

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA 1 –
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE
PHARMACIE



THESE

*POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR EN PHARMACIE*

**LA CONDUITE A TENIR DEVANT UNE
HYPOGAMMAGLOBULINEMIE CHEZ
L'ENFANT**

Soutenu le 20/07/2022

Réalisé par :

*Menaceri Hanane
Lebib Nassima*

Encadrée par :

Mr Cherguelaine Khaled

Devant le jury :

- **Président** : Professeur Boudjella Med Lotfi
- **Examineurs** : - Docteur Saleh Khadidja
-Docteur Dermouche Imane

2021/2022

REMERCIEMENT

En tout premier lieu, je remercie le Bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour réaliser ce travail, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

Au Professeur MAGHLAOUI

On vous remercie de nous accueillir au sien de votre unité afin de réaliser notre travail. Recevez ici reconnaissance et notre plus profond respect.

Au Docteur CHERGUELAIN KHALED

C'est pour nous un honneur de vous avoir comme encadreur. On vous remercie pour avoir accepté d'encadrer notre travail, et pour votre gentillesse et votre disponibilité ainsi pour votre patience et votre soutien qui nous a été précieux afin de mener notre travail à bon port. Veuillez trouver ici le témoignage de notre grande reconnaissance et notre profond respect.

Au Professeur BOUDJELLA MED LOTFI

Permettez-nous de vous remercier monsieur, pour ce grand honneur que vous nous faites, en acceptant de présider le jury de notre thèse d'exercice ainsi que pour vos conseils pertinents tout au long de cette année.

Au Docteur SALEH et Docteur DERMOUCHE

On vous présente notre profond remerciement pour avoir accepté d'examiner, de juger et d'enrichir notre travail par vos propositions et vos remarques. Recevez ici tout notre reconnaissance et notre plus profond respect.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés et soutenus de près ou de loin principalement à tous l'effectif du laboratoire de l'immunologie U.H.U HASSIBA BEN BOUALI de Blida.

Dédicace

Je dédie ce travail

A mes chers parents pour tout ce que vous aviez fait pour moi vos efforts et vos sacrifices durant toute ma vie, vous m'avez toujours encouragé et poussé à aller au-delà du parfait...

Merci **PAPA** pour votre confiance en moi, votre éducation et surtout vos prières illimités. J'espère être la source de ta fierté.

Merci **MAMAN** pour votre tendresse inconditionnelle tes conseils et tes douaaas, tu es la source de mes efforts.

Que Dieu vous garde pour nous

A mes frères **Mohamed** et **Abdou**

A Mes chères sœurs **Akila, Imane, Aya** qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir durant ces années d'études.

A mon neveu **Yanice**.

A Mr **Hichem**.

A ma meilleur amie et mon binôme **Nassima** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

A tous mes amies et mes proches.

A toute la famille **Menaceri**

A toute l'équipe de la pharmacie d'officine **MELKi**

Hanane

Dédicace

Je dédie ce travail

A mes parents, Je perds les mots quand il s'agit de vous, vous avez été à mes côtés tout au long de ces années, avec un amour et une patience sans faille, vous m'avez accompagnée dans mes choix et motivée dans les moments de doute. Vous avez toujours cru en moi, et vous avez su me donner confiance.

De tout mon cœur, je vous dis un immense merci, pour tout ce que vous aviez fait pour moi, tout ce que je suis aujourd'hui est grâce à vous.

A mes frères, **AbdEnour** et **AbdRaouf**

A mes sœurs, **Fadila** et **Nesrine**

Merci de me conseiller, de me motiver, de m'aider à anticiper les difficultés avant qu'elles n'arrivent, de me faire rire, de me rendre heureuse. Merci pour votre amour inconditionnel.

A mon neveu **MohamedRassim** je t'adore mon petit rayon de soleil.

A mon fiancé **Zakaria**

Merci pour votre amour et soutien, tu m'as toujours encouragé et poussé à aller au-delà du parfait...

A notre amitié, à tous ces moments que l'on a partagés, à nos efforts, à nos joies. A l'entraide. **Hanane**, on a terminé cette fois-ci.

A toute la famille **Lebib**

Nassima



TABLE DES MATIERES :

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE

TABLEAUX

LISTE DES ABRIVIATIONS

INTRODUCTION1

REVUS DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I : RAPPEL SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE2

1. LE SYSTEMES IMMUNITAIRE HUMORAL.....2

1.1. Structure globale des immunoglobulines.....2

1.2. Les classes des immunoglobulines3

1.3. Valeurs usuelles d'immunoglobulines sériques5

1.4. Synthèse d'immunoglobulines6

1.5. Les lymphocytes B7

1.6. Les lymphocytes T8

CHAPITRE II : HYPOGAMMAGLOBULINEMIE CHEZ L'ENFANT.....9

I. définition9

II. Manifestations cliniques9

III Examen biologique10

IV. Les étiologies de l'hypogammaglobulinémie.....12

A. Déficit immunitaire primitif.....12

1. Définition12

2. classification.....13

3. diagnostic.....15

3.1. Clinique.....16

3.2. Biologie	16
3.2.1. Examens de première intention.....	16
3.2.1.1. Hémogramme.....	17
3.2.1.2. Dosage pondéral des immunoglobulines.....	17
3.2.1.3. Etude des sérologies post vaccinales et/ou post infectieuses...	
3.2.2. Examens de deuxième intention.....	
3.2.2.1. Immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique....	
3.2.3. Autres examens à réaliser selon la clinique.....	
4. Les principaux types de DIP.....	
4.1. LES DEFICITS PREDOMINANTS SUR LES ANTICORPS.....	
4.1.1 Les agammaglobulinémies liées à l’X (XLA).....	
4.1.1.1. Clinique.....	
4.1.1.2. Biologie.....	
4.1.1.3. Traitement.....	
4.1.2. Le déficit immunitaire commun variable.....	
4.1.3. Les Déficiets en IgA.....	
4.3.1. Les manifestations cliniques.....	
4.3.2. Traitement.....	
4.1.4. Déficit en sous classe IgG	
4.1.5. Syndrome d’hyper IgM(HIGM).....	
4.1.6. Hypogammaglobulinémie transitoire de l’enfant	
4.2. LES DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES (DIC).....	
4.3. LES DIC AVEC MANIFESTATIONS SYNDROMIQUES.....	
4.3.1. Syndrome de Wiskott-Aldrich.....	
4.3.2. Les syndromes d’hyper IgE.....	
4.4. LES DEFICITS EN COMPLEMENT.....	
B. Déficit immunitaire secondaire	

1. CAUSES MEDICAMENTEUSES.....	
1.1. Les immunosuppresseurs.....	
1.2. Corticoïdes.....	
1.3. Les antiépileptiques.....	
1.4. Les traitements de fond des rhumatismes inflammatoire chronique (Penicillamine).....	
1.5. Le rituximab.....	
1.5.1. Facteurs de risques.....	
1.6. Imatinib.....	
2. HEMOPATHIES LYMPHOPROLIFERATIVES.....	
2.1. Leucémie aigue lymphoblastique.....	
2.1.1. Définition.....	
2.1.2. Signes cliniques.....	
2.1.3. Diagnostic.....	
2.1.4. Complications.....	
2.1.5. Traitement.....	
2.2. Lymphome malins.....	
3. HYPOGAMMABLOBULINEMIE PAR EXCES DE PERTES.....	
3.1. Syndrome néphrotique.....	
3.1.1. Définition.....	
3.1.2. Diagnostic différentiel.....	
3.1.3. Complications.....	
3.1.4. Traitements.....	
3.2. Brûlures.....	
3.3. Maladies gastro-intestinales.....	
3.3.1. Lymphangictasie intestinales.....	

3.3.1.1. Définition.....
3.3.1.2. Signes cliniques.....
3.3.1.3. Diagnostic.....
3.3.1.4. Traitement.....
4. HYPOGAMMAGLOBULINEMIE SECONDAIRE A DES INFECTIONS VIRALES	
4.1. Cytomégalo virus.....
4.2. VIH.....
4.3. Parvovirus.....
4.4. Rubéole congénitale.....
5. HYPOGAMMAGLOBULINEMIE PAR DEFAUT DE PRODUCTION.....	
6. AUTRES CAUSES.....	
6.1. Lupus érythémateux systémique.....
6.2. Transplantation d'organes solides
V. Diagnostic différentiel.....	
VI Complication.....	
VII Traitement.....	
VIII Éducation des patients	

PARTIE PRATIQUE

OBJECTIF DU MEMOIRE.....

MATERIELS ET METHODES.....

1. TYPE DE L'ETUDE
2. MATERIELS.....
2.1. Recueil des données
2.2. Critères de sélection
Critères d'inclusions
Critères de non inclusion
3. METHODES

RESULTAT	
1. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES	
1.1. Age.....	
1.2. Sexe.....	
2. ETUDE DES PARAMETRES CLINICO-BIOLOGIQUES.....	
2.1. Répartition des patients selon les manifestations cliniques.....	
2.1.1. Selon l'âge	
2.2. Etude sérologique	
2.2.1. Répartition des patients selon le taux d'IgG.....	
2.2.2. Répartition des patients selon le taux des sous classes d'IgG.....	
2.2.5. Répartition des patients selon le déficit d'isotypes.....	
2.2.5. Répartition des patients selon le taux des fractions du complément C3, C4, C1 inhibiteur	
3. Répartition des patients présente un déficit immunitaire primitif	
3.1. Répartition des patients présentant un déficit immunitaire humoral.....	
3.1.1. Selon l'âge	
3.1.2. Selon le sexe	
3.2. Répartition des patients présentant un déficit immunitaire combiné	
3.3. Répartition des patients présentant des manifestations syndromiques	
3.4. Répartition des patients présentant des syndromes inflammatoires.....	
DISCUSSION	
CONCLUSION	
REFERENCES BIBIOLGRAPHIQUES	
LISTE DES ANNEXES	
RESUME	

FIGURES :

Figure 01 : Schéma de la structure globale d'une immunoglobuline.

Figure 02 : Schéma structurel des IgG.

Figure 03 : Schéma structurel des IgM.

Figure 04: Schéma structurel des IgA.

Figure 05 : Schéma des étapes nécessaire à la production d'immunoglobulines.

Figure 06 : Profil normal d'électrophorèse des protéins obtenu par capillarys.

Figure 07 : La classification phénotypique IUIS 2017 pour les DIP.

Figure 08 : Arbre décisionnel des examens complémentaires devant une suspicion de déficits immunitaire primitif.

Figure 09 : Schéma de traitement de la leucémie lymphoblastique aigue pédiatrique.

Figure 10 : Aspect de lymphangiectasies difuses.

Figure 11 : SAS-1 PLUS et SAS-2.

Figure 12 : Protéinogramme normal.

Figure 13 : Configuration des résultats.

Figure 14 : Automate SPA PLUS de The Binding sit.

Figure 15 : Répartition des patients selon l'âge

Figure 16 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 17 : Répartition des patients selon les signes cliniques

Figure 18 : Répartition des patients selon l'âge et les signes cliniques.

Figure 19 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG.

Figure 20 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgA.

Figure 21 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgM.

Figure 22:Répartition des patients selon le déficit d'isotype.

Figure 23 : Répartition des patients selon le taux des fractions du complément.

Figure 24: Répartition des patients selon le groupe de DIP.

Figure 25: Répartition des patients selon le groupe de DIH.

Figure 26 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le type de DIH.

Figure 27: Répartition des patients selon sexe et le type de DIH.

Figure 28 : Répartition des patients selon le type de DIC.

Figure 29 : Répartition des patients présentant des manifestations syndromiques.

Figure 30 : Répartition des patients présentant des syndromes inflammatoires.

TABLEAUX :

Tableau 01 : Concentration normales en immunoglobulines.

Tableau 02 : Age de certains déficits immunitaires primitifs.

Tableau 03 : Numérotation des lymphocytes en valeur absolue.

Tableau 04 : Valeurs de référence des concentrations sériques d'Ig en fonction de l'âge selon l'IFCC.

Tableau 05 : Critères pour le DICV selon l'ESID.

Tableau 06 : Principaux médicaments responsables d'hypogammaglobulinémie.

Tableau 07 : Valeurs normales des IgG en fonction de l'âge et du sexe.

Tableau 08 : Valeurs normales des IgA en fonction de l'âge et du sexe.

Tableau 09 : Valeurs normales des IgM en fonction de l'âge et du sexe.

Tableau 10 : Valeurs normales de fractions de complément C3, C4.

Tableau 11 : Répartition des patients selon l'âge.

Tableau 12 : Répartition des patients selon le sexe.

Tableau 13 : Répartition des patients selon les signes cliniques.

Tableau 14 : Répartition des patients selon l'âge et les signes cliniques.

Tableau 15 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG.

Tableau 16 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG1.

Tableau 17 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG2.

Tableau 18 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG3.

Tableau 19 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG4.

Tableau 20 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgA.

Tableau 21 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgM.

Tableau 22 : Répartition des patients selon le déficit d'isotype.

Tableau 23 Répartition des patients selon le taux des fractions du complément.

Tableau 24: Répartition des patients selon le groupe de DIP.

Tableau 25 : Répartition des patients selon le groupe de DIH.

Tableau 26 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le type de DIH.

Tableau 27 : Répartition des patients selon sexe et le type de DIH.

Tableau 28 : Répartition des patients selon le type de DIC.

Tableau 29 : Répartition des patients présentant des manifestations syndromiques.

Tableau 30 : Répartition des patients présentant des syndromes inflammatoires.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique.

AC : **Anticorps**.

Ag: Antigène.

AIS: Anti-Inflammatoire Stéroïdien

Anti-HLA: anti-Human Leucocyte Antigen.

ANSM : Agence National des sécurité de médicament.

APC: Cellule Présentatrice d'Antigène

ARN : Acide Ribo-Nucléique

AHAI: Anémie Hémolitique Auto Immune

ALPS: Auto Lympho Prolifératif Syndrome

ATM: Ataxia-Telangiectasia–Mutate

BCR: B cell Receptor

BTK: Bruton's Tyrosine Kinase

CDR: complementarty determining regions

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

C.H.U: Centre Hospitalo-Universitaire

CH: Heavy Chain

CL: Light Chain

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : CytoMégalo Virus

CSH : cellule souche hématopoiétique .

CRAC: Calcium Release-Activated Chanel
DAG : DiAcylGlycérol

DHODH: DiHydroOrotate DesHydrogénase.

DNA: DésoxyriboNucléique Acid.

DIH : Déficit Immunitaire humoral.

DIP : Déficit Immunitaire Primitif.

DIC : Déficit Immunitaire Combiné.

DICS: Déficit Immunitaire Combiné Sévère.

DIA : Déficit Immunitaire prédominants sur les Anticorps.

DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable.

ESID: European Society of Immunodeficiencies.

EPS : Électrophorèse des protéines sériques.

HIGM: Hyper IgM syndrome

Ig : Immunoglobuline

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M.

IL: InterLeukine.

IDR: immuno deficiency disease related.

IFN: Interféron.

IFCC: International Federation of clinical chemistry.

IUIS: International Union of Immunological Societies.

Ig IV : Immunoglobulines Intraveineuses.

IR : Insuffisance rénale.

IS : Immunosuppresseurs.

kDa : kilo Dalton.

LB : Lymphocyte B.

LT : Lymphocyte T.

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien.

LNK: Lymphocyte Natural Killer.

LTh: Lymphocyte T helper.

LES : Lupus Erythémateux systémique.

LA : leucémie aigüe.

LAL : leucémie aigue lymphoblastique

LLC : leucémie lymphoïde chronique.

LMC : leucémie myéloïde chronique.

LIP : lymphangiectasie intestinale.

MMF : Mycophenolate Mofétil.

MPA : Acide MycoPhénolique .

MAI: Maladie Auto Inflammatoire.

NFS : Numération Formule Sanguine.

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie.

PTI : Purpura thrombopénique immunologique.

PR : Polyarthrite rhumatoïde.

PNN : Polynucléaires neutrophiles.

SOT : Transplantation d'organe solide.

SMG : Splénomégalie.

SNI : Syndrome néphrotique idiopathique.

TCM : Triglycérides à chaînes moyennes.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

VL : Variable Ligh.

WASP: Wiskott Aldrich Syndrome Protein.

XLA: X Linked Agammaglobulinemia.

XHIGM : X Hyper IgM syndrome.

INTRODUCTION :

Le système immunitaire est une collaboration merveilleuse entre les cellules et les molécules qui travaillent ensemble pour assurer l'intégrité de l'organisme.

Au début de la vie, les réponses innées sont les plus importantes, les nouveau-né ont des anticorps provenant de leurs mères et ne produisent leurs propres anticorps qu'après le sixième mois de vie.

Le système immunitaire adaptatif est fonctionnel à la naissance, mais il n'a pas acquis l'expérience nécessaire pour des réponses optimales.

Une baisse de la réponse immunitaire adaptative principalement cellulaire, mais parfois humorale, peut conduire ainsi à une hypogammaglobulinémie.

Dans un premier temps nous présenterons le système immunitaire humoral avec la définition d'une hypogammaglobulinémie.

L'hypogammaglobulinémie est une diminution du taux de gammaglobulines ou immunoglobulines (< 6 g/l), substances ayant un rôle important dans le système de défenses immunitaires. Dépistée par l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) et entraîne une diminution des défenses immunitaires plus ou moins sévère.

Les étiologies de l'hypogammaglobulinémie sont diverses pouvant aller d'une simple cause médicamenteuse à une hémopathie maligne voire un déficit immunitaire primitif.

Les circonstances de découverte de l'hypogammaglobulinémie sont très hétérogènes: découverte fortuite à l'occasion d'un examen biologique systématique, signes infectieux (fièvre au long cours, infections récidivantes), signes d'auto-immunité (cytopénie auto-immune, syndrome sec, polyarthrite), syndrome tumoral (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie), diarrhée chronique.

Le diagnostic de l'hypogammaglobulinémie repose sur les signes cliniques et les examens biologiques spécifiques.

La PEC thérapeutique est basé sur le traitement de la pathologie causale essentiellement. L'usage des immunoglobulines intraveineuses reste réservé au déficit immunitaire primitif.

L'objectif de notre travail est d'établir la démarche diagnostic adéquate devant une hypogammaglobulinémie chez l'enfant.

CHAPITRE I : RAPPEL SUR LE SYSTEME IMMUNITIRE

1/ Le système immunitaire humoral :

Avant d'évoquer la notion d'hypogammaglobulinémie, il convient de rappeler les bases du système immunitaire.

Notre système immunitaire est de deux types : immunité innée et adaptative. L'immunité adaptative comprend l'immunité cellulaire et l'immunité humorale.

L'immunité cellulaire est assurée par les lymphocytes T grâce à la cytotoxicité ou la libération de cytokines.

C'est l'immunité humorale qui se caractérise par l'action d'anticorps synthétisés par les plasmocytes lorsqu'ils sont différenciés. Les immunoglobulines (Ig) ont une activité anticorps. Celle-ci correspond à une capacité de reconnaissance d'un élément étranger à l'organisme puis à sa destruction. Les Ig sont des glycoprotéines retrouvées soit sous forme soluble dans les liquides biologiques soit sur la membrane des lymphocytes B. [1][2]

1.1. Structure globale des immunoglobulines :

Les anticorps sont composés de quatre chaînes formées de peptides : deux chaînes légères identiques et deux chaînes lourdes identiques. Chaque chaîne légère est associée à une chaîne lourde par un pont disulfure et les deux chaînes lourdes sont liées entre elles par des ponts disulfures. Une structure à quatre chaînes est ainsi obtenue. [2]

Chaque chaîne est composée d'une partie constante, nécessaire à la reconnaissance des autres composants de l'immunité, et d'une partie variable en fonction de la spécificité de chaque anticorps.

Les régions constantes sont relativement semblables dans une même classe d'immunoglobulines ; elles permettent la reconnaissance biologique.

Les régions variables contiennent le CDR (complementary determining region) qui est le site de liaison de l'antigène avec l'immunoglobuline.

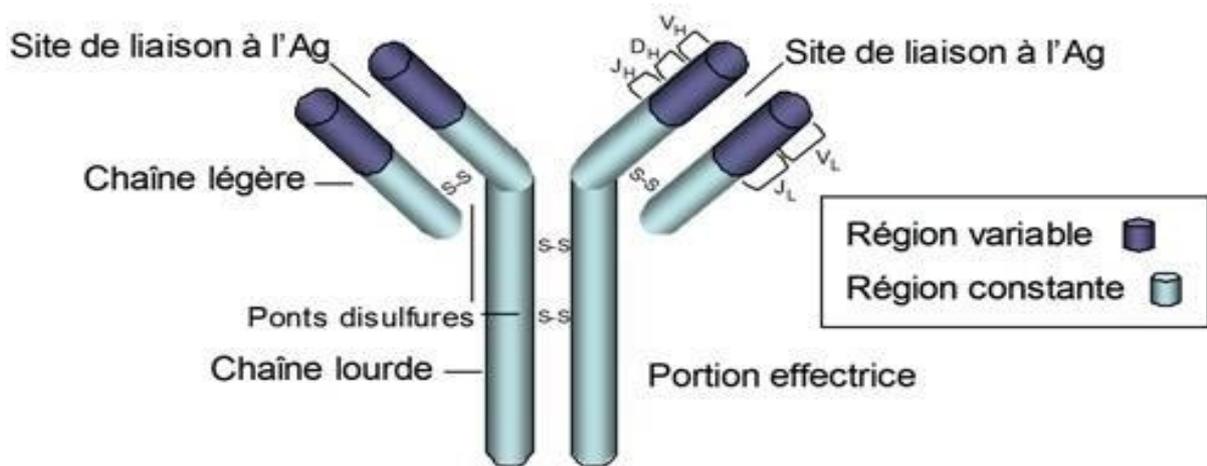


Figure 01 : Schéma de la structure globale d'une immunoglobuline [3].

1.2. Les classes d'immunoglobulines :

Il existe 5 classes d'immunoglobulines : IgG, IgM, IgA, IgE, IgD.

➤ IgG

Elles se caractérisent par leurs chaînes lourdes « gamma ». Les différentes IgG sont ainsi formées par association de deux chaînes « gamma » (un domaine variable et trois domaines constants) et de deux chaînes légères « lambda » ou « kappa ». Leurs masses moléculaires sont de 154 kDa pour les IgG1, IgG2 et IgG4 et 160 kDa pour les IgG3. [2]

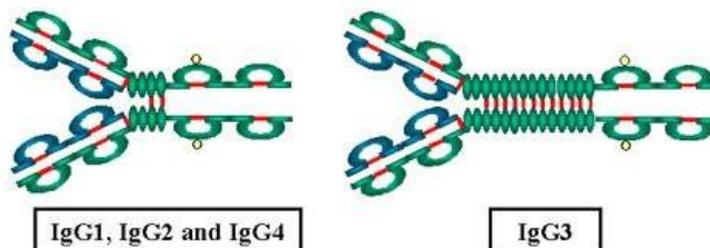


Figure 02: Schéma structurel des IgG [4]

➤ **IgM**

Chaque IgM est composée de 5 molécules d'immunoglobulines. Les chaînes lourdes « mu » comprennent quatre domaines constants et un domaine variable. Les cinq molécules sont liées grâce à une sous-unité J synthétisée par les plasmocytes.

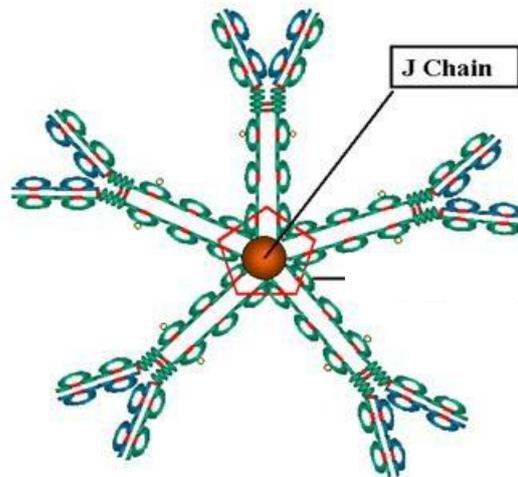


Figure 03: Schéma structurel des IgM [4]

➤ **IgA**

Les deux sous-classes des IgA diffèrent par leur chaîne lourde « alpha 1 » ou « alpha 2 ». Chacune comprend trois domaines constants. Les IgA sériques se composent d'une molécule d'immunoglobuline avec une pièce J et une pièce sécrétoire qui fait que les IgA sont principalement sécrétoires. Le rôle des IgA sériques est encore aujourd'hui mal défini.

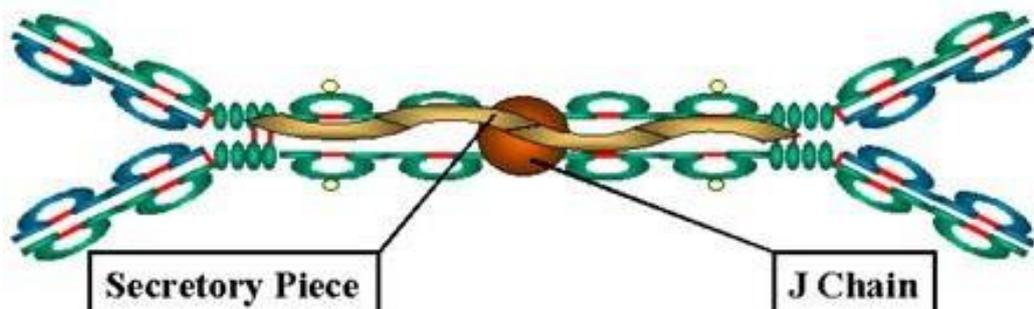


Figure 04 : Schéma structurel des IgA [4]

➤ **IgE**

Leurs chaînes lourdes « epsilon » sont composées de quatre domaines constants. Les IgE rentrent dans les mécanismes d'hypersensibilité immédiate ainsi que dans les réponses immunitaires à certains parasites.

➤ **IgD**

Peu connues par rapport à leur fonction, elles possèdent une grande région charnière et possèdent trois domaines constants dans leurs chaînes lourdes «delta».

1.3. Valeurs usuelles d'immunoglobulines sériques

Les concentrations sériques normales des immunoglobulines chez l'enfant sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

<i>Immunoglobulines</i>	<i>Concentration sérique normale</i>
IgG	2,3 - 12,3 g/L
IgG1	1,94 - 10,60 g/L
IgG2	0,22 - 3,75 g/L
IgG3	0,15 - 1,73 g/L
IgG4	1,004 - 1,1 g/L
IgA	0,2 - 2,1 g/L
IgM	0,2-1,6 g/L
IgD	20 – 50 µg/L
IgE	0 – 100 ng/L

Tableau 01 : Concentrations normales en immunoglobulines chez l'enfant. [5]

1.4. Synthèse des immunoglobulines:

La synthèse des immunoglobulines et surtout leur diversité est régie par des gènes.

-Pour la chaîne légère kappa

Il y a deux segments géniques codant pour la région variable. Les segments V_k codent la grande partie de la région variable et les segments J_k (au nombre de cinq) qui codent la jonction avec la région constante et le restant de la région variable.

Pour la région constante, seul exon C_k suffit. Au cours de la différenciation des lymphocytes B au niveau de la moelle osseuse, plusieurs réarrangements ont lieu avant la transcription du gène. Tout d'abord, un V_k et un J_k se rapprochent afin de créer le segment génique qui code pour la région variable. Le gène de la chaîne légère est ainsi obtenu puis est transcrit pour donner l'ARN messager qui sera traduit en protéine. [2]

- Pour la chaîne légère lambda

Il s'agit du même principe à la différence qu'à chaque J_l est associé un exon C_l . En fin la chaîne lourde possède un troisième segment génique D ce qui entraîne avant la transcription deux rapprochements : celui d'un segment D_h et d'un segment J_h puis celui V_h avec D_hJ_h .

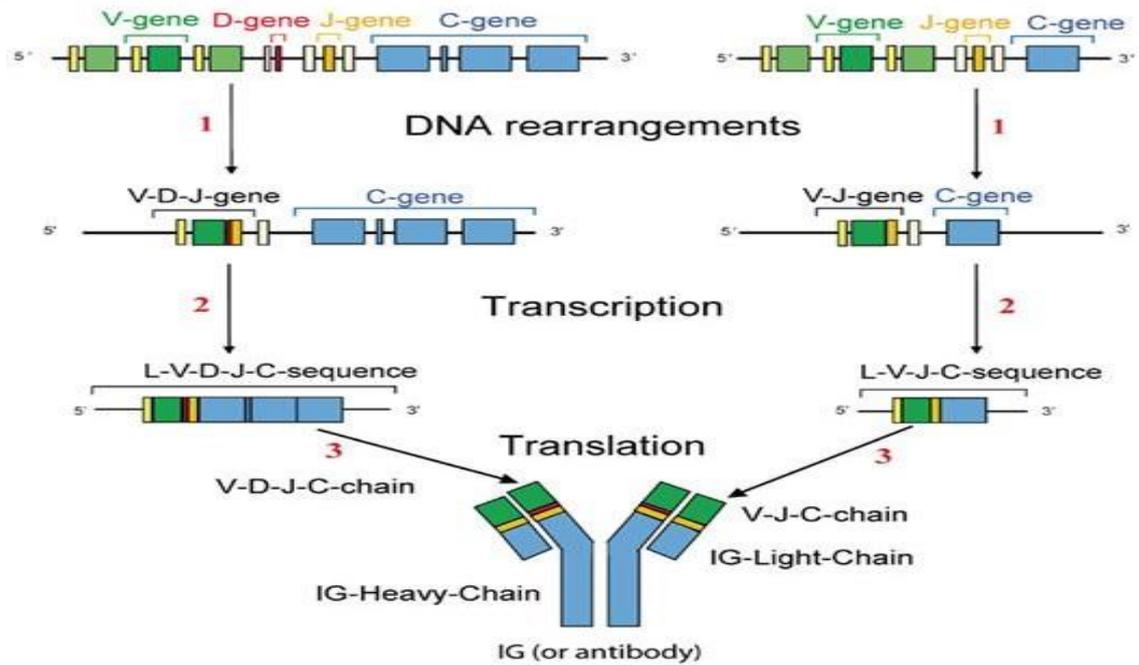


Figure 05:Schéma des étapes nécessaires à la production d'immunoglobulines [6]

1.5. Les lymphocytes B

Les cellules B sont des cellules participant à la réponse immunitaire spécifique leurs principales fonctions comprennent la production et la sécrétion d'anticorps (Ac) en réponse à des protéines exogènes tels que les bactéries, les virus et les cellules tumorales. Chaque cellule est programmée pour produire un anticorps spécifique, les anticorps sont des protéines spécifiques qui reconnaissent et se lient à une autre protéine particulière, Il existe plusieurs types des cellules B.

Les cellules B immatures ou naïves n'ont encore jamais rencontré leur antigène de prédilection. Après rencontre de l'antigène et activation, les lymphocytes B se multiplient en plusieurs clones, une partie se différencie en plasmocytes qui sécrètent des immunoglobulines (anticorps) en vue de la destruction des antigènes, l'autre partie donne des lymphocytes B mémoires qui vivent plus longtemps que les plasmocytes qui ont pour rôle de mémoriser les propriétés de l'antigène les ayant activées, afin de créer une réponse immunitaire plus rapide, plus intense et plus spécifique dans le cas d'une seconde représentation du même antigène (réponse immunitaire secondaire). [7]

1.6. Les lymphocytes T

Les cellules T sont appelés ainsi par ce qu'elles arrivent à maturité dans le thymus. Elles ont pour fonction la réglementation des actions des autres cellules et attaquer directement les cellules hôtes infectées. Les lymphocytes T peuvent être subdivisés en deux sous-classes principales : les cellules T auxiliaires (T helper) et les cellules T cytotoxiques.

Les cellules T helpers sont essentiellement chargées de l'activation des cellules B. Les cellules T cytotoxiques sont capables d'éliminer les envahisseurs microbiens, les virus ou les cellules cancéreuses. Une fois activées et liées à leurs ligands elles injectent des produits toxiques dans les autres cellules perforant leur membrane de surface et provoquant leur destruction. Les lymphocytes T cytotoxiques quant à elles sont essentielles au maintien de la la réponse immunitaire. Elles servent à éviter les réactions immunitaires non appropriées (maladies auto-immunes).

Les lymphocytes B et T expriment sur leurs surfaces, des récepteurs hautement spécifiques pour un déterminant antigénique donné. Le récepteur des cellules B (BCR) est une forme de la molécule d'anticorps lié à la membrane et qui sera sécrété après que la cellule soit convenablement activée. [8]

CHAPITRE II : HYPOGAMMAGLOBULINEMIE CHEZ L'ENFANT

I. Définition :

L'hypogammaglobulinémie est un déficit immunitaire définie par un taux de gammaglobuline diminué, le plus souvent inférieur à 6 g/L, sur l'électrophorèse des protéines sérique (EPS). Elle peut aussi être mise en évidence par le dosage pondéral des immunoglobulines (dosage des IgG, IgA et IgM). L'hypogammaglobulinémie peut avoir des étiologies primaires ou secondaires. Le déficit primaire est le résultat de défauts génétiques intrinsèques, tandis que le déficit secondaire peut être la conséquence d'affections sous-jacentes.

Parmi les étiologies des déficits immunitaires primaires se trouvent les agammaglobulinémies, le DICV, le syndrome d'hyper IgM, le déficit sélectif en IgA et le déficit en sous-classes d'IgG. Les déficits immunitaires secondaires peuvent apparaître lors des situations suivantes :

- néoplasique : Leucémie aigue lymphoblastique, Lymphome Malin.
- Infectieuse : VIH, CMV, rubéole congénital et certaines parasitoses.
- Pathologies avec fuite rénale ou défaut de production des immunoglobulines.
- Iatrogénie. [9]

II. Manifestations cliniques :

1. Infections :

- Infections récurrentes des voies sino-pulmonaires avec des bactéries pyogènes encapsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type B, *Streptococcus pyogenes*, espèces de *Pseudomonas* et certaines espèces atypiques). Les otites moyennes récurrentes étant les plus fréquentes. [10]
- Dans le cas d'agammaglobulinémie à l'âge de 2 ans plus de 50 % des patients ont eu des infections graves par des bactéries encapsulées et les infections virales. [11]
- Une atteinte du SNC avec des granulomes intracrâniens se manifestant par des crises, une ataxie, une faiblesse, des maux de tête, une perte de vision et un coma a été observée chez des enfants atteints du DICV. [13]

- Les infections opportunistes sont fréquentes dans le syndrome d'Hyper-IgM. Le syndrome de rubéole congénitale peut également entraîner des taux d'IgM élevés [14].

2. Manifestation auto-immune :

- Les cytopénies auto-immunes sont plus fréquentes chez les enfants atteints de DICV que chez les adultes. [12]

3. Symptômes allergiques :

- Des maladies allergiques telles que l'asthme, l'eczéma, l'urticaire et la rhinite allergique ont été signalées chez les enfants atteints de DICV.
- Les enfants présentant un déficit en IgA ont des taux plus élevés d'atopie et d'allergies alimentaires et médicamenteuses. [15]

4. Retard de croissance ou anomalies du développement :

- Le retard de croissance, la mauvaise absorption orale, les symptômes gastro-intestinaux tels que la diarrhée et les douleurs abdominales sont des résultats courants.
- Dans le cas du DICV, les atteintes gastro-intestinales se manifestant par des diarrhées, une perte de poids et une malabsorption sont fréquentes chez les enfants.
- Dans le cas d'un déficit en IgA, les enfants peuvent présenter un syndrome de type cœliaque, une diarrhée récurrente avec un émoussage des villosités à la biopsie jéjunale, entraînant un retard de croissance chez les enfants. [16]

III Examens biologiques : méthodes d'exploration d'immunoglobulines.

❖ Electrophorèse des protéines sériques:

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est un examen biologique simple permettant une mesure quantitative et qualitative des principales composantes protéiques du plasma. Initialement réalisée sur acétate de cellulose d'une technique manuelle, elle a été remplacée par l'électrophorèse sur gel d'agarose. Il s'agit d'une méthode automatisée, analytique, très rapide, reproductible et permet en seulement quelques minutes l'analyse de l'échantillon. Ainsi, elle

représente aujourd'hui la technique de référence comme l'a démontré en 2013 un rapport de l'ANSM. [17] [18]

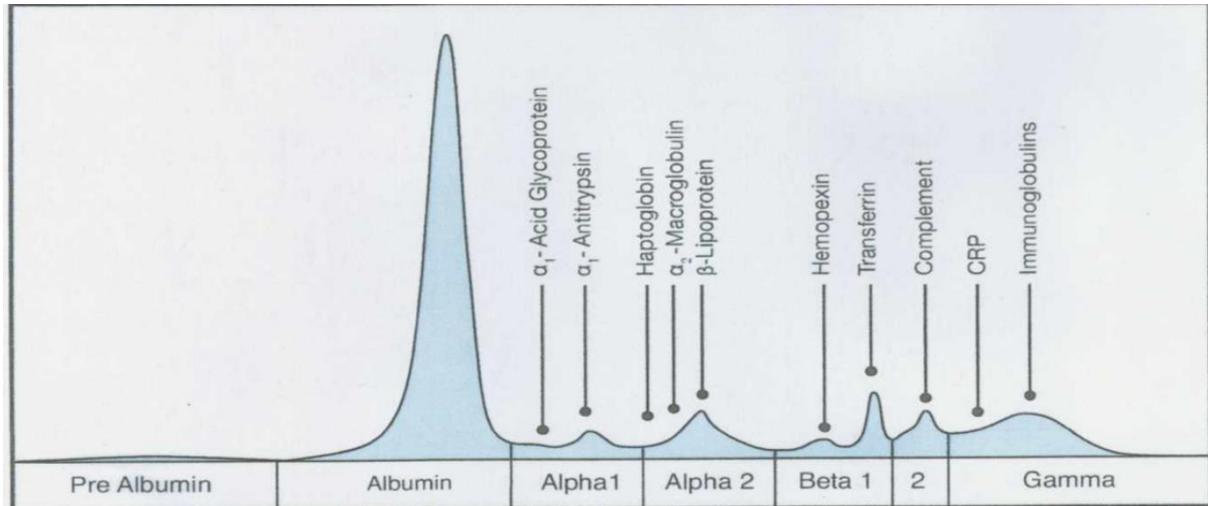


Figure 06 : Profil normal d'électrophorèse de protéines obtenu par Capillarys [19]

IV. Les étiologies de l'hypogammaglobulinémies.

A. Déficit immunitaire primitif :

1. Définition:

Les déficits immunitaires primitifs ou héréditaires sont des maladies génétiques touchant l'immunité adaptative ou innée, affectant en priorité le nourrisson et l'enfant, même si certains de ces déficits peuvent être diagnostiqués chez l'adulte jeune. [20]

Les DIP constituent un groupe complexe de maladies génétiques qui affectent le développement et/ou la fonction du système immunitaire par une susceptibilité accrue aux infections, aux maladies auto immunes et/ou auto- inflammatoires et/ou aux tumeurs. [21]

Le DIP « classique » est dû à une mutation génétique ponctuelle le plus souvent liés à l'X ou autosomique récessif comme par exemple pour l'agammaglobulinémie liée à l'X et le DICV. Contrairement à la transmission dominante qui est plus typiquement observée quand la mutation affecte une protéine à complexe multimérique. [22]

Les DIP sont rares : 1 pour 500 à 1 pour 500.000 dans la Population générale (avec des variations considérables d'un pays à l'autre) [46].

Historiquement, le premier cas officiel de DIP a été décrit en 1952 par Burton, chez un garçon qui présentait des infections précoces récurrentes et une absence de pic de gamma -globulines à l'électrophorèse des protéines, cet enfant a présenté une excellente réponse à la substitution en Ig, Même si bien avant, d'autres cas avaient déjà été rapportés comme l'ataxie-télangiectasie en 1926 et le syndrome de Wiskott-Aldrich en 1937. [23]

L'étude des DIP a permis une meilleure compréhension du système immunitaire. Ainsi cette meilleure connaissance du système immunitaire et de la biologie moléculaire ont permis par la suite d'identifier de nouveaux DIP.

2. CLASSIFICATIONS:

Depuis 1990 l'IUIS EC (*l'International Union of Immunological Societies*) appelés maintenant *inborn errors of immunity committee* ont publié plusieurs classifications au rythme d'une tous les deux ans en moyenne (1990 -2019).[24]

Dans la classification 2017 ont été dénombrées 320 erreurs innées de l'immunité identifiée en 9 groupes de DIP. [26]

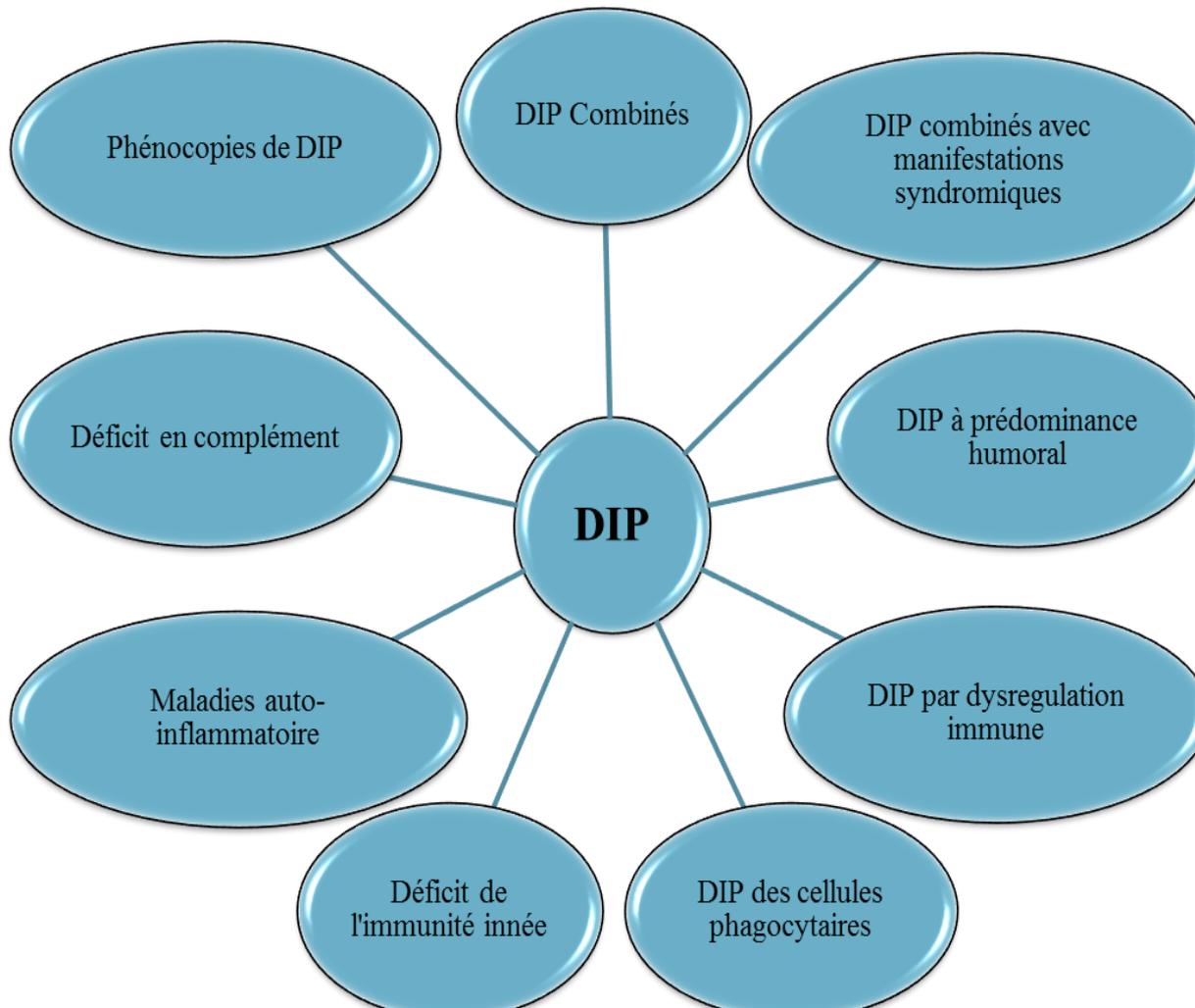


Figure 07:La classification phénotypique IUIS 2017 pour les immunodéficiences primaires.[28]

Nous allons voir une nouvelles classifications en 2019

2.1. CLASSIFICATION DE 2019

En mars 2019, IUIS EC se sont rencontrés à New York pour une nouvelle classification et Des nouvelles anomalies génétiques découvertes ayant une preuve évidente de pathogénicité et responsable d'une nouvelle erreur innée de l'immunité. [21]

Dans cette nouvelle classification, un nouveau tableau a été introduit comprenant les gènes responsables de la défaillance de la moelle osseuse.

Les buts de ces classifications ont pour:

- faciliter la reconnaissance d'un DIP.
- D'accroître la sensibilisation pour promouvoir le traitement idéal.

Ces deux dernières années ont permis de connaître de nouveaux mécanismes de maladie, aussi bien que les différents modes de transmission (AR, AD) de variants dans le même gène pouvant être responsables de clinique différente.

Dans cette classification, 10 groupes de DIP sont désormais identifiés :

- Groupe 1 : déficits combinés de l'immunité cellulaire et humorale dont les déficits immunitaires combinés sévères et les déficits immunitaires combinés moins sévères.
- Groupe 2 : déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques comme le syndrome de Wiskott-Aldrich.
- Groupe 3 : déficits humoraux (déficits prédominants sur les AC) comme l'agammaglobulinémie de Bruton, DICV...
- Groupe 4 : anomalies de régulation du système immunitaire (la dysrégulation immune).
- Groupe 5 : déficits congénitaux de la phagocytose en nombre ou en fonction.
- Groupe 6 : déficits de l'immunité intrinsèque et innée comme l'hypogammaglobulinémie.

- Groupe 7 : troubles auto-inflammatoires.
- Groupe 8 : déficits en complément.
- Groupe 9 : insuffisances médullaires
- Groupe 10 : phénocopies des erreurs innées de l'immunité.

- **En fonction de l'âge :**

Tableau 02 : Age de certains déficits immunitaires primitifs. [29]

<6 mois	6 mois à 4 ans	< 4 ans
SCID	Déficit en Anticorps	Déficit en Anticorps spécifiques
Déficit lymphocytaires T	Bruton (XLA)	CVID
Di George	Hyper IgM	Déficit en complément
Wiscott Aldrich	Hyper IgE	

3. diagnostic de DIP :

Les patients souffrant de DIP présentent une symptomatologie polymorphe. Certes les infections récurrentes sont les plus fréquentes, mais les manifestations auto-immunes, auto inflammatoires, ou encore les cancers peuvent être sur le premier plan.

Toutes les tranches d'âge sont touchées, avec une prédominance à l'âge pédiatrique.

Les différentes manifestations qui peuvent nous aider à diagnostiquer les DIP est donc indispensable pour optimiser la prise en charge. [30]

3.1. CLINIQUE :

Chez l'enfant, les signes d'alarme sont très simple qui sont les suivants : [31]

- ❖ La présence d'antécédents de DIH dans la famille ou d'individu ayant présenté des signes cliniques similaires.
- ❖ Les infections récurrentes des voies respiratoires hautes et basses chez l'enfant :
 - Au moins 4 épisodes d'otites/an.
 - Au moins 2 épisodes de sinusite sévère/an
 - Au moins 2 pneumonies/an.
- ❖ Les infections bactériennes sévère avec des germes de type Neisseria, Haemophilus, Streptococcus pneumoniae.
- ❖ Infections inhabituelles, opportunistes et/ou d'évolution inhabituelle (par exemple : muguet ou candidose cutanée récidivante, pneumocystose).
- ❖ Une prise de poids insuffisante ou un retard de croissance.
- ❖ Diarrhée infectieuse persistante, une candidose cutanéomuqueuse récidivante).
- ❖ D'autres signes tels qu'un eczéma récurrent, une auto-immunité (comme une cytopénie auto-immune), une inflammation chronique ou une lymphoprolifération (adénopathies, hépatomégalie ou splénomégalie).

3.2. BIOLOGIE :

Une fois les signes cliniques d'alerte identifiés, l'étape suivante consiste à affirmer le diagnostic de DIP grâce une démarche bien codifiée.

Après avoir systématiquement éliminé un DIP secondaire par l'interrogatoire et par une sérologie HIV. [32]

3.2.1. Examens de première intention :

Ils sont parfois suffisants pour poser le diagnostic de DI lorsqu'ils s'associent à un tableau clinique évocateur. Dans d'autres cas, ils peuvent permettre d'évoquer le diagnostic et d'orienter vers telle ou telle étiologie. Ces examens sont à interpréter en fonction de l'âge de l'enfant. [34] [35]

3.2.1.1. Hémogramme :

La NFS chez un nouveau-né permet avant tout de noter le nombre de lymphocytes pour révéler certaines anomalies.

**Les lymphocytes T normal avec une prolifération (+ ou -) des lymphocytes B oriente vers un déficit de l'immunité humorale.

**Les Lymphocytes T basse oriente vers un déficit de l'immunité cellulaire.

**Une lymphopénie B (LB=0) oriente vers une Agammaglobulinémie.

Les autres lignées cellulaires peuvent aussi être perturbées : hyper leucocytose importante dans les déficits en molécules d'adhésion leucocytaire, neutropénie et thrombopénie dans le cadre d'un syndrome de Wiscott-aldrich. [36]

Toutes les données de l'hémogramme doivent être interprétées selon les normes selon l'âge et la valeur absolue [Tableau 3]

Tableau 03 : Numération des lymphocytes en valeur absolue

(cellules/mL $\times 10^{-3}$)[36].

NUMÉRATION	0-1 an	1-2 ans	2-6 ans	6-12 ans	12 ans-adulte
Lymphocytes	3,4 -9	3,6-8,9	2,3-5,4	1,9-3,7	1,4-3,3
LT CD3	2,5-5,9	2,1-6,2	1,4-3,7	1,2-2,6	1-2,2
LT CD4	1,4-4,3	1,3-3,4	0,7-2,2	0,65-1,5	0,53-1,3
LT CD8	0,5-1,7	0,62-2	0,49-1,3	0,37-1,1	0,33-0,92
LB CD19	0,3-3	0,72-2,6	0,39-1,4	0,27-0,86	0,11-0,57
LNK CD16/56	0,16-0,95	0,18-0,92	0,13-0,72	0,10-0,48	0,07-0,48

3.2.1.2. Dosage pondéral des immunoglobulines G, A, M :

Le dosage pondéral des IgG, IgA et des IgM apporte des éléments au diagnostic des déficits immunitaires humoraux (lymphocytes B) et des déficits immunitaires combinés (touchant à la fois les lymphocytes T et les lymphocytes B) et permet d'évaluer la production globale d'anticorps. [37]

Cependant, Ces dosages sont difficilement interprétables avant l'âge de 6 mois en raison de la présence d'IgG d'origine maternelle. Les taux doivent être interprétés en fonction de l'âge pour les enfants. [38]

Un dosage des sous-classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4) n'est pas interprétable avant l'âge de 18 mois et leur dosage est indiqué uniquement devant des manifestations d'infections récurrentes (ORL, pulmonaires...) malgré un taux d'IgG normal [39]

Ces dosages permettent d'apprécier la production globale d'anticorps sans tenir compte de leur spécificité.

Entre 6 et 8 mois, il existe une hypogammaglobulinémie dite« physiologique ».

Le dosage pondéral des immunoglobulines se fait par immunoelectrophorèse des protides, qui ne permet pas le diagnostic des hypogammaglobulinémie chez le jeune enfant du fait des grandes variations du taux des Ig pendant l'enfance. [40]

Tableau 04 : Valeurs de référence des concentrations sériques d'immunoglobulines en fonction de l'âge selon l'IFCC (International Federation of clinical chemistry).[36]

	IgG (g/L) Médiane (intervalle)	IgA (g/L) Médiane (intervalle)	IgM (g/L) Médiane (intervalle)
0,5 – 7 j	10 (7 – 13)	0,14 (0,07 – 0,22)	0,11 (0,04 – 0,26)
7-15 j	9,3 (6,5 – 12,1)	0,14 (0,07 – 0,22)	0,22 (0,13 – 0,37)
15 j – 1 m	8,8 (6,2 – 11,4)	0,14 (0,07 – 0,22)	0,38 (0,23 – 0,65)
1-3 m	6,6 (4,6 -8,6)	0,19 (0,1- 0,3)	0,42 (0,25 – 0,71)
3-6 m	4,2 (2,9 – 5,5)	0,4 (0,2 – 0,62)	0,5 (0,3 – 0,85)
6 m – 1 an	3,4 (2,4 – 4,4)	0,54 (0,27 – 0,86)	0,,60 (0,34 – 1,14)
1 – 3 ans	4,8 (3,4 – 6,2)	0,72 (0,33 – 1,22)	0,82 (0,48 – 1,43)
3 – 5 ans	6,9 (4,8 – 9,0)	0,85 (0,41 – 1,41)	0,9 (0,54 – 1,53)
5 – 7 ans	7,8 (5,5 – 10,2)	0,93 (0,46 – 1,5)	0,9 (0,54 – 1,53)
7 – 9 ans	8,3 (5,8 – 10,8)	0,97 (0,49 – 1,57)	0,9 (0,54 – 1,53)
9 – 12 ans	8,9 (6,2 – 11,5)	1,03 (0,5 – 1,7)	0,91 (0,55 – 1,55)
12 – 15 ans	9,4 (6,6 – 12,2)	1,19 (0,56 – 2,03)	0,95 (0,57 – 1,62)

3.2.1.3. Etude des sérologies post vaccinales et/ou post infectieuses :

L'étude des sérologies post-vaccinales et des sérologies après une infection patente permet d'apprécier la capacité de production d'anticorps spécifiques. Doit être également interprétée avec prudence au cours des 6 premiers mois de vie en raison de la persistance d'anticorps d'origine maternelle. Il est à interpréter en fonction de l'âge et du statut vaccinal de l'enfant. En pratique, les sérologies anti diphtériques, anti tétaniques, et anti pneumococciques sont suffisantes pour évaluer la réponse humorale. [41]

3.2.2. Examens de deuxième intention :

En fonction des signes cliniques, de l'âge de l'enfant et des résultats des examens réalisés en première intention ne seront envisagés que :

- Si les examens de première intention présentent une anomalie.
- Si les examens de première intention sont normaux, mais que la suspicion clinique est très forte. Ces examens seront alors guidés par les manifestations cliniques. [36]
- Si le bilan initial a mis en évidence :
 - une hypogammaglobulinémie
 - Sérologies post vaccinales ou post infection sont basses ou nulles
 - Lymphopénie isolée et contrôlée

D'autres examens sont alors indiqués, Ces examens ont l'intérêt de l'exploration et de diagnostic des DIH cellulaires et humoraux. [42]

3.2.2.1. Immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique :

Il se fait par cytométrie de flux par immunofluorescence.

C'est un examen quantitatif qui utilise des anticorps monoclonaux qui reconnaissent les molécules membranaires spécifiques des populations lymphocytaires.[43]

En cas d'agammaglobulinémie Un immunophénotypage lymphocytaire est réalisé à la recherche de +lymphocytes B circulants (cellules CD19 et CD20), les cellules NK (marqueurs CD16 et CD56). Chez un garçon une agammaglobulinémie associée à une absence de lymphocytes B circulants évoque une maladie de Bruton. L'étude doit être alors complétée par la recherche de la mutation du gène B tyrosine kinase (BTK), localisé sur le chromosome X.[44]

Il existe aussi d'autres marqueurs lymphocytaires que l'on peut étudier :

- Les LB naifs ou mémoires dans les hypogammaglobulinémies.

-Les LT naifs qui permettent d'apprécier le fonctionnement du thymus, les RTE (recent thymic emigrant).

3.2.3. Autres examens à réaliser selon la clinique :

Il existe d'examens orientés selon le contexte clinique. Parmi eux, nous pouvons citer :

* Le dosage des IgE :

Le dosage des IgE en faveur d'un syndrome hyper-IgE autosomique dominant (ou syndrome de Buckley ou Job)

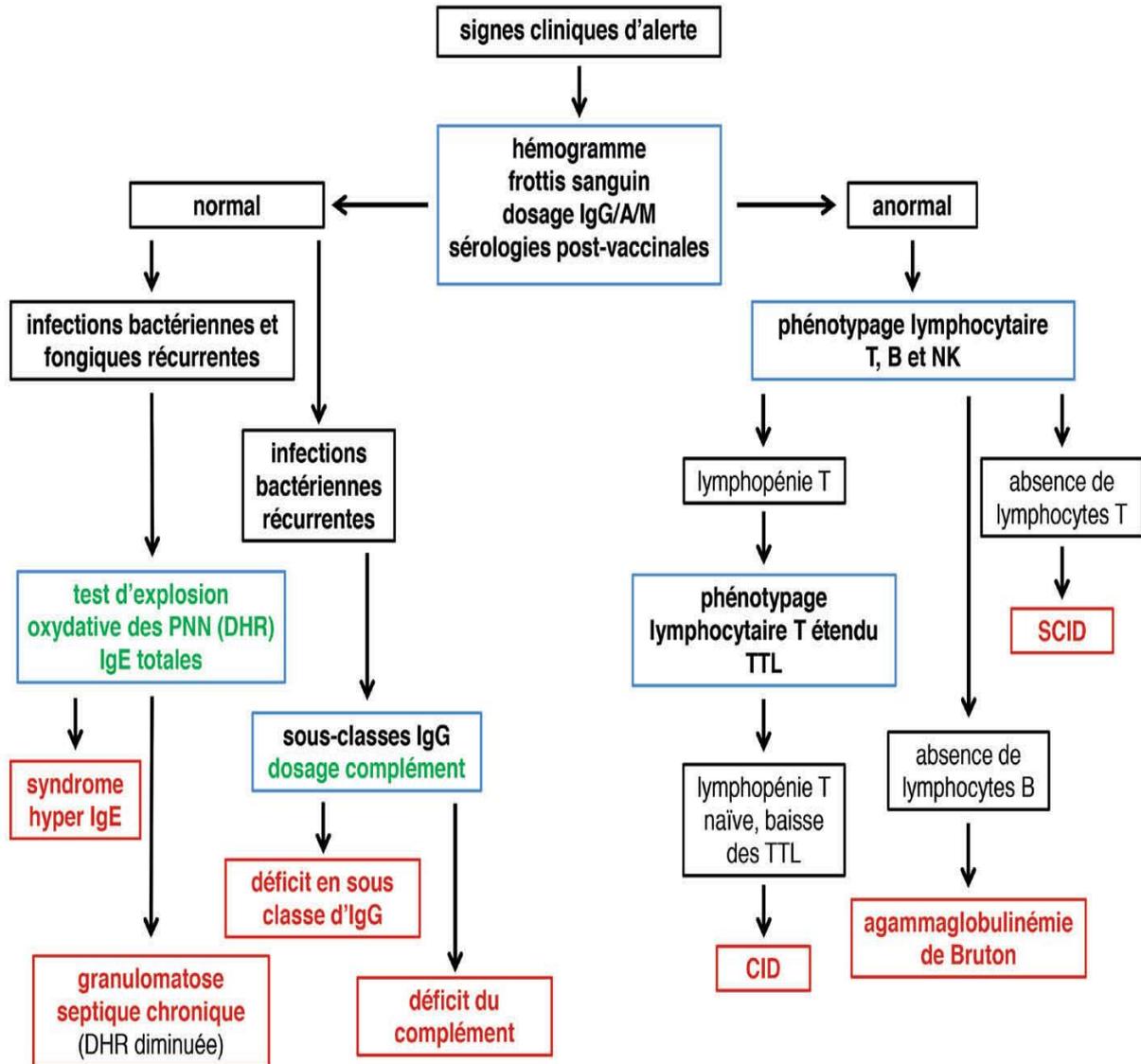


Figure 08: Arbre décisionnel des examens complémentaires devant une suspicion de déficits immunitaire primitif. [32]

4. LES PRINCIPAUX TYPES DE DIP :

4.1. LES DEFICITS PREDOMINANTS SUR LES ANTICORPS :

Les déficits en anticorps, communément appelés les déficits de l'immunité humorale (DIH) ont pour principale conséquence la survenue d'infections bactériennes récurrentes, des manifestations auto immunes allergiques et des néoplasies sont également observées. [36]

- Les déficits de l'immunité humorale sont les principaux DIP voire 67 %.
- La tranche d'âge la plus atteinte c'est entre 5 et 9 ans ; mais il y a également un nombre considérable d'adultes atteints. [76]

4.1.1. Agammaglobulinémie liée à l'X (XLA) (X-linked agammaglobulinemia) :

L'un des déficits immunitaires primitifs (DIP) les plus fréquents (85%).

La première description de l'agammaglobulinémie liée au chromosome X a été faite en 1952 par le docteur Bruton (Colonel Ogden Bruton). [52]

Ce déficit immunitaire est une maladie héréditaire transmis par voie autosomique récessive et sont regroupés sur le terme d'ARA (agammaglobulinémie autosomique récessive), due à un déficit enzymatique qualitatif ou quantitatif mettant en cause la protéine kinase Btk. [53]

Elle est caractérisée par une mutation d'une tyrosine kinase du LB indispensable à sa différenciation, due à un arrêt précoce de leur différenciation et conduisant à une diminution sévère voire une absence de LB fonctionnel circulant, à une absence de plasmocyte et à un taux très bas (indétectable) de tous les isotopes d'immunoglobulines sériques.[54]

Le gène BTK (Bruton's tyrosine kinase) qui code pour une tyrosine kinase cytoplasmique impliquée dans la maturation des LB a été identifiée comme gène responsable de l'agammaglobulinémie liée à l'X. Jusqu'à aujourd'hui, plus de 400 mutations ponctuelles ont été décrites chez des patients XLA.[55]

L'ARA, sont caractérisées par une susceptibilité accrue aux infections bactériennes extracellulaires, les infections à entérovirus sont aussi fréquentes.

Les manifestations clinico-biologiques ont pour origine un blocage de la maturation des cellules de la lignée B au stade pré-B dans la moelle osseuse.

Cette protéine possède 5 domaines fonctionnels :

*Plecks-trin homology (PH)

* Tec homology (TH)

* Src homology 3 (SH3)

*Src homology 2 (SH2)

* domaine kinase (SH1).

L'expression de cette protéine est critique pour plusieurs étapes clés du cycle de vie des cellules de la lignée B incluant la prolifération, le développement, la survie et l'apoptose.

La Btk est un composant de multiples voies de signalisation dont celle du BCR (récepteur de la surface cellulaire des cellules B) est la plus connue et interagit avec différents partenaires. Plusieurs fonctions sont attribuées à la tyrosine kinase Btk surtout dans réarrangements du gène des chaînes légères k.

Un de ces fonctions clés est mis en évidence par la pathologie puisque dans le gène XLA est muté, on observe une diminution sévère voire une absence de lymphocyte B fonctionnel circulant, donc une absence de plasmocyte qui est le stade ultime de développement de la lignée B capable de sécréter des immunoglobulines (Ig). On observe en conséquence chez ces patients une diminution sévère voire une absence d'Ig circulante. Ce tableau biologique est dû à un blocage de maturation des cellules au stade pré-B qui ne peuvent devenir lymphocytes B matures naïfs et transiter de la moelle osseuse vers le compartiment sanguin. On comprend donc pourquoi un déficit quantitatif ou qualitatif en Btk dû aux différentes mutations possibles du gène XLA conduit à un déficit immunitaire et à des conséquences biologiques et cliniques importantes.

4.1.1.1. Clinique :

Pour les XLA et ARA, la symptomatologie commence la première année de vie au-delà de l'âge de 6 mois (date de disparition des anticorps maternels).

Les patients atteints d'Agammaglobulinémie Liée à l'X (XLA) sont prédisposés aux infections en raison de leur manque d'anticorps.

Les infections atteignent fréquemment la membrane muqueuses, telles que l'oreille moyenne dans certains cas, atteindre aussi le courant sanguin et les organes internes et s'étendre à d'autres parties profondes comme les os, les articulations ou le cerveau.

Les enfants atteints de l'XLA souffrent surtout d'infections ORL (sinusite aiguë ou chronique, conjonctivite aiguë, otite et la rhinite purulente...) aussi les infections respiratoires (bronchite) même développent des infections pulmonaires (pneumonie).

Ils peuvent également manifester des infections récurrentes du tractus gastro-intestinal, plus particulièrement GIARDIA (GIARDIOSE), entraînant de la diarrhée (gastro-entérite) et parfois une colite inflammatoire (proche de la maladie de Crohn) des problèmes de croissance et des pertes de protéines sériques telles que la gammaglobuline. [56]

Les bactéries les plus fréquemment responsables des infections chez ces patients sont le pneumocoque, le streptocoque, le staphylocoque et Haemophilus influenzae. Ces patients peuvent également souffrir d'infections sérieuses provoquées par certains types spécifiques de virus (méningo-encéphalite chronique à entérovirus par exemple). [57]

Un examen physique montre que la plupart des patients atteints de XLA ont des amygdales et des ganglions lymphoïdes (glandes du cou) de très petite taille.

4.1.1.2. BIOLOGIE :

Le premier test de dépistage doit être une évaluation des immunoglobulines sériques (IgG, IgM et IgA) sont considérablement réduites ou absentes dans le sang (les taux normaux varient selon l'âge de l'enfant). Comme les bébés normaux n'ont que de faibles taux d'Ig au cours des premiers mois de la vie, il peut être difficile, avant l'âge de 6 mois de distinguer un bébé avec agammaglobulinémie liée à l'X d'un nouveau-né normal.

La NFS est généralement normale chez les XLA et ARA. Nous pouvons noter néanmoins une profonde neutropénie qui serait due à l'absence de BTK dans la lignée myéloïde (les monocytes ou les plaquettes)

Dans certains cas, on peut effectuer des tests pour évaluer les réponses du NN en termes de production d'anticorps. On peut, par exemple, analyser le sang du patient pour voir s'il a répondu aux vaccins classiques (les vaccins contre la diphtérie et/ou le tétanos) en produisant des anticorps spécifiques. On peut également vacciner l'enfant avec ces vaccins inactivés (tétanos, polio, pneumocoque, ...) puis procéder aux analyses.

L'immunophénotypage lymphocytaire le plus fiable pour le diagnostic de l'Agammaglobulinémie absence de LB circulants CD19 chez un NN, il est le plus fiable puisqu'il est relativement peu influencé par l'âge, des vaccinations antérieures ou par les immunoglobulines que le nouveau-né a reçu de sa mère via le placenta.

Enfin, dans les monocytes ou les plaquettes, il est désormais possible d'analyser le gène BTK pour voir s'il contient des erreurs ou mutations dans le gène BTK dans l'ADN. [58]

4.1.1.3. Traitement :

Traitement substitutif à vie en immunoglobulines polyvalentes qui peuvent être administrées directement dans le sang circulant par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée et une antibioprophylaxie à vie.

Les vaccinations sont inutiles (se reporter aux recommandations du CEREDIH), et ne doivent recevoir aucun vaccin viral vivant.

4.1.2. Le déficit immunitaire commun variable :

Le DICV est un syndrome hétérogène caractérisés par une hypogammaglobulinémie est touchant tous les isotypes d'immunoglobulines, considéré comme un déficit humoral une anomalie de la production des anticorps spécifiques, des infections récurrentes avec une tendance aux complications auto immunes et aux cancers. Certains patients peuvent présenter un déficit en LT associé.[59]

Les patients ont habituellement un dosage d'IgG inférieur à 5 g/l, associé ou non à un déficit complet en IgA et à une hypo IgM. Il est parfois associé à des défauts de réponse vaccinale. [60]

Pour les manifestations cliniques :

- Infections récurrentes : sont le plus souvent liées à l'hypogammaglobulinémie avec un tropisme ORL et broncho-pulmonaire (otites, pneumonies, dilatation de bronches...) les atteintes digestives infectieuses (giardiase, campylobacter, entérovirus) ou non infectieuse (diarrhées chroniques non infectieuses, malabsorption)
- Auto immunité : représente 33% des manifestations. Le purpura thrombopénique immunologique et l'anémie hémolytique auto immune sont les plus fréquentes (5 à 8%).
- Cancers : les plus fréquents sont le lymphome, le cancer de l'estomac.
- Aussi le lymphome d'Hodgkin, la leucémie myéloïde chronique...[61]

Les manifestations auto-immunes ou lymphoprolifératives peuvent précéder complications infectieuses ce qui rend le diagnostic de DICV plus ardu.

Critères diagnostiques révisés de DICV selon l'ESID (2014)
Au moins un des critères suivants : Susceptibilité accrue aux infections Manifestations auto-immunes Maladie granulomateuse Lymphoprolifération polyclonale inexplicée Membre de la famille porteur d'un déficit en anticorps
ET diminution marquée des IgG et diminution marquée des IgA avec ou sans niveaux bas IgM(mesuré à deux reprises ; <2 DS par rapport aux références selon l'âge
ET au moins un des critères suivants: Faible réponse Anticorps aux vaccins (et/ou isohémagglutinines absentes) Faible niveau de lymphocytes B switchés (<70%des valeurs normales par rapport à l'âge)
ET causes secondaires d'hypogammaglobulinémie exclus
ET diagnostic établi après l'âge de 4ans(mais symptomatologie présente avant)
ET absence d'épreuve de déficit sévère en lymphocytes T, défini par la présence de 2 critères suivants: Numération CD4/ µl:2-6 ans < 300,6-12ans<250,>12 ans <200 %CD4naïfs:2-6ans<25 %,6-16ans<20%,>16ans<10% Absence de prolifération des lymphocytes T

Tableau 05: Critères pour le DICV selon l'ESID.

La physiopathologie de cette maladie est très mal comprise, il existe une expansion de lymphocytes B naïfs (CD27-) aux dépens des lymphocytes B mémoires, et à l'inverse que la population T circulante soit plutôt mémoire, et souvent activée. Il n'y a pas de consensus clair actuellement pour savoir si le défaut cellulaire est plutôt T ou B, s'il s'agit d'une anomalie de coopération entre ces deux types cellulaires, ou encore si d'autres cellules sont responsables du défaut de production d'immunoglobulines.

Les mécanismes génétiques sont le plus souvent non identifiés. Il peut exister au sein d'une même famille des manifestations très variables (variation phénotypique avec parfois des manifestations auto-immunes isolées chez certains membres, ou des âges de début très différents).

Le diagnostic est souvent retardé (en moyenne de 10 ans après les premiers symptômes). Les symptômes peuvent débuter dans l'enfance (après 4 ans) ou à l'âge adulte (en moyenne entre 20 et 30 ans)

Il faut éliminer les hypogammaglobulinémies secondaires

Le traitement repose sur la substitution à vie d'immunoglobulines, le traitement actif de toutes les infections et l'antibioprophylaxie avec kinésithérapie s'il y a apparition de dilatations de bronches. [63]

4.1.3. Les Déficits en IgA :

Le plus fréquent des DIP touchant environ 1 individu sur 600, le plus souvent asymptomatique.

Il est défini par un taux d'IgA sérique $<0.07\text{g/l}$ chez un patient de plus de 4 ans avec un taux normal d'IgG et d'IgM (selon les normes selon l'âge). IL est parfois associé à un déficit en sous-classes d'IgG (déficit en IgG1, déficit en IgG2 ± IgG4).

Peuvent aussi présenter une association entre un déficit en IgA et des manifestations auto immunes telles que un PTI, une AHAI, un LED, un vitiligo, une thyroïdite... [64]

La physiopathologie du DIgA est très partiellement connue. Les bases moléculaires et mécanismes sont multiples associant :

- défaut intrinsèque de maturation de lymphocytes B (LB)
- diminution ou altération fonctionnelle des LT
- anomalies de la différenciation terminale plasmocytaire
- anomalies du réseau cytokinique
- apoptose accrue des LB CD20+IgA+

Les LB n'atteignent pas le stade de plasmocytes sécréteurs d'IgA, mais restent bloqués au stade immature co-exprimant IgM et IgD en surface mais aussi IgA .

Le Déficit en IgA représente un groupe hétérogène d'anomalies génétiques (Les DICV et les déficits en IgA sont des maladies apparentées et quelques patients présentant un déficit en IgA peuvent développer plus tard un DICV) ce qui suggère un lien génétique commun entre ces 2 affections.[65]

4.1.3.1. Les manifestations cliniques :

Environ 2/3 des patients sont asymptomatiques.

Lorsqu'ils sont symptomatiques, ils présentent :

- Des infections virales récurrentes.
- des infections broncho-pulmonaires à répétition.
- Des otites à répétition.
- Des infections gastro-intestinales : maladie cœliaque, GIARDIOSE, chez 50% des déficits en IgA.

Environ 40% des sujets porteurs d'un déficit en IgA ont des anticorps anti IgA sériques. Ces anticorps peuvent être à l'origine de chocs anaphylactique au cours de transfusions sanguines ou d'administrations de veino-globulines.

L'EPP ne montre pas typiquement d'hypogammaglobulinémie, les IgA migrant à la fois dans la région des bêta- et des gammaglobulines. [66]

4.1.3.2. Traitement :

Pour les malades asymptomatiques, ils n'ont pas un traitement.

Pour les patients présentant des infections à répétition, une antibio-prophylaxie avec le traitement correct de chaque infection.

L'administration d'immunoglobulines peut être indiquée chez les patients qui ne répondent pas aux antibiotiques et ceux qui ont un déficit en sous classe d'Ig associé en prenant la précaution d'administrer des Ig pauvres en IgA avec prudence et prémédication. [67]

4.1.4. Déficit en sous classe IgG :

- **Déficit en IgG1 :**

Ce déficit est le plus souvent symptomatique avec infections récurrentes à pyrogènes, et s'accompagne généralement d'une diminution nette du taux sérique d'IgG, les IgG1 en étant la composante principale. Il peut être associé à un déficit en IgG impliquant d'autres sous-classes, parfois à un déficit en IgM et en IgA (déficit immunitaire commun variable). [68]

- **Déficit en IgG2 :**

Un déficit en IgG2 doit être évoqué devant la survenue d'infection récurrentes à pneumocoque, Haemophilus influenza et pyocyanique, car les anticorps dirigés contre ces trois germes sont essentiellement des IgG2. Ces infections affectent surtout les sphères ORL et broncho-pulmonaires et peuvent évoluer vers des lésions inflammatoires à type sinusites chroniques réfractaires, de fibrose pulmonaire ou de DDB. [69]

Le défaut de production d'anticorps anti polysaccharidiques peut être objectivé par l'absence de production d'anticorps après vaccination anti pneumococcique ou anti-Haemophilus (vaccin non conjugué). Cependant, avant l'âge de 2 ans, la production d'anticorps anti polysaccharidique est faible, les IgG2 étant synthétisées plus tardivement que les autres sous-classes d'IgG. L'association à un déficit en IgG4 et/ou en IgA est fréquente.. [70]

- **Déficit en IgG3 :**

Un déficit isolé en IgG3 peut être compliqué d'infections broncho-pulmonaires récurrentes avec constitution de DDB. Parfois est associé un déficit en IgG1, avec défaut de production d'anticorps anti protéiques (IgG1 et IgG3) après vaccination par anatoxine tétanique ou diphtérique. [71]

- **Déficit en IgG4 :**

Ce diagnostic est souvent controversé car les concentrations sériques d'IgG4 sont faibles, cette Ig étant essentiellement présente au niveau des sécrétions muqueuses. L'association à un déficit en IgG2 et IgA est fréquente. [70]

4.1.5. Syndrome d'hyper IgM :(HIGM)

Défaut dans la commutation isotypique perturbant la réponse immune secondaire. Les patients ont donc un taux d'IgG et IgA effondré avec un taux conservé, voire élevé, d'Ig d'isotype M (IgM).

La cause de mutation la plus fréquente est celle du CD40Ligand (CD40LG) responsable de l'hyper IgM liée à l'X (XHIGM).

Généralement présentes dès l'enfance. Il existe un déficit cellulaire associé (rôle de l'axe CD40-CD40L dans l'immunité cellulaire) responsable d'un risque d'infections opportunistes.

Des causes moins fréquentes d'hyper IgM sont dues à des mutations autosomales récessives ou dominantes. Codant pour une enzyme impliquée dans la commutation isotypique des lymphocytes B, entraîne principalement un défaut d'anticorps sans déficit cellulaire. [72]

Sur le plan clinique,

Elle est Asymptomatique jusqu'à 1 ou 2 ans, puis infections nous retrouvons :

- Infections opportunistes inhabituelles dans les autres déficits de l'immunité humorale notamment des infections à *Pneumocystis jiroveci*.
- Hyperplasie des organes lymphoïdes.
- Neutropénie, thrombopénie.

4.1.6. Hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant :

L'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant (HET) est caractérisée par une réduction d'une ou plusieurs classes d'immunoglobulines (Ig), $IgG < 2DS$ (selon les normes selon l'âge) avec ou sans diminution des IgA et /ou IgM, et une réponse vaccinale et sous-populations lymphocytaires dans la norme, se présentant dans les premières années de vie. [73]

Elle est due à un retard de la production d'Ig par les nourrissons de plus de 6 mois après disparition des IgG maternelles.

Sur le plan clinique, l'enfant peut être totalement asymptomatique ou présenter des infections respiratoires hautes ; rarement ont été décrites des infections sévères.

Certains enfants peuvent développer de l'asthme, une dermatite atopique, une intolérance alimentaire. D'autres vont développer une neutropénie, une thrombopénie. Enfin, la croissance staturo-pondérale est normale.

Pour l'évolution, il y a un retour à la normale entre 18 et 36 mois.

Pour les enfants asymptomatiques, aucun traitement n'est requis.

Pour les enfants symptomatiques :

- Traiter efficacement les épisodes infectieux.
- Une antibioprophylaxie peut être instaurée s'il y a récurrence des infections. Si malgré cela, il y a persistance des infections, des immunoglobulines peuvent être administrées pendant 3 à 6 mois.[76]

4.2. Déficit de l'immunité cellulaire(DIC) :

Déficit immunitaire combinés :

Les déficits immunitaires combinés sont définis par une lymphopénie T moins profonde ou l'absence de lymphopénie T mais avec des fonctions lymphocytaires T prolifératives altérées. Il existe plus de 20 maladies génétiques différentes (les déficits immunitaires combinés sont nombreux et l'on peut citer les déficits en CD40 ligand, les déficits d'expression des protéines HLA de classe II, les déficits en PNP, les déficits en ZAP-70 ou en CD8, les déficits en

DNA ligase IV...), responsables de déficits immunitaires combinés qui seront recherchés en fonction du tableau clinique, de la transmission génétique du déficit et des résultats des explorations immunologiques. Les déficits immunitaires combinés se révèlent plus tardivement dans la vie, par rapport aux déficits immunitaires combinés sévères. Ils sont caractérisés sur le plan clinique par la survenue d'infections récurrentes et sévères, bactériennes, virales, fongiques et à germes opportunistes avec un tropisme respiratoire et digestif et parfois des manifestations auto-immunes. [68]

4.3. Les DIC avec manifestations syndromiques :

4.3.1. Syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)

C'est une maladie rare liée à l'X, caractérisée par une thrombopénie à petites plaquettes, un eczéma et un déficit immunitaire, avec diminution progressive des lymphocytes T et des IgM, une élévation des IgA.

Le WAS est dû à des mutations homozygotes du gène codant pour la WASP, exprimée dans les cellules hématopoïétiques.

Sur le plan clinique, l'enfant présente classiquement un saignement (secondaire à la thrombopénie), un eczéma féroce, et une tendance accrue aux infections bactériennes récidivantes, de syndrome lymphoprolifératif liés l'EBV et de pathologies auto-immunes, notamment des vascularites.

Le traitement curatif repose sur la greffe de moelle osseuse HLA compatible.

A défaut ou en attente de la GMO :

- Immunoglobulines
- Transfusion si saignement avec +/- des corticoïdes
- Antibio-prophylaxie
- Traitement de l'eczéma

Actuellement, plusieurs essais très prometteurs sur la thérapie génique sont en cours. [74]

4.3.2. Les syndromes d'hyper IgE :

Dont le plus fréquent le syndrome de job est dû à une mutation de STAT3.

Il associe des infections fréquentes à Staphylococcus aureus, des pneumopathies, un eczéma, des candidoses, une dysmorphie faciale et des anomalies dentaires. Sa transmission est dominante autosomique, mais de nombreux cas surviennent de novo. D'autres formes de syndromes d'hyper IgE ont été décrites, autosomiques récessives avec dans certains cas une susceptibilité aux infections virales et mycobactériennes. [75]

4.4. LES DEFICITS EN COMPLEMENT

Les déficits les plus importants sont des déficits au niveau de la voie classique du fait de leur association à des auto- immunisations, et le déficit en C1 inhibiteur associé à l'œdème angioneurotique, de nombreux déficits restant asymptomatiques [48] [49].

Déficits en C3 :

L'incidence de ce déficit est faible, mais le C3 a de multiples activités et sa position au départ de la voie alterne, et centrale à la jonction de la voie classique et de la voie alterne explique l'importance de son absence. Le déficit en C3 est associé à des infections à germes pyogènes. Ces sujets vont présenter des infections récidivantes et notamment des infections à Neisseria.

Par ailleurs, ce déficit peut être associé à des maladies auto-immunes. [50]

Déficits en C4 :

Ces déficits semblent aussi liés au LED et bien que très rares, seraient associés à des manifestations cliniques plus sévères (auto-immunes et infectieuses). [51]

B.DÉFICIT IMMUNITAIRE SECONDAIRE

Les déficits immunitaires secondaires (DIS) se développent au cours de différentes maladies et/ou à la suite d'un traitement immunosuppresseur ou immun modulateur. Les déficits peuvent concerner l'immunité innée, l'immunité adaptative des lymphocytes T et B. Les patients atteints de DSI représentent donc un groupe hétérogène, comprenant des sujets infectés par le VIH, le cytomegalovirus et la rubéole congénitale, des hémopathies malignes, des tumeurs solides malignes, des receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et d'organes solides, des patients sous traitement immunosuppresseur ou immun modulateur pour des maladies systémiques auto-immunes et inflammatoires, et d'autres pathologies mineures. Le processus de génération d'un diagnostic différent chez un patient atteint d'hypogammaglobulinémie doit inclure une recherche vigoureuse des causes secondaires traitables. Le diagnostic différentiel pourrait être difficile en raison des aspects cliniques similaires dans les formes primaires et secondaires d'hypogammaglobulinémies. [77]

1. Causes Médicamenteuses

1.1. Les immunosuppresseurs :

Les immunosuppresseurs sont responsables d'hypogammaglobulinémies de manière fréquente pour les corticoïdes et rare pour d'autres immunosuppresseurs. Cet effet secondaire n'est pas toujours corrélé à une expression clinique, d'où une absence de recherche de leur mécanisme pour certaines molécules. Il faut aussi penser qu'une baisse d'Ig dans une sous-classe d'Ig peut être masquée par la compensation d'une autre sous-classe d'Ig. Il n'existe pas de mécanisme commun à toutes les molécules hypogammaglobulinémiantes, mais chacune d'elle agit différemment sur l'immunité pour induire une diminution de production d'immunoglobuline ou une augmentation de leur catabolisme. De même, il n'existe pas de mécanisme d'action commun à tous les immunosuppresseurs. [78]

1.2. Corticoïdes :

Les corticoïdes sont utilisés dans de nombreuses indications, pour leurs propriétés anti-inflammatoires, analgésique, immunosuppressive par exemple.

La thérapie par glucocorticoïdes représente le traitement de première intention dans de nombreuses pathologies, en particulier pour le traitement des exacerbations aiguës des maladies. Son utilisation a toutefois été limitée par plusieurs effets secondaires, notamment une susceptibilité aux infections due à une immunodéficience secondaire. En plus les glucocorticoïdes diminuent l'activation et la prolifération des lymphocytes LB et LT se traduit par une baisse de production d'immunoglobulines. [79]

La thérapie aux glucocorticoïdes a également été signalée comme une cause d'hypogammaglobulinémie secondaire. Alors qu'une baisse initiale est commune à tous les patients sous traitement glucocorticoïde, l'apparition d'une hypogammaglobulinémie manifeste dépend en outre des taux sériques d'IgG avant traitement. Il a été démontré que si le taux sérique d'IgG était tombé en dessous de 5,0 g/L, les patients ne guérissaient pas de l'hypogammaglobulinémie. En ce qui concerne l'utilisation de glucocorticoïdes, des doses >2 mg/kg quotidiennes chez les enfants pesant <10 kg ou des doses plus faibles sur des périodes plus longues (mois à années) peuvent entraîner une hypogammaglobulinémie.[80]

1.3. Les antiépileptiques :

Les antiépileptiques et en particulier la carbamazépine (Tegretol®), la phénytoïne (Dihydantol®, Dilantin®) et le clonazépam (Rivotril®). Le déficit peut toucher toutes les classes, l'arrêt du traitement permet la normalisation du taux d'immunoglobulines. Les complications infectieuses sont classiquement rares. [81]

1.4. Les traitements de fond des rhumatismes inflammatoires chroniques :

Penicillamine

Un déficit en IgA sérique a été décrit après le début du traitement par D-pénicillamine. Des examens immunologiques spéciaux ont révélé un déficit du composant sécrétoire des IgA, tandis que les fonctions cellulaires des lymphocytes T et B étaient normales. Un contrôle régulier des taux d'immunoglobulines sériques est obligatoire pendant le traitement par D-pénicillamine. [82]

1.5. Le rituximab :

Le rituximab est un anticorps (Ac) monoclonal chimérique qui cible l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B (LB). Il induit une destruction sélective des LB, qu'ils soient normaux ou éventuellement tumoraux, et a une efficacité démontrée dans le traitement de pathologies malignes hématologiques de l'adulte (lymphome non hodgkinien B -LNH B-, leucémie lymphoïde chronique) (1). Il est aussi utilisé hors AMM dans le traitement de certains LNH-B de l'enfant. Depuis 2001, l'efficacité du rituximab a été étudiée dans le traitement d'un large éventail de pathologies auto-immunes.

Parmi ces dernières, on trouve en particulier la polyarthrite rhumatoïde (PR), le purpura thrombopénique immunologique (PTI), le lupus érythémateux systémique (LES) et les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme de polynucléaire neutrophile (ANCA). [83]

Le rituximab est évalué actuellement dans des essais ouverts contrôlés en pédiatrie dans le traitement des rechutes de leucémie aigüe lymphoblastique B et dans le rejet aigu de greffe rénale. [84]

1.5.1. Facteurs de risque de développer une hypogammaglobulinémie :

On définit l'hypogammaglobulinémie symptomatique induite par le rituximab comme deux ou plusieurs infections non neutroniques dans les 6 mois suivant l'administration du rituximab, nécessitant un traitement de substitution par immunoglobuline pour l'hypogammaglobulinémie. [85]

Les complications secondaires à un traitement par rituximab sont dominées par:

1. Le risque de survenue d'infections, d'autant plus grand que coexistent une neutropénie, une hypogammaglobulinémie, un traitement immunosuppresseur concomitant ou prescrit sur une longue période les mois précédents ou un antécédent de splénectomie.
2. Le risque de survenue de réactions d'hypersensibilisation immédiate ou retardée.
3. Le risque de survenue de neutropénie, précoce ou tardive. [86]

1.6. Imatinib :

Les protéines kinases constituent d'importants éléments régulateurs de la prolifération cellulaire, de la différenciation et de l'apoptose. Elles jouent un rôle majeur dans la cascade d'événements observés lors de la transduction d'un signal. Les mécanismes de signalisation cellulaire doivent être coordonnés et intégrés. Tout événement rompant cet équilibre peut conduire à la formation d'une tumeur maligne. Ainsi, le développement d'inhibiteurs sélectifs de certaines protéines kinases présentant un dysfonctionnement constitue une approche thérapeutique prometteuse dans le contrôle de certains cancers. [87]

❖ Hypogammaglobulinémie induite par l'imatinib chez les enfants et les adolescents atteints de leucémie myéloïde chronique

Les enfants atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique (LMC-PC) sont pris en charge par un traitement de première ligne inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI), similaire aux adultes. En plus de l'imatinib, des ITK de deuxième génération comme le dasatinib et le nilotinib ont récemment été approuvées pour utilisation chez les enfants. La thérapie à l'imatinib dans la LMC pédiatrique pose un défi unique pour un traitement qui dure probablement toute la vie et dont la connaissance de l'efficacité et de l'innocuité à long terme est limitée. Les effets indésirables à long terme de l'imatinib comprennent les effets nocifs possibles sur la croissance, le remodelage osseux et les systèmes endocrinien et cardiovasculaire. On a signalé des effets hors cible du traitement par ITK sur les cellules B et l'hypogammaglobulinémie. [88]

Une étude espagnole a mesuré prospectivement les taux sériques d'immunoglobulines chez les patients (16 ans) avec LMC qui ont commencé à prendre de l'imatinib après l'échec ou l'intolérance au traitement à l'interféron. Il y a eu une réduction importante des taux sériques d'immunoglobulines par rapport aux valeurs initiales sur un an. De faibles concentrations sériques d'IgG, d'IgA et d'IgM ont été relevées chez 28 %, 14 % et 22 % des patients, respectivement. L'étude n'a observé aucun impact clinique sous la forme d'une augmentation des infections. [88]

Fréquent	Assez fréquent	Rare
Cyclophosphamide (Endoxan [®])	Carbamazépine (Tégréto [®])	Valproate de sodium (Dépakine [®])
Corticoïdes	Phénytoïne (Di-hydan [®] , Dilantin [®])	Levetiracetam (Keppra [®])
Rituximab (Mabthera [®])	Sulfasalazine (Salazopyrine [®])	Clonazepam (Rivotril [®])
Imatinib (Glivec [®])	Sels d'or	Phénobarbital (Gardéna [®])
	D-pénicillamine (Trolovol [®])	Acide acétylsalicylique (Aspirine [®])
		Azathioprine (Imurel [®])
		Ciclosporine (Neoral [®] , Sandimmun [®])
		Captopril (Lopril [®])
		Thyroxine (Lévothyrox [®] , L-thyroxine [®])
		Chlopromazine (Largactil [®])

Tableau06: principaux médicaments responsables d'hypogammaglobulinémie. [89]

2. Hémopathies lymphoprolifératives :

L'hypogammaglobulinémie est une complication peu décrite de la chimiothérapie chez les enfants et les adolescents atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LAL). La majorité des patients traités par un régime de LAL ont présenté une hypogammaglobulinémie. Des épisodes de neutropénie fébrile (tout au long du traitement) et des événements infectieux pendant l'entretien sont survenus plus fréquemment chez les patients hypogammaglobulinémiques que chez les patients présentant des taux d'immunoglobuline G normaux. [90]

Les hémopathies malignes représentent environ 40% de la totalité des cancers avant l'âge de 15 ans. La classification internationale des cancers de l'enfant (ICCC : international Classification of Childhood Cancer) distingue deux groupes [91]

- les leucémies syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques
- les lymphomes et néoplasmes réticuloendothéliaux.

2.1. Leucémie aigues lymphoblastique:

2.1.1. Définition :

Hémopathie maligne de la lignée lymphoïde avec transformation d'un précurseur lymphoblastique, arrêt de la différenciation et expansion clonale. Elle est caractérisée par la suppression de l'hématopoïèse normale, l'infiltration des organes extra médullaires et la libération de cellules leucémiques dans le sang périphérique. La LAL est la pathologie maligne la plus fréquente chez l'enfant. [92]

2.1.2. Les signes cliniques :

Symptômes généraux non spécifiques

- Altération de l'état général, fièvre, sueurs nocturnes, fatigue, difficulté respiratoire
- Symptômes ressemblant à ceux de la grippe, anorexie, perte de poids ;
- Douleurs osseuses.

Suppression de l'hématopoïèse normale

- Anémie → malaise, fatigue, tachycardie, pâleur ;
- Thrombopénie → tendance hémorragique, avec pétéchies et ecchymoses, hématomes, épistaxis ;
- Neutropénie → infections cutanées, pneumonie, sepsie.

Prolifération des cellules leucémiques, infiltration d'organe : Fréquence

- Hépatomégalie et/ou splénomégalie : 70 %
- Adénopathies : 60 %
- Atteinte du SNC/des méninges (meningeosis leucaemica) avec céphalée, nausées, vomissements, troubles de la vision, troubles du SNC : < 10 %
- Atteinte médiastinale avec adénopathie : 15 % :[92]

2.1.3. Le diagnostic :

Le diagnostic de LAL repose essentiellement sur une numération formule sanguine (NFS), effectuée à partir d'une prise de sang, et sur un examen de la moelle osseuse appelé myélogramme. Réalisé sous anesthésie locale, celui-ci consiste à insérer une aiguille creuse dans un os. Il s'agit généralement du sternum (os plat situé au milieu de la poitrine) ou de la partie saillante de la hanche. Une petite quantité de moelle est alors aspirée, ce qui permet d'analyser par différents examens les lymphoblastes anormaux, leurs chromosomes et leurs gènes. Les résultats obtenus sont déterminants pour le choix du traitement.

Parallèlement, une analyse du liquide céphalo-rachidien est réalisée par ponction lombaire, c'est-à-dire une piqûre entre deux vertèbres (après application d'un antidouleur). [93]

2.1.4. Complications :

- Sepsis, autres complications infectieuses.
- Anomalie de l'hémostase, hémorragie, accidents thromboemboliques, thrombose des sinus veineux.
- Syndrome de lyse tumorale, néphropathie par hyperuricémie.
- Leucostase (pulmonaire, cérébrale).
- L'hypercalcémie est une complication connue mais rare des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (LAL) [92] [94]

2.1.5. Traitement :

Le traitement est adapté en fonction de l'âge du patient, de ses antécédents médicaux et des caractéristiques précises de la maladie.

Chimiothérapie par voie générale

Le traitement s'effectue en règle selon des protocoles thérapeutiques. Les structures d'ensemble des protocoles français ou des pays occidentaux sont aujourd'hui très similaires. Ils comportent tous 4 étapes: Tout d'abord, un traitement d'induction est administré pour rétablir la production normale de cellules sanguines (corticoïdes, vincristine, asparaginase et avec ou sans anthracyclines). Plus de 95 % des patients obtiennent une guérison complète après 4 à 6 semaines de ce régime avec une prophylaxie cérébro-méningée (méthotrexate), un traitement de consolidation et entrepris pour éradiquer les cellules leucémiques résiduelles. Une combinaison similaire avec le traitement d'induction (stéroïdes, vincristine, asparaginase et anthracycline), appelée réinduction ou intensification retardée, est administrée à la fin de la consolidation.

L'importance de la réinduction a été confirmée à plusieurs reprises par plusieurs essais randomisés et enfin, un traitement d'entretien pendant 2 à 3 ans pour éviter la récurrence de la maladie. [95]

Antibiothérapie

Les enfants en cours de traitements de leucémies sont exposés au risque infectieux, soit par l'existence d'une neutropénie [chimio](#) induite, soit par la présence de prothèses comme un cathéter central. [96]

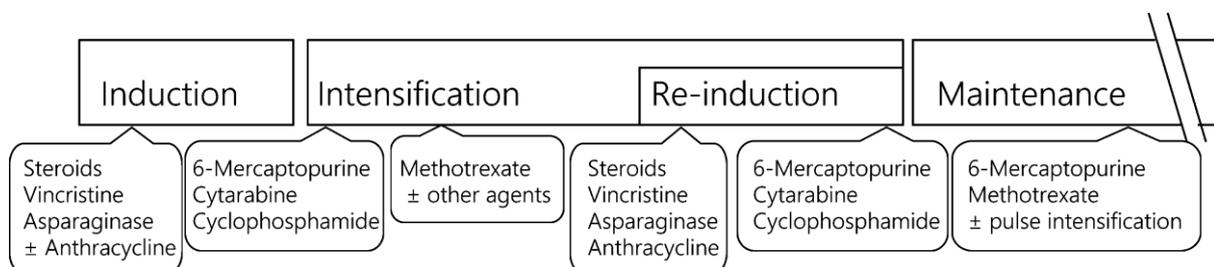


Figure 09 : Schéma de traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë pédiatrique. [95]

2.2. Lymphomes malins :

Les lymphomes sont des syndromes lymphoprolifératifs chroniques

La maladie correspond à une prolifération monoclonale de lymphocytes B ou T/NK (Natural killer). [97]

La symptomatologie clinique regroupe les signes cliniques suivant :

- Syndrome tumoral : polyadénopathies, hépatosplénomégalie.
- Signes B : fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes.

Le tableau clinique peut se compliquer par un syndrome de lyse tumorale, ou syndrome de cave supérieur.

Le diagnostic se fait par biopsie ganglionnaire et analyse anatomopathologique.

Le traitement est basé essentiellement sur la polychimiothérapie et les corticoïdes à fortes doses, immunothérapie, radiothérapie, intensification de la poly chimiothérapie et autogreffe. [98]

3. hypogammaglobulinemie par excès de pertes :

Les affections qui provoquent fréquemment une perte d'Ig sont les brûlures, les maladies rénales ou intestinales. L'entéropathie protéique est caractérisée par une perte excessive de protéine dans le tractus gastro-intestinal, entraînant dans certains cas une hypogammaglobulinémie symptomatique. Un état hypoprotéïnémique avec hypogammaglobulinémie peut également être la conséquence de brûlures graves. Le traitement de ces troubles repose principalement sur la prise en charge de la maladie sous-jacente, et aucune donnée exhaustive n'est disponible concernant les IgRT. [99]

3.1. Syndrome néphrotique:

3.1.1. Définitions :

Un syndrome néphrotique se définit par des critères bien spécifiques définis par la Haute Autorité de Santé au travers de son Protocole National De Soins pour les maladies rares numéro 19 et se caractérise comme suit : [100]

- Une protéinurie massive supérieure à 50 mg/kg/jr.
- Une Hypoalbuminémie inférieure à 30g/l.
- Des œdèmes.- Une hyperlipidémie.
- Chez un enfant entre 3 et 16 ans

Le Syndrome néphrotique idiopathique ou SNI est une maladie ayant pour siège le glomérule rénal. C'est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente en pédiatrie bien que son épidémiologie soit encore mal connue. Elle se caractérise par une altération des podocytes par divers mécanismes pouvant aboutir à terme à une insuffisance rénale. L'incidence de la pathologie est estimée entre 1 et 3 cas pour 100000 enfants par an dans les pays anglo-saxons. [101] Cette incidence est plus élevée dans certains groupes et paraît stable au cours des dix dernières années, il n'existe pas de données sur l'incidence de la SNI en France. Toutefois celle-ci a été quantifiée à 1 cas pour 20000 enfants. [102] Le Syndrome Néphrotique Idiopathique est donc selon la définition européenne une maladie rare. (Moins de 1 cas pour 2000 habitants)

Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans sa survenue demeurent partiellement connus. L'hypothèse principale actuelle repose sur l'existence d'un facteur circulant qui serait produit par le système immunitaire, responsable de l'augmentation de la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire, dont l'origine, les propriétés physico-chimiques et le mécanisme d'action demeurent à ce jour inconnus. Cette maladie évolue par poussées, entrecoupe es de phases de rémission, et reste parfois active à l'âge adulte.[103]

3.1.2. Diagnostic différentiel :

Etant donné que le premier signe visible du SNI chez l'enfant est l'œdème, il convient avant tout d'éliminer toutes les autres causes possibles d'œdème en pédiatrie. On peut ainsi citer certains troubles cardiaques, la cirrhose hépatique ou un sepsis sévère. Il faut aussi éliminer les syndromes néphrotiques secondaires. Ceux-ci sont nombreux, d'ordres génétiques, infectieux ou médicamenteux. La différenciation se faisant sur la présence de protéinurie et d'hypo albuminémie lors d'un SNI. [104]

3.1.3. Complications du SNI :

Les complications du syndrome néphrotique infantile sont nombreuses et variées. Elles relèvent de la pathologie elle-même, mais aussi des traitements qui lui sont associés. Les effets indésirables des traitements seront traités avec ceux-ci

- Infections

La sensibilité aux infections résulte en partie des perturbations immunologiques observées au cours du syndrome néphrotique (fuites urinaires d'IgG et d'opsonines), auxquelles s'ajoute l'effet des immunosuppresseurs. Les germes le plus fréquemment impliqués dans les infections chez les patients avec SNI sont le *Streptococcus pneumoniae*, les autres germes encapsulés et l'*Escherichia coli*. Les péritonites bactériennes médicales (sans perforation digestive) ne sont pas rares. La varicelle peut avoir une évolution maligne chez l'enfant néphrotique et son diagnostic est parfois difficile en raison du tableau clinique bruyant (douleurs abdominales pseudo-chirurgicales, pneumonie, hépatite fulminante. . .) qui précède l'éruption. La rougeole, dont on observe une recrudescence depuis ces dernières années, peut être fatale chez l'immunodéprimé. [103]

- Accidents thromboemboliques

Le risque d'évènements thromboemboliques chez les enfants avec un SNI est estimé entre 1.8% et 5%. Cela serait expliqué par une augmentation de la production des facteurs de la coagulation par l'organisme, conjugué à une perte via les urines d'agents anticoagulants tels que l'antithrombine III.

D'autres agents prothrombotiques tels que la thrombocytose, l'hémoconcentration, l'hyperlipidémie ou l'immobilisation sont aussi à considérer[104]

- Insuffisance rénale

Au la première crise ou lors d'une rechute, un enfant ayant un SNI peut voir son débit de filtration glomérulaire diminué.

3.1.4. Traitement :

Le traitement du SNI a pour but d'induire et de maintenir une rémission complète, en limitant les effets indésirables des traitements. Le traitement de la première poussée repose sur une corticothérapie orale, qui permet d'induire la rémission chez près de 85 % des enfants. Parmi ces patients cortico-sensibles, plus de deux tiers rechuteront et certains deviendront cortico-dépendants. En cas de rechutes fréquentes ou de cortico-dépendance, des immunosuppresseurs sont utilisés à visée d'épargne cortisonique : lévamisole, mycophenolate mofetil (MMF), ciclosporine ou tacrolimus (inhibiteurs de la calcineurine), cyclophosphamide (agent alkylant) ou rituximab par exemple. [103][105]

3.2. Brûlures et autres traumatismes :

La perte secondaire d'immunoglobulines à la suite d'un grand brûlé a été clairement documentée, par exemple dans le cas d'un traumatisme crânien grave on a une hypogammaglobulinémie transitoire Ceci, couplé aux incidences élevées de pneumonie et d'infection par le VIH.

Les études cinétiques des taux d'immunoglobulines chez les patients ayant subi un traumatisme crânien montrent une récupération rapide et une élévation des IgM après le traumatisme. [106]

3.3. Maladie gastro-intestinale :

3.3.1. Lymphangiectasie intestinale :

3.1.1.1. Définition :

La maladie de Waldmann, ou lymphangiectasies intestinales primitives (LIP), est une pathologie très rare, d'étiologie inconnue, caractérisée par des dilatations lymphatiques digestives entraînant une fuite lymphatique infraliminale responsable d'une gastro entéropathie exsudative avec hypo albuminémie, lymphopénie et hypogammaglobulinémie. [107]

3.3.1.2. Signes cliniques :

Chez l'enfant, la maladie est habituellement diagnostiquée avant l'âge de 3 ans avec parfois des formes très étendues et létales. Les principaux signes cliniques sont : œdèmes, diarrhée, ascite, asthénie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte de poids ou absence de prise de poids, retard de croissance. La malabsorption peut entraîner une carence en vitamines liposolubles (A, D, E, K), des épisodes d'hypocalcémie parfois responsables de convulsion. [108]

3.3.1.3. Diagnostic :

Les lymphangiectasies intestinales sont reconnues de lors de la fibroscopie œsogastroduodénale. L'aspect macroscopique évocateur correspond à des dilatations lymphatiques de couleur jaune/brune (chylomicrons) de densité et de taille variables. Les biopsies duodénales confirment le diagnostic avec la mise en évidence de dilatations lymphatiques, plus ou moins importantes. [109]



Figure 10 : Vidéo capsule endoscopique: aspect de lymphangiectasies diffuses.

Elles contiennent un liquide laiteux et sont localisées dans la muqueuse et sous-muqueuse (parfois la séreuse) sans anomalie cellulaire. Les villosités peuvent être plus ou moins atteintes. Parfois, les anomalies peuvent être minimales, la muqueuse ayant un aspect œdémateux et non lactescent.

Des anomalies biologiques indirectes sont évocatrices de LIP : hypo protidémie, hypo albuminémie, hypogammaglobulinémie (baisse des IgG, A, M) ou lymphopénie. La fuite protidique digestive traduisant la gastro-entéropathie exsudative est confirmée par la clairance de l'1-antitrypsine qui est significativement augmentée. Cette épreuve nécessite le recueil des selles sur 24 heures avec le dosage de l'1-antitrypsine fécale et sérique

3.3.1.4. Traitement :

Régime hypo lipidique strict enrichi de triglycérides à chaînes moyennes (TCM), C'est l'élément majeur du traitement médical des patients ayant une LIP. L'absence de lipides alimentaires évite la dilatation des vaisseaux lymphatiques digestifs par le chyle, et donc la fuite digestive lymphatique de lymphes. Les TCM (huile de TCM®) sont directement absorbés par le système veineux porte sans passage lymphatique digestif. Après quelques semaines de régime bien suivi, les anomalies cliniques (œdèmes) et biologiques (albuminémie, taux de

gammaglobulines, nombre de lymphocytes) tendent à se corriger sans toutefois se normaliser mais permettant de diminuer le rythme ou d'interrompre les perfusions d'albumine.

Chez les patients non répondeurs au régime hypo lipidique strict, la nutrition entérale (élémentaire, semi-élémentaire ou polymérique) peut être nécessaire. Dans de très rares cas, il peut être nécessaire de recourir à la nutrition parentérale totale. Le régime hypolipidique doit être strict et quotidien en raison du risque de récurrence en cas d'interruption. La surveillance du traitement repose sur la recherche de la réapparition des œdèmes (examen clinique, courbe pondérale) qui peut être précédée par une rechute biologique (albuminémie, taux de lymphocytes). [109]

4. Hypogammaglobulinémie secondaire à des infections virales:

Les processus infectieux peuvent entraîner le développement d'une hypogammaglobulinémie et d'un déficit en anticorps. Des rapports sur de telles occurrences après une infection virale ont été documentés dans la littérature, le plus notoirement après une infection par EBV.

L'hypogammaglobulinémie a également été rapportée après une infection par le CMV, le HN, le parvovirus B19 et la rubéole congénitale. Ce phénomène n'a pas été rapporté lors d'infections bactériennes, fongiques ou protozoaires. [110]

4.1. Cytomégalovirus :

Une hypogammaglobulinémie a été décrite chez un nourrisson présentant une récupération persistante du CMV dans la salive et l'urine de l'âge de 5 à 19 mois, un taux élevé d'IgM, un taux faible d'IgG et d'IgA, des ulcères buccaux, une neutropénie et une lymphadénopathie cervicale. Ce patient a également développé une pneumonie à *Pneumocystis carinii*. Une amélioration clinique, mais aucune correction des concentrations d'immunoglobulines, a été obtenue avec un traitement par interféron, lévamisole et plasma hyperimmun. [111]

4.2. VIH :

Une hypogammaglobulinémie a été signalée dans l'infection par le VIH chez les adultes et les enfants. Chez l'enfant, l'hypogammaglobulinémie est plus fréquente chez les prématurés infectés soit par voie transplacentaire, soit par transfusion sanguine. Des anomalies neurologiques progressives et des calcifications intracrâniennes sont fréquemment retrouvées chez ces patients. La séronégativité au VIH est la règle, le diagnostic est confirmé par l'isolement du

VIH ou la détection de l'antigène ou de l'ARN du VIH. Pour les enfants infectés par le VIH présentant une hypogammaglobulinémie ou des infections bactériennes récurrentes en l'absence d'hypogammaglobulinémie, des perfusions périodiques d'immunoglobulines sont recommandées. [112]

4.3. Parvovirus :

Une hypogammaglobulinémie s'est développée chez trois nourrissons atteints d'une infection congénitale par le parvovirus B19. Tous les nourrissons présentaient une anémie congénitale et une anasarque anténatale. Les nourrissons n'avaient pas d'anticorps contre le virus, mais de l'ADN viral a été détecté dans le sang ou les tissus. Tous les nourrissons ont été traités par immunoglobuline en période postnatale. [113]

4.4. Rubéole congénitale :

Une hypogammaglobulinémie a été observée chez des enfants atteints de rubéole génitale conique pendant la période d'excrétion virale. Une réponse anormale des anticorps et une incapacité à passer de l'IgM à l'IgG sont présentes pendant cette période. Les anomalies des immunoglobulines ont tendance à revenir à la normale lorsque l'excrétion virale diminue ou disparaît. [114]

5. Hypogammaglobulinémie par défaut de production :

- Dénutrition
- Inflammation chronique
- Sepsis

6. autre cause :

6.1. Lupus érythémateux systémique :

Le lupus érythémateux systémique (LES).se caractérise par une activation des cellules immunitaires, notamment des lymphocytes T et B, avec un taux élevé d'immunoglobulines G (IgG) dans le sérum et des complexes immunitaires circulants importants dans plusieurs organes, notamment la peau, le cœur, les poumons, les reins et les articulations. Environ 15 à 20 % des patients atteints de

LED sont diagnostiqués avant l'âge de 16 ans. L'hypogammaglobulinémie est reconnue depuis longtemps comme une conséquence du lupus érythémateux systémique (LES). [115]

Les facteurs potentiels qui prédisposeraient à un faible taux d'immunoglobulines, tels que les médicaments cytotoxiques tels que la néphrite et le cyclophosphamide, ces derniers n'ont pas été considérés comme des causes des faibles taux d'immunoglobulines. Il est difficile de déterminer son étiologie. [116]

L'hypogammaglobulinémie chez les patients atteints de LED a été attribuée à un traitement immunosuppresseur ou à un effet transitoire associé au syndrome néphrotique.

La mesure des taux d'immunoglobuline pendant le traitement dans le LED pourrait permettre d'identifier les patients atteints d'hypogammaglobulinémie qui pourraient avoir besoin d'une intervention chirurgicale. Un suivi plus agressif pour surveiller le risque accru d'infection et la nécessité d'un traitement par IgIV. Une étude prospective est nécessaire pour valider les facteurs de risque associés. [115]

6.2. Transplantations d'organes solides :

L'hypogammaglobulinémie définie comme une immunoglobuline sérique <700 mg/dl, a été signalée comme une complication de la transplantation d'organes solides (SOT). On a signalé une diminution des IgG sériques après l'induction, la thérapie immunosuppressive ou le traitement des épisodes de rejet. Plusieurs études ont montré une prévalence élevée d'hypogammaglobulinémie après une transplantation cardiaque, pulmonaire et rénale avec un risque accru d'infections.

Le risque de l'infection semble dépendre du degré de l'hypogammaglobulinémie du type d'allogreffe et du type et de l'intensité de l'immunosuppression. En outre, l'hypogammaglobulinémie peut être plus prononcée avec l'utilisation de l'immunosuppression d'entretien avec le mycophénolate mophetil (MMF), qui est connu pour affecter à la fois la cellule T et la fonction lymphocytaire de la cellule B. La surveillance des niveaux d'immunoglobuline G (IgG) avant et après la transplantation d'organes a été proposée comme outil potentiel pour prédire les résultats cliniques outil potentiel pour prédire les résultats cliniques.

Les facteurs pouvant contribuer à l'hypogammaglobulinémie post-transplantation comprennent l'inhibition de la prolifération des lymphocytes B et de la production d'anticorps par le mycophénolate mofétil (MMF), les effets multifactoriels des corticostéroïdes, l'apoptose des lymphocytes induite par les globules antithymocytes, la thymectomie précoce et la guérison incomplète de la maladie sous-jacente par la transplantation. Cependant, les mécanismes précis qui contribuent à l'hypogammaglobulinémie post-transplantation n'ont pas été rapportés. En l'absence de données confirmant la prévalence et l'impact clinique de l'hypogammaglobulinémie avant et après la transplantation, il n'existe pas de directives publiées concernant le moment où les enfants receveurs de SOT doivent être évalués pour l'hypogammaglobulinémie et dans quelles circonstances ils doivent recevoir un supplément d'immunoglobuline intraveineuse (IVIg) ou des stratégies d'immunisation alternatives. [117]

L'identification et la prise en charge de l'hypogammaglobulinémie pré-transplantation, ainsi que la prophylaxie antimicrobienne largement utilisée, peuvent réduire le taux d'infections et améliorer les résultats. [118]

V. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel comprend :

- Causes secondaires induites par des médicaments tels que les immunosuppresseurs, la phénytoïne, la pénicillamine, les glucocorticoïdes. L'arrêt du médicament en cause et la vérification des immunoglobulines sont justifiés si les patients présentent un état d'immunodépression [119].
- Étiologies infectieuses telles que CMV, EBV, VIH, Rubéole et Toxoplasma gondii congénital. L'exclusion par PCR est indiquée si la suspicion est élevée. Certains virus et certaines infections bactériennes peuvent provoquer une baisse des immunoglobulines sériques et doivent être éliminés. Répétez le dosage des immunoglobulines sériques une fois l'infection traitée. [119]
- Les tumeurs malignes telles que la leucémie aigue lymphoblastique, le lymphome non hodgkinien, les tumeurs malignes à cellules B peuvent se présenter comme une hypogammaglobulinémie. Une évaluation oncologique avec des biopsies de tissu appropriées sera bénéfique dans certains cas si la malignité est élevée dans le différentiel.
- Les troubles systémiques tels que les brûlures graves, les syndromes néphrotiques, les diarrhées sévères et la malnutrition peuvent également être des causes d'immunoglobulines faibles. Une anamnèse et un examen appropriés sont essentiels pour une évaluation et un bilan adéquats [120].

VI Complications :

- Les enfants atteints de DICV présentent fréquemment une hyperplasie lymphoïde dans les intestins, qui peut être constituée de cellules plasmacytoïdes de la lignée des cellules B.
- Une poliomyélite associée au vaccin peut survenir chez les patients atteints d'agammaglobulinémie liée au chromosome X (XLA) qui reçoivent le vaccin à poliovirus vivant atténué (qui n'est plus couramment utilisé pour les nourrissons aux États-Unis). [121]
- L'infection entérovirale persistante et la sinusite chronique restent les principales complications des patients atteints de XLA.
- Les encéphalites virales causées, par les entérovirus, la rougeole et les papovavirus sont des complications potentiellement rares et dévastatrices de l'hypogammaglobulinémie.
- La perte d'audition due à une otite moyenne chronique ou à une méningo-encéphalite peut affecter jusqu'à un tiers des patients atteints de XLA et peut également toucher les patients atteints de DICV et de syndromes de déficience en anticorps spécifiques.
- Les troubles les plus courants sont l'anémie hémolytique positive de Coombs et le purpura thrombocytopénique idiopathique de l'enfant.
- La neutropénie est observée moins fréquemment. Une neutropénie non immune est observée chez les jeunes garçons atteints de XLA, et une neutropénie induite par le médicament doit être envisagée chez les autres patients.
- Des réactions anaphylactiques peuvent survenir dans de rares cas lorsque des patients présentant un déficit en IgA reçoivent des produits sanguins contenant des IgA.

VII Traitement :

1. Le traitement de substitution par immunoglobuline IV. La plupart des DI primitifs constituent l'indication principale et logique des IgIV.

Les IgIV sont indiquées dans les agammaglobulinémies (liées ou non à l'X), le syndrome hyper-IgM et, en cas d'infections sévères, dans les hypogammaglobulinémies à expression variable et les déficits en sous-classes

d'IgG. Les IgIV peuvent aussi être utilisées les DI combinés sévères, le syndrome de Wiskott-Aldrich, et bien souvent dans l'ataxie télangiectasie. Cependant, les Ig sont contre-indiquées dans le déficit isolé en IgA du fait du risque important d'anaphylaxie par immunisation vis à vis des IgA. Si le déficit en IgA est associé à un déficit en sous-classes d'IgG, il faut utiliser des préparations d'Ig pauvres en IgA. Les IgIV ne sont généralement pas indiquées dans l'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance.

Dans les DI secondaires, l'infection par le VIH chez l'enfant constitue une indication aux IgIV s'il existe une hypogammaglobulinémie (IgG < 2 g/l) ou une faible réponse anticorps. Chez le prématuré, l'utilisation systématique des IgIV n'a pas fait ses preuves. [122]

2. Antibiotiques pour les infections actives ou prophylaxie et surveillance pour les problèmes pulmonaires chroniques dus à des pneumonies récurrentes. [123]

3. Les glucocorticoïdes systémiques peuvent être utilisés pour les cytopénies, les IgIV à haute dose et le rituximab comme agent d'appoint épargnant les stéroïdes ont également montré des avantages. [124]

4. Test d'allergie / PFT chez les enfants présentant des symptômes sino-pulmonaires persistants. Ils peuvent avoir besoin d'un test d'allergie pour exclure l'asthme ou les déclencheurs allergiques contribuant à ces symptômes.

5. Des infections répétées de l'oreille peuvent entraîner une perte auditive neurosensorielle et nécessiter des examens audio en cas d'inquiétude concernant une déficience auditive ou de mauvais résultats scolaires. [125]

6. Le traitement de l'hypogammaglobulinémie secondaire est dirigé vers la cause sous-jacente. Un traitement réussi du syndrome néphrotique et de l'entéropathie protéique peut entraîner une amélioration des taux d'Ig.

7. Recommandations de vaccination

VIII Éducation des patients :

- Éviter les infections en pratiquant l'hygiène des mains, en buvant de l'eau traitée et en portant une protection respiratoire adéquate
- Malgré un traitement agressif par IgIV, ces patients présentent toujours une incidence plus élevée d'infections par rapport à la population générale.
- Les patients doivent être informés des premiers symptômes de l'infection et du risque d'infections plus importantes s'ils ne consultent pas immédiatement un médecin.
- Des antibiotiques oraux couvrant des bactéries encapsulées (par exemple, l'amoxicilline avec ou sans acide clavulanique) doivent être mis à la disposition de ces patients à domicile pour une utilisation immédiate s'ils commencent à présenter des symptômes d'infection. [121]

PARTIE PRATIQUE

***OBJECTIF DU
MEMOIRE***

Objectif principal :

- Instaurée une démarche diagnostic devant une hypogammaglobulinémie chez l'enfant adressé au laboratoire d'immunologie de l'U.H.U HASSIBA BEN-BOUALI DE BLIDA.

Objectif secondaire :

- Décrire la population étudiée selon les données démographiques, cliniques et biologiques.
- Étudiée l'évolution des déficits immunitaires primitifs vers des manifestations infectieuses néoplasiques et les manifestations auto-immunes.

***MATERIELS ET
METHODES***

1. Type de l'étude :

Nous avons mené une étude prospective descriptive regroupant 54 patients recrutés au niveau du laboratoire d'immunologie U.H.U HASSIBA BEN-BOUALI DE BLIDA sur une période de 6 mois de 19 décembre au 01 juillet.

2. Matériel :

2.1. Recueil des données :

2.2. Critères de sélection :

- **Critères d'inclusions :**

Nous avons procédé au recrutement des patients à partir des dossiers et de registre du laboratoire d'immunologie U.H.U HASSIBA BEN-BOUALI DE BLIDA, dont les renseignements cliniques ont été collectés à partir des ordonnances et des résultats d'analyses puis saisies dans une base de données informatiques.

- **Critères de non inclusion :**

- Age : supérieur à 15 ans
- dossiers incomplets

3. Méthodes :

Concerne tous les 54 patients recrutés dont chaqu'un a bénéficié :

- ✚ d'une étude électrophorétique des protéines sériques qui réalisée par une technique semi automatisée utilisant l'automate **HELENA SAS-1** et **HELENA SAS-2**.
- ✚ une étude sérologique portant sur les paramètres suivants :
 - Dosage des immunoglobulines : G, A, M et des sous classes IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4.
 - Dosage des fractions du complément C3, C4.

Ces paramètres ont été faits par la technique turbidimétrique par automate **SPA plus** de **Binding site**.

3.1. Electrophorèse des protéines sériques :

➤ Principe :

L'EPS est un examen simple, réalisé en routine qui permet de dépister et participe au suivi de nombreuses pathologies. Elle consiste à faire migrer les protéines sériques sur une membrane d'acétate de cellulose ou en gel d'agarose ou elles se séparent en fonction de leur PM et leur charge électrique. Différents fractions protéiques sont identifiées selon leur vitesse de migration électrophorétique: albumine, puis $\alpha 1$ -globuline, $\alpha 2$ -globuline, β -globuline et enfin γ -globuline.



Figure 11 : SAS-1plus et SAS-2

➤ Protocole : Voir ANNEXE 01

Résultats :

Les résultats obtenus après le placement de la membrane dans le scanner **EPSON PERFECTION V700 PHOTO** sont ensuite analysés par le logiciel **Platinum** qui peut être directement relié au système **LIMS (Laboratory Information Management System)** via une interface bidirectionnelle garantissant ainsi la sécurité des résultats du patient et le téléchargement de la

liste de travail afin de permettre une quantification rapide et précise des bandes identifiées .les résultats de cet examen se présentent sous deux formes :

- ✚ Un graphique, résultat de l'intégration par sensitométrie de la bande électrophorétique.
- ✚ Des valeurs chiffrées, pour chacune des fractions en pourcentage et en concentration g/l calculée à partir de la protidémie totale.

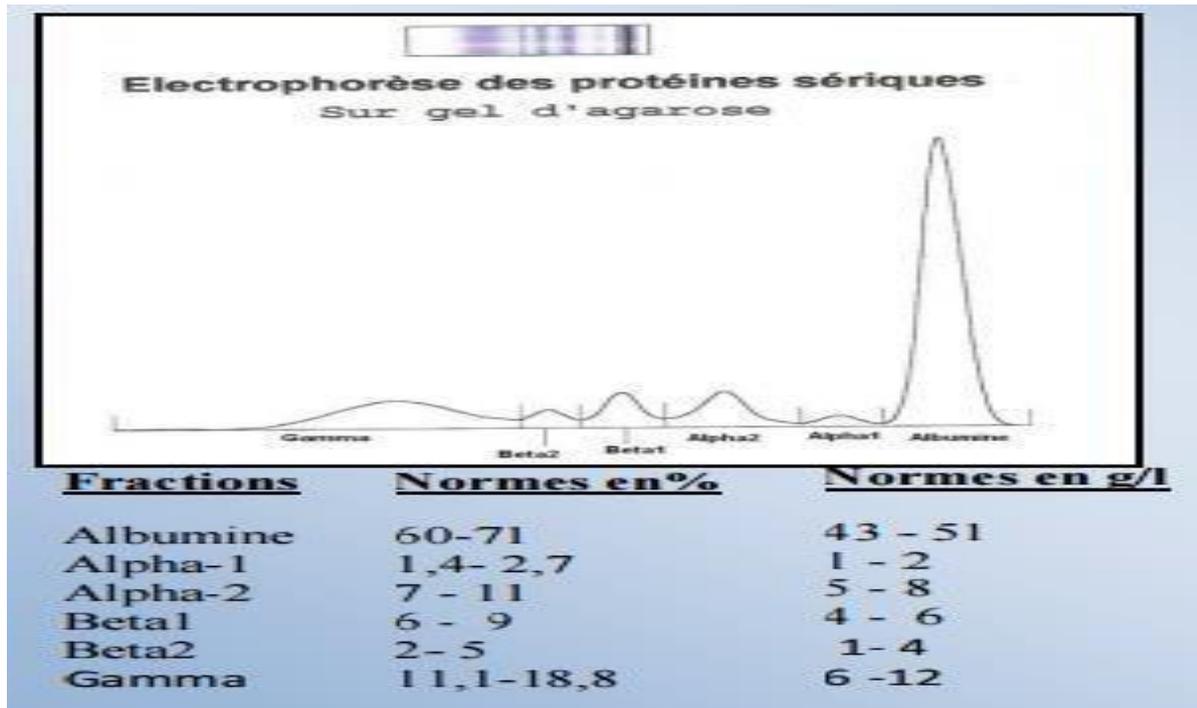


Figure 12 : Protéinogramme normal

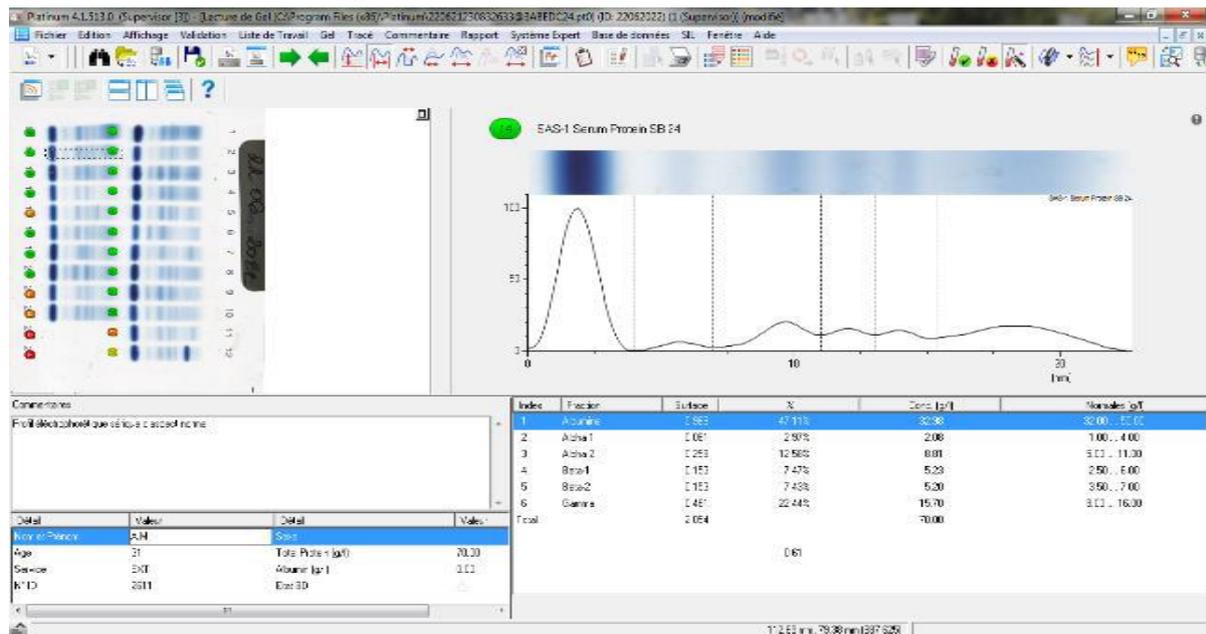


Figure 13 : Configuration des résultats

Interprétations:

L'analyse initiale à l'œil nu permet de déterminer l'aspect qualitatif de la membrane et permet de trancher entre l'absence et la présence du composant monoclonal. L'usage du densitomètre permet non seulement de déterminer l'aspect qualitatif, mais encore l'aspect semi-quantitatif, puisque il convertit l'intensité de la coloration en pourcentage à partir duquel on peut déduire les concentrations des différentes fractions en connaissant le taux de protides totaux.

3.2. Dosage des immunoglobulines : (G A M) ET LES SOUS CLASSES IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

➤ **Turbidimétrie :**

➤ **Principe :**

Le dosage est réalisé par automate SPA PLUS, la turbidimétrie est la mesure du degré de turbidité d'une suspension. Elle fait partie de la photométrie des milieux troubles. Elle est déterminée grâce à un système optique, en général un spectrophotomètre classique, qui mesure la diminution, due à l'absorbance, de l'intensité d'un rayon lumineux de longueur d'onde connue traversant la suspension.

La turbidimétrie est utilisée en complément à la néphélométrie qui se base plutôt sur la diminution de l'intensité par diffusion de la lumière.

Le SPA PLUS® est un automate basé sur le principe de la turbidimétrie et tous les protocoles installés sur l'automate sont réalisés avec des réactifs développés par TBS. L'analyseur utilise une lampe halogène avec une grille de diffraction permettant le choix entre 12 longueurs d'ondes pour la mesure de la réaction. Il permet de réaliser des analyses au rythme théorique de 120 tests à l'heure. Une dilution automatique de 1/10e est programmée et selon le signal obtenu, l'automate repasse, si nécessaire, l'échantillon « pur » ou, en cas de « prozone », signale indiquant un possible excès d'antigène, dilué au 1/100e.

Ces redilutions automatiques préviennent la non-détection d'excès d'antigène. Des dilutions manuelles peuvent également être réalisées à la demande.



Figure 14: Automate SPA PLUS de The Binding sit.

➤ **Protocole :** Suivant le prospectus du fabricant (ANNEXE 02)

Interprétation :

Pour chaque paramètre étudié les valeurs normales varient en fonction du sexe et de l'âge et sont détaillés dans les tableaux suivants (07, 08, 09,10).

➤ **Dosage d'IgG :**

Tableau07 : Valeurs normales des IgG en fonction de l'âge et du sexe.

Age	Sexe masculin	Sexe féminin
Nouveau Né	4,62-8,58	g/l
1 à 3 mois	2,96-5,48	g/l
3 à 6 mois	2,36-4,36	g/l
6 mois à 1 an	3,35-6,23	g/l
1 à 2 ans	4,82-8,96	g/l
3 à 4 ans	5,49-10,19	g/l
5 à 9 ans	5,82-11,54	g/l
10 à 15 ans	6,55-12,29	g/l

➤ **Dosage d'IgA :**

Tableau 08 : Valeurs normales des IgA en fonction de l'âge et du sexe.

Age	Sexe masculin	Sexe féminin
Nouveau Né	0,07-0,22	g/l
1 à 3 mois	0,10-0,30	g/l
3 à 6 mois	0,12-0,38	g/l
6 mois à 1 an	0,20-0,62	g/l
1 à 2 ans	0,27-0,86	g/l
3 à 4 ans	0,38-1,22	g/l
5 à 9 ans	0,44-1,52	g/l
10 à 12 ans	0,51-1,62	g/l
12 à 15 ans	0,56-1,69	g/l
		0,49-1,57 g/l
		0,51-1,64 g/l

➤ **Dosage d'IgM :**

Tableau 09 : Valeurs normales des IgM en fonction de l'âge et du sexe.

<i>Age</i>	<i>Sexe masculin</i>	<i>Sexe féminin</i>
Nouveau Né	0,23-0,65 g/l	
1 à 3 mois	0,50-0,71 g/l	
3 à 6 mois	0,30-0,85 g/l	
6 mois à 1 an	0,34-1,14 g/l	
1 à 2 ans	0,48-1,43 g/l	
3 à 4 ans	0,54-1,53 g/l	
5 à 9 ans	0,54-1,55 g/l	
10 à 12 ans	0,757-1,62 g/l	0,62-1,77 g/l

Concernant les valeurs de C3, C4 ne se varient pas

Tableau 10 : Les valeurs normales de fractions du complément C3, C4.

	C3 g/l	C4 g/l
<i>Valeurs normales</i>	0,8-1,6	0,129-0,392

RESULTAT

1. Caractéristiques démographiques :

1.1. Age :

La tranche d'âge la plus représentée dans notre population est de **2 à 5 ans**

L'âge moyen dans cette population est 5 ans.

La médiane d'âge est 3.

Les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 11: Répartition des patients selon l'âge.

Age	< 1 an	de 2 à 5 ans	de 6 à 10 ans	de 11 à 15 ans
N =54	5	28	12	9
%	9%	52%	22%	17%

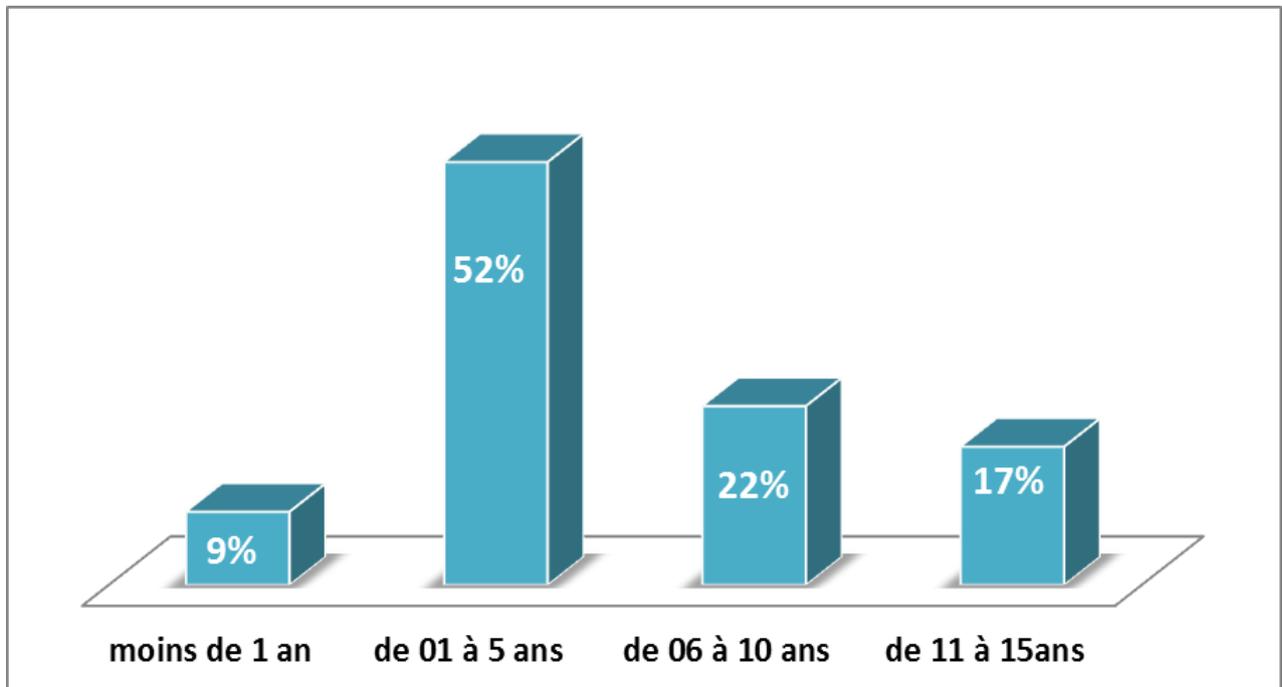


Figure 15 : Répartition des patients selon l'âge.

1.2. Sexe :

L'étude de la répartition de nos patients selon le sexe montre que les filles sont plus touchées que les garçons.

Le sexe ratio H/F de 0.63.

Les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 12 : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	<i>Féminin</i>	<i>Masculin</i>
<i>N = 54</i>	33	21
<i>%</i>	61%	39%

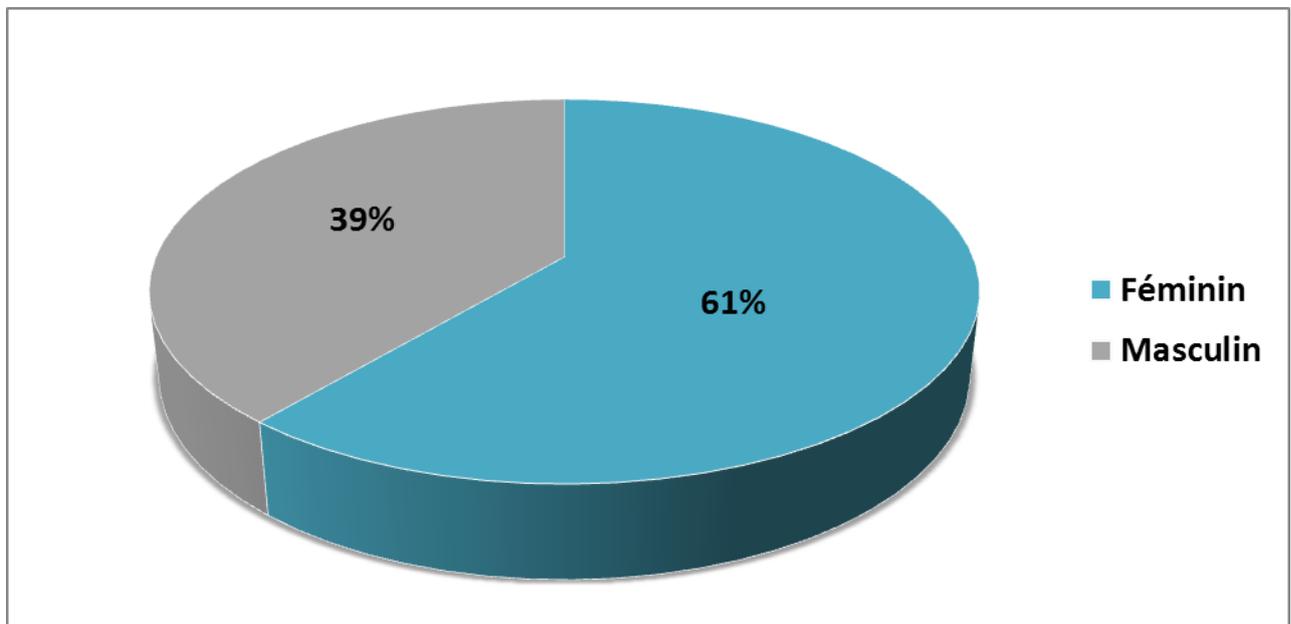


Figure 16 : Répartition des patients selon le sexe.

2. Etude des paramètres cliniques :

2.1. Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

Pour chaque patient les signes cliniques ont été notés sur un tableau regroupant l'ensemble de ces signes (Voir ANNEXE 03).

Nous avons étudié la fréquence d'apparition de certains signes cliniques en fonction l'âge chez les enfants de

Tableau 13 : Répartition des patients selon les signes cliniques.

Signes cliniques	N =54	Pourcentage
<i>Infection à répétition</i>	14	26%
<i>Syndrome inflammatoire</i>	10	19%
<i>Infection respiratoire</i>	8	15%
<i>Asthme</i>	7	13%
<i>Maladie Auto immune</i>	5	9%
<i>purpura Pétéchial</i>	3	6%
<i>Carence martial</i>	2	4%
<i>Diarrhée chronique</i>	2	4%
<i>Pneumopathie</i>	2	4%
<i>Fièvre prolongée</i>	1	2%

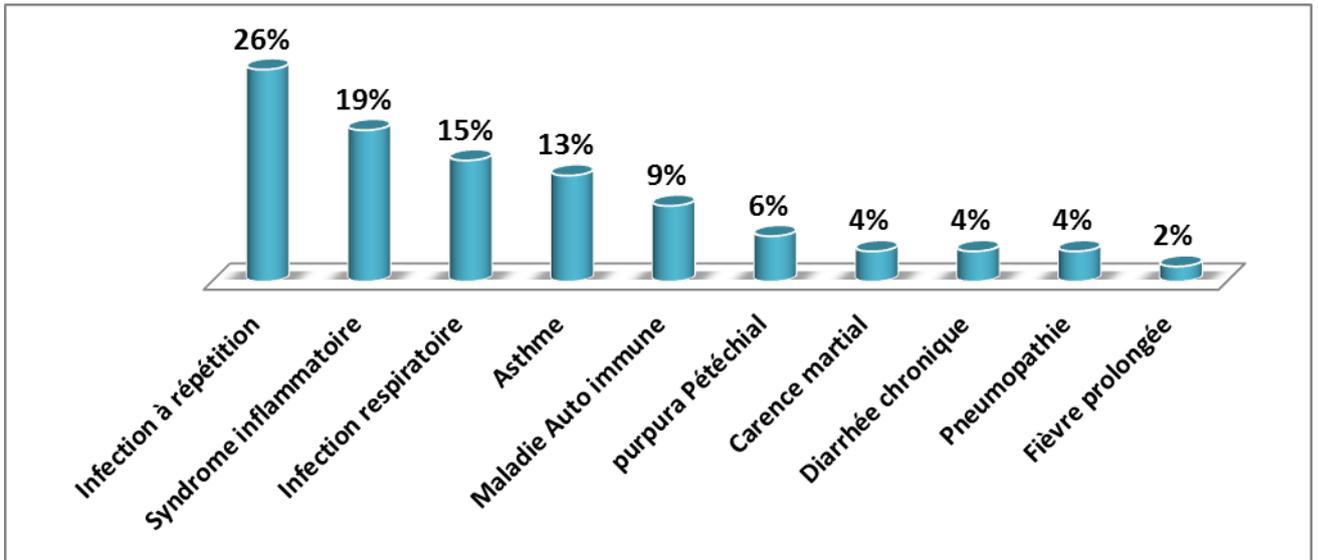


Figure 17 : Répartition des patients selon les signes cliniques.

2.1.1. Selon l'âge :

Tableau14 : Répartition des patients selon l'âge et les signes cliniques.

Age	Signes cliniques									
	Infection à répétition	SD inflammatoire	Infection réspiratoire	Asthme	MAI	Purpura Pétéchial	Carence Martial	Diarrhée chronique	Pneumopathie	Fièvre
< 1 an	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0
de 2 à 5 ans	7	5	3	3	2	2	2	2	1	1
de 6 à 10 ans	4	2	2	3	0	0	0	0	1	0
de 11 à 15 ans	1	3	1	0	3	1	0	0	0	0

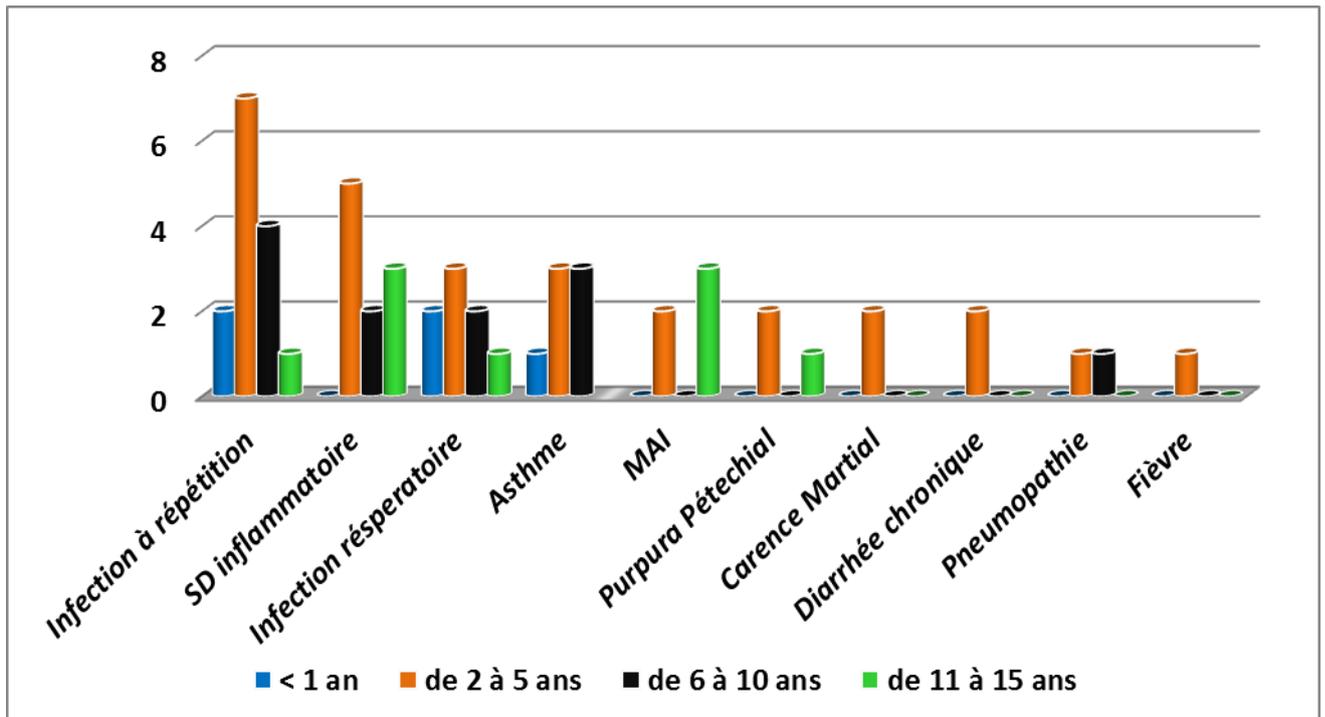


Figure 18: Répartition des patients selon l'âge et les signes cliniques.

2.2. Etude sérologique :

2.2.1. Répartition des patients selon le taux d'IgG :

Le taux d'IgG est retrouvé élevé chez 12% de nos patients à tout âge confondue.

41% de nos patients âgé de plus de 1 an ayant un taux d'IgG bas.

Les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 15 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG.

Age/N =54	IgG (g/l)			
	< 1 an	de 2 à 5 ans	de 6 à 10 ans	de 11 à 15 ans
Elevé n =7	0%	5%	2%	5%
Normal n =22	4%	17%	14%	7%
Bas n =25	5%	30%	7%	4%

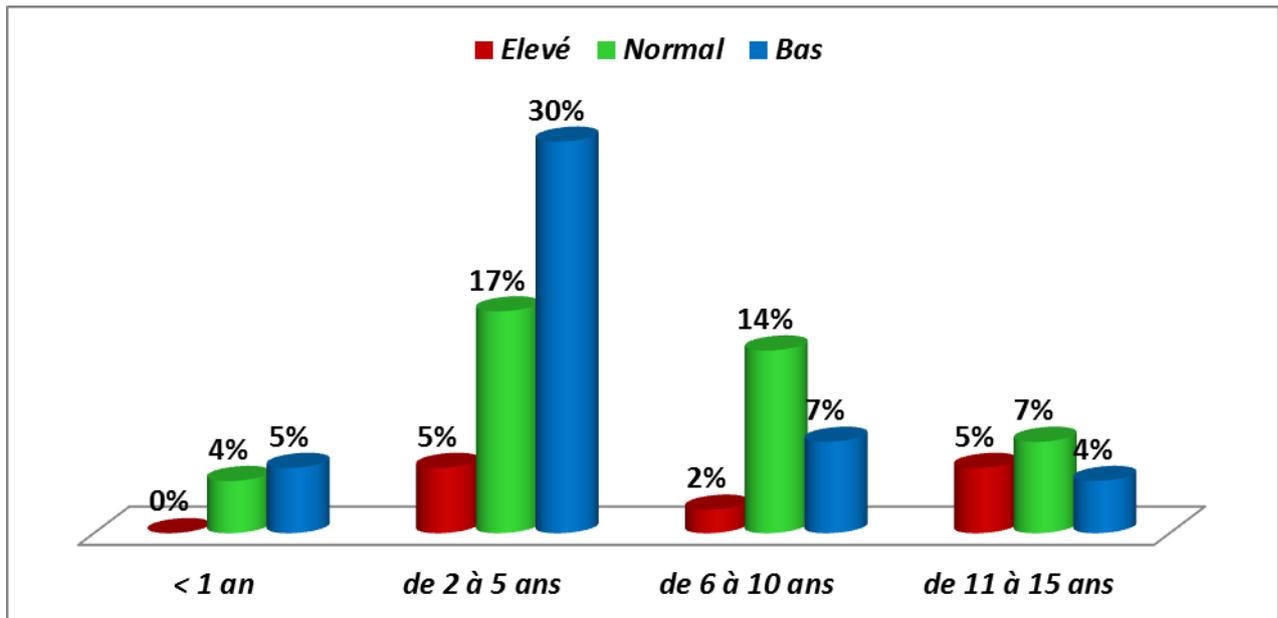


Figure 19: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG.

2.2.2. Répartition des patients selon le taux des sous classes d'IgG.

Parmi les patients ayant un taux bas d'IgG le dosage des sous classes a été fait et les résultats sont représentés dans les tableaux ci-dessous.

Le taux d'IgG1 est retrouvé bas chez 50% de nos patients âgé de plus de 1 an.

Tableau 16: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG1

IgG1				
Age /N =6	< 1 an	de 2 à 5 ans	de 6 à 10 ans	de 11 à 15 ans
Normal	0%	50%	0%	0%
Bas	0%	16%	17%	17%

Le taux d'IgG2 est retrouvé bas chez 33% de nos patients âgé de plus de 1 an.

Tableau 17 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG2

IgG2				
<i>Age/N =6</i>	<i>< 1 an</i>	<i>de 2 à 5 ans</i>	<i>de 6 à 10 ans</i>	<i>de 11 à 15 ans</i>
<i>Normal</i>	0%	50%	0%	17%
<i>Bas</i>	0%	16%	17%	0%

Le taux d'IgG3 est retrouvé bas chez 50 % de nos patients âge de plus de 1 an.

Tableau 18: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG3.

IgG3				
<i>Age/N =6</i>	<i>< 1 an</i>	<i>de 2 à 5 ans</i>	<i>de 6 à 10 ans</i>	<i>de 11 à 15 ans</i>
<i>Normal</i>	0%	50%	0%	0%
<i>bas</i>	0%	16%	17%	17%

Le taux d'IgG4 est retrouvé bas chez 67% de nos patients âgé de plus de 1 an.

Tableau 19 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG4.

IgG4				
<i>Age /N =6</i>	<i>< 1 an</i>	<i>de 2 à 5 ans</i>	<i>de 6 à 10 ans</i>	<i>de 11 à 15 ans</i>
<i>Normal</i>	0%	33%	0%	0%
<i>Bas</i>	0%	33%	17%	17%

2.2.3. Répartition des patients selon le taux d'IgA :

Sur l'ensemble de nos patients 59% ont un taux d'IgA bas et 24% d'entre eux sont âgés de 2 à 5 ans.

Tableau 20 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgA.

Age / N =54	IgA (g/l)			
	< 1 ans	de 2 à 5 ans	de 6 à 10 ans	de 11 à 15 ans
Elevé n =4	0%	5%	2%	0%
Normal n =18	0%	23%	7%	4%
Bas n =32	9%	24%	13%	13%

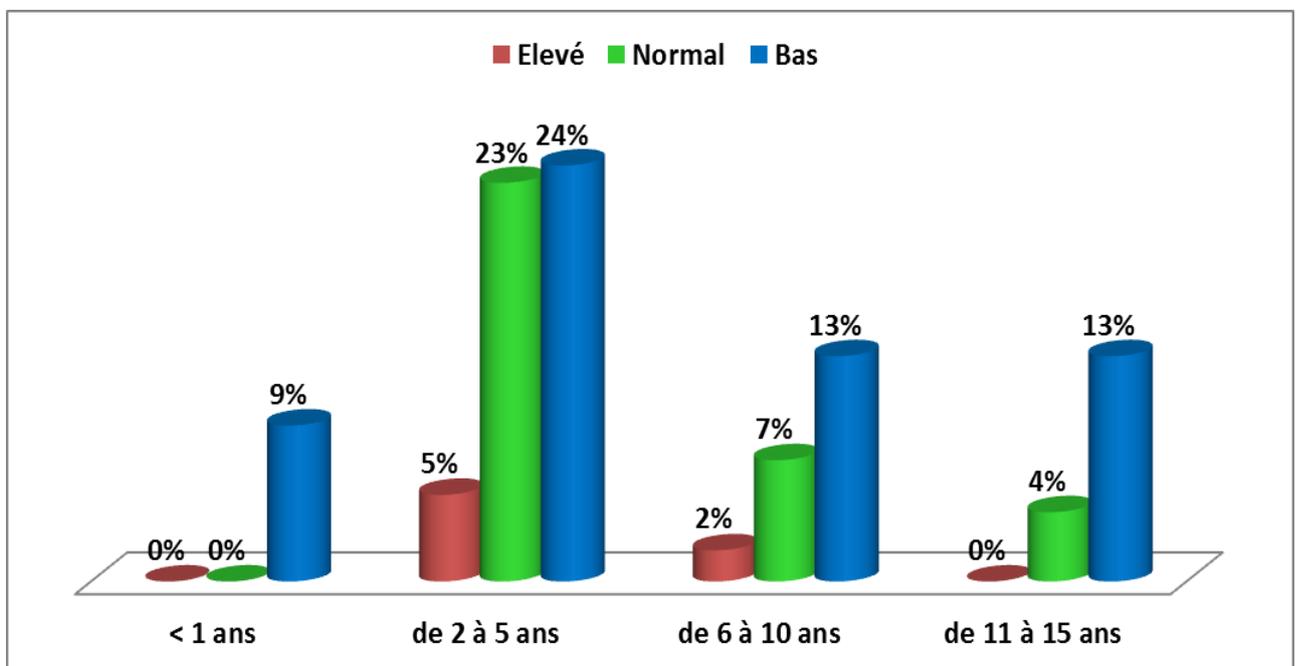


Figure 20 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgA

2.2.4. Répartition des patients selon le taux d'IgM :

Le taux d'IgM est retrouvé élevé chez 6 % de nos patients à tout âge confondu.

31% de nos patients âgé de plus de 1 an ayant un taux d'IgM bas.

Les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci –dessous.

Tableau 22:Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgM.

Age/N =54	IgM (g/l)			
	< 1 an	de 2 à 5 ans	de 6 à 10 ans	de 11 à 15 ans
Elevé n =3	0%	4%	2%	0%
Normal n =31	4%	34%	11%	9%
Bas n =20	5%	15%	9%	7%

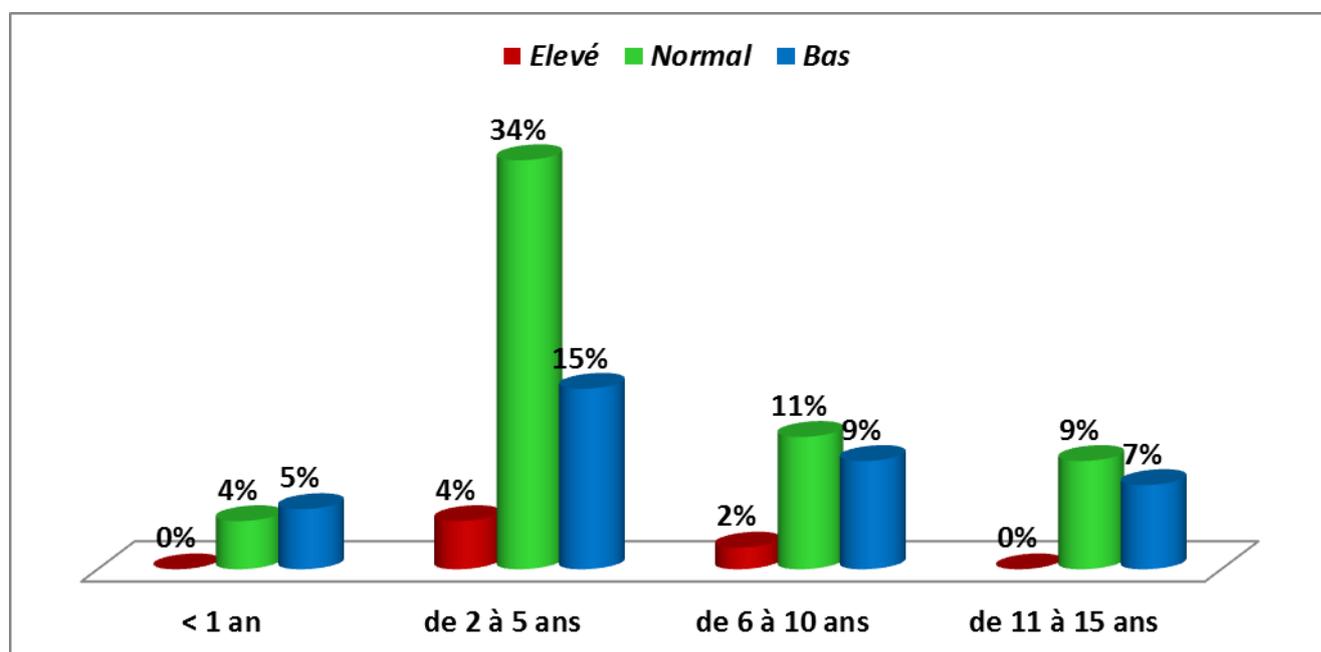


Figure 21 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgM.

2.2.5. Répartition des patients selon le déficit d'isotypes.

34% de nos patients ont un taux bas dans l'ensemble des 3 isotypes.

Les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 23 : Répartition des patients selon le déficit d'isotypes.

N =33	Les 03 Isotypes	IgA	IgG	IgG et IgA	IgA et IgM	IgG et IgM
%	34%	21%	18%	12%	9%	6%

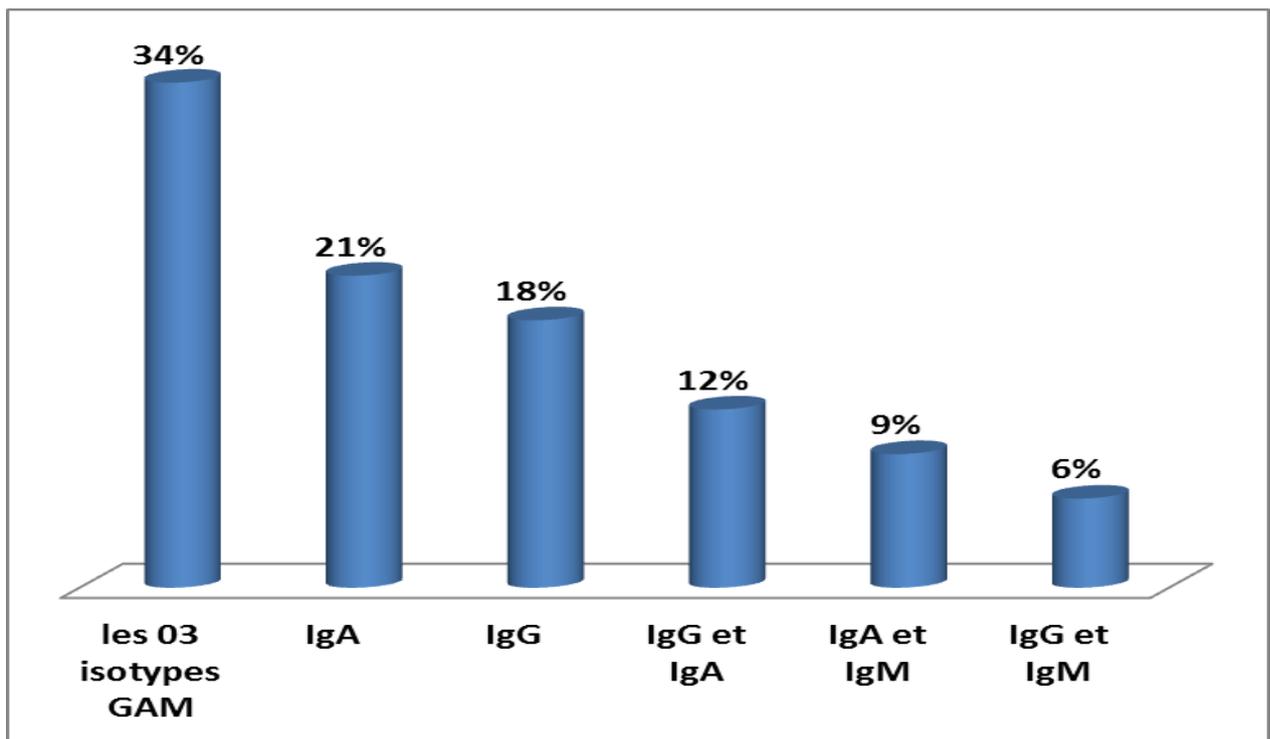


Figure 22: Répartition des patients selon le déficit d'isotypes.

2.2.5. Répartition des patients selon le taux des fractions du complément C3, C4, C1 inhibiteur :

Le taux de C4 est retrouvé bas chez 67% de nos patients à tout âge confondu.

33% de nos patients ont un taux bas de C3.

Les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 23 : Répartition des patients selon le taux des fractions du complément.

N=03	Déficit en C3	Déficit en C4	Déficit en C1 Inhib
%	33%	67%	0%

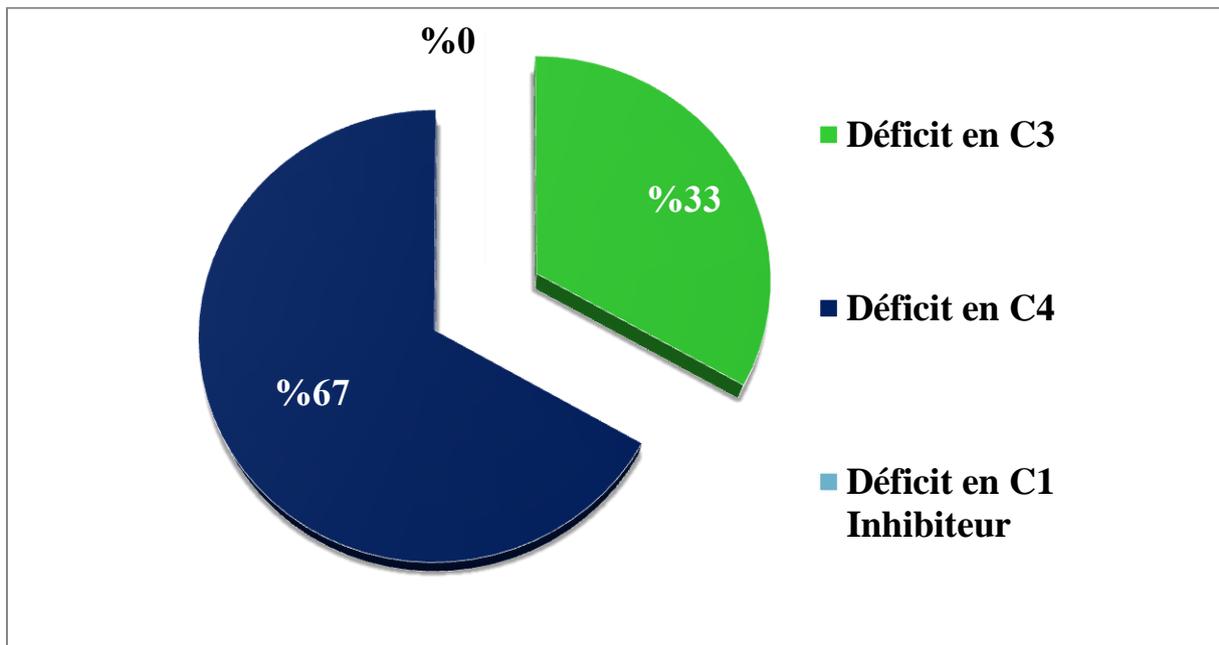


Figure 23: Répartition des patients selon le taux des fractions du complément.

3. Répartition des patients présente un déficit immunitaire primitif :

Sur l'ensemble de nos patients 61% ont un déficit immunitaire humoral.

La répartition des patients selon le type de DIP est représentée dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 24: Répartition des patients selon le groupe de DIP (N =54)

	<i>DI Humoraux</i>	<i>DI Syndromiques</i>	<i>Maladies auto inflammatoires</i>	<i>DI Combinés</i>	<i>DI en Complement</i>
<i>N =54</i>	33	9	6	3	3
<i>%</i>	61%	17%	11%	6%	5%

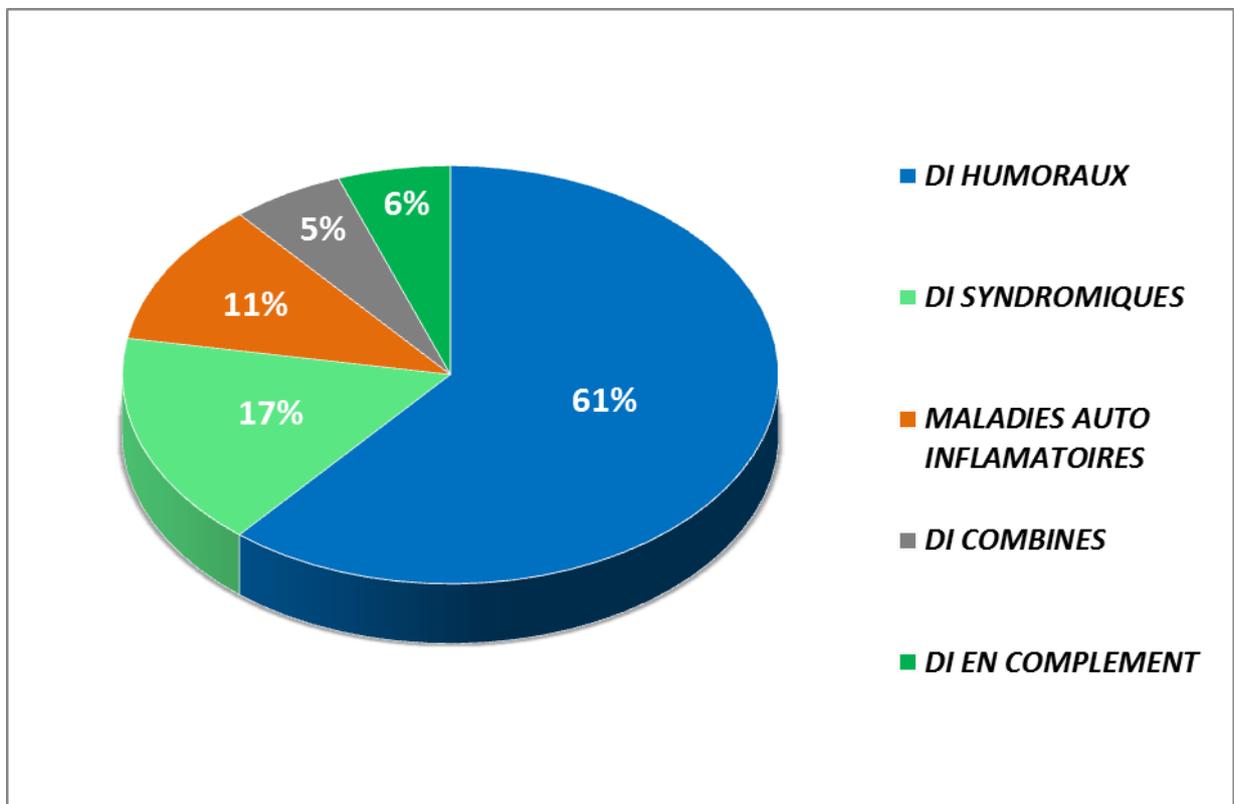


Figure 24 : Répartition des patients selon le groupe de DIP.

3.1. Répartition des patients présentant un déficit immunitaire humoral :

L'Agammaglobulinémie représente 34% de nos patients.

Les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 25: Répartition des patients selon le type de DIH.

	<i>Agamma globulinémie</i>	<i>Déficit en IgA</i>	<i>Déficit en IgG</i>	<i>DICV</i>	<i>Syd hyper IgM Probable</i>
<i>N =33</i>	11	9	6	6	1
<i>%</i>	34%	27%	18%	18%	3%

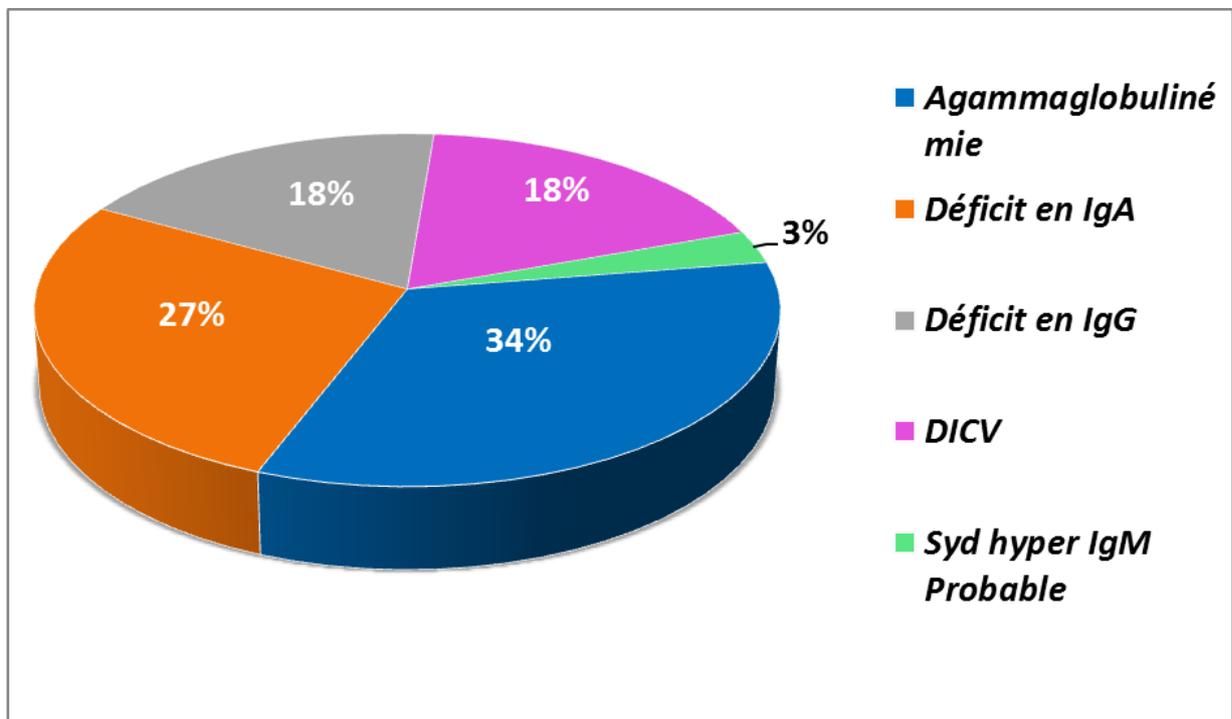


Figure 25: Répartition des patients selon le type de DIH

3.1.1. Selon l'âge :

24% de nos patients âgé de plus de 1 an ont une Agammaglobulinémie et 21 % ont le déficit en IgA.

Le déficit en IgG retrouvé chez 18% de nos patients de plus de 1 a

Tableau26 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le type de DIH.

N =33	Agamma-globulinémie	Déficit en IgA	Déficit en IgG	DICV	Syd hyper IgM
< 1 an	9%	6%	0%	0%	0%
De 2 à 5 ans	9%	9%	12%	15%	0%
De 5 à 10 ans	9%	6%	3%	0%	3%
De 10 à 15 ans	6%	6%	3%	3%	0%

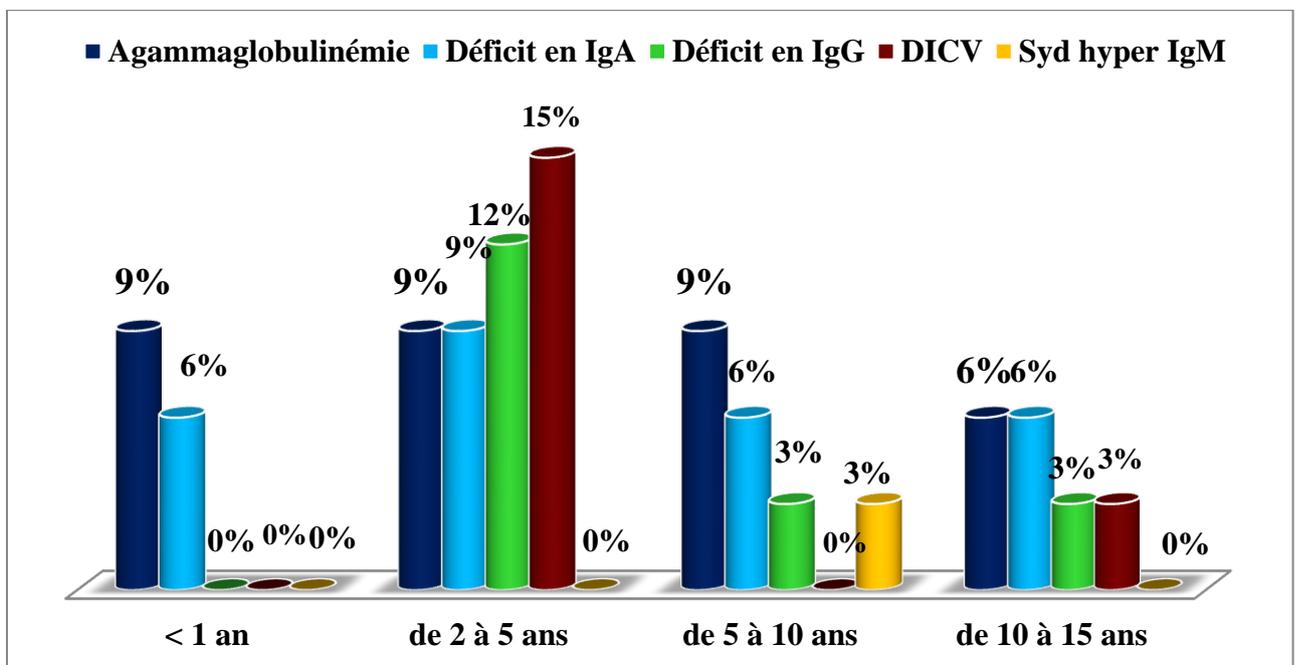


Figure 26 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le type de DIH.

3.1.2. Selon le sexe :

L'agammaglobulinémie est retrouvée chez 19% de filles et 12 %de garçons ont le déficit en IgG.

18% de sexe féminin ont un déficit en IgA et aussi pour le DICV.

Les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 27 : Répartition des patients selon le sexe et le type de DIH.

Type de DIP	Agamma globulinémie	Déficit en IgA	Déficit en IgG	DICV	Syndrome hyper IgM Probable
Féminin	19%	18%	6%	18%	3%
Masculin	15%	9%	12%	0%	0%

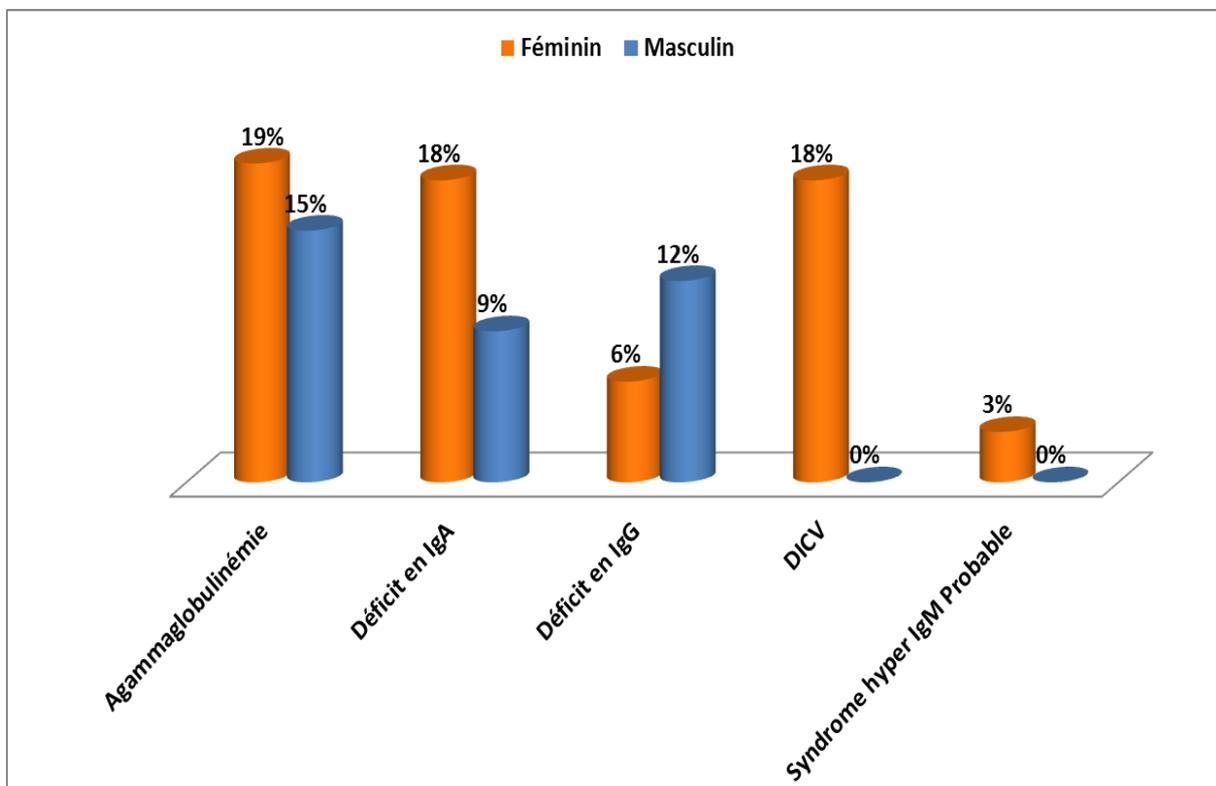


Figure 27 : Répartition des patients selon le sexe et le type de DIH.

3.2. Répartition des patients présentant un déficit immunitaire combiné :

On à 3 cas de nos patients présente un déficit en HLA DR.

Les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 28:Répartition des patients selon le type de DIC

	DI en HLA DR	DI Combinés	DIC sévère
N=3	3	0	0

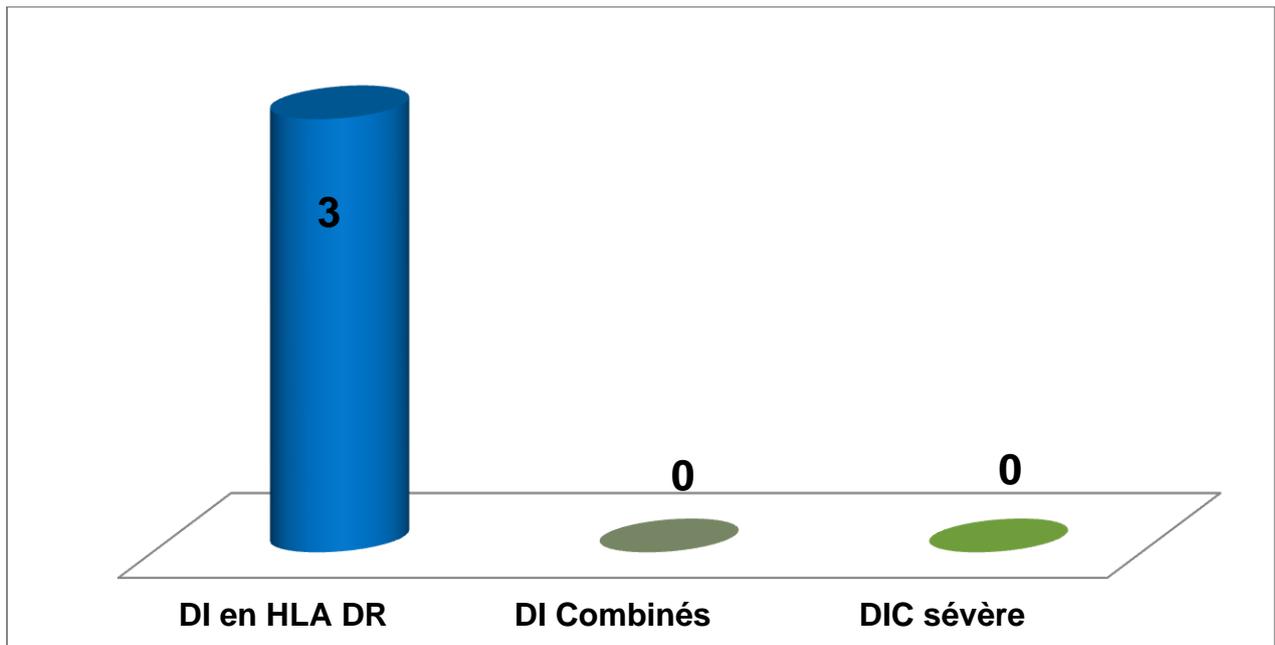


Figure 28 : Répartition des patients selon le type de DIC.

3.3. Répartition des patients présentant des manifestations syndromiques :

44% de nos patients présentant un syndrome d'hyper IgE et le même résultat pour le syndrome de CHEDEAK HIGASHI.

Les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 29 : Répartition des patients présentant des manifestations syndromiques

	<i>Syd hyper IgE</i>	<i>CHEDEAK HIGASHI</i>	<i>WISCOTT ALDRICH</i>
N =9	4	4	1
%	44%	44%	11%

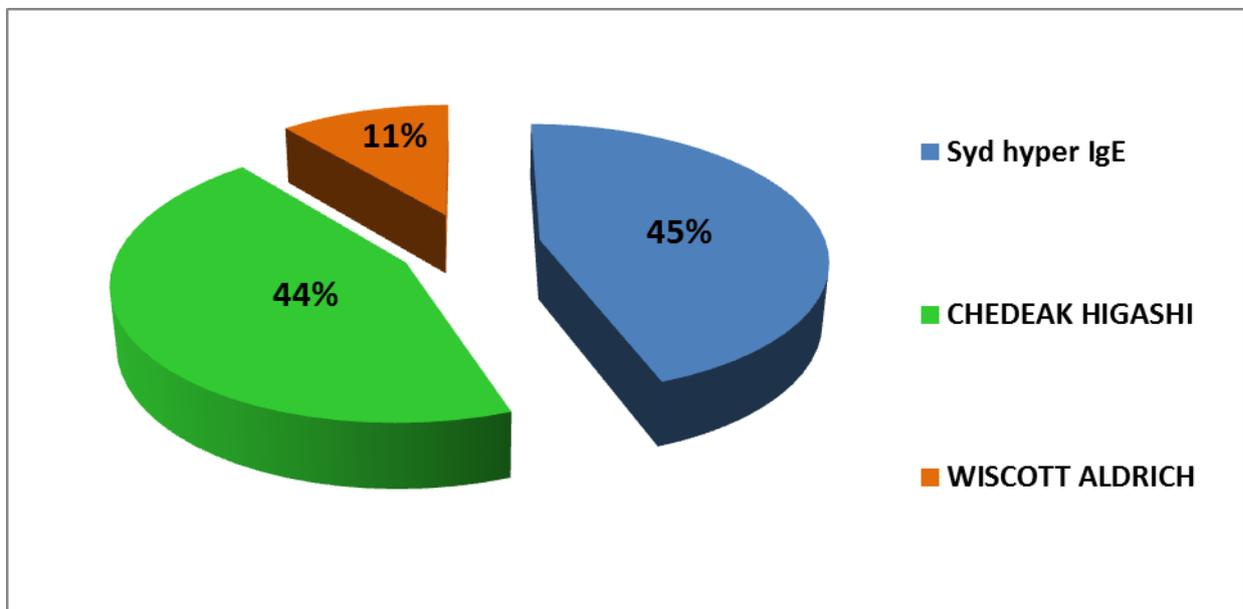


Figure 29 : Répartition des patients présentant des manifestations syndromiques

3.4. Répartition des patients présentant des maladies inflammatoires.

Le syndrome inflammatoire chronique représente 67% e nos patients et 3 pour le SIA.

Les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 30 : Répartition des patients présentant des syndromes inflammatoire

	<i>Syndrome inflammatoire Aigue</i>	<i>syndrome inflammatoire chronique</i>
<i>N =6</i>	2	4
<i>%</i>	33%	67%

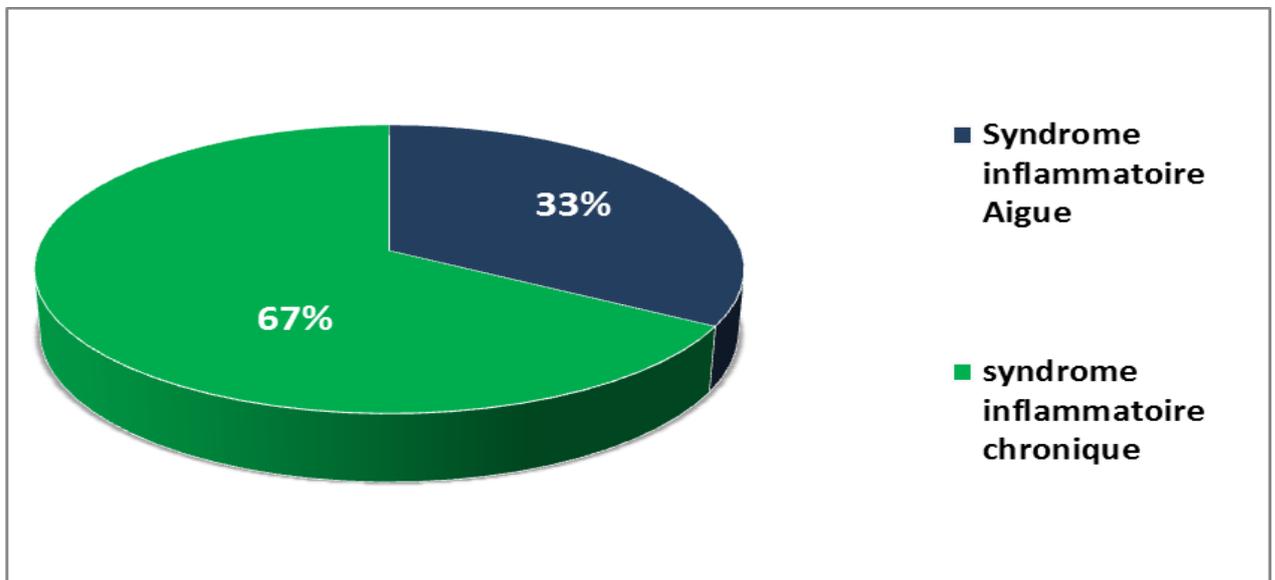


Figure 30 : Répartition des patients présentant des syndromes inflammatoire.

❖ Dans population on a trouvé :

2 cas de déficits humoraux (agammaglobulinémie et déficit en IgG) qui ont des manifestations auto immunes précisément de la maladie cœliaque.

Un cas de déficits immunitaires combinés en HLA DR présente des manifestations auto immune maladie cœliaque,

DISCUSSION

- ✚ Dans notre population d'étude on a 52% de patients âgées de 2 à 5 ans qui représentent un âge vulnérable aux déficits immunitaires .nos résultats concordent avec les données de la littérature car cette tranche d'âge est une période d'adaptation et de maturation du système immunitaire.50
- ✚ L'étude de la répartition de nos patients selon le sexe montre que les filles sont plus touchées que les garçons nos résultats en accord avec la littérature.
- ✚ Une diminution d'une ou de toutes les classes des immunoglobulines traduit un déficit de l'immunité humorale qui peut être transitoire ou bien congénitale favorisant le développement d'hypogammaglobulinémie.
- ✚ La diminution du taux d'IgG chez les patients moins de 1 an pourrait être expliqué par la baisse physiologique des immunoglobulines surtout G car les IgG représentent l'immunoglobuline majoritaire provenant d'origine maternelle. [13]
- ✚ Chez les patients âgés de plus de 1 an la baisse d'IgG pourrait être en faveur d'un déficit isolé en IgG ou bien rentre dans le cadre d'un DIH ou DI combiné ce dernier nécessite un immunophénotypage lymphocytaire afin de poser le diagnostic.
- ✚ Le déficit en sous classe d'IgG ne peut être établie et confirmé qu'après l'âge de 18 mois (normalisation des taux), dans notre population les patients ayant une diminution du taux des sous classe présentent un déficit immunitaire humorale et représente la population majoritaire, ces résultat rejoignent les données de la littérature. [13]
- ✚ La diminution de taux de la fraction C3 pourrait être en faveur d'un déficit immunitaire ou d'une consommation par les différents voies.
- ✚ La diminution du taux de la fraction C4 peut rentrer dans le cadre d'une consommation ou bien dans le cadre de DIP.
- ✚ Selon ESID la fréquence des déficits de l'immunité primitifs est estimée à 1/5000 à 1/10000 de la population générale. Le déficit de l'immunité humorale est le déficit immunitaire le plus fréquent et a été retrouvé chez 61% de nos patients présentant un DIP, cela ne rejoint pas les données de la littérature. [36][47]
- ✚ Le déficit en HLA DR est le déficit le moins fréquent dans notre population, il a été trouvé chez 6 % de nos patients présentant un DIP, cela ne rejoint pas les données de la littérature. Cela pourrait être au petit nombre de notre échantillon.

CONCLUSION

L'hypogammaglobulinémie est une entité biologique souvent fréquente à l'âge de l'enfance dépistée via un examen biologique simple : L'électrophorèse des protéines sériques (EPS).

La découverte peut être fortuite ou par complications souvent infectieuses de sévérité variable pouvant aller d'une simple infection respiratoire à une bactériémie des signes d'auto-immunité et un syndrome tumoral : hépatosplénomégalie...

Les étiologies sont le plus souvent primaires dont la plus fréquente est l'agammaglobulinémie. Ou causes secondaires associant : les hémopathies malignes plus fréquemment leucémie aigue lymphoblastique, causes médicamenteuses (immunosuppresseurs, corticoïdes..), pertes rénales ou digestives...

Les DIP constituent donc un ensemble de pathologies très hétérogènes, avec un spectre phénotypique, clinique et moléculaire très large et dont le diagnostic n'est pas toujours aisé.

Un dosage pondéral d'immunoglobulines est souhaitable, où le dosage pondéral des immunoglobulines fait partie du bilan de première intention en cas de suspicion de DIP.

Dans notre étude, nous avons étudié la valeur diagnostique de différents signes des DIP (Les infections à répétition, les syndromes inflammatoires et les infections respiratoires,..) ,Ce qui va permettre une meilleure prise en charge globale et une amélioration du pronostic vital de certaines maladies qui peut être grave.

Il faut s'aider également d'une bonne anamnèse à la recherche d'une histoire familiale de DIP pour évoquer le diagnostic.

Le traitement de substitution par immunoglobuline IV est le plus fréquent pour les DIP (les agammaglobulinémies, syndrome hyper-IgM...). Parfois on a recours au traitement étiologique pour les causes secondaires (antibiothérapie - antibioprophyllaxie), chimiothérapie, radiothérapie (si Hémopathies malignes), greffes de cellules souches

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Chatenoud L., Bach J-F. – IMMUNOLOGIE – De la biologie à la clinique – 6ème édition –Paris – Lavoisier Médecine Sciences Publication – 2009 – 470 pages.
- [2] Goldsby R. A., Kindt T. J., Osborne B. A. – Immunologie - Le cours de Janis Kuby Avec questions de révisions – Paris – DUNOD – 2001 – 660 pages
- [3] Fecteau J.-F. – Bibliothèque – [en ligne] - <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24431/ch01.html>.
- [4] Mayer G. – Microbiology and Immunology Online University of South Carolina School of Medicine – [en ligne] - <http://pathmicro.med.sc.edu/mayer/igstruct2000.htm>.
- [5] Devanne S. – Causes, devenir et thérapeutiques des malades avec hypogammaglobulinémies – 2012 – thèse d'exercice pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie - université d'Angers – faculté de pharmacie d'Angers
- [6] Guidicelli V., Lefranc M.-P. – *frontiers* – [en ligne] - <http://www.frontiersin.org/Journal/10.3389/fgene.2012.00079/full>.
- [7] Drouet C. Les immunoglobulines 16 nov 2017.
- [8] Simon M. - [cours-Pharmacie.com](http://www.cours-pharmacie.com) - [en ligne] - <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-t.html>
- [9] Patient, Mathieu, et Nicolas Schleinitz. « Comment j'explore une hypogammaglobulinémie ? » *Médecine thérapeutique* 21, n° 5 (1 septembre 2015) 361-65. <https://doi.org/10.1684/met.2015.0527>.
- [10] Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore)*. 1996 Nov;75(6):287-99. [[PubMed](#)]
- [11] Wilfert CM, Buckley RH, Mohanakumar T, Griffith JF, Katz SL, Whisnant JK, Eggleston PA, Moore M, Treadwell E, Oxman MN, Rosen FS. Persistent and fatal central-nervous-system ECHOvirus infections in patients with agammaglobulinemia. *N Engl J Med*. 1977 Jun 30;296(26):1485-9. [[PubMed](#)]
- [12] Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, Viallard JF, Gardembas M, Galicier L, Schleinitz N, Suarez F, Soulas-Sprauel P, Hachulla E, Jaccard A, Gardeur A, Théodorou I, Rabian C, Debré P., DEFI Study Group. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2008 May 15;46(10):1547-54. [[PubMed](#)]
- [13] Touw CM, van de Ven AA, de Jong PA, Terheggen-Lagro S, Beek E, Sanders EA, van Montfrans JM. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Aug;21(5):793-805. [[PubMed](#)]
- [14] Ameratunga R, Woon ST, Koopmans W, French J. Cellular and molecular characterisation of the hyper immunoglobulin M syndrome associated with congenital rubella infection. *J Clin Immunol*. 2009 Jan;29(1):99-106. [[PubMed](#)]

- [15] Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):3-12. [[PubMed](#)]
- [16] Samson M, Audia S, Lakomy D, Bonnotte B, Tavernier C, Ornetti P. Diagnostic strategy for patients with hypogammaglobulinemia in rheumatology. *Joint BoneSpine*. 2011 May;78(3):241-5. [[PubMed](#)]
- [17] Carrer DL, Bach-Ngohou K. L'électrophorèse capillaire automatisée en biologie clinique. 2005;6.
- [18] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur:[https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search/\(sort\)/meta_published_dt?SearcText=PARAGON](https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search/(sort)/meta_published_dt?SearcText=PARAGON)
- [19] Thomas C. Interprétation de l'électrophorèse des protéines sériques.FMC TOURCOING.12/2015.
- [20] Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C, Orange J, Notarangelo LD. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunol Res* 2014;60:132—44.
- [21] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64.
- [22] Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. *Primary Immunodeficiency Diseases*. Springer, editor. 2008.
- [23] Aghamohammadi A, Fiorini M, Moin M, Parvaneh N, Teimourian S, Yeganeh M, et al. Clinical, immunological and molecular characteristics of 37 Iranian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(4):408–14. 2006;141(4):408–14.
- [24] Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME. *Primary Immunodeficiency Diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015*. *J Clin Immunol* 2015;35:696—726.
- [25] Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* 2015;35:727—38.
- [26] Mellouli F, Mustapha I Ben, Khaled M Ben, 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(8):745–53.5.

[27] Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96–128.

[28] classification internationale ; iuis 2017 .

[29] déficits immunitaires chez l'enfant : approche clinique , Les jeudis de fleurs - ACORATA Belgique 15 mars 2011, Benoit FLORKIN, Département de pédiatrie CHR CITADELLE, Liège.

[30] Bertrand, Yves, et Frédéric Baleyrier. « Diagnostic d'un déficit immunitaire primitif de l'enfant ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2010, n° 424 (juillet 2010): 53-58. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(10\)70609-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(10)70609-2).

[31] « Comment explorer un déficit immunitaire héréditaire ? » Consulté le 4 juillet 2022. <https://www.larevuedupraticien.fr/archive/comment-explorer-un-deficit-immunitaire-hereditaire>.

[32] Masson, Elsevier. « Diagnostic biologique des déficits immunitaires primitifs ». EM-Consulte. Consulté le 4 juillet 2022. <https://www.em-consulte.com/article/1210881/diagnostic-biologique-des-deficits-immunitaires-pr>.

[33] Thomas, C., et M. Audrain. « Exploration des déficits immunitaires primitifs ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 32, n° 3 (juin 2019): 117-27. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2019.03.001>.

[34] Le Deist F. Comment explorer un déficit immunitaire ? *ArchPediatr* 2003;10(Suppl.4):510–26.5

[35] Picard C. Comment diagnostiquer une immuno déficience héréditaire ? *Rev Prat* 2007;57:1671–6.

[36] revue francophone des laboratoires - juillet-août 2010 - N424 : Yves Bertrand a, Frédéric Balyer.

[37] Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1225–52

[38] Le Diest F. comment explorer un deficit immunitaire? *Arch pediatri* 2003;10:510s-512s (17).la revue de praticien, Capucine Picard, VOL.57, 15 octobre 2007.

[39] Duchamp.M, Picard.C. Comment explorer et diagnostiquer un déficit immunitaire héréditaire. *Feuillet Biol*. 2013;54:25–35.

[40] Picard C. Comment explorer un déficit immunitaire héréditaire ? *Rev Prat* 2007;57:1671—6.

- [41] LA REVUE DE PRATICIEN, Capucine Picard, VOL.57, 15 octobre 2007
- [42] Scheerer WT. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol* 2006;112:973—80.
- [43] Janeway's immunobiology, 8th edition Garland Science.
- [44] Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S1828.
- [45] Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, et al. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Curr Opin Immunol* 2008;20: 39–48.
- [46] E. de Vries, Department of Paediatrics, Jeroen Bosch Hospital. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clinical and Experimental Immunology* August. 2006 ; Vol 145 : 204–214.
- [47] ESID <http://www.esid.org/statistics.php?sub>.
- [48] A Jaccard. Principaux déficits immunitaires primitifs à l'âge adulte. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0120, 1998, 6 p.
- [49] D. S. RIMINTON and S. LIMAYE. Primary immunodeficiency diseases in adulthood. *Internal Medicine Journal* 2004; 34: 348–354
- [50] International Union of Immunological Societies. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 1–28.
- [51] M. Jean-Claude ; A. Carole ; R. Dominique ; F. Nicole. Les déficits de l'immunité. *Immunologie générale*. CH12. Université de Lyon. <http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/immuno/>.
- [52] Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: An Italian Multicenter Study. *Clin Immunol*. 2002;104(3):221–30..

- [53] Aghamohammadi A, Fiorini M, Moin M, Parvaneh N, Teimourian S, Yeganeh M, et al. Clinical, immunological and molecular characteristics of 37 Iranian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;141(4):408–14.
- [54] Kwan SP, Kunkel L, Bruns G, Wedgwood RJ, Latt S, Rosen FS. Mapping of the X-linked agammaglobulinemia locus by use of restriction fragment-length polymorphism. *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 649-52.
- [55] Mensink EJB, Thompson A, Schot JDL, et al. Mapping of a gene for X-linked agammaglobulinemia and evidence for genetic heterogeneity. *Hum Genet* 1986 ; 73 : 327-32.
- [56] « X-Linked Agammaglobulinemia - IPOPI », 20 mars 2011. <https://ipopi.org/x-linked-agammaglobulinemia/>.
- [57] Dr. Nizar Mahlaoui. « Agammaglobulinémie-liée-à-IX.pdf ». Iris Association de patients déficients immunitaires primitifs. fiche maladie. Consulté le 3 juillet 2022. <https://associationiris.org/wp-content/uploads/2021/03/Agammaglobulin%C3%A9mie-li%C3%A9e-%C3%A0-IX.pdf>.
- [58] Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr.* 2002;141:566–72.
- [59] Sneller MC, Strober W, Eisenstein E, Jaffe JS, Cunningham-Rundles C. NIH conference: new insights into common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1993 ;188: 720-30.
- [60] Biesinger E, Seifert K, Mitarbeiter R, Neugeborene D. infekтанfällige Kind. 2000;231–4.
- [61] Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, Mohammadinejad P, Gharib B, Shahinpour S, et al. Autoimmunophenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2013;23(5)
- [62] Saikia B, Gupta S. Common Variable Immunodeficiency. *Indian J Pediatr.* 2016;83(4):338–44.
- [63] Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993;86:31—42.
- [64] Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 2000;120(2):225–31.
- [65] Espanol T, Catala M, Hernandez M, Caragol I, Bertran JM. Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996;80(3 II):333–5.
- [66] Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: Clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol.* 2004;111(1):93–

[67] Lilic D, Sewell WAC. IgA deficiency: What should - or should not - be doing. *J Clin Pathol.* 2001;54(5):337–8.

[68] Les déficits immunitaires héréditaires. Capucine Picard, Christians Drouet, Claire Fieschi, Marianne Gougerot Pocidallo, Cyrille Hoarau, Yves Levy, Béatrice Uring-Lambert 2010.

[69] Geha R; Antibody deficiency syndromes and novel immunodeficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7(suppl): S57-S60.

[70] Anonymous. Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO scientific Group. *Clin Exp Immunol* 1997; 109 (suppl 1): 1-28.

[71] Bernantowska-Matuszkiewicz E, Pac M, Skopcynska H, Pum M, Clinical efficacy of intravenous immunoglobulins in patients with severe inflammatory chest disease and IgG3 subclass deficiency. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 193-197.

[72] Leven EA, Maffucci P, Ochs HD, Scholl PR, Buckley RH, Fuleihan RL, et al. Hyper IgM Syndrome: a Report from the USIDNET Registry. *J Clin Immunol* [Internet]. 2016;36(5):490–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-016-0291-4>

[73] Aghamohammadi A, Fiorini M, Moin M, Parvaneh N, Teimourian S, Yeganeh M, et al. Clinical, immunological and molecular characteristics of 37 Iranian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;141(4):408–14.

[74] Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol.* 2008;140(3):255–66.

[75] Mingishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007, 448:1058-62.

[76] Kuchar E, Miskiewicz K, Karlikowska M. A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function. *Br J Haematol* 2015 ; **171** : 683-94.

[77] Kerr J, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth PJ, Sewell WA, Salama A, van Schaik IN, Kuijpers TW, Peter HH. Le dosage des immunoglobulines thérapeutiques est-il optimal ? A review of a three-decade long debate in Europe. *Front Immunol.* 2014;12(5):629. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00629>.

[78] Devanne S. – Causes, devenir et thérapeutiques des malades avec hypogammaglobulinémies – 2012 – thèse d'exercice pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie - université d'Angers – faculté de pharmacie d'Angers

[79] Roumestan C., Gougat C., Jaffuel D. et al. – Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques – la revue de médecin interne – 2004 – numéro 25 – p. 636 à 647

[80] Wirsum C, Glaser C, Gutenberger S, Keller B, Unger S, Voll RE, Vach W, Ness T, Warnatz K. La déficience secondaire en anticorps dans la thérapie glucocorticoïde diffère clairement de la déficience primaire en anticorps. *J Clin Immunol*. 2016;36:406–12. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0264-7>.

[81] Yabuki S, Nakaya K. Immunoglobulin abnormalities in epileptic patients treated with diphenylhydantoin. *Folia PsychiatrNeurolJpn* 1976;30:93–109.

[82] Williams A, Scott DL, Greenwood A, Huskisson EC. The clinical value of measuring immunoglobulins when assessing penicillamine therapy in rheumatoid arthritis. *ClinRheumatol*.

[83] Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25):2572–81.

[84] Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46(10):2673–7.

[85] Sacco, Keith A, et Roshini S Abraham. « Consequences of B-Cell-Depleting Therapy: Hypogammaglobulinemia and Impaired B-Cell Reconstitution ». *Immunotherapy* 10, n° 8 (juin 2018): 713-28. <https://doi.org/10.2217/imt-2017-0178>.

[86] « CRI-net :: Fiches pratiques & eSessions SCRIPT :: Fiches pratiques : Prise en charge pratique des patients sous... :: Rituximab chez l'enfant [Juil. 2009] ». Consulté le 1 juillet 2022. <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/fiches-pratiques-rituximab-chez-l-enfant>.

[87] Roche-Lestienne, Catherine, François-Xavier Mahon, et Claude Preudhomme. « Origines de la résistance au traitement par imatinibmésylate : un exemple riche d'enseignements ». *médecine/sciences* 20, n° 12 (décembre 2004): 1125-30. <https://doi.org/10.1051/medsci/200420121125>.

[88] Totadri, Sidharth, Shankar Thipparapu, Ritu Aggarwal, Madhulika Sharma, Shano Naseem, Richa Jain, Amita Trehan, Pankaj Malhotra, Neelam Varma, et Deepak Bansal. « Imatinib-Induced Hypogammaglobulinemia in Children and Adolescents with Chronic Myeloid Leukemia ». *Pediatric Hematology and Oncology* 37, n° 6 (17 août 2020): 539-44. <https://doi.org/10.1080/08880018.2020.1759739>.

[89] Korganow A. CAT devant une hypogammaglobulinémie Anne-Sophie. 200

- [90] Lange, Cassandra S., April Rahrig, Sandra K. Althouse, Robert P. Nelson, et SandeepBatra. « Hypogammaglobulinemia in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia ». *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology* 9, n° 6 (1 décembre 2020): 687-92. <https://doi.org/10.1089/jayao.2020.0060>.
- [91] Santé.fr. « Hémopathies malignes de l'enfant et facteurs environnementaux », 20 août 2018. <https://www.sante.fr/hemopathies-malignes-de-lenfant-et-facteurs-environnementaux>.
- [92] Mertelsmann, Roland, Monika Engelhardt, Dietmar P. Berger, Philippe Moreau, et Xavier Leleu. *Précis d'hématologie et d'oncologie*. Paris Berlin Heidelberg [etc.]: Springer, 2010.
- [93] « Ressources - Livrets Patients | Société Française d'Hématologie ». Consulté le 2 juillet 2022. <https://sfh.hematologie.net/infos-patients/ressources-livrets-patients>
- [94] Poirée, M., A. Dupont, E. Gondon, C. Boyer, et D. Dupont. « Hypercalcémie menaçante révélatrice d'une leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant ». *Archives de Pédiatrie* 22, n° 6 (juin 2015): 608-12. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2015.03.005>.
- [95] Kato, Motohiro, et Atsushi Manabe. « Treatment and Biology of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia ». *Pediatrics International* 60, n° 1 (janvier 2018): 4-12. <https://doi.org/10.1111/ped.13457>.
- [96] Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 2000; 14:2223-33
- [97] Herbaux J, Hémato-oncologie iKB 2016.
- [98] Garidi, les Lymphomes. service de maladies du sang CHU Amiens.10/2005.
- [99] Compagno, NicolÃ²², Giacomo Malipiero, Francesco Cinetto, et Carlo Agostini. « Immunoglobulin Replacement Therapy in Secondary Hypogammaglobulinemia ». *Frontiers in Immunology* 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00626>.
- [100] HAS. syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. 2008. PNDS-ALD19.
- [101] Niaudet, P. Néphroses lipoïdes de l'enfant. 2003, Vol. 53, 2027-2032, pp. 2027-32.
- [102] Orphanet. Le Syndrome Néphrotique Idiopathique.
- [103] Boyer, Olivia, Véronique Baudouin, Étienne Bérard, Nathalie Biebuyck-Gougé, Claire Dossier, Vincent Guignon, Vincent Audard, et al. « Recommandations vaccinales pour les enfants avec un syndrome néphrotique idiopathique ». *Néphrologie & Thérapeutique* 16, n° 3 (mai 2020): 177-83. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2019.09.007>.

- [104] Geary D, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology*.s.l. : Mosby, 2008. 978-0-323-04883-5.
- [105] Couderc, A., E. Bérard, V. Guignonis, I. Vrillon, J. Hogan, V. Audard, V. Baudouin, C. Dossier, et O. Boyer. « Traitements du syndrome néphrotique cortico-dépendant de l'enfant ». *Archives de Pédiatrie* 24, n° 12 (décembre 2017): 1312-20.
<https://doi.org/10.1016/j.arcped.2017.09.002>.
- [106] Gooding AM, Bastian JF, Peterson BM, et al. Safety and efficacy of intravenous immunoglobulin prophylaxis in pediatric head trauma patients: A double-blind controlled trial.
- [107] Boursier V, Vignes S (2004) Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann) révélées par un lymphœdème des membres. *J Mal Vasc* 2: 103-6
- [108] Vardy PA, Lebenthal E, Shwachmann H. Intestinal lymphangiectasia : a reappraisal. *Pediatrics* 1975;55:842–50.
- [109] Vignes, S., et J. Bellanger. « Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann) ». *La Revue de Médecine Interne* 39, n° 7 (juillet 2018): 580-85.
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.07.009>.
- [110] Jaffe, Elizabeth F., M. Christine Lejtenyi, Francisco J.D. Noya, et Bruce D. Mazer. « SECONDARY HYPOGAMMAGLOBULINEMIA ». *Immunology and Allergy Clinics of North America* 21, n° 1 (février 2001): 141-63. [https://doi.org/10.1016/S0889-8561\(05\)70197-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8561(05)70197-1).
- [111] Greenberger PA, Walker CL, Fitzsimons TE, et al: Hypogammaglobulinemia associated with cytomegalovirus pneumonia.
- [112] Espanol T, Garcia-Armiu R, Bofiu A, et al. Hypogammaglobulinaemia and negative anti-HIV antibodies in AIDS. *South Med J* 82:423,1989
- [113] Schulert, Grant, William Walsh, et Jörn-Hendrik Weitkamp. « Polymicrogyria and Congenital Parvovirus B19 Infection ». *American Journal of Perinatology Reports* 1, n° 02 (décembre 2011): 105-10. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1285984>.
- [114] Ochs HD, Smith C I X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore)* 75:287,1996
- [115] Lim, E, Y Tao, Aj White, Ar French, et Ma Cooper. « Hypogammaglobulinemia in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus ». *Lupus* 22, n° 13 (novembre 2013): 1382-87.
<https://doi.org/10.1177/0961203313507990>.
- [116] Wallace DJ, Hahn BH (eds), Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. Philadelphie : Elsevier, 2013.

- [117] Florescu, D. F., A. C. Kalil, F. Qiu, C. M. Schmidt, et U. Sandkovsky. « What Is the Impact of Hypogammaglobulinemia on the Rate of Infections and Survival in Solid Organ Transplantation? A Meta-Analysis: Risk of Infections in Severe Hypogammaglobulinemia ». *American Journal of Transplantation* 13, n° 10 (octobre 2013): 2601-10. <https://doi.org/10.1111/ajt.12401>.
- [118] Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24(2):273-83.
- [119] Abolhassani H, Aghamohammadi A, Hammarström L. Monogenic mutations associated with IgA deficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Dec;12(12):1321-1335. [\[PubMed\]](#)
- [120] Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun*. 2005 Aug;25(1):57-62. [\[PubMed\]](#)
- [121] « Hypogammaglobulinemia: Practice Essentials, Background, Pathophysiology », 25 octobre 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/136471-overview>.
- [122] BOUSFIHA, AA., M. DEBRE, et A. ABID. « UTILISATION DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES CHEZ L'ENFANT ». *Maroc Médical* Vol. 22 (25 avril 2013): No 3 (2000). <https://doi.org/10.48408/IMIST.PRSM/MM-V22I3.784>.
- [123] El-Shanawany TM, Williams PE, Jolles S. Response of refractory immune thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency to treatment with rituximab. *J Clin Pathol*. 2007 Jun;60(6):715-6. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)
- [124] Mahévas M, Le Page L, Salle V, Cevallos R, Smail A, Duhaut P, Ducroix JP. Efficiency of rituximab in the treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura associated with common variable immunodeficiency. *Am J Hematol*. 2006 Aug;81(8):645-6. [\[PubMed\]](#)
- [125] Berlucchi M, Soresina A, Redaelli De Zinis LO, Valetti L, Valotti R, Lougaris V, Meini A, Salsi D, Nicolai P, Plebani A. Sensorineural hearing loss in primary antibody deficiency disorders. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):293-6. [\[PubMed\]](#)

ANNEXE

ANNEXE 01

Protocole de l'électrophorèse.

L'électrophorèse des protéines sériques sur gel est réalisée par une technique semi automatisée utilisant l'automate **HELENA SAS-1** et **HELENA SAS-1Urine analysis**.

L'électrophorèse par le SAS -1 permet la migration et la séparation des protéines sériques en tampon alcalin (PH = 8) sur un gel d'agarose prêt à l'emploi « **Electrophoresis Gel** ».

HELENA SAS-1 Automate de migration, sépare les protéines sériques selon leur charge moléculaire en gel d'agarose.

HELENASAS-2 Automate de la coloration, la décoloration et le séchage des gels d'électrophorèse. Suivant le même schéma de performance et de conception que le SAS-1 plus.

1. Pipeter 35 µl le sérum dans les puits correspondants sur le porte échantillon du SAS1 ou dans les cupules échantillons jetables.
2. Placer avec précaution le porte-échantillon sur le chariot applicateur du **SAS 1** ou à l'aide des ergots de guidage de l'embase du SAS-1. S'assurer qu'il est solidement mis en place.
3. Sortir le gel de son emballage protecteur, retirer le film en plastique.
4. Placer le guide d'alignement sur les picots de **SAS-1**.
5. Déposer 2 ml de **REP-prep** au centre de la chambre **SAS1**.
6. Placer le gel dans la chambre agarose vers le haut en respectant les polarités et en veillant à ce qu'il n'y ait pas de bulles d'air sous le gel.
7. Sécher la surface du gel à l'aide d'un buvard C, jeter le buvard.
8. Fixer les électrodes sur la partie supérieure des plots de sorte qu'elles soient en contact avec les ponts d'agarose.
9. Mettre en place 2 applicateurs dans l'instrument **SAS-1** : encoche A et 10.
10. Réaliser l'électrophorèse avec 80 volts, 22 min, 1 dépôts.
11. Une fois la migration terminée enlever les électrodes et les ponts d'agarose à l'aide de la raclette.
12. Fixer le gel sur le support de la chambre de coloration **SAS-2**.

- 13.Sélectionner le programme protéine sérique du module de coloration puis, en suivant les messages, colorer, décolorer et sécher le gel
- 14.Une fois le cycle de coloration terminé, enlevé le gel du support de Chambre de Coloration.
- 15.Sécher dans une étuve ventilée entre **60** et **70°C**.
- 16.La membrane est alors prête pour être examiné.

ANNEXE 02

Protocole SPA plus

Le **SPAPLUS®** distribué par la société **The Binding Site** (Saint-Egrève, France) est un turbidimètre compact de paillasse, optimisé pour le dosage de 42 protéines spécifiques dans le sérum, le plasma, les urines ou le liquide céphalo-rachidien (LCR). La gamme des réactifs distribués par **Binding site** est orientée principalement vers l'immunologie. Sa cadence est de 120 tests à l'heure, le premier résultat est obtenu en 15 minutes puis les autres résultats toutes les trente secondes.

Le **SPAPLUS®** dispose de 4 modules : un module réactifs, un module échantillons, un module réaction et un module optique.

Le module réactifs est réfrigéré à $10^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et est muni d'un couvercle anti-évaporation permettant un Journal Identification = ABC Performances analytiques du turbidimètre **SPAPLUS®** stockage des réactifs ouverts à bord pendant 30 jours. Les codes à barres des cartouches permettent leur identification et la gestion permanente du nombre de tests disponibles par le logiciel ainsi que le suivi des lots de réactifs. Le **SPAPLUS®** ne dispose pas d'un logiciel bloquant les analyses en cas de péremption des réactifs.

Le module échantillons dispose de 45 positions dont 30 positions sur la couronne externe qui sont identifiées grâce à un lecteur de code à barres intégré. Diverses tailles de tubes primaires ou secondaires (de 5, 7 ou 10 ml ainsi que des godets pour les faibles volumes d'échantillon) peuvent être utilisés. Selon les analyses, le volume d'échantillon prélevé varie de 17 à 30L (17L pour les IgM et la2m, et 30L pour les IgG, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, kappa libres et lambda libres) à partir d'un volume minimal par tube ou godet de 150L.

Le rack de réaction dispose de 60 cuvettes acryliques individuelles lavables utilisées pour la dilution des échantillons et/ou pour la réaction. Pour le dosage de certaines protéines, la vérification d'excès d'antigène est automatiquement programmée et s'effectue par la mesure de la cinétique de la réaction. Lorsqu'un excès d'antigène est suspecté, le résultat est étiqueté d'un 'P' pour risque de 'Prozone'.

Réactifs

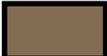
Treize paramètres ont été évalués au laboratoire d'immunologie du CHU de Toulouse pendant la période de mars à juin 2010 et pendant la période de novembre 2012 à avril 2013. Les réactifs ont été fournis par la société Binding

Site. Pour chaque paramètre, les coffrets comprennent un antisérum spécifique et un tampon de réaction, six calibreurs et deux niveaux de contrôle de qualité interne. Les calibreurs consistent en des mélanges de sérums humains, les dosages des IgG, IgA et IgM sont calibrés vis-à-vis du matériel de référence international CRM470, les IgD vis-à-vis du Standard de recherche Britannique pour l'immunoglobuline humaine D NIBSC67/037, la bêta-2 micro-globuline vis-à-vis du 1er Standard international pour la bêta-2 micro-globuline du National Institute for biological standards and control.

Les dosages des sous-classes d'IgG et d'IgA sont calibrés vis-à-vis du CRM470. Pour les sous classes d'IgA, le fabricant a vérifié que la somme des sous-classes d'IgA obtenues après dosage correspondait aux IgA totales du CRM470, puis a vérifié que les proportions d'IgA1 et d'IgA2 obtenues chez des sujets sains et des patients étaient similaires aux proportions en sous-classes d'IgA habituellement publiées). D'autres réactifs non inclus dans les coffrets sont également nécessaires : de l'eau osmosée le diluant échantillon, une solution de lavage utilisée de façon hebdomadaire, deux solutions (acide et alcaline) pour le lavage en continu de l'appareil.

ANNEXE 03

Manifestations cliniques

Infection à répétition		Purpura pétychial	
Syndromes inflammatoire		Carence martial	
Asthme		Diarrhée chronique	
Infection respiratoire		Pneumopathie	
MAI		Fièvre	

PATIENTS MOINS DE 1 AN										
PATIENTS	les signes cliniques									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
P1										
P2										
P3										
P4										
P5										

PATIENTS DE 2 ANS A 5 ANS										
PATIENTS	Signes cliniques									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
P1								Orange		
P2		Red								
P3					Yellow					
P4	Yellow									
P5			Blue							
P6	Yellow									
P7	Yellow									
P8								Orange		
P9			Blue							
P10				Green						
P11				Green						
P12						Pink				
P13	Yellow									
P14							Blue			
P15	Yellow									
P16		Red								
P17							Blue			
P18				Green						
P19					Yellow					
P20		Red								
P21		Red								
P22			Blue							
P23	Yellow									
P24	Yellow									
P25										Black
P26									Purple	
P27		Red								
P28						Pink				

PATIENTS DE 6 ANS A 10 ANS										
PATIENTS	Signes cliniques									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
P1										
P2										
P3										
P4										
P5										
P6										
P7										
P8										
P9										
P10										
P11										
P12										

PATIENTS DE 11 ANS A 15 ANS										
PATIENTS	Signes cliniques									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
P1										
P2										
P3										
P4										
P5										
P6										
P7										
P8										
P9										

RESUME

Introduction :

Une baisse de la réponse immunitaire adaptative peut conduire ainsi à une hypogammaglobulinémie qui est une entité biologique dépistée par l'électrophorèse des protéines sériques caractérisée par une diminution des Ig.

Les circonstances de découverte de l'hypogammaglobulinémie sont très hétérogènes avec des étiologies très diverses. Le diagnostic repose sur les signes cliniques et les examens biologiques spécifiques.

Objectif

Établir une démarche diagnostic devant une hypogammaglobulinémie chez l'enfant.

Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude prospective descriptive regroupant 54 patients recrutés au niveau du laboratoire d'immunologie U.H.U HBB sur une période de 7 mois du décembre 2021 au juillet 2022.

Nous avons eu l'accès aux résultats biologiques, et nous avons pu consulter les dossiers médicaux des patients.

L'électrophorèse sur gel d'agarose semi-automatisée était la technique utilisée dans notre unité. Cette technique était réalisée par l'automate **SAS-1plus** automate de migration et **SAS 2** automate de coloration, décoloration et séchage de la firme **HELENA Biosciences Europe**. Le dosage est réalisé par automate **SPA PLUS**, la turbidimétrie est la mesure du degré de turbidité d'une suspension.

Résultats et discussion

Cette étude a inclus 54 patients : il s'agit de 33 (61%) Féminin et 21 (39%) masculin soit une sex-ratio de M/F de 0.63.

La tranche d'âge la plus concernée est entre 2 et 5 ans, soit 52 % de nos patients.

Dont l'âge moyen des patients au moment du recrutement est de 5.33 ans.

L'infection à répétition est le signe clinique le plus fréquent chez les enfants attentent de DIP.

Le taux d'IgG bas chez 41% e nos patients âgé de plus de 1 an ; le taux d'IgA bas chez 24% de patients âgé de 2 à 5 ans ; le taux d'IgM bas chez 31%de nos patients âgés de plus de 1 an .C3 bas chez 33% de nos patients , C4 bas chez 67% de nos patients .

Le taux d'IgG4 est retrouvé bas chez 67% de nos patients âgé de plus de 1 an est la sous classe la plus touchée.

Dans notre population on a 24% de nos patients âgé de plus de 1 an ont une Agammaglobulinémie et 21 % ont le déficit en IgA suivi par Le déficit en IgG qui est retrouvé chez 18% de nos patients.

Il est a noté, que 34% de nos patients ont un taux bas dans l'ensemble des 3 isotypes G, A, M. Les DIH sont les plus fréquents chez les enfants présentent un DIP suivi des déficits immunitaires syndromiques.

On a le même résultat dans le DI syndromique dont 44% de nos patients présentant un syndrome d'hyper IgE et syndrome de CHEDEAK HIGASHI.

Le syndrome inflammatoire chronique représente 67% e nos patients et 33% pour le SIA.

On a trouvé dans notre population 3 patients ont des manifestations auto immunes précisément de la maladie cœliaque.

Conclusion

L'hypogammaglobulinémie est un paramètre biologique dépisté par l'EPS. Peut avoir des étiologies primaires ou secondaires, traitent le plus souvent par IgIV essentiellement dans les DIP et quelques fois dans les étiologies secondaires.

Mots clés : Hypogammaglobulinémie, Déficit immunitaire primitif (DIP), EPS, immunogammaglobulines intraveineuses.

Abstract

Introduction

A decrease in the adaptive immune response can thus lead to hypogammaglobulinemia which is a biological entity detected by serum protein electrophoresis characterized by a decrease in *Ig*.

The circumstances of the discovery of hypogammaglobulinemia are very heterogeneous with very diverse etiologies. Diagnosis is based on clinical signs and specific biological examinations.

Objective

Establish a diagnostic approach for hypogammaglobulinemia in children.

Equipment and methods

We conducted a prospective descriptive study involving 54 patients recruited at the U.H.UHBB immunology laboratory over a 7-month period from December 2021 to July 2022.

We had access to the biological results, and we had access to the medical records of the patients.

Semi-automated agarose gel electrophoresis was the technique used in our unit. This technique was carried out by the SAS-1plus **Migration Automation System and the SAS 2 Colouring, Discoloration and Drying Automation System** from **HELENA Biosciences Europe**.

The assay is carried out by **SPA PLUS**; the turbidity measurement is the measurement of the degree of turbidity of a suspension.

Results and Discussion

This study included 54 patients: 33 (61%) Female and 21 (39%) Male, representing an M/F sex ratio of 0.63.

The age group most affected is between 2 and 5 years, or 52% of our patients.

Whose average age at the time of recruitment is 5.33 years.

Repeated infection is the most common clinical sign in children with PID.

Low IgG levels in 41% of our patients over 1 year old; low IgA levels in 24% of patients aged 2 to 5 years; Low IgM in 31% of our patients over 1 year old C3 in 33% of our patients, low C4 in 67% of our patients.

The IgG4 level is found low in 67% of our patients over 1 year old is the subclass most affected.

In our population we have 24% of our patients over 1 year old have Agammaglobulinemia and 21% have IgA deficiency by the IgG deficiency found in 18% of our patients.

It is noted, that 34% of our patients have low levels in all 3 isotypes G, A, M.

IHD is most common in children with PID followed by syndromic immune deficits.

We have the same result in syndromic ID of which 44% of our patients with hyperIgE syndrome and HIGASHI CHEDEAK syndrome.

Chronic inflammatory syndrome accounts for 67% of our patients and 33% for AIS.

We found in our population three patients have auto-immune manifestations precisely of celiac disease.

Conclusion

Hypogammaglobulinemia is a biological parameter detected by EPS. May have primary or secondary etiologies, most often treated with IgIV. Mainly in PID and sometimes in secondary etiologies.

Keywords: Hypogammaglobulinemia, Primitive immune deficiency (PID), EPS, intravenous immunoglobulins.