et al.** Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* (2017) **139**:1282–92.
- [116]. **Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Sato H, et al.** Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):1018–1024.
- [117]. **Eleftheria Hatzimichael, Mark Tuthill.** Hematopoietic stem cell transplantation. 2010 Aug 26;3:105-17.
- [118]. **Jain A, Kovacs JA, Nelson DL, et al.** Partial immune reconstitution of X-linked hyper IgM syndrome with recombinant CD40 ligand. 2011;118(14):3811–3817.
- [119]. **Rivat C, Santilli G, Gaspar HB, Thrasher AJ.** Gene Therapy for Primary Immunodeficiencies. *Hum Gene Ther.* 2012;23(7) :668-675.
- [120]. **Ghosh S, Thrasher AJ, Gaspar HB.** Gene therapy for monogenic disorders of the bone marrow. *Br J Haematol.* 2015;171(2):155–170.
- [121]. **Xiaobai Xu, Chetankumar S. Tailor, and Eyal Grunebaum.** Gene therapy for primary immune deficiencies: a Canadian perspective. 2017; 13: 14.
- [122]. **Tahara M, Pergolizzi RG, Kobayashi H, et al.** Trans-splicing repair of CD40 ligand deficiency results in naturally regulated correction of a mouse model of hyper-IgM X-linked immunodeficiency. *Nat Med.* 2004;10(8):835–841.
- [123]. **Rousseau RF, Biagi E, Dutour A, et al.** Immunotherapy of high-risk acute leukemia with a recipient (autologous) vaccine expressing transgenic human CD40L and IL-2 after chemotherapy and allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107: 1332–1341.

- [124]. **Wierda WG, Cantwell MJ, Woods SJ, et al.** CD40-ligand (CD154) gene therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2000; 96: 2917–2924.
- [125]. **Hubbard N, Hagin D, Sommer K, et al.** Targeted gene editing restores regulated CD40L function in X-linked hyper-IgM syndrome. *Blood* 2016; 127: 2513–2522.
- [126]. **Jasinska A, Kalwak K, Trelinska J, et al.** Successful haploidentical PBSCT with subsequent T-cell addbacks in a boy with HyperIgM syndrome presenting as severe congenital neutropenia. *Pediatr Transplant.* 2013;17(1):E37-40.
- [127]. **Mavroudi I, Papadaki HA.** The Role of CD40/CD40 Ligand Interactions in Bone Marrow Granulopoiesis. *Sci World J.* 2011;11:2011–2019.
- [128]. **Badolato R, Fontana S, Notarangelo LD, Savoldi G.** Congenital neutropenia: advances in diagnosis and treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(6):513–521.
- [129]. **Dwivedi P, Greis KD.** Granulocyte colony-stimulating factor receptor signaling in severe congenital neutropenia, chronic neutrophilic leukemia, and related malignancies. *Exp Hematol.* 2017;46:9–20.
- [130]. **Cabral-Marques O, Arslanian C, Ramos R, et al.** Dendritic cells from X-linked hyper-IgM patients present impaired responses to *Candida albicans* and *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):778–786.
- [131]. **Subauste CS, Wessendarp M, Sorensen RU, Leiva LE.** CD40-CD40 ligand interaction is central to cell-mediated immunity against *Toxoplasma gondii*: patients with hyper IgM syndrome have a defective type 1 immune response that can be restored by soluble CD40 ligand trimer. *J Immunol.* 1999;162(11):6690– 6700.
- [132]. **Jain A, Atkinson TP, Lipsky PE, et al.** Defects of T-cell effector function and post-thymic maturation in X-linked hyper-IgM syndrome. *J Clin Invest.* 1999;103(8):1151–1158.
- [133]. **Ezekowitz RA, Sieff CA, Dinauer MC, et al.** Restoration of phagocyte function by interferon-gamma in X-linked chronic granulomatous disease occurs at the level of a progenitor cell. *Blood.* 1990;76(12):2443–2448.
- [134]. **Miller CH, Maher SG, Young HA.** Clinical use of interferon- γ . *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1182:69–79.

- [135]. **Bemiller LS, Roberts DH, Starko KM, Curnutte JT.** Safety and effectiveness of long-term interferon gamma therapy in patients with chronic granulomatous disease. *Blood Cells Mol Dis.* 1995;21(3):239–247.
- [136]. **Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, et al.** Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis.* 2004;39(5):692–699.
- [137]. **Gao X-F, Yang Z-W, Li J.** Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2011;15(9):e594–600.
- [138]. **Kelleher P, Goodsall A, Mulgirigama A, et al.** Interferon-gamma therapy in two patients with progressive chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J.* 2006;27(6):1307–1310.
- [139]. **Cabral-Marques O, França TT, Al-Sbiei A, et al.** CD40 ligand deficiency causes functional defects of peripheral neutrophils that are improved by exogenous IFN γ . *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(5):1571-1588.
- [140]. **Cabral-Marques O, Ramos RN, Schimke LF, et al.** Human CD40 ligand deficiency dysregulates the macrophage transcriptome causing functional defects that are improved by exogenous IFN- γ . *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):900–912.
- [141]. **Jain A, Kovacs JA, Nelson DL, et al.** Partial immune reconstitution of X-linked hyper IgM syndrome with recombinant CD40 ligand. 2011;118(14):3811–3817.
- [142]. **Fan X, Upadhyaya B, Wu L, et al.** CD40 agonist antibody mediated improvement of chronic *Cryptosporidium* infection in patients with X-linked hyper IgM syndrome. *Clin Immunol.* 2012;143(2):152–161.
- [143]. **Cabral-Marques, Otavio, et al.** "First report of the Hyper-IgM syndrome Registry of the Latin American Society for Immunodeficiencies: novel mutations, unique infections, and outcomes." *Journal of clinical immunology* 34.2 (2014): 146-156.
- [144]. **C. Thomas, G. de Saint Basile, F. Le Deist, D. Theophile, M. Benkerrou, E. Haddad, S. Blanche, A.Fischer,** "Correction of X-linked hyper-IgM syndrome by allogeneic bone marrow transplantation." *New England Journal of Medicine* 333.7 (1995): 426-429.

- [145]. **Tangye, Stuart G., et al.** "Disease evolution and response to rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ syndrome: the european society for immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. 2018:9-543.
- [146]. **A. Durandy, S. Peron, A. Fischer,** Hyper-IgM syndromes, Current opinion in rheumatology, 18 (2006) 369-376.

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*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 118

سنة: 2021

متلازمة فرط الغلوبولين المناعي م وانخفاض العدلات: بصدد حالة واحدة واستعراض الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف

السيد منصف المساعدة

المزاد في 19 أبريل 1995 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: نقص المناعة؛ فرط الغلوبولين المناعي م؛ قلة العدلات

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد عمر اكادر

أستاذ في طب الأطفال

السيد رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال

السيدة أمال حسني

أستاذة في طب الأطفال

السيدة ماريا الكباري

أستاذة في طب الأطفال