

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1-

FACULTE DE MEDECINE



DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Thème:

**ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE
AU COURS DES INFECTIONS A
REPETITION CHEZ LES ENFANTS**

Soutenue le 08-07-2018

Réalisé par :

Mlle Hammouni Ibtissam

Mlle Azibi Zineb

Encadrée par :

Mme Dr L.OULD ALI

Devant le jury :

- Président :

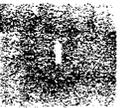
-Pr Y. BOUCHEDOUB, MAITRE DE CONFERENCE A , CHU BLIDA.

- Examineurs :

-Dr O.RENDJA, MAITRE-ASSISTANT EN IMMUNOLOGIE, CHU BLIDA.

-Dr M L. ZELTNI, ASSISTANT EN IMMUNOLOGIE, CHU BLIDA.

2017/2018



REMERCIEMENT

Au Professeur *MAGHLAOUI* :

On vous remercie de nous avoir accueilli au sein de votre unité afin de réaliser notre travail. Recevez ici toute notre reconnaissance et notre plus profond respect.

Au Docteur *OULD ALI*

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.

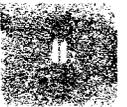
Au professeur *BOUCHEDOUB*

Permettez-nous de vous remercier Monsieur, pour ce grand honneur que vous nous faite, 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 *RENDJA*, A Monsieur le Docteur *ZELTNI*

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

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés et soutenue 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 mon travail

A mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi mon père.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; MAMAN que j'adore.

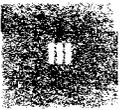
Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à tous mes frères Mohamed, Farouk et Foufik , je dédie ce travail dont le grand plaisir leur revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragements.

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables collègues, amies d'étude, et sœurs de cœur, toi Zineb, Abir. En souvenir de nos éclats de rire et des bons moments. En souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble. J'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement.

A toute ma famille mes grands-mères et pères, mes tantes et mes oncles ainsi que leurs époux, épouses, mes cousins et cousines spécialement : Hanane, Hadje, Fatma Zohra et mes chères amies particulièrement : AIDA et Ibtissam.

A toute l'équipe de la pharmacie d'officine S.SALBI.

Ibtissam



Dédicace

C'est tout simplement que je dédie ce projet de fin d'étude

A ma mère

Nulla phrases expressives soient elles ne s'auraient exprimé ma reconnaissance pourtant ton dévouement tes précieux conseils et les efforts que tu ne cesse de déployer depuis mon enfance en ce jour mémorable reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime que dieu te donne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon père

Pour ton amour, pour tes sacrifices, pour ton soutien tout au long de mes études j'espère être la source de ta fierté. Que ce travail soit un modeste témoignage de mon éternelle reconnaissance. Que dieu te garde.

A mes frères Mohamed et Belkacem et mes sœurs Malika, Farida, Naima, Minina, Fatima, Aicha et Amel

En souvenir des meilleurs moments que nous avons partagés pour toute la complicité et l'entente qui nous unis ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour je vous souhaite plein de bonheur et de réussite que dieu vous protège et vous accorde santé et bonheur.

A mon fiancé Hamada

Pour ta compréhension, ta confiance, ta patience et ta tendresse. Tu m'as toujours soutenu et réconforté, et tu resteras toujours ma source d'encouragement. Sincère gratitude.

A mes chères amies J.Asma, K.Abir, H.Ibtissam et C.Asma

En témoignage de l'amitié qui nous a unis et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble.

A toute l'équipe de la pharmacie d'officine B.M.Redha.

ZINEB

TABLE DES MATIERES :

LISTE DES ILLUSTRATIONS :	
FIGURE :	
TABLEAUX :	
LISTE DES ABREVIATIONS :	
INTRODUCTION :01
 REVUE DE LA LITTERATURE	
LE SYSTEME IMMUNITAIRE : DE LA PHYSIOLOGIE A LA PATHOLOGIE	
A. RAPPEL SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE :	
1. ORGANISATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE :02
1.1. LES ORGANES LYMPHOÏDES :02
1.2. LES ELEMENTS CELLULAIRES :03
1.2.1. SYSTEME IMMUNITAIRE INNE :03
1.2.2. SYSTEME IMMUNITAIRE ADAPTATIF :03
B. SYSTEME IMMUNITAIRE EN PATHOLOGIE :	
1. LES SIGNES EVOCATEURS D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF CHEZ LES ENFANTS04
2. LES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS CHEZ LES ENFANTS :07
2.1. DEFINITION :07
2.2. EPIDEMIOLOGIE :07
2.3. EXPLORATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS :08
2.4. CLASSIFICATION :13
2.5. PRINCIPAUX DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS :14
2.5.1. DEFICIT DE L'IMMUNITE INNEE :14
2.5.1.1. DEFICITS DES CELLULES PHAGOCYTAIRES :14
2.5.1.1.1. DEFICITS QUANTITATIFS PHAGOCYTAIRES OU NEUTROPENIES :14



2.5.1.1.2. DEFICITS QUALITATIFS PHAGOCYTAIRES :	15
2.5.2. DEFICIT EN PROTEINES DU COMPLEMENT :	16
2.5.2.1. DEFICIT EN COMPOSANTS DE LA VOIE CLASSIQUE (C1, C4, C2,) :	19
2.5.2.2. EN COMPOSANTS DE LA VOIE LECTINE (DEFICIT EN MBL, DEFICIT EN MASP2.....)	19
2.5.2.3. EN COMPOSANTS DE LA VOIE ALTERNE :	19
2.5.2.4. EN COMPOSANTS DE LA VOIE COMMUNE C5-C9 :	20
2.5.3. DEFICIT DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE :	20
2.5.3.1. DEFICIT DE L'IMMUNITE HUMORALE(DIH) :	20
2.5.3.1.1. HYPOGAMMAGLOBULINEMIE TRANSITOIRE DE L'ENFANCE :	21
2.5.3.1.2. LES AGAMMAGLOBULINEMIES:	22
2.5.3.1.2.1. AGAMMAGLOBULINEMIE LIEE A L'X.....	22
2.5.3.1.2.2. AGAMMAGLOBULINEMIE AUTOSOMIQUE RECESSIVE.....	22
2.5.3.1.3. LE DEFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE (DICV) :	23
2.5.3.1.4. DEFICIT SELECTIF EN IGA :	23
2.5.3.1.5. DEFICIT EN SOUS CLASSE IGG :	23
2.5.3.1.6. SYNDROME HYPER IGM:	24
2.5.3.2. DEFICIT DE L'IMMUNITE CELLULAIRE :	25
2.5.3.2.1. DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES :	25
2.5.3.2.2. DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE(SCID) :	25
2.5.4. DEFICITS SYNDROMIQUES :	28
2.5.5. DEFICITS DE REGULATION DE LA REPONSE IMMUNE :	29

PARTIE PRATIQUE

OBJECTIFS DU MEMOIRE :	31
-------------------------------	----

PATIENTS ET METHODES :

1. TYPE D'ETUDE:	32
2. PATIENTS :	32

2.1. RECUEIL DES DONNEES :32

2.2. CRITERES DE SELECTION :32

 CRITERES D'INCLUSION :32

 CRITERES DE NON INCLUSION :32

3. METHODES :33

RESULTATS :

1. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES :38

 1.1. AGE :38

 1.2. SEXE :39

2. ETUDE DES PARAMETRES CLINICO-BIOLOGIQUES :40

 2.1. REPARTITION DES PATIENTS SELON LES MANIFESTATIONS CLINIQUES :40

 2.2. ETUDE SEROLOGIQUE :41

 2.2.1. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX D'IGG :41

 2.2.2. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX DES SOUS CLASSES D'IGG:42

 2.2.3. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX D'IGA :44

 2.2.4. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX D'IGM :45

 2.2.5. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX D'HAPTOGLOBINE :46

 2.2.6. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX DE L' A2MACROGLOBULINE :47

 2.2.7. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX DES FRACTIONS DU COMPLEMENT C3, C4, CH50 :48

 2.2.8. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX DE LA CRP :49

 2.2.9. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX DES ASLO :50

3. ANALYSE DU PROFIL PROTEIQUE :51

4. REPARTITION DES PATIENTS PRESENTANT UN DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF :52



4.1. REPARTITION DES PATIENTS PRESENTANT UN DEFICIT IMMUNITAIRE HUMORALE :.....	53
4.1.1 : SELON L'AGE :.....	53
4.1.2. SELON LE SEXE :.....	54
4.2. REPARTITION DES PATIENTS PRESENTANT UN DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE :.....	55
4.2.1. SELON L'AGE :.....	55
4.2.2. SELON LE SEXE :.....	56
DISCUSSION	57
CONCLUSION :	59
LES LIMITES ET PERSPECTIVES :.....	60
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:	
LISTE DES ANNEXES :	61
RESUME :	



FIGURES:

<u>Figure 01</u> : Les organes lymphoïdes primaires et secondaires	02
<u>Figure 02</u> : Signes d'alertes d'un déficit immunitaire primitif chez l'enfant.....	06
<u>Figure 03</u> : Répartition des différents DIP (2004) : données de la société européenne des déficits immunitaires.....	08
<u>Figure 04</u> : Explorations en cas d'anomalie des examens de première intention : Natural killer ; n : normal.....	11
<u>Figure 05</u> : Explorations en cas de normalité des examens de première intention immunoglobuline.....	12
<u>Figure 06</u> : Classification phénotypique iuis 2017 pour les immunodéficiences primaires.....	14
<u>Figure 07</u> : Schéma représentant les grandes étapes et l'action des différentes voies d'activation du complément : la voie classique, la voie lectine et la voie alterne.....	17
<u>Figure 08</u> : Stratégie diagnostique des déficits immunitaires humoraux.....	21
<u>Figure 09</u> : Ontogénie des lymphocytes B et maladie de bruton.....	22
<u>Figure 10</u> : Automate SPA Plus de binding site.....	33
<u>Figure 11</u> : Répartition des patients selon l'âge.....	38
<u>Figure 12</u> : Répartition des patients selon le sexe.....	39
<u>Figure 13</u> : Répartition des patients selon l'âge et le type d'infection à répétition.....	41
<u>Figure 14</u> : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'I.....	42
<u>Figure 15</u> : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgA.....	44

Figure 16 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgM.....45

Figure 17 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux de l'haptoglobine.....46

Figure 18 : Répartition des patients selon le taux de l' α_2 macroglobuline.....47

Figure 19 : Répartition des patients selon le taux des fractions du complément.....48

Figure 20 : Répartition des patients selon le taux de la CRP.....49

Figure 21 : Répartition des patients selon le taux d'ASLO.....50

Figure 22 : Répartition des patients selon les résultats du profil protéique.....51

Figure 23 : Répartition des patients selon le type de DIP.....52

Figure 24 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le type de DIH.....53

Figure 25 : Répartition des patients selon le sexe et le type de DIH.....54

Figure 26 : Répartition des patients présentant DIP en HLA-DR selon l'âge.....55

Figure 27 : Répartition des patients présentant DIP en HLA-DR selon le sexe.....56



TABLEAUX :

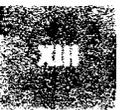
<u>Tableau 01</u> : Définition du caractère récidivant des infections respiratoires hautes.....	04
<u>Tableau 02</u> : Numération des polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et monocytes en valeur absolue (^{10⁹/l}).....	09
<u>Tableau 03</u> : Valeurs de référence des concentrations sériques d'immunoglobulines en fonction de l'âge selon l'IFCC (international fédération of clinical chemistry).....	09
<u>Tableau 04</u> : Age de certains déficits immunitaires primitifs	13
<u>Tableau 05</u> : Déficit spécifique de l'axe il-12/interféron γ	16
<u>Tableau 06</u> : Les différents déficits en complément.....	18
<u>Tableau 07</u> : Principaux déficits immunitaires combinés sévères	28
<u>Tableau 08</u> : Valeurs normales des IgG en fonction de l'âge et de sexe.....	34
<u>Tableau 09</u> : Valeurs normales des IgA en fonction de l'âge et de sexe.....	35
<u>Tableau 10</u> : Valeurs normales des IgM en fonction de l'âge et de sexe.....	35
<u>Tableau 11</u> : Valeurs normales de l'haptoglobuline en fonction de l'âge et de sexe.....	36
<u>Tableau 12</u> : Les valeurs normales des différents paramètres.....	36
<u>Tableau 13</u> : Répartition des patients selon l'âge.....	38
<u>Tableau 14</u> : Répartition des patients selon le sexe.....	39
<u>Tableau 15</u> : Répartition des patients selon l'âge et les signes cliniques.....	40
<u>Tableau 16</u> : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG.....	41
<u>Tableau 17</u> : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG1.....	42
<u>Tableau 18</u> : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG2.....	43
<u>Tableau 19</u> : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG3.....	43

<u>Tableau 20</u> : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG4.....	43
<u>Tableau 21</u> : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgA.....	44
<u>Tableau 22</u> : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgM.....	45
<u>Tableau 23</u> : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux de l'haptaglabuline	46
<u>Tableau 24</u> : Répartition des patients selon le dosage de l' α 2macraglabuline.....	47
<u>Tableau 25</u> : Répartition des patients selon le dosage des fractions du complément.....	48
<u>Tableau 26</u> : Répartition des patients selon le dosage de la CRP.....	49
<u>Tableau 27</u> : Répartition des patients selon le dosage d'ASLO.....	50
<u>Tableau 28</u> : Répartition des patients selon les résultats du profil pratéique.....	51
<u>Tableau 29</u> : Répartition des patients selon le type de DIP.....	52
<u>Tableau 30</u> : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le type de DIH.....	53
<u>Tableau 31</u> : Répartition des patients selon le sexe et le type de DIH.....	54
<u>Tableau 32</u> : Répartition des patients présentant un DIP en HLA-DR selon l'âge.....	55
<u>Tableau 33</u> : Répartition des patients présentant un DIP en HLA-DR selon le sexe.....	56



LISTE DES ABREVIATIONS :

- AD** : autosomique dominant.....
- AID**: activation induite cytidine desaminase.....
- AIRE** : auto-immune régulatrice
- AR** : autosomique récessif
- APECED** : polyendocrinopathie auto-immune de type
- AP50** : test hémolytique fonctionnel explorant la voie alterne.....
- ASLO** : Antistreptolysine O.....
- BCG** : vaccin bilie de colmette et guerlin.....
- BTK** : bruton tyrosine kinase
- CCSP** : cossure de la courbe staturale-pondérale.....
- CH50** : complément hémolytique 50 explore les composés de la voie classique
- CI** : complexes immuns.....
- CMV** : cytomégalo virus.....
- DDB** : dilatation des bronches.....
- DIC** : déficit de l'immunité cellulaire
- DICV** : déficit immunitaire commun variable.....
- DICS** : déficit immunitaire combiné sévère.....
- DIH** : déficit de l'immunité humorale.....
- DIP** : déficit immunitaire primitif.....
- EBV** : Epstein-Barr virus.....
- ELA2** : le gène codant pour l'enzyme elastase 2.....
- FOXP3**: forkhead box p3.....
- GVH**: graft vs host.....
- HAX1** : hax1-associated protein x-1
- HIGM** : syndrome hyper IgM.....
- HLA** : antigène leucocytaire humain.....
- HSV** : herpès simplex virus.....



- IFN** : interféron.....
- IL-12** : interleukine 12.....
- IPEX**: immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy x-linked.....
- IRAK-4**: interleukin-1 receptor-associated kinase 4.....
- ITGB2**: integrin beta 2 gene.....
- JAK3**: janus-kinase 3.....
- LES** : lupus érythémateux systémique
- MAC** : complexe d'attaque membranaire
- MASP2**: mannan-binding lectin serine protéase 2.....
- MBL** : lectine liee au mannane.....
- MYD88** : reaction primaire de differenciation myeloïde 88.....
- NBT** : nitrobleu de tetrazolium.....
- NFS** : la numération formule sanguine.....
- NHE J**: non homologous end joining.....
- NK**: Naturoi killer.....
- ORL** : oto-rhino-laryngologie.....
- PHA** : phytohemaglutinine.....
- PNP**: purine nucleoside phosphorylase.....
- RAG1 /RAG2**: recombination activating gene.....
- SH2D1A**: sh2 domain containing 1a.....
- STAT3**: signal transducer and activator of transcription 3.....
- TCR**: T cell receptor
- TLRS**: toll-like recepteurs.....
- UNG**: uracyl DNA glycosylase.....
- XIAP**: x-linked inhibitor of apoptosis protein.....
- XLA** : agammaglobulinémie lie à l'x.....
- ZAP-70**: zeta-associated protein of 70 KD.....

Revue de la littérature



**LE SYSTEME IMMUNITAIRE : DE
LA PHYSIOLOGIE A LA
PATHOLOGIE**

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-nés 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. Au cours des premières années de la vie, la plupart des enfants font une grande variété d'infections et produisent des anticorps dirigés contre ces infections spécifiques. (1)

Le système immunitaire de l'enfant peut parfois être trop réceptif à certaines bactéries. C'est pour cette raison qu'un nourrisson a souvent des épisodes de fièvre. Cela veut dire que son système immunitaire fonctionne correctement. (1)

Au contraire, dans certains cas constatés beaucoup d'enfants dans le monde souffrent d'infections bactériennes précoces, sévères et récurrentes, au germes inhabituels et de localisation inhabituelle ainsi qu'un échec de traitement. (2)

La survenue de ces signes doit faire rechercher un déficit immunitaire primitif qui peut être révélé aussi par d'autres signes (cassure de la courbe de croissance, auto immunité, cancers, manifestations syndromiques associées....). (2)

Selon la nature du germe en cause l'orientation diagnostique peut différer, la défense contre les bactéries extracellulaires médiée par les phagocytes, immunité humorale et système complément et par l'immunité cellulaire (LT et NK) et système IL12/IFN γ) dans le cas des bactéries intracellulaires).

Des examens biologiques simples et rapides permettent habituellement de poser le diagnostic et de préciser le type de déficit immunitaire primitif (DIP) (cellulaire et/ou humorale) ; des examens spécialisés seront ensuite effectués pour caractériser précisément le DIP et en faire éventuellement le diagnostic moléculaire. (2)

-L'objectif de notre travail est l'étude du profil immunitaire humoral chez les enfants présentant des infections à répétition adressés au laboratoire d'immunologie de l'U.H .U HASSIBA BEN-BOUALI.



A/ rappel sur le système immunitaire :

1. Organisation du système immunitaire :

1.1. Les Organes lymphoïdes :

Toutes les cellules du sang se développent à partir de cellules souches pluripotentes de la moelle osseuse. Ces cellules sont retrouvées à partir de la 8ème semaine du développement dans le foie du fœtus. Les cellules souches se transforment d'abord en précurseurs du système lymphoïde et myéloïde. Alors que les érythrocytes, granulocytes et thrombocytes partagent certaines formes de précurseurs, les cellules lymphoïdes forment une lignée séparée à partir de la 13ème semaine du développement, un certain nombre de cellules souches atteignent le thymus et la moelle osseuse, les organes lymphoïdes primaires, elles se multiplient et se différencient dans le thymus en lymphocytes T, dans la moelle en lymphocytes B. (3)

Le thymus est un organe essentiel à la différenciation et à la maturation fonctionnelle des lymphocytes T. Outre la moelle osseuse sont désignés comme organes lymphoïdes primaires, par distinction des organes lymphoïdes secondaires tels que la rate, les ganglions et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. (3). (Figure 01)

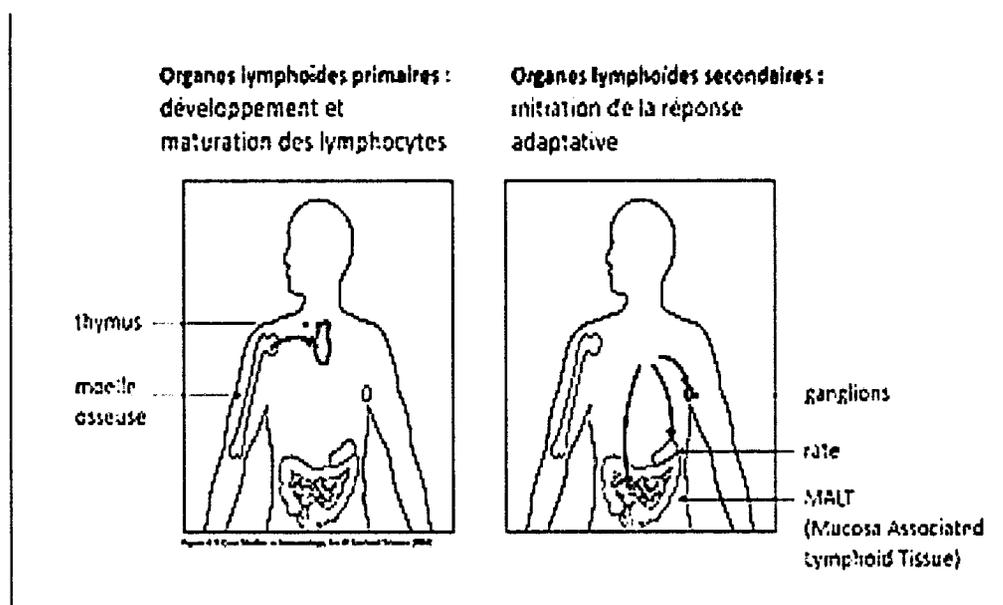


Figure 01. Les organes lymphoïdes primaires et secondaires. (4)

1.2. Les éléments cellulaires :

Tous les composants du système immunitaire interagissent les uns avec les autres, il est typique de considérer deux grandes catégories de réponses immunitaires: réponse immunitaire non spécifique (innée) et réponse immunitaire spécifique (adaptative). (3)

1.2.1. Immunité innée :

Les stratégies défensives plus anciennes sont qualifiées de non spécifiques, puis qu'elles sont activées initialement indépendamment de l'agent pathogène en cause .On les appelle aussi mécanismes défensifs non clonaux, parce qu'elles ne nécessitent pas des clones cellulaires particuliers. Le système du complément, les systèmes immunitaire enzymatiques antimicrobiens et les médiateurs non spécifiques tels que les interférons et les interleukines font partie de ces stratégies. Concernant les défenses cellulaires, le système des monocytes/macrophages et des cellules NK sont à considérer, avec une position entre les mécanismes spécifiques et non spécifiques des cellules NK. La réaction inflammatoire est un mécanisme défensif non spécifique important qui, par une concertation de composants cellulaires et solubles, facilite une concentration des forces défensives en réponse aux événements .Initialement, le relargage de médiateurs dilate les vaisseaux sanguins et augmente la perméabilité des parois capillaires. Ensuite, les granulocytes envahissent le foyer avant que les macrophages prennent le relais .Les granulocytes représentent le premier front défensif qui élimine une grande partie des agents intrus .Les agents pathogènes restants et les résidus de .cette première réaction sont finalement phagocytés par les macrophages. (3)

1.2.2. Immunité adaptative :

La réaction inflammatoire initiale pose les jalons de la réponse spécifique. Grâce à un milieu de cytokines spécifiques, cette réaction peut être orientée vers une défense plutôt humorale ((c-à-d par immunoglobulines Ig: IgG (et s/c IgG 1, 2, 3, 4), IgA (et s/c IgA 1,2), IgM et IgE)) ou cellulaire .L'extravasation de cellules présentatrices des antigènes dans les organes lymphoïdes provoque la réponse immunitaire systémique et le développement de la mémoire immunitaire. Ces fonctions sont prises en charge par le système immunitaire spécifique qui est composé de lymphocytes B et T. Ces systèmes cellulaires peuvent reconnaître l'antigène correspondant de façon extrêmement spécifique et subir une expansion clonale qui est à la base d'une réponse très efficace et de l'induction de la mémoire immunitaire. (3)



B/le système immunitaire en pathologie :

La recherche d'un déficit immunitaire est un problème fréquent en routine particulièrement en pédiatrie. Il est donc important de savoir quand l'évoquer et comment le diagnostiquer ?

1. Les signes évocateurs d'un déficit immunitaire primitif chez les enfants :

Un déficit immunitaire doit être évoqué devant différents signes d'appel : (Figure 02).

1.1. Les infections :

- **Précoces** : (primo-infection sévère à cytomégalovirus (CMV) dans les premières semaines de vie) et/ou à germes opportunistes (Pneumocystis jiroveci, cryptosporidie, microsporidie, Aspergillus) qui sont plutôt évocatrices de déficit immunitaire combiné (DIC). (5)
- **Bactériennes sévères** (méningite, ostéomyélite, pneumonie) **et/ou répétées** ou **traînantes** (infections ORL, bronchiques,...) (Tableau 01) qui doivent faire évoquer un déficit de l'immunité humorale. Les anticorps maternels protègent les enfants durant les premiers mois de vie et les déficits en anticorps qui se manifestent par des infections bactériennes n'apparaîtront donc qu'après un intervalle libre. (5)

Tableau 01. Définition du caractère récidivant des infections respiratoires hautes. (7)

Otites	3 épisodes ou plus en 6 mois
Angines	7 épisodes ou plus en 1 an
Rhinopharyngites après 3 ans	6 épisodes ou plus par an avec fièvre
Sinusites après 3 ans	3 épisodes ou plus en 6 mois
Laryngites	Pas de définition internationale admise

- **Au germes pyogènes**, à champignons, à mycobactéries, les méningo-encéphalites à Herpès simplex virus (HSV) de type 1, qui doivent faire rechercher un défaut de l'immunité innée tel qu'une anomalie quantitative ou qualitative des polynucléaires neutrophiles, un déficit de la voie du complément, un défaut de coopération lymphocyte-système des monocytes/macrophages. (5)



- Les primo-infections à Epstein-Barr virus(EBV) compliquées d'un syndrome d'activation lympho-histiocytaires qui doivent faire rechercher une lympho-histiocytose familiale ou un syndrome lymphoprolifératif lié à l'X. (5)

1.2. Une cassure de la courbe staturo-pondérale :

Elle peut refléter des épisodes infectieux répétés, ou une atteinte digestive à l'origine d'une mauvaise prise de poids chez le nourrisson. (5)

1.3.Des manifestations cutanées :

Souvent non-spécifiques, elles sont fréquentes dans différents types de déficit immunitaire. Elles peuvent traduire de l'auto-immunité, révéler une prédisposition aux infections à papillomavirus ou, dans le cas d'un DICS, une réaction des lymphocytes d'origine maternelle contre l'hôte (fœtus ou nouveau-né) appelée GVH (graft vs host) materno-fœtale. En effet, au cours des dernières semaines de la vie fœtale et à la naissance, il y a passage de lymphocytes d'origine maternelle chez le fœtus. En l'absence de DI, ces lymphocytes sont reconnus comme étrangers et rapidement éliminés. En cas de DICS, ils s'expandent et peuvent être à l'origine d'une atteinte cutanée mais aussi digestive, responsable de diarrhée, et atteinte hépatique. (5)

1.4. Des manifestations associées :

Dans le cas de syndromes complexes dans lesquels le déficit immunitaire n'est que l'une des composantes du tableau ; comme par exemple dans le syndrome de Di George où le déficit immunitaire en lymphocytes T est rarement au premier plan, il est associé à une dysmorphie, une cardiopathie, un retard des acquisitions psychomotrices, une hypocalcémie. La radiographie thoracique permet de noter l'hypoplasie thymique. Le syndrome de Wiskott Aldrich comporte l'association thrombopénie à petites plaquettes, eczéma et déficit immunitaire d'aggravation progressive. L'ataxie télangiectasie associe des télangiectasies oculaires à un syndrome cérébelleux et un déficit immunitaire, avec fréquente lymphoproliférations T. D'autres déficits immunitaires sont associés à des anomalies de cheveux, à des diarrhées chroniques, à une microcéphalie, à des anomalies squelettiques, à des aphtes récurrents. (5)

1.5. le caractère familial :

D'où l'importance d'établir une généalogie la plus précise possible : notions d'infections dans la fratrie et chez les ascendants et de décès précoces. La notion d'oncles maternels malades sera évocatrice de maladies liées au chromosome X (ex : déficit en CD40 ligand, déficit en chaîne commune du récepteur aux interleukines, syndrome de Wiskott-Aldrich...). Une consanguinité sera plus souvent notée dans les affections récessives autosomiques. (5)



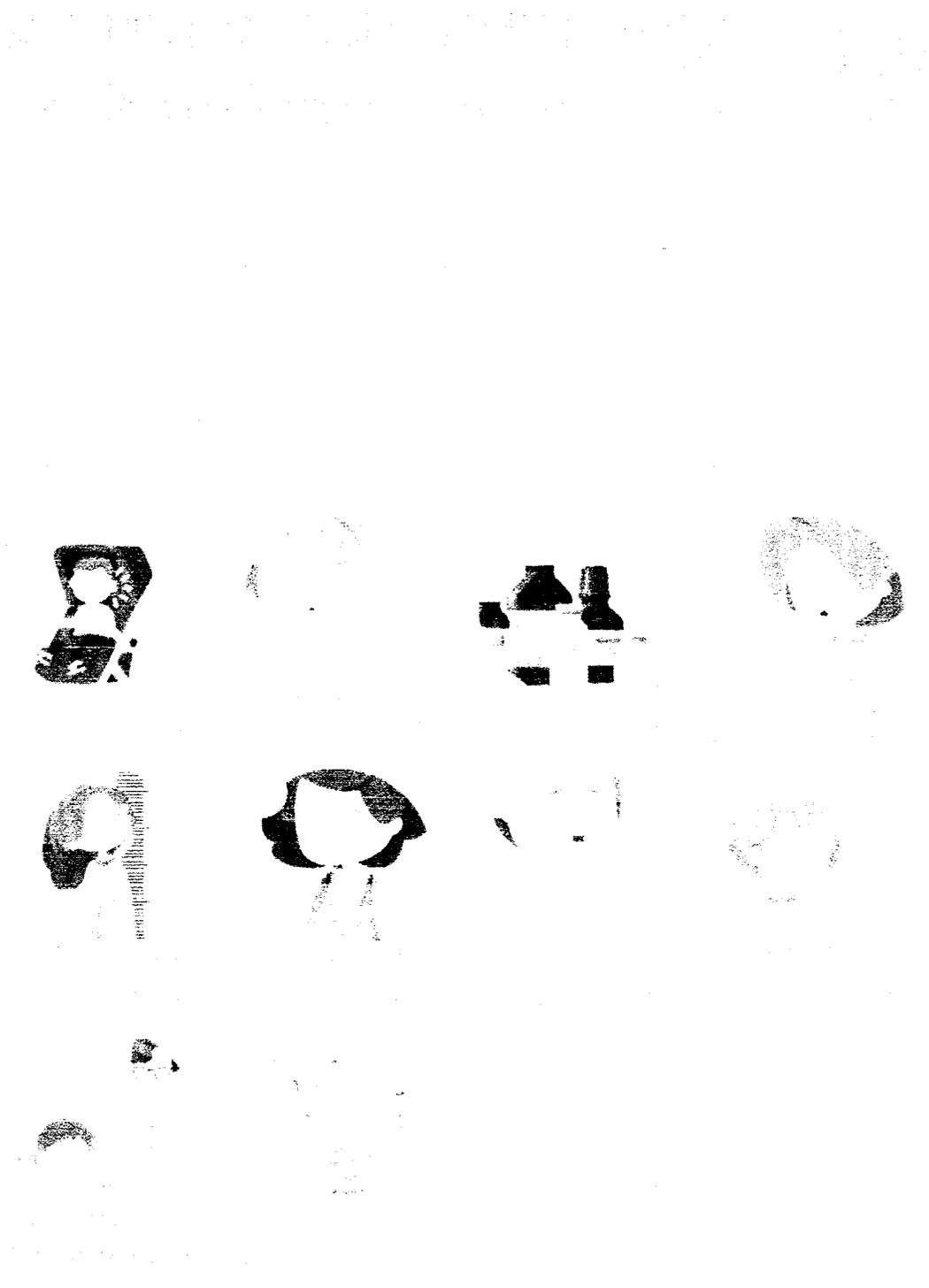


Figure 02. Signes d'alertes d'un déficit immunitaire primitif chez l'enfant. (6)



2. les Déficits immunitaires primitifs chez les enfants :

2.1. Définition :

Les déficits immunitaires primitifs (ou héréditaires) représentent un ensemble hétérogène de maladies qui perturbent tel ou tel aspect du fonctionnement du système immunitaire. (8)

Plus de 300 maladies sont décrites et des mutations répertoriées dans quelques 180 gènes, et de très nombreux mécanismes impliqués.

Il s'agit de pathologies touchant en priorité le nourrisson et l'enfant, même si certains de ces déficits peuvent être diagnostiqués chez l'adulte jeune et âgés (syndrome de Good >70). (9.10)

2.2. Epidémiologie :

Les DIP sont des maladies rares : 1 pour 5000 à 1 pour 500.000 dans la population générale (avec des variations considérables d'un pays à l'autre). (11)

Nous rapportons des données épidémiologiques internationales recueillies à partir de différentes études réalisées par des sociétés spécialisées dans la recherche sur les déficits immunitaires .

✓ En Europe: European Society for Immuno-Deficiencies : ESID

En 2004, l' ESID a développé un système de recherche pour les DIP en Europe : 2386 patients ont été documentés depuis juin 2004, à partir de 35 centres médicaux, dans 20 pays européens. Ces études ont conclu aux données suivantes (données 2004 à 2006) :

- Les pays européens les plus touchés par les DIP sont par ordre de fréquence : la Turquie, l'Italie, la France...etc. Les déficits de l'immunité humorale sont les principaux DIP : 67 %
- La tranche d'âge la plus atteinte c'est entre 5 et 9 ans (507 patients).
- Le déficit immunitaire commun variable (DICV) est le plus fréquent des déficits immunitaires primitifs suivi de l'agammaglobulinémie liée à l'X (ou maladie de Bruton), puis du déficit en IgA...etc. (Figure 03).
- **Aux Etats Unis : American Group for Immuno-Deficiencies : PAGID**

La prévalence des DIP en Amérique a été estimée à 50000 cas par l'IDF (Immune Deficiency Fédération). Le DICV est le plus fréquent (34%), suivi du déficit en sous classes IgG(24%) et en IgA (17%). (12)

• Maroc : Groupe d'Etude Marocain des Déficits Immunitaires Primitifs.(GEMDIP)

L'incidence des DIP au Maroc devrait être plus élevée que dans les pays occidentaux. En effet, le taux élevé de consanguinité et de fécondité, l'existence de nombreux malades marocains dans les centres de prise en charge des DIP européens et l'expérience tunisienne qui rapporte 152 cas en 8 années (13), plaident en faveur de cette hypothèse. D'autre part, au Maghreb, les déficits de l'immunité cellulaire (DIC) semblent être plus fréquents que les déficits de l'immunité humorale (DIH) et certains



DIP particuliers paraissent prédominants dans cette région, comme le défaut d'expression des molécules HLA de classe II, l'ataxie-télangiectasie et le syndrome hyper-IgM. (14)

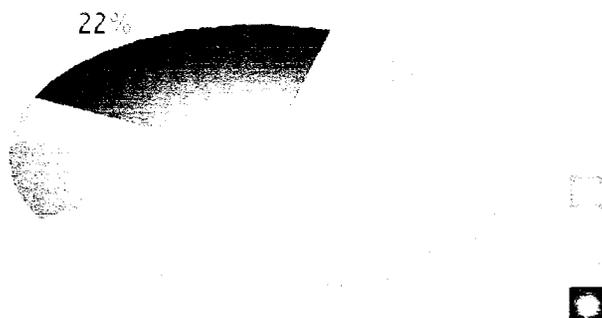


Figure 03 .Répartition des différents DIP (2004) : Données de la Société Européenne des Déficits Immunitaires. (15)

2.3. Exploration des déficits immunitaires primitifs : (Annexe 01)

- **Des examens à réaliser en 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. (5)

- La numération formule sanguine (NFS) :

Permet avant tout de noter le nombre de lymphocytes, en sachant qu'une hyperlymphocytose est physiologique chez le nourrisson (Tableau 02). Toute lymphopénie doit faire évoquer un déficit immunitaire T. Les autres lignées cellulaires peuvent aussi être perturbées : hyperleucocytose importante dans les déficits en molécules d'adhésion leucocytaire, neutropénie et thrombopénie dans le cadre d'un syndrome de Wiskott-Aldrich. (5)

Tableau 02. Numération des polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et monocytes en valeur absolue (G/L). (5)

AGE	0-1 an	1-2 ans	2-4 ans	4-7 ans	7-12 ans	12 ans- adulte
NEUTROPHILES	1.5 - 6.9		1.8 - 7.7	1.5 - 5.9		1.7 - 5.7
LYMPHOCYTES	3 - 9.3	3 - 8.9	1.8 - 6		1.5 - 4.1	1.4 - 3.5
MONOCYTES	0.15 - 1.28					

➤ Le dosage pondéral des immunoglobulines G, A et M :

Le dosage pondéral des IgG, des 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). Cependant, ces dosages sont difficilement interprétables avant l'âge de 6 mois, car à cet âge l'essentiel des IgG sont d'origine maternelle. Les taux doivent être interprétés en fonction de l'âge pour les enfants. (16) (Tableau 03). Un dosage des sous-classes des IgG (1, 2, 3 et 4) n'est proposé qu'aux patients de plus de 18 mois. Ces dosages permettent d'apprécier la production globale d'anticorps sans tenir compte de leur spécificité. (5)

Tableau 03. Valeurs de référence des concentrations sériques d'immunoglobulines en fonction de l'âge selon l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). (5)

	IgG (g/L) MEDIANE (INTERVALLE)	IgA (g/L) MEDIANE(INTERVALLE)	IgM (g/L) MEDIANE (INTERVALLE)
0.5 - 7J	10 (7 - 13)	0.14 (0.07 - 0.22)	0.11 (0.04 - 0.26)
7J - 15J	9.3 (6.5 - 12.1)	0.14 (0.07 - 0.22)	0.22 (0.13 - 0.37)
15J - 1m	8.8 (6.2 - 11.4)	0.14 (0.07 - 0.22)	0.38 (0.23 - 0.65)
1 - 3m	6.6 (4.6 - 8.6)	0.19 (0.1 - 0.3)	0.42 (0.25 - 0.71)
3 - 6m	4.2 (2.9 - 5.5)	0.4 (0.2 - 0.62)	0.5 (0.3 - 0.85)
6m - 1an	3.4 (2.4 - 4.4)	0.54 (0.27 - 0.86)	0.6 (0.34 - 1.14)
1an - 3ans	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 - 7ans	7.8 (5.5 - 10.2)	0.93 (0.46 - 1.5)	0.9 (0.54 - 1.53)
7 - 9ans	8.3 (5.8 - 10.8)	0.97 (0.49 - 1.57)	0.9 (0.54 - 1.53)
9 - 12ans	8.9 (6.2 - 11.5)	1.03 (0.5 - 1.7)	0.91 (0.55 - 1.55)
12 - 15ans	9.4 (6.6 - 12.2)	1.17 (0.56 - 2.03)	0.95 (0.57 - 1.62)



➤ Sérologies post-vaccinales et post-infectieuses :

L'étude des sérologies post-vaccinales (p. ex. antitétanique, anti-diphtérie, anti-polio, anti-Haemophilus et anti-pneumocoque) et des sérologies après une infection patente permet d'apprécier la capacité de production d'anticorps spécifiques qui peuvent être de deux types, soit de type anti-protidique, soit de type anti-polysaccharidique. (17)

L'ensemble des sérologies doit être également interprété avec prudence pendant les 6 premiers mois de vie, période pendant laquelle il peut exister des sérologies faussement positives dues à la persistance d'immunoglobulines maternelles. (17)

● **Des examens à réaliser en deuxième intention :**

En fonction du contexte, ils vont permettre de caractériser le DI en explorant l'immunité spécifique, cellulaire et humorale et l'immunité innée ou non spécifique. (5)

a-Exploration de l'immunité spécifique ou acquise :

Phénotypage des lymphocytes du sang périphérique, cet examen quantitatif utilise des anticorps monoclonaux qui reconnaissent des molécules membranaires spécifiques des populations lymphocytaires (Figure 04). Ces anticorps monoclonaux sont détectés par une technique d'immuno-fluorescence à l'aide d'un cytomètre de flux: détecté les marqueurs T (CD3, CD4, CD8), les marqueurs B (CD19, CD20), les cellules NK (CD16, CD56). Des études plus spécifiques de certains marqueurs sont également réalisées de façon orientée pour préciser un déficit immunitaire (CD25, ZAP-70, expression des antigènes HLA de classe I et II,...). L'étude qualitative de l'immunité cellulaire comporte des tests fonctionnels qui mesurent la réponse proliférative des lymphocytes soumis à des stimulations antigéniques non spécifiques (phytohémataglutinine (PHA), anticorps anti-CD3) ou spécifiques (anatoxine tétanique, candidine, tuberculine). (5)



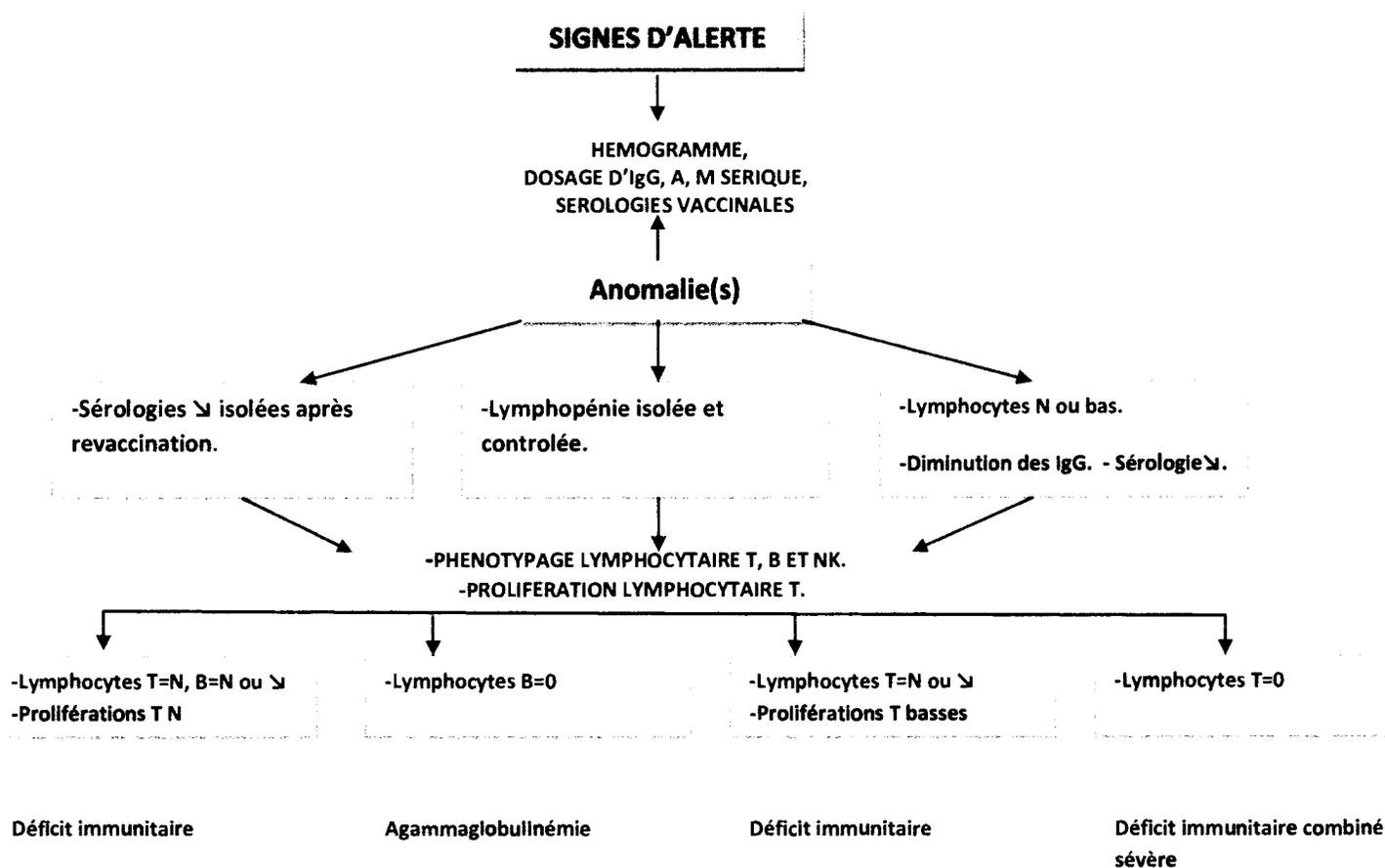


Figure 04. Explorations en cas d'anomalie des examens de première intention. (17)

b-Exploration de l'immunité non spécifique (en cas de normalité des examens de 1^{ère} intention) :

L'étude des polynucléaires sur un plan quantitatif est réalisée par la NFS. Sur un plan fonctionnel, il est possible d'étudier l'expression des molécules d'adhésion et la fonction phagocytaire (explosion oxydative), grâce au test de réduction au nitrobleu de tetrazolium (NBT) par la technique cytométrie en flux CMF qui explore la capacité de réduction de ces cellules. Le complément doit être étudié en cas d'infections bactériennes récidivantes, notamment par des germes encapsulés : mesure de l'activité du complément (CH50) et de la voie alterne, l'AP50. Si une anomalie est décelée, il faut doser les différentes fractions. (5) (FIGURE 05)



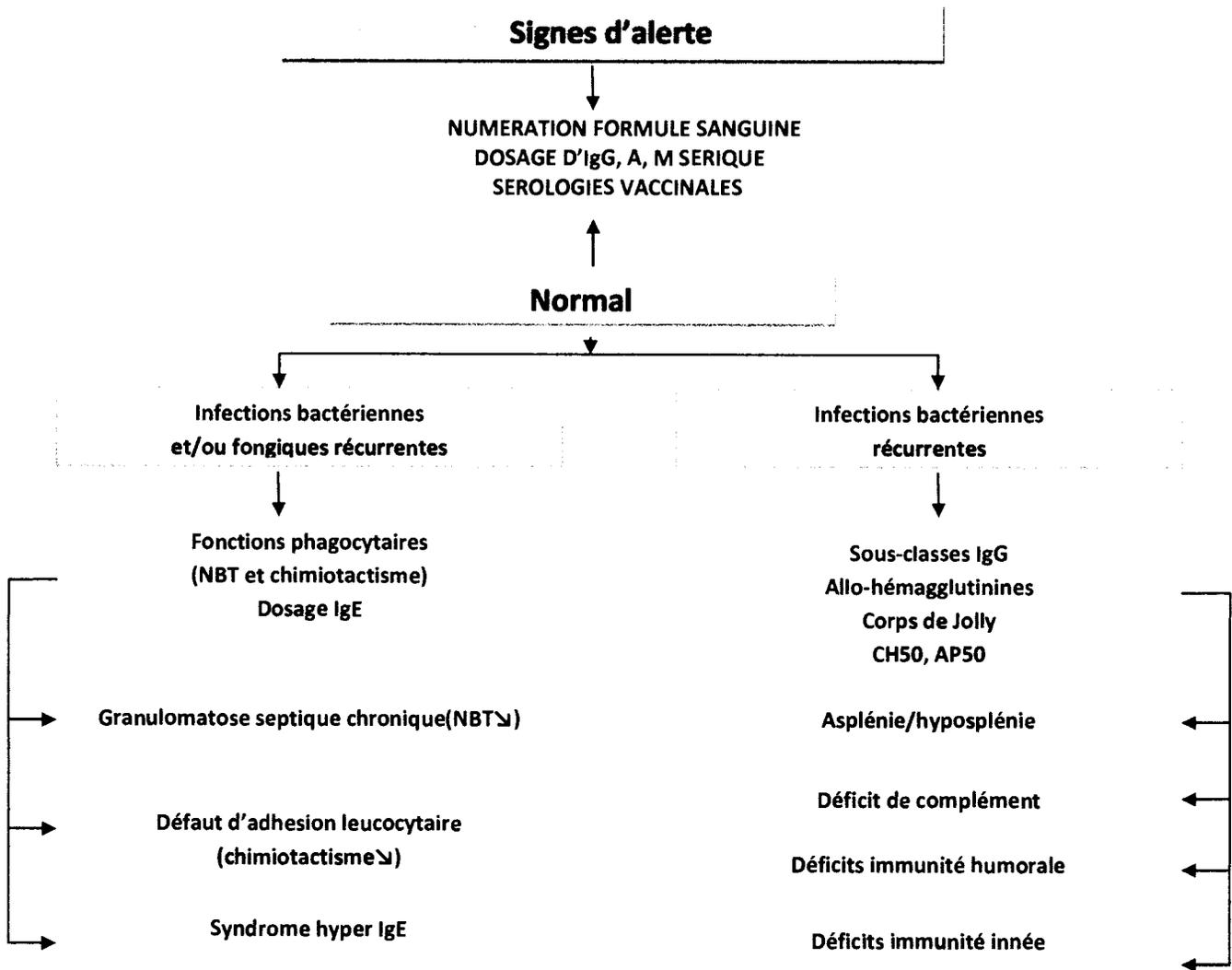


Figure 05. Explorations en cas de normalité des examens de première intention. (17)

• **La recherche de mutation :**

De certains gènes sont ensuite demandées dans des laboratoires spécialisés en fonction des orientations liées aux particularités anamnestiques, cliniques et biologiques initiales. (5)



2.4. Classification :

- **En fonction de l'âge :**

Tableau 04. Age de certains déficits immunitaires primitifs. (18)

<6 MOIS	6 MOIS à 4 ANS	>4 ANS
SCID	Déficit en anticorps	Déficit en anticorps spécifiques
Déficits lymphocytaires T	Bruton (XLA)	CVID
Di George	Hyper IgM (CD40L)	Déficit complément
Wiskott Aldrich	Hyper IgE	
Candidose cutano-muqueuse chronique	Déficit phagocytes	
	Ataxie-télangiectasie	

- **En fonction du système déficient :**

L'étude des déficits immunitaires primitifs offre l'opportunité unique de disséquer le fonctionnement du système immunitaire chez l'homme. Ces déficits immunitaires primitifs peuvent toucher l'immunité adaptative, donc les lymphocytes T et B, ou l'immunité innée dont les acteurs sont les neutrophiles, monocytes, macrophages, cellules Natural Killer et molécules du complément. Plus de 120 entités sont maintenant reconnues et classées en différentes catégories selon la nomenclature proposée par la Société internationale des déficits immunitaires primitifs (déficits de l'immunité humorale et cellulaire combinés, déficits humoraux, autres déficits immunitaires primitifs bien authentifiés, déficits de régulation de la réponse immune, déficits des phagocytes, déficits de l'immunité innée, déficits en complément). (19.20) (Figure 06)



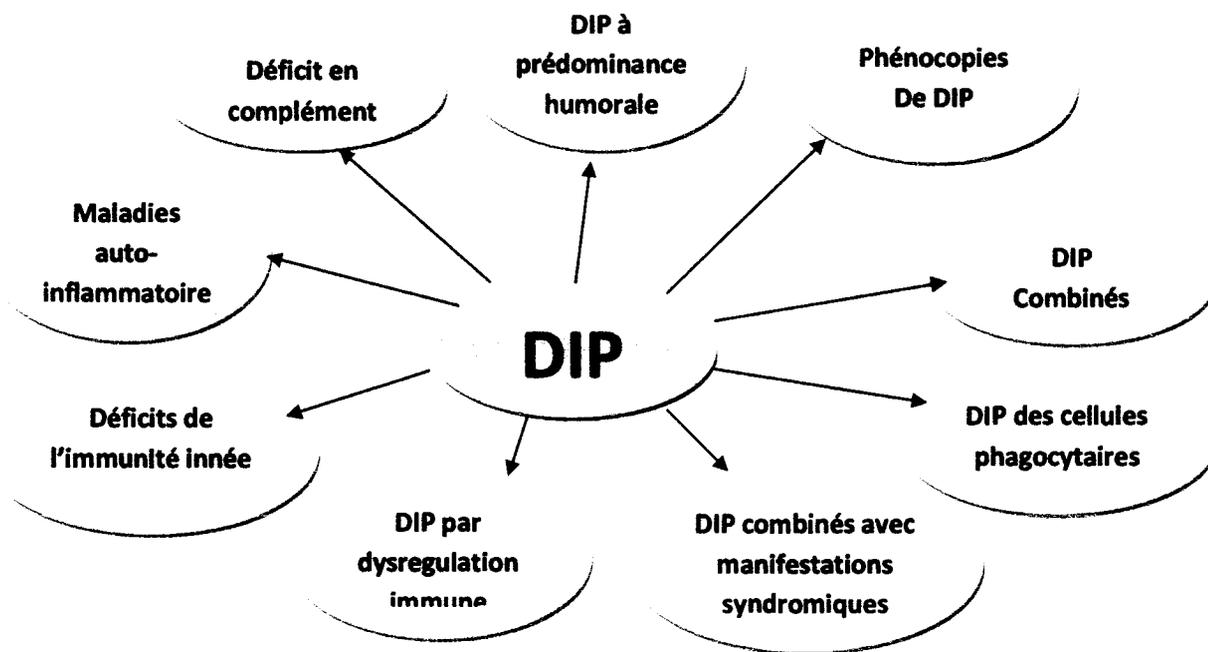


Figure 06. La classification phénotypique IUIS 2017 pour les immunodéficiences primaires. (21)

2.5. Principaux déficits immunitaires primitifs chez l'enfant :

2.5.1. Déficit de l'immunité innée :

2.5.1.1. Déficit des cellules phagocytaires :

2.5.1.1.1. Déficit quantitatifs phagocytaires ou neutropénies :

- Les neutropénies chroniques congénitales :**

font suite à une insuffisance médullaire. Les neutropénies congénitales sont soit isolées comme l'agranulocytose de Kostmann (mutation autosomique récessive du gène HAX1) ou syndromique, comme dans le syndrome de Shwachman Diamond (mutation autosomique récessive du gène SDBS pour Shwachman-Diamond-Bodian Syndrome), où la neutropénie s'accompagne d'une insuffisance pancréatique et d'anomalies osseuses. D'autres neutropénies congénitales sont associées à des maladies métaboliques comme la glycogénose 1b. Des mutations autosomiques dominantes du gène ELA2 qui code pour une elastase sont impliquées dans la majorité des neutropénies tant chronique congénitale que cyclique. (22)



Ces neutropénies chroniques congénitales se traduisent par de la fièvre, ainsi que des infections cutanées (plaies buccales, infections des oreilles) et péri-orificielles (abcès au niveau de la marge anale) généralement à bactéries Gram négatif. (22)

- **La neutropénie cyclique :**

Se traduit par des épisodes de neutropénie marquée, pendant 3 à 6 jours qui se reproduisent toutes les 3 semaines. (22)

2.5.1.1.2. Déficiences qualitatives phagocytaires :

- **Déficit d'adhérence des leucocytes :**

Les défauts des molécules d'adhésion leucocytaires empêchent les polynucléaires de migrer vers les foyers infectieux. La forme génétique la plus fréquente est due à un défaut autosomique récessif du gène ITGB2, qui code pour la molécule CD18, la sous-unité $\beta 2$ des intégrines CD11/CD18 (LFA1), CD11B/CD18 (CR3, récepteur du C3b) et CD11c/CD18. Les enfants atteints présentent un retard à la chute du cordon ombilical et des infections récidivantes bactériennes et fongiques sans pus. Dans le sang, on retrouve une hyperleucocytose importante. (22)

- **La granulomatose septique chronique :**

Est due à une anomalie des cellules phagocytaires qui ne peuvent produire les dérivés de l'oxygène nécessaires pour détruire les agents pathogènes phagocytés. Ce défaut de l'explosion oxydative phagocytaire est relié à une anomalie fonctionnelle de la NADPH oxydase. La fréquence de la maladie est faible (1/200000) avec une transmission de la maladie liée à l'X ou autosomique récessive selon les sous-unités de la NADPH oxydase dont les gènes sont affectés. Ce déficit immunitaire se traduit chez les patients par des infections tissulaires et cutanées bactériennes (staphylocoques et entérobactéries) ou fongiques (aspergillose). (22)

- **Déficits immunitaires de description récente :**

Le syndrome de susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes résulte d'un défaut de l'axe IL-12/Interféron (IFN) gamma. Les cellules phagocytaires produisent l'IL-12 et les lymphocytes T et NK produisent l'IFN γ . Ce syndrome est hétérogène cliniquement, histologiquement et génétiquement. (5)

L'expression clinique est de gravité variable selon le défaut identifié. Il se traduit par des infections ganglionnaires ou disséminées à BCG ou/et à mycobactéries atypiques habituellement non pathogènes (exemple M. avium). La description de ces défauts génétiques souligne le rôle primordial de cet axe IL-12/IFN γ dans l'immunité anti-mycobactériennes. (22) (Tableau 05)



Tableau 05. Déficit spécifique de l'axe IL-12/interféron γ . (23.24)

Pathologies	Anomalie Fonctionnelle	Signes Associes	Transmission	Défaut Génétique
Susceptibilité génétique aux infections à mycobactéries.	Défaut de l'axe IL-12/IFN γ	Susceptibilité aux infections à mycobactéries et Salmonella.	AR	Mutation IL-12R β 1
			AR	Mutation IL-12p40
			AR, AD	Mutation IFN- γ R1
			AR	Mutation IFN- γ R2
			AR, AD	Mutation STAT1

Les défauts génétiques autosomiques récessifs en IRAK-4 et en MyD88 se compliquent d'infections bactériennes sévères et récurrentes (méningites, sepsis, abcès profond ou arthrites). IRAK-4 et MyD88 interviennent dans la signalisation des Toll-like récepteurs (TLRs), de l'IL-1R et d'IL-18R (récepteurs de cytokines pro-inflammatoires). Ces défauts génétiques sont responsables d'un déficit des voies pro-inflammatoires.

2.5.2. Déficiences en protéines du complément :

Le système du complément comprend environ 35 protéines, dont 12 sont directement impliquées dans les mécanismes d'élimination des pathogènes, les autres régulent finement l'activité des premières afin d'éviter des réactions auto-immune. Il y a 3 voies qui activent le système du complément: (25) (Figure 07)

- **la voie classique** (classical pathway)
- **la voie alterne** (alternate pathway)
- **la voie des lectines liant des résidus mannose des membranes bactériennes** (MBL pathway)



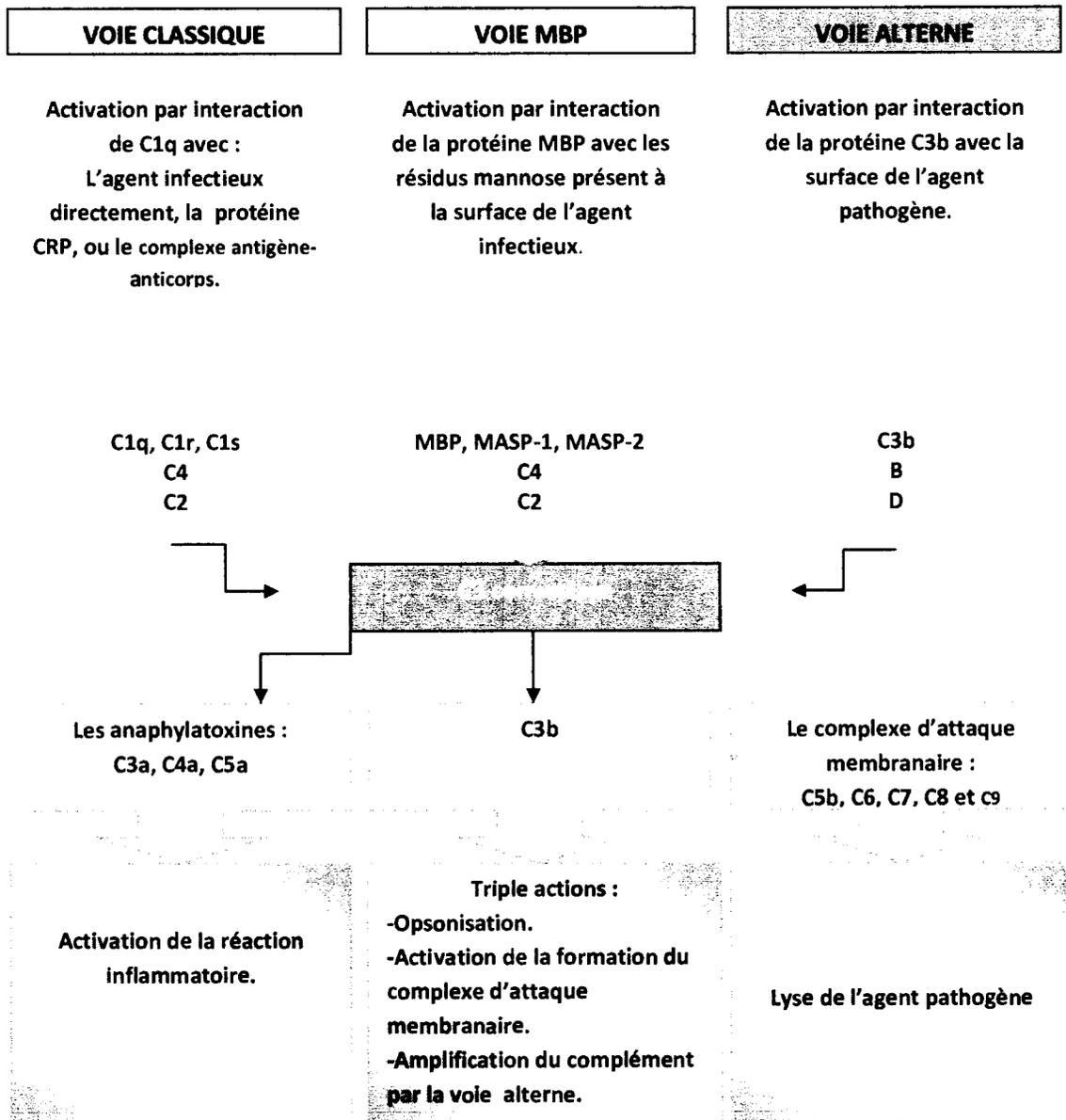


Figure 07. Schéma représentant les grandes étapes et l'action des différentes voies d'activation du complément : la voie classique, la voie MBP et la voie alterne. (26)

Le complément peut s'activer en l'absence d'anticorps (voie alterne et voie des lectines) et fait partie de l'immunité innée. La voie classique débute par la reconnaissance d'anticorps et fait partie de l'immunité acquise ou adaptative. Ces différentes voies collaborent pour élaborer la réponse immunitaire. Le complément stimule l'inflammation et l'Opsonisation, lyse directement les cellules



ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

Pathogènes par formation du complexe d'attaque membranaire (MAC), recrute les lymphocytes B ainsi que les macrophages phagocytant les pathogènes (25)

- principaux déficits en complément (Tableau 06) :

Tableau 06. Les différents déficits en complément. (27.28)

PATHOLOGIES	ANOMALIES FONCTIONNELLES	SIGNES ASSOCIES	TRANSMISSION
Déficit en C1q ou C1r	Absence d'activité lytique, défaut de MAC, défaut de clairance des CI.	Pathologie de type lupique, infections.	AR
Déficit en C2	Absence d'activité lytique, défaut de MAC, défaut de clairance des CI.	Pathologie de type lupique, vascularite, infections.	AR
Déficit en C4	Absence d'activité lytique, défaut de MAC, défaut de clairance des CI, défaut immunité humorale.	Pathologie de type lupique, infection.	AR
Déficit en C3	Absence d'activité lytique, défaut de MAC, défaut de bactéricidie, défaut immunité humorale.	Infections récurrentes à pyogènes.	AR
Défaut en C5, C6, C7, C8 ou C9	Absence d'activité lytique, défaut de MAC, défaut de bactéricidie.	Infections à Neisseria	AR
Déficit en facteur	Consommation du C3.	Infection récurrentes à pyogènes.	AR
Déficit en facteur D	Défaut de la voie alterne.	Infections à Neisseria.	AR
Déficit en properdine	Défaut de la voie alterne.	Infections à Neisseria.	Lié à X
Déficit en facteur H	Consommation du C3, activation spontanée de la voie alterne.	Syndrome hémolytique-urémique Glomérulonéphrite membranoproliférative.	AR



2.5.2.1. Déficit en composants de la voie classique (C1, C2 et C4) :

Les déficits autosomiques récessifs en facteurs C1, C2 ou C4 prédisposent aux infections bactériennes encapsulées : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b, et *Neisseria meningitidis*. Ces infections intéressent le plus souvent les voies aériennes supérieures, le poumon et peuvent être à l'origine d'infections invasives (bactériémie et méningites). Les déficits en complément peuvent également s'accompagner d'autres pathologies, Par exemple, le lupus érythémateux systémique est souvent associé à des déficits en C1 ou C4. (22)

2.5.2.2. Déficit en composants de la voie des lectines (déficit en MBL, déficit en MASP2) :

Déficit en MBL est fréquent avec une fréquence de 5% sous forme homozygote dans la population générale et avec 30% de la population portant des allèles variantes. (37) déficit en MBL a été associée à une fréquence accrue d'infections pyogènes, y compris une infection pneumococcique et une septicémie, en particulier chez les enfants et les nouveau-nés. Ceci peut s'expliquer par la période de 6-18 mois de vie, dans laquelle les anticorps de la mère ont disparu et ceux de l'enfant sont encore insuffisants, un déficit en masp2 a récemment été rapportée et peut présenter une sensibilité accrue à l'infection ou à l'auto-immunité. (42) déficit en MBL peut conduire à des maladies auto-immunes. (39)

2.5.2.3. Déficit en composant de la voie alterne :

- **Déficit en properdine :**

Le déficit en properdine expose à un risque accru d'infections à *Neisseria meningitidis*, causées la plupart du temps par des sérogroupes non communs (W135, X, Y, Z ou non groupables). Il s'agit d'un déficit immunitaire lié à l'X et donc seuls les garçons sont touchés. (22)

- **Déficit en C3 :**

La fraction C3 est la protéine la plus importante du système du complément, et son activation joue un rôle important à la fois dans la défense de l'hôte innée et adaptative. (41) Le déficit en cette fraction est rare et héréditaire selon un schéma autosomique récessif. (45) et est associé à des infections pyogènes récidivantes sévères au début de la vie, en raison d'une Opsonisation inefficace des agents pathogènes. (29. 30.40) Chez ces patients, les infections sont principalement causées par des bactéries à Gram négatif, telles que *Neisseria meningitidis*, *Enterobacter* aérogènes, *Haemophilus influenzae* et *Escherichia coli*. (35) Certains patients présentant le déficit en C3 peuvent également développer une glomérulonéphrite membranoproliférative sans caractéristiques systémiques du LES. (31.32. 36 .39 .43. 44)



2.5.2.4. Déficit en composant de la voie commune C5 à C9 :

Les déficits en composants de la voie commune [C5, C6, C7, C8, et C9] sont transmis d'une manière autosomique récessive. (45) Le déficit en C9 est la déficience en complément la plus fréquente au Japon, où elle touche jusqu'à 0,1% de la population (33,34), mais elle est rare dans les pays occidentaux. Ils entraînent généralement des infections systémiques récurrentes par *Neisseria meningitidis*, car la fonction bactéricide de C5b-9 est importante pour la défense contre les infections neissériennes. En outre, certaines découvertes auto-immunes ont été rapportées chez des patients présentant une déficience des composants de la voie commune. (32 .39.43)

2.5.3. Déficit de l'immunité adaptative :

2.5.3.1. Déficit de l'immunité humorale (DIH) :

Les DIH représentent un groupe hétérogène de pathologies d'étiologies diverses. Leur conséquence commune finale est l'incapacité à produire une réponse immunitaire efficace contre les agents pathogènes invasifs. L'hétérogénéité de la pathogénie de ces affections peut produire des tableaux cliniques nettement différents, bien qu'il existe de nombreuses similitudes entre ces différents syndromes. (47) Un défaut de production des anticorps a comme conséquence des infections récurrentes et/ou sévères. Les DIH se présentent par un spectre hétérogène de symptomatologie clinique, allant le plus souvent des formes asymptomatique dans les déficits sélectifs en IgA et en sous-classes d'IgG aux agammaglobulinémies congénitales sévères dans lesquelles la production de tous les isotypes d'immunoglobulines est sévèrement diminuée. (45)

La majorité des patients atteints de DIH symptomatiques présentent des infections ORL et/ou des infections respiratoires récurrentes et sont difficiles à dépister parmi les nombreux enfants qui se présentent en pratique pédiatrique. Mis à part les infections récurrentes, il ya un large éventail d'autres complications cliniques associées à ces déficits immunitaires primaires. (46.48.49) affectant la qualité et l'espérance de vie de l'enfant.

Les déficits primitifs en anticorps ou Ig constituent un groupe hétérogène de pathologies dont le diagnostic précoce permet une réduction considérable de la morbidité et de la mortalité. La présence de taux normaux d'immunoglobulines sériques n'exclut pas un déficit primitif en anticorps et des investigations supplémentaires sont nécessaires dans certaines situations cliniques. Afin de rendre le diagnostic des DIH adapté aux ressources limitées de certains pays, nous rapportons la stratégie diagnostique validée récemment par les experts de l'IUIS (International union of immunological societies). (Figure 08). Le diagnostic précoce des DIH réduit la morbidité et permet l'instauration d'une thérapie précoce, habituellement par substitution par immunoglobulines. Cette thérapie a prouvé ses bénéfices en cas des déficits primitifs en anticorps. Une surveillance biologique et clinique régulière de ces patients est nécessaire afin d'évaluer l'efficacité du traitement et de détecter d'éventuelles complications.



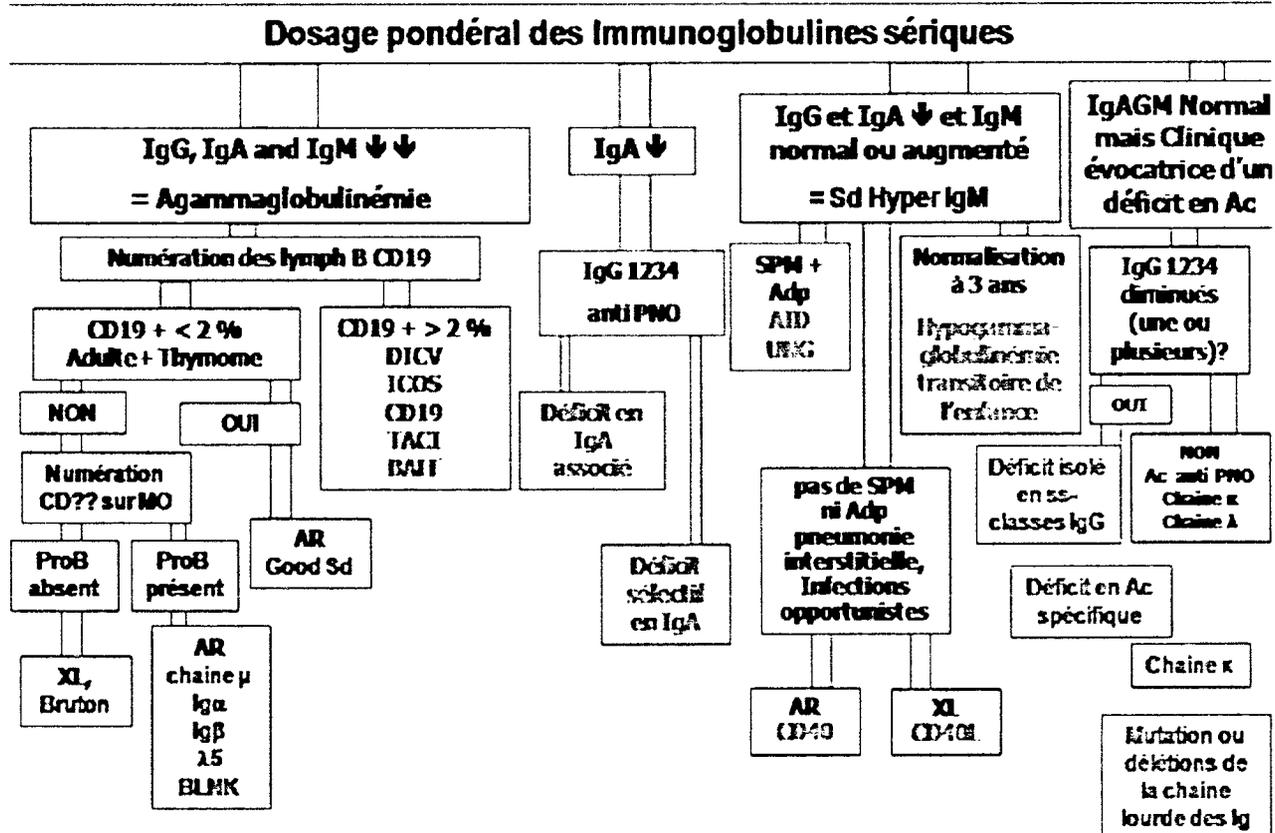


Figure 08. Stratégie diagnostique des déficits immunitaires humoraux. (50)

2.5.3.1.1. Hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance :

Chez certains enfants, la production d'Ig peut être retardée, avec en conséquence des taux sériques d'Ig bas au-delà du nadir habituellement observé entre le troisième et le sixième mois de vie (disparition des Ig maternelles), voire au-delà des 2 ou 3 premières années (53,54) Il ne s'agit pas véritablement d'un déficit immunitaire, dans la mesure où les réponses anticorps aux antigènes infectieux ou vaccinaux sont normales et les complications infectieuses de ce fait exceptionnelles. Des IgA sont par ailleurs détectables avant l'âge de 12 mois. Les infections, si elles se produisent, sont généralement respiratoires et la plupart du temps limitées aux voies respiratoires supérieures, et la pneumonie est rare. (52)

Le diagnostic de l'Hypogammaglobulinémie transitoire ne peut pas être fait avec certitude jusqu'à la pleine résolution des signes cliniques et paracliniques : (51)

- 1) Le diagnostic est provisoire jusqu'à l'âge de 4 ans et doit être suivi jusqu'à ce que les niveaux sériques d'Ig se normalisent.
- 2) Le taux de lymphocyte B doit être supérieur à 2% des lymphocytes du sang périphérique, afin de différencier des agammaglobulinémies.
- 3) Le cas échéant, il est utile de documenter les réponses aux anticorps vaccinaux à des antigènes protéiques qui devraient être protecteur dans l' Hypogammaglobulinémie transitoire.



2.5.3.1.2. Les agammaglobulinémies:

2.5.3.1.2.1. Agammaglobulinémie liée à l'X :

Cette affection est caractérisée par un déficit purement humoral de transmission récessive liée à l'X. L'incidence dans la population générale serait de l'ordre de 1 garçon sur 100 000. On observe un bloc sélectif de maturation lymphocytaire B intra médullaire au stade de lymphocyte pré-B, lié à des mutations du gène de la Bruton tyrosine kinase (Btk), protéine intervenant dans la transmission intracellulaire de signaux d'activation. (58.59.60)

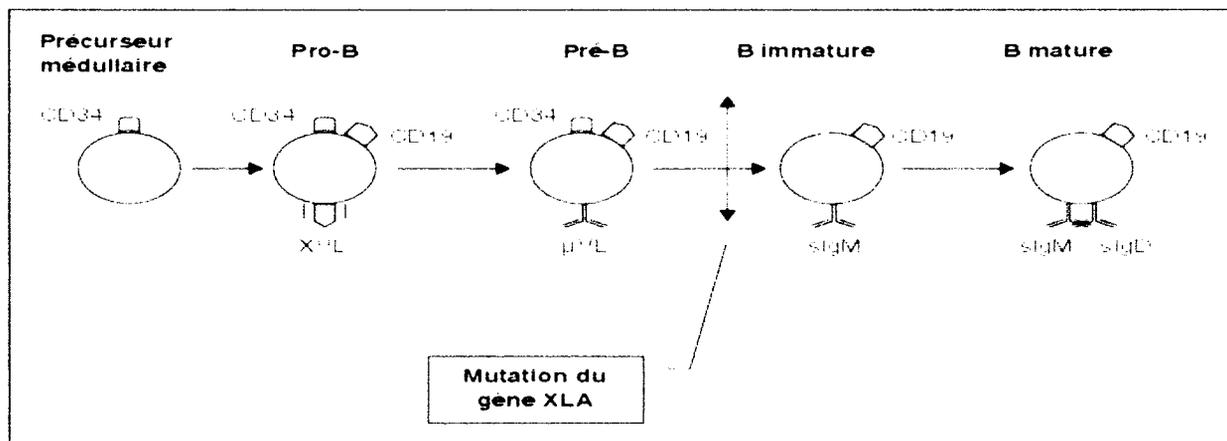


Figure 09. Ontogénie des lymphocytes B et maladie de Bruton. (61)

Le diagnostic est généralement évoqué devant la survenue précoce, dès la première année de vie, chez un garçon, d'infections bactériennes répétées, surtout ORL et broncho-pulmonaires, à germes extracellulaires (56) , classiquement, les taux sériques des différents isotopes d'Ig sont nuls ou très bas, le nombre de lymphocytes circulants est normal mais le pourcentage de cellules B matures est inférieur ou égal à 2 %, les réponses anticorps sont nulles ou extrêmement faibles, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires ne contiennent aucun lymphocyte B mature ni plasmocyte (53) la morbidité et la mortalité précoce observées sont le fait essentiellement d'infections sévères ou récurrentes et des lésions inflammatoires chroniques qui en résultent (DDB se constituant souvent dès l'enfance, insuffisance respiratoire chez l'adolescent ou l'adulte jeune, arthrites et méningo-encéphalites entérovirales...).(55.56.57)

2.5.3.1.2.2. Agammaglobulinémie autosomique récessive :

Dans certaines familles, des sujets de sexe féminin présentent un tableau clinique et immunologique comparable à celui de l'agammaglobulinémie liée à l'X, avec dans certains cas un bloc de maturation lymphocytaire plus précoce au stade de lymphocyte pro-B (87, 88, 89, 90), par un déficit en chaînes gamma ou μ.



2.5.3.1.3. Le déficit immunitaire commun variable (DICV) :

Le déficit immunitaire commun variable est un groupe hétérogène, dont la prévalence est estimée à 1 cas/30000.(22)

Sous cette appellation sont regroupés les déficits incomplets de production d'Ig, qui correspondent à un ensemble relativement hétérogène d'affections encore insuffisamment caractérisées. Certaines relèvent probablement, en partie au moins, d'un déficit T auxiliaire. (69) Des altérations de l'immunité cellulaire, le plus souvent modestes mais tendant à s'accroître avec l'âge, sont objectivées chez environ 50 % des patients. (68) Les deux sexes sont atteints avec une fréquence similaire et différents modes de transmission sont observés. Dans certaines familles sont également observés des déficits sélectifs en IgA (68) et une association avec certains haplo types du complexe majeur d'histocompatibilité de classe III a été rapportée. (70)

Les patients présentant un déficit immunitaire commun variable ont des taux bas d'IgG avec un défaut de production d'anticorps spécifiques. Le déficit immunitaire commun variable est défini par une Hypogammaglobulinémie globale, avec des IgG < 5g/L, dans la moitié des cas un déficit en IgA complet associé, et un déficit profond en IgM dans 20% des cas. Ces patients ont généralement un nombre normal de lymphocytes B, mais un défaut de cellules B mémoires. Le défaut fonctionnel des cellules T est variable selon les patients, mais le plus souvent modeste. L'âge de révélation du déficit immunitaire commun variable est plus tardif que celui des déficits immunitaires précédemment décrits, généralement après l'adolescence. Dans ces défauts humoraux, les symptômes prédominants sont infectieux, bactériens le plus souvent, et touchent les voies aériennes supérieures et inférieures (sinusites, rhinopharyngites, otites, bronchites et pneumonies), plus rarement le tractus digestif (Giardia, Campylobacter, Salmonella). Dans le déficit immunitaire commun variable, un syndrome tumoral (hyperplasie ganglionnaire, splénomégalie) est présent dans 40% des cas, et une maladie auto-immune est trouvée chez 20% des patients. (22)

2.5.3.1.4. Déficit sélectif en IgA :

Le déficit en IgA est le déficit immunitaire le plus fréquent dans la population caucasienne, où l'on estime qu'il atteint un sujet sur 700. (63) Comme évoqué précédemment, des déficits immunitaires communs variables et des déficits en IgA de transmission autosomique récessive peuvent être observés dans une même famille. (64.67)

Le déficit sélectif en IgA est le plus souvent asymptomatique. La survenue d'infections récurrentes ou de manifestations auto-immunes doit faire rechercher un déficit associé en sous-classes d'IgG (IgG2 et IgG4). Dans ce dernier cas, un traitement substitutif par Ig est indiqué, en utilisant des préparations d'Ig pauvres en IgA et en surveillant l'apparition d'anticorps anti-IgA, qui peuvent causer des réactions anaphylactiques sévères. (62.65.66)

2.5.3.1.5. Déficit en sous classe IgG:

- **Déficit en IgG1 :**

Ce déficit est le plus souvent symptomatique, avec infections récurrentes à pyogènes, 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). (22)

- **Déficit en IgG2 :**

Un déficit en IgG2 doit être évoqué devant la survenue d'infections récurrentes à pneumocoque, Haemophilus influenza et pyocyanique, car les anticorps dirigés contre ces trois germes sont essentiellement des IgG2. (53.54.72) Ces infections affectent surtout les sphères ORL et broncho-pulmonaires et peuvent évoluer vers des lésions inflammatoires à type de sinusites chroniques réfractaires, de fibrose pulmonaire ou de DDB. (54) Le défaut de production d'anticorps anti polysaccharidiques peut être objectivé par l'absence de production d'anticorps après vaccination antipneumococcique ou anti-Haemophilus (vaccin non conjugué). Cependant, avant l'âge de 2 ans, la production d'anticorps anti polysaccharidiques 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.

- **Déficit en IgG3 :**

Un déficit isolé en IgG3 peut être compliqué d'infections broncho-pulmonaires récurrentes avec constitution de DDB. (71) 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.

- **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 en IgA est fréquente. (53)

2.5.3.1.6. Syndrome Hyper IgM (HIGM) :

Les syndromes hyper-IgM sont des déficits génétiquement hétérogènes qui se caractérisent par une Hypogammaglobulinémie (IgG et IgA) avec des IgM élevées ou normales et une absence de production d'anticorps spécifiques. (22)

Des mutations de différents gènes ont été identifiées dans ces syndromes, il s'agit de défauts génétiques de la commutation isotypique. Quatre défauts génétiques différents ont été décrits (une forme liée à l'X et trois autosomiques récessives). Pour deux d'entre eux, les déficits CD40L (X-récessif) et CD40 (autosomique récessif), il s'agit d'un défaut de coopération entre les lymphocytes T et B, lié à une activation incorrecte de la voie CD40 (sur le lymphocyte B)/CD40L (sur le lymphocyte T activé). (22)

La particularité des défauts de la voie CD40/CD40L est l'existence, en plus des infections bactériennes en rapport avec le défaut de synthèse d'IgG, d'infections opportunistes (toxoplasmose, pneumocystose, mycobactéries non tuberculeuses, infections virales...). Ce phénotype est lié à l'inactivation de la voie CD40/CD40L sur le couple macrophage/CD40 et lymphocyte T/CD40L. Les autres défauts génétiques responsables de syndrome d'hyper IgM touchent uniquement les lymphocytes B. C'est le cas des défauts génétiques autosomiques récessifs des protéines impliquées dans la cassure de l'ADN nécessaire à la commutation isotypique : AID



(activation induced cytidine desaminase) ou UNG (uracyl DNA glycosylase). Les patients présentant ces défauts génétiques souffrent d'infections bactériennes récurrentes (septicémies, méningites, arthrites, pneumopathies, otites, sinusites) et dans un tiers des cas ont des signes d'auto-immunité. (22)

Le diagnostic différentiel des syndromes hyper-IgM concerne certains patients porteurs d'une maladie de Bruton ou d'un déficit immunitaire commun variable, qui peuvent également présenter des IgM normales, voire élevées, avant traitement substitutif et anti-infectieux. (73) témoignant probablement d'un certain degré de réponse anticorps primaire aux agents infectieux avec défaut associé de commutation isotypique. Sous traitement, le taux d'IgM s'effondre.

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

2.5.3.2.1. Déficiences immunitaires combinées :

Les déficiences immunitaires combinées sont définies 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 déficiences immunitaires combinées sont nombreuses et l'on peut citer les déficiences en CD40 ligand, les déficiences d'expression des protéines HLA de classe II, les déficiences en PNP, les déficiences en ZAP-70 ou en CD8, les déficiences en DNA ligase IV...).(5) responsables de déficit immunitaire combiné qui seront recherchées en fonction du tableau clinique, de la transmission génétique du déficit et des résultats des explorations immunologiques. Les déficiences immunitaires combinées se révèlent plus tardivement dans la vie, par rapport aux déficiences immunitaires combinées 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.(22)

2.5.3.2.2. Déficiences immunitaires combinées sévères (DICS) :

Les déficiences immunitaires combinées sévères sont rares avec une fréquence estimée à 1/75000 à 1/100000. (22)

Au niveau immunologique, les enfants atteints de déficit immunitaire combiné sévère présentent tous une lymphopénie T profonde associée dans certains cas, selon le défaut génétique responsable, à une lymphopénie B ou/et à lymphopénie Natural Killer. Les taux des immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) sont bas et les sérologies anti-infectieuses sont négatives. Il existe plus de douze défauts génétiques différents, la majorité sont autosomiques récessifs (par exemple les déficiences en adénosine désaminase, en JAK3, en RAG1 ou RAG2 (recombination activating gene)) et un seul est X récessif (gène codant pour la chaîne commune (ou γ c) du récepteur des interleukines (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21). (22)

Quatre mécanismes principaux peuvent être responsables de l'absence de lymphocytes T chez les enfants atteints de déficit immunitaire combiné sévère. Ils dépendent du défaut génétique à l'origine de la maladie : (22)

1) soit un excès d'apoptose des lymphocytes et des thymocytes (par exemple en cas de déficit complet en adénosine désaminase),



ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

2) soit un défaut de signalisation de cytokines primordiales dans le développement des lymphocytes T (par exemple les défauts génétiques de γc ou de la molécule JAK3),

3) soit un défaut de la 3 recombinaison VDJ responsable d'une absence de lymphocytes T et B (par exemple déficits en RAG1 ou RAG2),

4) soit un défaut génétique d'une des chaînes du TCR (par exemple le déficit en CD3 ϵ).

Il peut également exister une agénésie thymique qui caractérise le Syndrome de di George. (22)

Ces déficits immunitaires sont caractérisés sur le plan clinique par la survenue dès les premières semaines de vie d'infections récurrentes et sévères, bactériennes, virales, fongiques et à germes opportunistes avec un tropisme avant tout respiratoire et digestif. Dans certains cas, ces enfants se présentent avec une BCGite disséminée secondaire à leur vaccination par le BCG (vaccin vivant). Ils peuvent également se présenter avec une érythrodermie, généralement secondaire à la présence de lymphocytes T maternels, on parle alors de réaction du greffon contre l'hôte materno-fœtale. L'ensemble des tissus lymphoïdes est hypoplasique (thymus et ganglions). Le diagnostic des déficits immunitaires combinés sévères doit être le plus précoce possible, en effet chaque infection peut mettre le pronostic vital en jeu. (22)



• **principaux déficits immunitaires combinés sévères (Tableau 07) :**

Tableau 07. Principaux déficits immunitaires combinés sévères. (74.75)

Principaux déficits immunitaires combinés sévères	CD4	CD8	CD4/CD8	CD4/CD8	CD4/CD8	CD4/CD8
CD4⁺ T-B⁺						
Déficit en γ C*	↔	N ou ↘	↔	NK ↔ ou absent	Le a X	Défaut chaîne commune récepteur IL-2/4/7/9/15/21
Déficit en JAK3					AR	Défaut kinase de signalisation Jak3
Déficit en IL-7R α	↔	N	↔	NK normaux	AR	Défaut chaîne α du Rec à IL-7
Déficit en CD45	↔	N	↔	Lv Typ δ	AR	Défaut en CD45
Déficit en CD3 (N ou ϵ)	↔	N	↔	NK normaux	AR	Défaut chaîne δ ou ϵ du TCR
CD4⁺ T-B⁺						
Déficit en Rag 1/2	↔	↔	↔	Défaut de recombinaison VDJ	AR	Défaut complet en Rag 1/2
Déficit en artémis	↔	↔	↔	NK normaux	AR	Défaut en artémis
Déficit en adenosine déaminase (ADA)	↔	↔	↔	Jonctions costochondrales élargies	AR	Absence d'ADA+accumulation métabolites lymphotoxiques
Dysgénésie réticulaire	↔	↘ ou N	↔	Neutropénie Thrombopénie Suroit	AR	Inconnu
CD4⁺ T-B⁺						
Syndrome d'Omenn	Présent	↘ ou N	↔ IgE ↗	Érythrodermie Hépatosplénomégalie Adénopathies	AR	Défaut Rag 1/2, artémis ou RIL-7 α
Déficit en ADN ligase IV	↘	↘	↘	Microcéphalie Défaut NHEJ	AR	Défaut en ADN ligase IV



Tableau 07. Principaux déficits immunitaires combinés sévères. (La suite)

Déficit en cernunnos	↘	↘	↘	Microcéphalie Défaut NHEU	AR	Défaut en cernunnos
Déficit en CD40L	N	N	IgG et IgA ↘ IgM N ou ↘	Neutropénie Défaut signalisation Ly B	Lié à X	Défaut en CD40L
Déficit en CD40	N	N			AR	Défaut en CD40
Déficit en purine nucléoside phosphorylase	↘	N	N ou ↘	Retard psychomoteur	AR	Défaut en PNP Accumulation métabolites toxiques
Déficit en HLA classe II	N ↘ CD4	N	N ou ↘		AR	Défaut facteurs de transcription des molécules HLA II
Déficit en CD3 γ	N	N	N		AR	Défaut en CD3 γ
Déficit en CD8	CD8 absent	N	N		AR	Défaut de la chaîne CD8 α
Déficit en ZAP-70	↘ CD8 N CD4	N	N		AR	Défaut en kinase de signalisation ZAP70
Défaut en FOXP1	↘↘	N	↘↘	Alopecie Dystrophie unguéale	AR	Mutation FOXP1

2.5.4. Déficits syndromiques :

2.5.4.1. Le syndrome de Wiskott-Aldrich :

Lié au chromosome X, associe une thrombopénie avec plaquettes de petit volume, un eczéma et un déficit immunitaire, avec diminution progressive des lymphocytes T et des IgM, élévation des IgA. Ce déficit est marqué par la survenue d'infections bactériennes récurrentes, de syndromes lymphoprolifératifs liés à l'EBV et de pathologies auto-immunes, notamment des vascularites. (76)

2.5.4.2. Les défauts de réparation de l'ADN :

Dont le chef de file est l'*ataxie télangiectasie*, affection autosomique récessive se traduisant par des télangiectasies oculaires, un syndrome cérébelleux d'aggravation progressive et une lymphopénie T associée à une Hypogammaglobulinémie. Les patients atteints ont une propension au développement de pathologies lymphoïdes malignes. L'alpha foetoprotéine est élevée dans ce syndrome. D'autres syndromes ont été décrits comme le *syndrome de Nijmegen* ou le *syndrome de*



Bloom associant microcéphalie, retard statural, fréquence accrue des pathologies lymphoïdes malignes et instabilité chromosomique. (77)

2.5.4.3. Le syndrome de Di George :

Est dû à une délétion du bras long du chromosome 22 (22q11) et associe une dysmorphie, une cardiopathie, souvent révélatrice en période néonatale, une hypocalcémie et un déficit immunitaire le plus souvent incomplet avec diminution du nombre des lymphocytes T en rapport avec des anomalies du développement thymique. La transmission est dominante autosomique, mais des cas sporadiques sont décrits. (78)

2.5.4.4. Les dysplasies osseuses associées aux déficits immunitaires :

Sont des affections rares, de transmission récessive autosomique (cartilage hair hypoplasia, syndrome de Schimcke) et associent une lymphopénie avec déficit T prédominant et parfois une Hypogammaglobulinémie, un retard de croissance, une fréquence accrue de cancers dans le premier cas et une insuffisance rénale dans le deuxième.

2.5.4.5. Les syndromes d'hyper IgE :

Dont le plus fréquent le *syndrome de Job* est dû à une mutation de STAT3. (79) 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 syndrome d'hyper IgE ont été décrites, autosomiques récessives avec dans certains cas une susceptibilité aux infections virales et mycobactériennes.

2.5.4.6. Le syndrome de Hoyerall-Hreidarsson :

Dû à une mutation de la dyskérine, de transmission liée au chromosome X, est responsable d'un retard de croissance intra-utérin, d'une dysmorphie, d'une pancytopenie et d'une microcéphalie avec atteinte cérébelleuse. (80)

2.5.5. Déficiences de régulation de la réponse immunitaire :

- **La lympho histiocytose** familiale, responsable de la survenue d'un syndrome hémophagocytaire, est due à un défaut de cytotoxicité des cellules NK. Plusieurs gènes expliquant la majorité des cas ont été découverts (perforine, munc 13-4, syntaxine 11, notamment) comme responsables de cette affection récessive autosomique. (81)
- **le syndrome IPEX** (immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked), dû à une mutation du gène FOXP3 qui code pour une protéine, facteur de transcription impliqué dans l'activation lymphocytaire mais aussi dans le développement foetal, entraîne une entéropathie, un diabète, une hypothyroïdie, des cytopénies auto-immunes. Il existe dans ce syndrome un défaut des cellules T régulatrices CD4+CD25+.
- **le syndrome APECED** (polyendocrinopathie auto-immune de type I) est caractérisé par une autoimmunité (notamment endocrine) due à une mutation du gène AIRE (autoimmune regulatore gene) et comporte aussi des anomalies dentaires et des candidoses chroniques. (84)



- **Autres : (82.83)**
 - **Maladie de Chediak-Higashi.**
 - **Syndrome de Griscelli.**
 - **Le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X.**
 - **Les syndromes lymphoprolifératif avec auto-immunité.**



Partie pratique

Objectif du mémoire

Objectif principal :

- l'étude du profil protéique sérique explorant l'immunité humorale chez les enfants présentant des infections à répétition adressés au laboratoire d'immunologie de l'U.H.U HASSIBA BEN-BOUALI DE BLIDA.

Objectif secondaire :

- La répartition des patients selon le type de l'infection le plus fréquent.
- La répartition des patients selon les résultats de l'immunité humorale.
- La répartition des patients selon les résultats du bilan inflammatoire.
- L'étude descriptive des DIP rencontrés.



Patients et méthodes

1. Type d'étude :

Nous avons mené une étude prospective descriptive regroupant 68 patients recrutés au niveau du laboratoire d'immunologie U.H.U HASSIBA BENBOUALI DE BLIDA sur une période de 6 mois du 07 janvier 2018 au 25 juin 2018.

2. Patients :

2.1 Recueil des données :

Nous avons procédé au recrutement des patients à partir du registre du laboratoire d'immunologie U.H.U HASSIBA BENBOUALI DE BLIDA ,dont les renseignements cliniques ont été collectés à partir des ordonnances et des dossiers puis notées sur une fiche de renseignement (ANNEXE 03) et saisies dans une base de données informatique.

2.2 Critères de sélection :

- **Critères d'inclusion :**

Nous avons procédé au recrutement des patients à partir du registre du laboratoire d'immunologie U.H.U HASSIBA BENBOUALI DE BLIDA et de dossiers des malades archivés , dont les renseignements cliniques ont été collectés à partir des ordonnances et des dossiers puis notées sur une fiche de renseignement (ANNEXE 03) et saisies dans une base de données informatique.

- **Critère de non inclusion :**

-Age : supérieur à 14 ans.

-Patients présentant :

- d'autres déficits immunitaires secondaires.
- Malnutrition.
- insuffisance rénale chronique.
- hémopathies malignes.
- chimiothérapie immunosuppressive, etc.



3. méthodes :

Première partie : concerne les 68 patients recrutés dont chaqu'un a bénéficié d'une étude sérologique portant sur les paramètres suivants :

- Dosage des immunoglobulines : G, A, M et des sous classes IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- Dosage des fractions du complément C3, C4, CH50.
- Dosage de la α 2macroglobuline.
- Dosage de l'haptoglobine.
- Dosage de la CRP.
- Dosage des ASLO.

Tous ces paramètres ont été faits par la technique turbidimétrique par l'automate **SPA plus®** de **Binding site**.

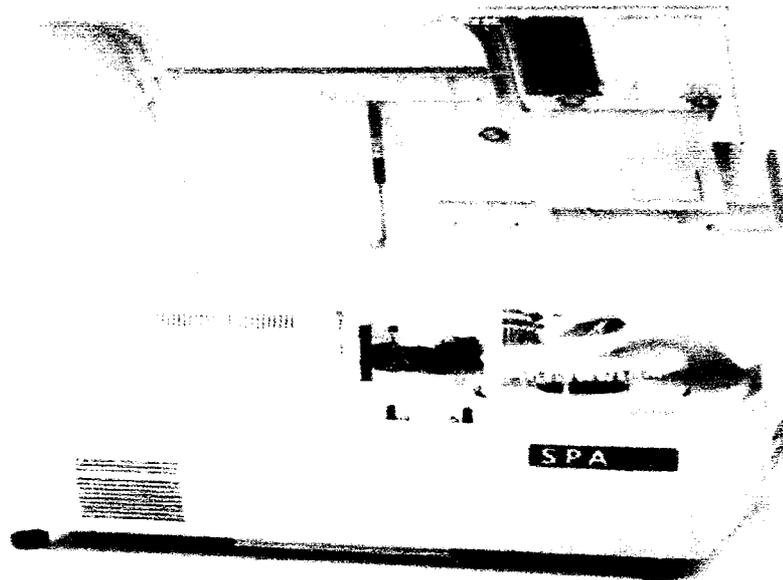


Figure 10.automate SPA Plus de binding site.

- **Turbidimétrie :**

- **Principe :**

Un rayon laser traverse le tube contenant d'éventuelles particules du précipité.

La diffraction de la lumière par les particules (nephelos = nuage) est mesurée à la sortie.



ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

Plus il y a de précipité Ac/Ag, plus il y aura de signal sur le photomultiplicateur (appareil qui mesure la diffraction).

La mesure, rapide et automatisée, permet un dosage quantitatif. Cette technique permet aussi des mesures d'agglutinats.

- **Protocole** : Annexe 05
- **Interprétation des résultats** :

Pour chaque paramètre étudié les valeurs normales varient en fonction du sexe et de l'âge et sont détaillés dans les tableaux (08, 09, 10, 11) :

➤ **Dosage d'IgG :**

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

Age	Sexe masculin	Sexe féminin
1 à 6 jours	6.49-12.05 g/l	
7 à 15 jours	6.16-11.42 g/l	
15 à 1 mois	4.62-08.58 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 14 ans	6.55-12.29 g/l	

➤ **Dosage d'IgA :**

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

Age	Sexe masculin	Sexe féminin
1jr à 1mois	0.07-0.22 g/l	
1 à 2 mois	0.1-0.3 g/l	
3 à 5 mois	0.12-0.38 g/l	
5 mois à 1 an	0.2-0.62 g/l	
1 à 2 ans	0.27-0.86 g/l	
2 à 3 ans	0.33-1.06 g/l	
3 à 4 ans	0.38-1.22 g/l	
4 à 5 ans	0.41-1.31 g/l	
5 à 6 ans	0.44-1.44 g/l	
6 à 9 ans	0.48-1.52 g/l	
10 à 12 ans	0.51-1.62 g/l	0.49-1.57g/l
12 à 14 ans	0.56-1.69 g/l	0.51-1.64 g/l



➤ **Dosage d'IgM :**

Tableau 10.valeurs normales des IgM en fonction de l'âge et du sexe.

Age	Sexe masculin	Sexe féminin
1à4 jours	0.04-0.22 g/l	
5 à 6 jours	0.09-0.26 g/l	
7 à 14j ours	0.13-0.37 g/l	
15 jours à 1 mois	0.23-0.65 g/l	
1 à 2 mois	0.25-0.71 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 14 ans	0.57-1.62 g/l	0.62-1.77 g/l

➤ **Dosage de l'haptoglobine :**

Tableau 11.valeurs normales de l'haptoglobine en fonction de l'âge et du sexe.

Age	Sexe masculin	Sexe féminin
1 à 4 jours	0.12-0.32g/l	
5 à 6 jours	0.16-0.46g/l	
7 à 15 jours	0.2-0.53g/l	
15 à 1 mois	0.23-0.61g/l	
1 à 2 mois	0.24-0.64g/l	
3 à 6 mois	0.28-0.75g/l	
6 mois à 1 an	0.34-0.9g/l	
1 à 3 ans	0.41-1.10g/l	
3 à 5 ans	0.46-1.23g/l	
6 à 9 ans	0.48-1.28g/l	
10 à 14 ans	0.52-1.38g/l	0.5-1.33g/l



Concernant les valeurs de : CRP, ASLO, C3, C4, CH50, α 2macroglobuline ; elles ne se varient pas et sont représentées dans le tableau 12 :

Tableau 12. Les valeurs normales des différents paramètres.

Paramètres	C3	C4	CH50	CRP	ASLO	α 2m
	g/l	g/l	u/ml	mg/l	UI/ml	g/l
Valeurs normales	0.8-1.6	0.129-0.392	41.68-95.06	<10	<200	0.74-2.98

Deuxième partie : c'est intéressée a 25 patients dont l'étude de l'Immunité humorale faite à notre niveau a révélé un profil en faveur d'un déficit immunitaire, ces derniers un complément d'exploration leur a été demandé à type d'immunophénotypage lymphocytaire fait au niveau de l'institut pasteur d'Algérie IPA par technique de cytométrie en flux.

- **Cytométrie en flux :**

- **Principe :**

- Etude des cellules isolées entraînées par un fluide liquide.
- Permet d'analyser individuellement les cellules à très grande vitesse et avec précision.
- Pour chaque cellule, plusieurs paramètres peuvent être mesurés, quantifiés et analysés simultanément.

1- La lumière diffusée dans différentes directions par rapport au rayon incident deux types de lumière:

- La FSC (Forward scatter): - Lumière diffusée aux petits angles (< 12°), détecté dans l'axe de la lumière incidente.
 - son intensité est corrélée avec: Taille (cellule, agrégats, débris)
- La SSC (Side scatter): - Lumière diffusée aux grands angles (90°).
 - Réfringence du cytoplasme,
 - la morphologie,
 - le rapport nucléo-cytoplasmique.





2. La fluorescence émise par la cellule marquée par des anticorps spécifiques à des molécules de surface conjuguées à des fluorochromes.

- l'identification des populations et sous-populations cellulaires par marquage avec des AC conjugués à des fluorochromes.

- l'intensité de fluorescence émise par une population cellulaire permet de déterminer la valeur.



Résultats

1. Caractéristiques démographiques :

1.1. Age :

La tranche d'âge la plus représentée dans notre population est de 1 à 4 ans.

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

Tableau 13. Répartition des patients selon l'âge.

	0 - 6 mois	6 mois – 1 an	1 an -4 ans	4 - 14 ans
N=68	6	5	31	26
%	9	7	46	38

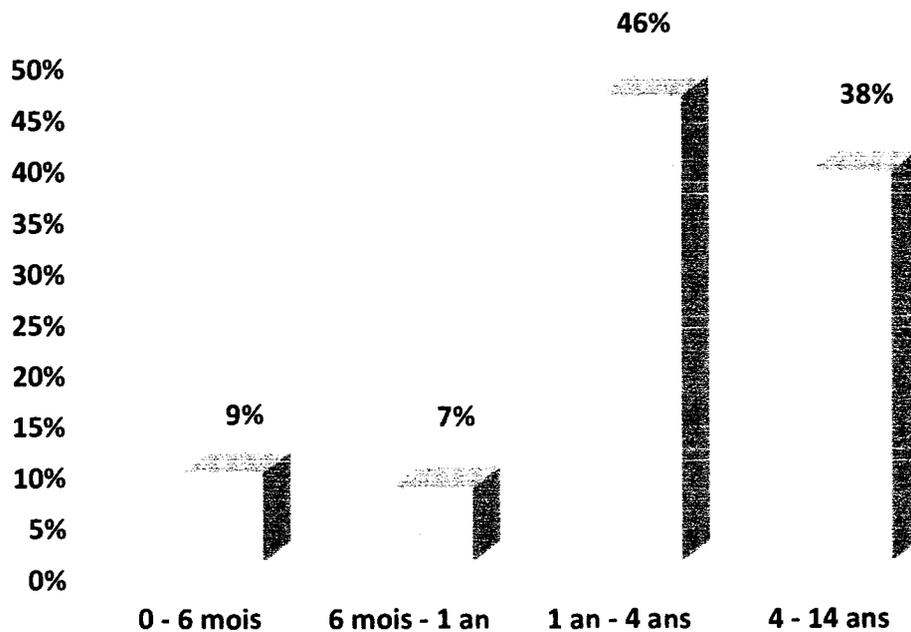


Figure 11 .Répartition des patients selon l'âge.

1.2. Sexe :

L'étude de la répartition de nos patients selon le sexe n'a pas retrouvé de différence avec un sexe ratio H/F de 0.94.

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

Tableau 14. Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Masculin	Féminin
N=68	33	35
%	49	51

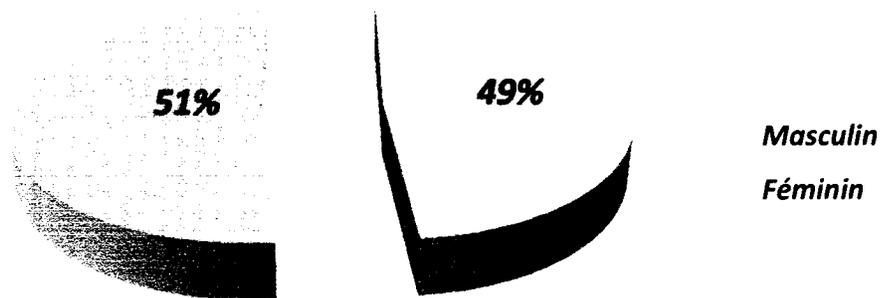


Figure 12. Répartition des patients selon le sexe.

2. Etude des paramètres clinico-biologiques :

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 (Annexe 04)

Nous avons étudié la fréquence d'apparition de certains signes cliniques en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 4 ans et ceux âgés de plus de 4 ans et nous avons retrouvé une différence statistiquement significative pour : les angines, les pneumonies et les infections cutanées avec des P respectifs 0.05, 0.004 et 0.01 et un OR : 6.25, 7.88 et 20.

Pour les autres signes : otites, sinusites, fièvre prolongée et CCSP nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative avec des P respectifs 0.4, 0.18, 1 et 1.

Concernant la diarrhée chronique elle n'a été retrouvée que chez un patient âgé de moins de 6 mois.

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

Tableau 15. Répartition des patients selon l'âge et les signes cliniques.

Age	OTITES	SINUSITES	ANGINES	PNEUMONIES	CC SP	FIEVRE PROLONGEE	SEPTICEMIE	MENINGITE	DIARRHEE CHRONIQUE	I. URINAIRES	I. CUTANEEES
0- 6mois	1	1	1	4	1	0	0	0	1	0	1
6 mois- 4ans	8	6	9	11	0	8	1	3	0	0	8
4ans - 14ans	6	3	4	10	1	9	0	0	0	3	2



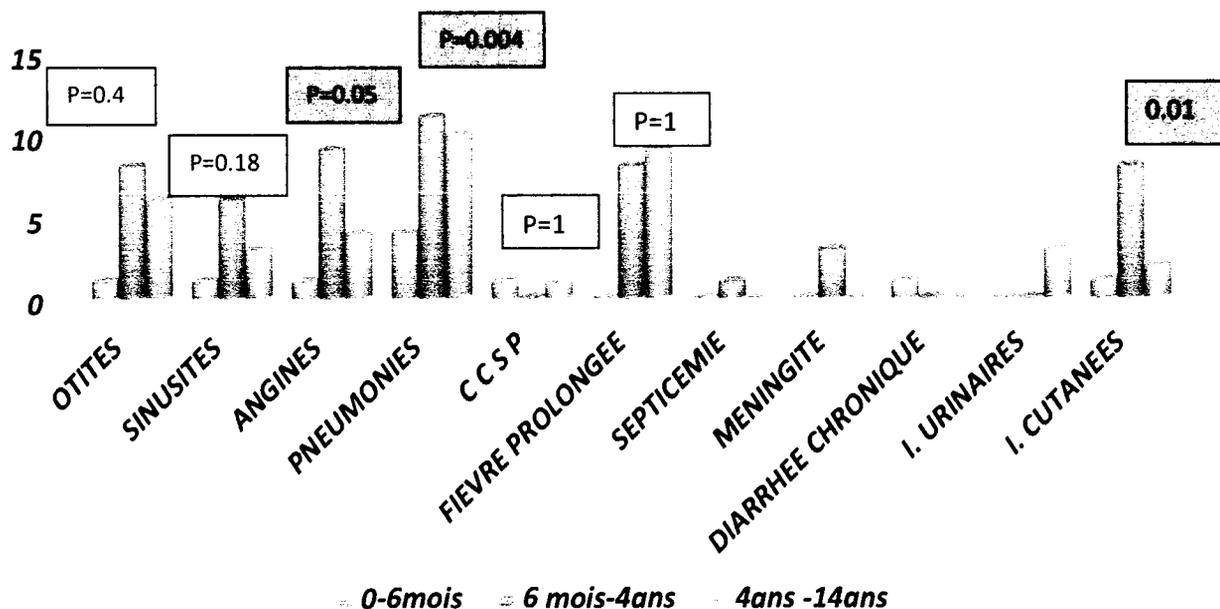


Figure 13. la répartition des patients selon l'âge et le type d'infection à répétition.

2.2. Etude sérologique :

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

Le taux d'IgG est retrouvé élevé chez 40% de nos patients à tout âge confondue.

20% 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 16. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG.

Age	IgG (g/l)			
	0 - 06 mois	06 mois - 01 an	01 an - 04 ans	4 ans - 14 ans
N=68				
Elevé n=27	3%	3%	18%	16%
Normal n=24	4%	1%	18%	12%
Bas n=17	1%	3%	10%	10%



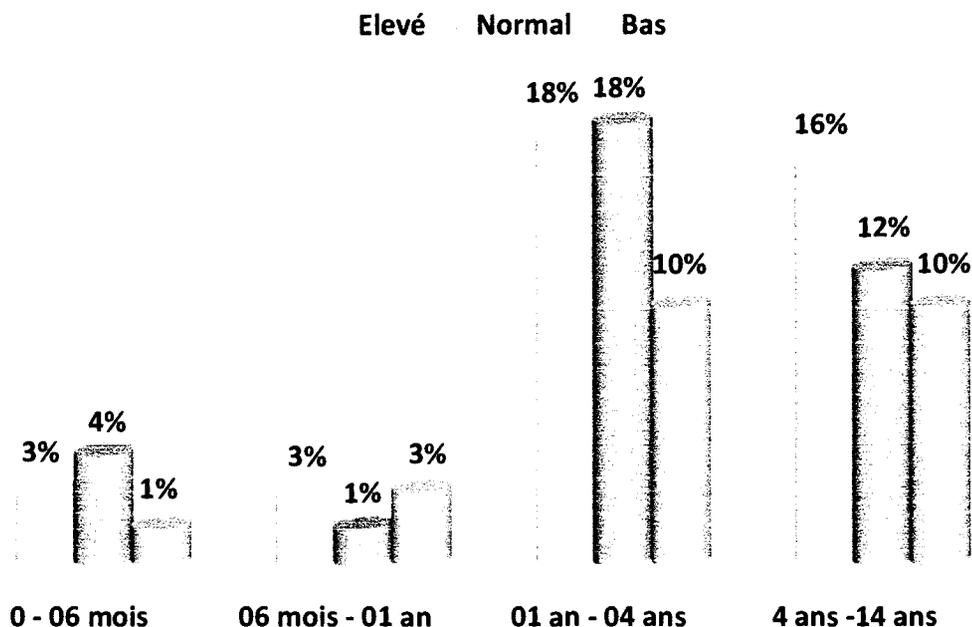


Figure 14. La répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG.

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 55% de nos patients âgés de plus de 1 an.

Tableau 17. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG1.

Age	IgG1			
	0 - 06 mois	06 mois - 01 an	01 an - 04 ans	4 ans - 14 ans
N=9				
Elevé	0%	0%	0%	0%
Normal	0%	0%	22%	11%
Bas	0%	11%	22%	33%



ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

Le taux d'IgG2 est retrouvé bas chez 66% de nos patients âgés de plus de 1 an.

Tableau 18.Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG2.

Age N=9	IgG2			
	0 - 06 mois	06 mois - 01 an	01 an - 04 ans	4 ans -14 ans
Elevé	0%	0%	0%	0%
Normal	0%	0%	22%	0%
Bas	0%	11%	22%	44%

Le taux d'IgG3 est retrouvé bas chez 33% de nos patients âgés de plus de 1 an.

Tableau 19.Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG3.

Age N=9	IgG3			
	0 - 06 mois	06 mois - 01 an	01 an - 04 ans	4 ans -14 ans
Elevé	0%	11%	11%	0%
Normal	0%	0%	11%	33%
Bas	0%	0%	22%	11%

Le taux d'IgG4 est retrouvé bas chez 44% de nos patients âgés de plus de 1 an.

Tableau 20.Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG4.

Age N=9	IgG4			
	0 - 06 mois	06 mois - 01 an	01 an - 04 ans	4 ans -14 ans
Elevé	0%	0%	0%	0%
Normal	0%	11%	22%	22%
Bas	0%	0%	22%	22%



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

Sur l'ensemble de nos patients 28% ont un taux d'IgA bas et 15% d'entre eux sont âgés de 1 à 4 ans.

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

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

Age	0 - 06 mois	06 mois - 01 an	01 an - 04 ans	4 ans -14 ans
N=68				
Elevé	4%	1%	6%	12%
Normal	3%	3%	25%	18%
Bas	1%	3%	15%	9%

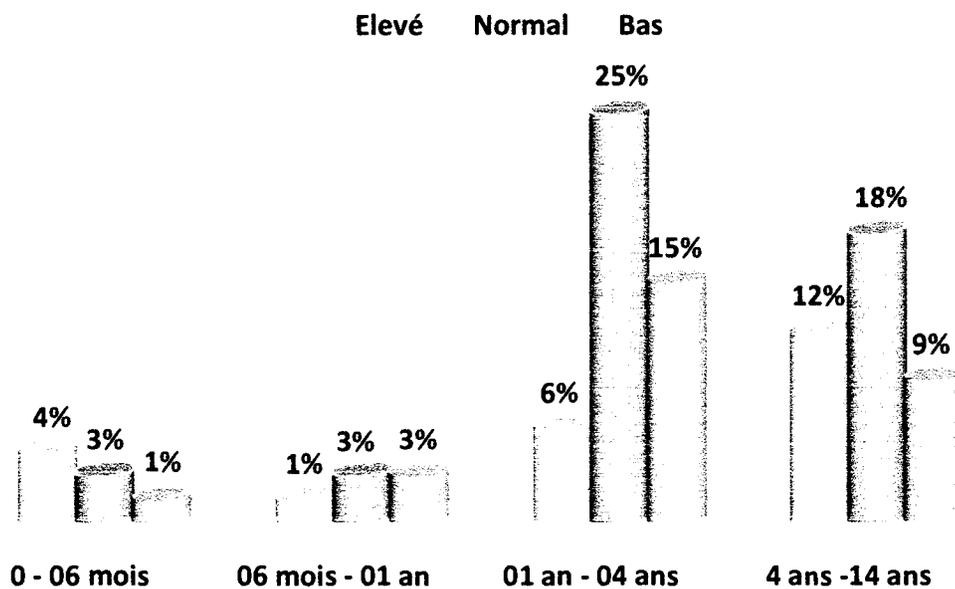


Figure 15. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgA.



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

Le taux d'IgM est retrouvé élevé chez 11% de nos patients à tout âge confondu.

19% de nos patients âgés 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	0 - 06 mois	06 mois - 01 an	01 an - 04 ans	04 ans -14 ans
N=68				
Elevé	1%	1%	6%	3%
Normal	4%	4%	26%	29%
Bas	3%	1%	13%	6%

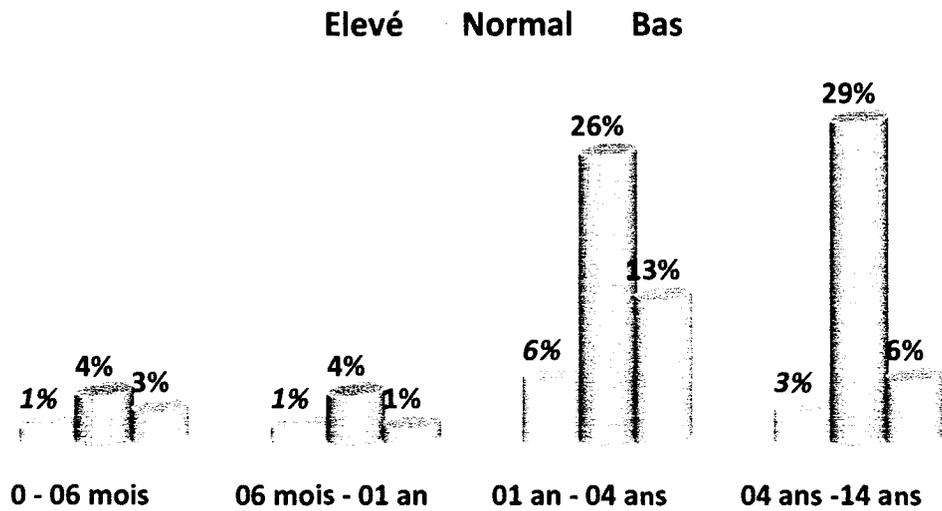


Figure 16.Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgM.



2.2.5. Répartition des patients selon le taux d'haptoglobine :

Le taux de l'haptoglobine est retrouvé élevé chez 48% de nos patients à tout âge confondu.

9% de nos patients âgé de 0 à 14ans ont un taux d'haptoglobuline bas.

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

Tableau 23. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'haptoglobine.

Age	Haptoglobine			
	0 - 06 mois	06 mois - 01 an	01 an - 04 ans	04 ans -14 ans
Elevé	6%	4%	25%	13%
Normal	3%	0%	18%	22%
Bas	0%	3%	3%	3%

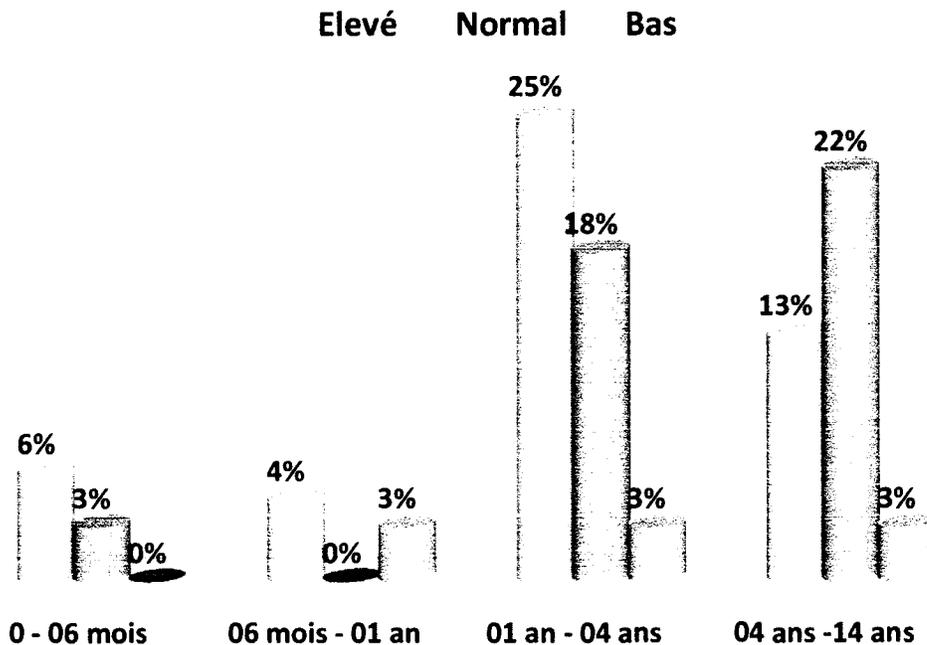


Figure 17. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux de l'haptoglobine.



2.2.6. Répartition des patients selon le taux de l' α 2macroglobuline :

Sur l'ensemble de nos patients 59% ont un taux élevé de l' α 2macroglobuline.

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

Tableau 24.Répartition des patients selon le taux de l' α 2macroglobuline.

Les variations	α 2 macroglobuline		
	Normal	Elevé	Bas
N=68	26	40	2
%	38%	59%	3%

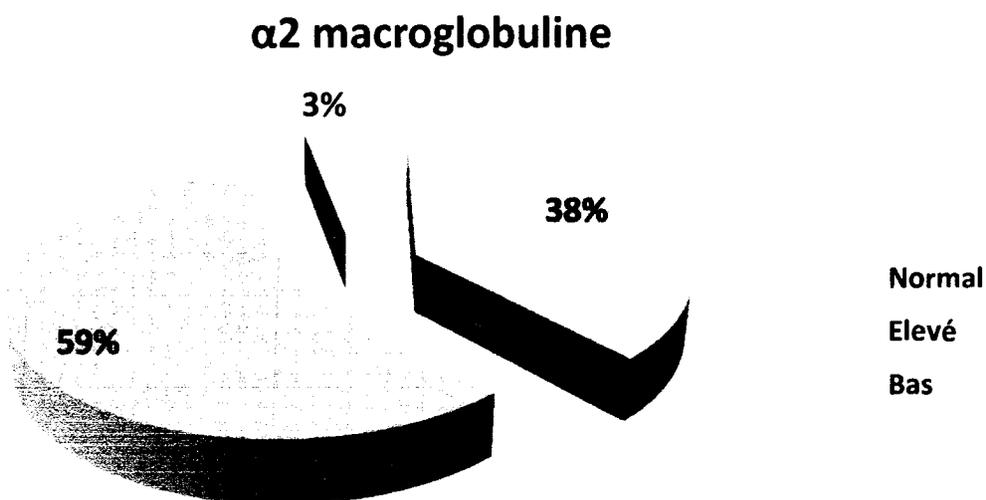


Figure 18.répartition des patients selon le taux de l' α 2 macroglobuline.



2.2.7. Répartition des patients selon le taux des fractions du complément C3, C4, CH50 :

Le taux de CH50 est retrouvé bas chez 85% de nos patients à tout âge confondu.

13% de nos patients ont un taux de C3 bas et 6% ont un taux de C4 bas.

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

Tableau 25. Répartition des patients selon le taux des fractions du complément

Fractions du complément N=68	C3 - C4 - CH 50		
	C3	C4	CH 50
Elevé	13%	15%	0%
Normal	74%	79%	15%
Bas	13%	6%	85%

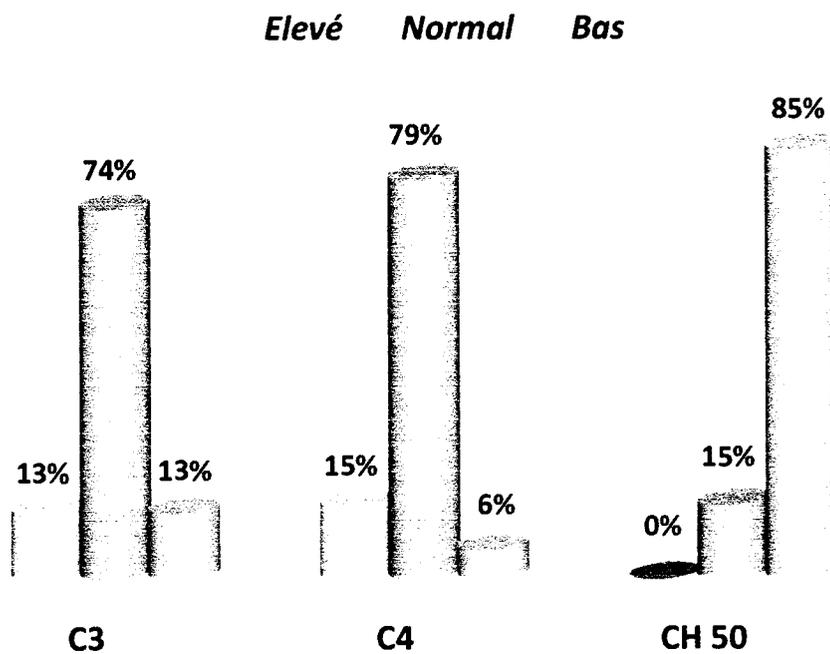


Figure 19. répartition des patients selon le taux des fractions du complément.



2.2.8. Répartition des patients selon le taux de la CRP :

Le taux de la CRP est retrouvé élevé chez 22% de nos patients à tout âge confondu.

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

Tableau 26. Répartition des patients selon le taux de la CRP.

Les variations	CRP	
	Normal	Elevé
N=68	53	15
%	78%	22%

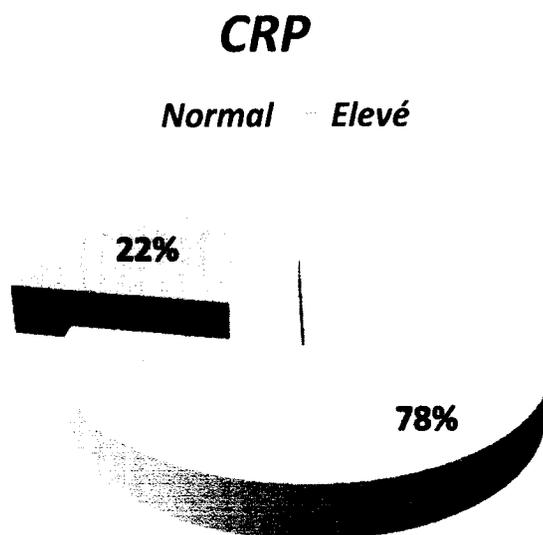


Figure 20. répartition des patients selon le taux de la CRP.

2.2.9. Répartition des patients selon le taux des ASLO :

Sur l'ensemble de nos patients 25% ont un taux d'ASLO élevé.

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

Tableau 27.Répartition des patients selon le taux d'ASLO.

	ASLO	
Les variations	Normal	Elevé
N=68	51	17
%	75%	25%

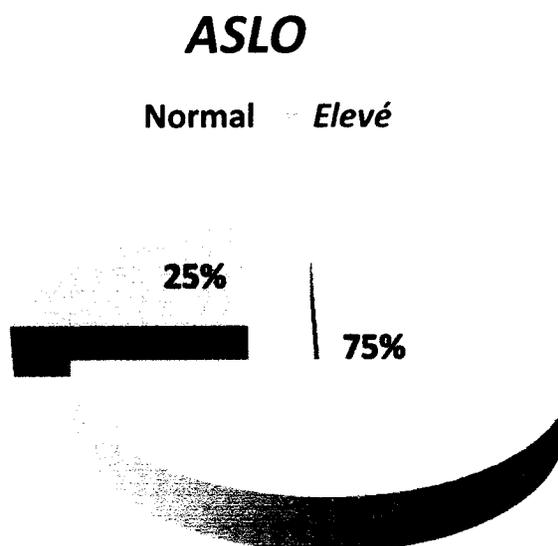


Figure 21.répartition des patients selon le taux d'ASLO.

3. Analyse du profil protéique :

Nous avons répartis les patients selon les résultats du profil protéique et les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 28.Répartition des patients selon les résultats du profil protéique.

	Normal	Syndrome inflammatoire aigu	Syndrome inflammatoire chronique	Déficit immunitaire primitif
N=68	18	9	16	25
%	26%	13%	24%	37%

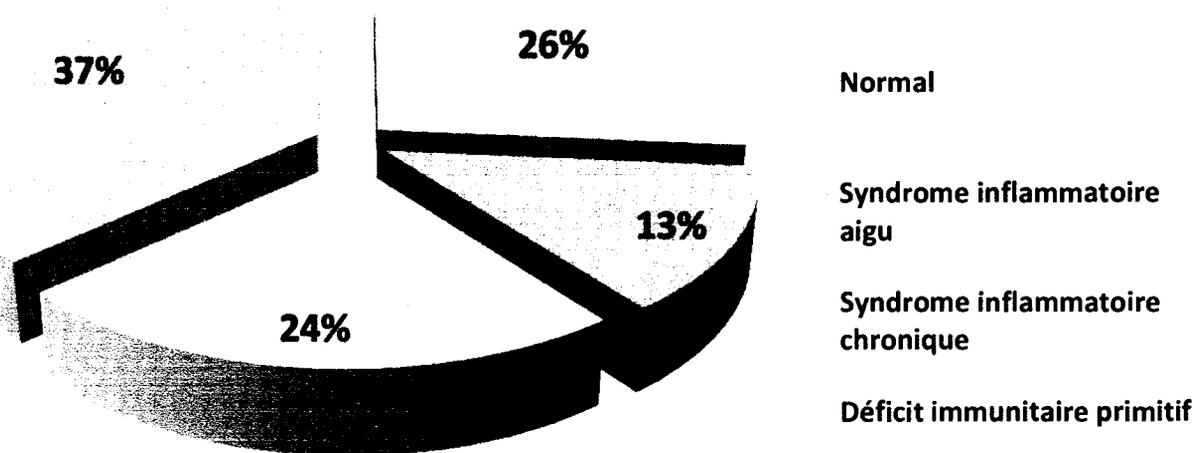


Figure 22.Répartition des patients selon les résultats du profil protéique.



4. Répartition des patients présentant un déficit immunitaire primitif :

Pour les patients présentant un DIP (25 patients) le diagnostic a été posé sur l'analyse conjointe de l'immunité humorale faite à notre niveau ainsi que les résultats de l'étude cellulaire faite au niveau de l'institut pasteur.

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

Tableau 29. Répartition des patients selon le type de DIP.

DIP	déficit des cellules phagocytaires	déficit en C1 inhibiteur	déficit de l'immunité humorale	déficits immunitaires combiné	déficits syndromiques	déficit de régulation de la réponse immune
N=25	0	1	12	9	3	0
%	0%	4%	48%	36%	12%	0%

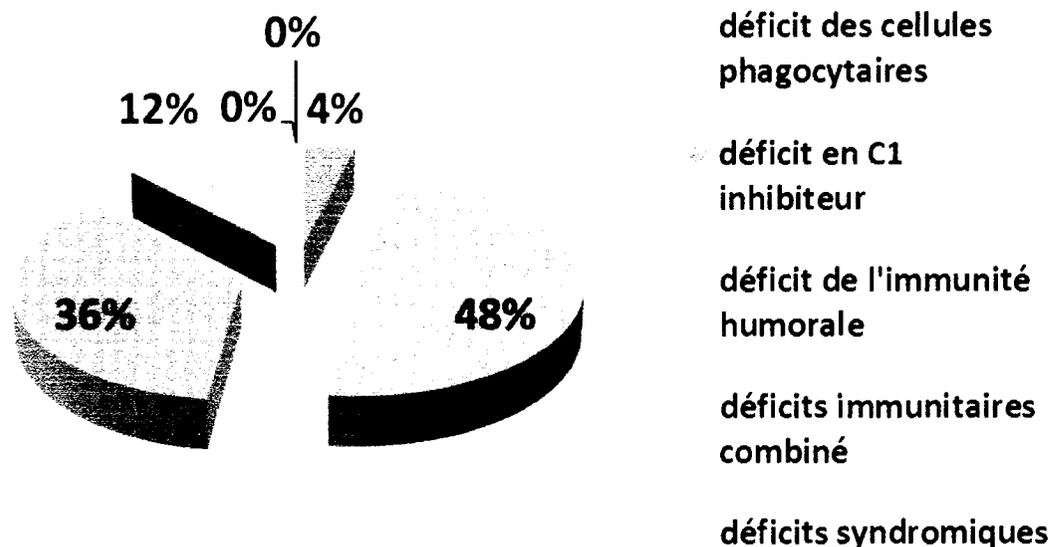


Figure 23. répartition des patients selon le type de DIP.



4.1. Répartition des patients présentant un déficit immunitaire humorale :

4.1.1 : Selon l'âge :

51% de nos patients âgés de plus de 1 an ont une agammaglobulinémie et 16% ont la maladie de bruton.

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

Tableau 30. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le type de DIH.

type de DIH N=12	Agammaglobulinémie	Maladie de bruton	Déficit en IgG	Déficit en IgA	Syndrome hyper IgM probable
0 - 06 mois	0%	0%	0%	0%	0%
06 mois - 01 an	0%	0%	0%	0%	0%
01 an - 04 ans	17%	8%	0%	0%	17%
04 ans - 14 ans	34%	8%	8%	8%	0%

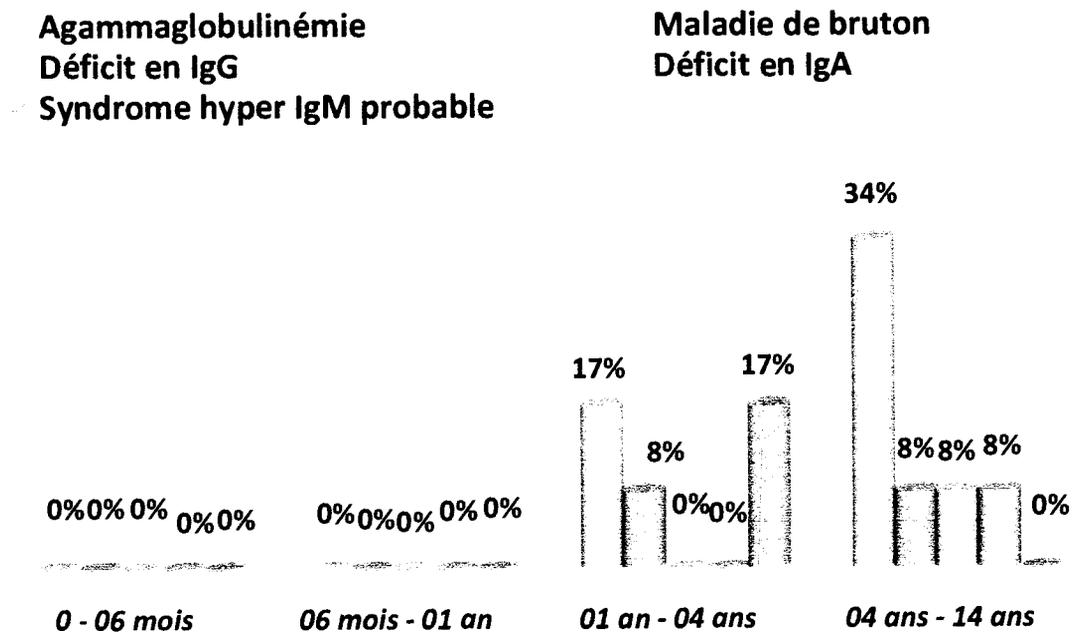


Figure 24. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le type de DIH.



4.1.2. Selon le sexe :

L'agammaglobulinémie est retrouvée chez 42% de filles et 8% de garçons présentant la maladie bruton.

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

Tableau 31.Répartition des patients selon le sexe et le type de DIH.

Type de DIH N=12	Agammaglobulinémie	Maladie de bruton	Déficit en IgG	Déficit en IgA	Syndrome hyper IgM probable
Féminin	42%	0%	0%	8%	8%
Masculin	8%	17%	8%	0%	8%

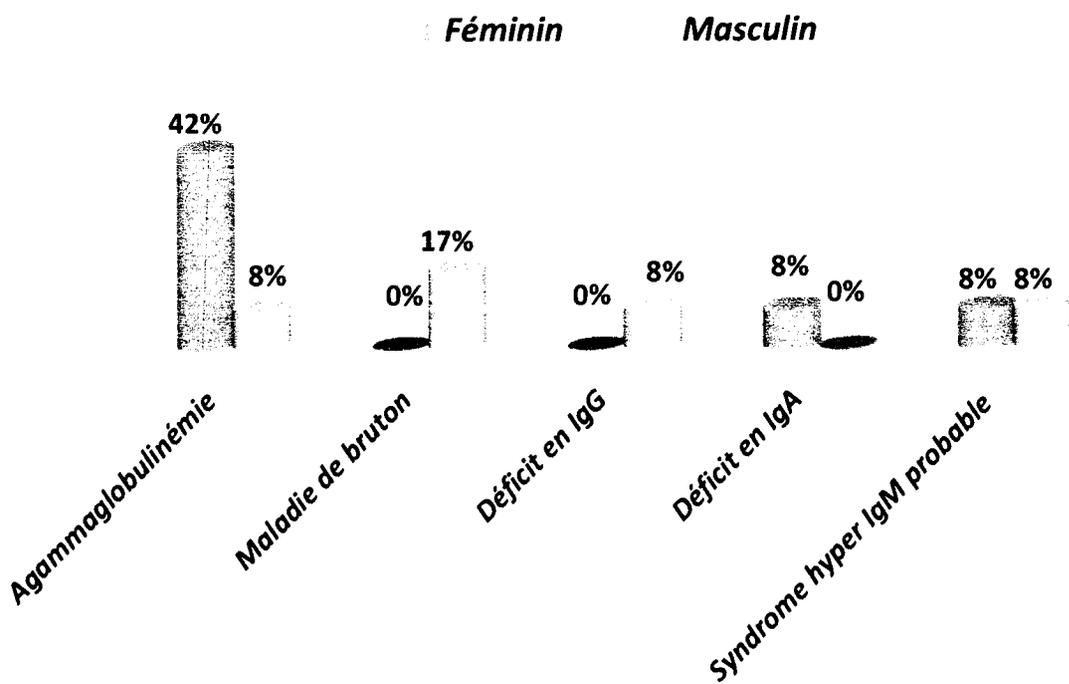


Figure 25.Répartition des patients selon le sexe et le type de DIH.



4.2. Répartition des patients présentant un déficit immunitaire combiné:

4.2.1. Selon l'âge :

51% de nos patients âgés de 1 à 4 ans présentent un DIP en HLA-DR.

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

Tableau 32. Répartition des patients présentant un DIP en HLA-DR selon l'âge.

Age	DIP en HLA-DR			
	0 - 06 mois	06 mois - 01 ans	01 ans - 04 ans	4 ans -14 ans
N=9	1	1	5	2
%	11%	11%	56%	22%

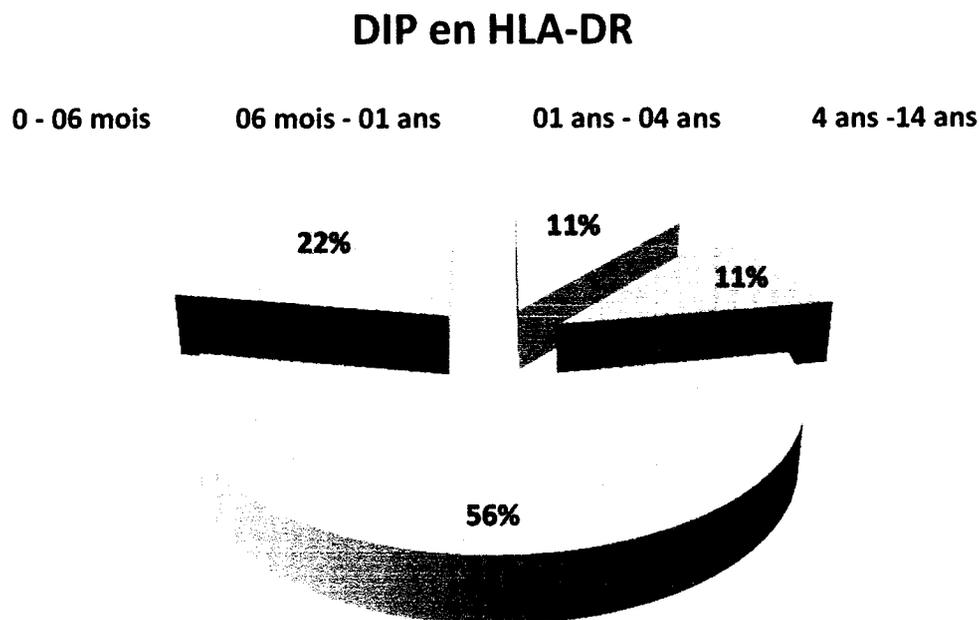


Figure 26. Répartition des patients présentant DIP en HLA-DR selon l'âge.

4.2.2. Selon le sexe :

67% de patients présentant un DIP en HLA-DR sont de sexe féminin et les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Tableau 33. Répartition des patients présentant un DIP en HLA-DR selon le sexe.

	DIP en HLA-DR	
	N=9	%
Féminin	6	67%
Masculin	3	33%

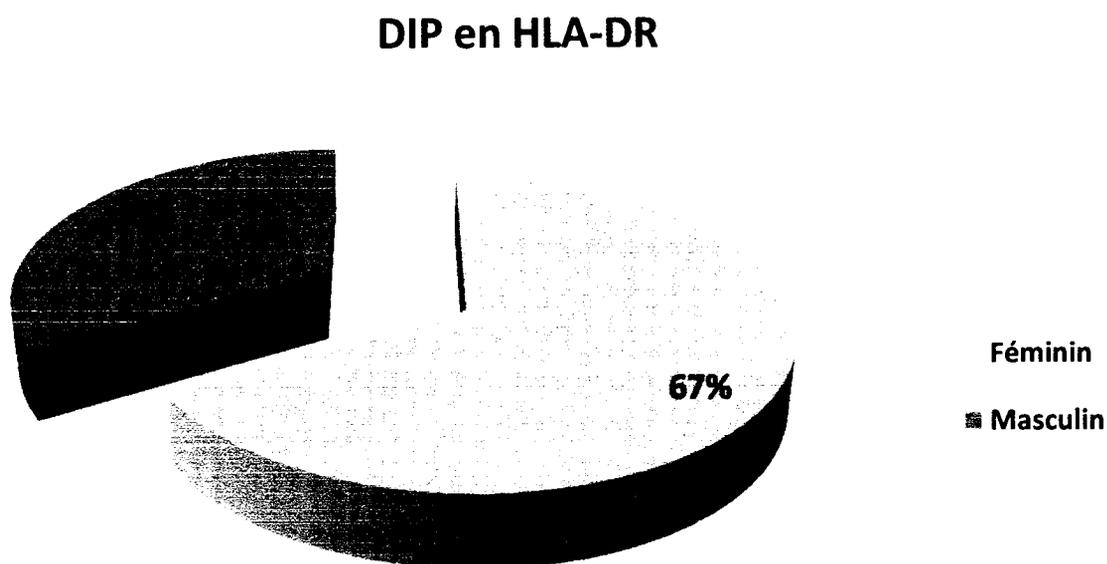


Figure 27. Répartition des patients présentant DIP en HLA-DR selon le sexe.

Discussion

ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

- ⊕ 46% de notre population d'étude sont âgées de 1 – 4 ans et représentent un âge vulnérable aux infections. Nos résultats corroborent avec les données de la littérature car cette tranche d'âge est une période d'adaptation et de maturation du système immunitaire.
- ⊕ Les infections à répétition touchent les garçons autant que les filles, nos résultats concordent avec les données de la littérature .
- ⊕ Les infections les plus rencontrées dans notre population à tout âge confondu sont les infections respiratoire basses à savoir la pneumonie suivie des infections respiratoire hautes (ORL). Ces résultats corroborent avec les données de la littérature ainsi avec les résultats d'une étude menée au service de pédiatrie de CHU de Tlemcen en 2015 où la broncho-pneumopathie est revenue l'infection la plus fréquente chez les enfants en bas âge. (85)
- ⊕ Une augmentation de la concentration d'une ou de toutes les classes d'immunoglobulines traduit une activation du système immunitaire ; celle-ci peut refléter une infection (de très nombreuses infections bactériennes s'accompagnent d'une augmentation des Ig, notamment les infections pulmonaires ou certaines infection parasitaires) mais également les maladies systémiques dont le lupus érythémateux ainsi que les hémopathies malignes(86)
- ⊕ D'une manière générale, une diminution d'une ou de toutes les classes d'immunoglobulines traduit un déficit de l'immunité humorale favorisant le développement d'infections extracellulaires ; ce déficit peut être transitoire ou bien congénital(86).
- ⊕ La diminution du taux d'IgG chez les patients de 0 à 6 mois pourrait être expliqué par la baisse physiologique des immunoglobulines surtout G car l'IgG représente l'immunoglobuline majoritaire provenant d'origine maternelle.
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 rentrer 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 ayants une diminution du taux des sous classes présentent un déficit immunitaire humorale et représente la population majoritaire ces résultats rejoignent les données de la littérature.
- ⊕ La seule cause d'augmentation de l'haptoglobine est l'inflammation (aigüe, subaigüe, chronique) d'origine infectieuse ou autre.
- ⊕ l' α 2macroglobuline est une protéine de la phase aigüe de l'inflammation, son augmentation est le reflet d'un processus inflammatoire d'origine infectieux ou autres, sa diminution est retrouvée lors de pneumopathies et de pleurésies et lors de certains cancers. (86)



ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

- ⊕ La CRP est une protéine de l'inflammation aigue à cinétique rapide, sa présence signe une réaction inflammatoire mais aussi prouve d'une infection bactérienne en cas de persistance et considérée comme paramètre de suivi des infections bactériennes.
- ⊕ La présence ASLO est la preuve d'une infection streptococcique.
- ⊕ La diminution de la CH50 signe une activation du complément par voie classique, ceci pourrait être dû à une activation in vitro soit à une consommation par voie classique en présence des complexes immuns. L'analyse de ce paramètre ne peut être faite isolément mais doit être interprété conjointement avec les taux de C3, C4 ainsi que les données cliniques des patients.
- ⊕ La diminution du taux de la fraction C3 pourrait être en faveur d'un déficit immunitaire ou d'une consommation par les différentes voies.
- ⊕ La diminution du taux de la fraction C4 peut rentrer dans le cadre d'une consommation ou bien dans le cadre d'un déficit en C1 inhibiteur nécessitant l'exploration de ce dernier que ce soit sur le plan antigénique que fonctionnel en présence de signes cliniques évocateurs d'un œdème angioneurotique.
- ⊕ Selon ESID la fréquence des déficits immunitaire 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 48% de nos patients présentant un DIP, cela rejoint les données de la littérature. (5,15)
- ⊕ la maladie de Bruton une pathologie rare et ne touche que les garçons et nos résultats concordent avec les données de la littérature.(58.59.60)
- ⊕ le déficit en HLA DR est le deuxième déficit en matière de fréquence après DIH et retrouvé d'une façon importante dans le tour méditerranéen(14), dans notre population il a été retrouvé chez 36% de nos patients présentant un DIP, cela rejoint les données de la littérature.



Conclusion

ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

Les infections a répétitions sont le motif de consultation le plus fréquent en pédiatrie et sont parfois le premier signe d'appel d'un déficit immunitaire.

Les infections les plus courantes chez les enfants en bas âge sont les infections broncho-pulmonaires et celles de la sphère O.R.L.

Les DIP sont relativement fréquents dans notre région. Les DIP humoraux sont les plus fréquents suivi des déficits en molécules d'HLA de classe II ;

Les signes d'appel d'un déficit immunitaire doivent être pris en charge rapidement afin de mettre en place un diagnostic précoce.



Limites et perspectives

ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

Ce modeste travail ne représente qu'une phase préliminaire et devra être complété par :

- une étude comportant un échantillon de plus grande taille avec une durée de suivi plus longue.

La mise en place des examens immunologiques spécialisés afin de ne pas passer à côté d'un déficit immunitaire primitif.

Il est important de mettre en place un registre national pour les déficits immunitaires afin de connaître

La prévalence exacte des DIP dans notre pays ainsi que les autres particularités épidémiologiques, cliniques et évolutives de cette pathologie.



*Références
bibliographiques*

ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

- (1).IDF-Patient-Family-Handbook-5th-Edition-2015.
- (2).revue francophone des laboratoires- juillet-août2010 - N°424.
- (3).Atlas de poche d'immunologie Bases, analyses biologiques, pathologie. Gerd-Riidiger Burmester, AntonioPezzutto En collaboration avec Timo Ulrichs Et Alexandra Aicher.
- (4). Janeway's Immunobiology, 8th edition Garland Science.
- (5).revue francophone des laboratoires- juillet-août 2010 - N°424 : Yves Bertrand a,*, Frédéric Baleyrier.
- (6). Ce document a été conçu par l'association IRIS avec les conseils du centre de référence pour les déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH).
- (7).COHEN R, JUST J, KOSKAS M, BINGEN E, BOUCHERAT M, BOURRILLON A et al. Infections respiratoires récidivantes : quels bilans, quels traitements ? Arch Pédiatr 2005 ; 12 :183-90.
- (8).Anonymous. Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO Scientific Group.Clin Exp Immunol1997; 109 (suppl 1) : 1-28.
- (9).source:<http://www.associationiris.org/infos-medicales-et-traitements/les-deficits-immunitaires>.
<http://www.ceredih.fr>.
- (10).CEREDIH: The French PID study group. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. Clin Immunol. 2010; 135:264-72.
- (11).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.
- (12).Schulman, Ronca & Bucuvalas, Inc (SRBI).Primary immune deficiency diseases in America : The first national survey of patients and specialists. Education and advocacy for the primary immune deficiency diseases. Immune Deficiency Fondation (IDF). <http://www.primaryimmune.org>.
- (13).Bejaoui M, Barbouche MR, Sassi A, Larguche B, Miladi N, Bouguerra A, Dellagi K. Primary immunodeficiency in Tunisia: study of 152 cases. Arch Pediatr.1997, 4:827-31.
- (14).A.A. Bousfiha, F. Ailal, H. Fellah, O. Maataoui, S. Sekkat, B. Farouki, S. Bennani, A. Ben Slimane, A. Abid. Les déficits immunitaires primitifs, à propos de 73 cas. Unité d'Immunologie Clinique. CHU Ibn Rochd de Casablanca. .
- (15).ESID<http://www.esid.org/statistics.php?sub>.
- (16).Le Deist F. Comment explorer un déficit immunitaire? Arch Pediatr 2003;10:510s-512s. (17).la revue du praticien, Capucine Picard, VOL. 57, 15 octobre 2007.
- (17). LA REVUE DU PRATICIEN, Capucine Picard, VOL. 57, 15 OCTOBRE 2007.
- (18).déficits immunitaires chez l'enfant : approche clinique -, Les Jeudis de Fleurus - ACORATA Belgique 15 mars 2011, Benoît FLORKIN, Département de Pédiatrie CHR CITADELLE, Liège.



ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

- (19).Notarengelo L, Casanova JL, Fischer A, ET al.IUIS report on immunodeficiency disease: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 114:677-87.
- (20).Notarengelo L, Casanova JL, Conley ME, ET al.Primary immunodeficiency diseases: an update from the international Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:883-9.
- (21).classification internationale ; iuis 2017.
- (22).Les déficits immunitaires héréditaires. Capucine Picard, Christian Drouet, Claire Fieschi, Marianne Gougerot Pocidallo, Cyrille Hoarau, Yves Levy, Béatrice Uring-Lambert 2010.
- (23).Notarengelo L, Casanova JL, Fischer A, ET al.IUIS report on immunodeficiency disease: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 114:677-87.
- (24).Notarengelo L, Casanova JL, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the international Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:883-96.
- (25).nephro.blog/2012/06/28/quelques-rappels-sur-le-systeme-du-complement.
- (26).1-MS cours-pharmacie.com.
- (27).Notarengelo L, Casanova JL, Fischer A, ET al.IUISreport on immunodeficiency disease: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 114:677-87.
- (28).Notarengelo L, Casanova JL, Conley ME, ET al.Primary immunodeficiency diseases: an update from the international Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:883-96.
- (29).Atkinson JP, Schneider PM (1999) Genetic susceptibility and class III complement genes. In: Lahita RG (Ed) *Systemic lupus erythematosus*. Academic Press, San Diego, pp 91–104.
- (30).Colten HR, Rosen FS (1992) Complement deficiencies. *Annu Rev Immunol* 10:809–834.
- (31).Densen P, Weiler J, Griffiss J, Hoffman L (1996) Functional and antigenic analysis of human factor B deficiency. *Mol Immunol* 33:6820. Donaldson VH, Bissler JJ (1992) C1 inhibitors and their genes: an update. *J Lab Clin Med* 119:330–333.
- (32).Frank MM (2000) Complement deficiencies. *Pediatr Clin North Am* 47:1339–1354.
- (33).Fukumori Y, Yoshimura K, Ohnoki S, Yamaguchi H, Akagaki Y, Inai S (1989) A high incidence of C9 deficiency among healthy blood donors in Osaka, Japan. *Int Immunol* 1:85–89.
- (34).Inai S, Akagaki Y, Moriyama T, Fukumori Y, Yoshimura K, Ohnoki S, Yamaguchi H (1989) Inherited deficiencies of the late-acting complement components other than C9 found among healthy blood donors. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 90:274–279.
- (35).Kovarik J, Siegrist CA (1998) Immunity in early life. *Immunol Today* 19:150–152.



ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

- (36).Marder HK, Coleman TH, Forristal J, Beischel L, West CD (1983) An inherited defect in the C3 convertase, C3b,Bb, associated with glomerulonephritis. *Kidney Int* 23:749-758.
- (37).Morley BJ, Walport MJ (2000) the complement system. In: Morley BJ, Walport MJ (Eds) *The complement facts book*. Academic Press, New York, pp 7-22.
- (38).Pickering M, Walport MJ (2000) Links between complement abnormalities and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 39:133-141.
- (39).Pickering MC, Botto M, Taylor PR, Lachmann PJ, Walport MJ (2000) Systemic lupus erythematosus, complements deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 76:227-324.
- (40).Ross SC, Densen P (1984) Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of Neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine* 63:243-273.
- (41).Sakamoto M, Fujisawa Y, Nishioka K (1998) Physiologic role of the complement system in host defense, disease, and malnutrition. *Nutrition* 14:391-398.
- (42).Stengaard-Pedersen K, Thiel S, Gadjeva M, MøllerKristensen M, Sørensen R, Jensen LT, Sjøholm AG, Fugger L, Jensenius JC (2003) Inherited deficiency of mannan-binding lectin-associated serine protease 2. *N Engl J Med*. 349:554-560.
- (43).Sullivan KE (1998) Complement deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Pediatr* 10:600-606.
- (44).Welch TR, Frenzke M (2001) Glomerulonephritis associated with deficiencies and polymorphisms of complement components encoded in the class III region of the MHC. *Front Biosci* 6:D898-903.
- (45).Wen L, Atkinson JP, Giclas PC (2004) Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 113:585-593.
- (45).Gathmann B, Grimbacher B, Beaute J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. *ClinExpImmunol*. 2009; 157(Suppl 1):3-11.
- (46).Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *J Clin Immunol*. 1999; 92(1):34-48.
- (47).Wood P. Primary antibody deficiency syndromes. *Ann Clin Biochem*. 2009; 46(Pt2):99-108.
- (48).Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J SurgPathol*. 2007; 31(12):1800-1812.
- (49).Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Italian Primary Immunodeficiency N: Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007; 27(3):308-316.



ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

- (50).Adapted from Bousfiha AA, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: Guidelines for clinicians and the bedside. *J Clin Immunol*. 2013; 33(6):1078-87).
- (51).Mr Esser, Immunology Unit National Health Laboratory Service Tygerberg, Medical Microbiology Division, Department of Pathology, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa.
- (52).Ovadia A, Dalal. Transient hypogammaglobulinemia of infancy (Review). *LymphoSign* 2014; 1(1):1-9.
- (53).Anonymous. Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO Scientific Group. *Clin Exp Immunol* 1997; 109 (suppl 1): 1-28.
- (54).Geha R. Antibody deficiency syndromes and novel immunodeficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7 (suppl): S57-S60.
- (55).Hermaszewski R, Webster A. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications *J Med* 1993; 86: 31-42.
- (56).Lederman H, Winkelstein J. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine* 1985; 64: 145-156.
- (57).Ochs H, Smith C. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine* 1996; 76: 287-299.
- (58).Tsukada S, Saffran D, Rawlings D, Parolini O, Allen R, Klisak I et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993 ; 72 : 279-290.
- (59).Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993; 361: 226-233.
- (60).Vihinen M, Cooper M, De Saint-Basile G, Fischer A, Good R, Hendriks R et al. BTKbase: a database of XLA-causing mutations. International Study Group. *Immunol Today* 1995 ; 16 : 460-465.
- (61).Durandy A. Déficits immunitaires humoraux : génétique et diagnostic. Déficits de l'immunité humorale. Paris : LFB, 2003 ; 19-29.
- (62).ASHP Commission on Therapeutics. ASHP therapeutic guidelines for intravenous immune globulin. *Clin Pharm* 1992; 11: 117-136.
- (63).Bachman R. Studies on the serum Ig-A-globulin level. III. The frequency of a- γ -A-globulinemia. *Scand J Clin Lab Invest* 1965; 17: 316-320.
- (64).Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 1989; 9:22-33.
- (65).Eibl M, Wedgwood R. Intravenous immunoglobulin: a review. *Immunodeficiency Rev* 1989; 1 (suppl): 1-42.



- (66).McCluskey D, Boyd N. Anaphylaxis with intravenous gammaglobulin.Lancet1990; 2:874.
- (67).Schaffer F, Palermos J, Zhu Z, Barger B, Cooper M, Volanakis J. Individuals with IgA deficiency and common variable immunodeficiency share polymorphisms of major histocompatibility complex class III genes.Proc Natl Acad Sci USA 1989 ; 86 : 8015-8019 .
- (68).Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency Clin Immunol1989; 9:22-33.
- (69).Saxon A, Sidell N, Zhang K. B-cells from subjects with CVI can be driven to Ig production in response to CD40 stimulation. Cell Immunol1992; 144: 169-181.
- (70).Schaffer F, Palermos J, Zhu Z, Barger B, Cooper M, Volanakis J. Individuals with IgA deficiency and common variable immunodeficiency share polymorphisms of major histocompatibility complex class III genes.Proc Natl Acad Sci USA 1989 ; 86 : 8015-8019.
- (71).Bernatowska-Matuszkiewics E, Pac M, Skopcynska H, Pum M, Eibl M. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulins in patients with severe inflammatory chest disease and IgG3 subclass deficiency. Clin Exp Immunol1991; 85: 193-197.
- (72).Rosen F, Cooper M, Wedgewood R. The primary immunodeficiencies Engl J Med1995; 333: 431-440.
- (73).Hermaszewski R, Webster A. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications J Med1993; 86: 31-42
- (74).Notarengelo L, Casanova JL, Fischer A, ET al.IUISreport on immunodeficiency disease: an upate. J Allergy Clin Immunol 2005; 114:677-87.
- (75).Notarengelo L, Casanova JL, Conley ME, ET al.Primary immunodeficiency diseases: an update from the international Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. J Allergy Clin Immunol 2006;117:883-96.
- (76).Donner M, Schwartz M, Carlsson KU, et al. Hereditary X-linked thrombocytopenia maps to the same chromosomal region as the Wiskott-Aldrich syndrome. Blood 1988; 72:1849-53.
- (77).Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia-telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase kinase. Science 1995; 268:1749-53.
- (78).Oskarsdottir S, Persson C, Eriksson BO, et al. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. Eur J Pediatr 2005; 164 (3):146-53.
- (79).Minegishi 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.



ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

(80).Knight SW, Heiss NS, Vulliamy TJ, et al Unexplained aplastic anaemia, immunodeficiency, and cerebellar hypoplasia (Hoyeraal- Hreidarsson syndrome) due to mutations in the dyskeratosis congenital gene, DKC1. Br J Haematol 1999; 107(2):335-9.

(81).Fischer A, Latour S, de Saint Basile G. Genetic defects affecting lymphocyte cytotoxicity. Curr Opin Immunol

(82).Rigaud S, Fondaneche MC, Lambert N, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoprolifératif syndrome. Nature 2006; 444:110-4.

(83).Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg MC, et al. Autoimmune lymphoprolifératif syndrome with somatic Fas mutations. N Engl J Med 2004; 351:1409-18.

(84).Moraes-Vasconcelos D, Costa-Carvalho BT, Torgerson TR, et al. Primary immune deficiency disorders presenting as autoimmune diseases: IPEX and APECED. J Clin Immunol. 2008; 28 Suppl 1:S119.

(85).mémoire de fin d'étude /Déficit immunitaire chez les enfants encadré par Dr Dib dont la pratique a été réalisé au niveau de service de pédiatrie de CHU de Tlemcen 2015.

(86).2014 Biomnis – PRECIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MEDICALES SPECIALISES

(87).Conley M, Sweinberg S. Females with a disorder phenotypically identical to X-linked agammaglobulinemia Clin Immunol1992; 12: 139-143.

(88).De La Morena M, Haire R, Ohta Y, Nelson R, Litman R, Day N et al. Predominance of sterile immunoglobulin transcripts in a female phenotypically resembling Bruton's agammaglobulinemia.Eur J Immunol1995 ; 25 : 809-815.

(89).Meffre E, Ledest F, De Saint-Basile G, Deville A, Fougereau M, Fischer A et al. A human non-XLA immunodeficiency disease characterized by blockage of B cell development at an early proB cell stage.J Clin Invest1996; 98: 1519-1526.

(90).Yel L, Minegishi Y, Coustan-Smith E, Buckley R, Trubel H, Pachman L et al. Mutations in the mu heavy-chain gene in patients with agammaglobulinemia.N Engl J Med1996 ; 335 : 1486-1493.



Annexe

LISTE DES ANNEXES :

Annexe 01 : Diagramme des étapes diagnostiques des déficits immunitaires primitifs.....

Annexe 02 : Acteurs de la réponse anti-infectieuse, susceptibilité aux infections et exemples de déficits associés.....

Annexe 03 : La fiche de renseignements

Annexe 04 : Manifestations cliniques.....

Annexe 05 : Guide d'utilisation rapide pour une utilisation du **SPA PLUS[®]** avec une version de logiciel 1.30 ou supérieure version 2014.....



Annexe 02:

Acteurs de la réponse anti-infectieuse, susceptibilité aux infections et exemples de déficits associés.

—

Phagocytes

- Bactéries extracellulaires
- Champignons
- Gingivostomatites
- Angines nécrotiques
- Cellulites
- Septicémies
- Pneumopathies
- Accès profonds (hépatiques)
- Granulomatose septique chronique
- Neutropénie congénitale sévère

Lymphocytes T

- Bactéries intracellulaires
- Virus
- Parasites
- Champignons (*pneumocystis*, *cryptococcus*)
- Mycobactériose disséminée
- Pneumocystose
- Cytomégalovirus
- Adénovirus disséminé
- Déficit immunitaire combiné sévère
- Syndrome de Wiskott-Aldrich
- Ataxie-télangiectasie

Lymphocytes B (anticorps)

- Bactéries extracellulaires (encapsulées)
- *Giardia intestinalis*
- Entérovirus
- Infections ORL et bronchopulmonaires
- Diarrhées chroniques
- Méningo-encéphalites
- XLA (Bruton)
- Déficit immunitaire commun variable

Complément

- *Neisseria meningitidis*
- Méningites
- Méningococcémies
- Déficit en C3
- Déficit en C5-9
- Déficit en MBL



Annexe 03 :

FICHE DE RENSEIGNEMENT

Nom : _____ Age : _____

Prénom : _____ Sexe : _____

Oui/non si non

-Naissance à terme : _____ s

-Jour de chute du cordon ombilicale : _____ J

-Nombres de fratries : _____

Oui/non

parents : _____

-Cas similaires dans la famille : _____ si oui : cousins : _____

♂ ♀

Fratrie : _____

-Prise d'antibiotique : _____

-Début des symptômes : _____ m

- Signes cliniques :

Oui /non si oui nombre

1- Otites : _____

2-Sinusites : _____

3- Infection sévère ou invasive : _____

(Méningite/ostéomyélite/pneumonie)

4-Infections à bactéries pyogènes récurrentes : _____



ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

Oui/non si oui nombre

5- Mycose cutanée ou candidose récidivante ou chronique

.....

6-Diarrhée chronique persistante :

.....

7- Infection à germe opportuniste :

.....

8- Infection pulmonaire :

.....

9-Infection bronchique :

.....

10- Infection cutanés :

..... si oui

.....

11-maladies associées :

.....

-signes biologiques :

• Examens de routine :

+ -

✓ FNS → hyperleucocytose

.....

✓ ASLO

.....

• Examens microbiologiques :

✓ Examen direct :

..... si 

✓ Culture :

..... si 

✓ Hémoculture :

.....

• Examens immunologique :

IgG :

Haptoglobuline :

CRPHs:

s/c

C3:

α2macroglobuline:

IgA:

C4:

IgM:

CH50:



Annexe 04:

Manifestations Cliniques:

OTITES REPETEE



SINUSITES REPETEE



ANGINES REPETEEES



PNEUMONIES REPETEE



CASSURE DE LA COURBE STATURO-PONDERALE (CCSP)



FIEVRE PROLONGEE



SEPTICEMIE



MENINGITE



DIARRHEE CHRONIQUE



INJECTIONS URINAIRES



INFECTIONS CUTANEEES



PATIENTS DE 0 A 06 MOIS											
PATENTS	Signes cliniques										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
P1											
P2											
P3											
P4											
P5											
P6											



ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

PATIENTS DE 06 MOIS A 04 ANS											
PATENTS	Signes cliniques										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
P1			■								
P2							■				■
P3			■								
P4											
P5											
P6			■					■			
P7				■				■			
P8											■
P9											
P10			■	■							
P11											■
P12				■							
P13											
P14											■
P15											
P16											
P17											■
P18				■							
P19											
P20			■								
P21				■							
P22											■
P23											
P24				■							
P25				■							
P26											■
P27				■							
P28				■							
P29											■
P30			■								
P31											
P32			■								
P33				■							
P34			■								
P35											
P36								■			
P37			■								



ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE AU COURS DES INFECTIONS A REPETITION CHEZ LES ENFANTS

PATIENTS DE 04 ANS A 14 ANS											
PATENTS	Signes cliniques										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
P1											
P2											
P3											
P4			■							■	
P5											
P6											
P7											■
P8											
P9										■	
P10											
P11										■	
P12											
P13											
P14											
P15											
P16											
P17			■								
P18											
P19			■								
P20											
P21											
P22			■								
P23											
P24											
P25											■



Annexe 05 :

Guide d'utilisation rapide pour une utilisation du SPA PLUS® avec une version de logiciel 1.30 ou supérieure version 2014

1. Début de journée :

1.1. Mise en route :

- Remplir le flacon d'eau distillée (10 litres).
- Vider le flacon de déchets liquides.
- Si nécessaire, remplir les flacons de solutions de lavage acide et alcaline.

ATTENTION, un ordre bien précis doit être respecté dans la séquence de mise en route des différents composants de l'automate.

- Allumer l'interrupteur ON /OFF nommé MAIN POWER le plus en arrière de l'automate.
- Allumer l'informatique. Le logiciel démarre automatiquement.
- Cliquer sur OK dans la fenêtre SELECT OPERATOR puis sur OK dans la fenêtre PASSWORD.
- Allumer l'interrupteur ON/OFF nommé SYSTEM POWER le plus en avant de l'automate.
- Attendre que le statut de l'automate soit en IDLE puis cliquer sur Ready [F1] pour initialiser.
- Positionner le carrousel à réactifs à bord de l'automate si nécessaire.
- Amorcer l'automate en eau distillée (Maint. / User Maint/ Prime).
- Attendre la fin de l'amorçage (10 min) puis cliquer à nouveau sur Ready [F1].
- Attendre quelques minutes (15 min depuis l'allumage) que la température se stabilise à 37°C :

Temp OK.

- Contrôler la quantité de réactifs chargés à bord de l'automate en cliquant sur Reagent.

1.2. Chargement des réactifs :

Le statut de l'automate doit impérativement être en Ready avant de charger des réactifs.

- Cliquer sur Bottle pour accéder aux paramètres des flacons.
- Si nécessaire, supprimer les anciens réactifs et diluants en cliquant sur le champ R1 du flacon

vide et en cliquant sur Line Clear puis OK.

- Mettre le nouveau réactif ou diluant à la position voulue sur le carrousel à réactif.
- Entrer le numéro de la position du réactif ou diluant dans le champ Position en bas à droite de l'écran et cliquer sur Bottle Read.



Attention: il est impératif de ne faire lire qu'un seul flacon à la fois, en entrant sa position dans la case prévue à cet effet. L'oubli de saisie d'un numéro de position entrainera la lecture de toutes les positions et la remise au maximum de tous les compteurs. Si une erreur est faite, ne pas cliquer sur Update mais sur Exit afin de sortir sans sauvegarder l'erreur.

- Quand tous les réactifs sont enregistrés, cliquer sur Update pour sauvegarder les modifications puis sur Exit pour fermer la fenêtre.

NB : Si un nouveau lot de réactif a été chargé, il est nécessaire de calibrer ce réactif avant toute autre action.

2. Gestion des contrôles de qualité :

Si un nouveau lot de réactif a été chargé, il est nécessaire de modifier les valeurs cibles des contrôles.

2.1. Réaliser les contrôles de qualité :

2.1.1. En utilisant les positions C dédiées :

Si les contrôles ne sont pas suivis par le SIL, suivre la méthodologie suivante hormis la section ".

Si les contrôles sont suivis par le SIL, suivre la méthodologie suivante :

- Dans le menu principal, cliquer sur Order [F7] pour entrer dans le menu de création des demandes.

- La position du contrôle sera par défaut sur C1. Pour la modifier, saisir la position requise du contrôle dans la case Position Noet appuyer sur la touche Entrée du clavier. Chaque position Cde contrôle ne peut être utilisée qu'une seule fois dans une journée.

- Sélectionner le nom du contrôle dans la liste déroulante Controls.

Renseigner la case Patient ID avec le nom du contrôle, à l'aide de la planche de codes-barres fournie. Ce nom sera envoyé via la connexion et permettra l'identification du contrôle et donc le suivi par le Système Informatique du Laboratoire (SIL). Il est indispensable que les contrôles soient identifiés en utilisant toujours le même nom et la même orthographe ; c'est pourquoi l'utilisation des codes-barres est fortement conseillée.

- Sélectionner le ou les test(s) approprié(s) en cliquant sur le nom du test affiché dans la liste de la partie basse de l'écran. Le ou les test(s) sélectionné(s) passeront en bleu.

- Cliquer sur Order pour enregistrer la demande et passer à la position suivante.

- Répéter la procédure si d'autres contrôles doivent être effectués puis quitter sur EXIT.

- Déposer 200µL de chaque contrôle dans les godets prévus à cet effet (attention : pour les sous-classes d'IgG, prévoir un volume d'au moins 270µL). Placer les godets sur le carrousel approprié et charger ce dernier sur l'appareil.

- Démarrer la série en cliquant sur le bouton Control en bas de l'écran.

2.1.2. En utilisant les positions échantillon :



Si les contrôles sont suivis par le SIL, merci de contacter votre fournisseur pour obtenir la procédure à suivre.

Si les contrôles ne sont pas suivis par le SIL, suivre la méthodologie suivante :

Note: les instructions ci-dessous sont valables pour des échantillons sans code-barres ; le système doit donc être paramétré en mode Sample No.

- Dans le menu principal, cliquer sur Order, entrer le numéro de position requis dans la case Position No. et valider sur la touche 'Entrée' du clavier.
- Sélectionner le nom du contrôle dans la liste déroulante Controls.
- Sélectionner le ou les test(s) approprié(s) en cliquant sur le nom du test affiché dans la liste de la partie basse de l'écran. Le ou les test(s) sélectionné(s) passeront en bleu.
- Cliquer sur Order pour enregistrer la demande et passer à la position suivante.
- Répéter la procédure si d'autres contrôles doivent être effectués puis quitter sur EXIT.
- Placer les contrôles sur le carrousel approprié.
- Placer le carrousel sur l'automate et démarrer la série en cliquant sur Start[F2].

2.2. Gérer les résultats des contrôles de qualité :

2.2.1. Visualiser les contrôles du jour :

- Dans le menu principal, cliquer sur QC et sélectionner Current QC dans le menu déroulant.
- Les résultats les plus récents de chaque contrôle sont affichés deux par deux à l'écran ; utiliser les boutons Next et Prev pour afficher les autres niveaux de contrôles.

Note: Si un contrôle est en dehors de la gamme acceptable, le résultat apparaîtra en rouge avec une lettre H (High) ou L (Low) accolée.

Les résultats peuvent être imprimés :

- Cliquer sur Print
- Une fenêtre s'ouvre avec le message 'Print Current Page ?'
- Choisir Yes pour imprimer uniquement les 2 contrôles affichés à l'écran.
- Choisir No pour passer à la suite
- Une nouvelle s'ouvre avec le message 'Print All QC Results generated today ?'
- Cliquer sur Yes pour imprimer tous les résultats de contrôles du jour ou No pour annuler la demande d'impression.



2.2.2. Visualiser les contrôles sur une période :

Il est possible de visualiser plusieurs résultats d'un même niveau de contrôle sur une période donnée et pour un lot de contrôle donné.

- Dans le menu principal, cliquer sur QC puis sélectionner Cumulative QC dans le menu déroulant.
- Renseigner l'ensemble des cases affichées à l'écran.
- Cliquer sur OK pour afficher le suivi Levey-Jennings ou sur Print pour l'imprimer.
- Cliquer sur Raw Data pour afficher l'ensemble des résultats pris en compte sur le graphique.

2.3. Relancer un contrôle :

- Dans le menu principal, cliquer sur QC et sélectionner Current QC dans le menu déroulant.
- Utiliser les boutons Next et Prev pour afficher à l'écran le contrôle à relancer.
- Cocher la case Rerun correspondant au contrôle à relancer.
- Valider sur Save.
- Repositionner le contrôle à la même position du carrousel et lancer la série sur Start [F2] ou Control en fonction de la méthode de travail utilisée (voir chapitre 2.1).



HAMMOUNI IBTISSAM

AZIBI ZINEB

Résumé :

Introduction :

Les infections à répétitions sont les signes d'appels d'un déficit immunitaire primitif chez les enfants.

Objectifs :

L'étude du profil protéique sérique explorant immunitaire humorale chez les enfants présentant des infections à répétition.

Patients et méthodes :

Nous avons mené une étude prospective descriptive regroupant 68 patients recrutés au niveau du laboratoire d'immunologie U.H.U HBB BLIDA sur une période de 6 mois du 07 janvier 2018 au 25 juin 2018.

L'étude de l'immunité humorale a concerné tous les patients et 25 d'entre eux ayant une suspicion d'un DIP ont bénéficié d'une étude de l'immunité cellulaire au niveau de l'IPA.

Résultats et discussion :

L'infection à répétition la plus fréquente chez les enfants est l'infection respiratoire basse (pneumonie).

L'étude du profil protéique sérique de nos patients a donné les résultats suivants :

le taux d'IgG bas chez 20% de nos patients âgés de plus de 1 an ; le taux d'IgA bas chez 28% de patients âgés de 1 à 4 ans ; le taux d'IgM bas chez 19 % de nos patients âgés de plus de 1 an ; l'haptoglobine élevée chez 48% ; α 2 macroglobuline élevée chez 59% ; CH50 bas chez 85% ; C3 bas chez 13 % ; C4 bas chez 6 % de nos patients.

Les DIP humoraux sont les plus fréquents chez les enfants présentant des infections à répétition suivis des déficits en molécules d'HLA de classe II.

Conclusion :

Les signes d'appel d'un déficit immunitaire doivent être pris en charge rapidement afin de mettre en place un diagnostic précoce.

Mots clés : infection à répétition - enfants - déficit de l'immunité humorale (DIH) - déficit immunitaire primitif (DIP).

Abstract:

Introduction:

Repetitive infections are the warning signs of primitive immunodeficiency in children.

Objectives:

The study of the humoral immune profile in children with recurrent infections.

Patients and methods:

We conducted a prospective descriptive study involving 68 patients recruited at the U.H.U HBB BLIDA immunology laboratory over a 6-month period from 07 January 2018 to 25 June 2018.

The study of humoral immunity concerned all patients and 25 of them with suspicion of a DIP have benefited from a study of cellular immunity at the level of the IPA.

Results and discussion:

The most common repetitive infection in children is the low respiratory infection (pneumonia).

The study of the serum protein profile of our patients gave the following results:

low IgG levels in 20% of our patients older than 1 year, low IgA levels in 28% of patients aged 1 to 4 years, low IgM levels in 19% of our elderly patients over 1 year; haptoglobin elevated in 48%; α 2 macroglobulin high in 59%; CH50 low in 85%; C3 low in 13%; C4 low in 6% of our patients.

Humoral DIPs are most common in children with recurrent infections followed by deficits in HLA class II molecules;

Conclusion:

The warning signs of an immune deficiency must be dealt with quickly in order to set up an early diagnosis.

Key words: recurrent infection - children - humoral immunity deficiency (IHD) - primary immunodeficiency (PID).