

DEFICIT EN COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE CLASSE II : A PROPOS DE 4 CAS PEDIATRIQUES DÉFICIT EN HLA CLASSE II MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX CLASS II DEFICIENCY IN 4 PEDIATRIC CASES

M.WELI^{1,4}; F.CHARFI^{1,4,*}; M.LAADHAR^{1,4}; M.MAKNI^{1,4}; B.MAALEJ^{1,4}; I.BEN AMOR^{2,4};
I.BEN MUSTPHA^{3,4}; L.GARGOURI^{1,4}; J.GARGOURI^{2,4}; M.RIDHA BARBOUCHE^{3,4} ET A.MAHFOUDH^{1,4}

1 : Service de pédiatrie urgences et réanimation pédiatrique Hôpital Hédi CHAKER, Sfax-Tunisie.

2 : Centre Régional de Transfusion Sanguine de Sfax - Tunisie.

3 : laboratoire de cyto-immunologie, institut Pasteur de Tunis - Tunisie

4 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : fatma.charfi1910@gmail.com

Résumé

Objectifs : Dégager les particularités épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des cas de défaut d'expression des molécules HLA de classe II. **Methodes :** C'est une étude rétrospective, descriptive réalisée chez 4 patients porteurs d'un déficit immunitaire combiné par un défaut d'expression des molécules HLA de classe II colligés du 1^{er} Janvier 2006 au 31 décembre 2019. **Resultats :** Nous avons colligé 4 patients de sexe masculin. La consanguinité était retrouvée dans tous les cas. Les broncho-pneumopathies récidivantes ont révélé la maladie dans 3 cas. Le diagnostic était confirmé par le bilan immunitaire. Une étude génétique identifiant la mutation 752delG26 a été pratiquée chez un enfant. Deux malades ont bénéficié d'une antibioprophylaxie par Bactrim® et de perfusions d'immunoglobulines. Un parmi eux a bénéficié de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Deux décès ont été notés dans les suites d'un tableau septicémique sévère. **Conclusion :** Compte tenu de la gravité de cette pathologie, un conseil génétique et un diagnostic prénatal doivent être entrepris pour les familles à risque.

Mots - clés : Déficit immunitaire primitif ; Pneumopathies à répétition ; Greffe de moelle.

Abstract

Objectives: to identify the epidemiological, clinical, biological, and therapeutic features in cases of major histocompatibility class II deficiency. **Methods:** it is a retrospective and descriptive study carried out on 4 patients suffering from combined immunodeficiency: major histocompatibility complex class II deficiency. The period of the study was from January 1st 2009 to December 31th 2019. **Results:** our 4 patients were all males. Our patients were from consanguineous parents. Recurrent pneumonia revealed the disease in 3 cases. The diagnosis was confirmed by immunological blood testing. A genetic study was performed in one of our patients and revealed the 752delG26 mutation. Two patients received prophylactic antibiotic treatment using Bactrim® and regular intravenous immunoglobulin. One of them successfully underwent a hematopoietic stem cell transplantation. Two deaths occurred due to septic shock. **Conclusion:** considering the severity of this disease, genetic counselling and prenatal diagnosis are to be sought for the families at risk.

Key - words: Primary immunodeficiency; Recurrent pneumonia; Bone marrow transplant .

ملخص

الأهداف: التعرف على السمات الوبائية والسرييرية والعلاجية لحالات التعبير المعيب لجزيئات HLA من الفئة الثانية. الطريقة: قمنا بدراسة وصفية بأثر رجعي على 4 مرضى يعانون من نقص المناعة المشترك بسبب خلل في التعبير عن جزيئات HLA من الفئة الثانية التي تم جمعها من 1 جانفي 2006 إلى 31 ديسمبر 2019. النتائج: تم جمع 4 مرضى ذكور. تم العثور على زواج الأقارب في جميع الحالات. وقع كشف الاعتلال الرئوي القصي المتكرر في 3 حالات. تم تأكيد التشخيص عن طريق اختبار المناعة. تم إجراء دراسة وراثية تحدد الطفرة 752 delG26 عند الطفل. تلقى اثنان من المرضى العلاج الوقائي بالمضادات الحيوية مع حقن Bactrim® ونقل الدم من نوع الغلوبولين المناعي. استفاد أحدهم من زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم. لوحظت حالتي وفاة بعد تعفن الدم الحاد. الخلاصة: نظراً لخطورة هذه الحالة المرضية، يجب إجراء الاستشارة الوراثية والتشخيص قبل الولادة للعائلات المعرضة للخطر. **الكلمات المفتاحية :** نقص المناعة الأولية ; أمراض الرئة المتكررة ; زرع نخاع.

INTRODUCTION

Le déficit immunitaire par défaut d'expression des molécules HLA (human leukocyte antigen) de classe II est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive [1].

Sa prévalence est très faible ; environ 200 cas ont été rapportés dans la littérature jusqu'à 2011 [2]. Les premiers signes cliniques apparaissent souvent très tôt dans la vie à un âge variant selon les séries de 3 à 8 mois [3]. Le retard de croissance et la diarrhée chronique représentent des manifestations fréquentes [3]. Ce déficit immunitaire expose au risque d'infections bactériennes et virales récidivantes avec un pronostic sévère de la maladie.

Pathologie rare, presque inconnue et déroutante en milieu pédiatrique, il nous a paru intéressant de présenter cette affection à travers 4 observations vues dans un seul centre.

METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive des cas du déficit immunitaire combiné par défaut d'expression des molécules HLA de classe II, réalisée sur une période de 12 ans allant du 1^{er} Janvier 2006 au 31 Décembre 2019.

Ce travail a inclu les enfants âgés de moins de 14 ans qui ont été hospitalisés ou suivis dans le service de pédiatrie urgence et réanimation pédiatrique pour un déficit immunitaire combiné par défaut d'expression des molécules HLA de classe II et dont le diagnostic a été confirmé par le bilan immunitaire.

Quatre garçons ont été alors colligés, provenant de trois familles différentes.

Les dossiers médicaux de ces enfants ont été analysés de façon rétrospective.

A partir de l'observation médicale de chacun de nos patients, les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, cytogénétiques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies.

RESULTATS : (Tableau I)

Observation n°1 :

Enfant E. hospitalisé à l'âge de 3 ans et 2 mois pour fièvre aiguë. La période néonatale était sans incidents. Il a présenté une bronchopneumopathie à l'âge de 1 an et 2 mois avec notion d'otites et d'angines à répétition. Il avait une sœur décédée à l'âge de 1 an et 8 mois suite à une méningite.

L'examen initial a objectivé un enfant eutrophique ; l'auscultation pulmonaire a montré des râles crépitants diffus au champ pulmonaire droit. Il y avait un syndrome inflammatoire biologique (SIB). Le taux de lymphocytes (2640 cellules/ μ L) était normal. La radiographie thoracique a montré un foyer de pneumopathie para cardiaque droit (figure 1). L'enfant a été traité par Ampicilline par voie intraveineuse pendant 5 jours puis un relais par voie orale vu l'amélioration clinique et biologique. Il a été ré-hospitalisé à l'âge de 4 ans pour un tableau de pleuro-pneumopathie (figure 2). L'échographie thoracique a montré un épanchement pleural enkysté latéro-thoracique supérieur droit avec collapsus passif du parenchyme en regard. Le patient a bénéficié d'un traitement antibiotique par voie parentérale pendant 15 jours avec une nette amélioration clinique, biologique et radiologique. Un déficit immunitaire a été alors suspecté devant ces pneumopathies infectieuses récidivantes et le bilan a été complété par un dosage pondéral des immunoglobulines qui était normal. Un bilan immunitaire complet réalisé a objectivé un déficit immunitaire en molécule HLA de classe II. L'enfant a été mis sous Sulfaméthoxazole et Triméthoprime (Bactrim®) à la dose de 25mg/kg, 1jour/2. Il a reçu régulièrement une cure de veinoglobulines à la dose de 0.4g /kg toutes les 3 semaines. Durant son suivi, un scanner thoracique a été pratiqué et a objectivé une dilatation des bronches (DDB) (figure3). Il a bénéficié d'une greffe de moelle osseuse à l'âge de 6 ans avec une bonne évolution. Le recul est de 3 ans et 7 mois avec une bonne évolution.

Tableau I : Particularités clinique, paraclinique et évolutive des 4 observations

	Age de diagnostic	Origine géographique	Sexe	Consanguinité	Fratrie	Age de début des infections	Infection des voies aériennes supérieures et inférieures	Infection digestive	Infection urinaire (IU)	Infection cutanée muqueuse	Autres manifestations	Bilan immunitaire	Evolution
Obs 1	4 ans et demi	El Amra (Sfax)	M	Oui	-1 frère et 1 sœur en bon état de santé - 1 sœur décédée à l'âge de 20 mois par une méningite ?	1 an	- broncho-pneumopathies :4 -otites et angines à répétitions	Gastro-entérite : 2			-dilatation des bronches	-dosage pondéral des Ig diminué -TEFP : normal -TTL : (*) -TPL : (**)	Suivi actuellement au centre de greffe, il a été greffé à l'âge de 6 ans avec un recul de 2 ans et 7 mois
Obs 2	10 mois	El Hancha (Sfax)	M	Oui		5 mois	-bronchiolite >3 / an	non		Ecthyma gangrenosum et présence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans le prélèvement cutané	-retard de croissance -neutropénie -syndrome d'activation macrophagique	-dosage pondéral des Ig : Ig M diminué -TTL : (*) -TPL : (**)	Décédé à l'âge de 10 mois
Obs 3	8mois	Sidi Salah (Sfax)	M	Oui		1 mois	-bronchiolite >3 / an -pneumonie	-Diarrhée chronique -Gastro-entérite sévère compliquée de déshydratation	- présence de levure dans les urines	-muguet buccal -candidose buccale et anale	-retard de croissance -crises convulsives cloniques généralisées -syndrome d'activation macrophagique - anémie hémolytique auto immune	- dosage pondéral des Ig : IgG et IgM diminuées -TEFP : normal -TTL : (***) -TPL : (**)	Décédé à l'âge de 9 mois et 15 jours
Obs 4	2 mois et demi	Sidi Salah (Sfax)	M	Oui	1 frère décédé à l'âge de 9 mois par un déficit immunitaire	7 mois	non	non	IU a <i>E coli</i> multi-résistant : 2			-dosage pondéral des Ig normal -TEFP : normal -TTL : (*) -TPL : (**)	-Suivi actuellement au centre de greffe et à notre service. -En attente de greffe

TEFP : test d'exploration fonctionnelle des polynucléaires; TTL: test de transformation lymphoblastique ; (*) réponse normale aux mitogènes, réponse normale à l'antigène CD3, réponse faible à l'antigène de tuberculine ; TPL : test de phénotypage lymphocytaire ; (***) lymphopénie CD4, Absence d'expression des molécules DR ; (***) réponse faible aux mitogènes, réponse normale à l'antigène CD3, réponse faible à l'antigène de tuberculine. ;M : masculin



Figure 1 : Radiographie thoracique de face montrant un foyer de pneumopathie para cardiaque droit



Figure 2 : foyer de pneumonie au lobe supérieur droit associé à un épanchement thoracique



Figure 3 : TDM thoracique en coupe axiale montrant une dilatation des bronches

Observation n°2 :

Nourrisson M. hospitalisé à l'âge de 5 mois pour une bronchiolite sévère. Il n'avait pas d'antécédents médicaux ni chirurgicaux pathologiques. L'examen clinique initial a objectivé un bébé eutrophique pour son âge, avec un tableau de détresse respiratoire nécessitant sa mise sous oxygénothérapie. L'évolution était favorable et le nourrisson était hospitalisé pendant 3 jours. Durant son suivi, une absence de prise pondérale a été observée avec des hospitalisations fréquentes pour dyspnée fébrile.

A l'âge de 8 mois et demi, le nourrisson a présenté un tableau de détresse respiratoire sévère associée à une septicémie à *pseudomonas aeruginosa* suspectée devant l'apparition de lésions d'ecthyma gangrenosum. Le tableau s'est compliqué d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) avec présence d'une neutropénie sévère (260 éléments/mm³) et d'une anémie hémolytique auto-immune. Un déficit immunitaire était alors suspecté et le bilan immunitaire était en faveur d'un déficit immunitaire combiné par défaut d'expression des molécules HLA de classe II. L'évolution clinique était défavorable avec dégradation de l'état respiratoire et hémodynamique puis le décès dans un tableau de coagulation intra vasculaire disséminée.

Observation n°3 :

Enfant A. hospitalisé dans notre service dès l'âge de 4 mois et 5 jours pour des bronchiolites à répétition. Sa période néonatale était sans incidents avec un poids néonatal à 3400g. Le patient avait une diarrhée chronique. Il était issu d'un mariage consanguin (consanguinité de 2^{ème} degré). L'enfant a présenté depuis l'âge de 1 mois, 4 épisodes de dyspnée sifflante et des pneumopathies infectieuses (3 épisodes par mois). Son examen clinique a montré un poids à -1.5 DS avec une taille à la moyenne. Son hémogramme n'a pas montré de leucopénie ni de lymphopénie.

Devant ce tableau clinique, une série d'explorations a été entamée : la biologie moléculaire de la mucoviscidose était négative avec une élastase fécale normale. Un angioscanner thoracique à la recherche d'une anomalie des arcs aortiques ou d'une malformation broncho-pulmonaire était normal. Un bilan immunitaire complet a été alors réalisé et était en faveur d'un déficit immunitaire combiné par défaut d'expression des molécules HLA de classe II.

Le nourrisson a été réhospitalisé à l'âge de 8 mois et 7 jours pour un tableau de déshydratation sévère dans un contexte fébrile. Son examen a montré une cassure de sa courbe staturo-pondérale avec un poids à -3DS et une taille à -4DS, un muguet buccal, une détresse neurologique et respiratoire. Sa biologie a montré une insuffisance rénale fonctionnelle, une hypernatrémie et une anémie normochrome normocytaire. Son ECBU était positif à *candida albicans*. Le protocole de réhydratation intraveineuse a été entamé avec une antibiothérapie à large spectre et un antifongique. L'évolution était marquée par l'aggravation respiratoire et hémodynamique avec persistance de la fièvre et l'installation d'un état de mal convulsif. Il a été transféré en secteur de réanimation où il a nécessité la ventilation mécanique pendant 6 jours. Un bilan de SAM a été positif et une ponction sternale a objectivé la présence d'hémophagocytes. Il a bénéficié d'une cure de veinoglobulines. La culture de la sonde d'intubation ainsi que les prélèvements périphériques buccal et anal ont montré la présence de candida. L'évolution a été marquée par la dégradation de son état respiratoire et le nourrisson était décédé dans un tableau de défaillance multiviscérale.

Observation n°4 :

Enfant M. suivi depuis l'âge de 2 mois pour un déficit immunitaire en HLA de classe II. Le diagnostic a été fait dans le cadre d'un dépistage systématique devant les antécédents dans la fratrie (observation n°3). Il recevait régulièrement des perfusions de veinoglobulines depuis l'âge de 2 mois et demi. Il était hospitalisé dans notre service à l'âge de 7 mois et 8 mois respectivement pour des infections urinaires à germe multirésistant traitées par Imipénème pendant 10 jours. Une échographie rénale et une urétrocystographie rétrograde étaient normales. Son examen clinique à l'âge de 1 an était normal avec un poids et une taille à la moyenne. Il a été mis sous antibioprophyllaxie et Sporanox[®] en attendant la greffe de moelle osseuse. L'enfant a bénéficié d'une étude génétique mettant en évidence la mutation spécifique 752delG26 du gène RFXANK situé sur le chromosome 19. Il est âgé actuellement de 4 ans et 4 mois avec un examen strictement normal et une bonne prise pondérale et un recul de 3 ans.

DISCUSSION

Les déficits immunitaires héréditaires sont des maladies rares dont la fréquence est estimée à 1/5000 dans la population générale [4]. L'affection provoquée par un défaut de synthèse des molécules HLA de classe II a été identifiée pour la première fois en 1979 [1].

Il s'agit d'une pathologie rare [2]. Environ 200 patients ont été signalés dans le monde entier. La majorité des patients appartiennent à l'Afrique du nord et sont d'origine maghrébine (ALGERIE, TUNISIE et MAROC), et le reste sont de diverses origines ethniques [5-15].

En ce qui concerne notre étude, elle a concerné 4 cas de défaut d'expression des molécules HLA de classe II. Ce type de déficit représente dans notre série 15% des déficits immunitaires primitifs colligés dans notre service et 0,02% de l'ensemble des hospitalisations durant la période d'étude.

Ce déficit est à transmission autosomique récessive ; comme en témoigne la présence quasi constante de la consanguinité parentale et l'analyse des pedigrees des différentes familles atteintes [5, 16].

Les premiers signes cliniques apparaissent souvent très tôt dans la vie, au cours de la première année, à un âge variant selon les séries de 3 à 8 mois [2,17].

Des cas de début de la symptomatologie infectieuse remontant à la 1ère semaine de vie ont été rapportés [9].

Dans notre série, l'âge de début des infections a varié entre 1 mois et 1 an avec une moyenne de 6,2 mois alors que l'âge au moment du diagnostic était compris entre 2 mois et demi et 4 ans et demi et une moyenne de 18,6 mois.

Le sex-ratio est variable selon les séries. Une prédominance masculine a été décrite dans plusieurs séries de la littérature [5, 18, 19, 20, 21, 7, 10].

Dans cette série, une prédominance masculine a été constatée et tous les patients étaient de sexe masculin.

La clinique est souvent contributive au cours de ce déficit immunitaire. La symptomatologie clinique est faite essentiellement de diarrhée chronique rebelle, associée dans la quasi-totalité des cas à des broncho-pneumopathies récidivantes entraînant une cassure de la courbe staturo-pondérale et orientant rapidement vers le diagnostic d'un déficit immunitaire [2].

D'autres atteintes infectieuses peuvent se voir telles que les états septicémiques graves, les infections

cutanées, ORL ou urinaires, les manifestations allergiques, les mycoses cutanées et digestives [3]. Cependant, les manifestations cliniques ne se limitent pas qu'aux infections. En effet, certains patients peuvent développer des atteintes hépatiques, des manifestations neurologiques ou encore des manifestations d'auto immunité.

Les infections respiratoires constituent le mode de révélation le plus fréquent des déficits immunitaires en molécules HLA de classe II. Cela regroupe les infections respiratoires hautes à répétitions (sinusites et otites), les infections respiratoires basses à répétitions (bronchiolites et pneumonies) et les séquelles d'infections à répétitions (DDB). La DDB a été objectivée chez un de nos patients (Observation 1).

La perfusion d'immunoglobulines et l'antibiothérapie à large spectre ont considérablement réduit la fréquence et la gravité des infections bactériennes aiguës, retardant ainsi le développement et l'évolution naturelle des bronchectasies [22].

Puisque les infections sont la principale cause de morbidité et de mortalité dans ce groupe de déficit immunitaire, la prévention des infections virales, bactériennes et fongiques est capitale [22]. La prophylaxie devrait être commencée tôt et maintenue jusqu'au traitement définitif par greffe des cellules souches hématopoïétiques [23,24] Une enquête récente menée par 'the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology' a conclu que l'utilisation d'antibiothérapie prophylactique chez les enfants atteints d'un DIP afin de prévenir les infections pulmonaires est efficace [25]. Après confirmation du déficit immunitaire, une antibiothérapie à base de Sulfaméthoxazole (750mg/m²/j) et Triméthoprime (150mg/m²/j) a été instaurée dans le cas de l'observation n°1 et n°4 à raison de 3 jours par semaine.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est urgente et indispensable dans tous les DICS et les DIC [26] et elle est considérée comme le seul traitement curatif disponible pour le déficit en HLA de classe II. Elle peut guérir la maladie, à condition qu'elle soit réalisée avant l'installation d'une défaillance d'organes [18, 27]. Selon les données du registre européen, la GCSH chez les patients présentant un déficit en HLA de classe II était associée à un taux de survie inférieur à celui de la GCSH effectuée pour d'autres déficits immunitaires primitifs [27,28].

Le déficit en HLA de classe II est associé à un mauvais pronostic, la plupart des patients ayant une

espérance de vie de quelques années seulement [29].

Dans la série de Klein C et al, parmi les 16 enfants n'ayant pas reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, 6 cas étaient décédés entre l'âge de 6 mois et 16 ans malgré une prise en charge médicale optimale.

En l'absence de transplantation ou après transplantation HLA non identique, les patients survivants à 1 an sont estimés seulement à 32% [27].

Le taux de succès de la GSCH dans cette maladie est relativement faible par rapport aux autres déficits immunitaires [18]. Malgré leur faible pourcentage, on a retrouvé dans la littérature quelques cas survivant après traitement [8]. La faible survie après la GSCH HLA-identique (53%) était probablement liée à l'incidence des infections virales préexistantes et associé à une incidence élevée de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GCH) [30].

Les déficits immunitaires et en particulier le défaut d'expression des molécules HLA de classe II sont caractérisés par la gravité de leur pronostic. Cela invite à les reconnaître précocement afin de proposer un traitement adapté et un conseil génétique [31].

L'analyse génétique permet de confirmer encore le diagnostic de déficit immunitaire si l'on retrouve une mutation spécifique, tel que la délétion nommée 752delG26 qui est la mutation la plus fréquente dans la population Marocaine [19], et de proposer un conseil génétique au patient et à sa famille [32]. Cette mutation a été identifiée chez un enfant de notre série.

La plupart des cas retrouvés dans la littérature montrent la difficulté de la greffe de moelle osseuse, et insiste, en conséquence, sur l'importance du diagnostic précoce, du conseil génétique et du diagnostic anténatal dans la prise en charge de ces pathologies [31].

Dans notre série, un seul malade a été greffé avec des suites favorables et un recul de 3 ans et 7 mois. Nous déplorons dans notre série 2 décès.

Le 4ème cas est encore suivi avec des perfusions régulières de veinglobulines dans l'attente d'une greffe de MO.

CONCLUSION

Au terme de ce travail, on insiste sur la recherche de tout DIP et en particulier un déficit en HLA de classe II devant des signes d'alertes (infections à répétitions, infections opportunistes, diarrhée

chronique, retard de croissance...). La réalisation d'un bilan immunitaire de dépistage chez la fratrie des enfants atteints d'un Déficit en HLA de classe II doit être systématique. Il faut sensibiliser aussi les parents ayant déjà un cas dans la famille, au cours de la grossesse, à pratiquer des explorations immunologiques sur des échantillons du sang foetal permettant un diagnostic anténatal.

REFERENCES

- [1] Villard J, Masternak K, Lisowska-Grospierre B, Fischer A, Reith W. MHC class II deficiency: a disease of gene regulation. *Medicine*. 2001; 80:405-418.
- [2] Klein C, Lisowska-Grospierre B, Le Deist F, Fischer A et Griscelli C. Major histocompatibility complex class II deficiency: clinical manifestations, immunologic features and outcome. *The journal of pediatrics* 1993; 6:921-928.
- [3] Lisowska-Grospierre B, Griscelli C. Anomalie héréditaire de l'expression des molécules HLA de classe II. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 19-26.
- [4] Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011; 54:1-26.
- [5] Bejaoui M, Barbouche MR, Mellouli F, Lagueche B, Dellagi K. Déficit immunitaire primitif par défaut d'expression des antigènes HLA de classe II : neuf observations tunisiennes. *Arch Pediatr* 1998; 5: 1089-1093.
- [6] Clarridge K, Leitenberg D, Loechelt B, Picard C et Keller M. Major histocompatibility complex class II deficiency due to a novel mutation in RFXANK in a child of Mexican descent. *J Clin Immunol* 2016 ; 36: 4-5.
- [7] Al-Herz W, Alsmadi O, Melhem M, Recher M, Frugoni F et Luigi D. Notarangelo. Major Histocompatibility Complex Class II Deficiency in Kuwait: Clinical Manifestations, Immunological Findings and Molecular Profile. *J Clin Immunol* 2013; 33:513-519.
- [8] Small TN, Qasim W, Friedrich W, Chiesa R, Bleesing JJ, Scurlock A et al. Alternative donor SCT for the treatment of MHC Class II deficiency. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48: 226-232.
- [9] Marcadet A, Coben D, Dauset J, Fiscer A, Daurandy A, Griscelli C. Genotyping with DNA probes in combined immunodeficiency syndrome with defective expression of HLA. *N Engl J Med* 1985; 312:1287-1292.
- [10] Smith C. I, Oury C.B , Le Deist F, Griscelli C, Aucouturier P, Möller G et al. The antibody spectrum in individuals with defect expression of HLA class II and the LFA-1 glycoprotein family genes. *Clin. exp. Immunol.*1988; 74: 449-453.
- [11] Hanna S et Etzioni A. MHC class I and II deficiencies. *J allergy clin immunol* 2014 ;134 :269-275.
- [12] Benallegue M, Kedjif F. Consanguinité et santé publique, étude algérienne. *Arch Fr Pédiatr* 1984 ; 41:435-440.
- [13] Bousfiha AA, Ailal F, Picard C Fieschi C, Casanova JL. Epidémiologie et classification des déficits immunitaires primitifs. *Rev Mar Mal Enf* 2008; 18:5-11.
- [14] Lamdaouer Bouazzaoui N. Consanguinité et Santé publique au Maroc. *Bull Acad Natle Med* 1994; 178:1013-1027.

DEFICIT EN COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE CLASSE II

- [15] Elhasid R, Etzioni A. Major histocompatibility complex class II deficiency: a clinical review. *Blood Rev* 1996; 10: 242-248.
- [16] Naamane H, El Maataoui O, Ailal F, Barakat A, Bennani S, Jilali N et al. The 752delG26 mutation in the RFXANK gene associated with major histocompatibility complex class II deficiency: evidence for a founder effect in the Moroccan population. *Eur J Pediatr* 2010; 169:1069–1074.
- [17] Griscelli C, Lisowska-Grospierre B, Le Deist F, Durandy A, Marcadet A, Fisher A et al. Combined immunodeficiency with abnormal expression of MHC class II genes. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 50:140-148.
- [18] Klein C, Cavazzana Calvo M, Le Deist F, Jabado N, Benkerrou M, Blanche S et al. Bone marrow transplantation in major histocompatibility complex class II deficiency: a single-center study of 19 patients. *Blood* 1995; 85: 580-587.
- [19] Ben-Mustapha I, Ben-Farhat K, Guirat-Dhouib N, Dhemaied E, Larguèche B, Ben-Ali M et al. Clinical, Immunological and Genetic Findings of a Large Tunisian Series of Major Histocompatibility Complex Class II Deficiency Patients. *J Clin Immunol* 2013; 33:865–870.
- [20] Mellouli F, Ben Mustapha I, Ben Khaled M, Besbes H, Ouederni M, Mekki N et al. Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25-Years of Experience (1988–2012). *J Clin Immunol* 2015; 35:745–753.
- [21] Al-Mousa H, Al-Shammari Z, Al-Ghoniaim A, Al-Dhekri H, Al-Muhsen S, Al-Saud B et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation Using Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioning in Patients with Major Histocompatibility Complex Class II Deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:818-823.
- [22] Papadopoulou-Alataki E, Hassan A et Graham Davies E. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012; 30: 249-258.
- [23] Marodi L, Notarangelo LD. Immunological and genetic bases of new primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7: 851-861.
- [24] Freeman AF, Holland SM. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin. Allergy Clin Immunol*. 2009; 9: 525-530.
- [25] Yong PL, Boyle J, Ballou M, Boyle M, Berger M, Bleesing J, et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies. A working group report of a study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol*. 2010; 135: 255-263
- [26] Garcia Jm, Espanol T, Gurbindo Md et Casas C C . Update on the treatment of primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35:184-192.
- [27] Antoine C, Muller Cant A, Muller S, Cant A. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of European experience 1968–99. *Lancet*. 2003; 361: 553-560.
- [28] Buckley RH, Fischer A Ochs HD, Smith CE, Puck JM, et al. Bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. In. Oxford, UK: Oxford University Press 1999 : 459-475.
- [29] Ouederni M, Vincent Q, Frange P, Touzot F, Scerra S , Bejaoui M et al. Major histocompatibility complex class II expression deficiency caused by a *RFXANK* founder mutation: a survey of 35 patients. *Blood* 2011 ;118 :5108-5118.
- [30] Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondón G, Anderlini P et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89: 4531-4536.
- [31] Halioui-Louhaichi S, Azzabi O, Mattoussi N, Labiadh H, Bousseta K, Tebib N et al. Déficit immunitaire primitif de l'enfant : A propos de 33 observations Tunisiennes. *La Tunisie Medicale* 2016 ; 94 : 320-325.
- [32] d'Audigier C, Rodriguez C, Bertrand V. Déficiences immunitaires primitives et analyse génétique de la maladie de Bruton : quelles perspectives offre ce diagnostic génétique ? *Ann Biol Clin* 2006 ; 64: 421-428