

MI. BPC

Module: Immunopathologie moléculaire

Chap . Le déficit immunitaire

I. Introduction

Les déficits immunitaires héréditaires (DIH) sont des maladies génétiques rares dont la fréquence est estimée à 1 naissance sur 4 000 dans la population générale. Il existe actuellement plus de 340 DIH décrits avec pour la majorité d'entre eux une cause génétique connue. Ces déficits sont habituellement classés en 6 groupes en fonction du défaut immunologique biologique impliqué :

Les Déficients immunitaires combinés (DIC) qui touchent à la fois l'immunité cellulaire (lymphocytes T) et humo-rale (lymphocytes B). Ce sont des DIH de l'immunité adaptative ;

les déficits de l'immunité humorale isolés (lympho-cytes B) sont des DIH de l'immunité adaptative ; les déficits des cellules phagocytaires (granulocytes, cel-lules dendritiques, monocytes et macrophages) ; les déficits du complément (opsonisation) ; les déficits de l'immunité innée ;

Les défauts de l'homéostasie du système immunitaire. Les DIH sont classiquement responsables d'une prédis- position infectieuse causée par un spectre large d'agents pathogènes (bactéries, champignons, virus). Cependant, plusieurs défauts génétiques ont été identifiés comme étant responsables d'une prédisposition infectieuse spé-cifique à un seul type de pathogène (spectre infectieux étroit). De plus, certains DIH s'accompagnent de mani-festations non infectieuses telles que des anomalies de l'homéostasie du système immunitaire, pouvant être responsables de syndromes d'activation macrophagique, de manifestations auto-immunes, auto-inflammatoires et/ou de cancer. D'un point de vue scientifique, l'étude des bases génétiques des patients atteints de DIH permet de comprendre chez l'homme l'importance des différents acteurs du système immunitaire dans la défense contre les infections, l'immunité antitumorale ou le maintien de l'homéostasie.

Les déficits immunitaires cellulaires et combinés

Les DIC touchent à la fois l'immunité adaptative cel-lulaire assurée par les lymphocytes T et l'immunité adaptative humorale assurée par la production d'im-munoglobulines (Ig) et d'anticorps spécifiques par les lymphocytes B. Les DIC sont rares, mais ce sont les plus sévères et ils sont de révélation précoce au cours de la vie (premiers mois de vie).

A. Les déficits immunitaires combinés sévères (DICs)

Les déficits immunitaires combinés sévères (DICs) sont rares avec une fréquence estimée à 1/50 000. Les patients atteints ont sur le plan clinique dès les premières semaines de vie des infections récurrentes et sévères : bactériennes, virales (Parainfluenzae virus, VRS, CMV, Adénovirus), fongiques et à germes opportunistes (ex. : pneumocystose). Ces infections ont un tropisme respiratoire, digestif et cutané. Dans certains cas, ces enfants se présentent avec une BCGite disséminée secondaire à leur vaccination par le BCG (vaccin vivant). L'ensemble des tissus lymphoïdes est hypoplasique (thymus, rate et ganglions). Le diagnostic des DICs doit être le plus précoce possible, car chaque infection peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Au niveau immunologique, les enfants atteints de DICs présentent à l'hémogramme une lymphopénie et l'immunophénotypage lymphocytaire (T, B et NK) une lymphopénie T profonde associée dans certains cas, selon le défaut génétique responsable, à une lymphopénie B ou/et à une lymphopénie des *Natural Killer* (NK). Les taux des immunoglobulines (Ig) G, A et M sont bas et les sérologies anti-infectieuses sont négatives. Il existe une quinzaine de défauts génétiques différents connus, dont la majorité a une transmission autosomique récessive (par exemple le déficit enzymatique en adénosine déaminase (ADA) ou le déficit de la recombinaison VDJ par déficit en RAG1 [*Recombination Activating Gene 1*]) (**figure .1**). Le défaut génétique le plus fréquent responsable de DICs, a une transmission récessive liée à l'X. Il est causé par des mutations dans le gène *IL2RG* codant pour la chaîne commune (ou γ_c) du récepteur des interleukines (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21. Ce DICs ne touche donc que les garçons (les femmes sont vectrices asymptomatiques) (**figure.1**).

Cinq mécanismes principaux peuvent être à l'origine de l'absence des lymphocytes T chez les enfants atteints de DICs. Ils dépendent du défaut génétique à l'origine de la maladie : soit un excès d'apoptose des lymphocytes et des thymocytes (par exemple en cas du déficit enzymatique complet en adénosine déaminase, gène *ADA*), responsable d'un DICs T-B-NK- (**figure .1**) ; soit un défaut de l'ontogénie lymphocytaire T par défaut de signalisation de cytokines primordiales dans le développement des lymphocytes T (par exemple le défaut génétique γ_c , gène *IL2RG*) responsable d'un DICs T-B + NK- (**figure .1**) ;

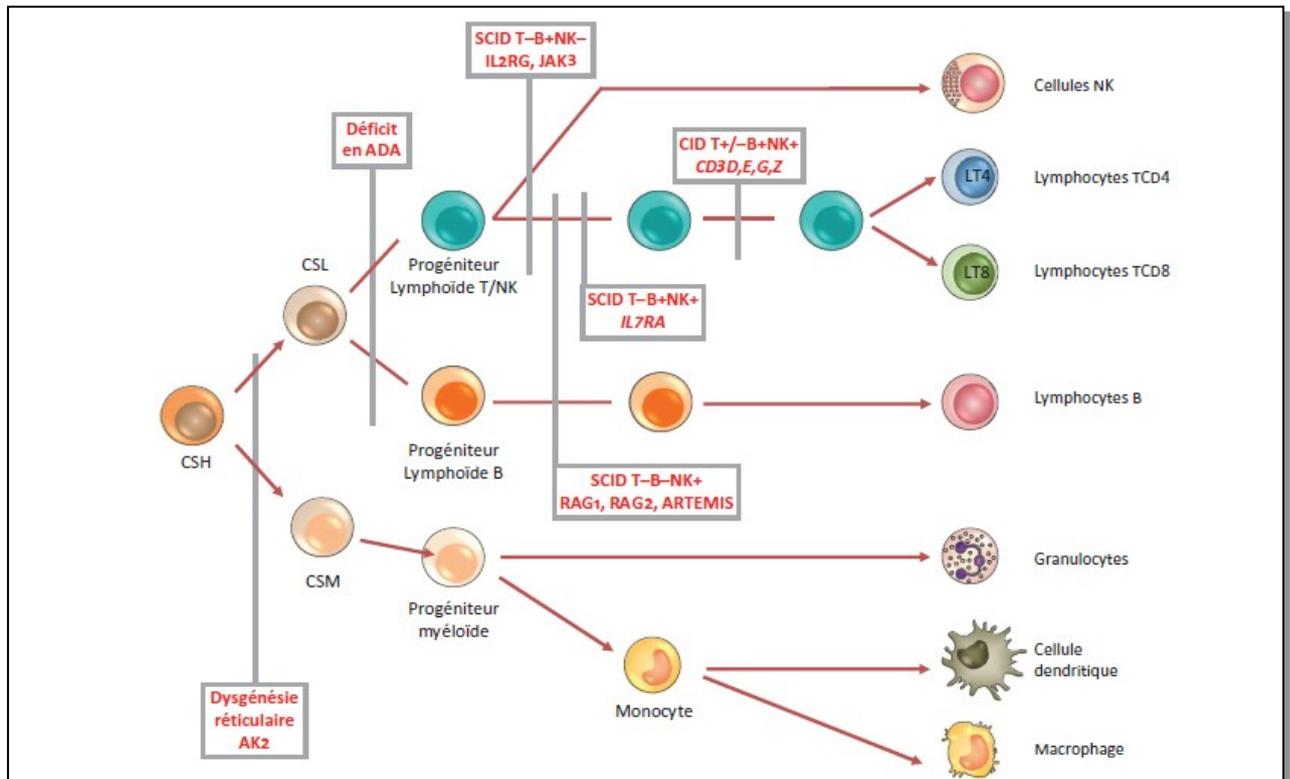


Figure.1 Schéma du développement lymphocytaire indiquant stades et mécanismes des différents DICs.

soit un défaut de la recombinaison VDJ responsable d'un défaut de l'ontogénie lymphocytaire T et B caractérisé par une absence de lymphocytes T et B (par exemple déficit en RAG1) responsable d'un DICs T-B-NK + (**figure.1**) ;

soit un défaut de l'ontogénie lymphocytaire T dû à une anomalie génétique d'une des chaînes du co-récepteur du TCR (par exemple le déficit en CD3ε) ; responsable d'un DICs T-B + NK + (**figure .1**) ; soit responsable d'un défaut de la maturation des lymphocytes T secondaire à une agénésie thymique complète comme chez certains patients avec un syndrome de Di George (microdélétion du chromosome 22).

L'absence d'immunité adaptative est donc responsable du DIH avec une révélation précoce par un spectre infectieux large mettant en jeu le pronostic vital rapidement si ces enfants ne sont pas protégés par un dispositif sans agent pathogène (bulles) en attendant une reconstitution immunologique à l'aide d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

B. Les déficits immunitaires combinés

Les DICs sont définis par une lymphopénie T moins pro-fonde que celle des patients avec des DICs et avec des fonctions lymphocytaires T prolifératives altérées. Il existe plus de 100 maladies génétiques différentes responsables de DICs qui seront recherchées en fonction du tableau clinique, de la transmission génétique de la maladie et des résultats des explorations immunologiques. Les DICs se révèlent plus tardivement dans la vie, par rapport aux DICs, entre plusieurs mois à plusieurs années de vie. Ils sont caractérisés sur le plan clinique par la survenue d'infections récurrentes

(bactériennes, virales, fongiques et à germes opportunistes) avec un tropisme respiratoire et digestif et parfois des manifestations auto-immunes. Les DICs peuvent être parfois syndromiques.

C. Le syndrome de Wiskott-Aldrich

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est une maladie récessive liée à l'X (fréquence 1/250 000) qui associe chez un garçon, un eczéma floride, une thrombopénie avec des plaquettes de petit volume (microplaquettes) et des infections bactériennes et/ou virales répétées. La thrombopénie étant associée à une thrombopathie, ces patients sont à haut risque de développer des hémorragies, notamment cérébrales. Ce syndrome se complique également fréquemment de manifestations auto-immunes (cytopénies, vascularites, néphropathies...) et parfois de lymphoprolifération. Le déficit immunitaire est marqué par une lymphopénie T CD8 et une hypogammaglobulinémie variable. Le gène responsable est localisé sur le chromosome X, il s'agit du gène *WAS* (*Wiskott-Aldrich Syndrome*). La protéine codée par ce gène intervient dans la polymérisation de l'actine, et a donc un rôle dans la migration cellulaire.

D. Les syndromes hyper-IgM par déficit en CD40L et/ou CD40

Les syndromes hyper-IgM sont des déficits génétiquement hétérogènes qui se caractérisent par une hypogammaglobulinémie (IgG et IgA) avec des IgM élevées et une absence de production d'anticorps spécifiques (sérologies négatives). Des mutations de différents gènes ont été identifiées dans ces syndromes, il s'agit de défauts génétiques de la commutation isotypique. Plusieurs défauts génétiques différents ont été décrits (liée à l'X, autosomique récessive et dominant). Deux d'entre eux sont des DIC, les déficits en CD40 Ligand (CD40L, X-récessif) et en CD40 (autosomique récessif), car ces 2 déficits entraînent un défaut de coopération entre les lymphocytes T et les lymphocytes B, lié à une absence d'activation de la voie CD40 (sur le lymphocyte B) et CD40L (sur le lymphocyte T activé). Au niveau clinique, en plus des infections bactériennes en rapport avec le défaut de production d'IgG (déficit humoral), ces patients développent aussi des infections opportunistes (toxoplasmose, pneumocystose, cryptosporidiose...) qui sont secondaires leur défaut de l'immunité cellulaire (T). Les patients avec les autres causes génétiques de syndrome d'hyper-IgM touchant uniquement les lymphocytes B, n'ont pas d'infections opportunistes, car ils n'ont pas de déficit de l'immunité cellulaire. Ils peuvent cependant présenter des manifestations auto-immunes.

Les déficits immunitaires humoraux

Les déficits immunitaires humoraux sont les DIH les plus fréquents. Ils sont généralement révélés par des infections bactériennes ORL et respiratoires. Un déficit héréditaire de l'immunité humorale est une maladie génétique qui ne permet pas une synthèse normale des Ig en réponse à une infection. Ces patients présentent un défaut de production d'anticorps pouvant aller de l'agammaglobulinémie (lymphopénie B profonde avec absence d'Ig) à un défaut isolé de production d'anticorps antipolysaccharidiques. Les déficits de l'immunité humorale sont parfois secondaires à une absence de lymphocytes T, on parle alors de DIC (voir ci-dessus).

A. L'agammaglobulinémie (absence de lymphocytes B)

Les agammaglobulinémies se manifestent cliniquement après la disparition des anticorps maternels dans la pre-mière année de vie par des infections bactériennes récur-rentes (septicémies, méningites, arthrites, pneumopathies, otites), puis au cours de l'enfance par des infections digestives parasitaires (giardiases). Dans de très rares cas, certains patients présentent des méningo-encéphalites virales chroniques à entérovirus. Les agammaglobuliné-mies se caractérisent au niveau immunologique par une absence des lymphocytes B périphériques à l'immuno-phénotypage lymphocytaire, une absence d'Ig (G, A et

et un défaut de production d'anticorps spécifiques (sérologies négatives). Il existe plusieurs formes géné-tiques d'agammaglobulinémie. Les gènes responsables de ces maladies sont tous impliqués dans la différenciation intramédullaire des lymphocytes B (ontogénie lympho-cytaire B) (**figure.2**). La forme la plus fréquente (85 % des agammaglobulinémies) est l'agammaglobulinémie de Bruton (fréquence 1/250 000) de transmission réces-sive liée à l'X, consécutive à des mutations du gène *BTK* (*Bruton Tyrosine Kinase*), qui code pour une tyrosine kinase impliquée dans la différenciation intramédullaire des lymphocytes B. Plusieurs autres défauts génétiques à l'origine d'agammaglobulinémie ont une transmission autosomique récessive ou une transmission autosomique dominante.

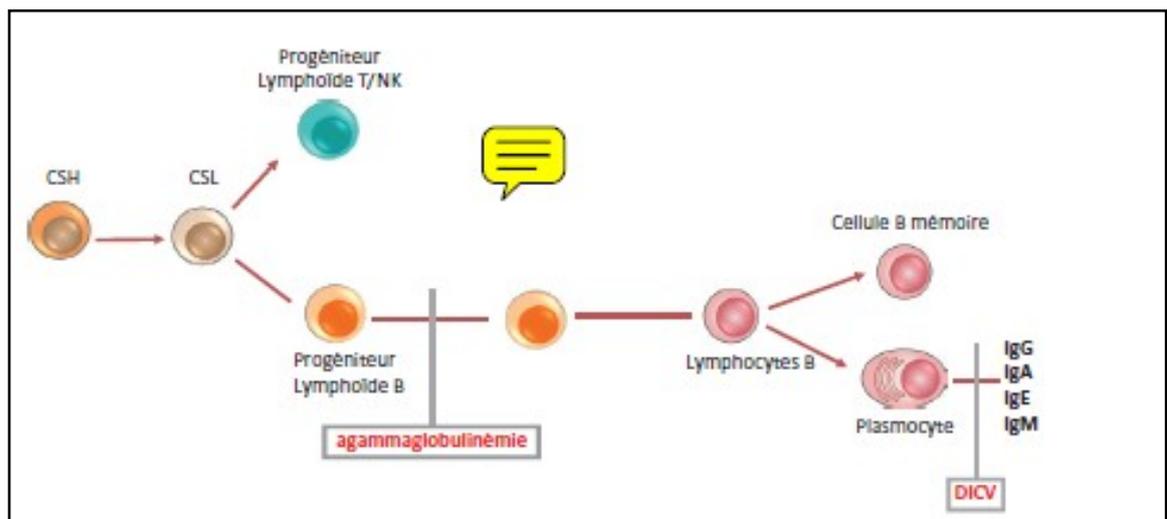


Figure .2 Développement lymphocytaire B : stades impactés dans les déficits immunitaires humoraux.

B. Le Déficit immunitaire commun variable (DICV)

Le DICV est le plus fréquent des DIH, sa prévalence étant estimée à 1 cas/30 000. L'âge de révélation du DICV est plus tardif, généralement après l'adolescence. Ce syndrome est constitué d'un groupe hétérogène de patients et est défini par l'association d'une hypogammaglobulinémie et d'un défaut de production d'anticorps spécifiques. Les patients atteints de DICV ont habituellement un nombre normal de lymphocytes B, mais un défaut des lymphocytes B mémoires-commutés (**figure .2**). Le défaut fonctionnel des lymphocytes T est variable selon les patients, mais le plus souvent modeste. Les symptômes prédominants sont des infections bactériennes, touchant les voies aériennes supérieures et inférieures (sinusites, otites, bronchites et pneumopathies) ainsi que le tractus digestif (*Giardia*, *Campylobacter*, *Salmonella*). Ces infections peuvent être responsables de sinusites chroniques et de bronchiectasies (dilatations des bronches). Cette atteinte prédominante des voies aériennes et du tractus digestif reflète le défaut de l'immunité humorale. Le DICV est également associé dans 40 % des cas à d'autres complications : hyperplasie ganglionnaire, splénomégalie, maladie auto-immune, gra-nulomes tissulaires ou/et survenue de lymphome.

L'étiologie génétique n'est caractérisée que chez moins de 10 % de patients atteints de DICV. Elles ne pourraient rendre compte que d'une partie du déficit immunitaire, car il est probable que d'autres facteurs peuvent être asso-ciés (génétiques, environnementaux...) pour provoquer le défaut de production d'anticorps (**figure .2**). L'étiologie génétique est très hétérogène, car plus de 20 gènes ont été identifiés à ce jour. À titre d'exemple, le déficit autosomique récessif en ICOS (*Inducible T-cell COStimulator*) conduit à l'absence de cette molécule de co-activation du lymphocyte Th folliculaire (**figure .3**). De même, des défauts autosomiques récessifs d'une des molécules du complexe moléculaire associé aux déficits en CD19, CD20, CD21 ou en CD81), conduisent à la présence dans le sang d'une population lymphocytaire B anormale dans ses capacités d'activation. Il en résulte un défaut de sécrétion d'Ig en réponse aux antigènes.

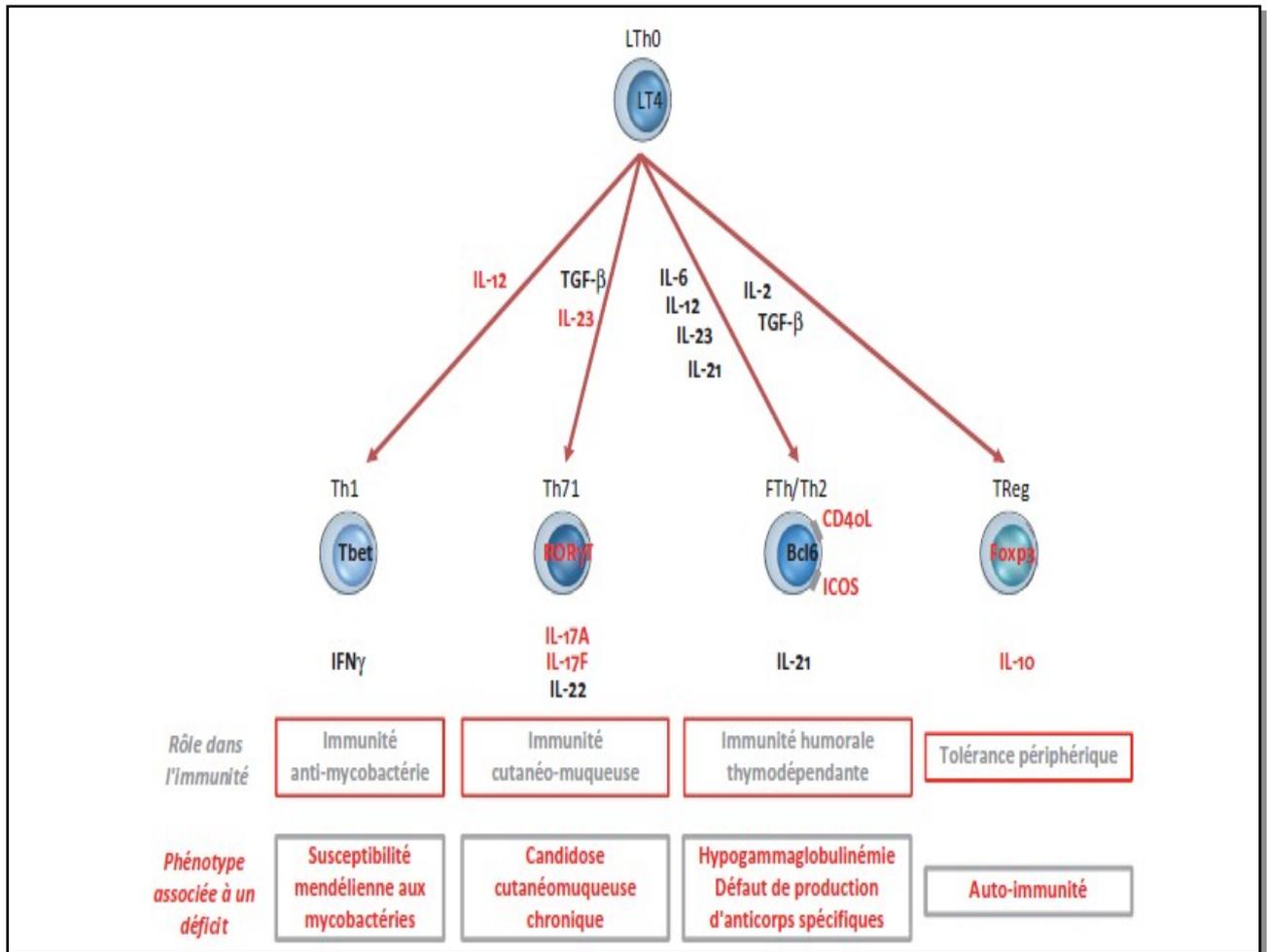


Figure .3 Déficiets immunitaires héréditaires impliquant les lymphocytes T périphériques.

C. Les autres déficits immunitaires humoraux

Le déficit isolé en IgA est très fréquent dans la population générale, puisqu'il touche 1 individu sur 600. La majorité de ces individus sont asymptomatiques, mais certains patients peuvent présenter des infections des voies respiratoires. Le déficit en sous-classes d'IgG, en particulier en IgG2 avec un défaut de production d'anticorps spécifiques peut se voir chez des individus asymptomatiques, alors que d'autres patients présentent des infections virales ou bactériennes des voies respiratoires ou de la sphère ORL. Ces déficits peuvent soit se corriger (ex. déficit en IgG2), soit s'aggraver au cours du temps. Un patient avec un déficit complet en IgA peut parfois évoluer vers un déficit en sous-classes d'IgG puis vers un DICV.

Le défaut de production sélectif d'anticorps dirigé contre les antigènes polysaccharidiques est un DIH rare avec une réponse anticorps diminuée aux antigènes polysaccharidiques (bactéries encapsulées : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b et *Neisseria meningitidis*), alors que la réponse anticorps aux anti-gènes protidiques est conservée. Les dosages pondéraux des Ig et des sous-classes sont normaux. Ce DIH ne peut être diagnostiqué qu'après l'âge de 2 ans. En effet, avant cet âge même le système immunitaire normal des enfants n'est pas capable de répondre aux antigènes polysaccharidiques.

IV. Les déficits des cellules phagocytaires

La phagocytose est un élément essentiel de l'immunité innée qui participe à la défense contre les micro-organismes. Cette fonction est assurée par les polynucléaires neutro-philes, les monocytes sanguins, les macrophages tissulaires et les cellules dendritiques. Les anomalies quantitatives et/ou fonctionnelles de la phagocytose conduisent à des DIH qui s'accompagnent d'infections tissulaires réci-divantes par des bactéries pyogènes (abcès) et par des champignons (*Aspergillus*).

A. Les déficits quantitatifs phagocytaires ou neutropénies

Les neutropénies chroniques congénitales font suite à une insuffisance médullaire (insuffisance de fabrication ou défaut de différenciation des cellules). Les neutropé-nies congénitales sont soit isolées comme l'agranulocytose de Kostmann (mutation autosomique récessive du gène *HAX1*), soit syndromique, comme dans le syndrome de Shwachman-Diamond (mutation autosomique réces-sive du gène *SDBS* pour *Shwachman-Diamond bodian syndrome*), où la neutropénie s'accompagne d'une insuffi sance pancréatique et d'anomalies osseuses. D'autres neutropénies congénitales sont associées à des maladies métaboliques comme la glycogénose de type 1 b. La neu-tropénie cyclique se traduit par des épisodes de neutro-pénie marquée, pendant 3 à 6 jours qui se reproduisent environ toutes les 3 semaines. Des mutations auto somiques dominantes du gène *ELA2* qui code pour une élastase sont impliquées dans la majorité des neutropé-nies tant chroniques congénitales que cycliques. Ces neu-tropénies chroniques congénitales se traduisent par de la fièvre, ainsi que des infections cutanées (plaies buccales, infections des oreilles) et péri-orificielles (abcès au niveau de la marge anale) généralement à bactéries Gram négatif et parfois des infections fongiques.

B. Les défauts phagocytaires qualitatifs

La granulomatose septique chronique (CGD) est due à une anomalie fonctionnelle des cellules phagocytaires qui ne peuvent pas produire les dérivés de l'oxygène nécessaires pour détruire les agents pathogènes phago-cytés. Les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques sont des cellules phagocy-taires qui éliminent les pathogènes qu'ils ont phagocytés en produisant des espèces réactives de l'oxygène. Ces espèces réactives de l'O₂ proviennent de la réduction de l'O₂ en eau par l'enzyme NADPH oxydase au cours de l'explosion oxydative . Les patients porteurs d'un déficit en NADPH oxydase ont un DIH appelé la granulomatose septique chronique. Ce DIH se caractérise par un défaut de l'explosion oxydative des cellules phagocytaires et d'une diminution des capacités de ces cellules à éliminer les pathogènes phagocytés. La fréquence de la maladie est de 1/200 000 avec une trans-mission de la maladie liée à l'X (*CYBB*) ou autosomique récessive (*CYBA*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF3*) selon les sous-unités de la NADPH oxydase dont les gènes sont affectés. Le phénotype clinique est marqué par des infections réci-divantes tissulaires bactériennes à *Staphylococcus aureus*, entérobactéries et/ou mycobactéries) et fongiques (essentiellement à *Aspergillus spp.*). À ces infections tissu-laires récidivantes,

s'associent des granulomes tissulaires qui peuvent être présents dans différents organes, et dont la formation est liée à l'absence d'élimination des patho-gènes ingérés par les phagocytes. Cette atteinte granulo-mateuse peut être responsable parfois de colite. Sur le plan biologique, l'examen de référence pour le diagnostic de la granulomatose septique chronique est le test à la dihydrorhodamine (DHR) en cytométrie de flux. Ce test évalue la production d'H₂O₂ après activation des cellules phagocytaires. Cette production est anormale chez les patients atteints de granulomatose septique chronique.

V. Les déficits immunitaires du complément

Le complément joue un rôle majeur dans l'immunité innée, par ses trois voies d'activation (classique, alterne et des lectines). Ce système agit en coopération avec d'autres acteurs du système immunitaire pour l'élimination des complexes immuns, l'augmentation de la phagocytose par les opsonines ou la co-activation lymphocytaire B. Il peut aussi agir seul pour la lyse cellulaire par le complexe d'attaque membranaire. En raison des fonctions du complément, certains déficits génétiques confèrent une susceptibilité particulière aux infections aux bactéries encapsulées. Les déficits héréditaires en complément peuvent également s'accompagner de pathologies auto-immunes et le déficit en C1 inhibiteur est responsable de l'angio-œdème héréditaire de type 1.

A. Les déficits de la voie classique, de la voie alterne et en C3

Les déficits autosomiques récessifs en facteurs C2, C3 ou C4, prédisposent aux infections bactériennes encapsulées : *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* type b. Ces infections intéressent le plus souvent les voies aériennes supérieures, le poumon et peuvent être à l'origine d'infections bactériennes invasives (bactériémie et méningites).

Les déficits en facteur H et en facteur I conduisent à un déficit secondaire en C3 par consommation et prédisposent également aux infections invasives à germes encapsulés. Le déficit en properdine, lié à l'X, expose à un risque accru d'infections fulminantes (purpura) *N. meningitidis*. Les déficits en complément peuvent également s'accompagner d'autres pathologies comme le lupus érythémateux systémique souvent associé aux déficits en C1 ou C4, ou d'atteintes rénales en cas de déficit en C3 ou en facteur H.

B. Les déficits du complexe d'attaque membranaire du complément

Les déficits autosomiques récessifs des facteurs de la voie terminale du complément (complexe d'attaque membranaire) C5, C6, C7, C8 et C9 exposent de façon quasi exclusive aux infections à *Neisseria meningitidis* et à *Neisseria gonorrhoeae*. Ceci illustre l'importance de la voie terminale dans la défense contre les infections à *Neisseria*. Les infections à méningocoque chez ces patients se caractérisent par leur survenue à

l'adolescence et par leur évolution moins sévère que dans la population générale avec une mortalité moindre, mais des récurrences fréquentes (dans la moitié des cas).

VI. Les autres déficits immunitaires innés

Le syndrome de susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes résulte d'un défaut de l'axe Interféron (IFN) γ produit par lymphocytes T et NK. Ce syndrome est hétérogène cliniquement, histologiquement et génétiquement. L'expression clinique est de gravité variable selon le défaut identifié. Il se traduit par des infections ganglionnaires ou disséminées à BCG ou/et à mycobactéries atypiques habituellement non pathogènes (exemple *M. avium*). La description de ces défauts génétiques souligne le rôle primordial de l'immunité IFN γ -dépendante dans la défense contre les infections à mycobactéries ([figure.3](#)).

Les défauts génétiques autosomiques récessifs en IRAK-4 et en MyD88 se compliquent d'infections bactériennes (*S.pneumoniae*, *S.aureus*...) sévères et récurrentes (méningites, sepsis, abcès profond ou arthrites). IRAK-4 et MyD88 interviennent dans la signalisation des *Toll-Like Receptors* (TLRs, récepteurs de l'immunité innée) et de l'IL-1R (récepteurs de cytokines pro-inflammatoires). Ces défauts génétiques sont responsables d'un défaut de production de cytokines pro-inflammatoires (ex. IL-6, TNF) et donc d'un défaut de l'initiation de la réponse immunitaire .

VII. Les déficits de l'homéostasie du système immunitaire

Ces DIH touchent des gènes importants dans les mécanismes de régulation du système immunitaire. Ils peuvent se caractériser au niveau clinique par la survenue de syndromes d'activation lymphohistiocytaire, de manifestations auto-inflammatoires, auto-immunes, de lymphoproliférations ou bien de néoplasies. Plus de 20 maladies génétiques différentes entrent dans ce groupe, il ne sera donné ici que 3 exemples.

A. Le déficit en FoxP3 ou IPEX (*Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked syndrome*)

Ce DIH associe chez un garçon (maladie récessive liée à l'X) un eczéma et des manifestations d'auto-immunité importantes, sévères et à début habituellement très précoce (entéropathie, diabète, thyroïdite et cytopénie) avec la présence d'auto-anticorps. Les patients IPEX ont des mutations hémizygotiques dans le gène *FOXP3*. Ce gène code pour un facteur de transcription qui est exprimé dans les lymphocytes T régulateurs (CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺) ([figure.3](#)). Ces patients n'ont donc pas de lymphocytes T régulateurs fonctionnels pour réguler négativement les lymphocytes autoréactifs qui provoquent alors les manifestations auto-immunes précoces chez ces patients.

B. Le syndrome d'APECED ou APS-1

Ce syndrome (*Autoimmune PolyEndocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy* ou *Autoimmune Polyendocrine Syndrome* de type 1 [APS-1]) se caractérise par une candidose cutanéomuqueuse (CMC), une atteinte polyendocrinienne auto-immune (insuffisances surrénaliennes, ovariennes, parathyroïdiennes) et parfois d'autres manifestations (vitiligo, alopecie, hypoplasie de l'émail dentaire). C'est une maladie autosomique récessive ou dominante due à des mutations du gène AIRE (*Auto-Immune Regulator*). AIRE est un facteur de transcription exprimé par les cellules épithéliales médullaires thymiques permettant l'expression thymique des antigènes du soi ce qui permet de sélectionner et de détruire au niveau thymique les lymphocytes T auto-réactifs. Les patients ayant un déficit en AIRE ont donc de nombreux lymphocytes T circulants auto-réactifs par manque de sélection thymique. Récemment, il a été démontré que la prédisposition aux infections à *Candida* était aussi une manifestation auto-immune liée la présence d'auto-anticorps dirigés contre des cytokines importantes dans l'immunité muqueuse IL-17A, IL-17 F et IL-22, notamment vis-à-vis du *Candida* (figure.3).

C. Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X

Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP, ou syndrome de Purtilo) se caractérise par un phénotype clinique et biologique assez stéréotypé avec une vulnérabilité particulière à la primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV), avec Syndrome d'activation macrophagique (SAM), attribué une hyperactivité des lymphocytes T CD8 spécifiques de l'EBV. Cette infection peut être responsable d'une l'évolution fatale fréquente au moment de la primo-infection EBV. Quand l'évolution est favorable, un grand nombre de patients développe secondairement une hypogammaglobulinémie symptomatique. Chez les sujets masculins, deux maladies génétiques liées à l'X sont responsables de ce tableau clinique : les déficits en SAP (*Signalling Lymphocyte Activation Molecular [SLAM] associated protein*), codé par *SH2D1A*, et le déficit en XIAP (*X-Linked Inhibitor of Apoptosis Protein*). Chez les patients déficitaires en XIAP des manifestations digestives similaires à la maladie de Crohn ont été rapportées.