

Classification internationale des déficits immunitaires primitifs

Bénédicte Neven*

L'étude des déficits immunitaires primitifs offre l'opportunité unique de disséquer le fonctionnement du système immunitaire chez l'homme. Ces déficits immunitaires primitifs peuvent toucher l'immunité adaptative, donc les lymphocytes T et B, ou l'immunité innée dont les acteurs sont les neutrophiles, monocytes, macrophages, cellules *natural killer* et molécules du complément. Plus de 120 entités sont maintenant reconnues et classées en différentes catégories selon la nomenclature proposée par la Société internationale des

déficits immunitaires primitifs (déficits de l'immunité humorale et cellulaire combinés, déficits humoraux, autres déficits immunitaires primitifs bien authentifiés, déficits de régulation de la réponse immune, déficits des phagocytes, déficits de l'immunité innée, déficits en complément).^{1,2} Ces pathologies restent rares. Les formes les plus fréquentes sont annotées par un astérisque dans les différents tableaux.

* Service d'immuno-hématologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants-malades, 75743 Paris Cedex 15. Courriel : benedicte.neven@nck.aphp.fr

1. Notarengelo L, Casanova JL, Fischer A, et al. IUIS report on immunodeficiency disease : an update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;114:677-87.
2. Notarengelo L, Casanova JL, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the international Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:883-96.

Déficits combinés de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale

PATHOLOGIES	Ly T	Ly B	IMMUNO-GLOBULINES	SIGNES ASSOCIÉS	TRANSMISSION	DÉFAUT GÉNÉTIQUE/PHYSIOPATHOLOGIE
DICS T-B-						
Déficit en γC^*	↘	N ou ↘	↘	NK ↘ ou absent	Lié à X	Défaut chaîne commune récepteur IL-2/4/7/9/15/21
Déficit en JAK3					AR	Défaut kinase de signalisation Jak3
Déficit en IL-7R α	↘	N	↘	NK normaux	AR	Défaut chaîne α du Rec à IL-7
Déficit en CD45	↘	N	↘	Ly T γ/δ	AR	Défaut en CD45
Déficit en CD3 (δ ou ϵ)	↘	N	↘	NK normaux	AR	Défaut chaîne δ ou ϵ du TCR
DICS T-B+						
Déficit en Rag 1/2	↘	↘	↘	Défaut de recombinaison VDJ	AR	Défaut complet en Rag 1/2
Déficit en artémis	↘	↘	↘	NK normaux	AR	Défaut en artémis
Déficit en adénosine déaminase (ADA)	↘	↘	↘	Jonctions costochondrales élargies	AR	Absence d'ADA-accumulation métabolites lymphotoxiques
Dysgénésie réticulaire	↘	↘ ou N	↘	Neutropénie Thrombopénie Surdité	AR	Inconnu
DICS T+B+						
Syndrome d'Omenn	Présent Répertoire restreint	↘ ou N	↘ IgE ↗	Érythrodermie Hépatosplénomégalie Adénopathies	AR	Défaut Rag 1/2, artémis ou RIL-7 α
Déficit en ADN ligase IV	↘	↘	↘	Microcéphalie Défaut NHEJ	AR	Défaut en ADN ligase IV

Déficits combinés de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale (suite)

PATHOLOGIES	Ly T	Ly B	IMMUNO-GLOBULINES	SIGNES ASSOCIÉS	TRANSMISSION	DÉFAUT GÉNÉTIQUE/PHYSIOPATHOLOGIE
Déficit en cernunnos	↘	↘	↘	Microcéphalie Défaut NHEJ	AR	Défaut en cernunnos
Déficit en CD40L	N	N	IgG et IgA ↘ IgM N ou ↗	Neutropénie Défaut signalisation Ly B	Lié à X	Défaut en CD40L
Déficit en CD40	N	N			AR	Défaut en CD40
Déficit en purine nucléoside phosphorylase	↘ progressive	N	N ou ↘	Retard psychomoteur	AR	Défaut en PNP Accumulation métabolites toxiques
Déficit en HLA classe II	N ↘ CD4	N	N ou ↘		AR	Défaut facteurs de transcription des molécules HLA II
Déficit en CD3γ	N	N	N		AR	Défaut en CD3γ
Déficit en CD8	CD8 absent	N	N		AR	Défaut de la chaîne CD8α
Déficit en ZAP-70	↘ CD8 N CD4	N	N		AR	Défaut en kinase de signalisation ZAP70
Défaut en FOXN1	↘↘	N	↘↘	Alopécie Dystrophie unguéale	AR	Mutation <i>FOXN1</i>

Tableau 1 DISC : déficit immunitaire combiné sévère ; N : normal ; NK : *natural killer* ; AR : autosomique récessif ; JAK3 : Janus-Kinase 3 ; NHEJ : *non homologous end joining* ; PNP : purine nucléoside phosphorylase ; ZAP70 : *zeta-associated protein of 70 kd* ; IL : interleukine ; Ig : immunoglobuline ; TCR : *T cell receptor*.

Défaut de production d'anticorps

PATHOLOGIES	Ly B	IMMUNO-GLOBULINES	SIGNES ASSOCIÉS	TRANSMISSION	DÉFAUT GÉNÉTIQUE
Déficit de tous les isotypes d'immunoglobulines et absence de lymphocytes B					
Maladie de Bruton*	↘↘ ou absent	↘↘	Infections bactériennes sévères et récurrentes	Lié à X	Mutation <i>BTK</i>
Défaut en chaîne lourde μ	↘↘	↘↘		AR	Mutation <i>chaîne μ</i>
Défaut en λ5	↘↘ ou absent	↘↘		AR	Mutation <i>λ5</i>
Déficit en Igα	↘↘	↘↘		AR	Mutation <i>Igα</i>
Déficit en BLNK	↘↘ ou absent	↘↘		AR	Mutation <i>BLNK</i>
Déficit de 2 ou plus isotypes d'immunoglobulines et lymphocytes B présents					
DICV*	N ou ↘	IgG ↘ IgA ↘ IgM ↘ ou N	Infections bactériennes récurrentes Lymphoprolifération Pathologie granulomateuse	Variable	Inconnu
Déficit en TACI	N			AR ou AD	Mutation <i>TACI</i>
Déficit en ICOS	N ou ↘		Infections bactériennes récurrentes	AR	Mutation <i>ICOS</i>
Déficit en CD19	N			AR	Mutation <i>CD19</i>
Déficit en récepteur BAFF	N ou ↘			AR	Mutation <i>BAFFR</i>

Défaut de production d'anticorps (suite)

PATHOLOGIES	Ly B	IMMUNO-GLOBULINES	SIGNES ASSOCIÉS	TRANSMISSION	DÉFAUT GÉNÉTIQUE
Diminution en IgG et IgA avec augmentation en IgM et lymphocytes B présents					
Déficit en AID	N	IgG et A ↓	Élargissement des centres germinatifs des adénopathies	AR	Mutation <i>AICDA</i>
Déficit en UNG	N	IgM ↑		AR	Mutation <i>UNG</i>
Diminution des isotypes ou des chaînes légères des immunoglobulines avec Ly B présents					
Déficit en chaîne κ	N	Chaîne λ uniquement	Asymptomatique ou infections récurrentes	AR	Mutation du gène κ
Déficit en sous-classes*	N	↓ de 1 ou plusieurs sous-classes d'IgG	Infections bactériennes récurrentes	Variable	Inconnu
Déficit en IgA et en sous-classes*	N	↓ des IgA et de 1 ou plusieurs sous-classes d'IgG	Asymptomatique ou défaut de réponse aux Ag polysaccharidiques, allergie, pathologies auto-immunes	Variable	Inconnu
Déficit en IgA*	N	↓ des IgA	Asymptomatique, évolution possible vers DICV	Variable	Inconnu

Tableau 2 AR : autosomique récessif; BTK : Bruton thyrusine kinase; BLNK : *B-cell linker protein*; N : normal; DICV : déficit immunitaire commun variable; ICOS : *inducible co-stimulator*; TAC1 : *transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor*; AD : autosomique dominant; BAFF : *B-cell activating factor*; AID : *activation-induced cytidine deaminase*; UNG : uracil-DNA glycosylase; Ag : antigènes; Ig : immunoglobulines.
 Les déficits en AID et UNG font partie des syndromes hyper-IgM mais diffèrent des défauts en CD40 et CD40L par la présence d'une hypertrophie des organes lymphoïdes avec centres germinatifs et l'absence de susceptibilité aux agents opportunistes.

Autres déficits immunitaires bien définis

PATHOLOGIES	Ly T	Ly B	IMMUNO-GLOBULINES	SIGNES ASSOCIÉS	TRANSMISSION	DÉFAUT GÉNÉTIQUE
Syndrome de Wiskott-Aldrich*	↓ progressive CD8	N	IgM ↓ IgA parfois ↑	Thrombopénie à petites plaquettes Eczéma, infections bactériennes Pathologies auto-immunes, lymphomes	Lié à X	Mutation <i>WASP</i>
Défaut de réparation de l'ADN						
Ataxie-télangiectasie	↓	N	IgA, sous-classes IgG ↓	Ataxie-télangiectasie ↑ αfœtoprotéine Sensibilité aux rayons X Cancers	AR	Mutation <i>ATM</i>
Ataxie-like syndrome	↓	N	IgA, sous-classes IgG ↓	Ataxie modérée Sensibilité aux rayons X	AR	Mutation <i>MRE11</i>
Syndrome de Nijmegen	↓	N	IgA, sous-classes IgG ↓	Microcéphalie, dysmorphie faciale Sensibilité radiations ionisantes	AR	Mutation <i>NBS1</i>

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Autres déficits immunitaires bien défini (suite)

PATHOLOGIES	Ly T	Ly B	IMMUNO-GLOBULINES	SIGNES ASSOCIÉS	TRANSMISSION	DÉFAUT GÉNÉTIQUE
Syndrome de Bloom	N	N	↘	Petite taille Sensibilité au soleil Télangiectasies Cancers	AR	Mutation du gène de l'hélicase
Syndrome de Di George*	↘ ou N	N	N ou ↘	Hypoparathyroïdie Cardiopathie conotruncale Dysmorphie	De novo ou AD	Délétion en 22q11 ou 10p
Dysplasie osseuse et déficit immunitaire						
Cartilage-hair hypoplasia	↘ ou N	N	N ou ↘	Petite taille, membres courts, cheveux épars Anémie Cancers	AR	Mutation <i>RMRP</i>
Syndrome de Schmincke	↘	N	N	Petite taille Dysplasie osseuse Néphropathie	AR	Mutation <i>SMARCAL1</i>
Syndrome hyper-IgE	N	N	↗ IgE	Candidose Pneumopathie Scoliose, ostéoporose	AD AR	Mutation <i>STAT3</i>
Candidose cutanéomuqueuse	N	N	N	Candidose cutanéomuqueuse chronique	AR AD	Inconnu

Tableau 3 N : normal ; WASP : *Wiskott-Aldrich syndrome protein* ; MRE11 : *meiotic recombination 11* ; AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; RMRP : *RNA component of mitochondrial RNA-processing endoribonucléase* ; SMARCAL1 : *SWI/SNF-related, matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin, subfamily alpha-like 1*.

Défaut quantitatif ou qualitatif des cellules phagocytaires

PATHOLOGIES	ANOMALIE FONCTIONNELLE	SIGNES ASSOCIÉS	TRANSMISSION	DÉFAUT GÉNÉTIQUE
Neutropénie congénitale sévère *	Différenciation myéloïde	Sous-groupe avec MDS	AD	Mutation <i>ELA2</i>
		Lymphopénie T/B	AD	Mutation <i>GFI1</i>
		Neutropénie réfractaire au G-CSF	AD	Mutation <i>G-CSFR</i>
Syndrome de Kostmann			AR	Mutation <i>HAX1</i>
Neutropénie cyclique	Inconnu	Oscillation du taux de neutrophiles	AD	Mutation <i>ELA2</i>
Neutropénie liée à X		Monocytopénie	Lié à X	Mutation gain de fonction de <i>WASP</i>
Défaut des molécules d'adhésion leucocytaire	Défaut de chimiotactisme	LAD type I : retard de la chute du cordon ombilical	AR	Mutation gène codant CD18
		LAD type II : idem + retard mental	AR	Mutation du GDP-fucose transporteur
		LAD type III	AR	
Syndrome de Shwachman-Diamond		Neutropénie, pancytopénie, MDS, insuffisance pancréas exocrine	AR	Mutation <i>SDBS</i>

Défaut quantitatif ou qualitatif des cellules phagocytaires (suite)

PATHOLOGIES	ANOMALIE FONCTIONNELLE	SIGNES ASSOCIÉS	TRANSMISSION	DÉFAUT GÉNÉTIQUE
Granulomatose septique chronique*	Défaut de bactéricidie défaut de production d'H ₂ O ₂ par les PN et monocytes/macrophages		Lié à X	Mutation <i>gp91phox</i>
			AR	Mutation <i>p22phox</i> ou <i>p47 phox</i>
Susceptibilité génétique aux infections à mycobactéries	Défaut de l'axe IL-12/IFN γ	Susceptibilité aux infections à mycobactéries et <i>Salmonella</i>	AR AR AR, AD AR AR, AD	Mutation <i>IL-12Rβ1</i> Mutation <i>IL-12p40</i> Mutation <i>IFN-γR1</i> Mutation <i>IFN-γR2</i> Mutation <i>STAT1</i>

Tableau 4 AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; MDS : myélodysplasie ; ELA2 : élastase ; LAD : *leukocyte adhesion deficiency* ; GDP : guanosine diphosphate ; SDBS : *Shwachman-Bodian-Diamond syndrome* ; PN : polynucléaires neutrophiles ; IFN : interféron ; STAT1 : *signal transducer and activator of transcription 1*.

Défaut de l'immunité innée

PATHOLOGIES	CELLULES AFFECTÉES	DÉFAUT FONCTIONNEL	SIGNES ASSOCIÉS	TRANSMISSION	DÉFAUT GÉNÉTIQUE
Dysplasie ectodermale anhidrotique avec déficit immunitaire	Lymphocytes Monocytes	Défaut de signalisation de NF- κ B	Dysplasie ectodermale anhidrotique		
			+ infections bactériennes (pyogènes, mycobactéries)	Lié à X	Mutation hypomorphe <i>NEMO</i>
			+ défaut immunité cellulaire + infections variables	AD	Mutation gain de fonction de <i>IKBA</i>
Défaut en IRAK4	Lymphocytes Monocytes	Défaut de la voie TIR	Infections à pyogènes	AR	Mutation <i>IRAK4</i>
Syndrome WHIM	Granulocytes Lymphocytes	Excès de réponse de CXCR4 à son ligand	Hypogammaglobulinémie \surd ly B-neutropénie Infection à HPV	AD	Mutation <i>CXCR4</i>
Épidermodysplasie verruciforme	Kératinocytes	Inconnu	Infections à HPV	AR	Mutations <i>EVER1</i> ou <i>EVER2</i>

Tableau 5 NEMO : *NF- κ B essential modulator* ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; IRAK4 : *interleukine-1 receptor-associated kinase 4* ; syndrome WHIM : *hypogamma-globulinemia infections, myelokathexis* ; HPV : *human papillomavirus*.

Défaut de régulation de la réponse immune

PATHOLOGIES	ANOMALIES FONCTIONNELLES	SIGNES ASSOCIÉS	TRANSMISSION	DÉFAUT GÉNÉTIQUE
Syndrome de Chediak-Higashi	Défaut de cytotoxicité NK et CTL dépendante	Albinisme partiel Syndrome hémophagocyttaire	AR	Mutation <i>LYST</i>
Syndrome de Griscelli			AR	Mutation <i>RAB27B</i>
Lymphohistiocytose familiale	Défaut de cytotoxicité NK et CTL dépendante	Syndrome hémophagocyttaire	AR	Mutation <i>perforine</i> , <i>MUNC 13-4</i> , <i>synthaxine 11</i>
XLP (<i>X-linked lymphoproliferative syndrome</i>)		Syndrome hémophagocyttaire déclenché par EBV Hypogammaglobulinémie	Lié à X	Mutation <i>SH2D1A</i>
			Lié à X	Mutation <i>XIAP</i>

Défaut de régulation de la réponse immune (suite)

PATHOLOGIES	ANOMALIES FONCTIONNELLES	SIGNES ASSOCIÉS	TRANSMISSION	DÉFAUT GÉNÉTIQUE
ALPS (<i>autoimmune lymphoproliférative syndrome</i>)	Défaut d'apoptose lymphocytaire	Hypergammaglobulinémie Auto-immunité Lymphoprolifération Excès de lymphocytes doubles neg CD4-CD8- + déficit immunité cellulaire	AD AR AD AD	Mutations <i>FAS</i> Mutations <i>FAS-L</i> Mutations <i>Caspase 10</i> <i>Caspase 8</i>
APECED	Défaut de tolérance centrale	Auto-immunité des glandes endocrines, candidose chronique, anomalie de l'émail dentaire	AR	Mutation <i>AIRE</i>
IPEX	Défaut de tolérance périphérique	Entéropathie, poly-endocrinopathie, cytopénie auto-immune, défaut des T régulateurs CD4+CD25+FOXP3+	Lié à X	Mutation <i>FOXP3</i>

Tableau 6 NK : *natural killer*; CTL : *cytotoxic T lymphocyte*; AR : autosomique récessif; AD : autosomique dominant; LYST : *lysosomal trafficking regulator*; RAB27A : *rab protein 27A*; SH2D1A : *SH2 domain protein 1A*; EBV : virus d'Ebstein-Barr; APECED : *autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy*; AIRE : *autoimmune regulator*; IPEX : *immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked*; FOXP3 : *Forkhead box protein 3*.

Déficit en complément

PATHOLOGIES	ANOMALIES FONCTIONNELLES	SIGNES ASSOCIÉS	TRANSMISSION
Déficit en C1q ou C1r	Absence activité lytique, défaut de MAC, défaut de clairance des CI	Pathologie de type lupique, infections	AR
Déficit en C2	Absence activité lytique, défaut de MAC, défaut de clairance des CI	Pathologie de type lupique, vascularite, infections	AR
Déficit en C4	Absence activité lytique, défaut de MAC, défaut de clairance des CI, défaut immunité humorale	Pathologie de type lupique, infections	AR
Déficit en C3	Absence d'activité lytique, défaut de MAC, défaut de bactéricidie, défaut immunité humorale	Infections récurrentes à pyogènes	AR
Défaut en C5, C6, C7, C8 ou C9	Absence activité lytique, défaut de MAC, défaut de bactéricidie	Infection à <i>Neisseria</i>	AR
Déficit en facteur I	Consommation du C3	Infections récurrentes à pyogènes	AR
Déficit en facteur D	Défaut de la voie alterne	Infection à <i>Neisseria</i>	AR
Déficit en properdine	Défaut de la voie alterne	Infection à <i>Neisseria</i>	Lié à X
Déficit en facteur H	Consommation du C3, activation spontanée de la voie alterne	Syndrome hémolytique-urémique Glomérulonéphrite membrano-proliférative	AR
Déficit en C1 inhibiteur	Consommation de C2/C4, activation spontanée du complément	Angioœdème héréditaire	AD

Tableau 7 AR : autosomique récessif; AD : autosomique dominant; MAC : *membrane attack complex*; CI : complexes immuns.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.