

Maladies immunitaires de l'enfant

Chez le même éditeur

- Le développement neurocognitif de la naissance à l'adolescence**, par P. Fournier et E. Gentaz, 2022, 248 pages.
- Cardiologie de l'enfant : du fœtus à l'adulte**, par R. Henaine et J.-B. Thambo, 2022, 456 pages.
- Allergologie de l'enfant et de l'adolescent**, par J. Brouard, G. Lezmi et G. Pouessel, 2021, 344 pages.
- La drépanocytose de l'enfant et de l'adolescent**, par M. de Montalembert, V. Brousse, M. Taylor Marchetti, S. Allali, 2020, 248 pages.
- Néphrologie de l'enfant**, par J. Bacchetta et O. Boyer, 2020, 512 pages.
- Soins palliatifs du nouveau-né à l'adolescent**, par S. Frache et M. Schell, 2019, 368 pages.
- La bouche de l'enfant et de l'adolescent**, par B. Thivichon-Prince et B. Alliot-Licht, 2019, 356 pages.
- Diabétologie de l'enfant**, par M. Nicolo et R. Coutant, 2019, 344 pages.
- Hépatologie de l'enfant**, par A. Lachaux et F. Lacaille, 2018, 288 pages.
- Les enfants DYS**, par P. Fournier, D. Da Fonseca, 2018, 296 pages.
- Cancérologie de l'enfant**, par Y. Pérel et D. Plantaz, 2017, 448 pages.
- Troubles des conduites alimentaires chez l'enfant et l'adolescent**, par N. Peretti et A. Bargiacchi, 2017, 282 pages.
- Pathologie orthopédique de l'enfant**, par G. Penneçot et D. Mouliès, 2017, 324 pages.
- ORL de l'enfant**, par P. Fayoux et V. Couloignier, 2016, 384 pages.
- Urgences pédiatriques**, 4^e édition, par G. Chéron, 2018, 992 pages.
- Alimentation de l'enfant de 0 à 3 ans**, 3^e édition, par P. Tounian, 2017, 224 pages.
- Le développement de l'enfant. Du normal aux principaux troubles du développement**, par A. de Broca, 2017, 272 pages.
- Réanimation et soins intensifs en néonatalogie**, coordonné par P.-H. Jarreau, 2016, 776 pages.
- Dermatologie de l'enfant**, par A.J. Mancini, D.P. Krowchuk, traduit par A. Phan, 2019, 742 pages.
- Infections néonatales. Bactériennes, mycosiques, parasitaires et virales**, par Y. Aujard, 2015, 272 pages.
- Pédiatrie médico-légale**, par la SFPML et coordonné par M. Balençon, 2020, 296 pages.

ELSEVIER

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex, France

Maladies immunitaires de l'enfant, d'Alexandre Belot et Stéphane Blanche.

© 2023 Elsevier Masson SAS

ISBN : 978-2-294-77580-2

e-ISBN : 978-2-294-77665-6

Tous droits réservés.

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se baser sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, Elsevier, les auteurs, collaborateurs ou autres contributeurs déclinent toute responsabilité pour ce qui concerne la traduction ou pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Collection dirigée par Étienne Javouhey

Maladies immunitaires de l'enfant

Alexandre Belot

Service de néphrologie, rhumatologie, dermatologie pédiatriques, Hôpital Femme-Mère-Enfant,
Hospices civils de Lyon, Centre international de recherche en infectiologie INSERM U1111, Lyon

Stéphane Blanche

Service d'immunologie hématologie rhumatologie pédiatriques, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades,
APHP, Université Paris-Cité, Paris



Collaborateurs

Aguilar Claire, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier de Périgueux, Périgueux, France.

Ailal Fatima, Service des maladies infectieuses pédiatriques et d'immunologie clinique, CHU Ibn Rochd, Casablanca ; Laboratoire d'immunologie clinique, inflammation et allergie LICI, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc.

Aladjidi Nathalie, Service d'oncologie hématologie pédiatrique, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux et Centre de référence national « Cytopénies auto-immunes de l'enfant », Bordeaux, France.

Audrain Marie, Service d'immunologie, Laboratoire de biologie, Centre hospitalo-universitaire, Nantes, France.

Bader-Meunier Brigitte, Unité d'immunologie, hématologie, rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris, France ; Institut Imagine, Laboratoire d'immunogénétique des maladies autoimmunes, INSERM UMR 1163, Paris, France.

Barlogis Vincent, Onco-hématologie pédiatrique, Hôpital de la Timone, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille Université, Marseille, France.

Bellanné-Chantelot Christine, Département de génétique médicale, Hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP), Sorbonne Université, Paris, France.

Belot Alexandre, Service de néphrologie, rhumatologie, dermatologie et centre de référence national pour les rhumatismes inflammatoires, les maladies auto-immunes et interféronopathies systémiques de l'enfant (RAISE), Hospices civils de Lyon, Lyon, France ; CIRI, Centre international de recherche en infectiologie, INSERM, École

normale supérieure de Lyon, Université Lyon 1, CNRS, UMR5308, U1111, Lyon, France.

Benezech Sarah, Institut d'hémo-oncologie pédiatrique IHOP, Centre Léon-Bérard, Hospices civils de Lyon, Lyon, France ; Centre international de recherche en infectiologie, INSERM U1111, École normale supérieure de Lyon, Université Lyon 1, CNRS, UMR 5308, Lyon, France.

Benhsaien Ibtiha, Service des maladies infectieuses pédiatriques et d'immunologie clinique, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; Laboratoire d'immunologie clinique, inflammation et allergie LICI, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc.

Blanche Stéphane, Unité d'immunologie, hématologie, rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Université Paris-Cité, Paris, France.

Bousfiha Ahmed Aziz, Service des maladies infectieuses pédiatriques et d'immunologie clinique, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; Laboratoire d'immunologie clinique, inflammation et allergie LICI, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc.

Bustamante Jacinta, Centre d'études des déficits immunitaires, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris, France ; Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses, INSERM U1163, Paris, France ; Institut Imagine, Université Paris-Cité, Paris, France.

Castelle Martin, Unité d'immunologie, hématologie, rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris, France.

Cavazzana Marina, Service de biothérapie et centre d'investigation clinique, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris, France ; Institut Imagine, INSERM, Paris, France.

Crow Yanick J., Laboratoire de neurogénétique et neuro-inflammation, Institut Imagine, INSERM UMR 1163, Université Paris-Cité, Paris, France ; MRC Human Genetics Unit, Institute of Genetics and Cancer, University of Edinburgh, Edinburgh, UK.

Delplanque Marion, Service de médecine interne, Hôpital Tenon (AP-HP), Sorbonne Université, Paris, France ; Centre de référence national pour les maladies auto-inflammatoires et l'amyloïdose AA (CEREMAIA), Paris, France.

Diana Jean-Sébastien, Service de biothérapie, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris, France.

Donadieu Jean, Service d'hémo-oncologie pédiatrique, Hôpital Trousseau (AP-HP), Paris, France ; Centre de référence des neutropénies chroniques, Sorbonne Université, Paris, France.

Duclaux-Loras Remi, Service d'hépatogastroentérologie pédiatrique, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices civils de Lyon, Lyon, France ; Centre international de recherche en infectiologie, INSERM U1111, École normale supérieure de Lyon, Université Lyon 1, CNRS, UMR 5308, Lyon, France.

El Bakkouri Jalila, Laboratoire d'immunologie clinique, inflammation et allergie LICI, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc.

El-Sissy Carine, Service d'immunologie, Hôpital européen Georges-Pompidou (AP-HP), Centre de recherche des Cordeliers, INSERM UMR S1138, Paris, France.

Erammi Abderrahmane, Service des maladies infectieuses pédiatriques et d'immunologie clinique, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; Laboratoire d'immunologie clinique, inflammation et allergie LICI, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Maroc.

Fabien Nicole, Service d'immunologie, UF auto-immunité, Centre hospitalier Lyon-Sud, Hospices civils de Lyon, Pierre-Bénite, France.

Fayand Antoine, Service de médecine interne, Hôpital Tenon (AP-HP), Sorbonne Université, Paris, France ; Centre de référence national pour les maladies autoinflammatoires et l'amylose AA (CEREMAIA), Paris, France.

Fieschi Claire, Service d'immunologie clinique, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris, France ; Institut de recherche Saint-Louis, INSERM UMR 1126, Université de Paris-Cité, Paris, France.

Fischer Alain, Unité d'immunologie, hématologie, rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Collège de France, Paris, France.

Fournier Benjamin, Unité d'immunologie, hématologie, rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris, France ; Laboratoire d'immunologie : activation lymphocytaire et susceptibilité à l'infection à EBV, INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Paris, France.

Frangé Pierre, Département de microbiologie clinique, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), EHU 7328 PACT, Institut Imagine, Université de Paris-Cité, Paris, France.

Fremaux-Bacchi Véronique, Service d'immunologie, Hôpital européen Georges-Pompidou (AP-HP), Centre de recherche des Cordeliers, INSERM UMR S1138, Paris, France.

Frémond Marie-Louise, Unité d'immunologie, hématologie, rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris, France ; Laboratoire de neurogénétique et neuro-inflammation, Institut Imagine, Centre de référence des maladies rhumatologiques et auto-immunes systémiques rares en pédiatrie (RAISE), Paris, France.

Freychet Caroline, Unité d'immunologie, hématologie, rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris, France.

Fusaro Mathieu, INFINITY (Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires), INSERM U1291, Toulouse, France.

Gaboriaud Christine, Institut de biologie structurale Jean-Pierre-Ebel, CEA, Grenoble, France.

Georgin-Lavialle Sophie, Service de médecine interne, Hôpital Tenon (AP-HP) et Centre de référence sur les maladies auto-inflammatoires et de l'amylose AA (CEREMAIA), Paris, France.

Gonçalves David, Service d'immunologie, UF auto-immunité, Centre hospitalier Lyon-Sud, Hospices civils de Lyon, Lyon, France.

Hadjadj Jerome, Laboratoire d'immunogénétique des maladies auto-immunes de l'enfant, INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Université Paris-Cité, Paris, France.

Henry Thomas, Centre international de recherche en infectiologie, Université de Lyon, INSERM U1111, Université Claude-Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, ENS, Lyon, France.

Hentgen Véronique, Service de pédiatrie générale, Hôpital de Versailles, Centre de référence sur les maladies auto-inflammatoires et l'amylose AA (CEREMAIA), Versailles Le Chesnay.

Jamilloux Yvan, Service de médecine interne, Hospices civils de Lyon, Hôpital de la Croix-Rousse, 103, grande rue de la Croix-Rousse, Lyon, France ; Centre international de recherche en infectiologie, INSERM U1111, École normale supérieure de Lyon, Université Lyon 1, CNRS, UMR 5308, Lyon, France.

Koné-Paut Isabelle, Service de rhumatologie pédiatrique, Hôpital du Kremlin Bicêtre (AP-HP), Centre de référence national pour les maladies auto-inflammatoires et l'amylose AA (CEREMAIA), Université de Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Korganow Anne-Sophie, Service de médecine interne, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France ; Centre de référence en rhumatologie Est et Sud Ouest (RESO), Strasbourg, France.

Kracker Sven, Laboratoire lympho-hématopoïèse humaine, INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Paris, France.

Lanternier Fanny, Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris, France ; Institut Imagine et Université Paris-Cité, Paris, France ; Institut Pasteur, Unité de mycologie moléculaire, CNRS UMR 2000, 75015, Paris, France.

Largeaud Laetitia, Laboratoire d'hématologie, Centre hospitalo-universitaire Toulouse Purpan, France ; Centre de recherche sur le cancer de Toulouse, INSERM U1037, Toulouse, France.

Latour Sylvain, Laboratoire Activation lymphocytaire et susceptibilité aux infections à EBV, INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Paris, France.

Laurent Audrey, Service de néphrologie, rhumatologie, dermatologie et centre de référence national pour les rhumatismes inflammatoires, les maladies autoimmunes et interféronopathies systémiques de l'enfant (RAISE), Hospices civils de Lyon, Lyon, France.

Mahlaoui Nizar, Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris, France ; Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH), Paris, France.

Melki Isabelle, Service de pédiatrie générale, maladies infectieuses et médecine interne pédiatrique, Hôpital Robert-Debré (AP-HP), Paris, France ; Laboratoire de neurogénétique et neuro-inflammation, Institut Imagine, Paris, France.

Moshous Despina, Unité d'immunologie, hématologie, rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris, France ; Laboratoire dynamique du génome et système immunitaire, INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Paris, France.

Neven Bénédicte, Unité d'immunologie, hématologie, rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Université Paris-Cité, Paris, France ; Institut Imagine, Laboratoire d'immunogénétique des maladies auto-immunes, INSERM UMR 1163, Paris, France.

Paccoud Olivier, Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP) et Sorbonne Université, Paris, France.

Pasquet Marlene, Service d'oncologie pédiatrique, CHU Toulouse Purpan, Toulouse, France ; INSERM U1037, Centre de recherche sur le cancer de Toulouse, Toulouse, France.

Pellier Isabelle, Service d'oncologie pédiatrique, Centre hospitalo-universitaire Angers, Angers, France.

Picard Capucine, Centre d'études des déficits immunitaires, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris, France ; Université de Paris-Cité, Paris, France.

Quartier Pierre, Unité d'immunologie, hématologie, rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Paris, France ; Centre de référence national maladies rares pour

les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques de l'enfant (RAISE), Université de Paris-Cité, Institut Imagine, Paris, France.

Rieux-Laucat Frédéric, Laboratoire d'immunogénétique des maladies auto-immunes de l'enfant, INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Université Paris-Cité, Paris, France.

Roelens Marie, Centre d'études des déficits immunitaires, Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), Université de Paris-Cité, Paris, France.

Savey Léa, Service de médecine interne, Centre de référence sur les maladies auto-inflammatoires et amylose AA (CEREMAIA), Hôpital Tenon (AP-HP), Sorbonne Université, Paris, France.

Sicre de Fontbrune Flore, Service d'hématologie et greffe de moelle, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Saint-Louis, Paris, France.

Stephan Jean-Louis, Département de pédiatrie, Hôpital Nord, Université de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France.

Thielens Nicole, Université Grenoble Alpes, CNRS, CEA, Institut de biologie structurale, Grenoble, France.

Thomas Caroline, Service d'hématologie et immunologie pédiatrique, Hôpital Mère-Enfants, Nantes, France.

Tusseau Maud, Service de génétique, Groupe hospitalier Est, Hospices civils de Lyon, Lyon, France ; Centre international de recherche en infectiologie, INSERM, U1111, Université Claude-Bernard, Lyon 1, Centre national de la recherche scientifique, UMR5308, ENS, Lyon, France.

Viallard Jean-François, Service de médecine interne, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac, France.

Viel Sébastien, Laboratoire d'immunologie, Hospices civils de Lyon, Lyon, France ; Centre international de recherche en infectiologie, INSERM U1111, École normale supérieure de Lyon, Université Lyon 1, CNRS, UMR 5308, Lyon, France.

Walzer Thierry, Centre international de recherche en infectiologie, Université de Lyon, INSERM U1111, Université Claude-Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, ENS, Lyon, France.

Wouters Carine H., Département de microbiologie et immunologie, Hôpital universitaire de Louvain et Université de Louvain KUL, Louvain, Belgique.

Zekre Franck, Département de pédiatrie, Hôpital Nord, Saint-Étienne, France ; INSERM 1059, SAINBIOSE (SAnté INgénierie BIOlogie St-Étienne), Université Jean-Monnet, Saint-Étienne, France.

Table des matières

Collaborateurs	V	
Abréviations	XVII	
Préface	XXIII	
Avant-propos	XXIX	
 1		
Introduction		
Chapitre 1		
Orientations diagnostiques et classification des déficits immunitaires primitifs	3	
<i>Isabelle Pellier, Aziz Bousfiha, Remi Duclaux-Loras, Capucine Picard, Alexandre Belot et Stéphane Blanche</i>		
Orientation syndromique	4	
Orientation selon le type d'infection	5	
Orientation selon le type de dérégulation immunitaire	6	
Conclusion	7	
Chapitre 2		
Épidémiologie des déficits immunitaires primitifs en France	9	
<i>Nizar Mahlaoui et Isabelle Pellier</i>		
Description du registre national des DIH.	10	
Prévalence	10	
Incidence	11	
Conclusion	11	
 2		
Exploration au laboratoire du système immunitaire		
Chapitre 3		
Bases en immunologie	15	
<i>Sebastien Viel, Sarah Benezech et Thierry Walzer</i>		
Le système immunitaire	15	
Fonctions (15). Anatomie (15). Cellules immunitaires (16). Tolérance ou immunité (16).		
Activation, récepteurs, activateurs et inhibiteurs	17	
Immunité innée	17	
Récepteurs de l'immunité innée (17). Réponse cellulaire : sécrétion de cytokines et chimiokines et inflammation (19).		
Immunité adaptative	21	
La présentation antigénique (22). Diversité des récepteurs à l'antigène : TCR et BCR (22). Thymus : un organe inducteur de tolérance lymphocytaire T (22). Fonctions effectrices des lymphocytes T CD8+ (23). Fonctions effectrices des lymphocytes T CD4 (23). Activation des lymphocytes B et production des anticorps (23). Mécanismes d'actions des anticorps (24). Mémoire immunitaire (24).		
Conclusion	25	
Chapitre 4		
Exploration biologique des déficits immunitaires héréditaires	27	
<i>Marie Roelens et Capucine Picard</i>		
Examens biologiques de première intention	27	
Hémogramme (27). Dosage pondéral des immunoglobulines sériques (28). Sérologies post-vaccinales ou post-infectieuses (28).		
Examens biologiques de seconde intention	29	
Immunophénotypage des lymphocytes circulants (29). Étude fonctionnelle des proliférations lymphocytaires T (30).		
Explorations spécifiques	30	
Exploration du complément (30). Test de l'explosion oxydative des polynucléaires (31). Marquages spécifiques en cytométrie (31).		
Exploration génétique des déficits immunitaires	31	
Conclusion	32	
Chapitre 5		
Exploration génétique des déficits immunitaires héréditaires	33	
<i>Mathieu Fusaro</i>		
Historique	33	
Le séquençage de nouvelle génération	34	
Limites et perspectives	36	

Chapitre 6

Recherche d'autoanticorps au laboratoire 39*David Gonçalves et Nicole Fabien*

Technique de dépistage	39
Exemple des anticorps antinucléaires (39).	
Techniques d'identification	41
Radio-immunoanalyse (41). <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (ELISA) (41). Immunodots (41). Fluorimétrie de Flux (42). Tests fonctionnels (42).	
Conclusion	42

Chapitre 7

Exploration des maladies auto-inflammatoires 43*Marie-Louise Frémond et Isabelle Melki*

Évaluer l'inflammation	43
Évaluer l'inflammation médiée par les cytokines des inflammasomes et de la voie NF- κ B.	44
Évaluer l'inflammation médiée par les interférons de type I.	44

3

Grands syndromes dysimmunitaires

Chapitre 8

Les déficits immunitaires combinés sévères et autres déficits combinés 49*Bénédicte Neven*

Présentations cliniques	49
Diagnostic	51
Diagnostic différentiel	52
Traitement	52
Formes atypiques de DICS	53
Les déficits immunitaires combinés	54
Physiopathologie (54). Présentations cliniques (54). Exemple de DICS (55). Traitement (60).	

Chapitre 9

Dépistage néonatal des déficits immunitaires combinés sévères 61*Caroline Thomas et Marie Audrain*

Chapitre 10

Déficits immunitaires syndromiques 63*Stéphane Blanche et Martin Castelle*

Déficits immunitaires associés aux anomalies de la réparation de l'ADN	63
--	----

Ataxie-téangiectasie (63). Déficit en DNA ligase 4 et *Cernunnos-XRCC4-like factor* (64). Syndrome ICF (64). Syndrome de Nijmegen (65).**Déficits immunitaires par déficit en vitamine B12 et folates 65**

Défauts d'absorption et de transport de la cobalamine (65). Défauts d'absorption et métabolisme des folates (65).

Syndrome d'Aldrich. 66**Déficits immunitaires des canalopathies calciques****STIM1, ORAI1 67****Dysplasies immuno-osseuses. 67**Syndrome de Schimke (67). *Cartilage-Hair Hypoplasia* (68).**Syndrome de Roifman. 69****Syndromes Hyper-IgE. 70**

Déficit en STAT3 ou syndrome de Job-Buckley (70). Déficit en DOCK8 (72). Autres formes de syndrome Hyper IgE (72).

Syndromes immunodigestifs. 73

Déficit en TTC7A (73). Syndrome Tricho-Hépatito-Entérique (73).

Chapitre 11

Pathologies thymiques 75*Stéphane Blanche***Le syndrome de DiGeorge 75**Délétion 22q11.2 (75). Déficit en *TBX1* (77). Monosomie partielle 10p (77). *CHD7* et syndrome CHARGE (77). Microdélétions du chromosome 2p11.2 (77). Déterminants non génétiques (77).**Déficit en FOXP1. 77****Déficit en PAX1. 78****Déficit en EXTL3. 78****Déficit en TTC7A. 78****Défauts de signalisation lymphocytaire. 78****Déficit en AIRE. 79****Diagnostic des pathologies thymiques. 79****Traitement. 79**

Chapitre 12

Déficits prédominants en anticorps 81*Vincent Barlogis et Sven Kracker***Défauts précoces de l'ontogénie B : les****agammaglobulinémies 81****Défauts d'activation des Lymphocytes B. 82****Défaut de migration. 82****Défauts de commutation isotypique d'Ig****(syndromes d'Hyper-IgM). 83**

HIGM par défauts T (83). HIGM par défauts intrinsèques B (83). Les HIGM syndromiques (83).

Défauts de survie. 83

Déficits en anticorps avec une génétique complexe	84	Pénétrance	111
Symptomatologie clinique des déficits prédominant en anticorps	84	Prise en charge thérapeutique	111
Infections (84). Auto-immunité et inflammation (85). Lymphoprolifération (85). Cancer (85).		Conclusion	111
Diagnostiquer un déficit de l'immunité humorale	85	Chapitre 16	
Examens de première intention (86).		Susceptibilité mendélienne aux infections à mycobactérie	113
Examens de deuxième intention (86).		<i>Stéphane Blanche et Jacinta Bustamante</i>	
Traitements	86	Stratégie diagnostique devant une infection à mycobactérie	115
Conclusion	88	Prise en charge	115
Chapitre 13		Chapitre 17	
Neutropénies constitutionnelles	89	Susceptibilité monogénique aux infections virales	117
<i>Christine Bellanné-Chantelot et Jean Donadieu</i>		<i>Franck Zekre et Alexandre Belot</i>	
Introduction	89	Physiopathologie	117
Classification	90	Anomalies génétiques et conséquences cliniques	118
Diagnostic génétique	90	Anomalies de la voie de l'interféron (118).	
Conséquences cliniques	93	Anomalies des récepteurs PRR (119).	
Infections et manifestations stomatologiques (93). Risque leucémique (93). Manifestations extrahématopoïétiques (94). Physiopathologie (94). Prise en charge thérapeutique (94).		Autres susceptibilités virales (119).	
Chapitre 14		Conclusion	120
Déficits fonctionnels des polynucléaires neutrophiles	99	Chapitre 18	
<i>Stéphane Blanche et Jacinta Bustamante</i>		Susceptibilité génétique aux infections à <i>Candida</i> spp.	121
La granulomatose septique chronique	99	<i>Olivier Paccoud et Fanny Lantermier</i>	
Physiopathologie	99	Immunité Th-17 et déficits en IL-17 et IL-17R	121
Clinique	100	Déficit en CARD9	123
Susceptibilité infectieuse (100). Atteintes granulomateuses (102).		Physiopathologie (123). Clinique (123).	
Diagnostic	102	Traitement (124).	
Traitement	103	STAT1 GOF	124
Traitement des infections (103). Traitement des granulomes (103). Traitement préventif (103). Greffe de moelle et thérapie génique (104).		Physiopathologie (124). Clinique (124).	
Les défauts d'adhésion leucocytaire	104	Traitement (125).	
Physiopathologie	104	Chapitre 19	
Clinique	105	Infections à germes encapsulés	127
Diagnostic	105	<i>Martin Castelle</i>	
Traitement	105	Introduction	127
Chapitre 15		Déficit de l'immunité humorale	127
Déficit en GATA2	107	Asplénie	128
<i>Marlene Pasquet, Laetitia Largeaud, Flore Sicre de Fontbrune et Claire Fieschi</i>		Déficit du complément	130
Facteur de transcription GATA2	107	Défaut de l'immunité innée	131
Génétique	107	Conclusion : bilan minimal à effectuer devant une infection invasive à germe encapsulé	131
Clinique	108	Chapitre 20	
DMLC ou MonoMAC (108). Spectre hématologique : hémopathies myéloïdes (110). Autres éléments cliniques du syndrome GATA2 (110).		Lymphohistiocytoses et syndromes d'activation macrophagique	133
		<i>Franck Zekre, Despina Moshous, Jean-Louis Stephan, Alexandre Belot et Stéphane Blanche</i>	

Le syndrome d'activation macrophagique	133	Diagnostic	157
Forme généralisée (133). Forme d'expression restreinte à un organe (134).		Traitement	157
Physiopathologie	135	Allogreffe de moelle (157). Inhibition de la voie interféron (158). Déficit en PKC- δ , rupture de tolérance B (158).	
Prédisposition d'origine génétique (135). Formes dites acquises ou SAM secondaires (137).		Chapitre 24	
Traitement	138	Interféronopathies de type I	161
Traitement symptomatique du SAM (138).		<i>Isabelle Melki, Marie-Louise Frémond et Yanick J. Crow</i>	
Traitement spécifique des formes génétiques (139).		La théorie des interféronopathies de type I	161
Traitement spécifique des formes acquises (139).		Un groupe hétérogène de maladies mendéliennes	162
Chapitre 21		Syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS), paradigme des interféronopathies de type I (162). Autres interféronopathies de type I (165).	
Susceptibilité monogénique au virus Epstein-Barr (EBV)	141	Quand évoquer le diagnostic d'interféronopathie de type I ?	166
<i>Benjamin Fournier et Sylvain Latour</i>		Comment explorer la voie des IFN-I ?	167
Introduction et physiopathologie	141	Perspectives thérapeutiques	168
Clinique	144	Chapitre 25	
Infection des lymphocytes B par l'EBV (144). Infections des cellules musculaires lisses par l'EBV (144). Infection des lymphocytes T et NK par l'EBV (144).		Les déficits en complément	171
Diagnostic	145	<i>Maud Tusseau, Véronique Fremeaux-Bacchi, Carine El Sissy, Christine Gaboriaud et Nicole Thielens</i>	
Infection des lymphocytes B par l'EBV (145).		Introduction	171
Infections des cellules musculaires lisses par l'EBV (146). Infection des lymphocytes T et NK par l'EBV (146). Démarche devant une PCR EBV persistante (147).		Généralités et fonctions biologiques (171). Activation (171). Régulation (172).	
Traitement	147	Les déficits en protéines du complément	173
Conclusion	148	Déficits génétiques touchant les composants du complément (173). Déficits génétiques touchant les protéines de régulation du complément (175). Déficits acquis en complément (175).	
Chapitre 22		Explorations biologiques	175
Déficits immunitaires primitifs et auto-immunité	149	Prise en charge	176
<i>Jerome Hadjadj et Bénédicte Neven</i>		Chapitre 26	
Introduction	149	Les inflammasomes : bases moléculaires	177
Le syndrome APECED : défaut de tolérance centrale	150	<i>Yvan Jamilloux et Thomas Henry</i>	
Le syndrome lymphoprolifératif auto-immun par défaut en FAS en lien avec un défaut d'apoptose	150	L'inflammasome NLRP3	178
Défaut de régulation de la réponse immunitaire . . .	151	L'inflammasome pyrine	179
Le déficit en CTLA4 et le défaut en LRBA (152).		Les autres inflammasomes	179
Le syndrome IPEX (<i>Immune Dysregulation- Polyendocrinopathy-Enteropathy-X-linked</i>) (152).		NLRP4 (179). AIM2 (179). NLRP1 et CARD8 (180).	
Hyperactivation de la voie JAK-STAT	152	Conclusion	180
Conclusion	154	Chapitre 27	
Chapitre 23		Fièvres récurrentes héréditaires	183
Lupus monogénique	155	<i>Isabelle Koné-Paut et Véronique Hentgen</i>	
<i>Alexandre Belot, Maud Tusseau et Brigitte Bader-Meunier</i>		Que sont les fièvres récurrentes héréditaires ? .	183
Physiopathologie et particularité clinique	155	Quand suspecter une maladie auto- inflammatoire ?	183
Déficits de l'immunité innée (155). Déficits de l'immunité adaptative – déficit de tolérance lymphocytaire (156).			

Description clinique des principales fièvres récurrentes	184
Fièvre méditerranéenne familiale (184). Déficit en mévalonate kinase (186). Syndrome CAPS (187). TRAPS (188). PFAPA (189).	
Conclusion	190

Chapitre 28

Auto-inflammation et phénotype osseux 193

Brigitte Bader-Meunier et Carine H. Wouters

Atteintes osseuses et production excessive d'interleukine 1	193
Atteintes osseuses et production excessive d'interféron de type I (interféronopathies monogéniques)	196
Anomalies osseuses et anomalies de la voie NF- κ B	197
Anomalies osseuses associées à un syndrome inflammatoire comportant une augmentation de la production de TNF- α	197
Autres syndromes auto-inflammatoires monogéniques associés à des anomalies osseuses	198
Ostéite chronique multifocale récidivante (OCMR)	198

Chapitre 29

Vascularites monogéniques HA20 et DADA2 201

Alexandre Belot, Caroline Freychet et Sophie Georgin-Lavialle

Déficit en adénosine désaminase 2	201
Haplo-insuffisance de A20 : HA20	202
Autres vascularites monogéniques	203

Chapitre 30

Sarcoïdose pédiatrique 205

Carine H. Wouters et Brigitte Bader-Meunier

Manifestations cliniques	205
Sarcoïdose associée à une mutation de NOD2 (205). Sarcoïdose sans mutation de NOD2 (207).	
Diagnostic	207
Examens biologiques (207). Anatomopathologie (207). Génétique (207).	
Diagnostic différentiel	208
Traitement	208

Chapitre 31

Anomalies immunitaires associées à NF- κ B 211

Alexandre Belot, Maud Tusseau, Nathalie Aladjidi, Thomas Henry et Frédéric Rieux-Laucat

Voies d'activation de NF- κ B	211
Voie canonique d'activation (211). Voie non canonique d'activation (211)	

Anomalies monogéniques de la voie NF- κ B	211
Les déficits du complexe NF- κ B (212). Les anomalies des régulateurs de NF- κ B (212). Déficits en Ubiquitine ligase et Deubiquitinas (214).	
Gain de fonction dans les récepteurs	214

4

Maladies dysimmunitaires complexes

Chapitre 32

Forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique/maladie de Still à début pédiatrique 219

Pierre Quartier

Chapitre 33

Lupus et autres connectivites pédiatriques 223

Alexandre Belot, Audrey Laurent et Brigitte Bader Meunier

Introduction	223
Le lupus systémique	223
La dermatomyosite juvénile	226
Conclusion	227

5

Déficits immunitaires à l'âge adulte

Chapitre 34

La transition de la pédiatrie vers la médecine adulte 231

Nizar Mahlaoui

La transition : une étape clé	231
Transition et DIH	232

Chapitre 35

Les déficits immunitaires de l'adulte 235

Claire Fieschi et Jean-François Viallard

Critères diagnostiques du DICV	236
Les DICV ont-ils une cause génétique ?	238
Faut-il rechercher une anomalie génétique chez un patient DICV au diagnostic ?	241
Conclusion	242

Chapitre 36

Les maladies inflammatoires monogéniques en médecine adulte 243*Sophie Georgin-Lavialle, Antoine Fayard, Marion Delplanque et Léa Savey*

Introduction	243
Les principales voies physiopathologiques impliquées	243
Les principales maladies auto-inflammatoires monogéniques vues en médecine adulte	244
Quand et chez qui suspecter une maladie auto-inflammatoire monogénique en médecine adulte ?	247
Les principales stratégies thérapeutiques des maladies auto-inflammatoires	247
Conclusion	248

Chapitre 37

Devenir des maladies autoimmunes monogéniques à l'âge adulte 251*Anne-Sophie Korganow*

Les maladies auto-immunes monogéniques de l'adulte	252
Le lupus systémique monogénique (252). Le syndrome auto-immun lymphoprolifératif – les cytopénies auto-immunes (254). L'auto-immunité d'organe monogénique (254).	
Les manifestations auto-immunes dans les déficits immunitaires primitifs	254
Diagnostic d'une maladie auto-immune monogénique à l'âge adulte	255
Prise en charge thérapeutique	256
La période de transition (256). Les traitements (257).	

6

Traitements et prise en charge

Chapitre 38

Traitement par les immunoglobulines humaines polyvalentes 263*Nizar Mahlacui*

Quelles sont les indications des Ig chez les patients avec un DIH ?	263
Comment administrer les préparations d'Ig ?	264
Comment sont fabriquées les préparations d'Ig ?	266
Problématiques de santé publique	266

Chapitre 39

Prophylaxies anti-infectieuses 269*Claire Aguilar et Pierre Frange*

Granulomatose septique chronique	269
Phénotype infectieux (269). Prophylaxies (270).	
Neutropénies chroniques sévères primitives	271
Phénotype infectieux (271). Prophylaxies (271).	
Déficits en facteurs du complément	271
Phénotype infectieux (271). Prophylaxies (271).	
Asplénie	272
Phénotype infectieux (272). Prophylaxies (272).	
Déficits de l'immunité humorale	273
Phénotype infectieux (273). Prophylaxies (273).	
Déficits immunitaires combinés sévères	274
Phénotype infectieux (274). Prophylaxies (274).	
Déficits immunitaires combinés	275
Phénotype infectieux (275). Prophylaxies (275).	
Déficit en STAT-3	275
Phénotype infectieux (275). Prophylaxies (275).	

Chapitre 40

L'allogreffe de moelle osseuse dans les déficits immunitaires primitifs 277*Bénédicte Neven*

Indications d'allogreffe	277
Préparation à la greffe	278
Résultats	278

Chapitre 41

Thérapie génique des déficits immunitaires primitifs 281*Jean-Sébastien Diana et Marina Cavazzana*

Principes de la Thérapie génique ex vivo	281
Historique : preuve de concept démontrée mais génotoxicité avérée	281
Actualité : alternative à l'allogreffe de CSH en l'absence de donneur HLA compatible	283
Perspectives (284).	

Chapitre 42

Diagnostic et traitement des DIP dans les pays à ressources médicales limitées 285*Ahmed Aziz Bousfiha, Ibtihal Benhsaien, Jalila El Bakkouri et Fatima Aïlal*

Index 289

Aux enfants malades et leurs familles