



ASSOCIATION DE PATIENTS
DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

Univers DIP

2026



Déficits
Immunitaires
Primitifs
Un univers
en expansion

2 - 6 COMPRENDRE LES DIP

7 - 9 DIAGNOSTIQUER LES PATIENTS

10 - 16 SOIGNER LES PATIENTS

17 - 20 ACCOMPAGNER LES PATIENTS

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) forment aujourd'hui une véritable galaxie en expansion, avec près de 600 maladies identifiées. Ce nombre, en constante augmentation, reflète les progrès extraordinaires réalisés grâce à la recherche et, en particulier, à la révolution de la génomique. Chaque nouvelle découverte élargit notre compréhension et ouvre de nouvelles perspectives pour le diagnostic, le traitement et le suivi.

Mais ces avancées, aussi prometteuses soient-elles, demandent du temps : du temps pour la recherche, pour la mise en place de nouvelles approches thérapeutiques, pour transformer le progrès scientifique en bénéfice concret pour les patients.

Dans ce chemin, une évidence s'impose : la collaboration étroite entre patients et professionnels de santé est essentielle. C'est grâce à ce dialogue permanent que nous construisons des parcours de soins plus adaptés, plus humains et plus efficaces.

Univers DIP propose une approche vulgarisée de la situation actuelle, avec ses espoirs, mais aussi ses défis. Il a pour ambition de rendre accessibles les évolutions d'un domaine complexe, afin que chacun puisse mieux comprendre les enjeux de la prise en charge des DIP aujourd'hui et demain.

Je souhaite, au nom de toute notre communauté, remercier chaleureusement les médecins, chercheurs, infirmiers et tous les professionnels de santé pour leur engagement quotidien, pour et avec nous. Leur dévouement constitue la clé de ces progrès et un moteur d'espoir pour les années à venir.

Bonne lecture !

Matteo PELLEGRINUZZI
Président d'IRIS

LES DIP : UN UNIVERS EN EXPANSION

LE BIG BANG DES DIP : UN NOUVEL ÂGE POUR LES PATIENTS ET LES SOIGNANTS



Par le Pr Alain Fischer,
Pédiatre spécialiste des DIP,
Président sortant de l'Académie des sciences

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) connaissent depuis une décennie une expansion spectaculaire dans leur définition, leur diagnostic et leurs approches thérapeutiques. Grâce aux avancées en génétique, en immunologie, mais aussi à une meilleure sensibilisation des professionnels de santé, les DIP sont désormais mieux détectés, mieux compris et mieux pris en charge. Le Pr Alain Fischer dresse un bilan, en soulignant l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire et d'une recherche toujours plus poussée.

Ce qui se passe actuellement autour des DIP ressemble à un « big bang ». La recherche avance et, avec elle, la connaissance. De plus en plus de maladies sont identifiées (près de 600 aujourd'hui, contre environ 150 en 1999), les médecins sont mieux sensibilisés et formés, les malades sont mieux identifiés, les maladies mieux classifiées et bénéficient de meilleures ressources thérapeutiques. Tout est lié : le champ s'élargit, tout s'accélère.

Aujourd'hui, un DIP n'est plus seulement synonyme de susceptibilité accrue aux infections. Les manifestations non infectieuses (auto-immunité, auto-inflammation, troubles hématologiques, allergies, etc.) deviennent parfois la porte d'entrée du diagnostic. Cela transforme la pratique médicale et appelle des approches pluridisciplinaires, avec des immunologistes en lien étroit avec les spécialistes d'organes notamment.

Complexité génétique, diversité des formes

Avec la génétique, on découvre une réalité plus complexe qu'on ne l'imaginait. Certaines mutations provoquent une perte ou un gain de fonction. Leur expression peut varier d'un individu à l'autre, être partielle, silencieuse ou très sévère. Il existe aussi des mutations somatiques, acquises au cours de la vie : c'est le cas d'ALPS*.

La génétique des DIP est loin d'être linéaire : la même mutation ne provoque pas les mêmes symptômes chez tout le monde. Cela a des conséquences concrètes : il ne suffit plus de nommer une mutation, il faut en comprendre les effets réels chez le patient. Cela rend la prise en charge plus fine, plus individualisée. Et cela renforce le besoin de centres experts.

* Syndrome lymphoprolifératif auto-immun.



Conférence des 25 ans d'IRIS

Une révolution diagnostique en cours

Grâce aux technologies de pointe, séquençage de l'exome ou du génome, analyses multi-omiques, intelligence artificielle appliquée à l'imagerie ou à l'analyse de données cliniques, il devient possible d'identifier des patients qui échappaient jusqu'ici au diagnostic. Certains outils permettent d'anticiper l'évolution d'un patient ou d'envisager un traitement ciblé. Ce sont des progrès majeurs, mais qui nécessitent des équipes formées, des moyens, des structures capables d'en tirer pleinement parti. Quoi qu'il en soit, chaque patient atteint de DIP devrait avoir accès à une analyse génétique complète.

Des traitements en transformation

En matière de traitement, les immunoglobulines restent un pilier pour beaucoup de DIP. Elles sauvent des vies, mais ne guérissent pas. En parallèle, les traitements ciblés apportent des pistes prometteuses de régulation de l'activité immunitaire, notamment dans les formes avec gain de fonction. Cependant, ils ne sont ni curatifs, ni toujours simples à équilibrer (durée, effets secondaires, etc.), et ils demandent encore des ajustements.

La greffe de moelle osseuse continue de progresser à bas bruit (meilleur conditionnement, meilleure prise en charge des GVH, des rejets, et du suivi post-greffe) ; et ce, même avec donneur non compatible. Le taux de succès est remarquable. Même sans donneur parfaitement compatible, les greffes sont plus sûres, mieux maîtrisées, mieux suivies dans le temps. À Paris, les 35 derniers enfants greffés atteints du syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) sont tous en vie. C'est un résultat inespéré il y a encore quelques décennies.

Quant à la thérapie génique, elle franchit de nouvelles étapes : elle s'applique déjà à plusieurs maladies. L'avenir semble ouvert, notamment grâce aux nouvelles techniques comme le prime editing ou CRISPR-Cas9. Mais cela demande des investissements, des structures adaptées. La science avance souvent plus vite que l'organisation.

En France, on observe une dynamique très forte : un réseau de soins organisé avec le CEREDIH et son registre, des réunions de concertation régionales en ligne, une meilleure transition entre enfance et âge adulte, des jeunes médecins qui entendent parler des maladies rares durant leur formation, une implication importante des associations de patients. Ces avancées nous font sortir du « à quoi bon ? ». Un changement de culture s'opère, il ne s'agit plus seulement d'observer, mais d'agir : diagnostiquer, traiter, accompagner. Cela donne du sens à l'engagement des équipes médicales. Et de l'espoir aux familles. ●

LES DONNÉES MULTI-OMIQUES

Elles désignent l'ensemble des données biologiques issues de différents niveaux d'analyse du vivant, appelés les « omiques ». Elles offrent une vue globale et intégrée du fonctionnement biologique, ce qui permet notamment l'étude de maladies complexes comme les déficits immunitaires primitifs (DIP).

PRINCIPALES OMIQUES	CE QU'ELLES ÉTUDIENT	APPLICATION AUX DIP
GÉNOMIQUE	L'ADN, les mutations génétiques	Identifier un gène responsable d'un DIP
TRANSCRIPTOMIQUE	L'ARN produit à partir des gènes (expression génique)	Voir si un gène muté est en gain ou en perte de fonction
PROTÉOMIQUE	Les protéines présentes dans une cellule ou un tissu	Étudier le déficit ou l'excès de certaines protéines immunitaires
MÉTABOLOMIQUE	Les petites molécules et métabolites (produits du métabolisme)	Comprendre les anomalies métaboliques associées à certains DIP
ÉPIGÉNOMIQUE	Les modifications qui régulent l'expression des gènes sans changer l'ADN	Étudier les mécanismes silencieux qui aggravent ou modulent un DIP

LA CLASSIFICATION DES DIP : UN OUTIL ESSENTIEL POUR SUIVRE UNE GÉNÉTIQUE EN CONSTANTE ÉVOLUTION



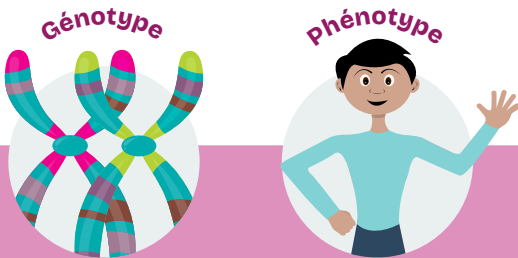
Par le Dr Nizar Mahlaoui,
Responsable du CEREDIH,
Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Depuis 1970, un comité d'experts de l'Union internationale des sociétés d'immunologie (IUIS) actualise tous les deux ans la classification des déficits immunitaires primitifs (DIP), appelés parfois « erreurs innées de l'immunité », intégrant les avancées scientifiques et génétiques récentes.

Chaque année, une trentaine de nouveaux gènes liés à des DIP sont identifiés. Aujourd'hui, on compte plus de 559 gènes connus, auxquels s'ajoutent 17 phénotypes (des maladies qui imitent cliniquement une maladie génétique sans en avoir l'origine). Pour mieux les comprendre, les spécialistes les classent en grandes catégories selon la partie du système immunitaire qui est atteinte (voir notre tableau).

Une grande diversité de DIP

Les déficits immunitaires combinés touchent à la fois les lymphocytes T et B, en nombre ou en fonction. Dans certains cas, à ces déficits s'ajoutent des signes particuliers, comme pour le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), caractérisé par un eczéma, des infections, une baisse des plaquettes et un risque accru de lymphome. D'autres DIP concernent surtout les lymphocytes B et se traduisent par une absence ou une insuffisance de production d'anticorps, rendant les patients particulièrement vulnérables à certaines infections bactériennes et virales, notamment respiratoires. Il existe aussi des DIP où le système immunitaire réagit de manière excessive et incontrôlée : on parle alors de dérégulation immunitaire, comme dans la lymphohistiocytose familiale ou le syndrome IPEX.



GÉNOTYPE, PHÉNOTYPE : DEUX NOTIONS CLÉS À ARTICULER

Le génotype désigne l'information génétique, c'est-à-dire le ou les gènes mutés chez une personne. Le phénotype correspond aux manifestations cliniques observables : les signes et symptômes détectés par le médecin et confirmés par des analyses biologiques.

Certains DIP affectent l'immunité innée, c'est-à-dire les défenses immunitaires prêtes à réagir dès la naissance. Ce sous-groupe très varié comprend, par exemple, les neutropénies congénitales, la granulomatose septique chronique ou encore une prédisposition particulière aux infections par certaines mycobactéries ou par le virus de l'herpès. Enfin, le groupe des phénotypes recouvre des maladies non génétiques, causées généralement par des auto-anticorps dirigés contre des composants du système immunitaire. Elles miment des DIP génétiques et peuvent être au moins aussi graves que les DIP classiques.

Un instrument au service du diagnostic et de la recherche

La classification IUIS est bien plus qu'un simple catalogue : elle reflète une recherche scientifique en constante évolution, éclaire les mécanismes biologiques complexes et guide les cliniciens pour offrir aux patients un diagnostic plus précis et des traitements toujours mieux adaptés. Elle ne se limite pas à l'ajout de nouveaux gènes : elle prend aussi en compte la diversité des relations entre gènes et maladies. En effet, en génétique humaine, un même gène peut être à l'origine de plusieurs maladies distinctes, et une maladie donnée peut être causée par différents gènes. Par exemple, les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) peuvent être dus à une vingtaine de gènes distincts. De même, différentes mutations du même gène WAS peuvent conduire au syndrome de Wiskott-Aldrich, ou à une neutropénie congénitale isolée (n'ayant donc aucun signe du WAS classique). Ainsi, on introduit les concepts de phénotypes et de génotypes. Le phénotype, c'est l'ensemble de signes extérieurs (symptômes cliniques et biologiques) que le patient va présenter (au diagnostic ou au long de la vie). Le génotype, c'est le gène et les mutations impliqués dans la maladie (et responsable du phénotype).

« J'ai un DICV, mais mon frère jumeau homozygote n'est pas affecté par la maladie ; alors est-ce une maladie génétique ? »

...
Nicolas, patient adulte

Des mécanismes génétiques variés et parfois inattendus

Longtemps, la génétique des DIP était décrite en termes de perte de fonction : la mutation empêche la production d'une protéine ou la rend défectueuse et donc inefficace. Mais on sait aujourd'hui qu'un même gène peut subir des mutations opposées : par exemple, les gènes STAT1 ou STAT3 peuvent être les objets de mutations causant un DIP par perte de fonction, mais aussi par gain de fonction entraînant habituellement une hyper-réponse (et donc un déséquilibre immunologique, une dérégulation de l'équilibre immunologique nécessaire pour être et rester en bonne santé). Le déséquilibre du système immunitaire peut se manifester par de l'inflammation ou de l'auto-immunité, par exemple.

Parfois, une même mutation dans la même famille peut donner différentes maladies chez les membres de cette famille atteints pourtant de la même mutation génétique. Dans ce cas, d'autres gènes régulateurs peuvent moduler le tableau clinique, c'est-à-dire le phénotype.

Des progrès rendus possibles par les technologies de séquençage

Le séquençage de nouvelle génération* permet aujourd'hui d'explorer non seulement un gène, mais l'ensemble de l'exome (les parties codantes de l'ADN, c'est-à-dire les parties des gènes qui vont être utiles à la production de la protéine), voire du génome entier, y compris les zones non codantes qui peuvent réguler l'expression des gènes (schéma en page suivante).

Pour renforcer l'interprétation, on séquence (= analyse) parfois aussi les parents ou d'autres membres de la famille : cela aide grandement à confirmer ou à exclure l'origine d'une variation génétique. Grâce à ces outils, le nombre de gènes responsables de DIP identifiés progresse rapidement : environ 150 nouveaux gènes sont découverts tous les cinq ans. Pour cette raison, il est essentiel de réactualiser régulièrement un diagnostic génétique, car un test réalisé il y a quelques années pourrait être passé à côté de mutations aujourd'hui connues.

La génétique ne suffit pas toujours à expliquer la maladie

Malgré les progrès, certains déficits immunitaires comme les DICV (déficits immunitaires communs variables) restent sans cause génétique connue. Cela s'explique par des tests génétiques encore partiels, l'influence possible de gènes modulateurs ou de l'épigénétique notamment. ●

* Le séquençage de nouvelle génération est une technologie qui permet de lire rapidement et à grande échelle des millions, voire des milliards de fragments d'ADN en parallèle.



LES GROUPES DE LA CLASSIFICATION EN BRIEF

GROUPE	PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES	EXEMPLES DE MALADIES
1 - DÉFICITS IMMUNITAIRES AFFECTANT L'IMMUNITÉ CELLULAIRE ET HUMORALE	Défaut majeur des lymphocytes T (souvent aussi B et NK) > infections graves dès les premiers mois de vie	Déficits immunitaires combinés sévères
2 - DÉFICITS IMMUNITAIRES COMBINÉS AVEC SIGNES SYNDROMIQUES	Déficits immunitaires associés à d'autres anomalies (cœur, visage, croissance, neurologie, peau...)	Ataxie-télangiectasie Syndromes : • de Wiskott-Aldrich • de DiGeorge • Hyper IgE • de Nijmegen
3 - DÉFICITS PRÉDOMINANTS EN ANTICORPS	Défaut de production d'anticorps > infections ORL et pulmonaires répétées	Déficits immunitaires communs variables, en sous-classe d'IgG, sélectif en IgA Agammaglobulinémies Syndrome hyper IgM
4 - DÉFICITS IMMUNITAIRES DUS À UNE DÉRÉGULATION IMMUNITAIRE	Mauvaise régulation du système immunitaire > auto-immunité, auto-inflammation, lymphoprolifération	Syndromes IPEX, ALPS, XLP, STAT3, APECED Déficits en LRBA ou en CTLA-4
5 - DÉFAUTS CONGÉNITAUX DES PHAGOCYTES (NOMBRE OU FONCTION)	Défaut de production ou de fonction des neutrophiles/macrophages > infections bactériennes/fongiques graves	Neutropénies congénitales Granulomatose septique chronique LAD (déficit d'adhésion des leucocytes)
6 - DÉFAUTS DE L'IMMUNITÉ INNÉE ET INTRINSEQUE	Défauts de détection des virus et des bactéries, ou de la réponse aux interférons	Susceptibilité mendélienne aux mycobactéries Déficits TLR3, STAT1/2 Syndrome WHIM
7 - MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES	Inflammation excessive sans auto-immunité ou infection > fièvres, éruptions cutanées, douleurs articulaires	Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) Déficit en ADA2
8 - DÉFICITS DU COMPLÉMENT	Défaut du complément (système de protéines qui aide à éliminer microbes et cellules anormales)	Déficit en C1, C2, C3, C5, C8, C9... Déficit en properdine
9 - INSUFFISANCE DE LA MOELLE OSSEUSE	Déficits combinant cytopénies, insuffisance médullaire et manifestations immunitaires	Déficit en GATA2
10 - PHÉNOCOPIES	Pathologies mimant les DIP mais causées par auto-anticorps ou des mutations acquises	Auto-anticorps anti-IFN-γ, anti-IL-17 Protéinoase alvéolaire pulmonaire