

لمعرفة المزيد ...

تنظم الجمعية المغربية للطب العام (SMMG) ندوة عبر الإنترنت بعنوان :



# من الحمى المتكررة إلى ضعف المناعة عند البالغين و الأطفال

## De la fièvre à répétition à l'immunité en vacances

الجمعة  
24 يناير  
2025

على الساعة  
السابعة مساءً

الأستاذ أحمد عزيز بوصفيحة

أستاذ طب الأطفال  
كلية الطب والصيدلة بالدار  
البيضاء، جامعة الحسن الثاني،  
الدار البيضاء



د. محمد الشرايبي

رئيس المكتب الجهوي لفاص-مكناس  
للجمعية المغربية للطب العام (SMMG)



د. لينا المنصوري

الكتابة العامة للجمعية المغربية  
للطب العام (SMMG)



د. عبد الهادي بنعبو

رئيس الجمعية المغربية للطب العام  
(SMMG)



د. المصطفى مالولي

نائب رئيس الجمعية المغربية للطب  
عام (SMMG) ptail  
www.smmg.ma



Vous avez remarqué que certaines personnes semblent attraper toutes les infections qui passent, comme si elles collectionnaient des microbes ?

Bienvenue dans l'univers du déficit immunitaire primitif, un trouble qui, autrefois, était rare car rarement ou insuffisamment diagnostiqué mais qui, aujourd'hui, s'invite un peu partout, surtout chez les adultes. Oui, même les "grands costauds" peuvent avoir une immunité en mode "vacances prolongées".

La bonne nouvelle ! Pour détecter un DIR, pas besoin d'une loupe de détective ou d'un tour de magie. Une simple EPP (électrophorèse des protéines plasmatiques) et hop, le mystère est résolu ! Facile, non ?

Et le meilleur dans tout ça ? Traiter un DIR, c'est comme donner un bouclier magique à son système immunitaire. Fini les infections à répétition, bienvenue à une vie plus zen et sans microbes en embuscade.

Mais pour que ce scénario fonctionne, il faut un chef d'orchestre : le médecin holistique. Ce pro, c'est un peu le Sherlock Holmes de la santé, qui trouve le problème, met en place le plan d'action, et veille à ce que tout roule. Grâce à lui, les patients atteints de DIP passent du mode "cible facile" à "immunité renforcée".

Alors, prêt à passer à l'action et à réécrire l'histoire avec lui ?

هل لاحظتم أن بعض الأطفال والأشخاص البالغين يلتقطون كل عدوى مرت بجانبهم كأنهم هواة جمع الميكروبات ؟

إذا مرتحا بكم في عالم نقص المناعة الأولي. إنه اضطراب كان في الماضي مجهولا لأنه نادرا ما يتم تشخيصه أو يُشخص بشكل غير كافي. أما اليوم، فقد أصبح حاضرا في كل مكان خاصة بين الأطفال و البالغين. نعم، حتى "الأقوياء الكبار" يمكن أن تكون مناعتهم في حالة "ضعف مستمر".

الخبر الجيد؟ لا نحتاجون إلى مجهود خرافي أو مكلف للكشف عن نقص المناعة الأولي. يكفي إجراء تحليلات بسيطة. ليم حل اللغز.

والأفضل من ذلك؟ علاج نقص المناعة الأولي يشبه تزويد جهاز المناعة بدرع سحري. ثم نقول وداعا للعدوى المتكررة، ومرحبا بحياة أكثر هدونا وخالية من الميكروبات المترصدة.

إلا أن تحقيق هذا السيناريو المثالي، يحتاج إلى قائد أوركسترا يارح يتمثل في الطبيب الشمولي. هذا المحترف يشبه "شرايوك هولمز" في عالم الصحة، يكشف المشكلة بأكبر، يضع خطة محكمة للعلاج، ثم يتابع تنفيذها لضمان سير الأمور كما يجب. بفضله، يتحول المرضى المصابون بنقص المناعة الأولي من "أهداف سهلة" إلى "مناعة قوية".

إذن، هل أنتم مستعدون للانطلاق والعمل معه لإعادة كتابة القصة ؟

# براعة الشمولي في الضعف المناعي

## L'Omnipraticien

د. احمد عزيز بوصفيحة،

## Face au Déficit Immunitaire Primitif

المشفى الجامعي ابن رشد CHU Ibn Rochd

مختبر البحث في المناعة السريرية والتعفن والأمراض الذاتية LICIA

كلية الطب و الصيدلة - جامعة الحسن الثاني FMPC - UH2



إلى الأطباء و كل العاملين في المجال الطبي ضحايا تفانيهم في مواجهة كوفيد19- . لم ننسكم ولن ننسكم أبداً  
Aux médecins et à tous les acteurs de la santé victimes de leur dévouement et de la covid-19,  
nous ne vous oublions pas

0661848796 smmgregards@gmail.com https://www.smmg.ma https://www.facebook.com/smmg.maroc

# Menu

- Questions
- L'Essentiel
- 1<sup>er</sup> Cas clinique
- Les 10 Commandements
- 3 Cas Pédiatrique: Agammaglobulinémie, A lymphocytose, GCS
- Epidémiologie
- Prédilection à la Tuberculose
- Conclusion

# Déficits Immunitaires Primitifs ( DIP )

1. Est-ce que les DIP sont une Pathologie rare? Non car Freq > 1/2000
2. Avez-vous pensé à un Déficit Immunitaire Héréditaire chez un Adulte?
3. Quel Bilan de Première intension demanderiez vous?
4. VIH, NFS, EPP.
5. Bonne Nouvelle ! Un seul DIP se déclare chez l'Adulte !
6. Le DICV, Déficit Immunitaire Commun Variable, le + Freq des 600 DIP
7. Quel en est le traitement?
8. IgIV 1/mois à vie
9. Efficacité ? La personne devient normale
10. Précautions? Vaccination de l'entourage

# Menu

- Questions
- **L'Essentiel**
- 1<sup>er</sup> Cas clinique
- Les 10 Commandements
- 3 Cas Pédiatrique: Agammaglobulinémie, A lymphocytose, GCS
- Epidémiologie
- Prédiposition à la Tuberculose
- Conclusion

# Conclusions; L'essentiel

## ▪ **Déficit Immunitaire (DI) = Infections inhabituelles**

- Répétées, Hospitalisées, Associée à Allergies, Auto-immunité, Germe opportuniste, Cas similaires, Consanguinité.

## ▪ **Bilan facile:**

- VIH, NFS (Lymphopénie?, Neutropénie?), EPP, (HypoGammaglobulinémie?)

## ▪ **Types de DI Primitifs (Héréditaires): VIH Negative**

- **Adultes** : Déficit Immunitaire Commun Variable DICV (++++, début souvent après 10 ans, Otites et Pneumonies puis DDB, Auto-Immunité, +/- SPM)
- **Enfants**: A lymphocytose (SCID= Infections Opportunistes), Neutropénie, Bruton (Garçon, Agammaglobulinémie) Granulomatose Septique Chronique (Adénites suppurées, HPM)

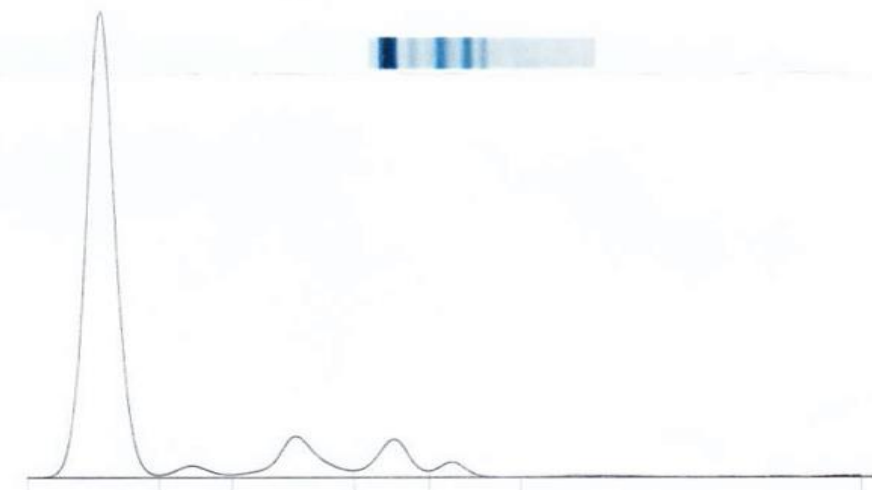
## ▪ **Traitement:** IgIV (1:mois, à vie), Antibioprophylaxie, Greffe de Moelle Osseuse GMO

# Menu

- Questions
- L'Essentiel
- **1<sup>er</sup> Cas clinique : DIP de l'Adulte**
- Les 10 Commandements
- 3 Cas Pédiatrique: Agammaglobulinémie, A lymphocytose, GCS
- Epidémiologie
- Prédisposition à la Tuberculose
- Conclusion

- Femme, **55 ans, Bronchorrhée.**
- HDM: Infections répétées depuis Age de 19 ans
- Antécédents : **sinusites/ bronchites/ Pneumonies à répétition**
- Année en cours: **4 épisodes d'otites purulentes**
- Examen Clinique: 39°, Ronflants et Vitiligo

- **Q1. DI Clinique ?**
- R1. Oui : Infections répétées et inhabituelles (Auto-immunité : Vitiligo)
- **Q2: Physopathologie ? Déficit en Anticorps, ou des Lymphocytes T ou des PNN?**
- R2: Déficit en Anticorps : Pneumonies, DDB, Pas d'infections Opportunistes. .
- **Q3; Bilan ?**
- R3: VIH, NFS, EPP +/- IgG-IgA-IgM-IgE
- VIH Negative, Anémie à 10 GB à 15.000 PQ à 270.000.
- Interprétez EPP
- Hypogammaglobulinémie à 0.7g/l avec Albumine normale
- **Q4: Votre Diagnostiquer ?**
- R4: DICV= Déficit Immunitaire Commun Variable Car : Age, EPP
- **Q5: Comment le Confirmer ?**
- LB (CD19) > 2 %
- **Q6: Quel Traitement?**
- R6 : IgIV : 1 / mois, à vie.



Prot T: **61** g/l Rapp. A/G : **3,33**

Nom	%	Normales %	g/l	Normales g/l
<b>Albumine</b>	<b>76,9</b>	60,3 - 72,8	<b>46,9</b>	32,0 - 50,0
<b>Alpha 1</b>	<b>2,3</b>	1,0 - 2,6	<b>1,4</b>	1,0 - 4,0
<b>Alpha 2</b>	<b>10,0</b>	7,2 - 11,8	<b>6,1</b>	6,0 - 10,0
<b>Beta 1</b>	<b>7,2</b>	5,6 - 9,1	<b>4,4</b>	4,0 - 6,0
<b>Beta 2</b>	<b>2,4</b>	2,2 - 5,7	<b>1,5</b>	1,0 - 4,0
<b>Gamma</b>	<b>1,2</b>	6,2 - 15,4	<b>0,7</b>	7,0 - 15,0

IMMUNOGLOBULINES A	:	<b>0.07</b> g/l	0.845 - 4.99
IMMUNOGLOBULINES G	:	<b>1.02</b> g/l	6.103 - 16.16
IMMUNOGLOBULINES M	:	<b>0.15</b> g/l	0.22 - 2.40
IMMUNOGLOBINES E TOTALES	:	<b>&lt;0.100</b> UI/mL	< 100

(Sang, Electrochimiluminescence "eCLIA", Roche)

# Menu

- Questions
- L'Essentiel
- 1<sup>er</sup> Cas clinique
- **Les 10 Commandements**
- 3 Cas Pédiatrique: Agammaglobulinémie, A lymphocytose, GCS
- Epidémiologie
- Prédisposition à la Tuberculose
- Conclusion

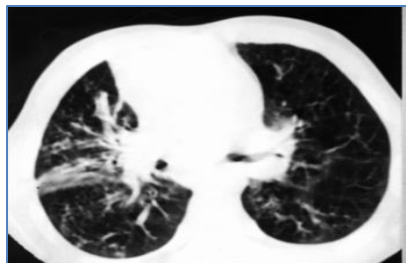
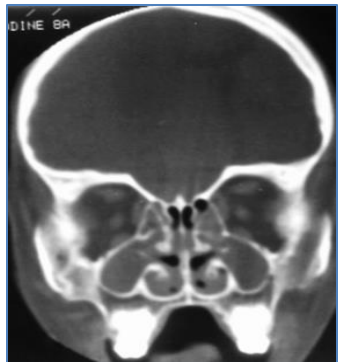
1. **Les Omnipraticiens pensent au DI devant toute infection inhabituelle**
2. DI Clinique: **Exclure** d'abord une infection à VIH.
3. Deux pneumonies et ou quatre otites en moins de 12 mois : **Déficit en anticorps:** EPP +/- IgG, IgA, IgM et IgE
  - Si **Agammaglobulinémie** : maladie de **Bruton** si Lymphocytes B ( CD19+) < 2%
  - Hypogammaglobulinémie chez jeune adulte et LB > 2 % : DICV (Déficit Immunitaire Commun Variable)
4. Infections **Opportunistes** (pneumonie interstitielle à CMV ou *Pneumocystis jirovecii*, *Candidose diffuse*), diarrhée chronique et ou muguet persistant): déficit des Lymphocytes T (Déficit immunitaire combiné; DIC). Sévère (DISC) si lymphocytes <3000/mm<sup>3</sup> chez un enfant de moins de 2 ans. Le déficit en HLA de classe II (lymphopénie CD4 + HLA-DR=0) en Afrique du Nord.
6. Début néonatal, abcès hépatique, Adénites fistulisées répétées ou aspergillose: **Granulomatose septique** chronique : DHR-test
7. Infection mycobactéries atypiques (incluant le BCG) ou TB sévère: **Susceptibilité mendélienne aux mycobactéries** (MSMD) ; explorer l'axe IFN- $\gamma$ /IL-12.
8. **Méningite Bactérienne** (MNO, PNO) : Déficit en Complément, CH50
9. **IgE > 2.000 UI** : Syndrome Hyper-IgE .
10. Parfois **Syndromes** :  
Ataxie + Infection Respiratoire + Télangiectasie = **Ataxie télangiectasie**;  
Purpura thrombocytopénique + Plaquettes < 7 micro + Eczéma +infection respiratoire = Sd de **Wiskott-Aldrich** ;  
Cheveux gris + Sd d'Activation Macrophagique = Sd de **Griscelli** ;  
Hypocalcémie + Malformation Cardiaque + Dysmorphie Faciale = Sd de **DiGeorge**.

# Menu

- Questions
- L'Essentiel
- 1<sup>er</sup> Cas clinique
- Les 10 Commandements
- **3 Cas Pédiatrique: Agammaglobulinémie, A lymphocytose, GCS**
- Epidémiologie
- Prédisposition à la Tuberculose
- Conclusion



Radios à 6 ans



## S. 6 ans, Consulte pour PFLA

**ATCD:** ni Consanguinité ni cas similaire.  
Infections répétées : Otites, infections cutanées.  
Pleuropneumopathies à Hémophilis puis à Pneumocoque (voir Rx T);  
Puis Pneumonies et Otites répétées

**Examen Clinique à 6 ans :** 40°C +  
polypnée. Pas de retard staturo-pondéral

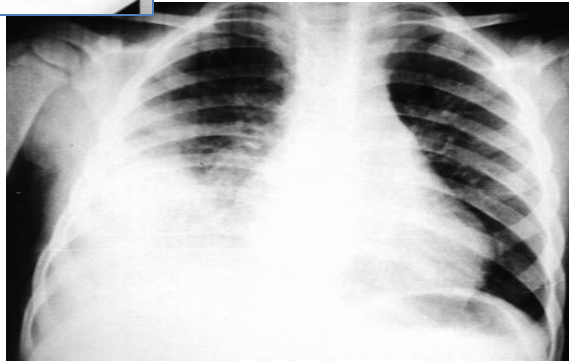
**TDM thorax + Sinus:**  
DDB basale droite  
+ pansinusite avec polypes

## Questions:

- 1- Hypothèse diagnostique ?
- 2- Bilan de 1ère intention ?
- 3- Quel est votre diagnostic ?
4. Bilan de 2ème intention ?
- 5- Quel diagnostic définitif ?
- 6- Quel traitement ?



12 mois,, Pleuro-pneumopathie Hib



18 mois, Pleuro-pneumopathie PNO



36 mois, Pneumonie du LM



## 1. Hypothèse diagnostique ?

- Déficit en anticorps
- 2. Bilan de 1<sup>ère</sup> intention ?
- VIH, EPP, +/- IgGAM
- VIH négative, EPP: Agammaglobulinémie. IgG : 0,9 g/l-IgA : traces-IgM : 0,1 g/L

## 3. Votre diagnostic ?

- Agammaglobulinémie de Bruton ou DICV .

## 4. Bilan de 2<sup>ème</sup> intention ?

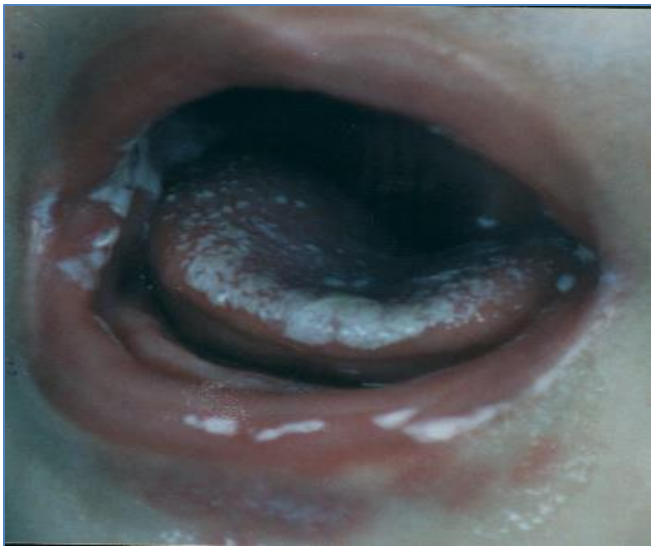
- NFS + SPL : Numération des LB (CD19+).
- NFS : GB = 17 500 PNN = 13 000 Ly = 4 000
- SPL: LB (CD19+) : 0,39 % donc bas, Et CD3, CD4, CD8, CD16 sont normaux

## 5. Quel diagnostic définitif ?

- Maladie de Bruton.

## 6. Quel traitement ?

- IglV : 0,5g/kg/ 3-4 semaines ... à vie



**Hajar, 5 mois,**

**Antécédents:** Consanguinité +, 3 décès dans la fratrie: 2G et 1F pour DR fébrile avec des diarrhées

**HDM:** Diarrhées depuis 4 mois. Depuis 3 semaines : polypnée + 39°. Plusieurs consultations et traitements sans succès

**Examen clinique :** 38° 5, polypnée +SLR, hypotrophie (-3 DS), signe de DHA et de dénutrition, muguet buccale.

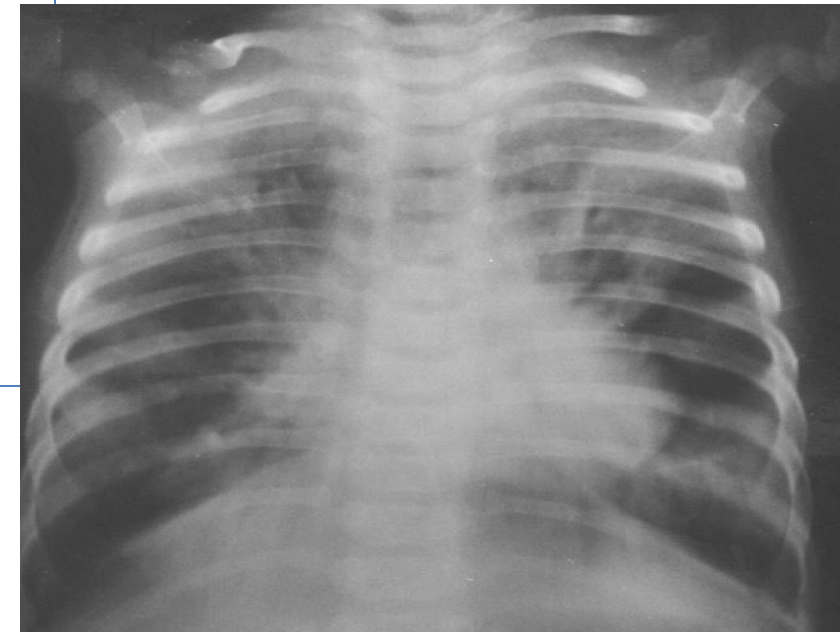
**Rx T:** opacités diffuses mal systématisées,

**TDM :** pneumopathie interstitielle.

**PCR CMV** ++++

**Questions :**

- 1- **Hypothèse diagnostique ?**
- 2- **Bilan 1<sup>ère</sup> intention ?**
- 3- **Votre diagnostic ?**
- 4- **Bilan 2<sup>ème</sup> intention ?**
- 5- **Votre diagnostic précis ?**
- 6- **Traitement ?**



**1. Principale hypothèse diagnostique ?**

- Déficit combiné (SCID ou CID).

**2. Bilan 1<sup>ère</sup> intention ?**

- VIH, NFS, EPP
- VIH négative, EPP: Hypogamma, GB à 11 000/mm<sup>3</sup>, Lymphocytes : **538**/mm<sup>3</sup>.

**3. Votre diagnostic ?**

- Alymphocytose (SCID).
- **Bilan 2<sup>ème</sup> intention ( Concertation avec expert)?**
- NFS + SPL : CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, DR.
- **CD3: 40/mm<sup>3</sup> CD4: 17/mm<sup>3</sup>, CD8: 25/mm<sup>3</sup>, CD19 : 6 %, CD16: 28**
- **IgG < 1,5 IgA traces, IgM <0,2**

**5. Votre diagnostic précis?**

- SCID T-B+ NK- .
- Jack3 deficiency

**6. Traitement ?**

- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

**Walid, 25 j de vie.**

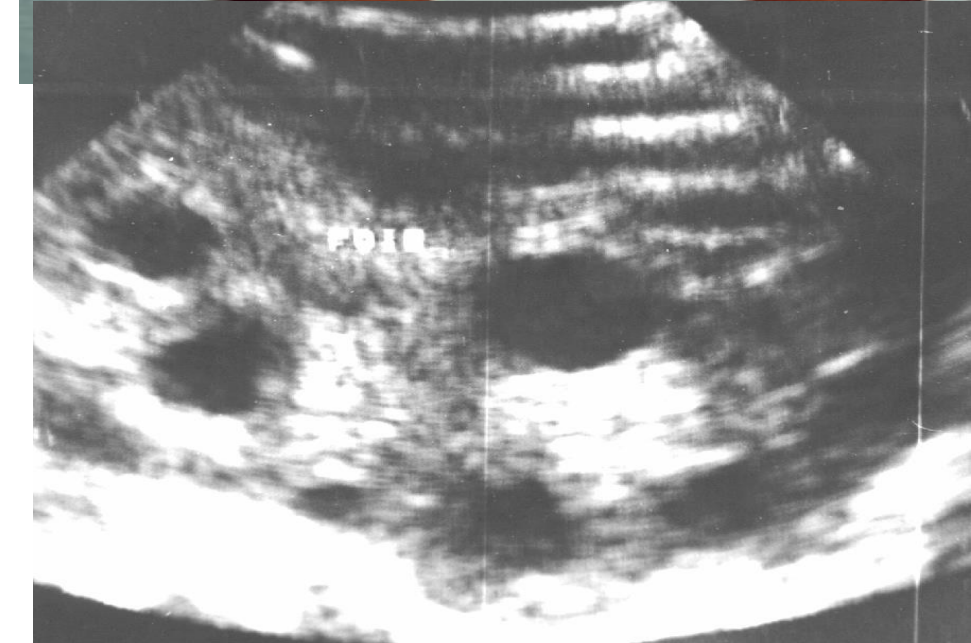
**ATCD:** No consanguinité. 2 filles saines, décès de 1 frère à 2 ans par Bronchopneumopathie trainante à *Aspergillus* + adénite inguinale fistulisée. Chute cordon à J6 de vie.

**Examen :** Septicémie à 40°C, adénites inguinales fistulisées. hépatomégalie. RxT : Normale.

**Échographie :** Nodules hypo-échogènes.

**Hémoculture :** Staphylocoque doré.

**Diagnostic:** Abscès hépatique à staphylocoque



**Questions :**

1- **Groupe de DIP?**

2- **Bilan de 1<sup>ère</sup> intention ?**

3- **Votre Hypothèse diagnostique ?**

4- **Bilan 2<sup>ème</sup> intention ?**

5- **Votre diagnostic précis ?**

6- **Traitement ?**

**Walid, 25 j de vie.**

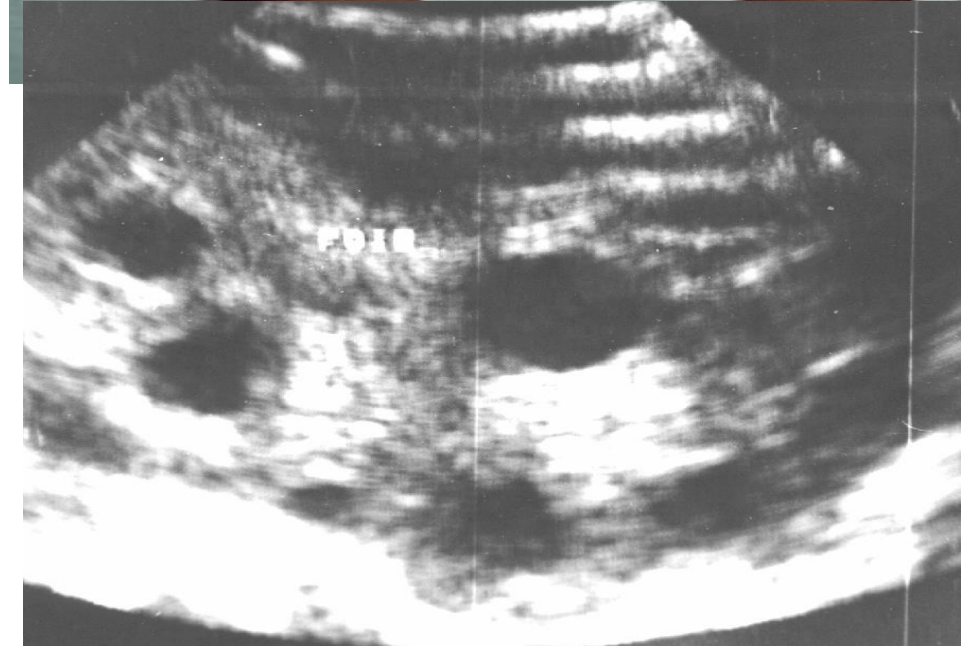
**ATCD:** No consanguinité. 2 filles saines, décès de 1 frère à 2 ans par Bronchopneumopathie trainante à *Aspergillus* + adénite inguinale fistulisée. Chute cordon à J6 de vie.

**Examen :** Septicémie à 40°C, adénites inguinales fistulisées. hépatomégalie. RxT : Normale.

**Échographie :** Nodules hypo-échogènes.

**Hémoculture :** Staphylocoque doré.

**Diagnostic:** Abscès hépatique à staphylocoque



Questions :

**Déficit des Phagocytes**

**Déficit Fonctionnel**

**Granulomatose Septique Chronique**

6- Traitement ?

# Menu

- Questions
- L'Essentiel
- 1<sup>er</sup> Cas clinique
- Les 10 Commandements
- 3 Cas Pédiatrique: Agammaglobulinémie, A lymphocytose, GCS
- **Epidémiologie**
- Prédisposition à la Tuberculose
- Conclusion

# Menu

- Questions
- L'Essentiel
- 1<sup>er</sup> Cas clinique
- Les 10 Commandements
- 3 Cas Pédiatrique: Agammaglobulinémie, A lymphocytose, GCS
- Epidémiologie
- Prédilection à la Tuberculose
- Conclusion

# وبائيات ضعف المناعة الأولي في المغرب الكبير

## Primary Immunodeficiencies: Epidemiology in the Maghreb

Ahmed Aziz Bousfiha<sup>1,2,3</sup>, Abderrahmane Errami<sup>2,3</sup>, Leila Jecoumoud<sup>1,2,3</sup>, Waleed Al-Herz<sup>3,7</sup>, Raed Zyoud<sup>3,8</sup>, Nahla Erwa<sup>3</sup>, Yousif Suleiman<sup>3,9</sup>, Yagoubi<sup>3,12</sup>, Hamoud Al-Mousa<sup>13</sup>, Rand Arnaout<sup>3,13</sup>, Suleiman Al-Bander<sup>14</sup>, Bander AlSaoud<sup>3,14</sup>, Hasan Al-Dhekri<sup>3,14</sup>

**Table 1:** Prevalence, incidence and coverage of the records of PID Patients in the Maghreb and in the world [13-6]. Countries and continents are ranked top down according to the prevalence of the PIDs given in column 4.

Country	2017 Population	National Registry Number1	Registry Prevalence انتشار حسب السجل الرقم 1	Estimated Number 2 US Prev : 29,1 / 100,000	Registry Coverage1 Num1/ Num2 (%) تغطية السجل حسب انتشار وم أ رقم1 / رقم 2	Estimated Number 3 Oman Prev 7,0 / 100,000	Registry Coverage 2 Num1/ Oman Prev (%)	Estimated Incidence 1 الوقوع 2017 Cases/Y US incidence 10.3 /100,000 /Year	Estimated Number 4 Number2 x 6,5 : احتساب الغرابة : رقم 2 x 6,5 Considering inbreeding	Registry Coverage 3 Num1 / Num4 Considering inbreeding (%)
Tunisia	11,494,760	1,000	8.70	3,345	29.90	805	124.28	1,184	21,742	4.60
Qatar	2,338,085	200	8.55	680	29.40	164	122.20	241	4,422	4.52
NOR AMERICA	363,224,006	29,332	8.08	105,698	27.75	25,426	115.36	37,412		
Kuwait	4,099,932	295	7.20	1,193	24.73	287	102.79	422	7,755	3.80
Palestine	4,928,225	294	5.97	1,434	20.50	345	85.22	508	9,322	3.15
EUROPE	739,207,742	36,269	4.91	215,109	16.86	51,745	70.09	76,138		
KSA	32,742,664	1,076	3.29	9,528	11.29	2,292	46.95	3,372	61,933	1.74
Oman	4,741,305	150	3.16	1,380	10.87	332	45.20	488	8,968	1.67
MAGHREB	94804694	2456	2.56/100000	27,588	8.90 (%)	6636	37.01 (%)	9765 / year	167,622	1.47 (%)
Morocco	35,837,439	750	2.09	10,429	7.19	2,509	29.90	3,691	67,787	1.11
ARAB WORLD	391,449,544	6,089	2.04	113,912	5.35	27,401	22.22	40,319	740,427	0.82
Libya	6,408,742	106	1.65	1,865	5.68	449	23.63	660	12,122	0.87
Egypt	95,215,102	1,500	1.58	27,708	5.41	6,665	22.51	9,807	180,099	0.83
Algeria	41,063,753	600	1.46	11,950	5.02	2,874	20.87	4,230	77,672	0.77
LAT AMERICA	647,565,336	7,726	1.19	188,442	4.10	45,330	17.04	66,699		
WORLD	7,515,284,153	90,693	1.21	2,186,948	4.15	526,070	17.24	774,074		
AFRICA	1,246,504,865	4,509	0.36	362,733	1.24	87,255	5.17	128,390		
UAE	9,397,599	30	0.32	2,735	1.10	658	4.56	968	17,776	0.17
Jordan	7,876,703	16	0.21	2,292	0.70	551	2.90	811	14,899	0.11
Sudan	42,166,323	72	0.17	12,270	0.59	2,952	2.44	4,343	79,758	0.09
ASIA	4,478,315,164	6,559	0.15	1,303,190	0.50	313,482	2.09	461,266	8,470,733	

### Tunisie Médicale - 2018

A. A. Bousfiha & al. - Maghreb PID Epidemiology

#### المقدمة

ضعف المناعة الأولي (ضعف) أو ما يعرف أيضا بالخلقية الوراثية للعدوى هو مجموعة من 330 مرض وراثي يؤدي إلى تعفن غير مكتوف من ناحية تكراره أو خطورته أو الجرائيم المسببة له، ويضرب ارتباطه باضطرابات أخرى في المناعة الذاتية والالتهابات الذاتية والأرجية والسرطانات [1]. ويقسم الإتحاد الدولي للجمعيات العنابية (UIS) الأمراض ضما إلى 9 مجموعات حسب الختيا العنابية الفصيلة [1]. ونود في هذا الفصل التحقق من الفرضية التالية: إن انتشار ووقوع ضعفا في المغرب الكبير أكبر مما نظره السجلات الوطنية. وترتكز هذه الفرضية على أمرين: أولاً، النسبة المرتفعة تزواج الأقارب في الوطن العربي، حيث بلغت من 40 إلى 49% في تونس، و 30% في الجزائر، و 29 إلى 33% في المغرب [2]. ثانياً، اكتشاف عدد مهم من الأمراض الجديدة للضعف وبالأخص تلك التي تسبب قابلية وراثية للأمراض منتشرة والتي تعتبر مشكلة للصحة العمومية، كالتالية الوراثية لداء السل و العدوى المتفطرات [3]، والمكورات التوتية [4] والهربس [5].

#### المنهجية

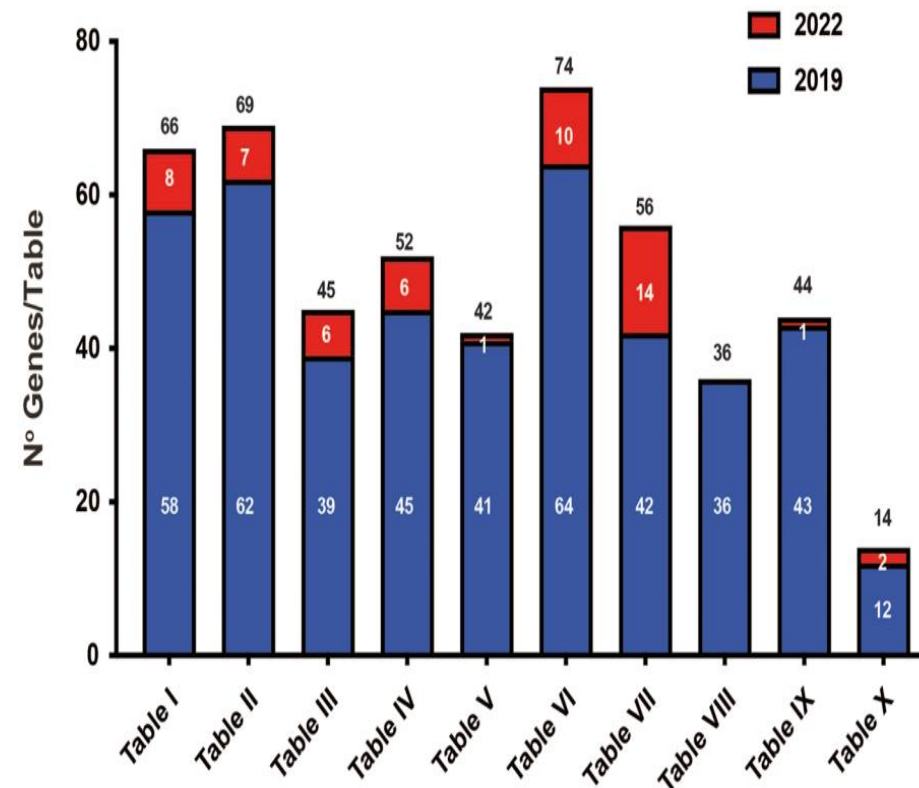
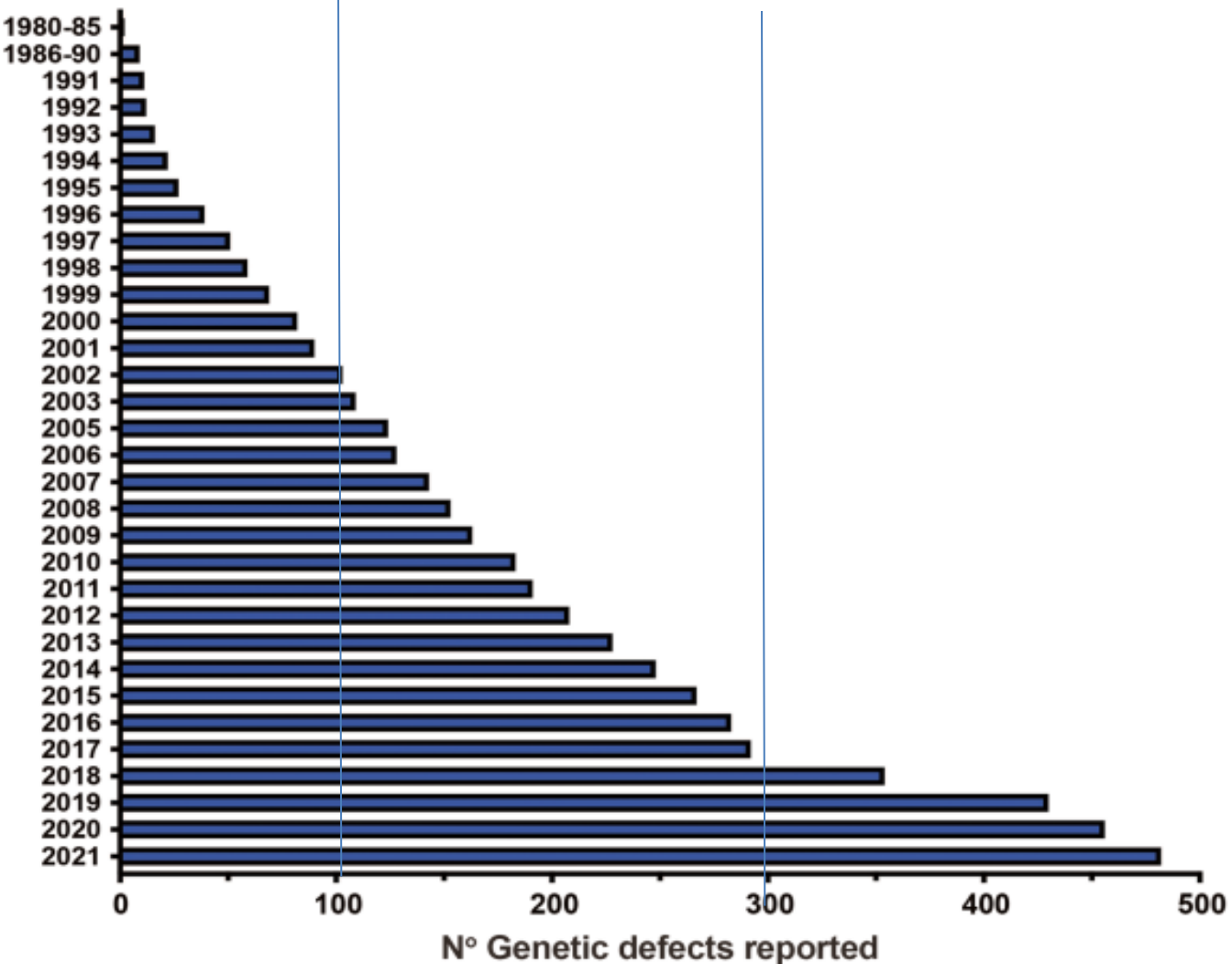
بصفة عامة ستحاول التعرف على الفرق بين عدد الفرضية في السجلات المغربية و عدد المتفطر حسب المعطيات الدولية وانتشار و وقوع ضعفاً. وهكذا بحثنا عن الفرائح الخاصة بسجلات ضعفا المغربية وأخرى عربية ودولية للفقرنة [6-13]. ولحساب عدد المتفطر لعرضي ضعفاً اخترنا مقلين من الولايات المتحدة الأمريكية، أحدهما حول مدى انتشار ضعفاً [14] والأخر حول وقوع ضعفاً [15]. كما قمنا بحساب نسبة تغطية السجلات العربية الحالية للأعداد المتفطرة لعرضي ضعفاً في المغرب الكبير والعالم العربي بناء على تعيين الأعداد المنشورة لتلقب 2017 وذلك بالاتصال بالمعروفين على السجلات في المغرب الكبير والوطن العربي، وسندخل تصحيح هذه الأعداد أخيراً بين الاختبار النسب المرتفعة تزواج القرابة في هذه المنطقة.

#### النتائج

يظهر الجدول رقم 1 أن انتشار ضعفاً في المغرب الكبير (2,56) أكبر من المعدل العالمي وفي أمريكا اللاتينية وإفريقيا وآسيا، لكنه أقل من انتشار في أوروبا وأمريكا الشمالية. هذا إذا اعتدنا العدد الحالي لعرضي ضعفاً في سجلات بلدان المغرب العربي كما يظهر نفس الجدول تالين الانتشار بين دول المغرب الكبير حيث توجد في تونس أكبر نسبة (8,70) يليها المغرب ثم ليبيا ثم الجزائر. وتجد الإشارة أن السجل التونسي يتوفر على أحد من أكبر الانتشار في العالم. أما إذا اعتدنا انتشار ضعفاً في الولايات المتحدة الأمريكية و م

# Accumulative discovery of novel IEI : 1980–2022.

تطور عدد أمراض IEI خلال السنوات الماضية



Journal of Clinical Immunology  
<https://doi.org/10.1007/s10875-022-01352-z>

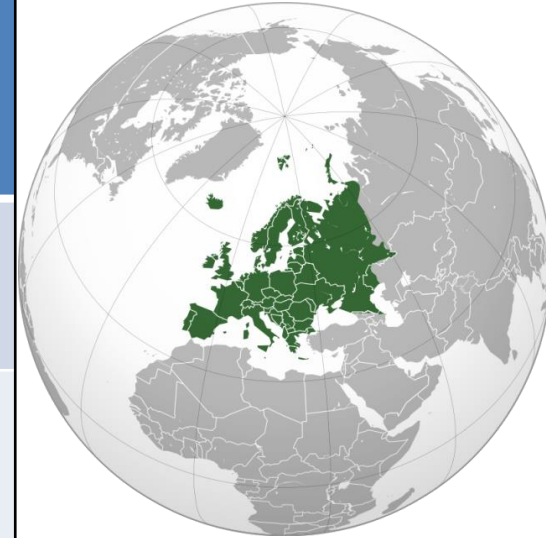
ORIGINAL ARTICLE



## The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity

Aziz Bousfiha<sup>1,2</sup> · Abderrahmane Moundir<sup>1</sup> · Stuart G. Tangye<sup>3,4</sup> · Capucine Picard<sup>5,6</sup> · Leïla Jeddane<sup>1,7</sup> · Waleed Al-Herz<sup>8</sup> · Charlotte C. Rundles<sup>9</sup> · Jose Luis Franco<sup>10</sup> · Steven M. Holland<sup>11</sup> · Christoph Klein<sup>12</sup> · Tomohiro Morio<sup>13</sup> · Eric Oksenhendler<sup>14</sup> · Anne Puel<sup>15,16</sup> · Jennifer Puck<sup>17</sup> · Mikko R. J. Seppänen<sup>18,19</sup> · Raz Somech<sup>20</sup> · Helen C. Su<sup>11</sup> · Kathleen E. Sullivan<sup>21</sup> · Troy R. Torgerson<sup>22</sup> · Isabelle Meyts<sup>23</sup>

# MENAT region Particularities :



	MENAT	ESID Without MENAT Countries
Population	≈ 578 M ( Aghamohammadi A. 2021 ) [1]	≈ 667 M ( countrymeters. 2022 ) [4]
IEI Patients : Registries	17.120 ( Aghamohammadi A. 2021 ) [1]	22.283 (ESID without Turkey nor Egypt)
Nbre if <b>inbreeding</b> is taken into account.	17.120 X 6 <b>= 1.093.287</b>	—
Registries Coverage	<b>2 %</b>	<b>11 %</b>
<b>Adult IEI Patients</b>	<b>548 ( 3,2% )</b> ( Aghamohammadi A. 2021 ) [1]	<b>12.164 ( 54,6% )</b> ( ESID )

[1] Kobrynski L et al. *J Clin Immunol.* 2014

[2] Mellouli F. *J Clin Immunol.* 2015

[3] Aghamohammadi A et al. *J Clin Immunol.* 2021

[4] Abolhassani H et al. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020

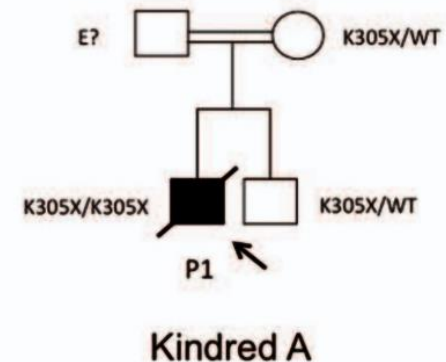
[5] <https://countrymeters.info/fr/Europe>

# Menu

- Questions
- L'Essentiel
- 1<sup>er</sup> Cas clinique
- Les 10 Commandements
- 3 Cas Pédiatrique: Agammaglobulinémie, A lymphocytose, GCS
- Epidémiologie
- **Prédisposition à la Tuberculose: MSMD (Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases)**
- Conclusion

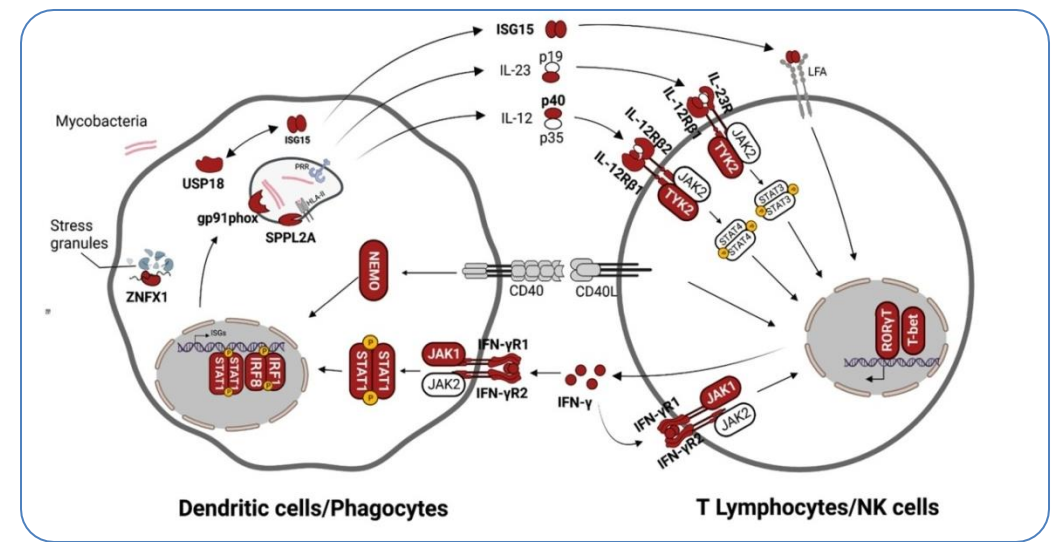
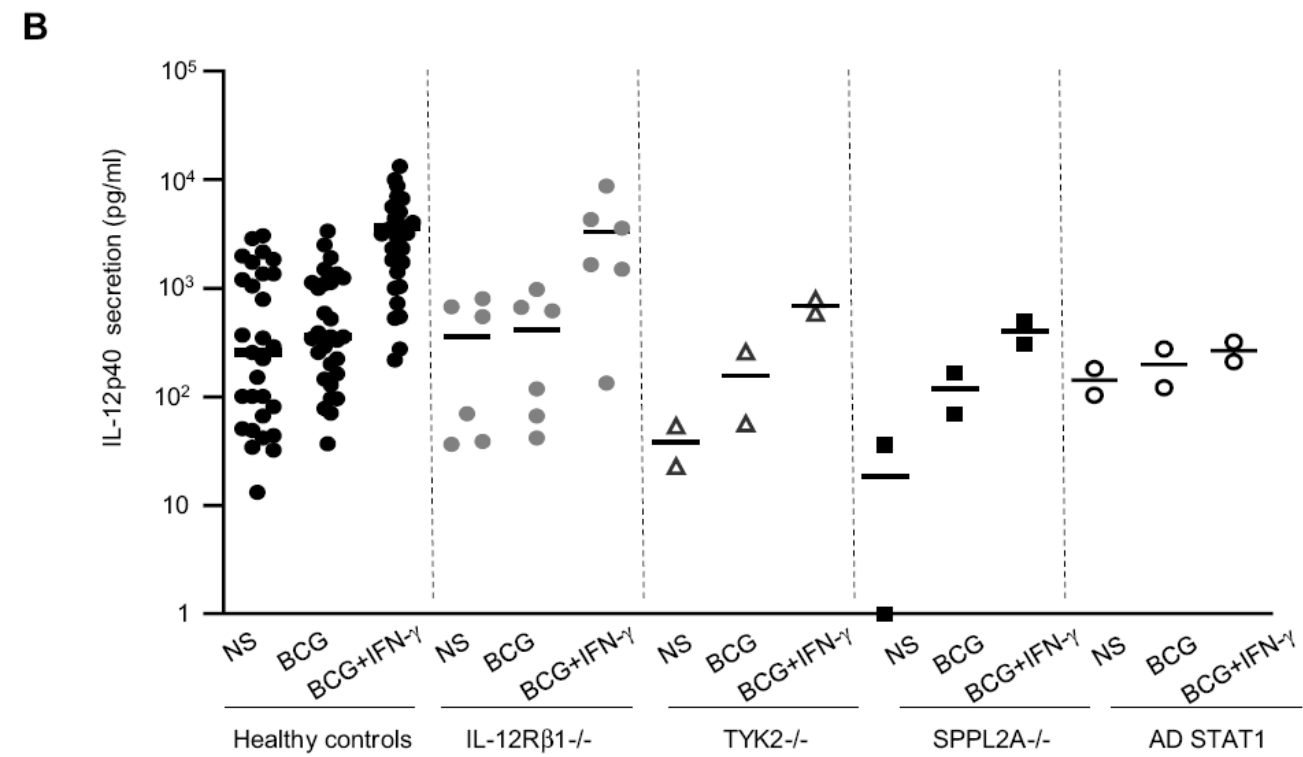
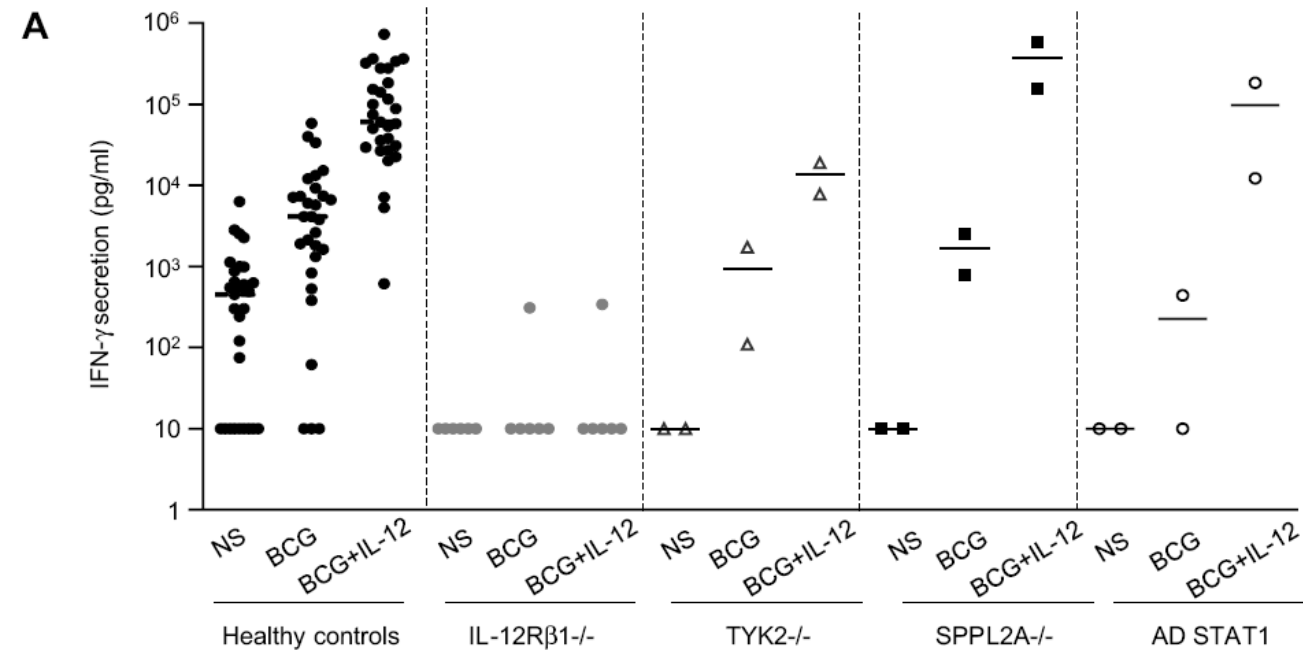
# Cause monogénique de la tuberculose : **AR IL12R $\beta$ 1**

- Garçon Marocain, 13 ans :
- Tuberculose pulmonaire BK+ à l'âge de 13 ans, Décédé.
- BCG à la naissance, pas de BCGosis.
- Homozygote pour la mutation K305X du IL12R $\beta$ 1.
- K305X : La plus courante au Maroc :75% des patients avec IL12RB1)\*\*



\* Boisson-Dupuis, S., et al. (2011). PLoS One 6(4).

\*\*Errami A. et al. (2023), J Clin Immunol 43, 728–740



IFN- $\gamma$  mediated immunity in MSMD patients. Production of IFN- $\gamma$  (A) and IL-12p40 (B) by whole blood activation from 12 symptomatic patients and 29 healthy controls was measured in different conditions, either unstimulated (NS) or after stimulation with BCG alone (BCG) or with BCG plus recombinant IL-12p70 (BCG + IL-12) (A) or BCG plus recombinant human IFN- $\gamma$  (BCG + IFN- $\gamma$ ) (B). The horizontal bars indicate the mean. C Schematic diagram of the crosstalk between phagocytes/ dendritic cells and T/NK cells during mycobacterial infection. Proteins for which mutations in the corresponding genes have been associated with isolated or syndromic MSMD or both are indicated in gray or black or both colors. After recognition of intracellular mycobacterium, macrophages, dendritic cells, and neutrophils secrete IL-12, IL-23, and ISG15. These cytokines bind to their receptors (IL-12R, IL-23R, and ISG15R (LFA-1)) on T-helper and NK cells, inducing the production of IFN- $\gamma$ , IL-17, and TNF and promoting proliferation and differentiation of naïve T-helper cells. As well, secreted IFN- $\gamma$  binds to its receptor (IFN- $\gamma$ R) on the surface of macrophages and dendritic cells enhancing the production of IL-12 and their ability to eliminate intracellular mycobacteria


## Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD): Clinical, Immunological, and Genetic Features of 22 Patients from 15 Moroccan Kindreds

Journal of Clinical Immunology, Dec 2022

Abderrahmane Errami<sup>1,2,3</sup> · Jamila El Baghdadi<sup>3</sup> · Fatima Ailal<sup>1,2</sup> · Ibthihal Benhsaien<sup>1,2</sup> · Jalila El Bakkouri<sup>1,4</sup> · Leila Jeddane<sup>5</sup> · Nouredine Rada<sup>1,6</sup> · Noufissa Benajiba<sup>1,7</sup> · Khaoula Mokhanter<sup>1</sup> · Kaoutar Ouazahrou<sup>1</sup> · Sanae Zaidi<sup>1</sup> · Laurent Abel<sup>8,9,10</sup> · Jean-Laurent Casanova<sup>8,9,10,11,12</sup> · Stéphanie Boisson-Dupuis<sup>8,9,10</sup> · Jacinta Bustamante<sup>8,9,10,13</sup> · Ahmed Aziz Bousfiha<sup>1,2</sup>

ORIGINAL ARTICLE

# Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD): Clinical, Immunological, and Genetic Features of 22 Patients from 15 Moroccan Kindreds

Abderrahmane Errami<sup>1,2,3</sup>  · Jamila El Baghdadi<sup>3</sup> · Fatima Ailal<sup>1,2</sup> · Ibtihal Benhsaien<sup>1,2</sup> · Jalila El Bakkouri<sup>1,4</sup> · Leila Jeddane<sup>5</sup> · Nouredine Rada<sup>1,6</sup> · Noufissa Benajiba<sup>1,7</sup> · Khaoula Mokhantar<sup>1</sup> · Kaoutar Ouazahrou<sup>1</sup> · Sanae Zaidi<sup>1</sup> · Laurent Abel<sup>8,9,10</sup> · Jean-Laurent Casanova<sup>8,9,10,11,12</sup> · Stéphanie Boisson-Dupuis<sup>8,9,10</sup> · Jacinta Bustamante<sup>8,9,10,13</sup> · Ahmed Aziz Bousfiha<sup>1,2</sup>

# Genetic analysis of 22 MSMD patients from 15 Moroccan kindreds


Patient	Sex	Gene	Defect	Transmission	Exon/intron	Mutation	Protein	Status
P1	F	<i>IL12RB1</i>	Complete	AR	9	c.913A>T	p.K305*	Homozygous
P2	M	<i>IL12RB1</i>	Complete	AR	9	c.913A>T	p.K305*	Homozygous
P3	F	<i>IL12RB1</i>	Complete	AR	9	c.913A>T	p.K305*	Homozygous
P4	F	<i>IL12RB1</i>	Complete	AR	9	c.913A>T	p.K305*	Homozygous
P5	M	<i>IL12RB1</i>	Complete	AR	9	c.913A>T	p.K305*	Homozygous
P6	M	<i>IL12RB1</i>	Complete	AR	9	c.913A>T	p.K305*	Homozygous
P7	M	<i>IL12RB1</i>	Complete	AR	7	c.631C>T	p.R211*	Homozygous
P8	F	<i>IL12RB1</i>	Complete	AR	4	c.315delG	p.S106Lfs*24	Homozygous
P9	F	<i>IFNGR1</i>	Complete	AR	4	c.295T>C	p.W99R	Homozygous
P10	M	<i>IFNGR1</i>	Complete	AR	2	c.131delC	p.P44fs*	Homozygous
P11	F	<i>SPPL2A</i>	Complete	AR	Int 6	c.733+1G>A	Essential splicing site defect	Homozygous
P12	F	<i>SPPL2A</i>	Complete	AR	Int 6	c.733+1G>A	Essential splicing site defect	Homozygous
P13	F	<i>STAT1</i>	Partial	AD	18	c.1492C>G	p.L498V	Heterozygous
P14	M	<i>STAT1</i>	Partial	AD	23	c.2102A>G	p.Y701C	Heterozygous
P15	F	<i>STAT1</i>	Partial	AD	7	c.469G>A	p.E157K	Heterozygous
P16	F	<i>STAT1</i>	Partial	AD	7	c.469G>A	p.E157K	Heterozygous
P17	M	<i>STAT1</i>	Partial	AD	23	c.2120T>A	p.I707T	Heterozygous
P18	M	<i>STAT1</i>	Partial	AD	23	c.2120T>A	p.I707T	Heterozygous
P19	M	<i>STAT1</i>	Partial	AD	23	c.2120T>A	p.I707T	Heterozygous
P20	F	<i>TYK2</i>	Complete	AR	23	c.3315_3316insC	p.T1106Hfs*4	Homozygous
P21	M	<i>TYK2</i>	Complete	AR	23	c.3315_3316insC	p.T1106Hfs*4	Homozygous
P22	M	<i>TBX21</i>	Complete	AR	1	c.466_471delins AGTTTA	p.E156M157delinsSL	Homozygous

REVIEW

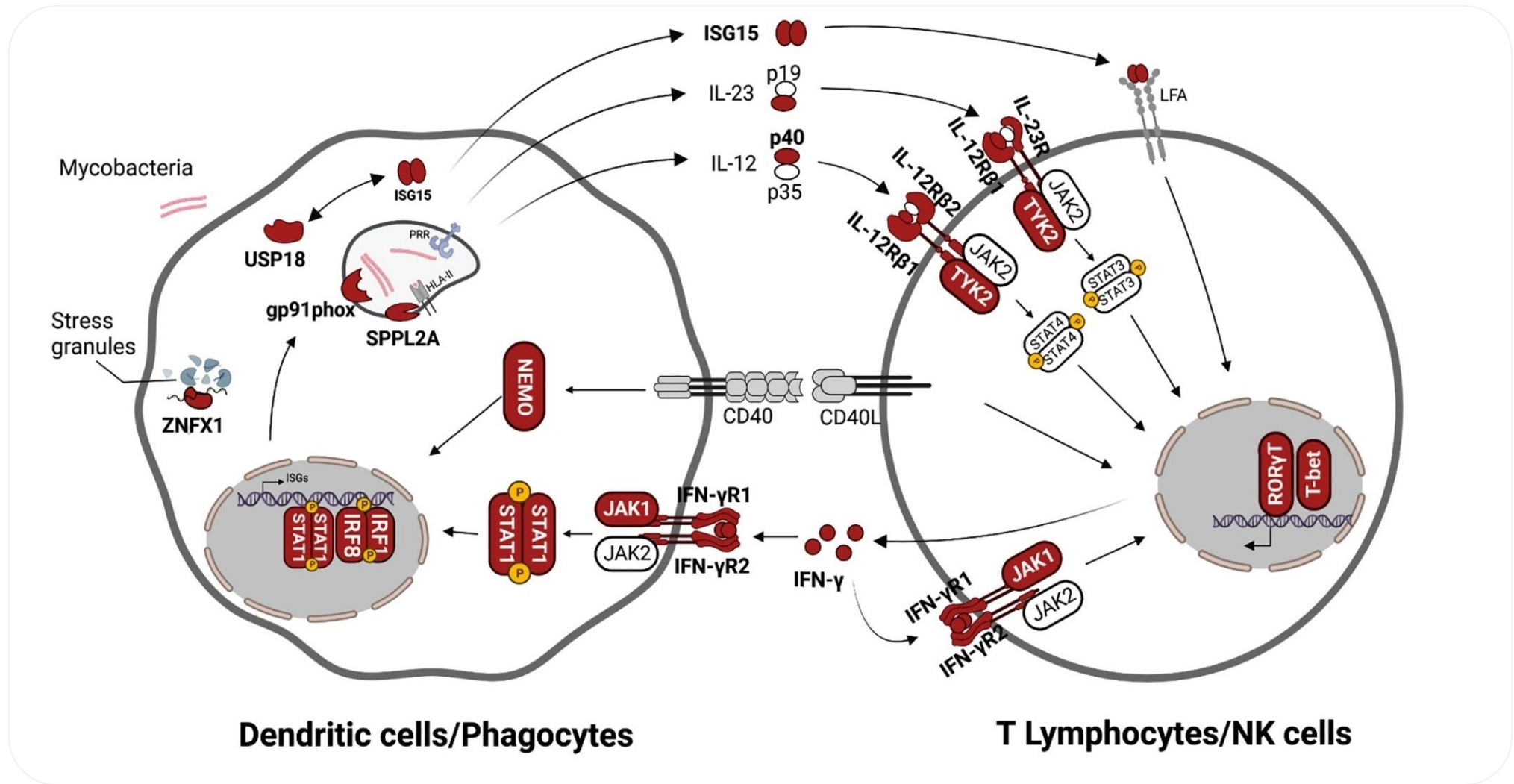
Open Access

# Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: an overview



Abderrahmane Errami<sup>1,2,3\*</sup> , Jamila El Baghdadi<sup>3</sup>, Fatima Ailal<sup>1,2</sup>, Ibtihal Benhsaien<sup>1,2</sup>, Kaoutar Ouazahrou<sup>1</sup>, Laurent Abel<sup>4,5,6</sup>, Jean-Laurent Casanova<sup>4,5,6</sup>, Stephanie Boisson-Dupuis<sup>4,5,6</sup>, Jacinta Bustamante<sup>4,5,6</sup> and Ahmed Aziz Bousfiha<sup>1,2</sup>

# Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD): Axe IL12-IFN $\gamma$



The cooperation between phagocytes/dendritic cells and T/NK cells during mycobacterial infection

\*Proteins for which mutations in the corresponding genes have been associated with MSMD are indicated in red.

# Conclusions; L'essentiel

## ▪ **Déficit Immunitaire (DI) = Infections inhabituelles**

- Répétées, Hospitalisées, Associée à Allergies, Auto-immunité, Germe opportuniste, Cas similaires, Consanguinité.

## ▪ **Bilan facile:**

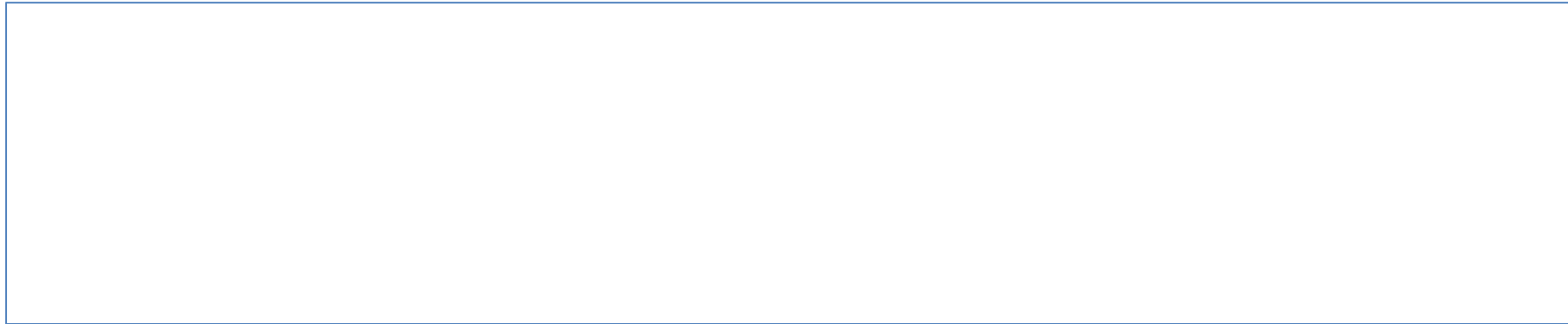
- VIH, NFS (Lymphopénie?, Neutropénie?), EPP, (HypoGammaglobulinémie?)

## ▪ **Types de DI Primitifs (Héréditaires): VIH Negative**

- **Adultes** : Déficit Immunitaire Commun Variable DICV (+++, début souvent après 10 ans, Otites et Pneumonies puis DDB, Auto-Immunité, +/- SPM)
- **Enfants**: A lymphocytose (SCID= Infections Opportunistes), Neutropénie, Bruton (Garçon, Agammaglobulinémie) Granulomatose Septique Chronique (Adénites suppurées, HPM)

## ▪ **Traitement:** IgIV (1:mois, à vie), Antibioprophylaxie, Greffe de Moelle Osseuse GMO

Plus d'Informations





4 ans

Sd de Griscelli

Cheveux gris, Sd d'Activation Macrophagique

Lymphohistiocytose hémophagocytaire



2 ans

Sd de Chediak Higashi

Cheveux gris, Sd d'Activation Macrophagique

Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Fig.3. Cheveux et sourcils gris argentés.



**Aymane, 13 mois**

**Adénite post BCG extensive puis BCGosis**

**VIH nég. IgGAM et SPL : RAS**

**8<sup>e</sup> Com**

**MSMD**



**Siham, 8 ans.**

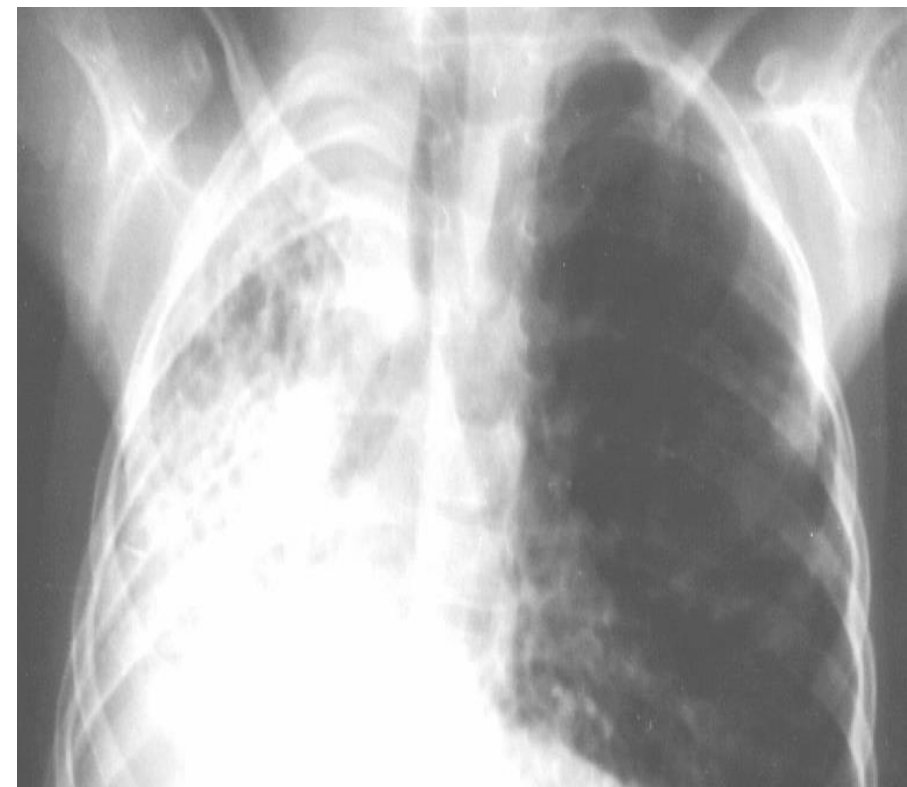
**Consanguinité. 2 cas similaires dans la fratrie**

**Pneumopathie trainante avec DDB à la Rx et TDM**

**Ataxie ++++**

**Télangiectasie**

**7<sup>e</sup> Com**



**Sd de Griscelli**



**Fig.4.** Lésions cutanées sans pus à l'emporte pièce.

2 mois

Infections cutanées sans pus

Chute du Cordon: 25 jours de vie

NFS: PNN à 75.0000

**Déficit en Molécules d'Adhésion Leucocytaires ( LAD )**

# التصنيف السريري والميكروبيولوجي والعلاجي لأمراض ضعف المناعة الأولي في أربع مجموعات

العوز	ضعف المناعة المشترك CID	عوز المناعة الخلطية PAD	عوز المناعة غير النوعية	ضعف المناعة المشترك المركب
بداية الأعراض	3 إلى 6 أشهر	الطفولة: البداية في 6 أشهر البلوغ: في العقد الثاني أو الثالث	البداية ممكنة عند حديثي الولادة	أكبر من سنتين
أهم الأعراض السريرية	- الاعتلال الرئوي الخلالي - إسهال مزمن - القلاع الفموي المتمرّد - إنتان - ضعف التغذية	- أكثر من اعتلالين رئويين في السنة - 4 التهابات أذن في السنة - قُصاب (DDB) - إسهالات متكررة - تقيح الجلد	- خراج كبدي أو رئوي أو جلدي - التهاب الفم (stomatitis) - تأخر سقوط الحبل السري - التهاب السرة (omphalitis) - التهاب سحايا متكرر	- الرنح وتوسع الشعيرات - فرُرية (purpura)، إكزيمة - شعر رمادي (متلازمة غريسيلي) - نقص الكالسيوم وتشوه القلب (متلازمة ديجورج)
الجراثيم	- الجراثيم الانتهازية داخل خلوية: المتكيسة الرئوية، الفيروس المضخم للخلايا، المبيضات، السالمونيلا	- الجراثيم الخارج خلوية : المكورة الرئوية، المستدمية النزلية، الجيارديا	- المكورة العنقودية - الرشاشيات، المتفطرات غير الاعتيادية، المكورات السحائية	- جراثيم داخل وخارج خلوية
التأكيد المناعي	- فحص تعداد الدم الكامل (CBC) : نقص اللمفاويات في SCID - تعداد الخلايا اللمفاوية الفرعية	- الفصل الكهربائي للبروتينات - قياس IgA و G و M و E - تعداد اللمفاويات B (CD19)	- اختبار CBC و DHR و CH50	- قلة الصفيحات الدموية - ارتفاع $\alpha$ FP - قياس IgA و G و M و E
العلاجات الرئيسية	- زراعة نخاع العظمي - الغلوبولينات المناعية الوريدية	- الغلوبولينات المناعية، الوريدية او تحت الجلدية،	- كوتريموكسازول، إياترونazol	- زراعة نخاع العظمي - الغلوبولينات المناعية

## 4 أمثلة : أمراض ضعف المناعة الوراثية الأكثر انتشارا

القابلية الوراثية للمتفطرات MSMD	الورم الحبيبي الانتاني المزمن CGD	مرض بروتون : فقد غاماغلوبولين الدم المرتبط بالكووموسوم X XL Agammaglobulinemia	ضعف المناعة المشترك الشديد ندرة اللمفاويات T SCID	
من 6 إلى 12 شهر	بداية مبكرة، عند حديثي الولادة	من 6 إلى 12 شهر (اختفاء الأجسام المضادة الأمومية)	قبل ستة أشهر	عمر بداية الأعراض
عدوى BCG منتشرة السل الطفولي الشديد	- خراج كبدي أو رئوي أو جلدي - اعتلال عقدي تقرحي - ورم حبيبي	- عدوى الأذن والأنف والحنجرة، الاعتلال الرئوي، الاسهال، تقيح الجلد. - مضاعفات: القُصاب	- القلاع الفموي المتمرد - إسهال ونقص النمو، الاعتلال الرئوي الخلالي. - إنتان.	أهم الأعراض السريية
- المتفطرات غير الاعتيادية : BCG والمتفطرات البيئية. - المتفطرة السلية	- المكورة العنقودية - الرشاشية	- الجراثيم المغلفة : المكورة الرئوية، المستدمية	- الجراثيم الانتهازية : الفيروس المضخم للخلايا، المتكيسة الرئوية، المبيضة. - المكورة الرئوية، المكورة العنقودية.	الجراثيم
- عوز المحور -IL 12/IFN-y	- اختبار DHR	- الفصل الكهربائي للبروتينات : نقص غاماغلوبولين الدم -نقص IgA و G و M غياب اللمفاويات B	- فحص تعداد الدم الكامل (CBC) : نقص اللمفاويات - الخلايا اللمفاوية الفرعية : انخفاض CD3	التأكيد المناعي

Le DIP	Déficits des Phagocytes et du Complément	Déficits des Lymphocytes T : (quantitatifs : SCID) (Qualitatifs : CID)	Déficit des Lymphocytes B	DIC complexes DIP + Autre Organe
<b>Age du début</b>	Néonatal possible	3 à 6 mois	Enfance : > 6 mois Adultes : 2-3 <sup>ème</sup> décade	Souvent après un an
<b>Clinique : manifestations évocatrices</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retard chute cordon.</li> <li>Omphalite à pyocyannique,</li> <li>Abcès sans pus (NCS et LAD= en péri-orificiels)</li> <li>- Abcès hépatique, cutané, pulmonaire (CGD)</li> <li>- Méningites répétées (Comp)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muguet buccal rebelle</li> <li>- Pneumopathie interstitielle</li> <li>- Diarrhée Chronique</li> <li>- Septicémie</li> <li>- Dénutrition</li> <li>- Cytopénies auto-immunes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 2 pneumonies / an</li> <li>- &gt; 4 otites / an</li> <li>- DDB</li> <li>- Diarrhées répétées,</li> <li>- Pyodermite</li> <li>- Auto-immunité, Inflammations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ataxie télangiectasie</li> <li>- Purpura + eczéma : WAS</li> <li>- Cheveux gris (Sd de Griscelli)</li> <li>- Dymorphie, Hypocalcémie et malformation cardiaque (Sd de Di George)</li> </ul>
<b>Microbiologie</b>	Staphylocoque, Aspergillus (CGD), Mycobactéries atypiques (MSMD), Méningocoques et Pneumocoques	Germes opportunistes intracellulaires : Pneumocystis, CMV, Candida, Salmonella,	Germes extracellulaires : Pneumocoque, Haemophilus influenza, Giardia	Germes intra et extracellulaires
<b>Bilan</b>	NFS, IgE, DHR, CH50	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS + Numération des SPL</li> <li>- HLA-DR CD40 CD40L ...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EPP , IgA, G, M et E</li> <li>- Numération des LB (CD19)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Thrombopénies, αFP IgE</li> <li>- FISH, Frottis, Cheveux, Echo</li> </ul>

Le DIP	Déficits des Phagocytes et du Complément	Déficits des Lymphocytes T : (quantitatifs : SCID) (Qualitatifs : CID)	Déficit des Lymphocytes B	DIC complexes
<b>Age du début</b>	Néonatal possible	3-6 mois	Enfance : > 6 mois Adultes : 2-3 <sup>ème</sup> décade	Souvent après un an
<b>Clinique : manifestations évocatrices</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retard chute cordon.</li> <li>- Omphalite à pyocyanique,</li> <li>- Abscess sans pus (NCS* et LAD*= en péri-orificiels)</li> <li>- Abscess hépatique, cutané, pulmonaire (CGD*)</li> <li>- Méningites répétées (CD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muguet buccal rebelle</li> <li>- Pneumopathie interstitielle</li> <li>- Diarrhée Chronique</li> <li>- Septicémie</li> <li>- Dénutrition</li> <li>- Cytopénies auto-immunes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 2 pneumonies / an</li> <li>- &gt; 4 otites / an</li> <li>- DDB</li> <li>- Diarrhées répétées,</li> <li>- Pyodermite</li> <li>- Auto-immunité, Inflammations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ataxie télangiectasie</li> <li>- Purpura + eczéma : WAS</li> <li>- Cheveux gris (Sd de Griscelli)</li> <li>- Dismorphie, Hypocalcémie et malformation cardiaque (Sd de Di George)</li> </ul>
<b>Traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cotrimoxazole, Itraconazole</li> <li>- G-CSF GCSH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GSCH - Ig IV.</li> <li>- Cotrimoxazole</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ig IV ou SC et à vie</li> <li>Antibioprophylaxie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GSCH - Ig IV ou SC.</li> <li>- Cotrimoxazole</li> </ul>
<b>Exemples</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropénies congénitales</li> <li>- CGD, LAD,</li> <li>- Déficits en complément</li> <li>- Prédisp Mycobact(MSMD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DICS</li> <li>- Défaut d'expression HLA-II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie Bruton (AGG),</li> <li>- DICV</li> <li>- HIGM,</li> <li>- Déficit en IgA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sd Ataxie télangiectasie</li> <li>- Sds de Di George, Griscelli, Wiscott Aldrich,</li> </ul>