

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA 1 –  
FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE  
PHARMACIE



Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de Docteur en  
pharmacie

**Intitulé :**

**Diagnostic étiologique devant une  
hypogammaglobulinémie**

**Présenté et soutenu le 16 Juillet 2023 par :**

Idriss Klaa

Otmane Bouziane

Ridha Chabane Chaouche

**Promoteur :** Dr. CHERGLAINE Khaled : maitre-assistant en immunologie.

**Co-promoteur :** Pr. BOUDJELLA Med Lotfi : professeur en immunologie.

**Jury d'évaluation :**

**Présidente du jury :** Pr. BENAZIZ Ouarda

**Examinatrice :** Dr Rezgui Imene

Année universitaire : 2022-2023

# Remerciements

\*Avant tout, Merci à DIEU qui nous a illuminé notre chemin, nous a aidé et nous a donné le courage, la patience et la volonté d'aller jusqu'au bout et de terminer ce modeste travail.

\*A notre promoteur **CHERGUELAIN KHALED** et au Professeur **BOUDJELLA M L :**

Qui ont suivi de près ce travail. Un grand honneur pour nous d'avoir accepté de nous encadrer et de diriger notre travail. On vous remercie pour tous vos efforts. Merci pour vos conseils avisés, pour votre disponibilité et pour la confiance que vous nous avez témoigné.

\*Au **Pr. BENAZIZ Ouarda** et **Docteur Rezgui Imene :**

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

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

# **Dédicace**

**Je dédie mon travail à :**

## **Ma mère :**

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

## **Mon père Klaa Mohamed :**

Pour votre tendresse inconditionnelle tes conseils et tes douaa, tu es la source de mes efforts. Que Dieu vous garde pour nous.

## **Mes petits frères Abderrezak et Abderrahmane :**

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

## **Ma sœur Wiem :**

.Que Dieu ait pitié de vous avec sa grande miséricorde.

## **Mes trinôme Ridha et Atmane**

Pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

## **A tous mes amies et mes proches.**

Pour vos encouragements et votre soutien.

A toute la famille **Klaa**

*Jdriss*

**Je dédie mon travail à :**

**Ma mère Cherfi Oumelkheir:**

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

**Mon père Bouziane Belkacem:**

Pour votre tendresse inconditionnelle tes conseils et tes douaaas, tu es la source de ma force. Que Dieu vous garde pour nous.

**Mon grand frère Walid :**

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Que Dieu, le tout puissant te protège et vous garde.

**Ma sœur Imene et ma belle-sœur Narimane :**

. Que Dieu ait pitié de vous avec sa grande miséricorde.

**Ma fiancée Nour Elhouda :**

Pour ta présence, ta patience et ton soutien et ta présence à mon côté tout le long de mon travail.

**Mes trinôme Ridha et Idriss**

Pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

**A tous mes amies et mes proches.**

Pour vos encouragements et votre soutien.

A toute la famille **Bouziane**

Otmane

**Je dédie cet ouvrage**

**A ma maman qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études.**

**Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.**

**A mes frères, mes grands parents et Ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.**

**A ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.  
A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.**

**A tous ceux que j'aime**

*RJDHÀ*

## Liste des abréviations :

**Ac** : Anticorps.

**ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique

**Ag** : Antigènes.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**AIS** : Anti-Inflammatoire Stéroïdien

**Anti-HLA** : anti-Human Leucocyte Antigen.

**ANSM** : Agence National de la sécurité de médicament.

**APC** : Cellule Présentatrice d'Antigène

**ARN** : Acide Ribonucléique

**AHAI** : Anémie Hémolitique Auto Immune

**ALPS** : Auto Lympho Prolifératif Syndrome

**ATM** : Ataxia-Telangiectasia–Mutate

**B2m** : Beta 2 macroglobuline.

**BCR** : Récepteur des cellules B.

**BTK** : Bruton tyrosine kinase.

**CAC** : Centre des anticancéreux.

**CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène

**C.H.U** : Centre Hospitalo-Universitaire

**CD** : Cluster of différenciation.

**CD40LG** : CD40 Ligand.

**CMV** : Cytomégalovirus.

**CRP** : C réactive protéine.

**DICV** : Déficit immunitaire commun variable.

**DIH** : Déficit immunitaire humoral.

**DIP** : Déficits immunitaires primaires.

**DIC** : Déficit Immunitaire Combiné.

**DICS** : Déficit Immunitaire Combiné Sévère.

**DIA** : Déficit Immunitaire prédominants sur les Anticorps.

**EBV** : Epstein Barr virus.

**EDP / EPS** : Electrophorèse des protéines sériques.

**ESID** : European society for immunodeficiencies.

**HIGM** : Syndrome d'hyper IgM.

**HLA** : Antigènes des leucocytes humains.

**Ig** : Immunoglobulines.

**IgA** : Immunoglobuline A

**IgG** : Immunoglobuline G

**IgM** : Immunoglobuline M.

**IL** : Interleukine.

**IDR** : immuno deficiency disease related.

**IFN** : Interféron.

**IFCC** : International Fédération of clinical chemistry.

**IUIS** : International Union of Immunological Societies.

**Ig IV** : Immunoglobulines Intraveineuses.

**IR** : Insuffisance rénale.

**IS** : Immunosuppresseurs.

**IV** : Voie intraveineuse.

**LB** : Lymphocytes B.

**LAL** : leucémie aigue lymphoblastique

**LLC** : leucémie lymphoïde chronique.

**LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien.

**LNK** : Lymphocyte Natural Killer.

**LED** : Lupus érythémateux disséminé.

**LLC** : Leucémie lymphoïde chronique.

**LMC** : leucémie myéloïde chronique.

**LIP** : lymphangiectasie intestinale.

**LT** : Lymphocytes T.

**MAI** : Maladie auto-immune.

**MPA** : Acide MycoPhénolique

**MGUS** : Monoclonal gammopathy of undetermined signifiacne (Gammopathie monoclonale d'importance indéterminée).

**MM** : Myélome multiple.

**MO** : Moelle osseuse.

**NFS** : Numération Formule Sanguine.

**NK** : Natural Killer.

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie.

**PNN** : Polynucléaires neutrophiles.

**PR** : Polyarthrite rhumatoïde.

**PTI** : Purpura thrombopénique immunologique.

**SC** : Voie sous cutanée.

**SCH** : Cellules souches hématopoïétiques.

**STAT 3** : Signal transducer and activator of transcription 3.

**SOT** : Transplantation d'organe solide.

**SMG** : Splénomégalie.

**SNI** : Syndrome néphrotique idiopathique.

**VIH** : Virus d'immunodéficience humaine.

**VL** : Variable Ligh.

**VS** : Vitesse de sédimentation.

**WASP** : Wescott Aldrich Syndrome Protein.

**XLA** : X Linked Agammaglobulinemia

**XHIGM** : Syndrome d'hyper IgM lié à X.



## **Liste des figures :**

**Figure 1** : Arbre décisionnel des examens complémentaires devant une suspicion de déficits immunitaire primitif.

**Figure 2** : Profil normal d'électrophorèse de protéines obtenu par Capillarys

**Figure 3** : Stratégie diagnostique devant une hypogammaglobulinémie chez l'adulte

**Figure 4** : SAS-1plus et SAS-2

**Figure 5** : Protéinogramme normal

**Figure 6** : Configuration des résultats.

**Figure 7** : Automate SPA PLUS de The Binding sit.

**Figure 8** : L'appareil de BN PROSPEC de Siemens.

**Figure 9**: Répartition des patients selon l'âge.

**Figure 10** : Répartition des patients selon le sexe.

**Figure 11** : Répartition des patients selon les services de consultation

**Figure 12** : Répartition des patients selon les manifestations cliniques

**Figure 13** : Répartition des patients selon l'âge et les signes cliniques chez les enfants

**Figure 14** : Répartition des patients selon l'âge et les signes cliniques chez les adultes

**Figure 15** : Répartition des patients selon les étiologies de l'hypogammaglobulinémie

**Figure 16** : Répartition des patients selon les infections

**Figure 17** : Répartition des patients selon les types des proliférations lymphoïdes

**Figure 18** : Répartition des patients selon les types des maladies auto-immunes

**Figure 19** : Répartition des patients selon les types des DIP.

**Figure 20** : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le type de DIH chez les enfants

**Figure 21** : Répartition des patients selon le sexe et le type de DIH

**Figure 22** : Répartition des patients selon le type de DIC

**Figure 23** : Répartition des patients présentant des manifestations syndromiques

**Figure 24** : Répartition des patients selon les étiologies iatrogènes

**Figure 25** : Répartition des patients présentant des maladies inflammatoires

**Figure 26** : Répartition des patients selon le taux d'albuminémie.

**Figure 27** : Répartition des patients selon l'iso type des Ig chez les enfants

**Figure 28** : Répartition des patients selon l'iso type des Ig chez l'adulte

**Figure 29** : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG

**Figure 30** : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgA.

**Figure 31** : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgM.

**Figure 32** : Répartition des patients selon le taux des fractions du complément

## **TABLEAUX :**

**Tableau 1 :** Age de certains déficits immunitaires primitifs :

**Tableau 2 :** Principaux médicaments responsables d'hypogammaglobulinémie

**Tableau 3 :** Critères pour le DICV selon l'ESID.

**Tableau 4 :** Numération des lymphocytes en valeur absolue (cellules/ml  $\times 10^{-3}$ )

**Tableau 5 :** Valeurs de référence des concentrations sériques d'immunoglobulines en fonction de l'âge selon l'IFCC (International Fédération of clinical chemistry).

**Tableau 6 :** Le volume normal de certains paramètres.

**Tableau 7 :** valeurs normales des immunoglobulines et des sous classes de l'IgG en g/l.

**Tableau 8 :** Les valeurs normales de fractions du complément C3, C4.

**Tableau 9 :** Répartition des patients selon l'âge.

**Tableau 10 :** Répartition des patients selon le sexe.

**Tableau 11 :** Répartition des patients selon les services de consultation

**Tableau 12 :** Répartition des patients selon les manifestations cliniques

**Tableau 13 :** Répartition des patients selon l'âge et les signes cliniques chez les enfants

**Tableau 14 :** Répartition des patients selon l'âge et les signes cliniques chez les adultes

**Tableau 15 :** Répartition des patients selon les étiologies de l'hypogammaglobulinémie

**Tableau 16 :** Répartition des patients selon les infections.

**Tableau 17 :** Répartition des patients selon les types des proliférations lymphoïdes

**Tableau 18 :** répartition des patients selon les types des maladies auto-immunes

**Tableau 19 :** Répartition des patients selon les types des DIP

**Tableau 20 :** Répartition des patients selon les tranches d'âge et le type de DIH chez les enfants

**Tableau 21 :** Répartition des patients selon le sexe et le type de DIH.

**Tableau 22** : Répartition des patients selon le type de DIC

**Tableau 23** : Répartition des patients présentant des manifestations syndromiques

**Tableau 24** : Répartition des patients selon les étiologies iatrogènes

**Tableau 25** : Répartition des patients présentant des maladies inflammatoires

**Tableau 26** : Répartition des patients selon le taux d'albuminémie.

**Tableau 27** : Répartition des patients selon l'iso type des Ig chez les enfants

**Tableau 28** : Répartition des patients selon l'iso type des Ig chez l'adulte

**Tableau 29** : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG.

**Tableau 30** : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG1

**Tableau 31** : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG2

**Tableau 32** : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG3

**Tableau 33** : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG4.

**Tableau 34** : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgA.

**Tableau 35** : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgM.

**Tableau 36** : Répartition des patients selon le taux des fractions du complément.

# **Sommaire :**

## **Liste des abréviations**

## **Liste des figures**

## **Liste des tableaux**

## **Introduction**

## **Partie théorique :**

### **I\_ Définition :**

### **II\_ ETIOLOGIE :**

#### **1\_ Défaut de production :**

##### **1-1\_ Dénutrition sévère**

##### **1-2\_ Autres**

#### **2\_ Déficit de production :**

##### **2-1 Déficit immunitaire primitive (DIP) :**

###### **2-1-1 : Définition :**

###### **2-1-2 : Classification :**

###### **2-1-3 : LES PRINCIPAUX TYPES DE DIP :**

## **A-LES DEFICITS PREDOMINANTS SUR LES ANTICORPS**

### **A-1\_ : Agammaglobulinémie liée à l'X (XLA) (X-linked agammaglobulinemia) :**

### **A-2\_ Le déficit immunitaire commun variable :**

### **A-3\_ Syndrome de Good :**

### **A-4\_ Les Déficits en IgA :**

### **A-5\_ Déficit en sous classe IgG :**

#### **A-5-1\_ Déficit en IgG1 :**

#### **A-5-2\_ Déficit en IgG2 :**

#### **A-5-3\_ Déficit en IgG3 :**

#### **A-5-4\_ Déficit en IgG4 :**

### **A-6\_ Hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant :**

### **A-7\_ Syndrome d'hyper IgM (HIGM)**

## **B-Déficit immunitaire cellulaire**

B-1\_Déficit immunitaire combiné

## **C-Déficit immunitaire avec des manifestations cliniques.**

C-1\_Syndrome de Wiscott-aldrich

C-2 : Syndrome d'hyper IgE

## **D-Déficit en compléments**

2-2: Déficit immunitaire secondaire:

### **A-Causes Médicamenteuses :**

A-1\_Les immunosuppresseurs :

A-2\_Corticoïdes :

A-3\_Les antiépileptiques :

A-4\_Les traitements de fond des rhumatismes inflammatoires chroniques

A-5\_Le rituximab :

A-6\_Imatinib :

A-7\_ Autres :

### **B-Hémopathies lymphoïdes ou plasmocytaires :**

**B-1 : Leucémie aigues lymphoblastique :**

**B-2 : La leucémie lymphoïde chronique (LLC) :**

**B-3 : Lymphome non Hodgkinien :**

**B-4 : Myélome multiple :**

### **C\_ Hypogammaglobulinémie secondaire à des infections virales**

**C-1 : CMV :**

**C-2 : Virus d'immunodéficience humaine (VIH) :**

**C-3 : Rubéole congénitale :**

**C-4 : Parvovirus :**

## **3. Excès de perte :**

**3.1. Brûlures et autres traumatismes :**

**3.2. Entéropathies exsudatives :**

**3.3. Fuite protéique dans le syndrome néphrotique**

4\_Autres causes :

**4-1 : Lupus érythémateux systémique :**

**4-2 : Transplantations d'organes solides :**

### **III \_ Manifestations cliniques :**

#### **1\_Clinique de DIV**

##### **1-1\_Clinique de XLA :**

##### **1-2\_Clinique du déficit immunitaire commun variable :**

##### **1-3\_Syndrome de Good :**

##### **1-4\_Déficit en IgA :**

##### **1-5\_Déficit en IgG1 :**

##### **1-6\_Déficit en IgG2 :**

##### **1-7\_Déficit en IgG3 :**

##### **1-8\_Hypogammaglobulinémie transitoire chez l'enfant :**

##### **1-9\_Syndrome d'hyper IgM**

##### **1-10\_Syndrome de Wiscott-Aldrich**

##### **1-11\_Syndrome d'hyper IgE**

##### **1-Déficits immunitaires combinés**

#### **2\_ cliniques de déficit immunitaire secondaire :**

##### **2-1\_Leucémie aigues lymphoblastique :**

##### **2-2\_La leucémie lymphoïde chronique (LLC) :**

##### **2-3\_Lymphome non Hodgkinien :**

##### **2-4\_Myélorome multiple :**

##### **2-5\_Infection à CMV :**

##### **2-6\_Infection à VIH :**

##### **2-7\_Rétiximab**

#### **3-clinique d'excès de perte :**

##### **3-1\_Traumatismes :**

##### **3-2\_Entéropathies exsudatives :**

##### **3-3\_Fuite protéique dans le syndrome néphrotique :**

### **IV-Examens biologiques**

#### **1\_Diagnostic de DIV**

##### **A-Examens de première intention :**

##### **A-1\_Hémogramme :**

##### **A-2\_Dosage pondéral des immunoglobulines G, A, M :**

**A-3\_ Etude des sérologies post vaccinales et/ou post infectieuses :**

**B\_ Examens de deuxième intention :**

**B-1\_ Immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique :**

**C \_ Autres examens à réaliser selon la clinique :**

**1-1\_BIOLOGIE de XLA :**

**1-2\_Déficit immunitaire commun variable**

**1-3\_Syndrome de good**

**1-4\_Déficit en IgA**

**1-5\_Déficit en IgG**

**1-6\_Syndrome hyper IgM**

**1-7\_Hypogammaglobulinémie transitoire chez l'enfant**

**1-8\_Syndrome de Wiscott-Aldrich**

**1-9\_Syndrome Hyper IgE**

**2\_Déficit immunitaire secondaire**

**2-1\_Leucémie aigues lymphoblastique**

**2-2\_La leucémie lymphoïde chronique (LLC)**

**2-3\_Lymphome non Hodgkinien :**

**2-4\_Myélocome multiple :**

**2-5\_Infection à CMV :**

**2-6\_Infection à VIH :**

**2-7\_Parvovirus :**

**3\_Excès de pertes**

**3-1\_Entéropathies exsudatives :**

**3-2\_Fuite protéique dans le syndrome néphrotique :**

**V\_Complications :**

**VI\_Conduits à tenir devant une hypogammaglobulinémie**

**VII\_Traitements :**

**1-Curatif:**

**2-Préventif :**



## **Partie Pratique :**

### **I\_ Objectifs du mémoire**

- 1. Objectif principal de l'étude :**
- 2. Objectif secondaire :**

### **II\_ Matériels et méthodes**

- 1. Type et lieu d'étude :**
- 2. Matériel biologique :**
  - A. Recueil des données :**
  - B. Population étudiée :**

### **3. Méthodes :**

#### **3.1. Electrophorèse des protéines sériques :**

- 3-1-1\_Principe :
- 3-1-2\_Mode opératoire :
- 3-1-3\_Protocol :
- 3-1-4\_Résultats et interprétation :

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

##### **3-2-1\_ Turbidimétrie :**

- Principe :**
- Protocole :**
- Interprétation :**

#### **3.3 : Dosage pondéral des Ig par néphélométrie laser :**

- 3-3-1\_Principe :**
- 3-3-2\_ Interprétation**

## **Résultat :**

### **1. Caractéristiques démographiques :**

- 1.1. Age :
- 1.2. Sexe :
- 1.3. Répartition des patients selon les services de consultation :

### **2. Etude des paramètres cliniques :**

- 2.1. Répartition des patients selon les manifestations cliniques.
  - 2.1.1. Selon l'âge :

- 2.2. Répartition des patients selon les étiologies de l'hypogammaglobulinémie :
- 2.3. Répartition des patients selon les infections :
- 2.4. Répartition des patients selon les types des proliférations lymphoïdes :
- 2.5. La répartition des patients selon les types des maladies auto-immunes
- 2.6. Répartition des patients selon les types des DIP :
  - 2-6-1\_Selon l'âge :
  - 2-6-2\_Selon le sexe :
  - 2-6-3\_Répartition des patients présentant un déficit immunitaire combiné
  - 2-6-4\_Répartition des patients présentant des manifestations syndromiques
- 2.7. Répartition des patients selon les étiologies iatrogènes :
- 2-8\_Répartition des patients présentant des maladies inflammatoires.
- 2-9\_ Répartition des patients selon le taux d'albuminémie (adulte) :

### **3- Etude sérologique :**

#### **3-1\_ Répartition des patients selon l'iso type des Ig :**

##### **3-1-1\_ Chez l'enfant :**

##### **3-1-2\_ Chez l'adulte (CM) :**

3-2\_Répartition des patients selon le taux d'IgG (Enfant) :

3-3\_Répartition des patients selon le taux des sous classes d'IgG.

3-4\_ Répartition des patients selon le taux d'IgA :

3-5\_Répartition des patients selon le taux d'IgM :

3-6\_Répartition des patients selon le taux des fractions du complément C3, C4, C1 inhibiteur :

**Discussion :**

**Conclusion :**

**Résumé :**

**Abstract :**

**REFERENCES BIBIOLGRAPHIQUES**

## Introduction :

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

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

Après, les lymphocytes B (LB) sont responsables de la production des anticorps (immunoglobulines Ig) spécifiques à l'antigène qui a stimulé leur production.

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

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

L'hypogammaglobulinémie est une diminution du taux des gammaglobulines ou immunoglobulines, substances ayant un rôle important dans le système des défenses immunitaire. Dépistée par l'électrophorèse des protéines sériques (EDP) et entraîne une diminution des défenses immunitaires plus ou moins sévères.

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

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

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

La prise en charge thérapeutique est basée sur le traitement de la pathologie causale essentiellement. L'usage des immunoglobulinémies intraveineuses reste réservé au déficit immunitaire primitif.

\*L'objectif de notre travail est d'établir démarche diagnostique étiologique adéquate devant l'hypogammaglobulinémie.

# Partie Théorique

## I Définition :

Hypogammaglobulinémie est une pathologie qui se caractérise par une diminution du taux des Ig dans le sang (<5 g/l) sur l'EDP, protéines qui ont un rôle de régulation du système immunitaire, donc l'hypogammaglobulinémie aboutit à la diminution des résistances immunitaires, plus au moins sévère [1]. Elle est confirmée par un dosage pondéral des différentes sous-classes (dosage des IgG, IgA et IgM). La profondeur du déficit est variable et peut concerner l'ensemble des Ig ou des sous classes particulières (déficits sélectifs en IgG ou IgA). [2]

## II ETIOLOGIE :

### 1 Défaut de production :

#### **1-1 Dénutrition sévère :**

Les carences nutritionnelles profondes peuvent engendrer des hypogammaglobulinémies, de même que les maladies de l'intestin, présence de diarrhées comme la maladie cœliaque ou la maladie de Crohn.

Dans ce cas, l'apport de gammaglobulines est inefficace si on ne traite pas la maladie. Ce type de maladies digestives nécessite parfois un régime spécial et/ou la prise de corticoïdes à long terme.

#### **1-2 Autres :**

- Inflammation chronique
- Sepsis

## **2\_Déficit de production :**

### **2-1\_Déficit immunitaire primitive (DIP) :**

#### **2-1-1 : Définition :**

Les déficits immunitaires primitifs ou héréditaires sont des maladies génétiques touchant l'immunité adaptative ou innée, affectant en priorité le nourrisson et l'enfant, même si certains de ses déficits peuvent être diagnostiqués chez l'adulte jeune. [3]

Le DIP constituent un groupe complexe de maladies génétiques qui affectent le développement et/ou la fonction du système immunitaire par une susceptibilité accrue aux infections, aux maladies auto-immunes et/ou auto-inflammatoire et/ou tumeurs. [4]

Le DIP « classique » est dû à une mutation génétique ponctuelle le plus souvent liée à l'X et le DICV. Contrairement à la transmission dominante qui est plus typiquement observée quand la mutation affecte une protéine à complexe multimérique. [5]

Les DIP sont rares : 1/500 à 1/500,000 dans la population générale (avec des variations considérable d'un pays à l'autre). [6]

Historiquement, le premier cas officiel de DIV a été décrit en 1952 par Burton, chez un garçon qui présentait des infections précoces récurrentes et une absence de pic de gammaglobuline à l'électrophorèse des protéines, cet enfant a présenté une excellente réponse à la substitution en Ig, même si bien avant, d'autres cas avaient déjà été rapportés comme l'ataxie-télangiectasie en 1926 et le syndrome de Wiscott-aldrich en 1937. [7]

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

#### **2-1-2 : Classification :**

Depuis 1990 l'IUIS EC (*l'International Union of Immunological Societies*) appelés maintenant *inborn errors of immunity commitee* ont publié plusieurs classifications au rythme d'une tous les deux ans en moyenne (1990 -2019). [8]

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

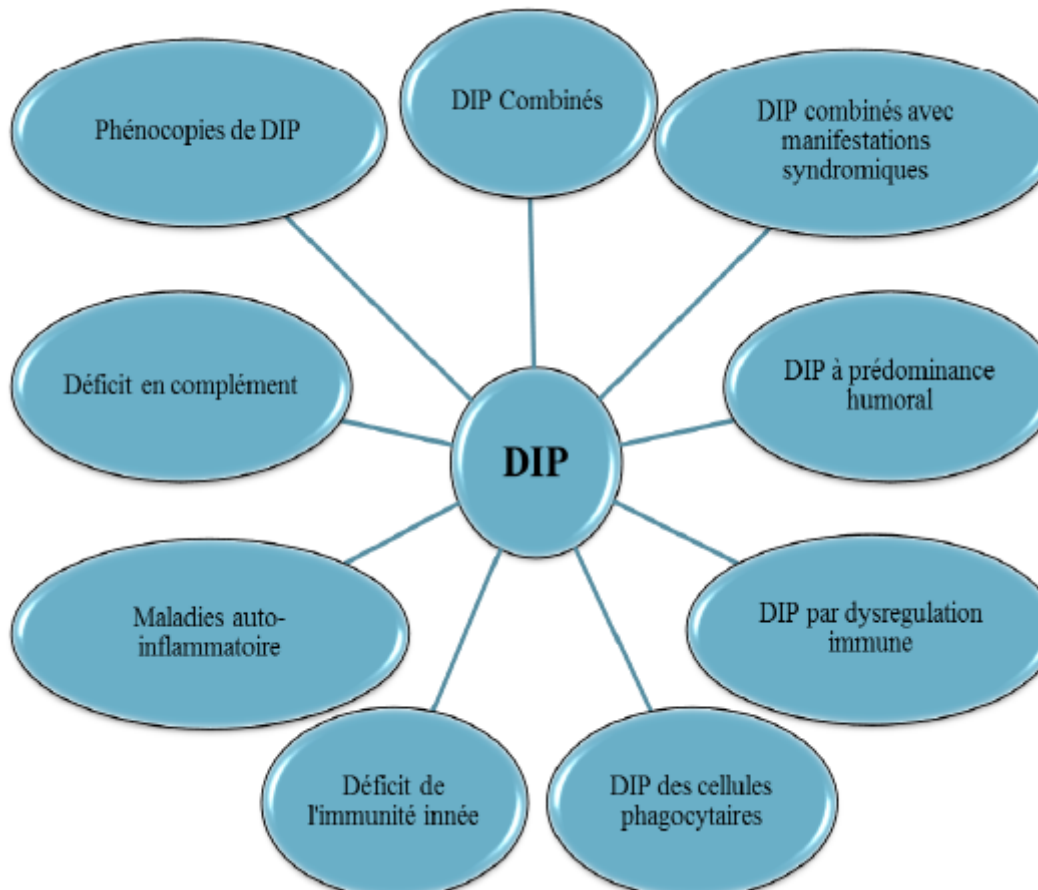


Figure 1 : La classification phénotypique IUIS 2017 pour les immunodéficiences primaires [10]

En mars 2019, IUIS EC se sont rencontrés à New York pour une nouvelle classification et Des nouvelles anomalies génétiques découvertes ayant une preuve évidente de pathogénicité et responsable d'une nouvelle erreur innée de l'immunité. [11]

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

Les buts de ces classifications ont pour :

\_faciliter la reconnaissance d'un DIP.

\_D'accroître la sensibilisation pour promouvoir le traitement idéal.

Ces deux dernières années ont permis de connaître de nouveaux mécanismes de maladie, aussi bien que les différents modes de transmission (AR, AD) de variantes dans le même gène pouvant être responsables de clinique différente. Dans cette classification, 10 groupes de DIP sont désormais identifiés :

- Groupe 1 : déficits combinés de l'immunité cellulaire et humorale dont les déficits immunitaires combinés sévères et les déficits immunitaires combinés moins sévères.
- Groupe 2 : déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques comme le syndrome de Wiscott-Aldrich.
- Groupe 3 : déficits humoraux (déficits prédominants sur les AC) comme l'agammaglobulinémie de Bruton, DICV...
- Groupe 4 : anomalies de régulation du système immunitaire (la Dy régulation immune).
- Groupe 5 : déficits congénitaux de la phagocytose en nombre ou en fonction.
- Groupe 6 : déficits de l'immunité intrinsèque et innée comme l'hypogammaglobulinémie.
- Groupe 7 : troubles auto-inflammatoires.
- Groupe 8 : déficits en complément.
- Groupe 9 : insuffisances médullaires
- \* Groupe 10 : phénocopies des erreurs innées de l'immunité

**En fonction de l'âge :**

< 6 mois	6 mois à 4 ans	> 4ans
SCID	Déficit en anticorps	Déficit en anticorps spécifiques
Di George	Bruton (XLA)	CIVD
Déficit lymphocytaire T	Hyper IgM	Déficit en complément
Wiscott-Aldrich	Hyper IgE	

**Tableau 01** : Age de certains déficits immunitaires primitifs. [12]



### 2-1-3 : LES PRINCIPAUX TYPES DE DIP :

Les déficits en anticorps, communément appelés les déficits de l'immunité humorale (DIH) ont pour principale conséquence la survenue d'infections bactériennes récurrentes, des manifestations auto immunes allergiques et des néoplasies sont également observées. [13]

\*Les déficits de l'immunité humorale sont les principaux DIP voire 67 %.

\*La tranche d'âge la plus atteinte c'est entre 5 et 9 ans ; mais il y a également un nombre considérable d'adultes atteints. [14]

#### **A-1\_ : Agammaglobulinémie liée à l'X (XLA) (X-linked agammaglobulinemia) :**

L'un des déficits immunitaires primitifs (DIP) les plus fréquents (85%). La première description de l'agammaglobulinémie liée au chromosome X a été faite en 1952 par le docteur Bruton (Colonel Ogden Bruton). [15]

Ce déficit immunitaire est une maladie héréditaire transmise par voie autosomique récessive et sont regroupés sur le terme d'ARA (Agammaglobulinémie autosomique récessive), due à un déficit enzymatique qualitatif ou quantitatif mettant en cause la protéine kinase BTK. [16]

Elle est caractérisée par une mutation d'une tyrosine kinase du LB indispensable à sa différenciation, due à un arrêt précoce de leur différenciation et conduisant à une diminution sévère voire une absence de LB fonctionnel circulant, à une absence de plasmocyte et à un taux très bas (indétectable) de tous les isotopes d'immunoglobulines sériques. [17]

Le gène BTK (Bruton's tyrosine kinase) qui code pour une tyrosine kinase cytoplasmique impliquée dans la maturation des LB a été identifiée comme gène responsable de l'agammaglobulinémie liée à l'X. Jusqu'à aujourd'hui, plus de 400 mutations ponctuelles ont été décrites chez des patients XLA. [18]

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

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

L'expression de cette protéine est critique pour plusieurs étapes clés du cycle de vie des cellules de la lignée B incluant la prolifération, le développement, la survie et l'apoptose. La BTK est un composant de multiples voies de signalisation dont celle du BCR (récepteur de la surface

cellulaire des cellules B) est la plus connue et interagit avec différents partenaires. Plusieurs fonctions sont attribuées à la tyrosine kinase BTK surtout dans réarrangements du gène des chaînes légères k.

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

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

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

## **A-2\_ Le déficit immunitaire commun variable :**

DICV est caractérisée par un défaut de production d'anticorps responsable d'une hypogammaglobulinémie d'expression variable. Il est défini par une diminution d'au moins deux écarts-types des taux sériques d'au moins deux classes d'Ig, en absence d'autres causes secondaires [102]

Le DICV est une maladie hétérogène dont l'hérédité et la pathogénie ne sont pas claires. Elle est diagnostiquée entre 20 et 40 ans, mais peut apparaître plus tôt ou plus tard. Le nombre des LB est généralement normaux, mais ils ne subissent pas le processus de maturation et ne peuvent donc pas produire d'Ig ce qui conduit à une hypogammaglobulinémie. Touchant tous les isotopes d'immunoglobulines, considéré comme un déficit humoral une anomalie de la production des anticorps spécifiques, des infections récurrentes avec une tendance aux complications auto immunes et aux cancers. Certains patients peuvent présenter un déficit en LT associé.

Les patients ont habituellement un dosage d'IgG inférieur à 5 g/l, associé ou non à un déficit complet en IgA et à une hypo IgM. Il est parfois associé à des défauts de réponse vaccinale. [19]

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

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

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

Il faut éliminer les hypogammaglobulinémies secondaires

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

Le traitement repose sur la substitution à vie d'Ig, le traitement actif de toutes les infections et l'antibioprophylaxie avec kinésithérapie s'il y a apparition de dilatations de bronches. [20]

### **A-3\_ Syndrome de Good :**

Il s'agit d'une forme particulière d'hypogammaglobulinémie de l'adulte, décrite en 1956. La présentation clinique est proche du DICV mais à un âge plus tardif, entre la quatrième et la cinquième décennie. Le diagnostic est confirmé par la découverte d'un thymome à l'imagerie thoracique. La thymectomie ne modifie pas l'évolution de la maladie. L'existence de ce syndrome justifie la réalisation systématique d'un scanner thoracique devant toute hypogammaglobulinémie de l'adulte sans cause évidente. [21]

#### A-4\_ Les Déficiets en IgA :

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

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

Peuvent aussi présenter une association entre un déficit en IgA et des manifestations auto immunes telles que un PTI, une AHAI, un LED, un vitiligo, une thyroïdite... [22]

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

- Défaut intrinsèque de maturation de lymphocytes B (LB)
- Diminution ou altération fonctionnelle des LT
- Anomalies de la différenciation terminale plasmocytaire
- Anomalies du réseau cytokinique
- Apoptose accrue des LB CD20+IgA+

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

Le Déficit en IgA représente un groupe hétérogène d'anomalies génétiques (Les DICV et les déficits en IgA sont des maladies apparentées et quelques patients présentant un déficit en IgA peuvent développer plus tard un DICV) ce qui suggère un lien génétique commun entre ces 2 affections. [23]

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

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

L'administration d'immunoglobulines peut être indiquée chez les patients qui ne répondent pas aux antibiotiques et ceux qui ont un déficit en sous classe d'Ig associé en prenant la précaution d'administrer des Ig pauvres en IgA avec prudence et prémédication. [24]

## **A-5\_ Déficit en sous classe IgG :**

### **A-5-1\_ Déficit en IgG1 :**

Ce déficit est le plus souvent symptomatique avec infections récurrentes à pyrogènes, et s'accompagne généralement d'une diminution nette du taux sérique d'IgG, les IgG1 en étant la composante principale. Il peut être associé à un déficit en IgG impliquant d'autres sous-classes, parfois à un déficit en IgM et en IGA (déficit immunitaire commun variable). [25]

### **A-5-2\_ Déficit en IgG2 :**

Un déficit en IgG2 doit être évoqué devant la survenue d'infection récurrentes à pneumocoque, Haemophilus influenza et pyocyanique, car les anticorps dirigés contre ces trois germes sont essentiellement des IgG2. Ces infections affectent surtout les sphères ORL et broncho-pulmonaires et peuvent évoluer vers des lésions inflammatoires à type sinusites chroniques réfractaires, de fibrose pulmonaire ou de DDB [23]. Le défaut de production d'anticorps anti polysaccharidiques peut être objectivé par l'absence de production d'anticorps après vaccination anti pneumococcique ou anti-Haemophilus (vaccin non conjugué). Cependant, avant l'âge de 2 ans, la production d'anticorps anti polysaccharidique est faible, les IgG2 étant synthétisées plus tardivement que les autres sous-classes d'IgG. L'association à un déficit en IgG4 et/ou en IgA est fréquente. [26]

### **A-5-3\_ Déficit en IgG3 :**

Un déficit isolé en IgG3 peut être compliqué d'infections broncho-pulmonaires récurrentes avec constitution de DDB. Parfois est associé un déficit en IgG1, avec défaut de production d'anticorps anti protéiques (IgG1 et IgG3) après vaccination par anatoxine tétanique ou diphtérique. [27]

### **A-5-4\_ Déficit en IgG4 :**

Ce diagnostic est souvent controversé car les concentrations sériques d'IgG4 sont faibles, cette Ig étant essentiellement présente au niveau des sécrétions muqueuses. L'association à un déficit en IgG2 et IgA est fréquente. [28]

#### **A-6\_ Hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant :**

L'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant (HET) est caractérisée par une réduction d'une ou plusieurs classes d'immunoglobulines (Ig), IgG<2DS (selon les normes selon l'âge) avec ou sans diminution des IgA et /ou IGM, et une réponse vaccinale et sous-populations lymphocytaires dans la norme, se présentant dans les premières années de vie. [29]

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

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

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

Pour les enfants symptomatiques :

- Traiter efficacement les épisodes infectieux.
- Une antibioprophylaxie peut être instaurée s'il y a récurrence des infections. Si malgré cela, il y a persistance des infections, des immunoglobulines peuvent être administrées pendant 3 à 6 mois. [30]

L'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance peut persister entre quelques mois et quelques années, mais généralement elle disparaît [31]

#### **A-7\_ Syndrome d'hyper IgM (HIGM) :**

Défaut dans la commutation isotypique perturbant la réponse immune secondaire. Les patients ont donc un taux d'IgG et IgA effondré avec un taux conservé, voire élevé, d'IgM. La cause de mutation la plus fréquente est celle du CD40Ligand (CD40LG) responsable de l'hyper IgM liée à l'X (XHIGM). Généralement présentes dès l'enfance. Il existe un déficit cellulaire associé responsable d'un risque d'infections opportunistes.

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

Des causes moins fréquentes d'hyper IgM sont dues à des mutations autosomales récessives ou dominantes. Codant pour une enzyme impliquée dans la commutation isotypique des lymphocytes B, entraîne principalement un défaut d'anticorps sans déficit cellulaire. [32].

## **B -Déficit de l'immunité cellulaire(DIC) :**

### **B-1\_ Déficit immunitaire combinés :**

Les déficits immunitaires combinés sont définis par une lymphopénie T moins profonde ou l'absence de lymphopénie T mais avec des fonctions lymphocytaires T prolifératives altérées. Il existe plus de 20 maladies génétiques différentes (les déficits immunitaires combinés sont nombreux et l'on peut citer les déficits en CD40 ligand ,les déficits d'expression des protéines HLA de classe II, les déficits en PNP , les déficits en ZAP-70 ou en CD8 , les déficits en DNA ligase IV...),responsables de déficit immunitaires combinés qui seront recherchées en fonction du tableau clinique, de la transmission génétique du déficit et des résultats des exploration immunologiques. Les déficits immunitaires combinés se révèlent plus tardivement dans la vie, par rapport aux déficits immunitaires combinés sévère. [33]

## **C- Les DIC avec manifestations syndromiques :**

### **C-1\_ Syndrome de Wiscott-Aldrich (WAS) :**

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

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

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

A défaut ou en attente de la GMO :

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

Actuellement, plusieurs essais très prometteurs sur la thérapie génique sont en cours. [34]

### **C-2\_ Syndrome d'hyper IgE :**

Dont le plus fréquent le syndrome de Job, est dû à une mutation de STAT3. Sa transmission est dominante autosomique, mais de nombreux cas surviennent de novo. D'autres formes de syndromes d'hyper IgE ont été décrites, autosomiques récessives avec dans certains cas une susceptibilité aux infections virales et mycobactériennes.

## **D\_ LES DEFICITS EN COMPLEMENT**

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

Déficits en C3 : [35] [36]

L'incidence de ce déficit est faible, mais le C3 a de multiples activités et sa position au départ de la voie alterne, et centrale à la jonction de la voie classique et de la voie alterne explique l'importance de son absence. Le déficit en C3 est associé à des infections à germes pyogènes. Ces sujets vont présenter des infections récidivantes et notamment des infections à Neisseria. Par ailleurs, ce déficit peut être associé à des maladies auto-immunes. [37]

Déficits en C4 :

Ces déficits semblent aussi liés au LED et bien que très rares, seraient associés à des manifestations cliniques plus sévères (auto-immunes et infectieuses). [38]

### **2-2: Déficit immunitaire secondaire:**

Les déficits immunitaires secondaires (DIS) se développent au cours de différentes maladies et/ou à la suite d'un traitement immunosuppresseur ou immun modulateur. Les déficits peuvent concerner l'immunité innée, l'immunité adaptative des lymphocytes T et B. Les patients atteints de DSI représentent donc un groupe hétérogène, comprenant des sujets infectés par le VIH, le cytomégalovirus et la rubéole congénitale, des hémopathies malignes, des tumeurs solides malignes, des receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et d'organes solides, des patients sous traitement immunosuppresseur ou immun modulateur pour des maladies systémiques auto-immunes et inflammatoires, et d'autres pathologies mineures. Le processus de génération d'un diagnostic différent chez un patient atteint d'hypogammaglobulinémie doit inclure une recherche vigoureuse des causes secondaires traitables. Le diagnostic différentiel pourrait être difficile en raison des aspects cliniques similaires dans les formes primaires et secondaires d'hypogammaglobulinémies. [39]

#### **A-Causes Médicamenteuses :**



## **A-1\_Les immunosuppresseurs :**

Les immunosuppresseurs sont responsables d'hypogammaglobulinémies de manière fréquente pour les corticoïdes et rare pour d'autres immunosuppresseurs. Cet effet secondaire n'est pas toujours corrélé à une expression clinique, d'où une absence de recherche de leur mécanisme pour certaines molécules. Il faut aussi penser qu'une baisse d'Ig dans une sous-classe d'Ig peut être masquée par la compensation d'une autre sous-classe d'Ig. Il n'existe pas de mécanisme commun à toutes les molécules hypogammaglobulinémiantes, mais chacune d'elle agit différemment sur l'immunité pour induire une diminution de production d'immunoglobuline ou une augmentation de leur catabolisme. De même, il n'existe pas de mécanisme d'action commun à tous les immunosuppresseurs. [40]

## **A-2\_Corticoïdes :**

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

La thérapie par glucocorticoïdes représente le traitement de première intention dans de nombreuses pathologies, en particulier pour le traitement des exacerbations aiguës des maladies. Son utilisation a toutefois été limitée par plusieurs effets secondaires, notamment une susceptibilité aux infections due à une immunodéficience secondaire. En plus les glucocorticoïdes diminuent l'activation et la prolifération des lymphocytes LB et LT se traduit par une baisse de production d'immunoglobulines. [41]

La thérapie aux glucocorticoïdes a également été signalée comme une cause d'hypogammaglobulinémie secondaire. Alors qu'une baisse initiale est commune à tous les patients sous traitement glucocorticoïde, l'apparition d'une hypogammaglobulinémie manifeste dépend en outre des taux sériques d'IgG avant traitement. Il a été démontré que si le taux sérique d'IgG était tombé en dessous de 5,0 g/L, les patients ne guérissaient pas de l'hypogammaglobulinémie. En ce qui concerne l'utilisation de glucocorticoïdes, des doses >2 mg/kg quotidiennes chez les enfants pesant <10 kg ou des doses plus faibles sur des périodes plus longues (mois à années) peuvent entraîner une hypogammaglobulinémie. [42]

## **A-3\_Les antiépileptiques :**

Les antiépileptiques et en particulier la carbamazépine (Tegretol®), la phénytoïne (Dihydan®, Dilantin®) et le clonazépam (Rivotril®). Le déficit peut toucher toutes les classes, l'arrêt du traitement permet la normalisation du taux d'immunoglobulines. Les complications infectieuses sont classiquement rares. [43]

#### **A-4\_ Les traitements de fond des rhumatismes inflammatoires chroniques :**

**Pénicillamine :** Un déficit en IgA sérique a été décrit après le début du traitement par D-pénicillamine. Des examens immunologiques spéciaux ont révélé un déficit du composant sécrétoire des IgA, tandis que les fonctions cellulaires des lymphocytes T et B étaient normales. Un contrôle régulier des taux d'immunoglobulines sériques est obligatoire pendant le traitement par D-pénicillamine. [44]

#### **A-5\_ Le rituximab :**

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

#### **A-6\_ Imatinib :**

Les protéines kinases constituent d'importants éléments régulateurs de la prolifération cellulaire, de la différenciation et de l'apoptose. Elles jouent un rôle majeur dans la cascade d'événements observés lors de la transduction d'un signal. Les mécanismes de signalisation cellulaire doivent être coordonnés et intégrés. Tout événement rompant cet équilibre peut conduire à la formation d'une tumeur maligne. Ainsi, le développement d'inhibiteurs sélectifs de certaine protéine kinases présentant un dysfonctionnement constitue une approche thérapeutique prometteuse dans le contrôle de certains cancers. [45]

Une étude espagnole a mesuré prospectivement les taux sériques d'immunoglobulines chez les patients (16 ans) avec LMC qui ont commencé à prendre de l'imatinib après l'échec ou l'intolérance au traitement à l'interféron. Il y a eu une réduction importante des taux sériques

d'immunoglobulines par rapport aux valeurs initiales sur un an. De faibles concentrations sériques d'IgG, d'IgA et d'IgM ont été relevées chez 28 %, 14 % et 22 % des patients, respectivement. L'étude n'a observé aucun impact clinique sous la forme d'une augmentation des infections. [46]

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

Tableau 2 : Principaux médicaments responsables d'hypogammaglobulinémie [47]

**A-7\_ Autres :** Comme radiothérapie, antipaludéens de la synthèse ....

### **B-Hémopathies lymphoïdes ou plasmocytaires :**

L'hypogammaglobulinémie est une complication peu décrite de la chimiothérapie chez les enfants et les adolescents atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LAL). La majorité des patients traités par un régime de LAL ont présenté une hypogammaglobulinémie. Des épisodes de neutropénie fébrile (tout au long du traitement) et des événements infectieux pendant l'entretien sont survenus plus fréquemment chez les patients hypogammaglobulinémiques que chez les patients présentant des taux d'immunoglobuline G normaux [48]. On distingue :

### **B-1 : Leucémie aigues lymphoblastique :**

Hémopathie maligne de la lignée lymphoïde avec transformation d'un précurseur lymphoblastique, arrêt de la différenciation et expansion clonale. Elle est caractérisée par la suppression de l'hématopoïèse normale, l'infiltration des organes extra médullaires et la libération de cellules leucémiques dans le sang périphérique. La LAL est la pathologie maligne la plus fréquente chez l'enfant. [49]

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

### **B-2 : La leucémie lymphoïde chronique (LLC) :**

Les Lymphomes malins sont caractérisés par une accumulation progressive de LB malins phénotypiquement matures. Les cellules B sont activées en permanence par l'acquisition de mutations qui induisent une lymphocytose monoclonale à cellules B. L'accumulation supplémentaire d'anomalies génétiques et la transformation oncogénique ultérieure des cellules B monoclonales conduisent à la LLC. Les lymphocytes s'accumulent initialement dans la moelle osseuse (MO), puis diffusent dans les ganglions lymphatiques et d'autres tissus lymphoïdes [50]

. La LLC peut évoluer en leucémie pro lymphocytaire à cellules B et se transformer en un cancer de grade supérieur : lymphome non hodgkinien. [50]

### **B-3 : Lymphome non Hodgkinien :**

Les lymphomes non hodgkiniens regroupent un ensemble hétérogène de pathologies impliquant une prolifération monoclonale maligne de cellules lymphoïdes. [51]

La plupart (80 à 85%) des lymphomes non hodgkiniens proviennent des LB ; les autres lymphomes non hodgkiniens proviennent des LT ou des cellules NK (Natural Killer). La plupart des lymphomes sont nodaux avec une atteinte variable de la MO et du sang périphérique. [51]

Une hypogammaglobulinémie provoquée par une diminution progressive de la production d'Ig est présente chez 15% des patients au moment du diagnostic. L'hypogammaglobulinémie augmente le risque d'infection bactérienne grave [51]

### **B-4 : Myélome multiple :**

Myélome : tumeur développée aux dépens du tissu médullaire osseux, variété de myélome caractérisée par une multiplication maligne des plasmocytes avec production anormale

d'anticorps. Cette tumeur se développe dans la MO et envahit l'os environnant en le détruisant. [52]

### **C\_ Hypogammaglobulinémie secondaire à des infections virales :**

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

L'hypogammaglobulinémie a également été rapportée après une infection par le CMV (Cytomégalovirus), le parvovirus B19 et la rubéole congénitale. Ce phénomène n'a pas été rapporté lors d'infections bactériennes, fongiques ou protozoaires. [53]

#### **C-1 : CMV :**

L'amélioration clinique, mais aucune correction des concentrations d'Ig, a été obtenue avec un traitement par interféron, lévamisole et plasma hyper-immun. [96]

#### **C-2 : Virus d'immunodéficience humaine (VIH) :**

Une hypogammaglobulinémie a été signalée dans l'infection par le VIH chez les adultes et les enfants. Chez l'enfant, l'hypogammaglobulinémie est plus fréquente chez les prématurés infectés soit par voie Trans placentaire, soit par transfusion sanguine .[54]

#### **C-3 : Rubéole congénitale :**

Une hypogammaglobulinémie a été observée chez des enfants atteints de rubéole génitale conique pendant la période d'excrétion virale. Une réponse anormale des Ac et une incapacité à passer de l'IgM à l'IgG sont présentes pendant cette période. Les anomalies des Ig ont tendance à revenir à la normale lorsque l'excrétion virale diminue ou disparaît. [55]

#### **C-4 : Parvovirus :**

Une hypogammaglobulinémie s'est développée chez trois nourrissons atteints d'une infection congénitale par le parvovirus B19. Tous les nourrissons ont été traités par immunoglobuline en période postnatale. [56]

### **3. Excès de perte :**

### **3.1. Brûlures et autres traumatismes :**

La perte secondaire d'Ig à la suite d'un grand brûlé a été clairement documentée, par exemple dans le cas d'un traumatisme crânien grave on a une hypogammaglobulinémie transitoire.

Les études cinétiques des taux d'Ig chez les patients ayant subi un traumatisme crânien montrent une récupération rapide et une élévation des IgM après le traumatisme. [57]

### **3.2. Entéropathies exsudatives :**

L'entéropathie exsudative désigne une perte excessive des protéines plasmatiques dans le tube digestif. Quand cette perte dépasse la capacité de synthèse de l'organisme, les taux sériques de protéines circulantes diminuent. [58]

Cette exsudation digestive peut être causée soit par un obstacle au drainage lymphatique intestinal, soit par une altération de la barrière épithéliale. [59]

### **3.3. Fuite protéique dans le syndrome néphrotique :**

Le syndrome néphrotique est un trouble des glomérules dans lequel des quantités excessives de protéines sont excrétées dans l'urine Les protéines s'échappent dans les urines (protéinurie), ce qui réduit leur concentration dans le plasma (hypo protéinémie) et partant, réduit la pression oncotique, ce qui se traduit par une accumulation de liquide interstitiel (œdème). [59]

## 4\_ Autres causes :

### **4-1 : Lupus érythémateux systémique :**

Le lupus érythémateux systémique (LES).se caractérise par une activation des cellules immunitaires, notamment des lymphocytes T et B, avec un taux élevé d'immunoglobulines G (IgG) dans le sérum et des complexes immunitaires circulants importants dans plusieurs organes, notamment la peau, le cœur, les poumons, les reins et les articulations. Environ 15 à 20 % des patients atteints de LED sont diagnostiqués avant l'âge de 16 ans. L'hypogammaglobulinémie est reconnue depuis longtemps comme une conséquence du lupus érythémateux systémique (LES). [60]

Les facteurs potentiels qui prédisposeraient à un faible taux d'immunoglobulines, tels que les médicaments cytotoxiques tels que la néphrite et le cyclophosphamide, ces derniers n'ont pas été considérés comme des causes des faibles taux d'immunoglobulines. Il est difficile de déterminer son étiologie. [61]

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

La mesure des taux d'immunoglobuline pendant le traitement dans le LED pourrait permettre d'identifier les patients atteints d'hypogammaglobulinémie qui pourraient avoir besoin d'une intervention chirurgicale. Un suivi plus agressif pour surveiller le risque accru d'infection et la nécessité d'un traitement par IgIV. Une étude prospective est nécessaire pour valider les facteurs de risque associés. [60]

## **4-2 : Transplantations d'organes solides :**

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

Les facteurs pouvant contribuer à l'hypogammaglobulinémie post-transplantation comprennent l'inhibition de la prolifération des lymphocytes B et de la production d'anticorps par le mycophénolate mofétil (MMF), les effets multifactoriels des corticostéroïdes, l'apoptose des lymphocytes induite par les globules anti thymocytes, la thymectomie précoce et la guérison incomplète de la maladie sous-jacente par la transplantation. [62]

L'identification et la prise en charge de l'hypogammaglobulinémie pré-transplantation, ainsi que la prophylaxie antimicrobienne largement utilisée, peuvent réduire le taux d'infections et améliorer les résultats. [63]

## **III \_ Manifestations cliniques : généralement on a**

\*Infections :

Infections récurrentes des voies sino-pulmonaires avec des bactéries pyrogènes encapsulées (Streptococcus Pneumoniae, Hemophilus influenzae type Streptococcus pyrogènes, espèces de Pseudomonas et certaines espèces atypiques). Les otites moyennes récurrentes étant les plus fréquentes. [64]

Dans les cas d'agammaglobulinémie à l'âge de 2 ans plus de 50% des patients ont eu des infections graves par des bactéries encapsulées et les infections virales. [65]

Une atteinte de SNC avec des granulomes intracrâniens se manifestant par des crises, une ataxie, une faiblesse, des maux de tête, une perte de vision et un coma a été observée chez des enfants atteints du DICV. [66]

Les infections opportunistes sont fréquentes dans le système d'hyper-IgM .Le syndrome de rubéole congénitale peut également entraîner des taux d'IgM élevés. [67]

\*Manifestation auto-immun :

Les cytopénies auto-immunes sont plus fréquentes chez les enfants atteints de DICV que chez les adultes. [68]

\*Syndromes allergiques :

Des maladies allergiques telles que l'asthme, l'eczéma urticaire et la rhinite allergique

Les enfants présentant un déficit en IgA ont des taux plus élevée d'atopie et d'allergies alimentaires et médicamenteuses. [69]

\*Retard de croissance ou anomalies du développement :

Le retard de croissance, la mauvaise absorption orale, les symptômes gastro-intestinaux tels que les diarrhées et les douleurs abdominales sont des résultats courants.

Dans le cas du DICV, les atteintes gastro-intestinales se manifestant par des diarrhées, une perte de poids et une malabsorption sont fréquentes chez les enfants.

Dans le cas d'un déficit en IgA, les enfants peuvent présenter un syndrome de type céliaque, une diarrhée récurrente avec un émoussage des villosités à biopsie jéjunale, entraînant un retard de croissance. [70]

## **1\_Clinique de DIV :**



Les patients souffrant de DIP présentent une symptomatologie polymorphe. Certes les infections récurrentes sont les plus fréquentes, mais les manifestations auto-immunes, auto inflammatoires, ou encore les cancers peuvent être sur le premier plan. Toutes les tranches d'âge sont touchées, avec une prédominance à l'âge pédiatrique. Les différentes manifestations qui peuvent nous aider à diagnostiquer les DIP est donc indispensable pour optimiser la prise en charge. [71]

Chez l'enfant, les signes d'alarme sont très simple qui sont les suivants [72] :

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

### **1-1 Clinique de XLA :**

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

Elle se manifeste dès les premiers instants de la vie par des infections bactériennes graves et récidivantes des systèmes respiratoire, digestif ou cutané. [73]

Les manifestations cliniques comprennent les infections des poumons, des sinus et de la peau par des bactéries encapsulées (p. ex., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), l'eczéma et la diarrhée, le diagnostic étant généralement posé au cours des premières années de la vie. Les manifestations auto-immunes comprennent l'AHAI, l'arthrite, l'alopécie, la sclérodermie, la dermatomyosite, les maladies inflammatoires de l'intestin et le diabète de type 1. Une neutropénie transitoire peut également être présente.

## **1-2 Clinique du déficit immunitaire commun variable :**

- Infections récurrentes : sont le plus souvent liées à l'hypogammaglobulinémie avec un tropisme ORL et broncho-pulmonaire (otites, pneumonies, dilatation de bronches...) les atteintes digestives infectieuses (giardiase, campylobacter, entérovirus) ou non infectieuse (Diarrhées chroniques non infectieuses, malabsorption)
- Auto immunité : Jusqu'à 25 % des personnes développent des maladies auto-immunes (MAI). Lorsqu'une personne est atteinte d'une MAI, son système immunitaire attaque les tissus de son propre organisme. Il s'agit par exemple des maladies auto-immunes du sang (telles que la thrombocytopenie immunitaire, l'AHAI et l'anémie pernicieuse), de la maladie d'Addison, de la thyroïdite et de la polyarthrite rhumatoïde (PR). [74]
- Canser : Comme le lymphome d'Hodgkin, la leucémie myéloïde chronique [75]...Un cancer de l'estomac et un lymphome se développent chez 10 % des personnes. La plupart des personnes atteintes ont une espérance de vie normale, mais si une autre maladie, telle qu'un lymphome ou une maladie auto-immune se développe et qu'elle est difficile à traiter, l'espérance de vie peut être écourtée. [74]

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

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

**Tableau 03 :** Critères pour le DICV selon l'ESID.

### **1-3 Syndrome de Good :**

Le tableau clinique associe une hypogammaglobulinémie profonde, des infections récurrentes et un thymome. Le pronostic et l'espérance de vie sont moins bons que dans le DICV. [21]

### **1-4 Déficit en IgA :**

Environ 2/3 des patients sont asymptomatiques.

Lorsqu'ils sont symptomatiques, ils présentent :

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

### **1-5 Déficit en IgG1 :**

Ce déficit est le plus souvent symptomatique avec infections récurrentes à pyrogènes. [25]

### **1-6 Déficit en IgG2 :**

Un déficit en IgG2 doit être évoqué devant la survenue d'infection récurrentes à pneumocoque, Haemophilus influenza et pyocyanique, car les anticorps dirigés contre ces trois germes sont essentiellement des IgG2. Ces infections affectent surtout les sphères ORL et broncho-pulmonaires et peuvent évoluer vers des lésions inflammatoires à type sinusites chroniques réfractaires, de fibrose pulmonaire ou de DDB. [26]

### **1-7 Déficit en IgG3 :**

Un déficit isolé en IgG3 peut être compliqué d'infections broncho-pulmonaires récurrentes avec constitution de DDB. [27]

### **1-8 Hypogammaglobulinémie transitoire chez l'enfant :**

Sur le plan clinique, l'enfant peut être totalement asymptomatique ou présenter des infections respiratoires hautes ; rarement ont été décrites des infections sévères. Certains enfants peuvent développer de l'asthme, une dermatite atopique, une intolérance alimentaire. D'autres vont développer une neutropénie, une thrombopénie. Enfin, la croissance staturo-pondérale est normale.

### **1-9 Syndrome d'hyper IgM :**

Sur le plan clinique, elle est asymptomatique jusqu'à 1 ou 2 ans, puis infections nous retrouvons :

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

### **1-10 Syndrome de Wiscott-Aldrich (WAS) :**

Sur le plan clinique, l'enfant présente classiquement un saignement (secondaire à la thrombopénie), un eczéma féroce, et une tendance accrue aux infections

bactériennes récidivantes, de syndrome lymphoprolifératif liés l'EBV et de pathologies auto-immunes, notamment des vascularites. [34]

### **1-11 Syndrome d'hyper IgE :**

Il associe des infections fréquentes à Staphylococcus aureus, des pneumopathies, un eczéma, des candidoses, une dysmorphie faciale et des anomalies dentaires. [35]

### **1-12 Déficit immunitaire combinés :**

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. [33]

## **2\_ cliniques de déficit immunitaire secondaire :**

### **2-1 Leucémie aigues lymphoblastique :**

Symptômes généraux non spécifiques

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

Suppression de l'hématopoïèse normale :

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

Prolifération des cellules leucémiques, infiltration d'organe : Fréquence

- Hépatomégalie et/ou splénomégalie : 70 %
- Adénopathies : 60 %
- Atteinte du SNC/des méninges (meningeosis leucaemica) avec céphalée, nausées, vomissements, troubles de la vision, troubles du SNC : < 10 %
- Atteinte médiastinale avec adénopathie : 15 % [49]

### **2-2 La leucémie lymphoïde chronique (LLC) :**

, induisant finalement une splénomégalie, une hépatomégalie et des symptômes systémiques tels qu'une fatigue, une fièvre, des sueurs nocturnes, une satiété précoce et une perte de poids non intentionnelle. [50]

### **2-3 Lymphome non Hodgkinien :**

La symptomatologie initiale comprend habituellement la présence d'une adénopathie périphérique. Cependant, certains patients n'ont pas d'adénopathie à la présentation, mais ont des lymphocytes anormaux dans le sang périphérique. [51]

### **2-4 Myélome multiple :**

Manifestations cliniques les plus fréquentes : douleurs osseuses avec fractures fréquentes intéressant surtout les vertèbres, le crâne, la cage thoracique, le bassin, le fémur et l'humérus, amaigrissement, fatigue, anémie fréquente, insuffisance rénale. [52]

### **2-5 Infection à CMV :**

Ce patient a développé une pneumonie à *Pneumocystis carinii*. [96]

### **2-6 Infection à VIH :**

Des anomalies neurologiques progressives et des calcifications intracrâniennes sont fréquemment retrouvées chez ces patients. [54]

### **2-7 Rituximab :**

On définit l'hypogammaglobulinémie symptomatique induite par le rituximab comme deux ou plusieurs infections non neutroniques dans les 6 mois suivant l'administration du rituximab, nécessitant un traitement de substitution par immunoglobuline pour l'hypogammaglobulinémie. [76]

## **3-Clinique d'excès de perte :**

### **3-1 Traumatismes :**

Incidences élevées de pneumonie et d'infection par le VIH.

### **3-2 Entéropathies exsudatives :**

Le tableau clinique associe volontiers une diarrhée chronique et un syndrome œdémateux. On peut également observer un lymphœdème, des complications infectieuses secondaires à une lymphopénie ou une hypogammaglobulinémie, et des complications thromboemboliques. [59]

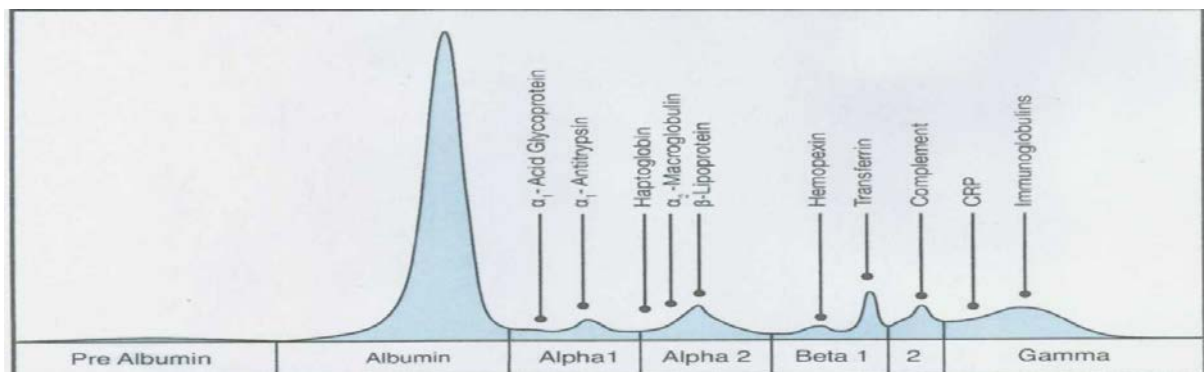
### **3-3 Fuite protéique dans le syndrome néphrotique :**

Etant donné que le premier signe visible chez l'enfant est l'œdème, il convient avant tout d'éliminer toutes les autres causes possibles d'œdème en pédiatrie. On peut ainsi citer certains troubles cardiaques, la cirrhose hépatique ou un sepsis sévère. Il faut aussi éliminer les syndromes néphrotiques secondaires. Ceux-ci sont nombreux, d'ordres génétiques, infectieux ou médicamenteux. La différenciation se faisant sur la présence de protéinurie et d'hypoalbuminémie. [77]

## **IV-Examens biologiques**

### **❖ Electrophorèse des protéines sériques:**

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est un examen biologique simple permettant une mesure quantitative et qualitative des principales composantes protéiques du plasma [78]



**Figure 2** : Profil normal d'électrophorèse de protéines obtenu par Capillarys [79]

### **1 Diagnostic de DIV :**

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

Après avoir systématiquement éliminé un DIP secondaire par l'interrogatoire et par une sérologie HIV. [80]

### **A Examens de première intention :**

Ils sont parfois suffisants pour poser le diagnostic de DI lorsqu'ils s'associent à un tableau clinique évocateur. Dans d'autres cas, ils peuvent permettre d'évoquer le diagnostic et d'orienter vers telle ou telle étiologie. Ces examens sont à interpréter en fonction de l'âge de l'enfant. [81][82]

#### **A-1 \_ Hémogramme :**

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

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

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

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

Les autres lignées cellulaires peuvent aussi être perturbées : hyper leucocytose importante dans les déficits en molécules d'adhésion leucocytaire, neutropénie et thrombopénie dans le cadre d'un syndrome de Wiscott-aldrich. [83]

Toutes les données de l'hémogramme doivent être interprétées selon les normes selon l'âge et la valeur absolue (Tableau 4).

NUMÉRATION	0-1 an	1-2 ans	2-6 ans	6-12 ans	12 ans-adulte
<b>Lymphocytes</b>	3,4 -9	3,6-8,9	2,3-5,4	1,9-3,7	1,4-3,3
<b>LT CD3</b>	2,5-5,9	2,1-6,2	1,4-3,7	1,2-2,6	1-2,2
<b>LT CD4</b>	1,4-4,3	1,3-3,4	0,7-2,2	0,65-1,5	0,53-1,3



<b>LT CD8</b>	0,5-1,7	0,62-2	0,49-1,3	0,37-1,1	0,33-0,92
<b>LB CD19</b>	0,3-3	0,72-2,6	0,39-1,4	0,27-0,86	0,11-0,57
<b>LNK CD16/56</b>	0,16-0,95	0,18-0,92	0,13-0,72	0,10-0,48	0,07-0,48

**Tableau 04** : Numération des lymphocytes en valeur absolue (cellules/ml  $\times 10^{-3}$ ) [83]

### A-2\_ Dosage pondéral des immunoglobulines G, A, M :

Le dosage pondéral des IgG, IgA et des IgM apporte des éléments au diagnostic des déficits immunitaires humoraux (lymphocytes B) et des déficits immunitaires combinés (touchant à la fois les lymphocytes T et les lymphocytes B) et permet d'évaluer la production globale d'anticorps. [84]

Cependant, Ces dosages sont difficilement interprétables avant l'âge de 6 mois en raison de la présence d'IgG d'origine maternelle. Les taux doivent être interprétés en fonction de l'âge pour les enfants. [85]

Un dosage des sous-classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4) n'est pas interprétable avant l'âge de 18 mois et leur dosage est indiqué uniquement devant des manifestations d'infections récurrentes (ORL, pulmonaires...) malgré un taux d'IgG normal [86]

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

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

Le dosage pondéral des immunoglobulines se fait par immunoélectrophorèse des protides, qui ne permet pas le diagnostic des hypogammaglobulinémie chez le jeune enfant du fait des grandes variations du taux des Ig pendant l'enfance. [87]

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

**Tableau 05** : Valeurs de référence des concentrations sériques d’immunoglobulines en fonction de l’âge selon l’IFCC (International Fédération of clinical chemistry).[83]

### **A-3\_ Etude des sérologies post vaccinales et/ou post infectieuses :**

L’étude des sérologies post-vaccinales et des sérologies après une infection patente permet d’apprécier la capacité de production d’anticorps spécifiques. Doit être également interprétée avec prudence au cours des 6 premiers mois de vie en raison de la persistance d’anticorps d’origine maternelle. Il est à interpréter en fonction de l’âge et du statut vaccinal de l’enfant. En pratique, les sérologies anti diphtériques, anti tétaniques, et anti pneumococcique sont suffisantes pour évaluer la réponse humorale. [88]

### **B Examens de deuxième intention :**

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

- Si les examens de première intention présentent une anomalie.

➤ Si les examens de première intention sont normaux, mais que la suspicion clinique est très forte. Ces examens seront alors guidés par les manifestations cliniques.

➤ Si le bilan initial a mis en évidence :

- une hypogammaglobulinémie
- Sérologies post vaccinales ou post infection sont basses ou nulles
- Lymphopénie isolée et contrôlée

D'autres examens sont alors indiqués, Ces examens ont l'intérêt de l'exploration et de diagnostic des DIH cellulaires et humoraux. [89]

### **B-1\_Immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique :**

Il se fait par cryométrie de flux par immunofluorescence.

C'est un examen quantitatif qui utilise des anticorps monoclonaux qui reconnaissent les molécules membranaires spécifiques des populations lymphocytaires.[90]

En cas d'agammaglobulinémie Un Immunophénotypage lymphocytaire est réalisé à la recherche de +lymphocytes B circulants (cellules CD19 et CD20), les cellules NK (marqueursCD16 et CD56). Chez un garçon une agammaglobulinémie associée à une absence de lymphocytes B circulants évoque une maladie de Bruton. L'étude doit être alors complétée par la recherche de la mutation du gène B tyrosine kinase (BTK), localisé sur le chromosome X. [91]

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

- Les LB naïfs ou mémoires dans les hypogammaglobulinémies.

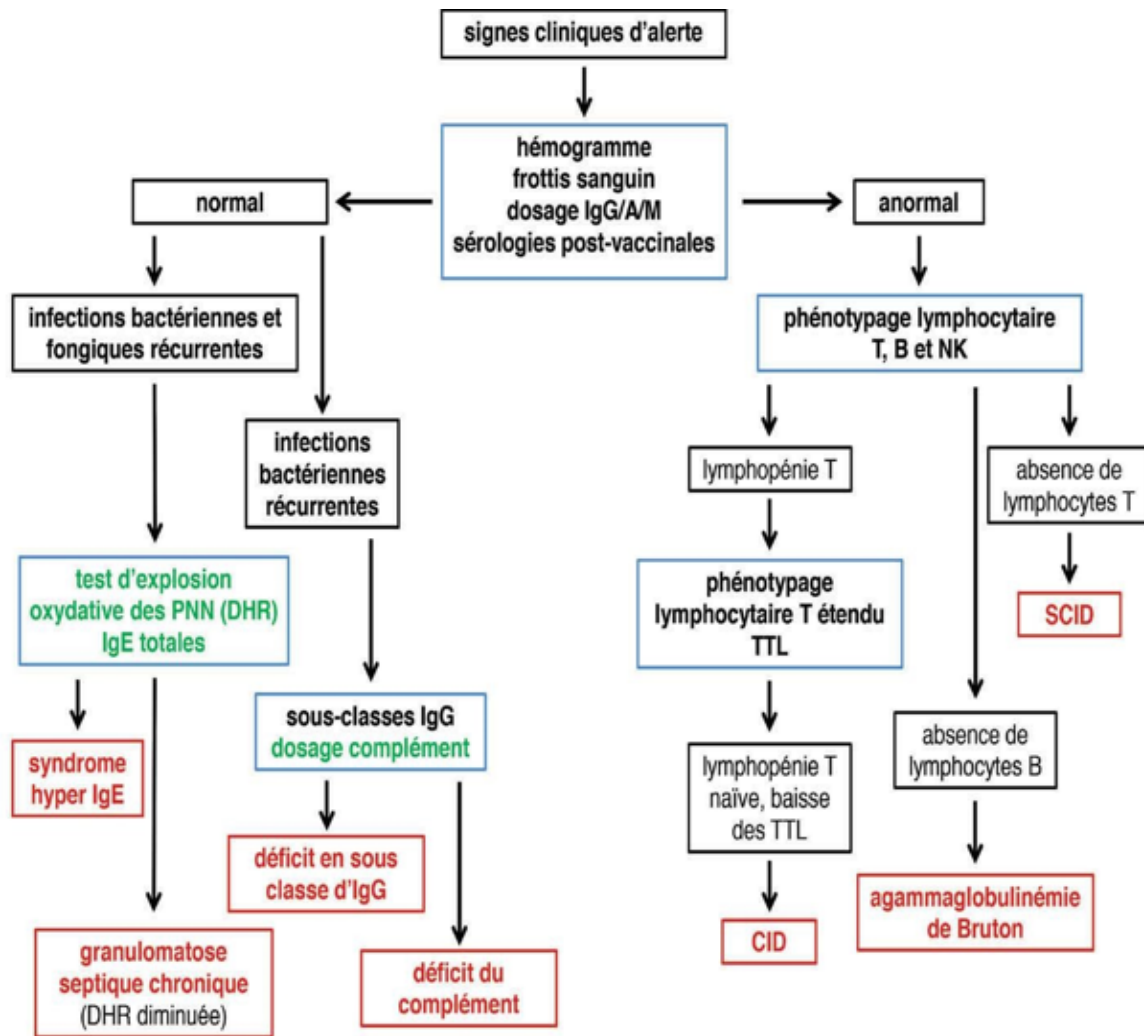
-Les LT naïfs qui permet d'apprécier le fonctionnement du thymus, les RTE (récent thymic émigrant).

### **C Autres examens à réaliser selon la clinique :**

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

\* Le dosage des IgE :

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



**Figure 02 :** Arbre décisionnel des examens complémentaires devant une suspicion de déficits immunitaire primitif [80]

### 1-1 BIOLOGIE de XLA :

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

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

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

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

Enfin, dans les monocytes ou les plaquettes, il est désormais possible d'analyser le gène BTK pour voir s'il contient des erreurs ou mutations dans le gène BTK dans ADN. [92]

A l'EDP, une hypogammaglobulinémie profonde, inférieure à 1g/l, est mise en évidence. [73]

### **1-2 Déficit immunitaire commun variable :**

Les patients ont habituellement un dosage d'IgG inférieur à 5 g/l, associé ou non à un déficit complet en IgA et à une hypo IgM. Il est parfois associé à des défauts de réponse vaccinale. [93]

### **1-3 Syndrome de good :**

Certaines anomalies biologiques peuvent faire évoquer le diagnostic : une lymphopénie avec une lymphocytose B quasi-constante, une élévation des lymphocytes T CD8+ et une diminution des lymphocytes T CD4+, entraînant un déséquilibre du ratio CD4/CD8, un déficit en cellules NK, une neutropénie et une érythroblastopénie auto-immune

\*Déficit en IgA : Il est défini par un taux d'IgA sérique <0.07g/l chez un patient de plus de 4 ans avec un taux normal d'IgG et d'IgM (selon les normes selon l'âge).

### **1-4 Déficit de IgA :**

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

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

### **1-5 Déficit en sous classe IgG :**

Par turbidimétrie utilisant l'automate SPA Plus.

### **1-6 Syndrome d'hyper IgM :(HIGM) :**

Les patients ont un taux d'IgG et IgA effondré avec un taux conservé, voire élevé, d'IgM)

### **1-7 Hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant :**

L'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant (HET) est caractérisée par une réduction d'une ou plusieurs classes d'immunoglobulines (Ig),  $\text{IgG} < 2\text{DS}$  (selon les normes selon l'âge) avec ou sans diminution des IgA et /ou IgM,

### **1-8 Syndrome de Wiscott-Aldrich (WAS) :**

Caractérisée par une thrombopénie à petites plaquettes, un eczéma et un déficit immunitaire, avec diminution progressive des lymphocytes T et des IgM, une élévation des IgA.

### **1-9 Les syndromes d'hyper IgE :**

Le diagnostic est confirmé par la mesure des taux sériques d'IgE ( $>2000\text{UI/ml}$  [ $>4800\text{ mcg/L}$ ]) [94]

## **2-Déficit immunitaire secondaire :**

### **2-1 Leucémie aigues lymphoblastique :**

Le diagnostic de LAL repose essentiellement sur une numération formule sanguine (NFS), effectuée à partir d'une prise de sang, et sur un examen de la moelle osseuse appelé myélogramme. Réalisé sous anesthésie locale, celui-ci consiste à insérer une aiguille creuse dans un os. Il s'agit généralement du sternum (os plat situé au milieu de la poitrine) ou de la

partie saillante de la hanche. Une petite quantité de moelle est alors aspirée, ce qui permet d'analyser par différents examens les lymphoblastes anormaux, leurs chromosomes et leurs gènes. Les résultats obtenus sont déterminants pour le choix du traitement. Parallèlement, une analyse du liquide céphalo-rachidien est réalisée par ponction lombaire, c'est-à-dire une piqûre entre deux vertèbres (après application d'un antidouleur). [95]

### **2-2 La leucémie lymphoïde chronique (LLC) :**

À mesure que la LLC progresse, les troubles de l'hématopoïèse induisent une anémie, une neutropénie, une thrombopénie et une hypogammaglobulinémie. Cette dernière peut survenir chez jusqu'à deux tiers des patients, ce qui augmente le risque de complications infectieuses. [50]

### **2-3 Lymphome non Hodgkinien :**

Une hypogammaglobulinémie provoquée par une diminution progressive de la production d'Ig est présente chez 15% des patients au moment du diagnostic. L'hypogammaglobulinémie augmente le risque d'infection bactérienne grave.[51]

### **2-4 Myélome multiple :**

Infections fréquentes par mauvaise réponse des AC (IgG) et lésions des racines nerveuses et de la MO par compression consécutive à une fracture ou à un tassement de vertèbres. [52]

### **2-5 Infection à CMV :**

Une hypogammaglobulinémie a été décrite chez un patient présentant une récupération persistante du CMV dans la salive et l'urine, un taux élevé d'IGM, un taux faible d'IgG et d'IgA, des ulcères buccaux, une neutropénie et une lymphadénopathie cervicale. [96]

### **2-6 Infection à VIH :**

La séronégativité au VIH est la règle, le diagnostic est confirmé par l'isolement du VIH ou la détection de l'Ag ou de l'ARN du VIH. Pour les enfants infectés par le VIH présentant une hypogammaglobulinémie ou des infections bactériennes récurrentes en l'absence d'hypogammaglobulinémie, des perfusions périodiques d'immunoglobulines sont recommandées. [54]

### **2-7 Parvovirus :**

Tous les nourrissons présentaient une anémie congénitale et une anasarque anténatale. Les nourrissons n'avaient pas d'anticorps contre le virus, mais de l'ADN viral a été détecté dans le sang ou les tissus [56]

### **3\_Exés de perte :**

#### **3-1 Entéropathies exsudatives :**

Une hypogammaglobulinémie, une hypo-albuminémie avec œdèmes sont souvent observées. [58]

#### **3-2 Fuite protéique dans le syndrome néphrotique :**

- \_ Une protéinurie > 3 g / 24 h (ou > 200 mg/mmol) de créatinine chez l'adulte ou > 50 mg/kg/jour chez l'enfant.
- \_ Une hypo-albuminémie < 30 g/L.
- \_ Œdèmes.
- \_ Une hyperlipémie.
- \_ Hyper  $\alpha$ 2-globulinémie.
- \_ Hypo  $\alpha$ 1-globulinémie.
- \_ Hypogammaglobulinémie. [59]

### **V\_Complications :**

- Les enfants atteints de DICV présentent fréquemment une hyperplasie lymphoïde dans les intestins, qui peut être constituée de cellules plasmacytoïdes de la lignée des cellules B.
- Une poliomyélite associée au vaccin peut survenir chez les patients atteints d'agammaglobulinémie liée au chromosome X (XLA) qui reçoivent le vaccin à poliovirus vivant atténué (qui n'est plus couramment utilisé pour les nourrissons aux États-Unis). [98]
- L'infection entérovirale persistante et la sinusite chronique restent les principales complications des patients atteints de XLA. • Les encéphalites virales causées, par les entérovirus, la rougeole et les papovavirus sont des complications potentiellement rares et dévastatrices de l'hypogammaglobulinémie. • La perte d'audition due à une otite moyenne



chronique ou à une méningo-encéphalite peut affecter jusqu'à un tiers des patients atteints de XLA et peut également toucher les patients atteints de DICV et de syndromes de déficience en anticorps spécifiques.

- Les troubles les plus courants sont l'anémie hémolytique positive de Coombs et le purpura thrombocytopenique idiopathique de l'enfant.
- La neutropénie est observée moins fréquemment. Une neutropénie non immune est observée chez les jeunes garçons atteints de XLA, et une neutropénie induite par le médicament doit être envisagée chez les autres patients.
- Des réactions anaphylactiques peuvent survenir dans de rares cas lorsque des patients présentant un déficit en IgA reçoivent des produits sanguins contenant des IgA.

## **VI\_ Conduit à tenir devant une hypogammaglobulinémie**

Quel que soit le mode de découverte de cette baisse des Ig, un premier bilan biologique de débrouillage s'impose, après confirmation de l'hypogammaglobulinémie sur un deuxième prélèvement. Puis, en fonction de l'orientation clinique, un bilan complémentaire et des avis spécialisés permettent dans la grande majorité de cas de trouver son origine. [99]

**\* La première étape :** La confirmation de l'hypogammaglobulinémie.

Il convient de toujours reconstrôler le premier dosage pour éviter de se lancer dans des explorations inutiles. Par ailleurs, l'existence d'une cryoglobulinémie peut être responsable d'une « fausse » hypogammaglobulinémie, et mérite donc d'être recherchée dans un premier temps. Dans ce cas, la réalisation de l'EDP à 37 °C permet d'obtenir le dosage exact des Ig. Toutefois, au cours de certaines affections, une cryoglobulinémie et une authentique hypogammaglobulinémie peuvent coexister : myélome, lymphomes ou lupus notamment [99]

**\* La deuxième étape :** Rechercher une cause secondaire (des médicaments, contexte pathologique connu...).

Dans le bilan biologique de première intention, une numération de la formule sanguine (FNS), un bilan inflammatoire (VS et CRP), une albuminémie, une protéinurie des 24 heures, une créatininémie, un dosage pondéral des Ig et une immunofixation sanguine seront systématiquement réalisés. L'albuminémie permet de s'orienter soit vers une origine rénale ou digestive (albuminémie < 30 g/L) soit vers les causes hématologiques, médicamenteuses ou immunologiques (albuminémie > 30 g/L). [99]

**\* La troisième étape :**

Le recours à un avis spécialisé pour compléter le bilan complémentaire en fonction des premiers éléments recueillis. À ce stade, les immunologistes, internistes, hématologues, néphrologues ou gastro-entérologues sont parmi ceux les plus souvent consultés. Au terme de ce bilan, le traitement de l'hypogammaglobulinémie sera discuté et comprendra trois volets distincts : traitement étiologique, traitement des complications (infectieuses en premier lieu, avec éradication des foyers infectieux potentiels) et substitution par des Ig polyvalentes, ce qui concerne principalement les DIP et plus rarement les hypogammaglobulinémies secondaires [99]

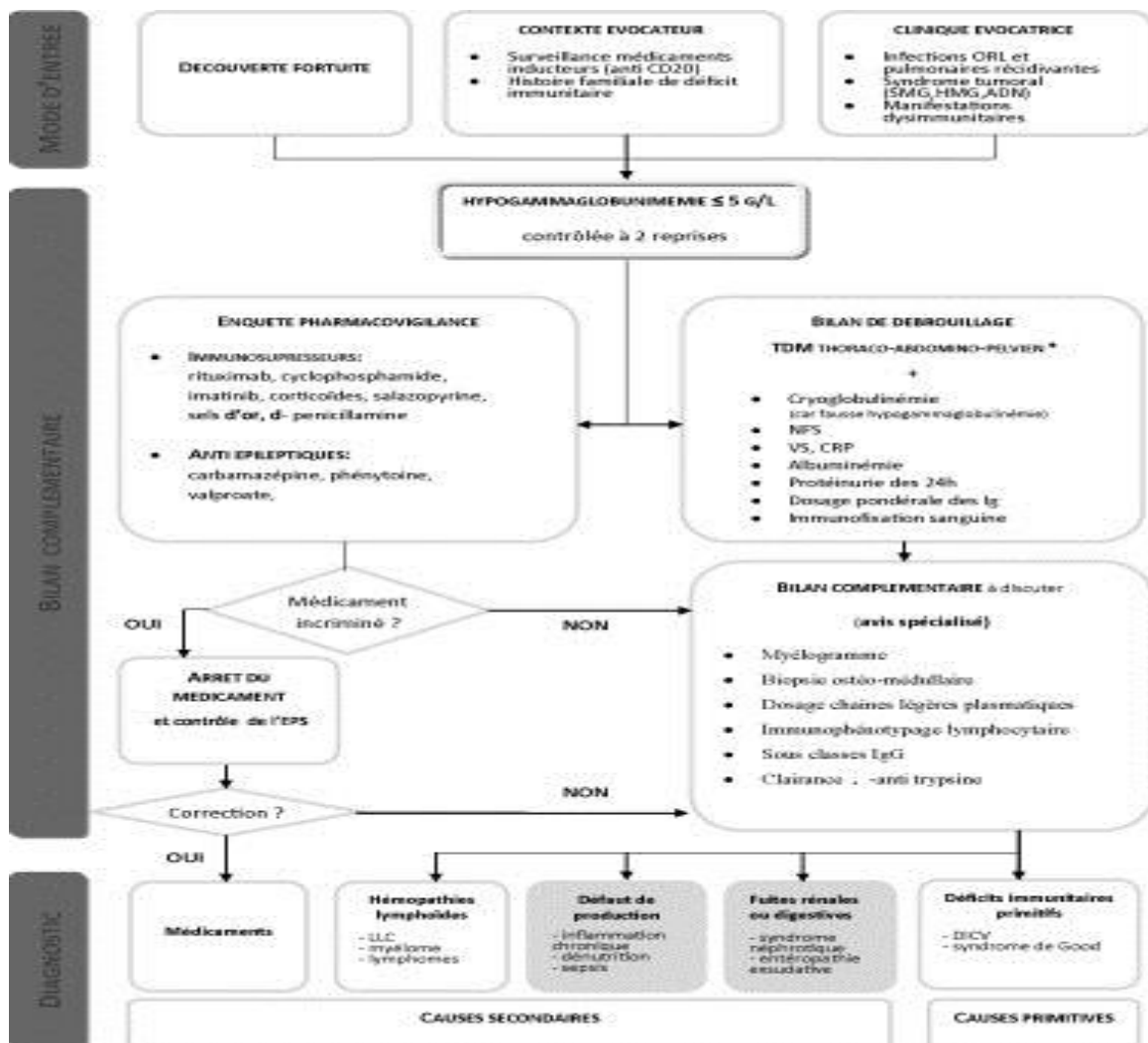


Figure 4 : Stratégie diagnostique devant une hypogammaglobulinémie chez l'adulte.

## VII Traitements :

### 1-Curatif:

Le traitement de l'hypogammaglobulinémie comprend trois volets : traitement étiologique, traitement des complications et substitution par les Ig :

1. Éviter les infections en pratiquant l'hygiène des mains, en buvant de l'eau traitée et en ayant une protection respiratoire adéquate. [101]
2. Antibiotiques (amoxicilline + acide clavulanique ou macrolides) pour les infections actives ou prophylactiques et surveillance des problèmes pulmonaires chroniques dus à une pneumonie récurrente. [101]
3. Les glucocorticoïdes systémiques peuvent être utilisés pour les cytopénies. [101]
4. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (SCH) peut également être effectuée. [101]
5. Dans les cas où il n'y a pas de réponse au traitement ci-dessus, une splénectomie peut être envisagée. [101]
6. Recommandations de vaccination : vaccin contre la grippe saisonnière pour les patients à risque élevé. Les recommandations varient selon la gravité de la carence en Ac. Dans les cas de carence grave, les vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés, mais on peut administrer une vaccination systématique avec des vaccins inactivés comme la grippe et la rage. [101]
7. Tests d'allergie chez les enfants présentant des symptômes sino pulmonaires continus. Ils peuvent avoir besoin de tests d'allergie pour écarter l'asthme ou les déclencheurs allergiques contribuant à ces symptômes. [101]
8. Les infections répétées de l'oreille peuvent entraîner une perte auditive sensorielle et nécessiter des examens audio pour déceler des problèmes d'audition ou de mauvais rendement scolaire. [101]
9. Le traitement de l'hypogammaglobulinémie secondaire est dirigé vers la cause sous-jacente. Un traitement réussi du syndrome néphrotique et de l'entéropathie protéique peut entraîner une amélioration des taux d'Ig.
10. Substitution par les Ig. [101]

### 2-Préventif :

- Éviter les infections en pratiquant l'hygiène des mains, en buvant de l'eau traitée et en portant une protection respiratoire adéquate

• Malgré un traitement agressif par IgIV, ces patients présentent toujours une incidence plus élevée d'infections par rapport à la population générale. • Les patients doivent être informés des premiers symptômes de l'infection et du risque d'infections plus importantes s'ils ne consultent pas immédiatement un médecin. • Des antibiotiques oraux couvrant des bactéries encapsulées (par exemple, l'amoxicilline avec ou sans acide clavulanique) doivent être mis à la disposition de ces patients à domicile pour une utilisation immédiate s'ils commencent à présenter des symptômes d'infection. [98]

## **I\_ Objectifs du mémoire :**

### **1. Objectif principal de l'étude :**

L'objectif de ce travail est d'instaurer une démarche diagnostic devant une hypogammaglobulinémie.

### **2. Objectif secondaire :**

- \* Décrire la population étudiée selon les données démographiques, cliniques et biologiques.
- \* Evaluation des signes cliniques les plus fréquent au cours d'hypogammaglobulinémie.

## **II\_ Matériels et méthodes :**

### **1. Type et lieu d'étude :**

Nous avons mené une étude prospective descriptive regroupant 1174 patients recrutés au niveau du laboratoire d'immunologie C.H.U HASSIBA BEN-BOUALI DE BLIDA sur une période de 1 an de mois de décembre 2021 au mois de décembre 2022.

### **2. Matériel biologique :**

#### **A. Recueil des données :**

Les données, avec les résultats de l'exploration immunologique effectuée chez ces patients, ont été recueillies et traitées dans un fichier Excel.

#### **B. Population étudiée :**

L'étude concerne des patients adultes atteints d'une hypogammaglobulinémie, explorés sur le plan immunologique au niveau du laboratoire d'immunologie de l'unité HASSIBA BENBOUALI Blida.

#### **• Critères d'inclusion :**

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

### **. Critères de non inclusion :**

- \_ Les patients dont les sérums étaient insuffisants ou non pas étaient trouvés.
- \_ Les patients dont le bilan immunologique n'a pas été réalisé.

## **3. Méthodes :**

Les patients étant en nombre de 1174 ont bénéficié des examens biologiques suivants :

- a) - d'une étude électrophorétique des protéines sériques qui est réalisée par une technique semi automatisée utilisant l'automate **HELENA SAS-1** et **HELENA SAS-2**.
- b) - une étude sérologique pour le dosage des Ig : G, A, M et des sous classes IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4. Cette étude a été faite par la technique « turbidimétrie par automate **SPA plus de Binding site** ».

### **3.1. Electrophorèse des protéines sériques :**

#### **3-1-1\_Principe :**

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

#### **3-1-2\_Mode opératoire :**

L'EDP sur gel est réalisée par une technique semi automatisée utilisant l'automate **HELENA SAS-1** et **HELENA SAS-2 Urine analysis**.

L'électrophorèse par le SAS -1 permet la migration et la séparation des protéines sériques en tampon alcalin (PH=8) sur un gel d'agarose prêt à emploi « Electrophoresis gel ». HELENA SAS-1 sépare les protéines sériques selon leur charge moléculaire en gel d'agarose. L'électrophorèse par SAS-2 permet la coloration, la décoloration et le séchage des gels d'électrophorèse.



**Figure 5 : SAS-1plus et SAS-2**

### **3-1-3\_Protocol :**

- Pipeter 35  $\mu$ L du sérum dans les puits correspondants sur le porte d'échantillon du SAS-1 ou dans les cupules échantillons jetables.
- Placer avec précaution le porte-échantillon sur le chariot applicateur du SAS-1 ou à l'aide des ergots de guidage de l'embase du SAS-1. S'assurer qu'il est solidement mis en place.
- Sortir le gel de son emballage protecteur, retirer le film en plastique.
- Placer le guide d'alignement sur les picots de SAS-1.
- Déposer 2 ml de REP-prep au centre de la chambre SAS-1.
- Placer le gel dans la chambre agarose vers le haut en respectant les polarités et en veillant à ce qu'il n'y ait pas de bulles d'air sous le gel.
- Sécher la surface du gel à l'aide d'un buvard C, jeter le buvard.
- Fixer les électrodes sur la partie supérieure des pilots de sorte qu'elles soient en contact avec les ponts d'agarose.
- Mettre en place 2 applicateurs dans l'instrument SAS-1 : encoche A et 10.
- Réaliser l'électrophorèse.
- Une fois la migration terminée, enlevé les électrodes et les ponts d'agarose à l'aide de la raclette.
- Mettre le gel sur le support de la chambre de coloration SAS-2 ou SAS-4.
- Sélectionner le programme protéines sériques du module de coloration puis, en suivant les messages, colorer, décolorer et sécher le gel.

□ Une fois le cycle de coloration terminée, enlevé le gel du support de la chambre de coloration.

### 3-1-4\_Résultats et interprétation :

Les résultats obtenue après le placement de la membrane dans le scanner **EPSON PERFECTION V700 PHOTO** ensuite analysé par le logiciel **Platinum** qui peut être directement relié au système **LIMS (Laboratory Information Management System )** via une interface bidirectionnelle garantissant ainsi la sécurité des résultats du patient et des téléchargement de la liste de travail afin de permettre une quantification rapide et précise des bandes identifiées .les résultats de cet examen se présentent sous deux formes :

\_Un graphique, résultat de l'intégration par densitométrie de la bande électrophorétique.

\_Des valeurs chiffrées, pour chacune des fractions en pourcentage et en concentration g/l calculée à partir de la protidémie totale.

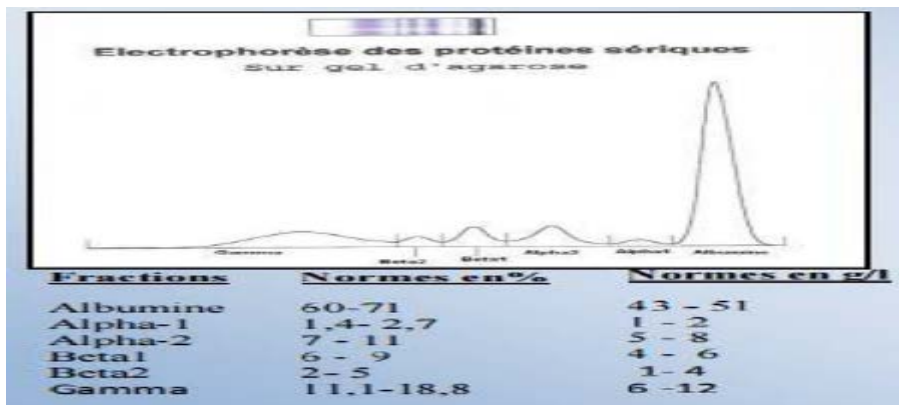


Figure 6 : Protéinogramme normal

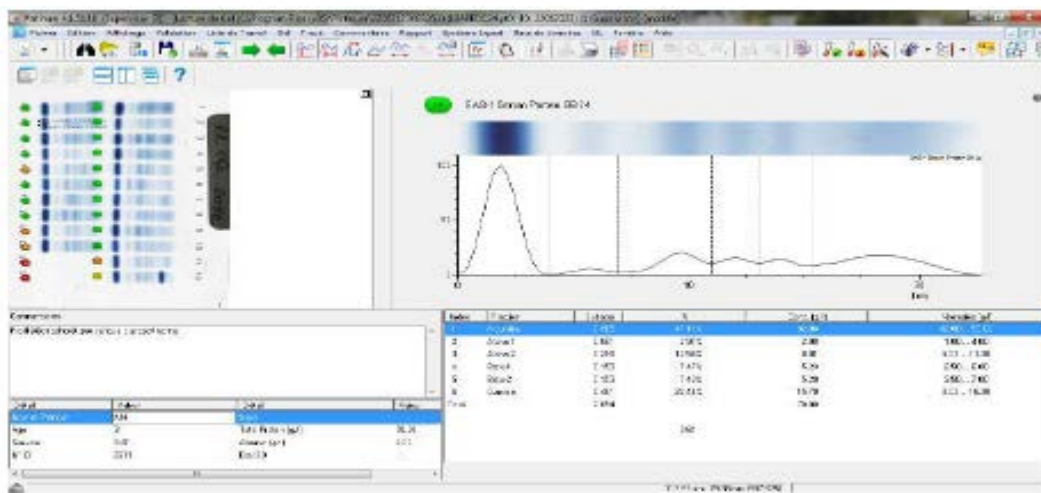


Figure 7 : Configuration des résultats.



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

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

#### **3-2-1\_ Turbidimétrie :**

##### **□ □ Principe :**

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

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

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

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



**Figure 8 :** Automate SPA PLUS de The Binding site.

### □ □ **Protocole SPA plus :**

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

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

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

Le module échantillons dispose de 45 positions dont 30 positions sur la couronne externe qui sont identifiées grâce à un lecteur de code à barres intégré. Diverses tailles de tubes primaires

ou secondaires (de 5, 7 ou 10 ml ainsi que des godets pour les faibles volumes d'échantillon) peuvent être utilisés. Selon les analyses, le volume d'échantillon prélevé varie de 17 à 30L (17L pour les IgM et la2m, et 30L pour les IgG, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, kappa libres et lambda libres) à partir d'un volume minimal par tube ou godet de 150L.

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

Lorsqu'un excès d'antigène est suspecté, le résultat est étiqueté d'un 'P' pour risque de Réactifs Treize paramètres ont été évalués au laboratoire d'immunologie du CHU de Toulouse pendant la période de mars à juin 2010 et pendant la période de novembre 2012 à avril 2013. Les réactifs ont été fournis par la société Binding Site. Pour chaque paramètre, les coffrets comprennent un antisérum spécifique et un tampon de réaction, six calibreurs et deux niveaux de contrôle de qualité interne. Les calibreurs consistent en des mélanges de sérums humains, les dosages des IgG, IgA et IgM sont calibrés vis-à-vis du matériel de référence international CRM470, les IgD vis-à-vis du Standard de recherche Britannique pour l'immunoglobuline humaine D NIBSC67/037, la bêta-2 micro-globuline vis-à-vis du 1er Standard international pour la bêta-2 micro-globuline du National Institute for biological standards and control.

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

### **Interprétation :**

Pour chaque paramètre étudié les valeurs normales varient en fonction du sexe et de l'âge et sont détaillées dans les tableaux suivants :

- Sécher dans une étuve ventilée entre 60 et 70°C.
- La membrane est alors prête pour être examinée.

paramètres	Volume normal
IgG	7-16 g/l
IgA	0.7-4g/l
IgM	0.4-2.3g/l
B2m	0.7-1.8mg/l
Albumine	32-50g/l
CRP	0-10mg/l
CLL sériques κ	3.3 -19.4 mg/l
CLL sériques λ	5.7-26.3mg/l
Ratio (CLL K/L)	0.26 – 1.65

Tableau 6 : Le volume normal de certains paramètres

### 3.3 : Dosage pondéral des Ig par néphélométrie laser :

Elle est effectuée sur un appareil de type **BN PROSPEC** de **SIEMENS**. Nous avons réalisé un dosage pondéral des IgG, IgA et IgM pour tous les patients et des sous classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4) chez certains patients avec une orientation diagnostique d'un déficit en sous classes d'IgG en effectuant un prélèvement sanguin sur tub sec.

#### 3-3-1\_Principe :

La néphélométrie laser est une technique de dosage des protéines qui se base sur l'émission d'une lumière monochromatique par une source laser ensuite la mesure de sa dispersion, entraînée par la formation des complexes immuns dans un milieu liquide dans une direction différente de celle du faisceau incident et selon un angle ouvert et fermé. L'intensité des rayons dispersés est proportionnelle à la quantité des complexes immuns formés et donc à la protéine à doser. L'évolution de la formation de tels complexes et les dosages se font dans la partie courbe en excès d'anticorps. La néphélométrie laser permet le dosage de nombreuses protéines dans le sérum humain, elle est automatisée, ce qui permet le dosage de nombreux échantillons simultanément.



Figure 9 : L'appareil de BN PROSPEC de Siemens.

### 3-3-2\_ Interprétation :

Les concentrations des Ig sont interprétées selon l'âge et le sexe du patient. Le tableau III résume les valeurs normales des Ig selon l'âge.

Taux (g/l)	Tranches d'âge							
	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	13-24 mois	2-6 ans	6-12 ans	12-16 ans	Adultes
<b>IgG</b>	2-6	3.2-5.2	4.6-8.6	5.6-9.6	6.8-11.8	6.9-11.5	8.3-10.7	7-16
<b>IgA</b>	0.08-0.34	0.1-0.46	0.19-0.55	0.26-0.74	0.7-1.9	0.68-1.94	0.85-2.11	0.7-4
<b>IgM</b>	0.12-0.48	0.2-0.66	0.31-0.77	0.35-0.81	0.32-0.98	0.39-0.79	0.62-1.09	0.4-2.3
<b>IgG1</b>	1.94-8.42	1.94-8.42	1.94-8.42	1.94-8.42	3.15-9.45	2.88-10.6	3.42-11.5	3.15-8.55
<b>IgG2</b>	0.255-3	0.255-3	0.255-3	0.255-3	0.36-3.45	0.44-3.75	0.76-3.55	0.64-4.95
<b>IgG3</b>	0.186-0.853	0.186-0.853	0.186-0.853	0.186-0.853	0.1-1.22	0.155-1.75	0.283-1.25	0.23-1.96
<b>IgG4</b>	0.01-0.537	0.01-0.537	0.01-0.537	0.01-0.537	0.01-1.18	0.04-1.15	0.037-1.36	0.11-1.57

Tableau 7 : valeurs normales des immunoglobulines et des sous classes de l'IgG en g/l.

Concernant les valeurs de C3, C4 ne se varient pas

	C3 (g/l)	C4 (g/l)
Valeurs normales	0.8 – 1.6	0.129 – 0.392

Tableau 8 : Les valeurs normales de fractions du complément C3, C4.

# ***RESULTATS***

## 1. Caractéristiques démographiques :

### 1.1. Age :

La tranche d'âge la plus représentée dans notre population est de **60-69 ans**

L'âge moyen dans cette population est 68 ans.

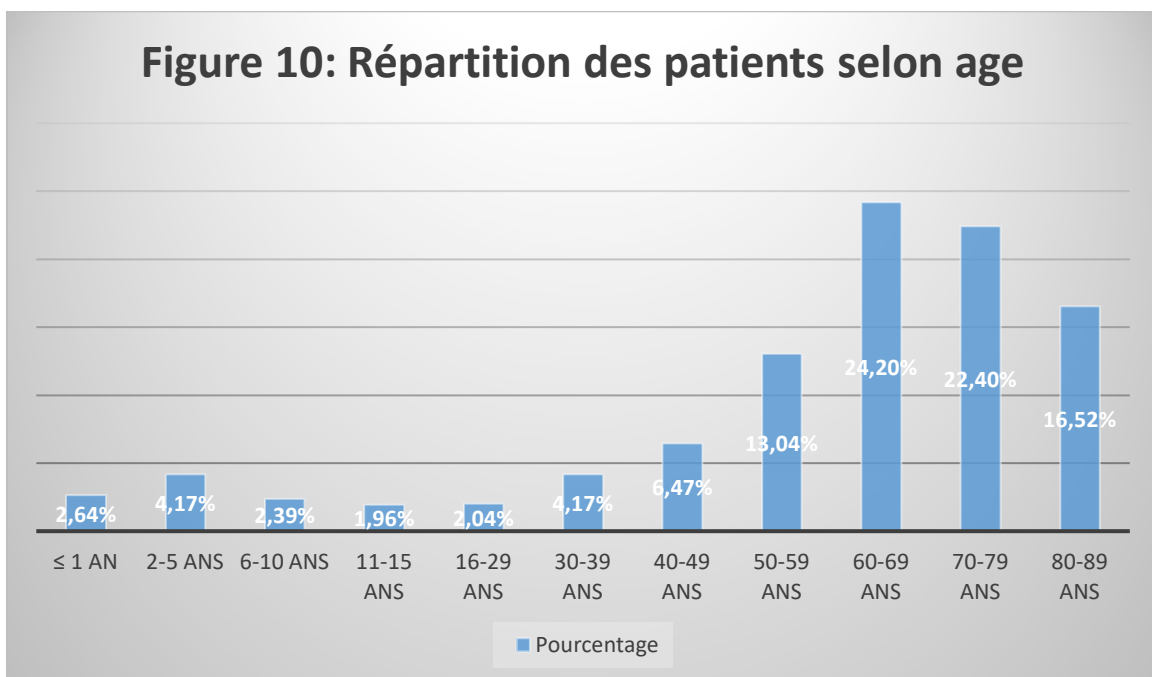
L'âge médian d'âge est 69.

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

Age	≤ 1 an	2-5 ans	6-10 ans	11-15 ans
N=1174	31	49	28	23
%	2.64	4.17	2.39	1.96

16-29 ans	30-39 ans	40-49ans	50-59 ans	60-69 ans	70-79 ans	80-89ans
24	49	76	153	284	263	194
2.04	4.17	6.47	13.04	24.2	22.4	16.52

Tableau 9 : Répartition des patients selon l'âge.



## 1.2. Sexe :

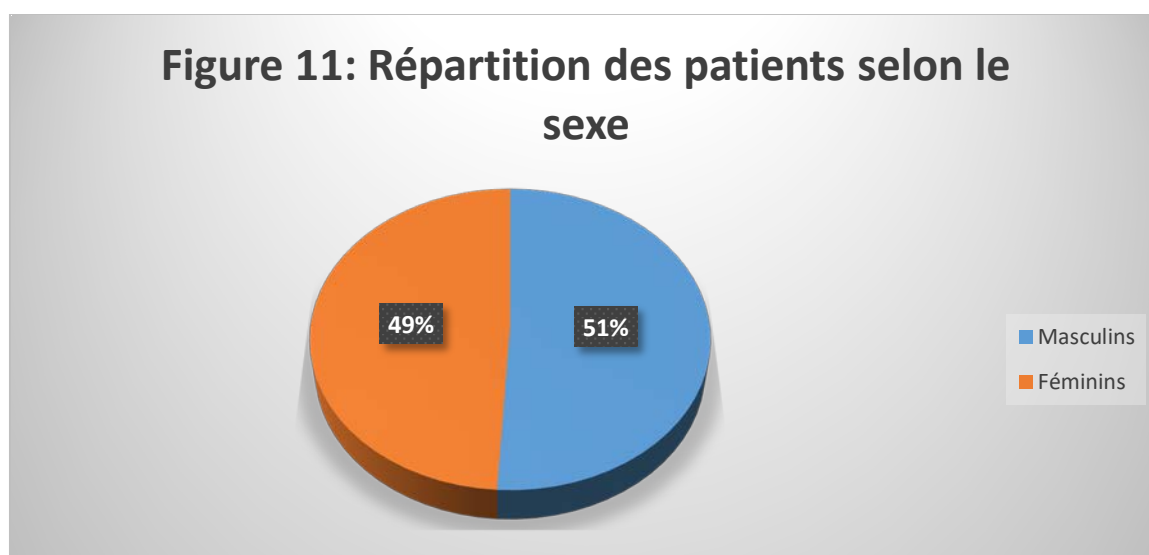
L'étude de la répartition de nos patients selon le sexe montre que les hommes sont plus touchés que les femmes.

Le sexe ratio H/F de 1.04.

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

Sexe	Homme	Femme
N=1174	598	576
%	50.94	49.06

**Tableau 10 :** Répartition des patients selon le sexe.



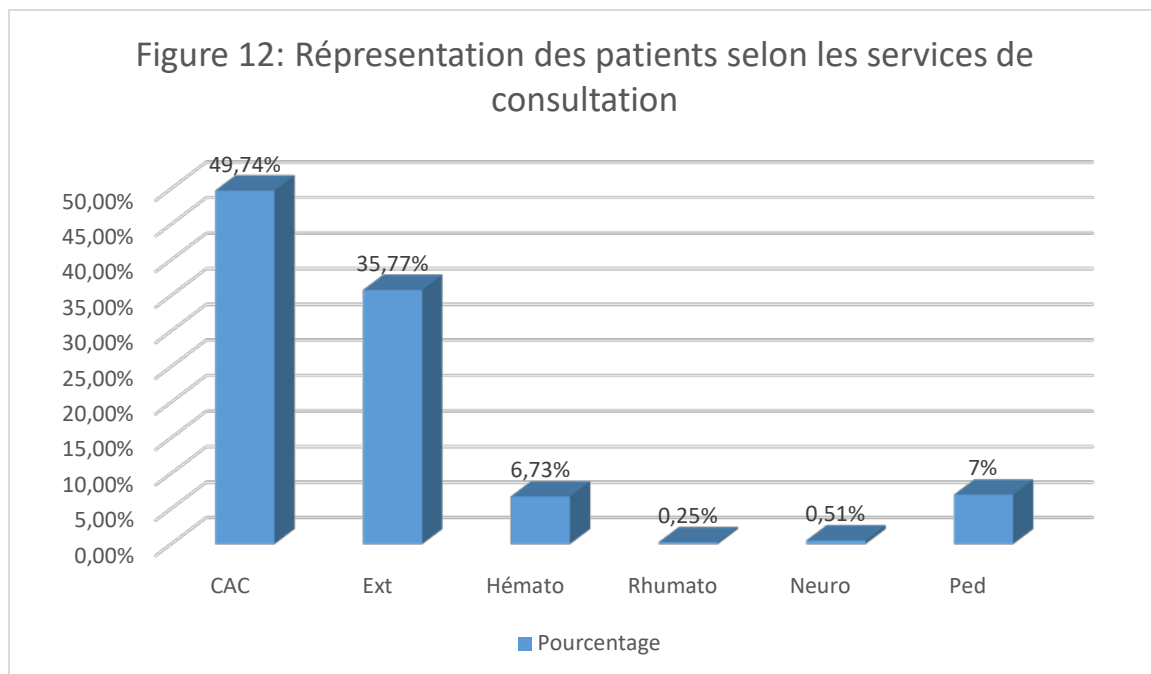
## 1.3. Répartition des patients selon les services de consultation :

On remarque que la provenance des patients est surtout des consultations du centre des anticancéreux (CAC) qui représente 49.74% alors que les consultations de rhumatologie représentent seulement 0,25 %.

Service	N=1174	%
Centre de l'anti-cancéreux (CAC)	584	49.74
Consultations Externes	420	35.77
Hématologie	79	6.73
Rhumatologie	3	0.25
Neurologie	6	0.51
Pédiatrie	82	7

**Tableau 11 :** Répartition des patients selon les services de consultation





## 2. Etude des paramètres cliniques :

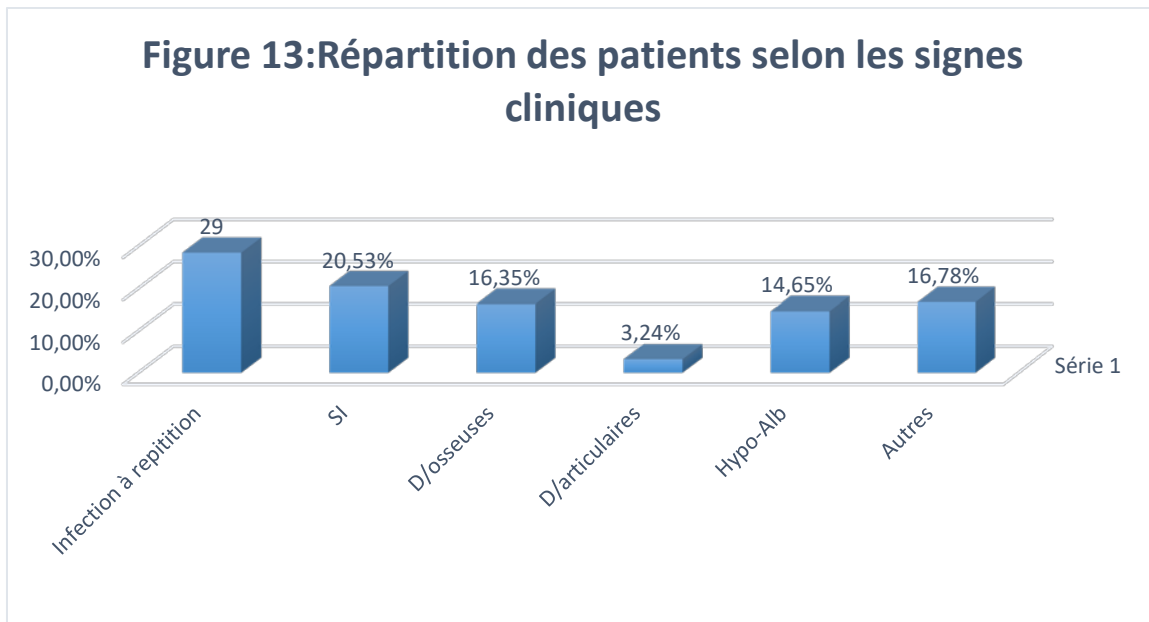
### 2.1. Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

Pour chaque patient ayant une hypogammaglobulinémie. Les signes cliniques ont été notés sur un tableau regroupant l'ensemble de ces signes.

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

Signes cliniques	N=1174	Pourcentage (%)
Infection à répétition	334	28.45
Syndrome inflammatoire	241	20.53
Douleurs osseuses	192	16.35
Douleurs articulaires	38	3.24
Hypo-Albuminémie	172	14.65
Autres signes cliniques	197	16.78

Tableau 12 : Répartition des patients selon les manifestations cliniques

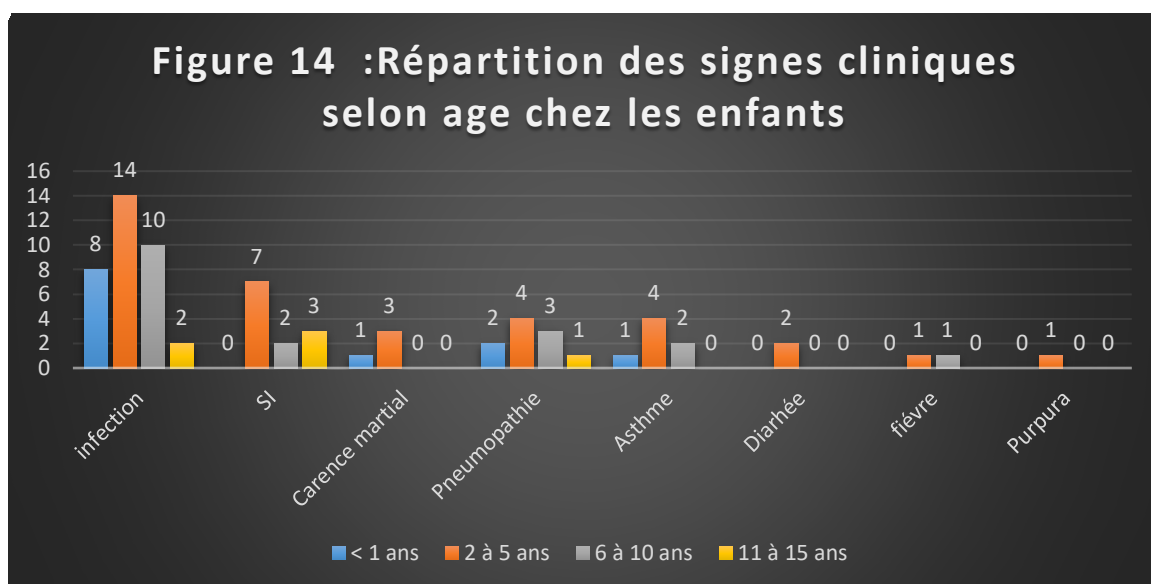


### 2.1.1. Selon l'âge :

\*Répartition des patients selon l'âge et les signes cliniques.

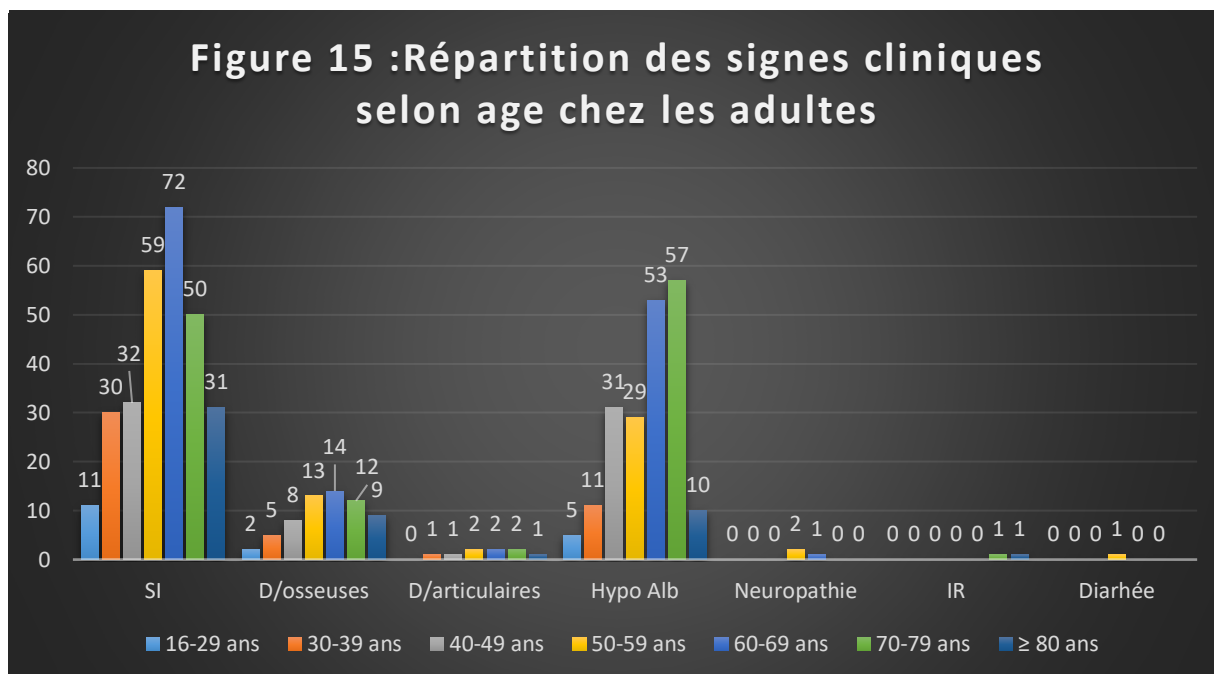
Age	Signes cliniques							
	Infection à répétition	Syndrome inflammatoire	Pneumopathie	Carence martiale	Asthme	Diarrhée chronique	Fièvre	Purpura Pétéchial
<1 ans	8	0	2	1	1	0	0	0
2 à 5 ans	14	7	4	3	4	2	1	1
6 à 10 ans	10	2	3	0	2	0	1	0
11 à 15 ans	2	3	1	0	0	0	0	0

Tableau 13 : Répartition des patients selon l'âge et les signes cliniques chez les enfants



Age (ans)	Signes cliniques						
	Syndrome inflammatoire	Douleurs osseuses	Douleurs articulaire	Hypo-Albuminémie	Neuropathie	Insuffisance rénale	Diarrhée chronique
16-29	11	2	0	5	0	0	0
30-39	30	5	1	11	0	0	0
40-49	32	8	1	31	0	0	0
50-59	59	13	2	29	2	0	1
60-69	72	14	2	53	1	0	0
70-79	50	12	2	57	0	2	0
≥ 80	31	9	1	10	0	1	0

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



## 2.2. Répartition des patients selon les étiologies de l'hypogammaglobulinémie :

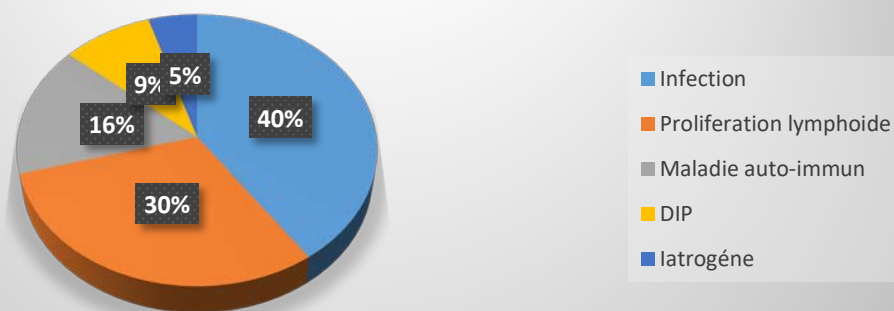
Les infections sont les plus responsables de l'hypogammaglobulinémie chez l'adulte et même chez l'enfant. Elles ont un pourcentage global de 40.33 %.

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

Etiologie	N=1054	Pourcentage (%)
Infection	425	40.33
Prolifération lymphoïde	321	30.45
Maladie auto-immun	165	15.65
DIP	94	8.92
Etiologie iatrogène	49	4.65

Tableau 15 : Répartition des patients selon les étiologies de l'hypogammaglobulinémie

**Figure 16 : Répartition des patients selon étiologie d'hypogammaglobulinémie**



### 2.3. Répartition des patients selon les infections :

Les sinusites sont les plus fréquentes des infections chez les patients ayant une hypogammaglobulinémie. Elles ont un pourcentage de 55.82 %.

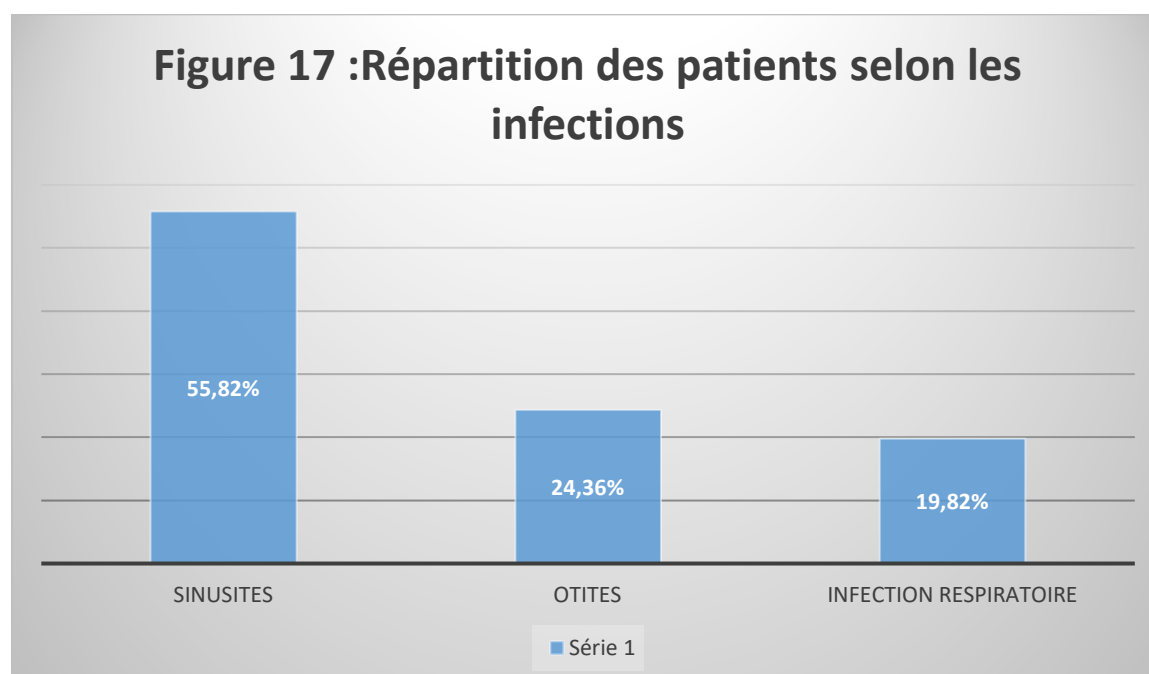
Les résultats sont obtenus à partir d'une étude sur 425 patients.

Les résultats sont mentionnés dans le tableau et le graphe ci-dessous :

Infection	N=425	Pourcentage (%)
Sinusite	237	55.82
Otite	103	24.36
Infection respiratoire	80	19.82

Tableau 16 : Répartition des patients selon les infections.

**Figure 17 : Répartition des patients selon les infections**

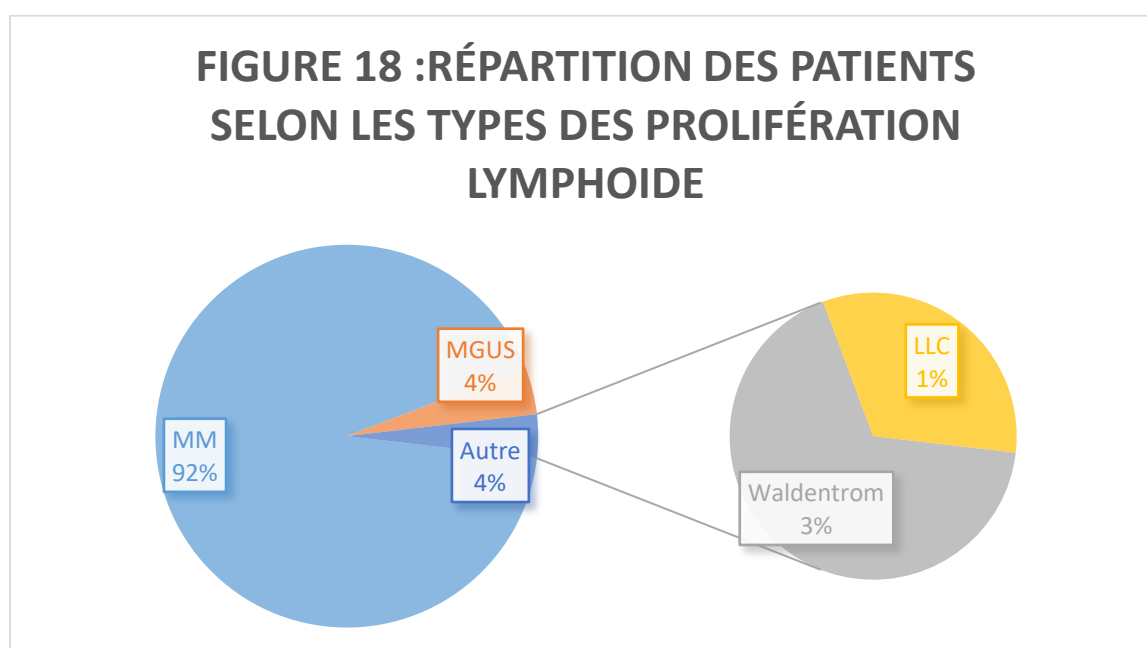


## 2.4. Répartition des patients selon les types des proliférations lymphoïdes :

Le myélome multiple (MM) est la maladie la plus responsable de l'hypogammaglobulinémie avec un pourcentage de 92.51%. Les résultats sont obtenus à partir d'une étude sur 321 patients. Les résultats sont mentionnés dans le tableau et le graphe ci-dessous.

Maladie	N=321	Pourcentage (%)
MM	297	92.51
MGUS	13	4
Waldenstrom	8	2.49
LLC	3	1

Tableau 17 : Répartition des patients selon les types des proliférations lymphoïdes

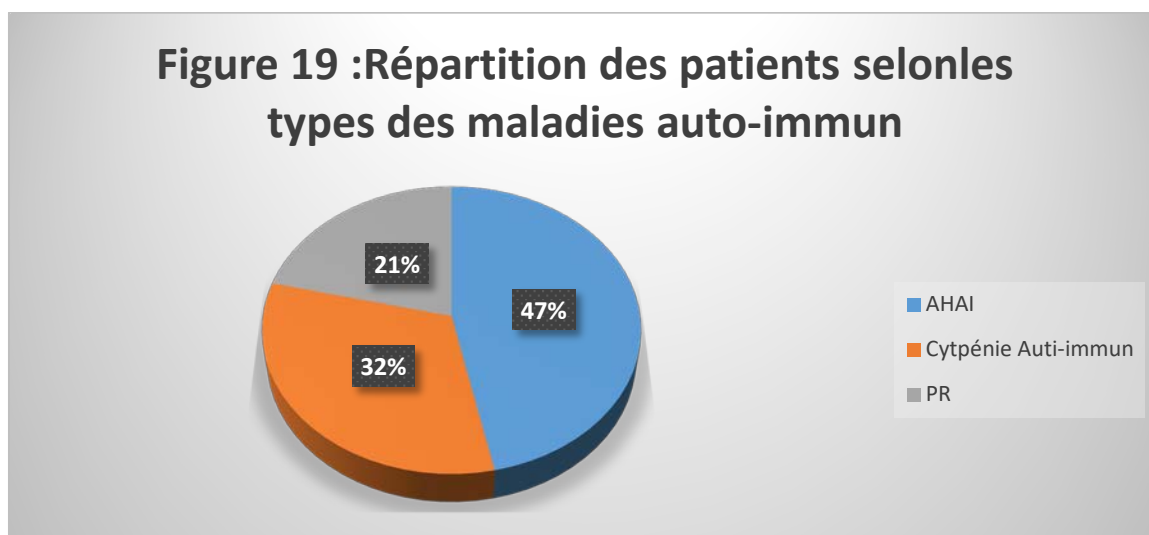


## 2.5. La répartition des patients selon les types des maladies auto-immunes :

L'AHAI est la plus fréquente des maladies auto-immunes. Elle a un pourcentage de 46,67%. Les résultats sont obtenus à partir d'une étude sur 165 patients.

Maladie auto-immun	N=165	Pourcentage(%)
AHAI	77	46.67
Cytopénie auto-immun	53	32.12
PR	35	21.21

Tableau 18 : répartition des patients selon les types des maladies auto-immunes



## 2.6. Répartition des patients selon les types des DIP :

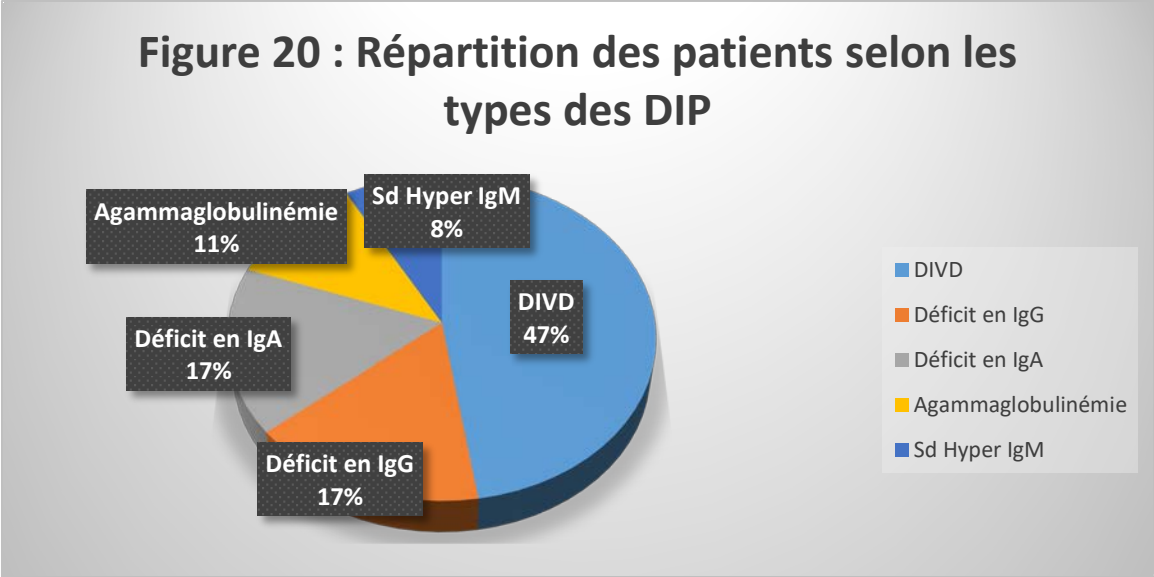
Le DICV est le plus fréquent des déficits immunitaires primitifs. Il a un pourcentage de 26.67%.

Les résultats sont obtenus à partir d'une étude sur 94 patients.

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

DIP	N	Pourcentage
DIVD	46	48.94
Déficit en IgG	16	17.02
Déficit en IgA	16	17.02
Agammaglobulinémie	11	11.7
Syndrome hyper IgM	5	5.32

Tableau 19 : Répartition des patients selon les types des DIP



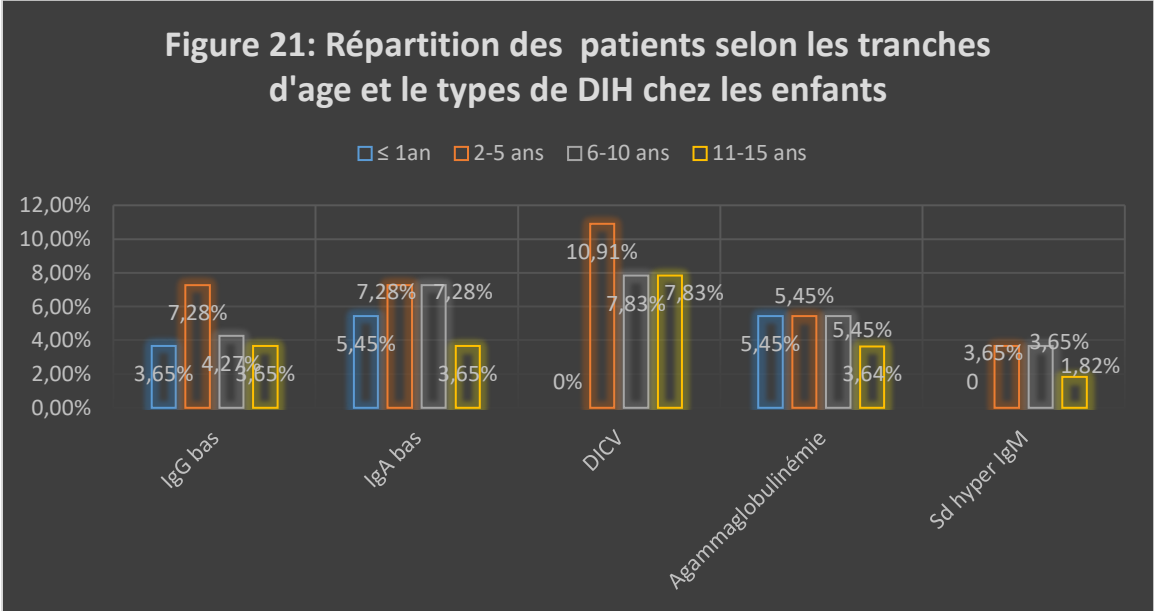
**2-6-1\_Selon l'âge :**

25.66% de nos patients âgé de plus de 1 an ont une Agammaglobulinémie et 18.21 % ont le déficit en IgA.

Le déficit en IgG retrouvé chez 15.2% de nos patients de plus de 1 a

N=55	Déficit en IgG	Déficit en IgA	DICV	Agammaglobulinémie	Sd hyper IgM
≤ 1 an	3.65%	5.45%	0%	5.45%	0%
2-5 ans	7.28%	7.28%	10.91%	5.45%	3.65%
6-10 ans	4.27%	7.28%	7.83%	5.45%	3.65%
11-15 ans	3.65%	3.65%	7.83%	3.64%	1.82%

**Tableau 20** Répartition des patients selon les tranches d'âge et le type de DIH chez les enfants



### 2-6-2\_Selon le sexe :

DICV est retrouvée chez 27.66% de filles et 21.28 %de garçons ont

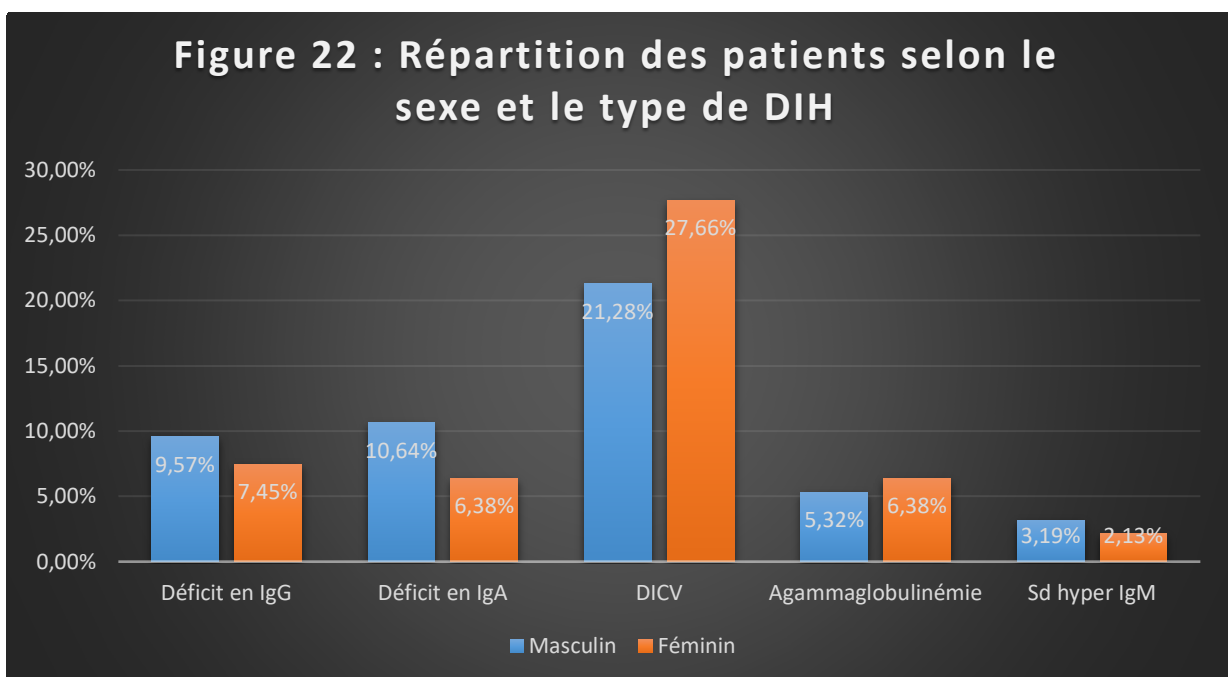
Le déficit en IgG.

17.02% de sexe féminin ont un déficit en IgA et aussi pour le déficit en IgG.

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

Type de DIP	Déficit en IgG	Déficit en IgA	DICV	Agammaglobulinémie	Sd hyper IgM
<b>Masculin</b>	<b>9.57%</b>	<b>10.64%</b>	<b>21.28%</b>	<b>5.32%</b>	<b>3.19%</b>
<b>Féminin</b>	<b>7.45%</b>	<b>6.38%</b>	<b>27.66%</b>	<b>6.38%</b>	<b>2.13%</b>

**Tableau 21** : Répartition des patients selon le sexe et le type de DIH.



### 2-6-3\_Répartition des patients présentant un déficit immunitaire combiné :

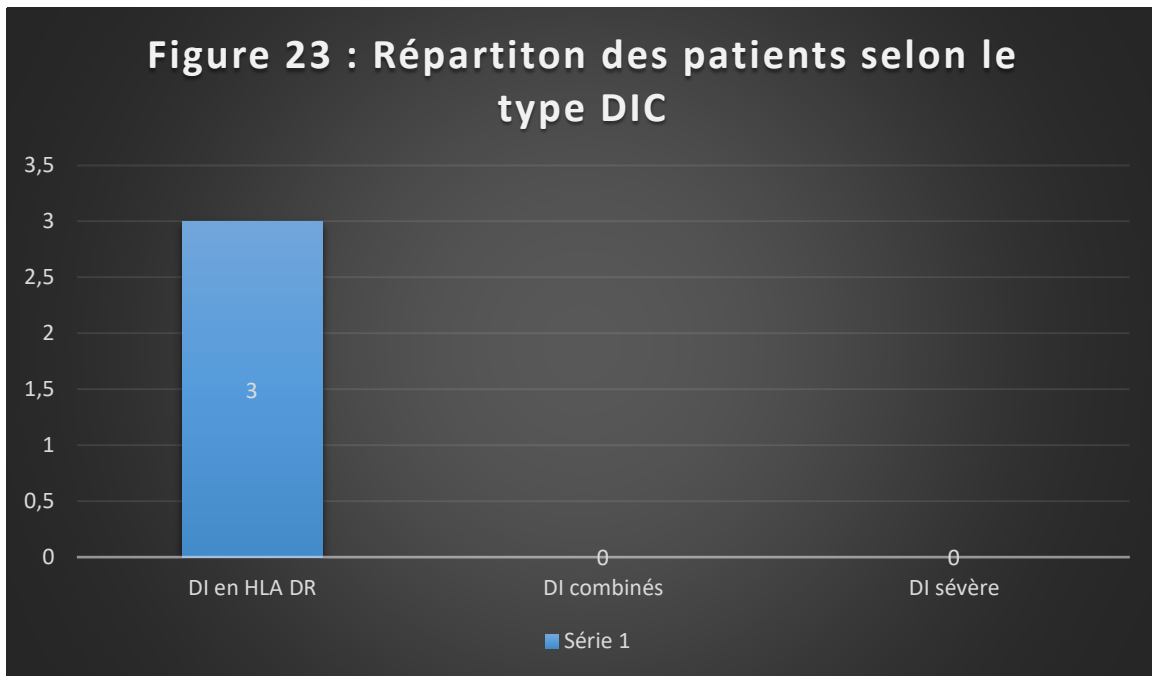
On à 3 cas de nos patients présente un déficit en HLA DR.

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

	DI en HLA DR	DI combinés	DI sévère
<b>N=3</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Tableau 22** : Répartition des patients selon le type de DIC





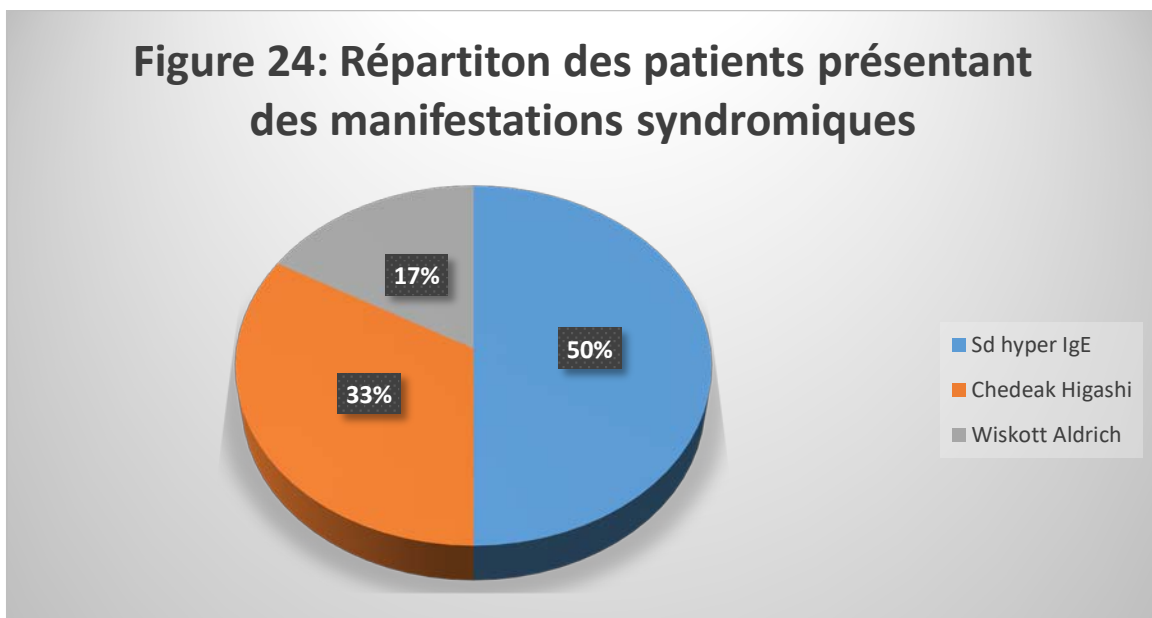
#### 2-6-4 Répartition des patients présentant des manifestations syndromiques :

50% de nos patients présentant un syndrome d'hyper IgE et 33.66% pour le syndrome de CHEDEAK HIGASHI.

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

	Sd Hyper IgE	CHEDEAK HIGASHI	WISCOTT ALDRICH
<b>N=12</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
<b>%</b>	<b>50</b>	<b>33.33</b>	<b>16.67</b>

**Tableau 23** : Répartition des patients présentant des manifestations syndromiques



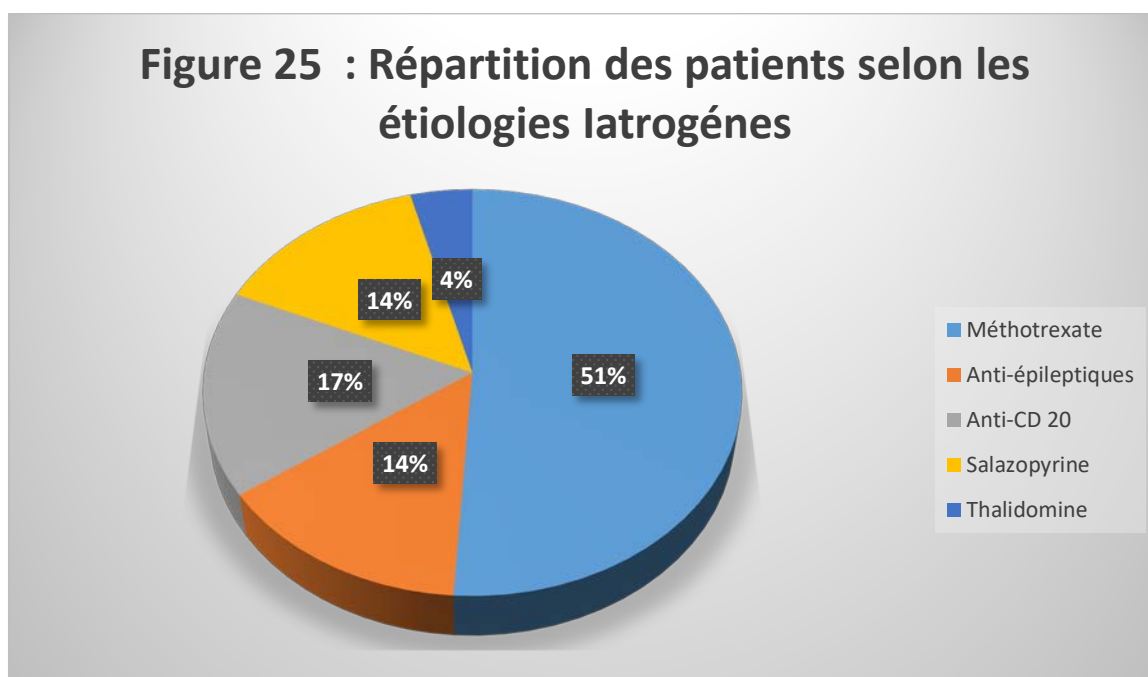
## 2.7. Répartition des patients selon les étiologies iatrogènes :

Le médicament qui aboutit le plus à une hypogammaglobulinémie est la méthotrexate (immunosuppresseur) avec un pourcentage de 51.02%. Les résultats sont obtenus à partir d'une étude sur 49 patients.

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

Médicament	N	Pourcentage (%)
Méthotrexate	25	51.02
Antiépileptiques	7	14.29
Anti-CD20	8	16.33
Salazopyrine	7	14.28
Thalidomide	2	4.08

Tableau 24 : Répartition des patients selon les étiologies iatrogènes





### 3- Etude sérologique :

#### 3-1\_ Répartition des patients selon l'iso type des Ig :

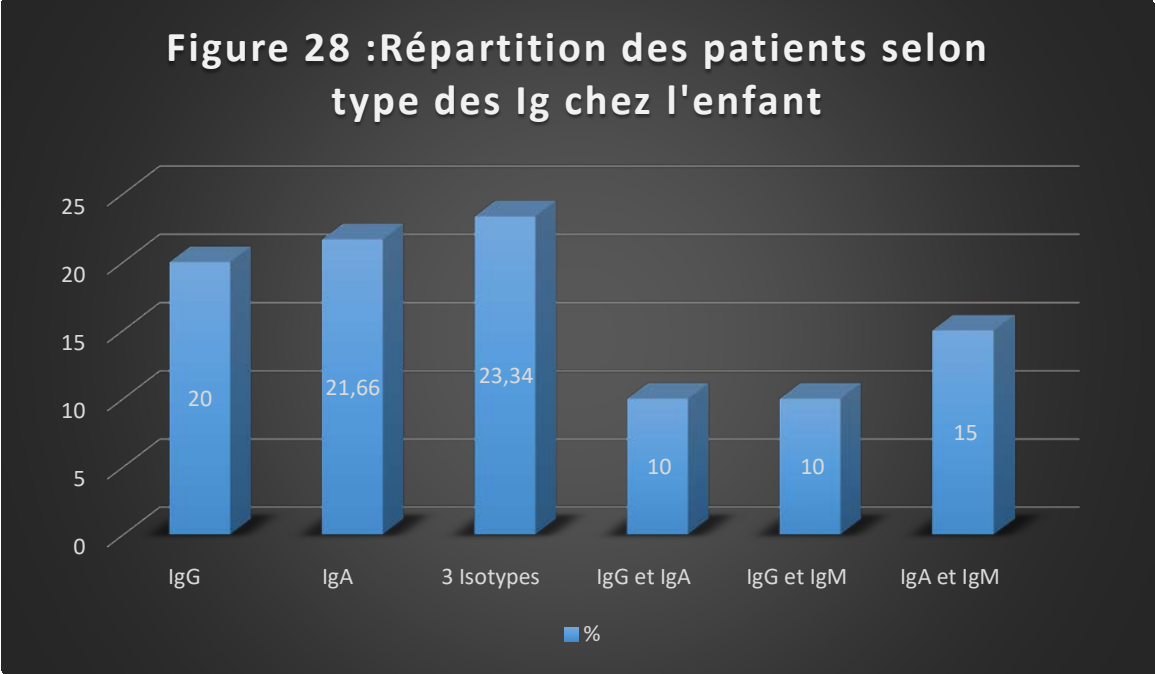
##### 3-1-1\_ Chez l'enfant :

23.34% de nos patients ont un taux bas dans l'ensemble des 3 isotypes.

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

	<b>IgG</b>	<b>IgA</b>	<b>Les 3 Isotypes</b>	<b>IgG et IgA</b>	<b>IgG et IgM</b>	<b>IgA et IgM</b>
<b>N=60</b>	12	13	14	6	6	9
<b>%</b>	20	21.66	23.34	10	10	15

Tableau 27 : **Répartition des patients selon l'iso type des Ig chez les enfants**



**3-1-2\_ Chez l'adulte :**

On remarque que les IgG sont les plus touchés chez les patients ayant une hypogammaglobulinémie.

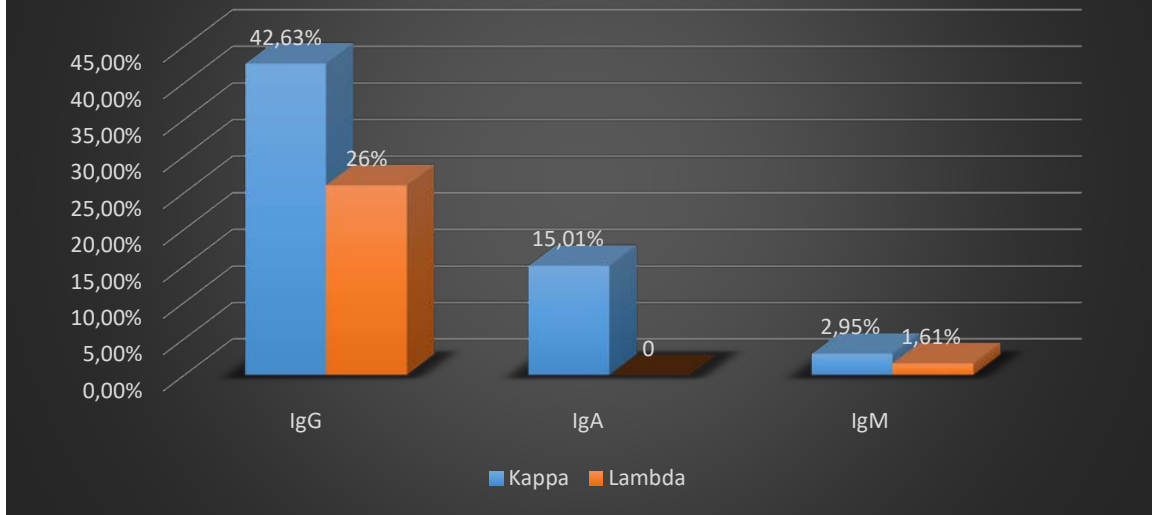
Ces résultats sont obtenus pour 373 patients parmi les 432.

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

Isotype		N=373	%
IgG	Kappa	159	42.63
	Lambda	97	26
IgA	Kappa	56	15.01
	Lambda	44	11.8
IgM	Kappa	11	2.95
	Lambda	6	1.61

**Tableau 28 : Répartition des patients selon l'iso type des Ig chez l'adulte**

**Figure 29: Répartition des patients selon l'isotype des Ig chez l'adulte**



**3-2\_ Répartition des patients selon le taux d'IgG (Enfant) :**

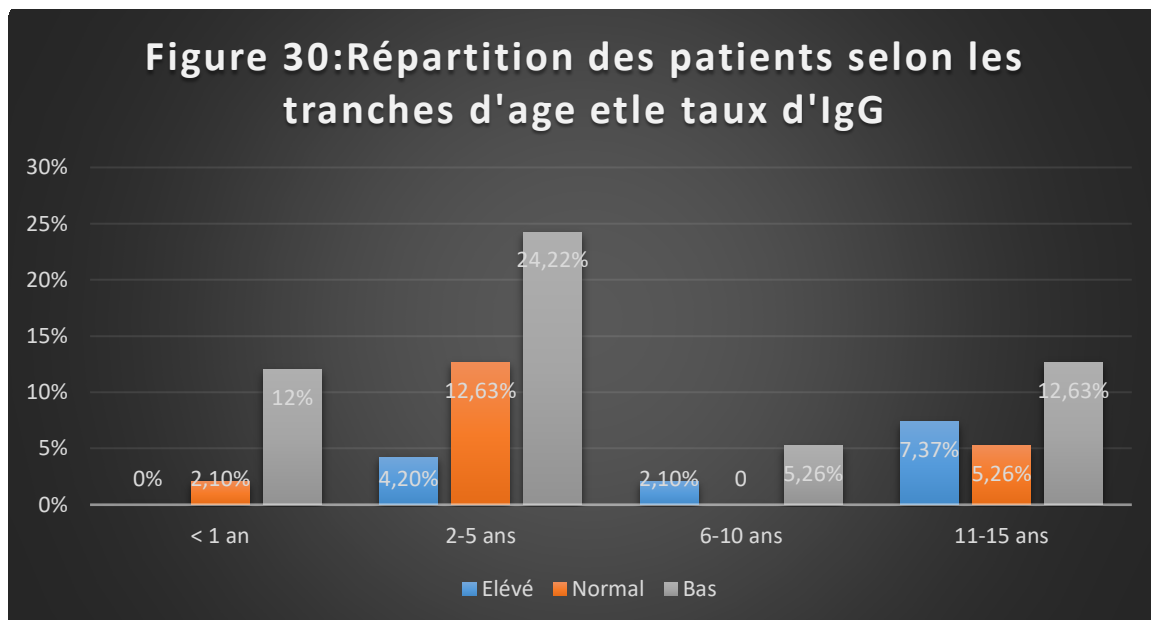
Le taux d'IgG est retrouvé élevé chez 13.67% de nos patients à tout âge confondu.

42.11% 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.

IgG (g/l)				
Age/N=95	≤ 1 an	2-5 ans	6-10 ans	11-15 ans
Elevé n=13	0 %	4.2%	2.1%	7.37%
Normal n=31	2.1 %	12.63 %	12.63 %	5.26 %
Bas n=51	12 %	24.22 %	5.26 %	12.63 %

Tableau 29 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG.



### 3-3 Répartition des patients selon le taux des sous classes d'IgG :

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

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

IgG1				
Age/N=6	≤ 1 an	2-5 ans	6-10 ans	11_15 ans
Normal	0%	50%	0%	0%
Bas	0%	16%	17%	17%

**Tableau 30:** Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG1

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

IgG2				
Age/N=6	≤ 1 an	2-5 ans	6-10 ans	11-15 ans
Normal	0%	50%	0%	17%
Bas	0%	16%	17%	0%

**Tableau 31 :** Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG2

Le taux d'IgG3 est retrouvé bas chez 67% de nos patients âgé de plus de 1 an.

IgG3				
Age/N=6	≤ 1 an	2-5 ans	6-10 ans	11-15 ans
Normal	0%	50%	0%	0%
Bas	0%	33%	17%	17%

**Tableau 32 :** Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG3

Le taux d'IgG4 est retrouvé bas chez 50% de nos patients âgé de plus de 1 an.

IgG4				
Age/N=6	≤ 1 an	2-5 ans	6-10 ans	11-15 ans
Normal	0%	33%	0%	0%
Bas	0%	16%	17%	17%

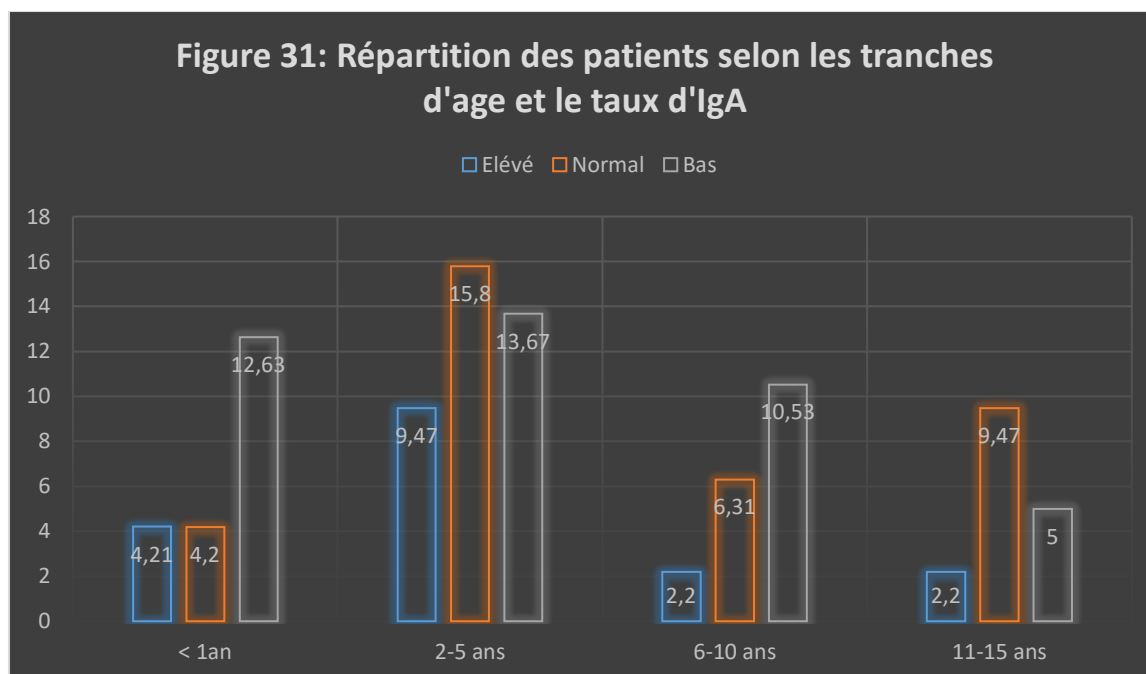
**Tableau 33 :** Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG4

### 3-4\_ Répartition des patients selon le taux d'IgA (chez l'enfant) :

Sur l'ensemble de nos patients 46.32% ont un taux d'IgA bas et 13.69% d'entre eux sont âgés de 2 à 5 ans.

IgA (g/l)				
Age/N =95	≤ 1 an	2-5 ans	6-10 ans	11-15 ans
Elevé n=17	4.21%	9.47%	2.2%	2.2%
Normal n=34	4.2%	15.8%	6.31%	9.47%
Bas n=44	12.63%	13.69%	10.53%	9.47%

Tableau 34 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgA.



### 3-5\_ Répartition des patients selon le taux d'IgM :

Le taux d'IgM est retrouvé élevé chez 11.57 % de nos patients à tout âge confondu.

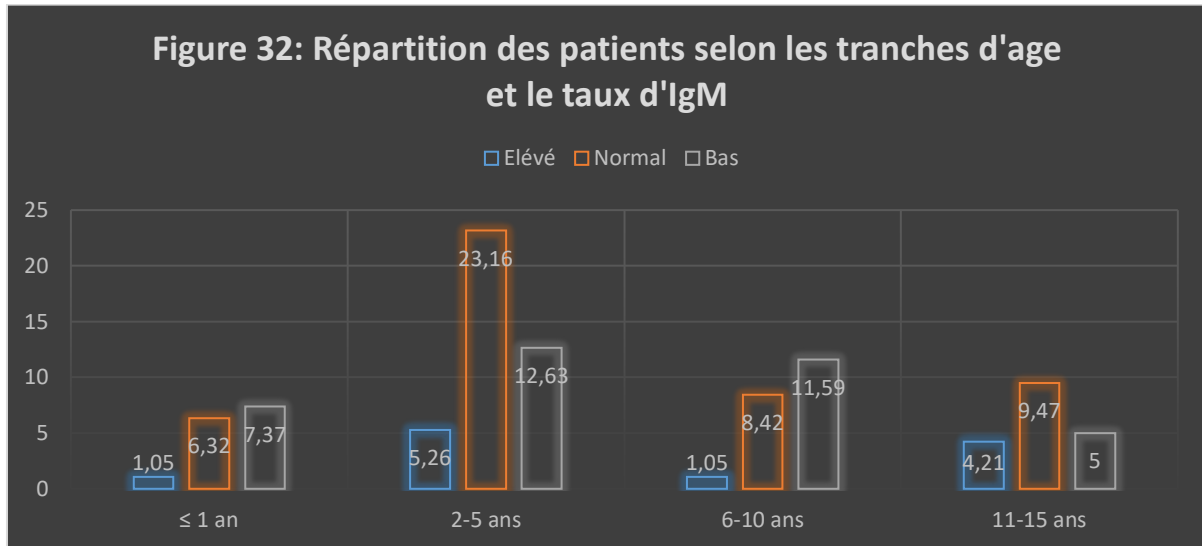
33.69% de nos patients âgé de plus de 1 an ayant un taux d'IgM bas.

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



IgM (g/l)				
Age/N=95	≤1 an	2-5 ans	6-10 ans	11-15 ans
Elevé n=11	1.05%	5.26%	1.05%	4.21%
Normal n=45	6.32%	23.16%	8.42%	9.47%
Bas n=39	7.37%	12.63%	11.59%	9.47%

Tableau 35 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgM.



### 3-6 Répartition des patients selon le taux des fractions du complément C3, C4, C1 inhibiteur :

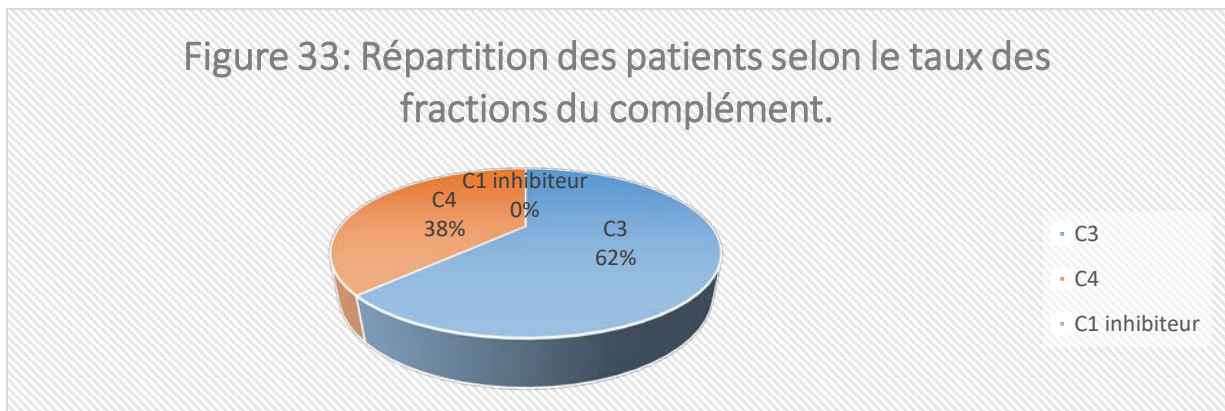
Le taux de C4 est retrouvé bas chez 67% de nos patients à tout âge confondu.

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

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

	C3	C4	C1 inhibiteur
<b>N=8</b>	5	3	0
<b>%</b>	62.5	37.5%	0%

Tableau 36 : Répartition des patients selon le taux des fractions du complément



# Discussion

- ❖ Dans notre population d'étude, on a 24.2% de patients âgés de 60-69 ans qui représentent un âge vulnérable aux déficits immunitaires, maladies prolifératives lymphoïdes et maladies auto-immunes, avec un moyen d'âge de 68 ans et 4.17% des patients âgés de 2 à 5 ans représentant un âge vulnérable aux déficits immunitaires chez les enfants. Nos résultats concordent avec les données de la littérature car cette tranche d'âge est une période d'adaptation et de maturation du système immunitaire.
  - ❖ L'étude de la répartition de nos patients selon le sexe montre que les hommes sont un peu plus touchés que les femmes nos résultats en accord avec la littérature avec le sexe ratio H/F de 1.04.
  - ❖ Cette année, on a créé au CHU BEN BOUALI à Blida un nouveau service : Neuro-immunologie. Les patients de ce service qui présentent l'hypogammaglobulinémie sont déjà 6 de pourcentage 0.51% de nos patients.
  - ❖ Une diminution d'une ou de toutes les classes des immunoglobulines traduit un déficit de l'immunité humorale qui peut être transitoire ou bien congénitale favorisant le développement d'hypogammaglobulinémie.
  - ❖ La diminution du taux d'IgG chez les patients moins d'un an pourrait être expliqué par la baisse physiologique des immunoglobulines surtout G car les IgG représentent 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 rentre dans le cadre d'un DIH ou DI combiné ce dernier nécessite un immunophénotypage lymphocytaire afin de poser le diagnostic.
  - ❖ Le déficit en sous classe d'IgG ne peut être établie et confirmé qu'après l'âge de 18 mois (normalisation des taux), dans notre population les patients ayant une diminution du taux des sous classe présentent un déficit immunitaire humoral et représente la population majoritaire, ces résultats rejoignent les données de la littérature.
  - ❖ La diminution de 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 de DIP.
- ❖ Selon ESID (EUROPEAN SOCIETY FOR IMMUNODEFIENCIES) la fréquence des déficits de l'immunité primitifs est estimée à 1/5000 à 1/10000 de la population

générale. Le déficit de l'immunité humorale est le déficit immunitaire le plus fréquent et a été retrouvé chez les enfants et même chez l'adulte, cela ne rejoint pas les données de la littérature.

❖ Le déficit en HLA DR est le déficit le moins fréquent dans notre population, il a été trouvé chez 0.28 % de nos patients présentant un DIP, cela ne rejoint pas les données de la littérature. Cela pourrait être au petit nombre de notre échantillon.

❖ La baisse d'IgG pourrait être en faveur d'un déficit isolé en IgG ou bien rentre dans le cadre d'un déficit immunitaire humoral ou déficit immunitaire combiné, ce dernier nécessite un immunophénotypage lymphocytaire afin de poser le diagnostic. Dans notre population les patients ayant une diminution du taux des sous classes présentent un déficit immunitaire humoral et représente la population majoritaire, ces résultats rejoignent les données de la littérature.

❖ La baisse d'IgG pourrait être en faveur d'un déficit isolé en IgG ou bien rentre dans le cadre d'un déficit immunitaire humoral ou déficit immunitaire combiné, ce dernier nécessite un immunophénotypage lymphocytaire afin de poser le diagnostic. Dans notre population les patients ayant une diminution du taux des sous classes présentent un déficit immunitaire humoral et représente la population majoritaire, ces résultats rejoignent les données de la littérature.

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

❖ Dans notre étude, les infections sont les plus fréquents des étiologies de l'hypogammaglobulinémie avec un pourcentage de 40.33%. La sinusite est la plus observée cliniquement, avec un pourcentage de 55.82% de toutes les infections, moins fréquemment les otites (avec un pourcentage de 24.36%) et les infections respiratoires (19.82%). Le type de microorganisme responsable de ces infections n'a pas été précisé.

❖ Parmi les DIP, le DICV est le plus fréquemment observé, avec un pourcentage de 48.94% et les déficits en IgG et en IgA (17.02%) sont les moins fréquents. Ces résultats concordent avec les données de la littérature.

❖ Une hypo albuminémie est observée chez 14.65% des patients, cela veut dire qu'il y a une perte des albumines. La perte est soit rénale (si l'albuminurie est élevée) par

un syndrome néphrotique, ou digestive (par l'entéropathie exsudative) ou cutanée (chez les grands brûlés). Notre étude s'approche de l'étude faite dans le CHU Dijon en France.

# ***CONCLUSION***

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

❖ La découverte d'une hypogammaglobulinémie chez l'adulte implique la recherche d'autres affections et en particulier d'un syndrome immunodéficientaire non VIH, d'un syndrome lymphoprolifératif avec en particulier d'une leucémie lymphoïde chronique, d'un lymphome non hodgkinien ou d'un myélome non sécrétant.

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

❖ Les étiologies sont les plus souvent primaires dont la plus fréquente est le DICV, ou causes secondaires associant : les hémopathies malignes plus fréquemment leucémie lymphoïde chronique, causes médicamenteuses (immunosuppresseurs, corticoïdes...), pertes rénales ou digestives...

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

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

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

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

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

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**



[1] Héry Delphine MdfdidislfAu2p2-. 2014.

[2] rea.revuesonline.com. [Online].; 2018 [cited 2022. Available from: [https://rea.revuesonline.com/articles/lvrea/pdf/2018/04/lvrea\\_2018\\_sprrea001293.pdf](https://rea.revuesonline.com/articles/lvrea/pdf/2018/04/lvrea_2018_sprrea001293.pdf).

[3] Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C, Orange J, Notarangelo LD. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunol Res* 2014;60:132–44.

[4] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64.

[5] Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. *Primary Immunodeficiency Diseases*. Springer, editor. 2008.

[6] 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.

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

[8] Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME. *Primary Immunodeficiency Diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015*. *J Clin Immunol* 2015;35:696–726

[9] Mellouli F, Mustapha I Ben, Khaled M Ben, Besbes H, Ouederni M, Mekki N, et al. Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25-Years of Experience (1988–2012). *J Clin Immunol*. 2015;35(8):745–53.5.

[10] classification Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64. cation internationale ; iuis 2017 .

[11] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64.

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

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

- [14] Kuchar E, Miskiewicz K, Karlikowska M. A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function. *Br J Haematol* 2015 ; **171** : 683-94.
- [15] Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: An Italian Multicenter Study. *Clin Immunol*. 2002;104(3):221–30.
- [16] Aghamohammadi A, Fiorini M, Moin M, Parvaneh N, Teimourian S, Yeganeh M, et al. Clinical, immunological and molecular characteristics of 37 Iranian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(4):408–14.
- [17] Kwan SP, Kunkel L, Bruns G, Wedgwood RJ, Latt S, Rosen FS. Mapping of the X-linked agammaglobulinemia locus by use of restriction fragment-length polymorphism. *J Clin Invest* 1986 ; **77** : 649-52.
- [18] Mensink EJM, Thompson A, Schot JDL, et al. Mapping of a gene for X-linked agammaglobulinemia and evidence for genetic heterogeneity. *Hum Genet* 1986 ; **73** : 327-32.
- [19] Biesinger E, Seifert K, Mitarbeiter R, Neugeborene D. *infektanfällige Kind*. 2000;231–4.
- [20] Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993;86:31–42.
- [21] Maxime Samsona bSADLbBB. sci-hub.se. [Online].; 2022. Available from: <https://sci-hub.se/10.1016/j.rhum.2010.08.005>.
- [22] Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol*. 2000;120(2):225–31.
- [23] Espanol T, Catala M, Hernandez M, Caragol I, Bertran JM. Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996;80(3 II):333–5.
- [24] Lilic D, Sewell WAC. IgA deficiency: What we should - or should not - be doing. *J Clin Pathol*. 2001;54(5):337–8.
- [25] Les déficits immunitaires héréditaires. Capucine Picard, Christians Drouet, Claire Fieschi, Marianne Gougerot Pocidalo, Cyrille Hoarau, Yves Levy, Béatrice Uring-Lambert 2010.
- [26] Geha R; Antibody deficiency syndromes and novel immunodeficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7(suppl): S57-S60.
- [27] Anonymous. Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO scientific Group. *Clin Exp Immunol* 1997; 109 (suppl 1): 1-28.
- [28] Bernantowska-Matuszkiewicz E, Pac M, Skopcynska H, Pum M, Clinical efficacy of intravenous immunoglobulins in patients with severe inflammatory chest disease and IgG3 subclass deficiency. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 193-197.
- [29] Aghamohammadi A, Fiorini M, Moin M, Parvaneh N, Teimourian S, Yeganeh M, et al. Clinical, immunological and molecular characteristics of 37 Iranian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(4):408–14.

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

[31] [www.msmanuals.com](http://www.msmanuals.com). [Online]. Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/d%C3%A9ficits->

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

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

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

[35] A Jaccard. Principaux déficits immunitaires primitifs à l'âge adulte. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0120, 1998, 6 p.

[36] D. S. RIMINTON and S. LIMAYE. Primary immunodeficiency diseases in adulthood. *Internal Medicine Journal* 2004; 34: 348–354

[37] International Union of Immunological Societies. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 1–28.

[38] M. Jean-Claude ; A. Carole ; R. Dominique ; F. Nicole. Les déficits de l'immunité. *Immunologie générale*. CH12. Université de Lyon. <http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/immuno/>.

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

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

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

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

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

[45] Roche-Lestienne, Catherine, François-Xavier Mahon, et Claude Preudhomme. « Origines de la résistance au traitement par imatinib mésylate : un exemple riche d'enseignements ». *médecine/sciences* 20, no 12 (décembre 2004): 1125-30. <https://doi.org/10.1051/medsci/200420121125>

[46] Totadri, Sidharth, Shankar Thipparapu, Ritu Aggarwal, Madhulika Sharma, Shano Naseem, Richa Jain, Amita Trehan, Pankaj Malhotra, Neelam Varma, et Deepak Bansal. « Imatinib-Induced Hypogammaglobulinemia in Children and Adolescents with Chronic Myeloid Leukemia ». *Pediatric Hematology and Oncology* 37, no 6 (17 août 2020): 539-44. <https://doi.org/10.1080/08880018.2020.1759739>.

[47] Korganow A. CAT devant une hypogammaglobulinémie. *Annales de Pédiatrie* 200

[48] Lange, Cassandra S., April Rahrig, Sandra K. Althouse, Robert P. Nelson, et Sandeep Batra. « Hypogammaglobulinemia in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia ». *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology* 9, no 6 (1 décembre 2020): 687-92. <https://doi.org/10.1089/jayao.2020.0060>

[49] Mertelsmann, Roland, Monika Engelhardt, Dietmar P. Berger, Philippe Moreau, et Xavier Leleu. *Précis d'hématologie et d'oncologie*. Paris Berlin Heidelberg [etc.]: Springer, 2010.

[50] [www.msdmanuals.com](http://www.msdmanuals.com). [Online]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leuc%C3%A9mies/leuc%C3%A9mie-lympho%C3%AFde-chronique-llc>.

[51] [www.msdmanuals.com](http://www.msdmanuals.com). [Online]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/lymphomes/lymphomes-non-hodgkiniens?query=lymphome%20non%20hodgkinien>.

[52] [www.doctissimo.fr](http://www.doctissimo.fr). [Online]. Available from: <https://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/myelome-associe-a-une-hypogammaglobulinemie-severe-avec-infections-recurrentes#:~:text=D%C3%A9finition%20du%20terme%20My%C3%A9lome%20associ%C3%A9,ligne%C3%A9e%20de%20certains%20globules%20blancs>.

[53] Jaffe, Elizabeth F., M. Christine Lejtenyi, Francisco J.D. Noya, et Bruce D. Mazer. « SECONDARY HYPOGAMMAGLOBULINEMIA ». *Immunology and Allergy Clinics of North America* 21, no 1 (février 2001): 141-63. [https://doi.org/10.1016/S0889-8561\(05\)70197-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8561(05)70197-1).

[54] Espanol T, Garcia-Armui R, Bofiu U. A, et al. Hypogammaglobulinaemia and negative anti-HIV antibodies in AIDS. *South Med J* 82:423, 1989

[55] Ochs HD, Smith C I. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore)* 75:287, 1996

[56] Schulert, Grant, William Walsh, et Jörn-Hendrik Weitkamp. « Polymicrogyria and Congenital Parvovirus B19 Infection ». *American Journal of Perinatology Reports* 1, no 02 (décembre 2011): 105-10. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1285984>.

[57] Gooding AM, Bastian JF, Peterson BM, et al. Safety and efficacy of intravenous immunoglobulin prophylaxis in pediatric head trauma patients: A double-blind controlled trial.

[58] [www.snfge.org](http://www.snfge.org). [Online]. Available from: <https://www.snfge.org/content/particularites-pediatriques-de-lenteropathie-exsudative-propos-de-9->

cas#:~:text=L'ent%C3%A9ropathie%20exsudative%20(EE),avec%20%C5%93d%C3%A8mes%20est%20souvent%20observ%C3%A9e.

**[59]** www.em-consulte.com. [Online]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/983599/gastro-enteropathies-exsudatives>.

**[60]** Lim, E, Y Tao, Aj White, Ar French, et Ma Cooper. « Hypogammaglobulinemia in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus ». *Lupus* 22, no 13 (novembre 2013): 1382-87. <https://doi.org/10.1177/0961203313507990>.

**[61]** Wallace DJ, Hahn BH (eds), Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. Philadelphia : Elsevier, 2013.

**[62]** Florescu, D. F., A. C. Kalil, F. Qiu, C. M. Schmidt, et U. Sandkovsky. « What Is the Impact of Hypogammaglobulinemia on the Rate of Infections and Survival in Solid Organ

**[63]** Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24(2):273-83.

**[64]** Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore)*. 1996 Nov;75(6):287-99. [PubMed]

**[65]** Wilfert CM, Buckley RH, Mohanakumar T, Griffith JF, Katz SL, Whisnant JK, Eggleston PA, Moore M, Treadwell E, Oxman MN, Rosen FS. Persistent and fatal central-nervous-system ECHOvirus infections in patients with agammaglobulinemia. *N Engl J Med*. 1977 Jun 30;296(26):1485-9. [PubMed]

**[66]** Touw CM, van de Ven AA, de Jong PA, Terheggen-Lagro S, Beek E, Sanders EA, van Montfrans JM. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Aug;21(5):793-805. [PubMed]

**[67]** Ameratunga R, Woon ST, Koopmans W, French J. Cellular and molecular characterisation of the hyper immunoglobulin M syndrome associated with congenital rubella infection. *J Clin Immunol*. 2009 Jan;29(1):99-106. [PubMed]

**[68]** Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, Viallard JF, Gardembas M, Galicier L, Schleinitz N, Suarez F, Soulas-Sprauel P, Hachulla E, Jaccard A, Gardeur A, Théodorou I, Rabian C, Debré P., DEFI Study Group. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2008 May 15;46(10):1547-54. [PubMed]

**[69]** Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):3-12. [PubMed]

**[70]** Samson M, Audia S, Lakomy D, Bonnotte B, Tavernier C, Ornetti P. Diagnostic strategy for patients with hypogammaglobulinemia in rheumatology. *Joint Bone Spine*. 2011 May;78(3):241-5. [PubMed]

[71] Bertrand, Yves, et Frédéric Baleyrier. « Diagnostic d'un déficit immunitaire primitif de l'enfant ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2010, no 424 (juillet 2010): 53-58. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(10\)70609-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(10)70609-2).

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

[73] [www.msmanuals.com](https://www.msmanuals.com). [Online]. [cited 2022]. Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/d%C3%A9ficits-immunitaires/agammaglobulin%C3%A9mie-li%C3%A9e-%C3%A0-x>.

[74] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/d%C3%A9ficits-immunitaires/hypogammaglobulin%C3%A9mie-%C3%A0-expression-variable-ou-d%C3%A9ficit-immunitaire-commun-variable-dicv>. [Online].

[75] Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, Mohammadinejad P, Gharib B, Shahinpour S, et al. Autoimmunephenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(5)

[76] Sacco, Keith A, et Roshini S Abraham. « Consequences of B-Cell-Depleting Therapy: Hypogammaglobulinemia and Impaired B-Cell Reconstitution ». *Immunotherapy* 10, no 8 (juin 2018): 713-28. <https://doi.org/10.2217/imt-2017-0178>.

[77] Geary D, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. s.l. : Mosby, 2008. 978-0-323-04883-5.

[78] Carrer DL, Bach-Ngohou K. L'électrophorèse capillaire automatisée en biologie clinique. 2005;6

[79] Thomas C. Interprétation de l'électrophorèse des protéines sériques. FMC TOURCOING. 12/2015.

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

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

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

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

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

- [85] Le Diest F. comment explorer un deficit immunitaire? Arch pediatri 2003;10:510s-512s (17).la revue de praticien, Capucine Picard, VOL.57, 15 octobre 2007.
- [86] Duchamp.M, Picard.C. Comment explorer et dignostiquer un déficit immunitaire héréditaire. Feuillet Biol. 2013;54:25–35.
- [87] Picard C. Comment explorer un déficit immunitaire héréditaire ?Rev Prat 2007;57:1671—6.
- [88] LA REVUE DE PRATICIEN, Capucine Picard, VOL.57, 15 octobre 2007
- [89] Schearer WT. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. J Allergy Clin Immunol 2006;112:973—80.
- [90] Janeway's immunobiology, 8th edition Garland Science
- [91] Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S1828.
- [92] Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. J Pediatr. 2002;141:566–72.
- [93] Biesinger E, Seifert K, Mitarbeiter R, Neugeborene D. infekтанfällige Kind. 2000;231–4.
- [94] [https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/d%C3%A9ficits-immunitaires/syndrome-hyperige?fbclid=IwAR369CEvVkJALzh149I8qSt\\_-1mVMA05qKllf2rsD1DAR09QteQo98dhzdk](https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/d%C3%A9ficits-immunitaires/syndrome-hyperige?fbclid=IwAR369CEvVkJALzh149I8qSt_-1mVMA05qKllf2rsD1DAR09QteQo98dhzdk)
- [95] « Ressources - Livrets Patients | Société Française d'Hématologie ». Consulté le 2 juillet 2022. <https://sfh.hematologie.net/infos-patients/ressources-livrets-patients>.
- [96] Greenberger PA, Walker CL, Fitzsimons TE, et al: Hypogammaglobulinemia associated with cytomegalovirus pneumonia.
- [97] Schulert, Grant, William Walsh, et Jörn-Hendrik Weitkamp. « Polymicrogyria and Congenital Parvovirus B19 Infection ». *American Journal of Perinatology Reports* 1, no 02 (décembre 2011): 105-10. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1285984>.
- [98] « Hypogammaglobulinemia: Practice Essentials, Background, Pathophysiology », 25 octobre 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/136471-overview>
- [99] sci-hub.se. [Online]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1016/j.rhum.2010.08.005>.
- [100] BOUSFIHA, AA., M. DEBRE, et A. ABID. « UTILISATION DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES CHEZ L'ENFANT ». *Maroc Médical* Vol. 22 (25 avril 2013): No 3 (2000). <https://doi.org/10.48408/IMIST.PRSM/MM-V22I3.784>.
- [101] [www.ncbi.nlm.nih.gov/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/). [Online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563134/>.
- [102] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697992/>

## Résumé :

### ❖ Introduction :

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

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

### ❖ Objectif

Établir une démarche diagnostic devant une hypogammaglobulinémie (enfants et adultes).

### ❖ Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude prospective descriptive regroupant 1174 patients recrutés au niveau du laboratoire d'immunologie U.H.U HBB sur une période de 12 mois du décembre 2022 au juillet 2023.

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

L'électrophorèse sur gel d'agarose semi-automatisée était la technique utilisée dans notre unité. Cette technique était réalisée par l'automate **SAS-1plus** automate de migration et **SAS 2** automate de coloration, décoloration et séchage de la firme **HELENA Biosciences Europe**.

Le dosage est réalisé par automate **SPA PLUS**, la turbidimétrie est la mesure du degré de turbidité d'une suspension.

### ❖ Résultats et discussion

- Cette étude a inclus 1174 patients : il s'agit de 576 (49.06%) Féminin et 598 (50.94%) masculin soit une sex-ratio de M/F de 1.04.

- La tranche d'âge la plus concernée est entre 60 et 69 ans, soit 24.2 % de nos patients. Dont l'âge moyen des patients au moment du recrutement est de 68 ans.

- L'infection à répétition est le signe clinique le plus fréquent attentent de DIP.

-Chez l'enfant, 23.34% de nos patients ont un taux bas dans l'ensemble des 3 isotypes; Le taux d'IgG bas chez 20% de nos patients .le taux d'IgA bas chez 13.69% de patients âgé de 2 à 5 ans ; le taux d'IgM bas chez 33.69% de nos patients âgés de plus de 1



an .C3 bas chez 62.5% de nos patients , C4 bas chez 37.5% de nos patients . Le taux d'IgG4 est retrouvé bas chez 67% de nos patients âgé de plus de 1 an est la sous classe la plus touchée.

- Chez l'adulte, la démarche diagnostique doit dans un premier temps éliminer une cause secondaire, et en particulier une hémopathie lymphoïde ou une origine médicamenteuse (immunosuppresseurs, antiépileptiques). Une fuite digestive (entéropathie exsudative) ou rénale (syndrome néphrotique) est aussi possible. Plus rarement, il s'agit d'un authentique déficit immunitaire primitif (DIP) découvert à l'âge adulte : un déficit immunitaire commun variable (DICV), le plus commun des DIP, touchant l'adulte jeune entre 20 et 30 ans et qui peut parfois être responsable de manifestations articulaires très proches de la polyarthrite rhumatoïde, ou un syndrome de Good associant hypogammaglobulinémie, thymome et infections récurrentes vers l'âge de 40 ans.

-Les DIH sont les plus fréquents chez les enfants présentent un DIP suivi des déficits immunitaires syndromiques.

- Dans DI syndromique, le plus fréquent et le syndrome d'hyper IgE avec pourcentage 50%

- Le syndrome inflammatoire chronique représente 53.11% e nos patients et 46.89% pour le SIA.

### ❖ **Conclusion**

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

❖ **Mots clés** : Hypogammaglobulinémie, Déficit immunitaire primitif (DIP), EPS, immunoglobulines intraveineuses.

## **Abstract :**

### **□ Introduction :**

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

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

### **□ Objective :**

Establish a diagnostic approach to hypogammaglobulinemia (children and adults).

### **□ Materials and methods :**

We conducted a prospective descriptive study of 1174 patients recruited from the U.H.U HBB immunology laboratory over a 12-month period from December 2022 to July 2023.

We had access to the biological results, and we were able to consult the medical files of the patients.

Semi-automated agarose gel electrophoresis was the technique used in our unit. This technique was performed by the SAS-1 plus migration automaton and SAS 2 coloring, discoloration and drying automaton from the firm HELENA Biosciences Europe.

The dosage is carried out by SPA PLUS automaton, turbidimetry is the measurement of the degree of turbidity of a suspension.

- Results and discussion

- This study included 1174 patients : 576 (49.06%) female and 598 (50.94%) male, i.e. a sex ratio of M/F of 1.04.

- The most affected age group is between 60 and 69 years old, i.e. 24.2% of our patients. Of which the average age of patients at the time of recruitment is 68 years.

- Repeated infection is the most common clinical sign of PID.

-In children, 23.34% of our patients have a low rate in all 3 isotypes ; The low IgG level in 20% of our patients. The low IgA level in 13.69% of patients aged 2 to 5 years ; low IgM in 33.69% of our patients over 1 year old. Low C3 in 62.5% of our patients, low C4 in 37.5% of our patients. The IgG4 level is found low in 67% of our patients over the age of 1 year is the most affected subclass.

- In adults, the diagnostic approach must first eliminate a secondary cause, and in particular a lymphoid haemopathy or a drug origin (immunosuppressants, antiepileptics). Digestive leakage (losing enteropathy) or renal leakage (nephrotic syndrome) is also possible. More rarely, it is an authentic primary immunodeficiency (PID) discovered in adulthood : a common variable immunodeficiency (CVID), the most common PID, affecting young adults between 20 and 30 years old and which can sometimes be responsible for joint manifestations very similar to rheumatoid arthritis, or Good's syndrome associating hypogammaglobulinemia, thymoma and recurrent infections around the age of 40.

-DIH are the most common in children with PID followed by syndromic immunodeficiencies.

- In syndromic ID, the most common and hyper IgE syndrome with percentage 50%

- Chronic inflammatory syndrome represents 53.11% of our patients and 46.89% for AIS.

#### □ **Conclusion**

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

#### □ **Key words :**

Hypogammaglobulinemia, Primary Immunodeficiency (PID), EPS, intravenous immune gammaglobulins.