



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

AFP	:	Alpha foeto protéine.
AHAI	:	Anémie hémolytique auto-immune.
AH50	:	Alternative pathway of complement activity assay.
APECED	:	Autoimmune polyendocrinopathy ectodermal dystrophy syndrome.
ALPS	:	Auto-immun lymphoprolifératif syndrome.
AT	:	Ataxie Télangiectasie.
ATB	:	Antibiotique.
ATCD	:	Antécédent.
CH50	:	Complément hémolytique total.
CI	:	Complexes Immuns.
CMC	:	Candidose cutanéomuqueuse chronique.
DDB	:	Dilatation des bronches.
DI	:	Déficit immunitaire.
DIC	:	Déficit immunitaire combiné.
DICS	:	Déficit immunitaire combiné sévère.
DICV	:	Déficit immunitaire commun variable.
DIH	:	Déficit immunitaire humoral.
DIP	:	Déficit immunitaire primitif.
EDA	:	Dysplasie ectodermique anhydrotique.
EPP	:	Electrophorèse des protides.
ESID	:	European society for immunodeficiencies.
GSC	:	Granulomotose septique chronique.
HIGM	:	Hyper IgM.
HLA	:	Human leucocytes antigens.
IG	:	Immunoglobuline.
IUIS	:	International Union of Immunological Societies.
IV	:	Intraveineux.
LAD	:	Déficit en molécules d'adhésion leucocytaire.
LSID	:	Latin American Society for Immunodeficiencies.
MBL	:	Mannose- Binding Lectin.
MSPID	:	Moroccan society for primary immunodeficiencies.
NBT	:	Test au NitroBleu de Tétrazolium.
NK	:	Natural killer.
NNé	:	Nouveau-Né.

PTAI	:	Purpura thrombopénique auto-immune.
PNN	:	Polynucléaires neutrophiles.
PFLA	:	Pneumonie Franche Lobaire Aigue.
RGCH	:	Réaction du greffon contre l'hôte.
RPM	:	Retard psychomoteur.
RSP	:	Retard staturo-pondérale.
Sd	:	Syndrome.
SIDA	:	Syndrome d'immunodéficience acquise.
SPL	:	Sous-populations lymphocytaires.
VIH	:	Virus d'immunodéficience humaine.



Introduction	02
Patients et méthodes	04
I. Patients	05
1. Critères d'inclusion.....	05
2. Critères d'exclusion.....	05
II. Méthodes	06
Résultats	07
I. Données épidémiologiques	08
1. Age.....	08
1.1 Dans les cas confirmés.....	08
1.2 Dans tous les cas.....	08
2. Le sexe.....	09
2.1 Dans les cas confirmés.....	09
2.2 Dans tous les cas.....	10
3. Origine Géographique.....	10
4. Consanguinité.....	11
4.1. Dans les cas confirmés.....	11
4.2. Dans tous les cas.....	11
5. Antécédents familiaux.....	13
5.1. Dans les cas confirmés.....	13
5.2. Dans tous les cas.....	13
II. Présentation clinique	15
III. Paraclinique	18
1. NFS pq.....	18
2. Dosage des immunoglobulines.....	18
2.1. Dans le syndrome d'hyper IgM.....	19
2.2. Dans le syndrome de Job Buckley.....	19
3. Les sous populations lymphocytaires	19
4. L'αFP.....	19
5. Le NBT	20
IV. Etiologies	20
1. Remarques importantes.....	20
2. Les cas confirmés des Déficits immunitaires primitifs.....	21
3. Les cas non confirmés.....	23
3.1. Les cas avec orientation.....	24
3.2. Les cas sans orientation.....	24
V. Les manifestations cliniques en fonction des étiologies	26
VI. Traitement	29
VII. Evolution	29
Discussion	30

I.	Estimation des déficits immunitaires primitifs à travers le monde.....	31
II.	Effet de la consanguinité.....	33
1.	Dans la population générale.....	33
2.	Dans les populations de déficit immunitaire primitif.....	34
III.	L'âge.....	35
IV.	Le sexe.....	36
V.	Paraclinique.....	37
1.	La première étape.....	37
2.	La deuxième étape.....	38
3.	La troisième étape.....	41
4.	La quatrième étape.....	43
VI.	Etiologies.....	44
1.	Les déficits immunitaires combinés.....	44
2.	Les syndromes bien définis avec un déficit immunitaire.....	45
3.	Les déficits prédominant sur les anticorps (déficits humoraux).....	46
4.	Les dérégulations immunitaires.....	47
5.	Les anomalies de la phagocytose.....	48
6.	Les déficits de l'immunité innée.....	48
7.	Les troubles auto-inflammatoires.....	49
8.	Les déficits en complément.....	49
VII.	Prise en charge.....	52
VIII.	Evolution.....	54
IX.	Stratégie d'amélioration du diagnostic et de la prise en charge.....	55
Conclusion.....		58
Annexes.....		60
Résumés.....		72
Bibliographie		76



INTRODUCTION



Contrôlé par un réseau d'organes qui produisent, stimulent ou stockent des millions de cellules spécialisées, communicantes et coopérantes entre elles, le système immunitaire est un système de protection particulièrement sophistiqué.

Un déficit immunitaire peut se développer quand un composé de ce système immunitaire est absent ou défaillant : quand cette défaillance est due à un facteur intrinsèque, le déficit immunitaire est dit primitif (DIP).

Les DIP représentent un groupe d'affections hétérogènes provoquées par des défauts de base de la fonction du système immunitaire [36]. On en décrit plus de 300 DIP, avec près de 170 gènes identifiés [1].

Les DIP peuvent apparaître chez des personnes de tout âge. Les premières descriptions de ces maladies ont été faites chez les enfants ; l'expérience médicale a ensuite permis de diagnostiquer des DIP chez de nombreux adolescents et adultes.

Ce travail a pour objectif de déterminer le profil épidémiologique, clinique et immunologique des DIP chez l'enfant dans le service de pédiatrie A au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Pour étudier la distribution des cas observés nous sommes basés sur la dernière classification internationale de l'IUIS PID (The International Union of Immunological Societies for primary immunodeficiency expert committee) [annexe 2] [37], [38].

Réalisé à ce propos; notre travail va permettre par conséquent, d'améliorer la connaissance de ces maladies afin de faciliter l'approche diagnostique et thérapeutique.



PATIENTS ET MÉTHODES



I. Patients

Quarante et un patients suivis au service de pédiatrie A du CHU Mohammed VI, de Marrakech, sur une période allant du Janvier 2011 au Mars 2017 ont été sélectionnés pour cette étude.

1. Critères d'inclusion:

Les patients retenus pour cette étude sont les enfants ayant un âge inférieur à 16 ans et qui présentent:

- _ soit un diagnostic établi de déficit immunitaire sur la base de la présentation clinique et du bilan biologique, immunitaire et génétique qui confirme le diagnostic.
- soit des formes syndromique des déficits immunitaires pour lesquels le diagnostic est posé cliniquement ex: ataxie télangiectasie, Di George.
- _ soit des signes faisant suspecter un DIP : Antécédent familial de DIP, dilatations des bronches, manifestations auto-immunes, granulomatose systémique, retentissement sur la courbe de croissance ou l'état nutritionnel, retard de chute du cordon (>7 jours), etc. devant la forte suspicion clinique, et en l'attente du bilan immunologique confirmant, ces patients sont inclus.

2. Critères d'exclusion:

Patients présentant :

- une infection à VIH
- d'autres déficits immunitaires secondaires: Hypo protidémie ; malnutrition; insuffisance rénale chronique ; hémopathies malignes; chimiothérapie immunosuppressive, etc.

II. Méthodes

Le recueil des données a été fait de façon rétrospective en utilisant une fiche d'exploitation [annexe I].

L'étude a été menée avec le laboratoire d'immunologie CHU Mohammed VI durant la période du Janvier 2011 au Mars 2017, avec une étroite collaboration avec le service d'immunologie clinique de Casablanca sous la direction de professeur Bousfiha.

Nous sommes intéressés aux données épidémiologiques, cliniques, immunologiques, génétiques, étiologiques et thérapeutiques de nos patients.

Devant la suspicion d'un déficit immunitaire, la présence de signes syndromiques nous a permis d'emblée d'évoquer des entités de DIP bien définies nécessitant un bilan étiologique spécifique. Sinon, dans l'optique d'optimiser les moyens exploratoires, la mise en évidence d'un DIP nous a imposé une démarche diagnostique en étapes. La première étape a visé surtout d'éliminer un déficit immunitaire acquis; notamment une infection à VIH; la deuxième étape a reposé sur un bilan biologique de base (numération formule sanguine-plaquette, dosage des immunoglobulines [IgG, IgA, IgM] et/ou électrophorèse des protides. Confronté à la clinique, ce bilan initial a permis de distinguer trois catégories de déficits : cellulaire, humoral et phagocytaire pour lesquels la troisième étape grâce à des explorations immunologiques spécialisées (étude des sous-populations lymphocytaires, dosage des sous-classes d'immunoglobulines, recherche d'anticorps spécifiques, test de prolifération lymphocytaire, test au NBT, étude phénotypique de CD18, . . .) nous a permis de confirmer le DIP et de préciser sa nature. Enfin, la quatrième étape a été menée en collaboration avec les généticiens pour déterminer le type moléculaire du déficit.

L'analyse des données était réalisée par les logiciels : Microsoft Office Excel et IBM SPSS Statistics version 19.



RESULTATS



Quarante et un patients ont été inclus dans notre étude, et vu qu'ils n'ont pas tous un diagnostic paraclinique établi nous les avons divisé en trois classes:

- La classe 1: 27 patients (65.85% des cas) avec un diagnostic clinique, immunologique et/ou génétique confirmant une maladie appartenant aux DIP.
- La classe 2: des patients pour lesquels on a une orientation diagnostic vers une pathologie déterminée de DIP, mais le bilan était incomplet, ce qui a empêché de poser le diagnostic positif. Ils sont au nombre de 7 enfants (17% des cas).
- La classe 3: des patients avec une clinique très évocatrice de DIP, mais le bilan immunologique n'a pas été réalisé, ou revenu normale : ils sont 7 enfants également. (17% des cas).

Pour présenter nos résultats nous les avons divisés en deux parties

- La première concerne les 27 patients avec un diagnostic confirmé (classe 1).
- La deuxième partie pour tous les 41 patients de l'étude (classes 1+2+3).

I. Données épidémiologiques:

1. L'âge:

1.1 Dans les cas confirmés

L'âge moyen de nos patients était de 4.68 ans et l'âge médian de 4.16 ans, avec des extrêmes allant de 23 jours à 15 ans.

L'étude de la répartition des malades selon les tranches d'âges a montré un pic de fréquence entre 0 et 5 ans (figure 1).

1.2. Dans tous les cas

L'âge moyen de nos patients était de 4.62 ans et l'âge médian de 4.16 ans, avec des extrêmes allant de 23 jours à 15 ans (figure 1).

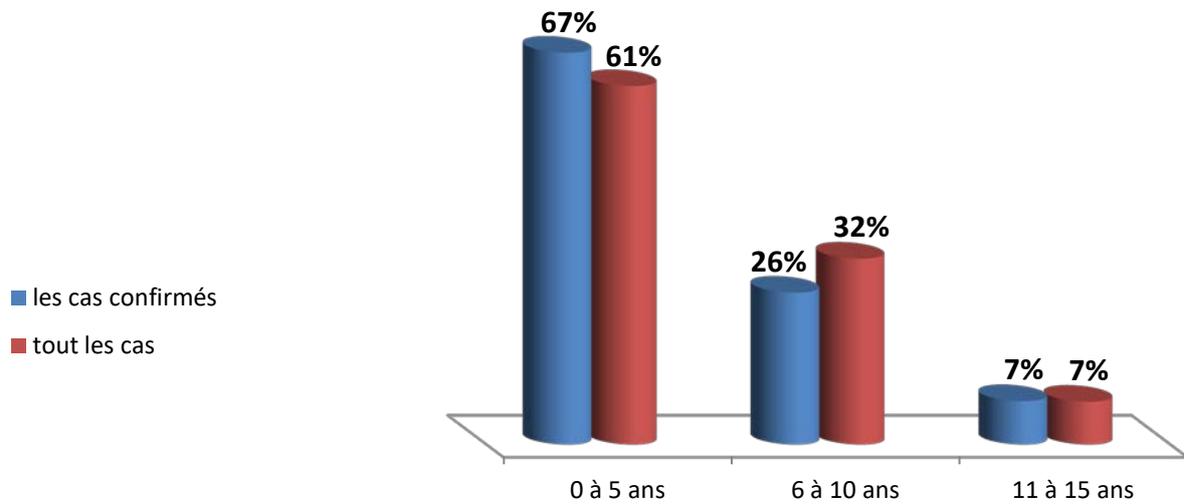


Figure 1: la répartition des patients selon les tranches d'âges

2. Le sexe

2.1. Dans les cas confirmés

L'étude de la répartition selon le sexe a montré une prédominance masculine avec 15 garçons soit 55.6% des cas, contre 12 filles soit 44.4% des cas. Le sexe ratio était de 1.25 (figure2).

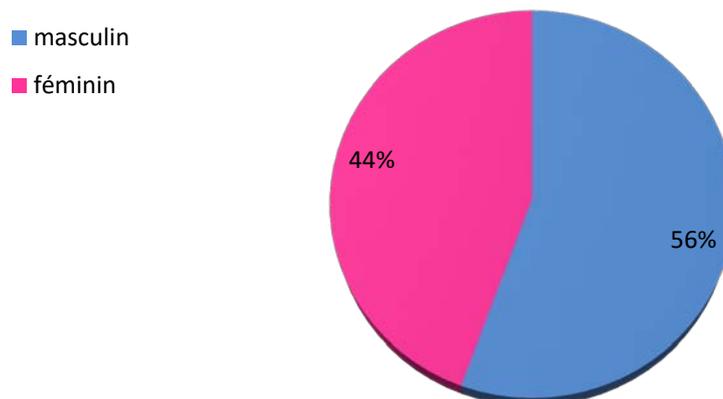


Figure 2: la répartition selon le sexe des cas confirmés

2.2. Dans tous les cas

L'étude de la répartition selon le sexe a montré une légère prédominance masculine avec 21 garçons, soit 51.2% des cas contre 20 filles, soit 48.8% des cas. Le sexe ratio était de 1.04 (figure 3).

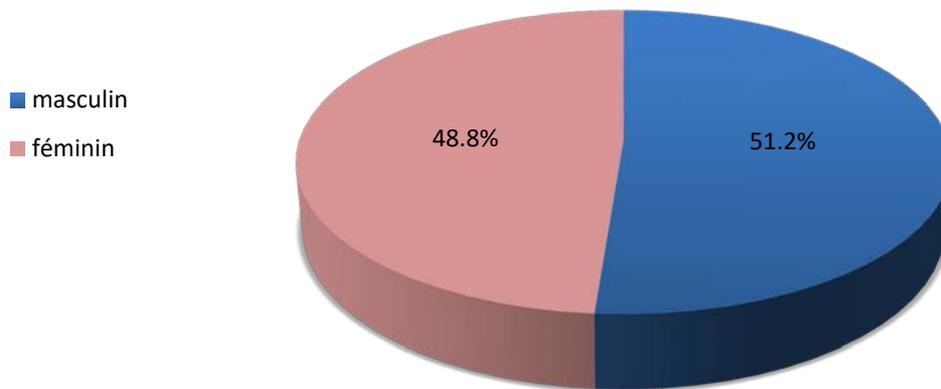


Figure 3: la répartition selon le sexe de tous les cas

3. Origine géographique:

La majorité de nos patients ont été originaire de la région de Marrakech-Safi. Leur nombre était de 27 enfants, soit 77.14%.

Les autres patients venaient des régions de Béni Mellal-Khénifra, Laayoune-Saguia al hamra, Draa-tafilalet et Guelmim-oued Noun avec un pourcentage de 5.71% pour chacune.

L'origine géographique n'a pas été identifié pour six enfants soit 14.6% des cas (figure 4).

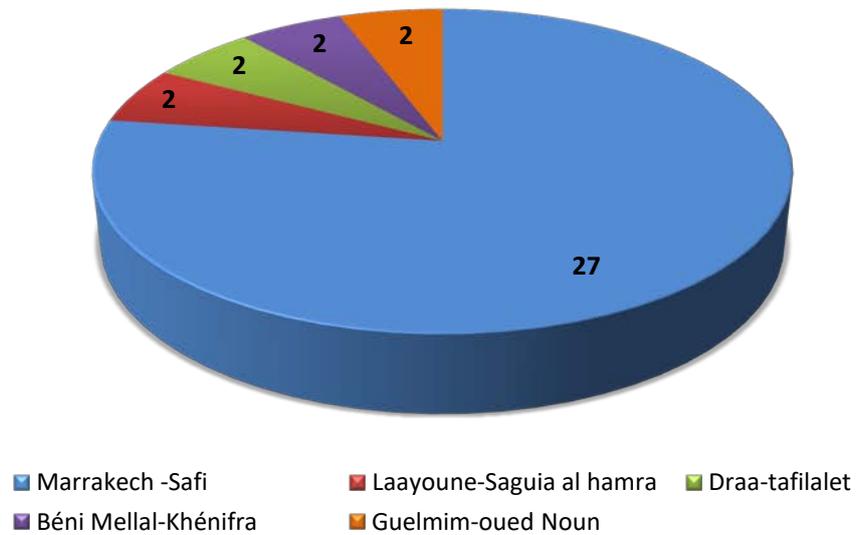


Figure 4: l'origine géographique des patients

4. Consanguinité

4.1. Dans les cas confirmés

vingt enfants étaient consanguins soit 74.1% des cas, 4 enfants n'étaient pas consanguins soit 14.8% et 3 enfants soit 11.1% la consanguinité n'a pas été déterminé (figure 5). Parmi les enfants consanguins 15 enfants étaient consanguins de 1^{er} degré soit 75 % des cas, 3 enfants étaient consanguins de 2^{eme} degré soit 15 %, et 2 enfants étaient consanguins de 3^{eme} degré soit 10 %.

4.2. Dans tous les cas

25 enfants étaient consanguins soit 61% des cas (figure 6) et parmi eux 18 enfants étaient consanguins de 1^{er} degré soit 63 % , 8 enfants étaient consanguins de 2^{eme} degré soit 29%, et 2 enfants étaient consanguins de 3^{eme} degré soit 8 %.

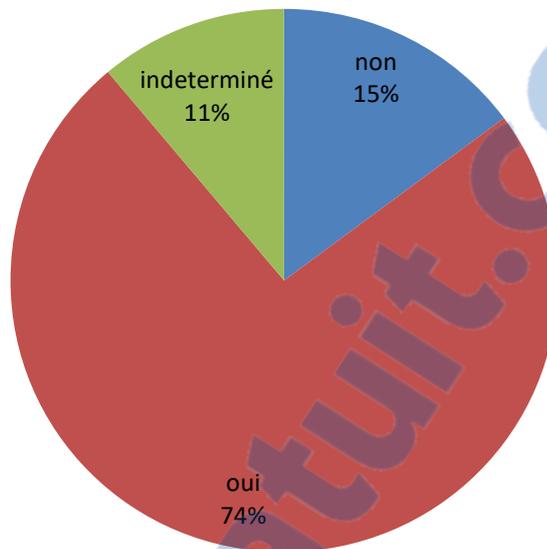


Figure 5: la consanguinité des cas confirmés

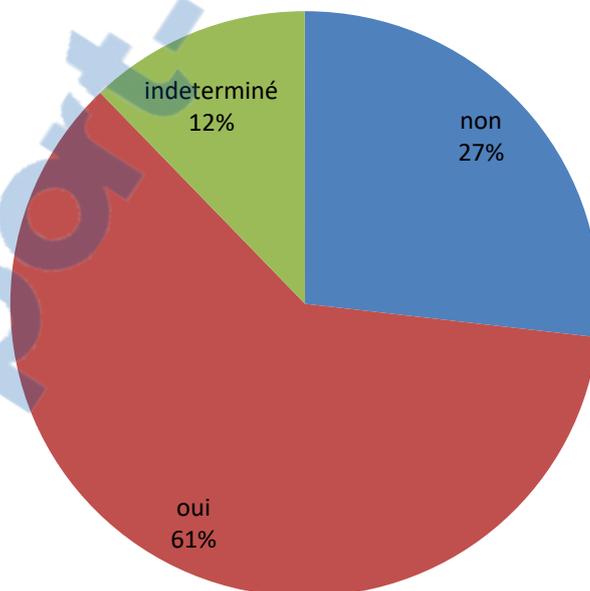


Figure 6: la consanguinité dans tous les cas

5. Antécédents Familiaux

5.1. Dans les cas confirmés

Les enfants avec antécédent de DIP dans la fratrie ont représenté 55.5 % des cas (15 cas). Ceux qui ont un antécédent de décès dans la fratrie en relation avec les DIP ont représenté 40.7 % (11 cas) (figure 7).

Les enfants présentant un décès dans la fratrie ou antécédent familiale de DIP ont représenté 59% des patients DIP, alors que les enfants consanguins qui ont un décès dans la fratrie ou antécédent familiale de DIP ont représenté 85 % des cas.

Nous pouvons dire que l'histoire familiale est positive dans 85% des cas (figure 8).

5.2. Dans tous les cas:

Les enfants avec antécédent de DIP dans la fratrie ont représenté 48.78 % des cas (20 cas), ceux qui ont un antécédent de décès dans la fratrie en relation avec les DIP ont représenté 39 % (16 cas) (figure 7).

Les enfants présentant un décès dans la fratrie ou antécédent familiale de DIP ont représenté 51.2 1% des patients DIP, alors que les enfants consanguins qui ont un décès dans la fratrie ou antécédent familiale de DIP ont représenté 73.17 % des cas (figure 9).

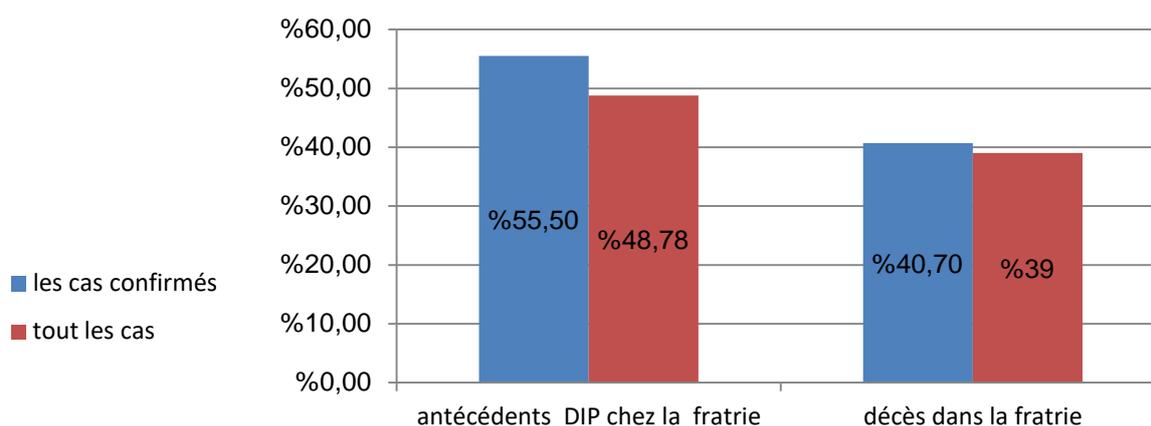


Figure 7: ATCD de DIP et décès dans la fratrie

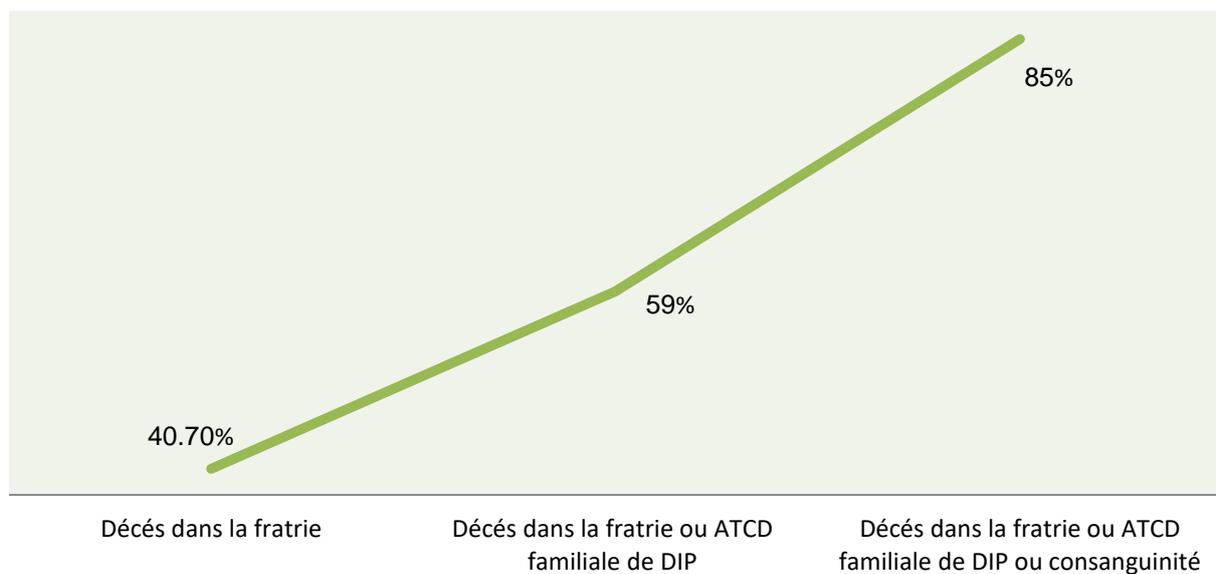


Figure 8: influence des différents facteurs familiales sur la proportion des patients dans notre série (les cas confirmés)

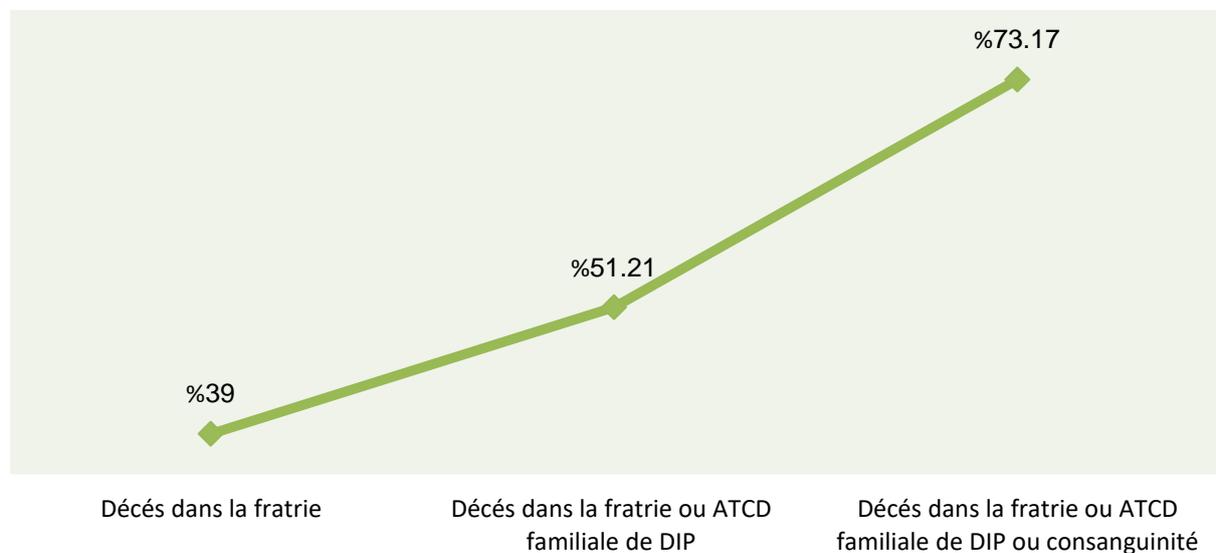


Figure 9: influence des différents facteurs familiales sur la proportion des patients dans notre série (tous les cas)

II. Présentation clinique:

Le mode de révélation le plus fréquent était les infections respiratoires retrouvées chez 16 enfants soit 59.2% des cas, cela regroupe les infections respiratoires hautes à répétitions (sinusites et otites) qui ont été remarquées chez 7 enfants soit 28% des cas, les infections respiratoires basses à répétitions (bronchiolites et pneumonies) retrouvées chez 14 enfants soit 56% des cas et les dilatations des bronches (DDB) chez 4 enfants soit 16%.

Les manifestations neurologiques (les ataxies et les dysarthries) ont été remarquées chez 12 enfants soit 48% des cas.

Les manifestations cutanées ont révélé la maladie chez 9 enfants soit 33.3% des patients. Ce pourcentage englobe les infections cutanées (25%), les muguets (22.2%), les onychomycoses (7.4%) et l'ecthyma gongrénosum (3.7 %).

Les diarrhées chroniques étaient révélatrices chez 5 enfants (19 %), et les abcès chez 5 enfants soit 19% des cas également.

Le retard staturo-pondéral était révélateur chez 12 enfants soit 48 % des cas, alors que le retard psychomoteur a révélé la maladie chez 6 enfants (24%).

Outre les manifestations infectieuses, l'auto-immunité a révélé la maladie chez 4 enfants soit 14% des cas (à type d'anémie hémolytique auto immune (AHAI), de purpura thrombopénique auto-immune (PTAI) et de maladie cœliaque), l'allergie et la nécrose de la verge chez un cas pour chacune (4 % des cas) (Tableau I et figure 10).

Tableau I: le mode de révélation des déficits immunitaires primitifs dans notre série

Mode de révélation	Nombre et (pourcentage)
Infections respiratoires à répétition	16 (59.2%)
Manifestations neurologiques	12 (48%)
Retard staturo-pondéral	12 (48%)
Manifestations cutanées	9 (33.3%)
Retard psychomoteur	6 (24%)
Diarrhées chroniques	5 (19%)
Abcès	5 (19%)
Auto-immunité	4 (14%)
Allergie	1 (4%)
Nécrose de la verge	1 (4%)

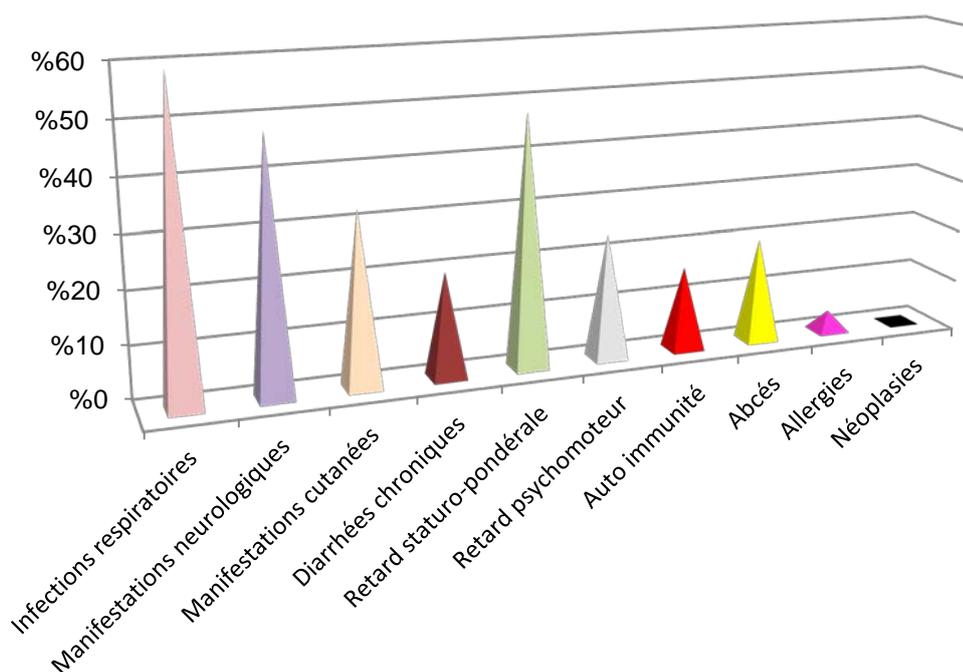


Figure 10: principaux modes de révélation des patients DIP confirmés



Figure11: infection cutanée du coude droit d'un cas de syndrome de Job Buckley

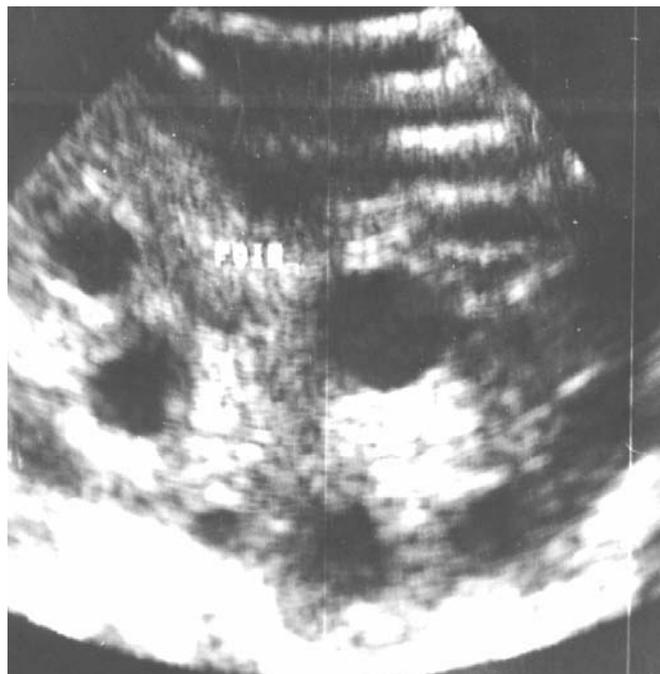


Figure 12: échographie hépatique montrant des zones hypoéchogènes en rapport avec des abcès hépatiques chez un cas de Granulomotose septique chronique (GSC)

III. Paraclinique

Pour l'exploration paraclinique de nos patients nous avons réalisé les bilans suivants:

1. NFS pq:

L'hémogramme a permis une orientation vers des déficits immunitaires combinés sévères (SCID), des déficits immunitaires combinés (CID) et la neutropénie cyclique:

Dans les SCID: les lymphocytes variaient de 140 à 832 éléments/mm³.

Dans les CID: les lymphocytes variaient de 560 à 3310 éléments/mm³.

Dans les neutropénies cycliques: les polynucléaires neutrophiles variaient de 0 à 7560 éléments/mm³, et réalisent des nadir chaque mois.

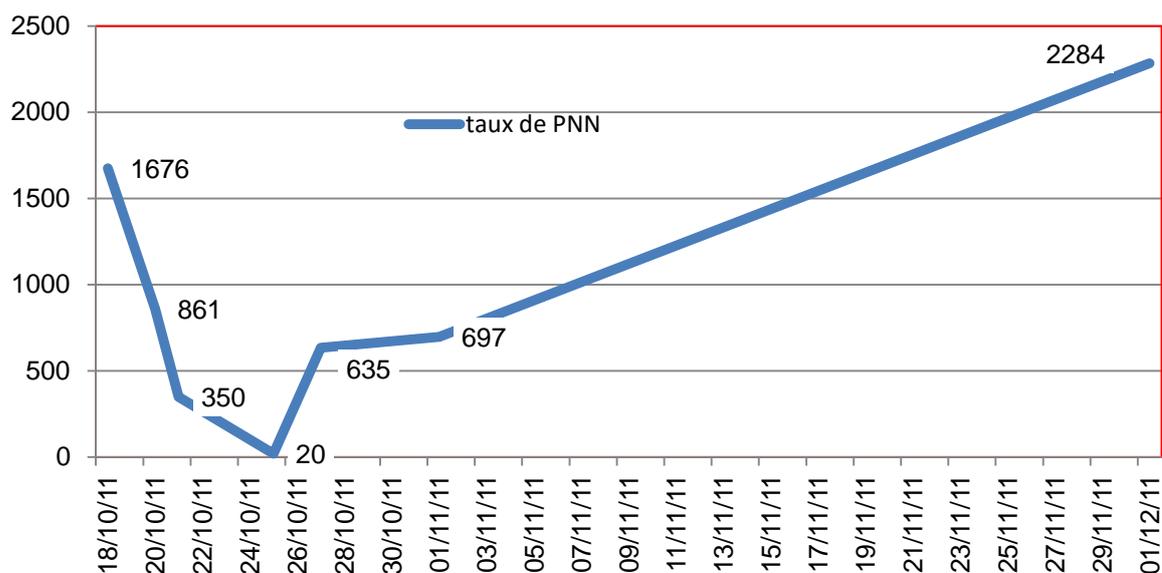


Figure 13: évolution du taux des PNN dans un cas de neutropénie cyclique

2. Dosage des immunoglobuline:

Les déficits immunitaires primitifs chez l'enfant

Le dosage des Immunoglobuline a permis de faire le diagnostic des cas d'hyper IgM et d'hyper IgE:

A noter que les Immunoglobuline normaux sont variable en fonction de l'âge de l'enfant.

2.1. Dans le syndrome d'hyper IgM :

Nous avons traité deux cas:

Un enfant était âgé de 7 mois et avait une diminution des IgG et une augmentation des IgM:

IgG: 2.11 g/l. IgG2: 0.15 g/l. IgG3: 0.05 g/l.

IgA: 1.47 g/l.

IgM: 11.4 g/l.

Et l'autre enfant était âgé de 7 ans et avait une augmentation des IgM:

IgG: 11.4 g/l.

IgA: 0.67 g/l.

IgM: 1.76 g/l.

2.2. Dans le syndrome de Job Buckley:

Les IgE étaient de 1500 KUI/L.

3. Les sous populations lymphocytaires:

L'immunophénotypage des sous populations lymphocytaires a permis de diagnostiquer les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) et d'identifier leurs sous types (Tableau II)

A noter que les valeurs normales des sous populations lymphocytaires diffèrent d'un âge à l'autre.

4. L'αFP

Dans l'ataxie télangiectasie L'αFP variait de 63.81 à 495 UI/mL.

Tableau II : les résultats de l'immunophénotypage des sous populations lymphocytaires des cas de déficit immunitaire combiné sévère (SCID) dans notre série en éléments/mm³

	CD3	CD4	CD8	CD19	CD16/56
1 ^{er} cas T-B-NK- (âge 23 jours)	409	75	198	1	1
2 ^{ème} cas T-B-NK- (âge 1an et 4mois)	457	369	4	4	3
T-B+NK- (âge: 6 mois)	855	258	613	425	133
T-B-NK+ (âge: 3ans)	803	565	218	18	163

5. Le NBT

Le test au nitrobleu de tétrazolium a permis de poser le diagnostic des 3 cas de granulomatose septique chronique.

IV. Etiologies

1. Remarques importantes:

Avant d'analyser les résultats qu'on a trouvé, on remarque que:

- Seulement cinq parmi les huit catégories des DIP de la classification de l'international union of immunological societies (IUIS) sont représentées dans nos résultats, et qui sont:
 1. Déficiets immunitaires combinés
 2. Syndromes bien définis avec un déficit immunitaire
 3. Déficiets prédominant sur les anticorps (déficiets humoraux)
 4. Anomalies de la phagocytose
 5. Déficit de l'immunité innée
- Quatorze cas n'ont pas été confirmés ce qui représente 34.1% des 41 cas de notre série, et seulement 27 cas (65.9%) ont été confirmés (voir figure14).

- Il y a des catégories de DIP qui sont quasi représentées par une pathologie unique, c'est le cas des syndromes bien définis avec un déficit immunitaire où l'ataxie télangiectasie représente: 92.3% des cas , et des déficits humoraux qui sont représentés à 100% par le syndrome d'hyper IgM, des déficits de l'immunité innée qui sont aussi représentés à 100% par la candidose cutané-muqueuse chronique (CMC) et des anomalies de la phagocytose où la granulomatose septique chronique (GSC) représente 75% des cas (voir tableaux III).

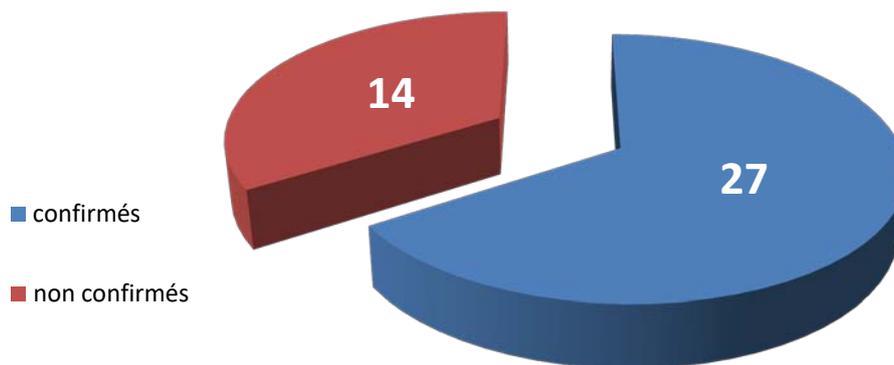


Figure 14: proportion des cas de DIP confirmés /non confirmés dans notre série

2. Les cas confirmés de déficits immunitaires primitifs:

- La principale étiologie des DIP retrouvée dans notre série est représentée par les syndromes bien définis avec un déficit immunitaire; retrouvés chez 13 enfants soit 48.15% des cas et qui sont secondaire aux:
 - Syndrome d'ataxie télangiectasie chez 12 patients qui est la maladie la plus représenté dans notre série.
 - Syndrome d'hyper IgE (Buckley Syndrome) chez 1 enfant.



Figure 15: dysmorphie faciale et scoliose chez un cas de syndrome d'hyper IgE

- Les déficits immunitaires combinés représentaient 25.9% des étiologies (7 cas) avec:
 - 5 cas de déficits immunitaires combinés sévères (SCID) qui sont répartis en:
 1. Un cas de SCID T-B+NK+
 2. Un cas de SCID T-B+NK-
 3. Un cas de SCID T-B-NK+
 4. Deux cas de SCID T-B-NK-
 - 2 cas de déficit immunitaire combiné non sévère (CID).
- Les déficits prédominants sur les anticorps constituaient 7.4% des cas, représentés par 2 cas de syndrome d'hyper IgM.
- Les anomalies de la phagocytose constituaient 14.81% (4 cas) faites de 3 cas de granulomatose septique chronique et 1 cas de neutropénie cyclique.
- Les déficits de l'immunité innée constituaient 2.43% des cas de notre série représentés par 1 seul cas de CMC (candidose cutanéomuqueuse chronique).
- Aucun patient n'a présenté un désordre auto inflammatoire ni un déficit en complément ni un syndrome de dérégulation immunitaire (voir tableau III et la figure 19).



Figure 16: télangiectasie de l'oreille chez un cas d'ataxie télangiectasie



Figure 17: télangiectasie conjonctivale chez un cas d'ataxie télangiectasie

3. Les cas non confirmés:

Ils étaient au nombre de 14 patients dont 7 cas (50%) étaient avec orientation diagnostique et 7 (50%) sans orientation.

3.1. Les cas avec orientation:

- Un cas avec suspicion d'ataxie télangiectasie qui avait un ATCD d'une sœur atteinte d'ataxie télangiectasie, et présentait des infections respiratoires à répétition, des dilatations des bronches (DDB), un retard staturo-pondérale (RSP) -4DS avec α FP : 281.93 UI/ml
- Un cas de suspicion de syndrome Di George chez une fille âgée de 3 mois qui présentait des infections respiratoires à répétition, une dysmorphie faciale caractéristique, une calcémie à 81 mg/L, un retard staturo-pondérale (RSP) -3DS et l'absence de thymus à la radiographie du thorax (voir figure 18),
- Deux cas de suspicion de déficit immunitaire humoral: la première est une fille âgée de 6 ans qui présente une diarrhée chronique, une fièvre récurrente, un écthyma gangréneux et pour laquelle on suspecte une agammaglobulinémie autosomique récessive. Et l'autre cas est un garçon âgé de 7 ans, consanguin de 2^{ème} degré qui présente des infections respiratoires à répétitions et des dilatations des bronches, et pour lequel on suspecte un syndrome d'hyper IgM.
- Un cas de suspicion de déficit immunitaire combiné.
- Un cas avec lymphopénie isolée des cellules NK: c'est une fille âgée de 1 an 1 mois, qui présente des infections respiratoires à répétitions à type de pneumonies et des mugets buccaux.
- Un cas de suspicion d'APECED (autoimmune polyendocrinopathy ectodermal dystrophy syndrome), c'est une fille âgée de 2 ans, consanguines de 2^{ème} degré qui présente l'auto immunité, l'onychomycose, le muguet, le retard staturo pondérale -2 déviations standard et des adénopathies.

3.2. Les cas sans orientation:

Ils étaient 7 cas dont la clinique était très parlante mais le bilan immunologique spécialisé était normal ou en cours de réalisation.

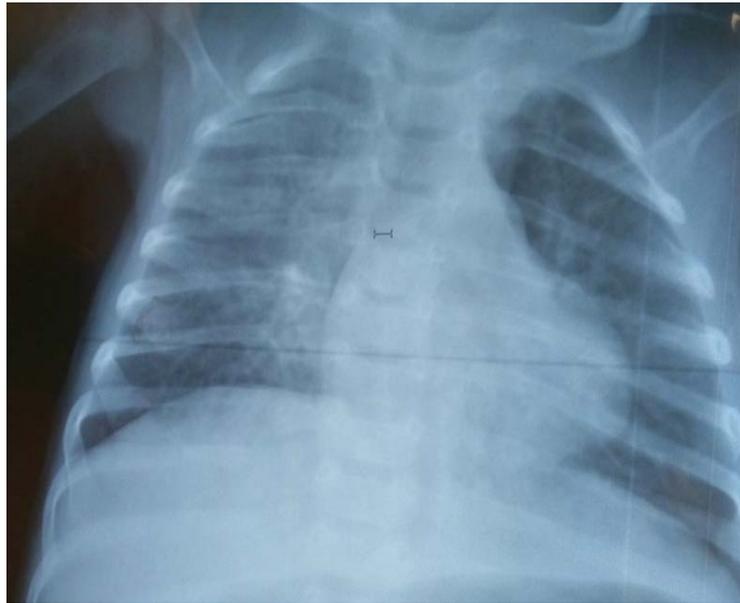
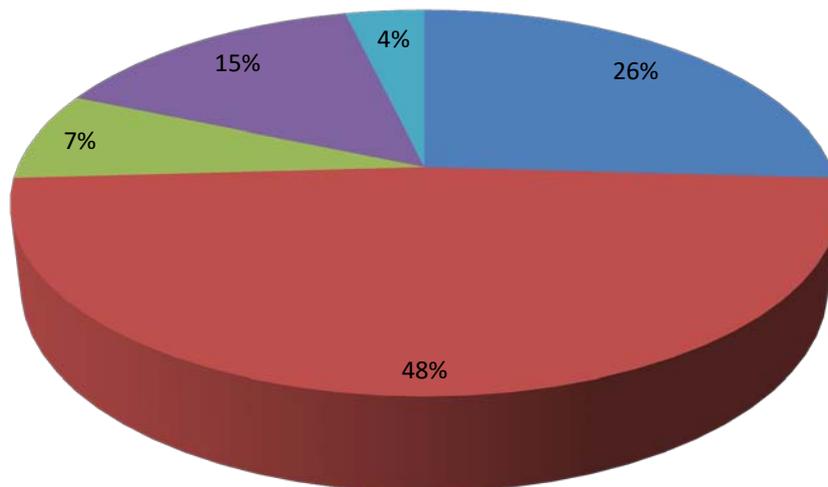


Figure 18 : radiographie du thorax montrant l'absence de thymus chez un enfant avec suspicion du syndrome de Di George



- Déficit immunitaires combinés
- Syndromes bien définis avec un déficit immunitaire
- (Déficits prédominant sur les anticorps (déficits humoraux)
- Anomalies de la phagocytose
- Déficit de l'immunité innée

Figure 19: la répartition des étiologies confirmées de DIP dans notre série

Tableau III: classification des cas de déficit immunitaire primitif en fonction des étiologies

Déficits immunitaires primitifs	Nombre et (pourcentage)
Déficits immunitaires combinés	7 (25.9%)
A. Les déficits immunitaires combinés sévères (SCID)	5
1 /T-B+NK+scid	1
2 /T-B+NK-scid	1
3 /T-B-NK+scid	1
4 /T-B-NK-scid	2
B. Les déficits immunitaires combinés (CID)	2
Syndromes bien définis avec un déficit immunitaire	13 (48.15%)
Ataxie télangiectasie	12
Syndrome d'hyper IgE	1
Déficits prédominant sur les anticorps (déficits humoraux)	2 (7.4%)
Syndrome d'hyper IgM	2
Anomalies de la phagocytose	4 (14.81%)
Granulomotose septique chronique (GSC)	3
Neutropénie cyclique	1
Déficits de l'immunité innée	1 (3.7%)
Candidose cutanéomuqueuse chronique (CMC)	1
TOTAL	27 (100%)
Non déterminés	14

V. Les manifestations cliniques en fonction des étiologies

Certaines étiologies des DIP se manifestent préférentiellement par des manifestations cliniques plus que d'autres.

Ainsi, nous avons remarqué que dans les déficits immunitaires combinés (DIC) les manifestations les plus fréquentes sont les infections respiratoires récurrentes, les retards staturo-pondéraux et les infections ORL retrouvées dans 80% pour chacune, puis les mugets dans 40% des cas.

Tableau IV : les manifestations cliniques en fonctions des classes des déficits immunitaires primitifs

	Déficit immunitaires combinés N=7	Syndromes bien définis avec un déficit immunitaire N=13	Déficits prédominant sur les anticorps N=2	Anomalies de la phagocytose N=4	Déficit de l'immunité innée N=1
Infections Respiratoires	80%	53.8%	50%	50%	0%
Infections ORL	80%	7.7%	50%	25%	0%
dilatation des bronches (DDB)	20%	15.4%	50%	0%	0%
Retard staturo pondéral (RSP)	80%	53.8%	0%	25%	0%
Manifestations neurologiques	20%	69.2%	0%	50%	0%
Muguet	40%	0%	0%	75%	100%
Onychomycose	0%	0%	0%	25%	100%
Diarrhée Chronique	20%	15.4%	0%	50%	0%
Retard psychomoteur (RPM)	20%	30.8%	0%	25%	0%
auto-immunité	0%	0%	50%	50%	100%
Abcès	0%	7.7%	50%	50%	100%
allergie	20%	0%	0%	0%	0%
Nécrose de la verge	14.28%	0%	0%	0%	0%

Les syndromes bien définis avec un déficit immunitaire ont été manifestés par les manifestations neurologiques, les infections respiratoires récidivantes et les retards staturo-pondéraux retrouvés dans 69.2%, 53.8% et 53.8% respectivement.

Pour les déficits prédominants sur les anticorps les manifestations électifs étaient les dilatations des bronches (DDB), les infections respiratoires récidivantes, les infections ORL et les abcès retrouvées chacune dans 50%.

Les déficits immunitaires primitifs chez l'enfant

Les déficits de l'immunité innée représentés par un seul cas de candidose cutanéomuqueuse chronique (CMC) se sont manifestés par le muguet, l'onychomycose, les abcès et l'auto-immunité dans 100% pour chacune.



Figure 20: muguet buccale chez le cas de candidose cutanéomuqueuse chronique (CMC)



Figure 21: onychomycose chez le cas de candidose cutanéomuqueuse chronique (CMC)

Enfin, pour les anomalies de la phagocytose, les cas de notre série ont présenté le muguet dans 75%, les infections respiratoires, les manifestations neurologiques, les diarrhées

chroniques, les abcès, l'auto-immunité et les onychomycoses retrouvés dans 50% pour chacune (voir tableau IV).

VI. Traitement

La prise en charge a consisté en une antibioprophylaxie chez 27 enfants (65.8 %), l'administration des immunoglobulines intraveineuses chez 6 patients (14.60 %) et La greffe de la moelle osseuse qui a été faite chez deux patients (4.87%).

Le sulfaméthoxazole-triméthoprime (cotrimoxazole) était l'antibiotique le plus utilisé dans l'antibioprophylaxie de nos patients (83.3 %) suivi par l'amoxicilline acide clavulanique chez 8.3% des cas, la josamycine et l'itraconazole chacun chez 4.2% des cas.

VII. Evolution

L'évolution a été favorable chez 17 patients (56.7 %) avec diminution des épisodes infectieux sous antibiotiques et/ou immunoglobulines.

Onze patients (36.7 % des cas) ont gardé des infections à répétitions.

Deux patients (6.7 %) sont décédés, il s'agissait des cas de déficits immunitaires combinés sévères (SCID).

Les causes de décès étaient un syndrome interstitiel pulmonaire et des infections opportunistes dans les deux situations (infections à pneumocystose, cytomégalovirus et tuberculose).



DISCUSSION



I. Estimation des déficit immunitaire primitif à travers le monde:

Deux études importantes sur la prévalence et une étude sur l'incidence des DIP ont été réalisées par (Boyle & Buckley), (Kobrynski et al) et (JOSHI et al).

La première de (J. M. Boyle & R. H. Buckley), est une enquête téléphonique sur un échantillon randomisé de 10000 maisons en USA ce qui a permis de recenser 27000 personnes.

Dans cette étude on a posé aux interlocuteurs la question suivante: (y'a-t-il quelqu'un dans votre maison, pour qui on a diagnostiqué un déficit immunitaire primitif tel que le déficit immunitaire commun variable, le déficit en IgA, le déficit en sous classes d'IgG ou tout autre déficit immunitaire ; outre l'immunodéficience acquise ; SIDA). Si la réponse était: "oui" l'enquêteur lui demande combien de personne dans cette maison ont un déficit immunitaire et demande leurs âges, leurs sexes, et le type spécifique de leurs déficits immunitaires.

Cette étude a estimé alors la prévalence des déficits immunitaires primitifs en 86.3/100000 habitants [44].

La deuxième de (Kobrynski et al) aussi faite aux états unies; a été réalisée en se basant sur la database des organisations d'assurance médicale, et on a inclus les patients ayant un code de "2 ICD-9" (International Classification of Diseases) en relation avec les DIP, et on a exclus les déficits immunitaires secondaires.

La taille de l'échantion dans cette étude était remarquablement importante: 28 761 500 personnes, ce qui est équivalent à 10% de la population des états unies.

La prévalence retrouvée est de 50.5/100 000 habitants [66].

La troisième étude de JOSHI et al est une étude épidémiologique qui vise à estimer l'incidence des DIP à Minnesota (USA), ici les auteurs sont basés sur les registres médicales de cette ville pour avoir des informations sur tous les patients durant la période depuis 1976 jusqu'à 2006, et pour lesquels les dossiers médicales contiennent un code ICD (International Classification of Diseases) relatif aux DIP. Alors les auteurs ont estimé l'incidence des DIP à 10.3/100000 par an durant la période la plus récente de 2001 à 2006 [45].

L'extrapolation des résultats de ces trois études a permis d'estimer l'incidence et la prévalence des DIP à l'échelle mondiale. Ainsi, la prévalence la plus élevée d'un registre des DIP a été tirée du registre de l'Australie et la Nouvelle Zélande; qui est de 5.6 /100 000 habitants. [31]

Le nombre de la population mondiale en 2017 est de 7 470 844 373 personnes selon les estimations des nations unies [46] [56] (voir le tableau V et la figure 22).

Tableau V: l'estimation de la prévalence et de l'incidence des déficits immunitaires primitifs et la couverture des registres à l'échelle mondiale

	Population mondiale 2017	Patients atteints de DIP selon Boyle & Buckley [44]	Patients atteints de DIP selon la prévalence australienne	Patients atteints de DIP/an selon JOSHI et al [45]	Couverture des registres	Taux de couverture des registres
Monde	7 470 855 950	6 447 348	418 368	769 498	60 364 [47]	0.93%
Afrique	1 206 041 888	1 040 814	67 538	124 222	1087 [35]	0.10%
Europe	749 752 929	647 036	41 986	77 224	13708 [29]	2.11%
France	63 125 894	54 478	3 535	6 502	3 340 [57]	6.13%
U S A	321 774 000	277 691	18 019	33 142	22781 [30]	8.20%

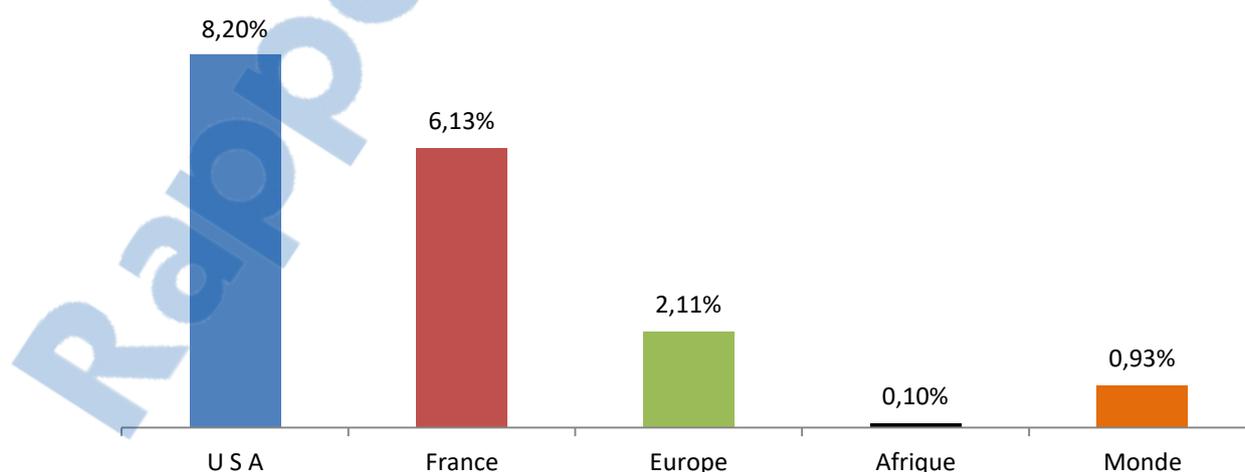


Figure 22: Taux de couverture des registres DIP

Alors le nombre des cas de DIP colligé dans notre série (et dans les autres séries bien évidemment) est très bas par rapport aux estimations puisqu'il ne reflète pas la prévalence exacte des DIP au Maroc car l'étude a été réalisée dans un seul centre hospitalier universitaire, n'incluant pas les patients hospitalisés dans les cliniques privés ou dans d'autres hopitaux, les cas asymptomatiques des DIP n'ont pas été inclus (comme les déficit selectif en IgA etc). Aucun test de dépistage systématique d'une forme de DIP n'est réalisé au Maroc, par conséquent un nombre considérable de DIP n'est pas diagnostiqué, enfin les NNé avec formes très grave de DIP décèdent en période néonotale avant de bénéficier d'un diagnostic.

II. Effet de la consanguinité

1. Dans la population générale

La consanguinité au Maroc a été évaluée de 15.25% à 22,79% de la population générale [2] [16] , ce taux élevé augmente très probablement l'incidence et la prévalence des maladies autosomiques récessives dont certaines DIP [3] [4] [5] [11] [12].

Le taux de consanguinité diffère d'un pays à l'autre, d'un continent à l'autre, mais il est plus important dans les pays arabes par rapport aux pays occidentaux (voir la figure 23 et le tableau VI) [14].

Tableau VI: Le taux de consanguinité dans différents pays [9] [8] [7] [6] [3] [4] [23]

Pays	Taux de consanguinité
Tunisie	32,71%
Algérie	25%
France	0,60%
Italie	0,57%
Etats-Unis	0,01%
Pakistan	76 %
Maroc	22,79%

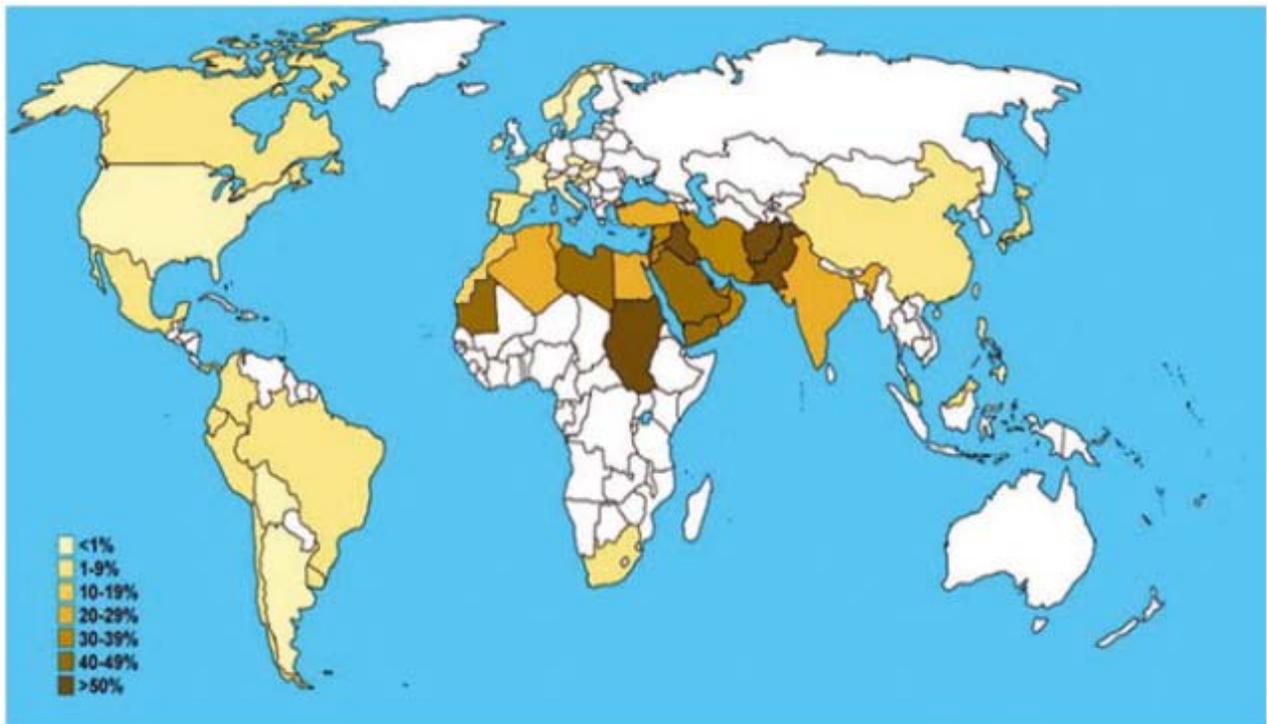


Figure 23 : taux de consanguinité dans le monde [14]

Il faut noter que ces valeurs moyennes de consanguinité ne reflètent pas toujours la réalité car il existe des zones géographiquement enclavées dans lesquels le taux de consanguinité est supérieur de 10% à 20% par rapport au taux nationaux [3] [4] [10] [13].

De ce fait, il existe une faible connaissance sur un nombre considérable d'enfants atteints de DIP surtout ceux avec mortalité précoce ou dans des régions isolées à consanguinité très importante [3] [4] [10] .

2. Dans les populations de déficit immunitaire primitif

Les séries de DIP rapportent des taux différents de consanguinité, une étude Asiatique

rapporte moins de 3 % [15], l'ESID rapporte un taux de 20.9% [29], une étude Allemande rapporte 8% [17], une étude à Casablanca retrouve 43.2 % [18], et nous avons retrouvé 74% (figure 24).

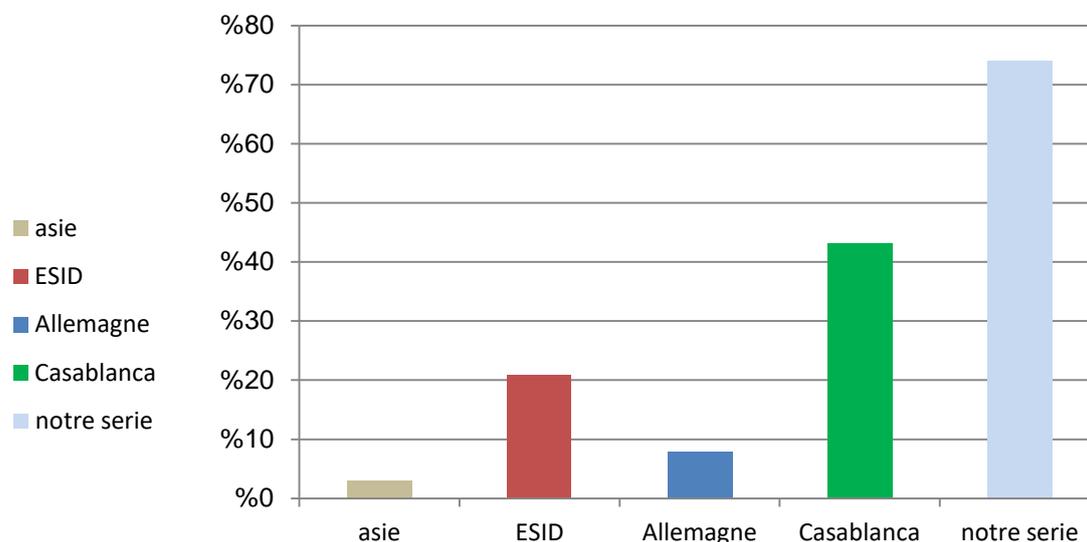


Figure 24: le taux de consanguinité dans les populations DIP

III. L'âge:

Le médian d'âge de diagnostic rapporté par Takada et al est de 8 ans [19], une étude dans le moyen-Orient trouve un médian d'âge de 4 ans et 9 mois [14], une étude dans l'Australie et la Nouvelle-Zélande trouve un médian d'âge de 31ans [31], en France l'âge médian est de 3.3 ans [64]. Dans notre série, l'âge médian était de 4.16 ans (figure 25).

Lorsqu'on compare le médian d'âge entre les différentes séries; notre série se situe au même niveau que le moyen orient (4.16 / 4.75 ans) du fait de la prédominance de la population pédiatrique, mais nous accusons un retard par rapport à la France (4.16/3.3).

Le médian d'âge élevé retrouvé dans les séries australienne et japonaise est expliqué par la fréquence importante des cas adultes.

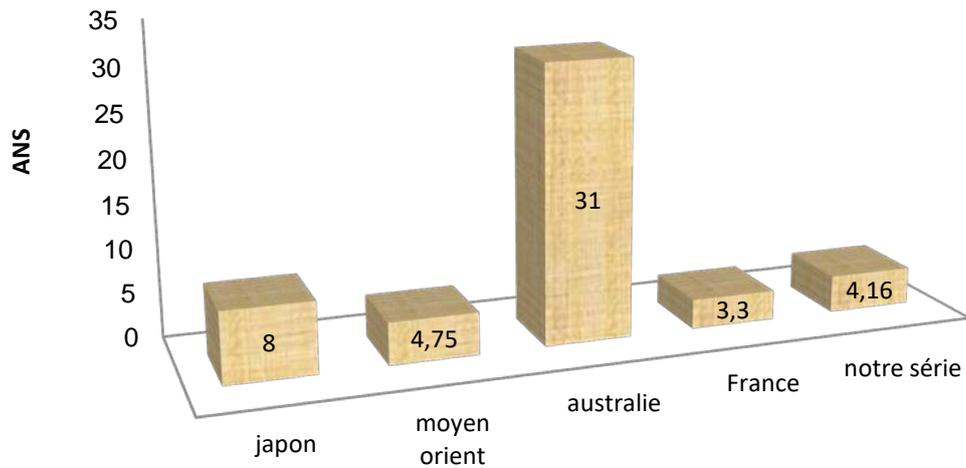


figure 25: le médian d'âge des différentes séries

IV. Le sexe:

Le sexe ratio diffère selon l'étude, une étude de Casablanca retrouve un sexe ratio égale à 1.17 [18], dans une étude japonaise, le sexe ratio est de 1.9 [19], dans Hongkong le sexe ratio est de 1.6 [20] [24], dans le Brésil le sexe ratio est de 1.33 [21], en Iran il est de 1.6 [22] [25] [26] , en Tunisie le sexe ratio est de 1.71 [23], en Koré le sexe ratio est de 3.6 [40], et dans notre série le sexe ratio était de 1.25 (figure 26).

La distribution du sexe ratio montre que dans toutes les séries il y a un effectif masculin supérieur à l'effectif féminin dû à la présence de maladies de transmission lié à l'X.

Le sexe ratio très élevé dans les séries asiatiques (3.6 en koré et 1.9 au Japon) est expliqué par la grande fréquence des maladies lié à l'X notamment les déficiences en BTK, la granulomotose septique chronique (GSC) lié à l'X et les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) avec déficience en λ c etc [19].

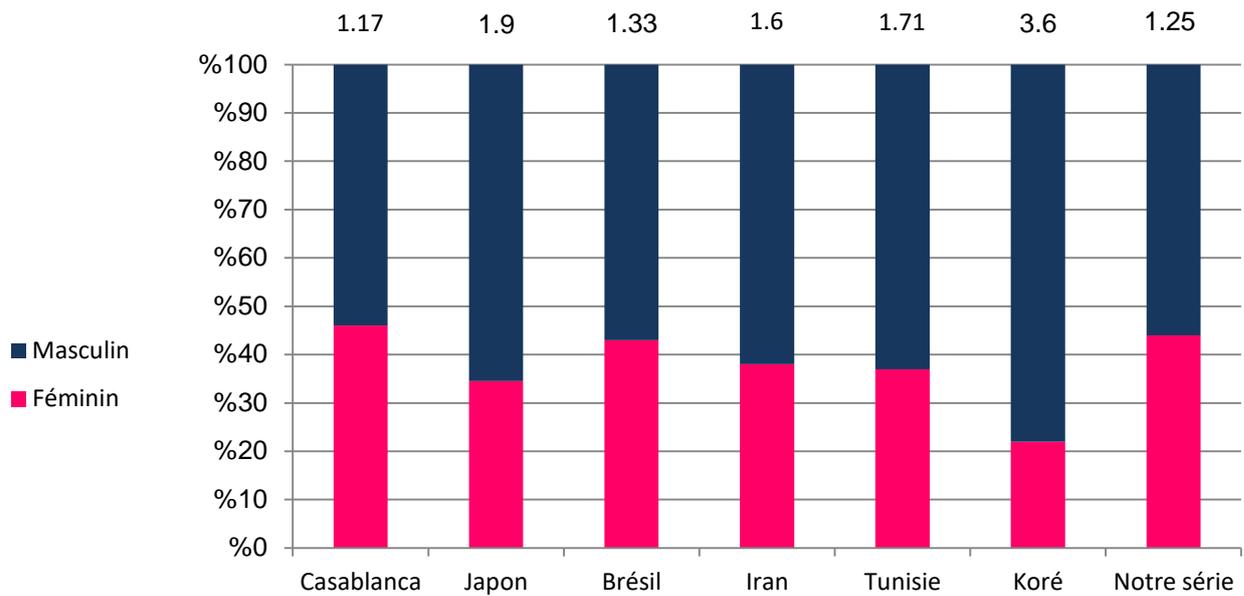


Figure 26: le sexe ratio des études sur les déficits immunitaires primitifs

V. Paraclinique

Admou B. et al proposent une démarche en 4 étapes pour le diagnostique des DIP [54] (Figure28) :

1. La première étape

Consiste à rechercher les signes spécifiques de certaines DIP et d'éliminer un déficit immunitaire acquis. En effet, plusieurs associations syndromiques sont spécifiques de certaines maladies, comme l'association d'une ataxie-télangiectasie dans le syndrome de Denis-Luis Barr ou syndrome ataxie-télangiectasie, hypocalcémie persistante et malformation cardiaque conotruncale dans le syndrome de Di George, infections à mycobactéries atypiques (BCG ou mycobactérie environnementale) dans le syndrome de prédisposition mendélienne aux mycobactéries, infections par l'aspergillus dans la granulomatose septique chronique, etc...

Ainsi, devant des infections inhabituelles par leur répétition ou leur sévérité et parfois associées à de l'auto-immunité, voire même à une néoplasie, nous pouvons évoquer fortement une maladie bien définie telle le syndrome auto-immune polyendocrinopathycandidiasis ectodermal dystrophy (APECED) ou auto-immun lymphoprolifératif syndrome (ALPS) permettant d'envisager un bilan immunologique spécifique (figure 28). Par ailleurs, devant toute suspicion de DI, il faut éliminer une infection rétrovirale par une sérologie VIH, mais également d'autres déficits immunitaires acquis dont le tableau clinique est parfois similaire.

Dans notre série nous avons éliminé les infections à VIH qui ont été exclus dans cette étape, ainsi en présence de leurs signes; on s'est orienté vers l'ataxie télangiectasie ou le syndrome de DI George.

2. La deuxième étape:

Cette étape est basée sur l'hémogramme, le dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) et le dosage du complément hémolytique CH50, et vise à faire une première évaluation des effecteurs humoraux et cellulaires de l'immunité afin d'optimiser le choix de l'exploration immunitaire spécifique. Ainsi, la NFS recherchera une lymphopénie qu'il faudra évaluer en fonction de l'âge. Une telle lymphopénie chez un nourrisson évoque fortement un déficit immunitaire combiné sévère (DICS). Néanmoins, une lymphopénie peut être occultée par des lymphocytes maternels circulants chez l'enfant et qu'il sera utile d'évaluer par cytométrie de flux si le contexte clinique est fortement évocateur d'un DICS (voir Tableau VII). Une neutropénie profonde (< 500 par millimètre cube) persistante permet d'évoquer fortement la maladie de Kostmann. Si la neutropénie est fluctuante, le comptage hebdomadaire des neutrophiles pendant six semaines permettra d'évoquer fortement une neutropénie cyclique, caractérisée par des nadir toutes les trois à cinq semaines. Une polynucléose neutrophile dépassant 50 000, voire 100 000 par millimètre cube chez un petit nourrisson présentant des infections sans pus et une notion de retard du cordon ombilical permettra d'évoquer un déficit en molécules d'adhésion

leucocytaire de type 1 (LAD-1). Par ailleurs, en cas de thrombopénie, la découverte d'un volume plaquettaire bas ($< 7 \mu\text{g}$) permet d'évoquer un syndrome de Wiscott Aldrich (WAS). Le dosage des immunoglobulines nous permet de discuter quatre situations : la première est celle d'un effondrement des trois classes IgG, IgA et IgM [à évaluer en fonction de l'âge] (Tableau VIII) permettant de retenir le diagnostic d'hypogammaglobulinémie ou agammaglobulinémie. En cas de suspicion d'une fuite d'Ig par entéropathie exsudative, l'électrophorèse des protéines (EPP) recherchera une hypoalbuminémie. Cet EPP permettra aussi de discuter un déficit en α antitrypsine en l'absence du pic $\alpha 1$ chez un patient présentant une dilatation des bronches (DDB). La deuxième situation est celle d'un effondrement d'IgG et d'IgA, et dans laquelle les IgM sont normales ou élevées. Cela permet de retenir un syndrome d'hyper IgM (HIGM) dont il existe actuellement cinq maladies. La troisième situation est celle d'un déficit isolé en IgA ($< 0,05 \text{ g/l}$). La dernière situation est celle où les trois Ig sont normales et qui peut être en rapport avec un déficit en sous-classes d'IgG ou un défaut de production d'anticorps antipolysaccharidiques. Par ailleurs, la présence d'une baisse du complément hémolytique CH50 permettra d'évoquer un déficit en complément qui sera étayé par l'étape suivante.

Dans notre série; le dosage des immunoglobulines nous a permis de diagnostiquer le syndrome d'hyper IgM, le syndrome d'hyper IgE. La NFS nous a permis de diagnostiquer les déficits immunitaires combinés sévères (SCID), le dosage du complément est en cours de réalisation.

Malade

Normal

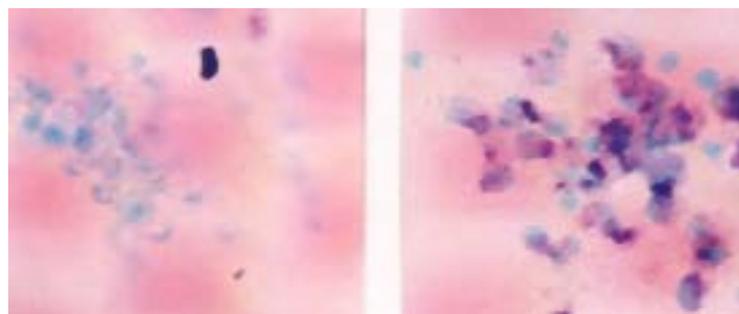


Figure 27: le NBT test: Les PN normaux sont activés et l'O²⁻ généré réduit le NBT en pigment bleu-violet, le test alors est positif.
Lorsque les cellules génèrent peu ou pas d'O²⁻ elles restent incolores

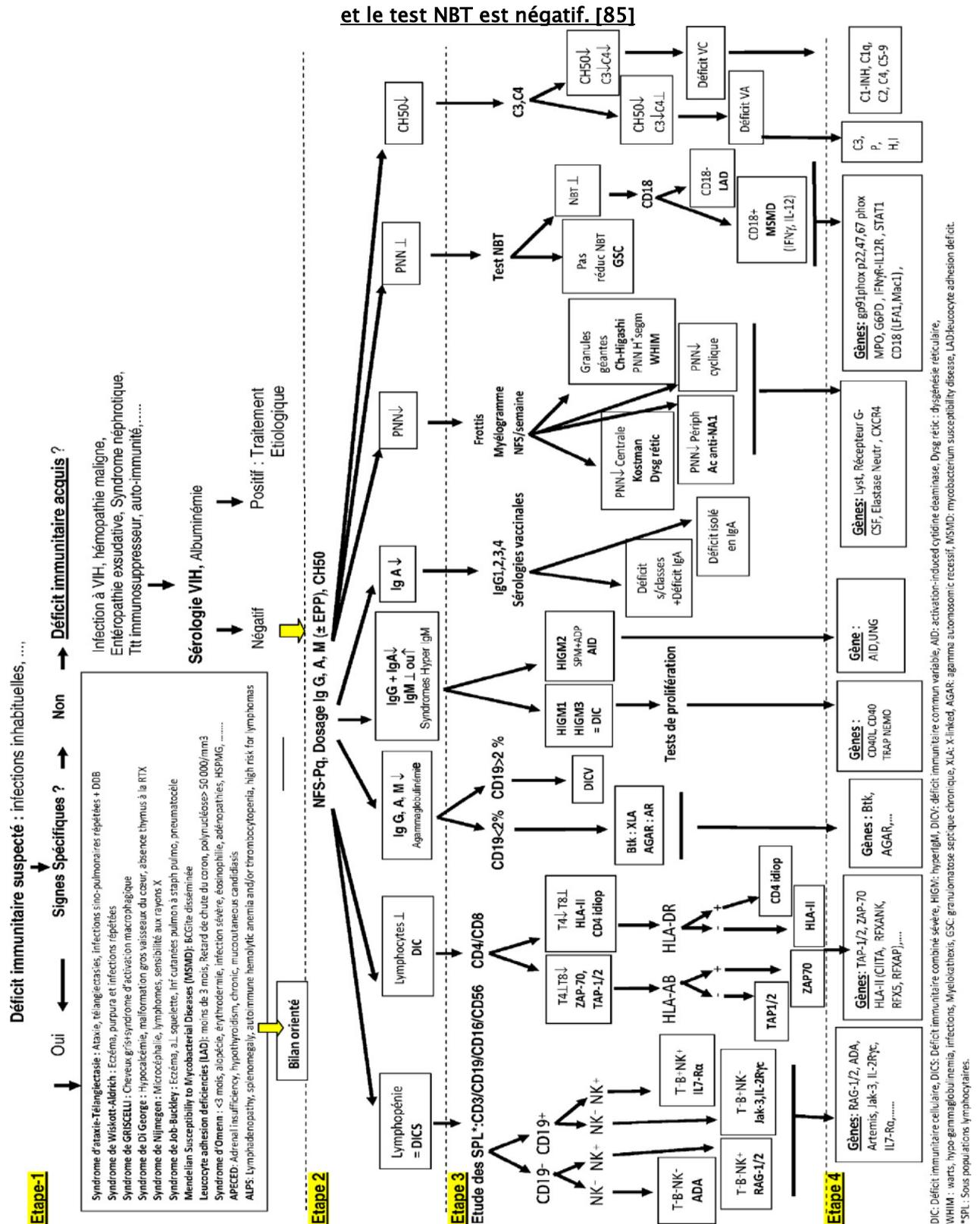


Figure 28: Diagramme des étapes diagnostiques des déficits immunitaires primitifs.

3. La troisième étape:

Cette étape vise à caractériser phénotypiquement la plupart des DIP évoqués à l'étape 2, mais aussi de diagnostiquer et d'évoquer d'autres DIP. Ainsi, devant une lymphopénie ou un tableau clinique évoquant un déficit immunitaire cellulaire (DIC), une numération des sous-populations T, B et NK par cytométrie en flux s'impose, permettant de retenir et de classer les déficits immunitaires combinés sévères DICS (lymphopénie CD3 à évaluer en fonction de l'âge (Tableau VII) en DICS T-B-NK- (lymphopénie CD3, CD19 et CD16/CD56) : dysgénésie réticulaire (avec hypoacousie) et déficit en adénosine déaminase (ADA) souvent associé à une dysplasie osseuse. Un phénotype lymphocytaire T-B-NK+ permet de retenir le diagnostic de déficit en RAG1/2, ou en cas d'association à une microcranie, la maladie de Cernunos. En cas de phénotype lymphocytaire T-B+NK-, nous pouvons évoquer les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) suivants : déficit en chaîne γ c commune (liée à l'X) ou déficit en Jak3 (autosomique récessive). Devant un DICS T-B+NK+, nous pouvons retenir un déficit en récepteur de l'IL-7 (IL7-R). Par ailleurs, si l'étape 2 objective une hypo- ou agammaglobulinémie, l'analyse du nombre de LB (CD19) permet d'évoquer une maladie de Bruton (liée à l'X) ou une agammaglobulinémie autosomique récessive (AGAR) si le taux des LB est inférieur à 2 %, et un déficit immunitaire commun variable (DICV) quand les LB sont supérieurs à 2 %, entité la plus fréquente chez l'adulte. En l'absence de lymphopénie sur l'hémogramme, le déficit immunitaire combiné est qualifié de non sévère. Dans ce cas, l'immunophénotypage CD4 et CD8 peut à lui seul aider à asseoir plusieurs entités : la forte diminution des CD8 avec des CD4 normaux, associée à un marqueur HLA de classe I (AB) présent permet d'évoquer fortement un déficit en TAP1-2 et en l'absence du AB, un déficit en ZAP-70. La forte diminution des CD4 avec des CD8 normaux et absence de l'HLA-DR permet de poser de façon sûre le diagnostic d'un défaut d'expression des molécules HLA classe II, le déficit immunitaire combiné (DIC) le plus fréquent et le plus spécifique du Maghreb. La découverte d'une baisse combinée d'IgG et d'IgA avec des IgM normales ou élevées définit le syndrome d'hyper-IgM (HIGM) dont il existe cinq entités différentes : le type 1 ou syndrome d'hyper-IgM lié à l'X (HIGM1), lié à un

Les déficits immunitaires primitifs chez l'enfant

déficit de la molécule CD40 ligand, exprimée principalement par les LT CD4+ est considéré à l'image du syndrome HIGM de type 3, autosomique récessif comme un déficit immunitaire combiné. Ces deux entités se révèlent souvent par une pneumopathie interstitielle. En revanche, le syndrome HIGM2, lié au déficit en activation-induced cytidine deaminase (AID) ou en [uracil DNA glycosylase (UNG), HIGM 3], est un déficit humoral autosomique récessif s'associant souvent à une splénomégalie (SPM) et des adénopathies.

Tableau VII: Valeurs de référence des populations lymphocytaires (en valeur absolue: cellules par microlitre /10³) [61].

	0—1	1—2ans	2—6ans	6—12ans	12ans—adulte
Lymphocytes	3,4—9	3.6_8.9	2.3_5.4	1.9_3.7	1.4_3.3
LTCD3	2,5—5,9	2.1_6.2	1.4_3.7	1.2_2.6	1_2.2
LTCD4	1.4_4.3	1.3_3.4	0.7_2.2	0.65_1.5	0.53_1.3
LTCD8	0.5_1.7	0.62_2	0.49_1.3	0.37_1.1	0.33_0.92
LB CD19	0.3_3	0.72_2.6	0.39_1.4	0.27_0.86	0.11_0.57
LNK CD16/56	0.16_0.95	0.18_0.92	0.13_0.72	0.10_0.48	0.07_0.48

Tableau VIII: Valeurs normales des immunoglobulines (g/L) selon l'âge [65]

	N.né	1 mois	3 mois	6 mois	1 an	3ans	5_9 ans	15 ans	Adultes
IgG	6,1-13	4,6— 8,6	2,9— 5,5	2,3— 4,4	3,3— 6,2	4,8— 8,9	5,5— 11,5	6,5— 12,3	6,6— 12,8
IgA	0—0,2	0,1— 0,3	0,1— 0,4	0,2— 0,6	0,2— 0,8	0,3— 1,2	0,4— 1,6	0,5—2	0,7— 3,4
IgM	0,04— 0,6	0,2— 0,7	0,3— 0,8	0,3— 0,9	0,5— 1,3	0,5— 1,5	0,5— 1,5	0,5— 1,6	0,5— 2,1

Les HIGM 1 et 3 se révèlent souvent par une pneumopathie interstitielle. Dans certaines situations cliniques d'hypogammaglobulinémies, quelques explorations immunitaires peuvent être réalisées telles qu'une étude de la capacité de production T dépendante d'anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes protidiques (sérologie tétanos, poliomyélite, diphtérie). Il convient aussi de réaliser des sérologies après une infection prouvée (VZV, herpès, Candida...) ou après

(re)vaccination pour juger de la normalité de la réponse immunitaire. La découverte d'un déficit en IgA (-2 D.S. par rapport à l'âge) impose le dosage des sous-classes des IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), ainsi que l'étude de la réponse Ac spécifique (antipneumococcique...) afin de le classer en déficit en IgA isolé (Ac spécifiques et sous-classes normaux ou associé (Ac spécifiques absents et/ou IgG1, 2,3, 4 basses). Les rares déficits héréditaires en fractions du complément peuvent être, pour leurs conséquences infectieuses, groupés schématiquement en deux entités : déficit d'activation du C3 et déficits du complexe lytique (C5—C8). Le premier, provoqué par des déficits en C2 et C4 ou en facteurs H et I (inhibiteurs de la voie alterne qui provoquent une consommation excessive du C3). Le dosage des fractions C3 et C4 du complément permet d'orienter le diagnostic vers un déficit de la voie classique en présence d'une baisse de CH50 et de C4 avec C3 normal ou abaissé, ou un déficit de la voie alterne devant une baisse de CH50 et de C3 avec C4 normal. Quand C3 est abaissée isolément, l'exploration comportera la recherche de C3Nef et l'étude des protéines H et I. Par ailleurs, devant un contexte évocateur (œdème récidivant des extrémités, de la face et des muqueuses associées à des crises douloureuses abdominales paroxystiques, souvent déclenchés par un traumatisme physique ou psychique dans un contexte familial), l'effondrement isolé C4 avec CH50 normal doit faire éliminer un déficit en inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH)

4. La quatrième étape:

La finalité de cette étape est de caractériser sur le plan moléculaire et génétique le type de DIP. Elle doit être faite en concertation avec une équipe expérimentée dans la maladie. La majorité des gènes ou des déficits moléculaires sous-tendant les différents DIP ont été identifiés, avec les mutations entraînant le déficit immunitaire. D'autres demeurent cependant en cours d'expertise ou non encore clairement élucidés.

L'étude génétique nous a permis d'identifier le defect moléculaire d'un cas de candidose cutanéomuqueuse chronique (CMC) pour lequel on a identifié la mutation STAT 1, aussi des cas d'ataxie télangiectasie ont présenté une mutation c.7985T>A (du gène ATM) à l'état homozygote.

VI. Etiologies

Lorsqu'on compare les profils étiologiques entre le Maroc et d'autres séries (tableaux IX et figure 29), on observe une différence dans la distribution des patients entre les pays occidentaux, où les déficits en anticorps prédominent, et les pays arabes où les déficits immunitaires combinés, voir les syndromes bien définis avec déficit immunitaire prédominant.

Cette différence peut être expliquée par plusieurs facteurs :

- Le taux de consanguinité élevé dans les pays arabes va aboutir à une incidence accrue de formes autosomiques récessives, ce qui perturbe la distribution des patients ;
- Le manque de ressources dans ces pays aboutit à une surreprésentation des cas présentant un phénotype sévère ou un tableau clinique très évocateur ;
- De même, ce manque de ressources ne nous permet pas de diagnostiquer certains phénotypes particuliers, qui nécessitent des explorations poussées [43].

1. Les déficits immunitaires combinés

Les déficits immunitaires combinés des cellules B et T constituent approximativement 20% des DIP dans la littérature. La comparaison de nos 7 cas de déficits immunitaires combinés (DIC) soit 25.9% des DIP s'approche des séries de la littérature qui se situe entre 5.5 et 41%. La valeur de l'Egypte reste la plus élevée parmi ces séries [11 ,28].

Les déficits immunitaires combinés non sévères (CID) prédominent en Tunisie, comme à Casablanca contrairement à la série égyptienne et notre série où les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) représentent respectivement 61.5% et 72% des déficits combinés ,18] [11.

- Les deux principales pathologies répertoriées dans le sous groupe des déficits immunitaires combinés non sévères (CID) dans toutes les séries maghrebines sont d'abord le déficit en HLA classe II [80] puis l'OMMEN syndrome.

- Le seul sous type de déficit immunitaire combiné sévère (SCID) qui a été objectivé dans nos séries africaines est le déficit en Adénosine déaminase (ADA).

Nous remarquons que les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) sont plus fréquents en Est (Australie avec 84%,Iran avec 74%), par contre les déficits immunitaires combinés non sévères (CID) constituent la majeure partie de ces déficits en Europe (64%) et en Afrique (62%) [43, 31 ,29].

Même si nos déficits immunitaires combinés (DIC) sont proches de la littérature, il ne faut pas oublier que beaucoup de patients meurent avant qu'un diagnostic définitif ne soit établi ou même d'être vu par un spécialiste. Ceci est certainement à deux raisons : aux difficultés d'accès aux soins et la méconnaissance de la pathologie par le public et par un grand nombre de médecins.

2. Les syndromes bien définis avec un déficit immunitaire

Cette classe est représentée par tous ses sous types à l'échelle mondiale ce qui permet une comparaison plus détaillée ; leurs fréquence globale varie entre 7.5% en Australie et NZ, 8.33% au Brésil, 20 % en USA, 22% en Tunisie, 23.8% en Afrique du sud et 27.55% à Casa, en passant par 17.6 et 15,60% au moyen orient et en Europe [22] [31] .

Le profil épidémiologique des syndromes bien définis de DIP se caractérise par une très grande variabilité en fonction des régions et surtout des phénotypes.

Dans notre contexte, les syndromes bien définis représentent le plus grand nombre de DIP avant même les déficits immunitaires humoraux (DIH), soit 48.15% des DIP. Ceci peut s'expliquer par la prédominance de l'ataxie télangiectasie (12 cas) qui représente à elle seul 44.4% de tous les DIP .Ce taux est le plus élevé lorsqu'on le compare avec la littérature mondiale.

Plusieurs hypothèses sont soulevées pour expliquer les différences de pourcentages avec les séries internationales :

- La sémiologie riche de l'ataxie télangiectasie facilite le diagnostic à l'étape clinique.

- Le manque de ressources pour diagnostiquer les autres pathologies nécessitant des investigations poussées, diminue la proportion des autres catégories de DIP, ce qui laisse augmenter celle des syndromes bien définis avec déficit immunitaire.

3. Les déficits prédominant sur les anticorps (déficits humoraux)

Les déficits d'anticorps constituent un groupe prépondérant parmi les DIP avec une moyenne de 42 % (20-77%). Et occupent la première place dans la quasi-totalité des registres nationaux à travers le monde (Europe, USA, Amérique latine, Proche et Moyen Orient, Sud-est Asiatique). Même au niveau de ceux où ces registres n'existent pas, l'on évoque ou reconnaît leur plus grande fréquence [29, 30, 31, 34, 41, 42, 43].

Aux pays de l'Afrique du nord [28, 11, 18] les déficits immunitaires humoraux (DIH) occupent la troisième place en Tunisie et en Egypte (21% et 14% respectivement), la quatrième place dans notre étude et l'étude de Casablanca (7.4% et 6.88% respectivement). Ceci peut s'expliquer par :

- Le biais de sélection de certains déficits immunitaires humoraux (DIH) comme les Déficits en IgA dans les séries occidentales (ces séries incluent les IgA asymptomatiques découverts lors de certains dépistages comme ceux faits lors des dons de sang et de transfusion alors que ces dépistages ne se font pas chez nous).
- La fréquence relative des syndromes bien définis et des maladies autosomiques récessives appartenant aux déficits immunitaires combinés (DIC) dans nos pays à forte consanguinité [11].
- Le fait que notre série est pédiatrique; et une grande partie des déficits immunitaires humoraux (DIH) n'apparaissent qu'à l'âge adulte notamment les déficits immunitaires communs variables (CIVD) [28].

D'après la littérature, approximativement la moitié des DIP sont associés à une production inadéquate ou défectueuse des anticorps, caractérisée par un nombre réduit de

cellules B productrices d'anticorps ou de cellules B qui ne fonctionnent pas correctement, ce qui génère une production inadéquate d'anticorps spécifiques d'antigènes [79]. Ces troubles se caractérisent par des infections sinusiennes et pulmonaires récurrentes ainsi que des septicémies [77, 78].

Il existe une disparité du profil étiologique des déficits en anticorps d'une série à une autre, puisqu'on note la prédominance des agammaglobulinémies à Casa, contrairement à la Tunisie, où les hypogammaglobulinémies sont les plus fréquentes. L'Égypte, quant à elle, présente un plus grand nombre de déficits en isotypes ou chaînes légères.

Le déficit sélectif en IgA ressort à une fréquence assez élevée dans les pays de l'ASID.

Le CVID présente la sous classe prédominante dans les groupes des hypogammaglobulinémies.

Plus des 3/4 des déficits immunitaires en Australie sont dus à des déficits en anticorps [31], dont la moitié sont des déficits immunitaires communs variables (CIVD), ce qui présente le taux le plus élevé au monde, alors que le taux le plus bas est enregistré dans notre série et la série de Casa avec respectivement: 7.4% et 6.88% des cas [67].

4. Les dérégulations immunitaires

Les troubles de la régulation immunitaire sont l'un des types les moins fréquents à travers le monde, et la littérature sur l'épidémiologie spécifique de cette classe de DIP n'est pas abondante.

Dans ce groupe on a répertorié 3.74% au niveau de l'ESID, 5.4% à l'USA et 14% en Égypte. La série de Casa rapporte 2.13% et notre série ne rapporte aucun cas [35, 30, 29, 11].

Peu de sous type ont été rapportés dont le plus important reste le Chediak Higashi qui présente 100% des cas au Japon [76] et les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X qui présentent 90% et 75% des cas en Amérique Latine et en Australie respectivement. [75, 31].

Le taux élevé (14%) des dérégulations immunitaires en Égypte peut être expliqué par:

- Dans ce pays cette catégorie de DIP est représenté surtout par le syndrome de Chediak-Higashi qui se manifeste par un trouble de la pigmentation cutanée de diagnostic clinique plus facile et alors une grande représentation dans la série [28].
- Ou le syndrome de Chediak-Higashi est vraiment fréquent dans ce pays.

5. Les anomalies de la phagocytose

En ce qui est des troubles de la phagocytose on note 4 cas (14.81%) dans notre série et 17.57% dans la série de Casa [18] donc on rejoint les chiffres rapportés par la littérature qui tourne entre 3.3% et 26% [11 , 31].

La granulomotose septique chronique (GSC) est la pathologie la plus fréquente de ce groupe, elle présente 100% des cas au Japon, les 2/3 en Iran et en Australie et la moitié en Amérique Latine et 14.2% en Afrique ; ce qui laisse penser à un gradient croissant cette fois ; Ouest - Est. (Du à la variabilité génétique des populations) [42,43 ,34 ,31].

La prédisposition mendélienne aux mycobactéries (MSMD) vient en 2^{ème} position après les granulomotoses septiques chroniques (GSC).

On note que la Tunisie rapporte un nombre prépondérant de déficits en adhésion leucocytaire (LAD) avec un pourcentage de 18.5% [11].

On note aussi que la série de Casa rapporte deux cas de maladie de Kostmann [18] .

6. Les déficits de l'immunité innée

Au Maroc, comme dans le monde, les déficits de l'immunité innée, les troubles autoinflammatoires et les déficits en compléments sont très faiblement représentés, ce qui laisse peu de place à des comparaisons concluantes.

La série de Casa a le mérite avec la série de l'Australie de répertorier les deux cas d'EDA (dysplasie ectodermique anhydrotique) publiés, dans notre série on a enregistré 1 cas de candidose cutané-muqueuse chronique (CMC).

7. Les troubles auto-inflammatoires

Les troubles auto inflammatoires sont parmi les DIP les plus rares. En effet de nombreux rapports de la littérature en dehors du Japon qui compte (9%) ne mentionnent aucun cas répertorié [69], probablement à cause d'une rareté réelle.

La fièvre méditerranéenne familiale est la maladie la plus représentée de ce groupe puisqu'elle représente 100 % des cas au Maroc, 78.9% des cas en Europe et 41% au Japon.

Au Japon existe aussi dans cette catégorie de DIP les Cryopyrin-associated periodic syndrome, les TNF receptor-associated periodic syndrome et les hyper IgD qui représentent respectivement 21%, 12% et 3.7% des cas [42].

8. Les déficits en complément

La moyenne du pourcentage des déficits en complément est de l'ordre de 3% dans la littérature avec des extrêmes de 0 à 5%.

Le défaut mis en évidence le plus important dans cette classe de DIP est le déficit en C1q inhibiteur qui représente de 50% à 100% des déficits en complément en fonction des séries.

Une exploration du système du complément est particulièrement nécessaire dans un contexte de maladies auto-immunes, de certaines pathologies rénales, d'infections à répétition, notamment à Neisseria ou d'oedème angioneurotique [81].

Une étude sur le déficit en complément est en cours de réalisation coordonnée par le laboratoire d'immunologie du CHU MED VI.

Tableau IX: comparaison de la proportion des classes de déficits immunitaires primitifs entre les différentes séries

Type de déficit immunitaire primitif	U.S. A [30] N= 22781	ESID [29] N= 13708	Japan [42] N=1240	Australie NZ [31] N= 1209	Brésil [34] N=1008	Moyen orient [43] N=1990	Tunisie [11] N=520	Egypte [11 ,28] N=206	Afrique du sud [41] N=168	Casablanca [18] N=421	Notre série N=27
1. Déficit immunitaires combinés	5.5%	7,78%	7%	6.3%	6.74%	13.2%	27%	41%	15.5%	20.66%	25.9%
2. Sd bien définis + déficit immunitaire	20.9%	15,60%	16%	7.5%	8.33%	17.6%	22%	18%	23.8%	27.55%	48.15%
3. Déficits prédominants sur les anticorps	47.3%	55,20%	40%	77.0%	60.81%	35.4%	21%	14%	50.6%	6.88%	7.4%
4. Dérégulations immunitaires	5.4%	3,74%	4%	0%	5.25%	3%	2%	14%	0%	2.13%	0%
5. Anomalies de la phagocytose	5.0%	8,48%	19%	3.3%	8.73%	25%	26%	10%	5.4%	17.57%	14.81%
6. Déficit de l'immunité innée	1.2%	0,78%	1%	4.5%	5.95%	0.3%	1%	1%	0.6%	2.85%	3.7%
7. Troubles auto-inflammatoires	2.8%	1,95%	9%	0%	1.28%	0%	0%	1%	0%	2.85%	0%
8. Déf complément	3.5%	4,64%	3%	1.3%	2.87%	5%	1%	1%	4.2	3.08%	0%

Les déficits immunitaires primitifs chez l'enfant

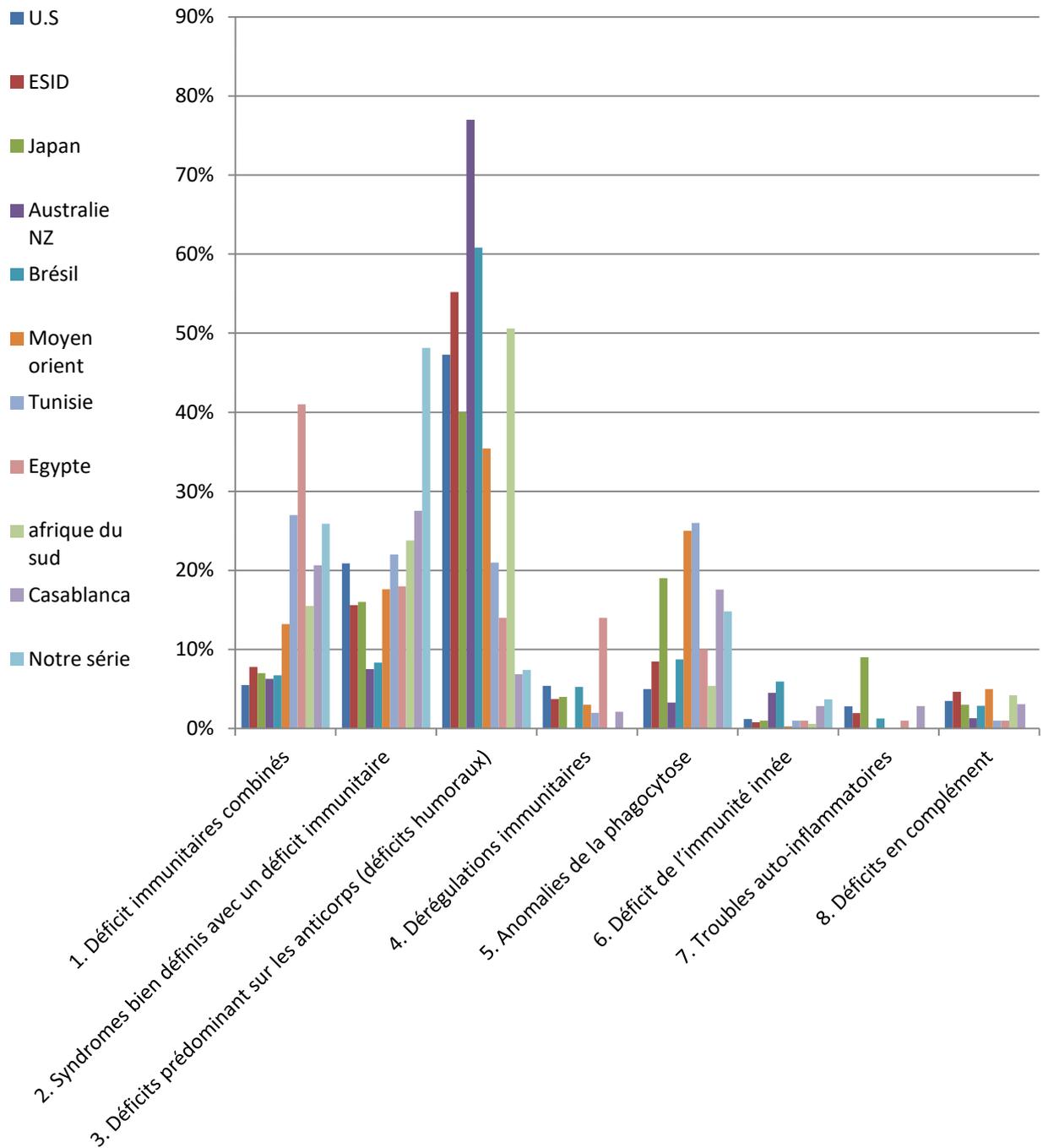


Figure 29: les classes de DIP dans les différentes séries dans le monde

VII. Prise en charge

Au Maroc, la prise en charge des patients atteints de DIP est un défi quotidien du fait du manque des ressources et d'infrastructure; en fait le traitement le plus utilisé dans notre série est l'antibioprophylaxie à la base de cotrimoxazole dans 65.8% suivi par les immunoglobulines intraveineuses dans 14.6%; alors que la greffe de la moelle osseuse a concerné seulement 4.87% des patients.

En Europe; seulement 26.8% des patients atteints de DIP reçoivent une antibiothérapie, alors que les immunoglobulines intraveineuses concernent 45.1%, et 8% ont été transplantés de moelle osseuse [49].

En Afrique du sud l'antibioprophylaxie représente seulement 27% contre 45% pour les immunoglobulines intraveineuses et la greffe de la moelle osseuse a été limitée à 1.32% des patients [50].

Au Koweït, l'antibioprophylaxie a été prescrite chez 56%, la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses chez 46% , et 10% pour la transplantation de la moelle osseuse [51].

Au Qatar, l'utilisation de l'antibioprophylaxie et d'antifongique a concerné 46.6%, les immunoglobulines intraveineuses ont concernés 49.6%, et la transplantation de la moelle osseuse; réalisé en dehors du pays; a concerné 11.5% [52].

Donc nous accusons un retard même par rapport aux pays du Moyen Orient surtout dans le traitement par immunoglobulines, mais aussi dans la greffe de la moelle osseuse.

Pour résumer ces résultats nous les avons schématisé dans les figures 30, 31 et 32.

La greffe de moelle osseuse permet la guérison de 95 à 100 % des patients si elle est réalisée en situation HLA identique avec un donneur de la fratrie. Ce type de greffe s'effectue sans conditionnement puisque le taux de prise avoisine 100 %. Ces patients ne font classiquement pas de réaction du greffon contre l'hôte (RGCH). La reconstitution immunitaire T et B est rapide et s'effectue dès le premier mois après la greffe. On peut concevoir que cette greffe, dans les situations instables, s'effectue en urgence, éventuellement en unite de soins intensifs. Les rares

Les déficits immunitaires primitifs chez l'enfant

décès dans cette situation sont dus en fait aux complications des infections contractées avant la greffe. Malheureusement, seulement 20 % des patients peuvent bénéficier d'un tel donneur. Dans les autres cas, la greffe est réalisée à partir d'un des deux parents, en situation HLA non identique intrafamiliale. Cette technique impose la déplétion du greffon en lymphocytes T, afin de prévenir la réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) qui serait fatale dans tous les cas. Ceci impose d'effectuer un conditionnement pour permettre une prise du greffon [83].

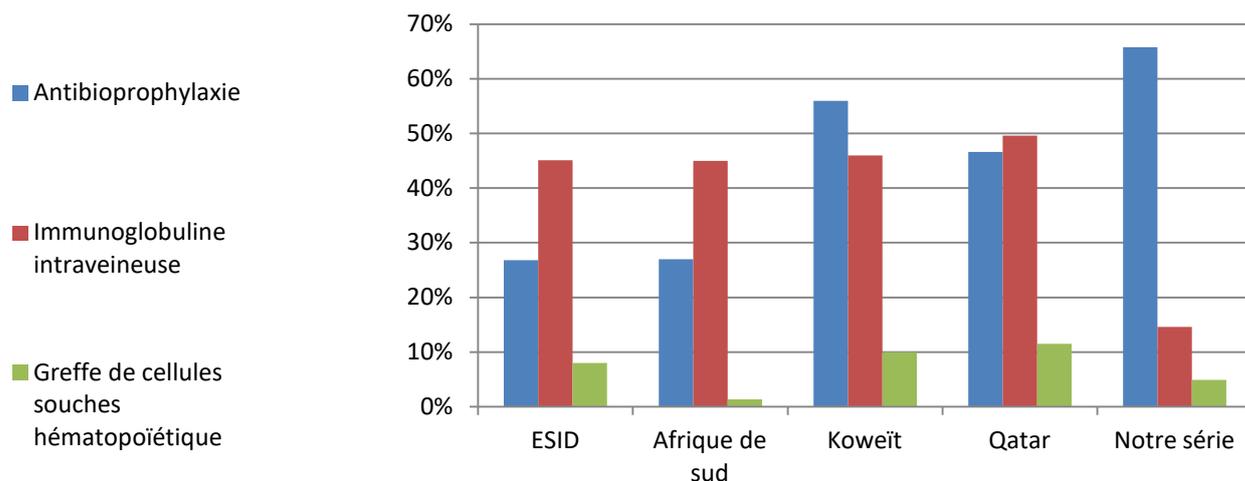


Figure 30: traitement des déficits immunitaires primitifs des différentes séries

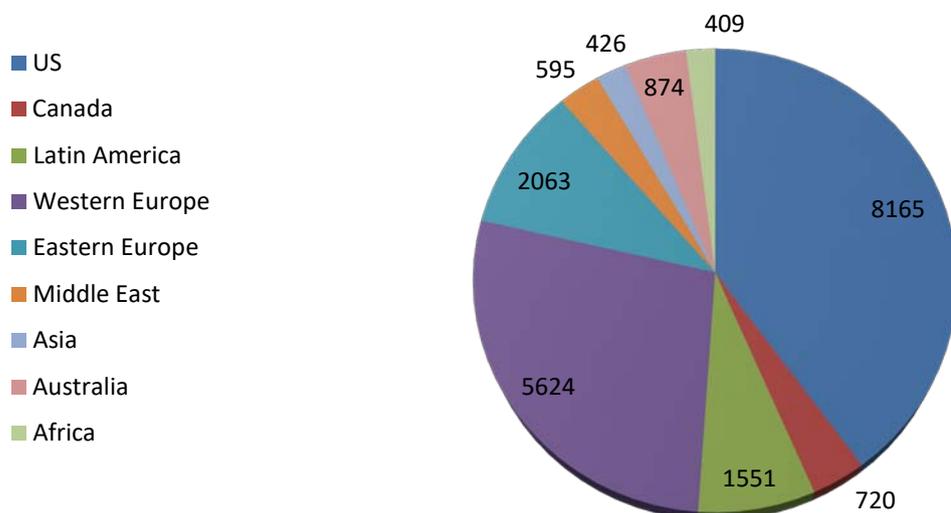


Figure 31: le nombre de patients ayant un déficit immunitaire primitif traités par immunoglobuline à travers le monde [53]

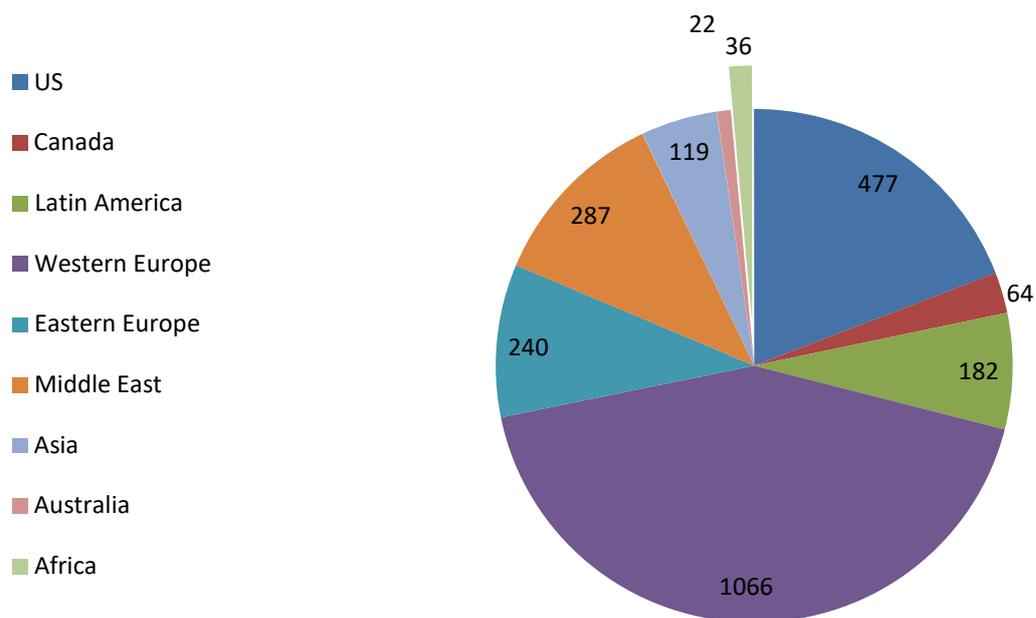


Figure 32: le nombre de patients ayant un déficit immunitaire primitif traités par greffe de moelle osseuse à travers le monde [53]

VIII. Evolution

- La mortalité concerne 21.4% des patients DIP dans une étude Qatarienne [52].
- En Afrique du sud elle est surtout causée par les détresses respiratoires et concerne 24% des cas [50].
- Au Koweït, la mortalité touche 18.5% avec une plus grande fréquence pour les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) 73.3% [51].
- Une étude thaïlandaise trouve un taux de mortalité de 29.3% [58].
- Bousfiha et al trouvent un taux de mortalité égale à 28.8 % [18].
- Dans notre série, le taux de mortalité est de 9% des cas.
- Le faible taux de mortalité observé dans notre série peut s'expliquer par le biais de sélection puisqu'un nombre important des patients décèdent avant même de poser le diagnostic (voir tableau X et figure 33).

Tableau X: le taux de mortalité dans les différentes séries

Série	Taux de mortalité
Qatar	21.4%
Afrique du sud	24%
Koweït	18.5%
Thaïlande	29.3%
Série marocaine	28.8 %
Notre série	9%

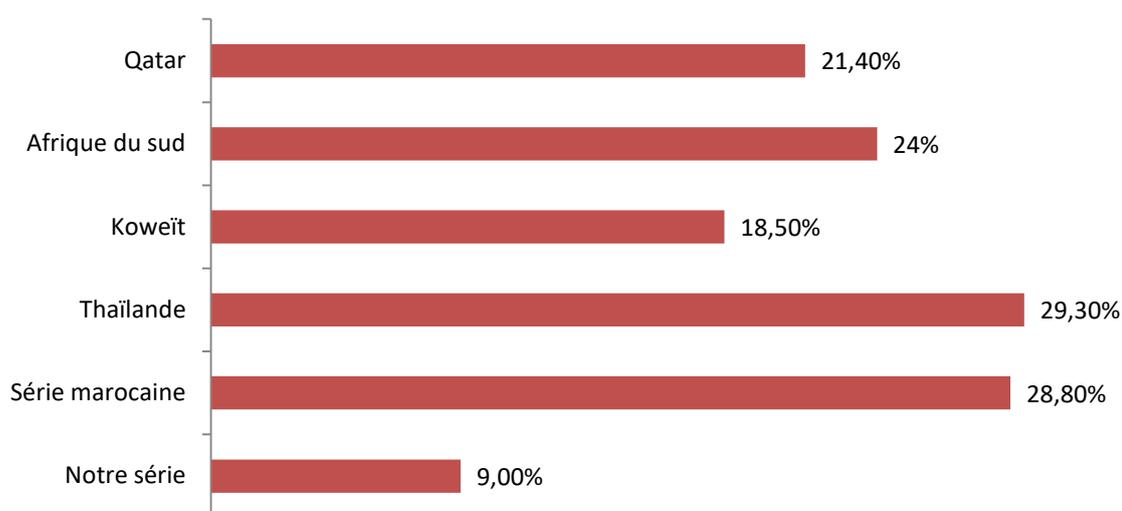


Figure 33: le taux de mortalité dans les différentes séries

IX. Stratégie d'amélioration du diagnostic et de la prise en charge

L'amélioration du diagnostic et de la prise en charge des DIP se basent sur six piliers:

- A. Sensibilisation du grand public sur les éléments vis-à-vis desquels ils doivent consulter pour un diagnostic précoce et une meilleur prise en charge.
- B. Amélioration des connaissances des médecins vis-à-vis de la gravité de ces pathologies qui sont largement sous estimées.
- C. 10 signes doivent faire penser au DIP:
 1. Plus de 8 infections des oreilles par an
 2. Plus de 2 sinusites par an

3. Plus de 2 mois de traitement antibiotique par an
 4. 2 pneumonies par an
 5. Ralentissement de la croissance
 6. Des épisodes de forte fièvre
 7. Une infection par champignons persistante dans la bouche ou sur la peau
 8. La nécessité d'un traitement antibiotique par voie intraveineuse
 9. 2 infections sévères dans l'année
 10. Des cas connus d'immunodéficiência dans la famille (voir figure 34).
- D. Faire l'enquête familiale avec un conseil génétique devant tout cas de DIP.
- E. Equiper les laboratoires des moyens nécessaire à l'exploration immunologique et génétique ce qui permet de poser un diagnostic précoce.
- F. Suivre les 10 Commandements; développés par la société marocaine des déficits immunitaires primitifs MSPID (Pr Bousfiha) devant un DIP:
1. Toujours demander une sérologie VIH.
 2. Deux Pneumonies franches lobaires aiguës (PFLA) en 1 an = déficit en anticorps: dosage IgG, IgA et IgM.
 3. En cas d'agammaglobulinémie demander les sous populations lymphocytaires SPL : Bruton (CD19 < 2 %) ou DICV (CD19 > 2 %)
 4. Déficit en IgA : 1000 cas/ ans au Maroc: diagnostic après 2 an +/- cotrimoxazol
 5. Pneumopathie interstitielle = VIH ou déficit immunitaire sévère (DICS)
 6. Diarrhée persistante + muguet buccal rebelle = VIH ou DIC ou DIC Sévère (DICS)
 7. La NFS confirme DICS: Lymphopénie < 3000, âge < 2 ans : demander sous populations lymphocytaires : CD3, CD4, CD8, CD19.
 8. Début chez NNé +/- abcès foie +/- chute cordon ombilical > 14 j = neutropénie ou granulomatose septique : NFS + NBT
 9. Syndromes décrits :
 - Ataxie et télangiectasies = syndrome ataxie télangiectasie

Les déficits immunitaires primitifs chez l'enfant

- Purpura + éczéma = Wiskott Aldrich syndrome
- Cheveux gris : Griscelli
- Hypocalcémie + malformation vaisseaux cardiaques = Di George syndrome.

10. Interpréter les valeurs en fonction de l'âge [82].

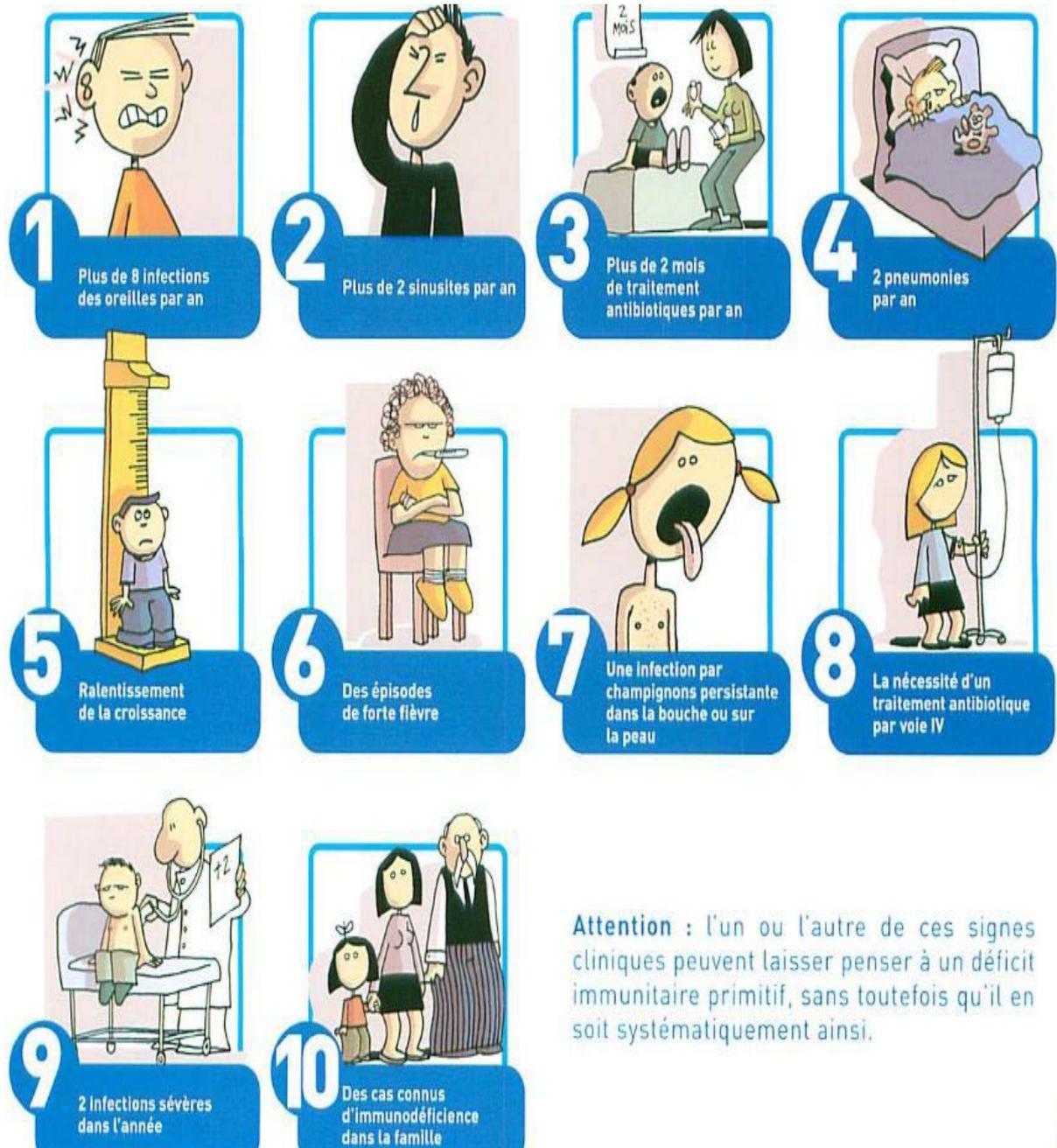


Figure 34: les 10 signes d'alerte pour penser aux déficits immunitaires primitifs



CONCLUSION

Les déficits immunitaires primitifs sont des maladies d'étiologies et d'expressions cliniques variables, leur fréquence est sous estimée au Maroc, la mortalité reste élevée devant une prise en charge difficile et insuffisante.

Le profil étiologique des DIP dans notre pays diffère de celui observé dans les pays occidentaux, mettant en évidence l'effet de la consanguinité, mais également les biais de recrutement et le manque d'infrastructure pour le diagnostic de certaines formes plus modérées.

Des efforts de sensibilisation restent encore à faire, notamment auprès des médecins généralistes et dans les régions défavorisées où l'accès au soin est un obstacle important.

Les DIP, pris dans leur ensemble, représentent donc un challenge pour les autorités compétentes et sont probablement à l'origine d'une part non négligeable de la mortalité infantile de cause infectieuse. Il convient donc de mettre en place des structures adaptées à leur diagnostic et à leur prise en charge et de sensibiliser le public général, médical et scientifique à cette problématique.

La prise en charge des DIP reste insuffisante au Maroc, des efforts importants sont nécessaires pour la facilitation de l'offre des traitements étiologiques notamment la greffe de la moelle osseuse et l'administration des immunoglobulines.

Nous proposons d'améliorer les connaissances des praticiens, des autorités et de la population générale sur l'impact de ces maladies qui sont très sous estimées, et faussement étiquetées rares; aussi il faut instituer systématiquement une consultation pour un conseil génétique, de créer un registre national et de développer la greffe de moelle osseuse chez l'enfant au Maroc.



Annexe 2 : la classification de l'IUIS PID (l'approche phénotypique) [37]

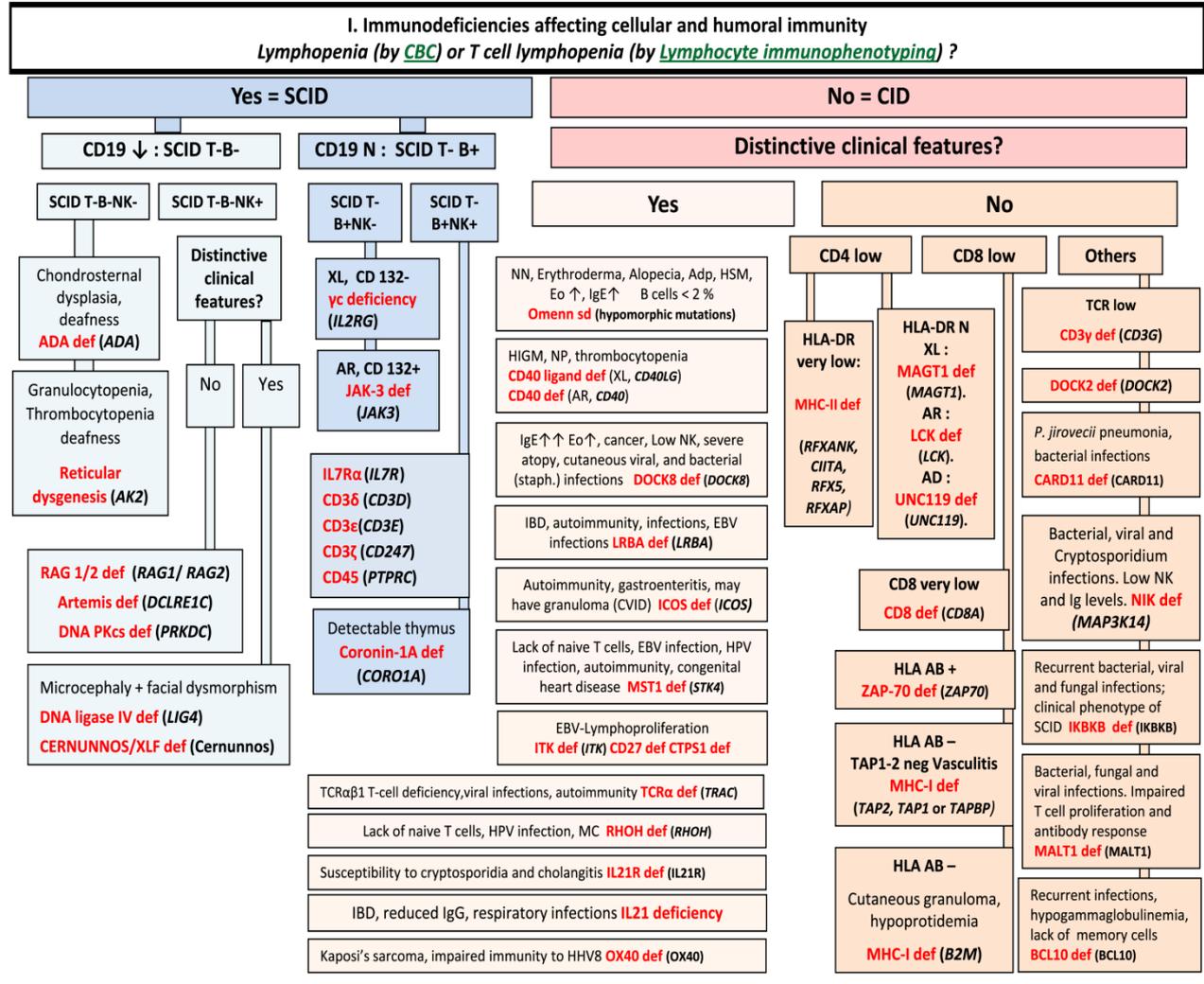


Fig. 1.

Combined T- and B- cell immunodeficiencies. ADA: Adenosine Deaminase; Adp: adenopathy; AIHA: Auto-Immune Hemolytic Anemia; AR: Autosomal Recessive inheritance; CBC: Complete Blood Count; CD: Cluster of Differentiation; CID: Combined Immunodeficiency; EBV: Ep-stein Barr Virus; EDA: Anhidrotic ectodermal dysplasia; EO: Eosinophils; FISH: Fluorescence in situ Hybridization; HIGM: Hyper IgM syndrome; HLA: Human Leukocyte Antigen; HSM: Hepatosplenomegaly; Ig: Immunoglobulin; N: Normal, not low; NK: Natural Killer; NN: Neonate; NP: Neutropenia; PT: Platelet; SCID: Severe Combined ImmunoDeficiency; TCR: T-Cell Receptor; XL: X-Linked

la classification de l'IUIS PID (l'approche phénotypique) [37] (continue)

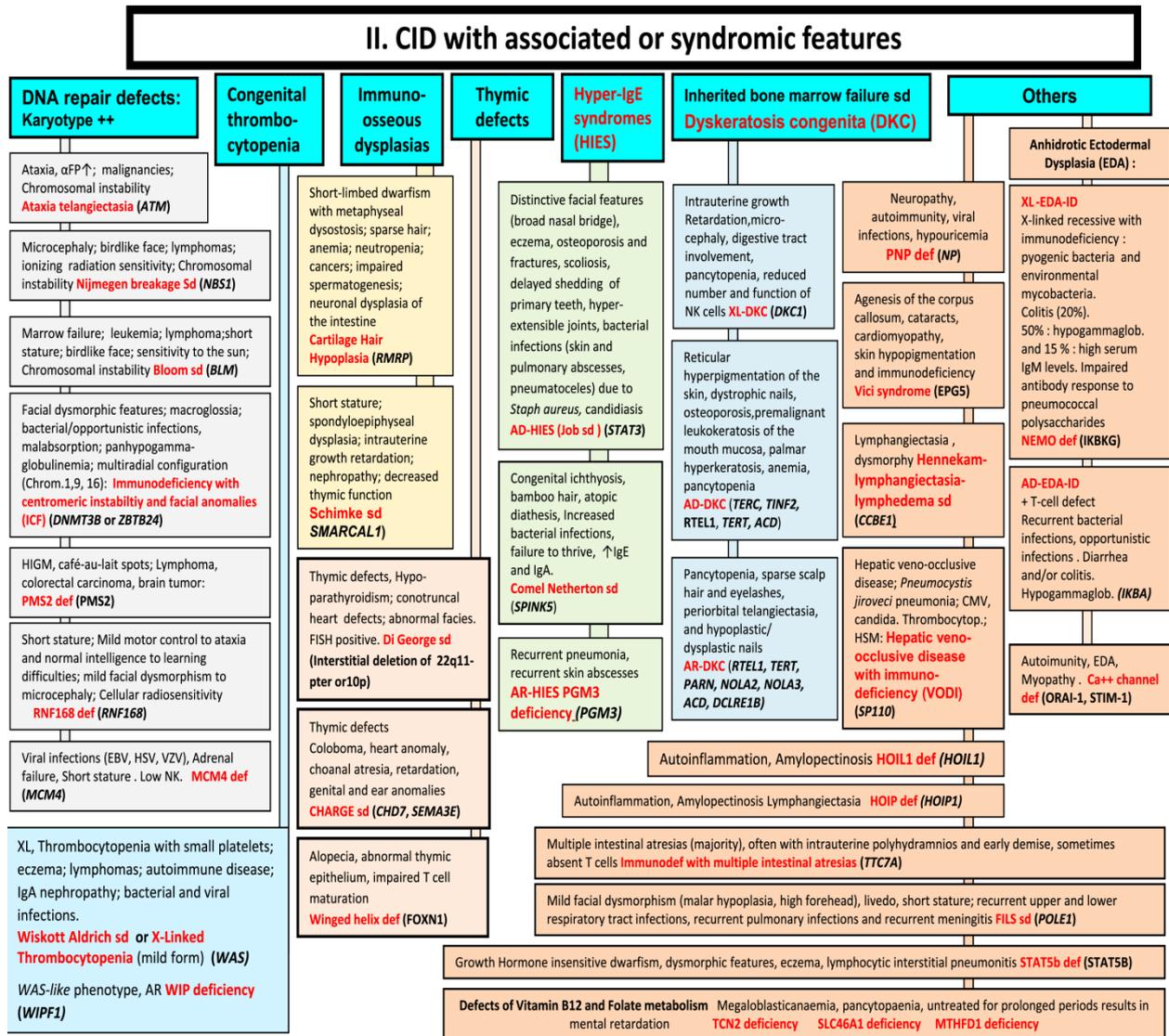
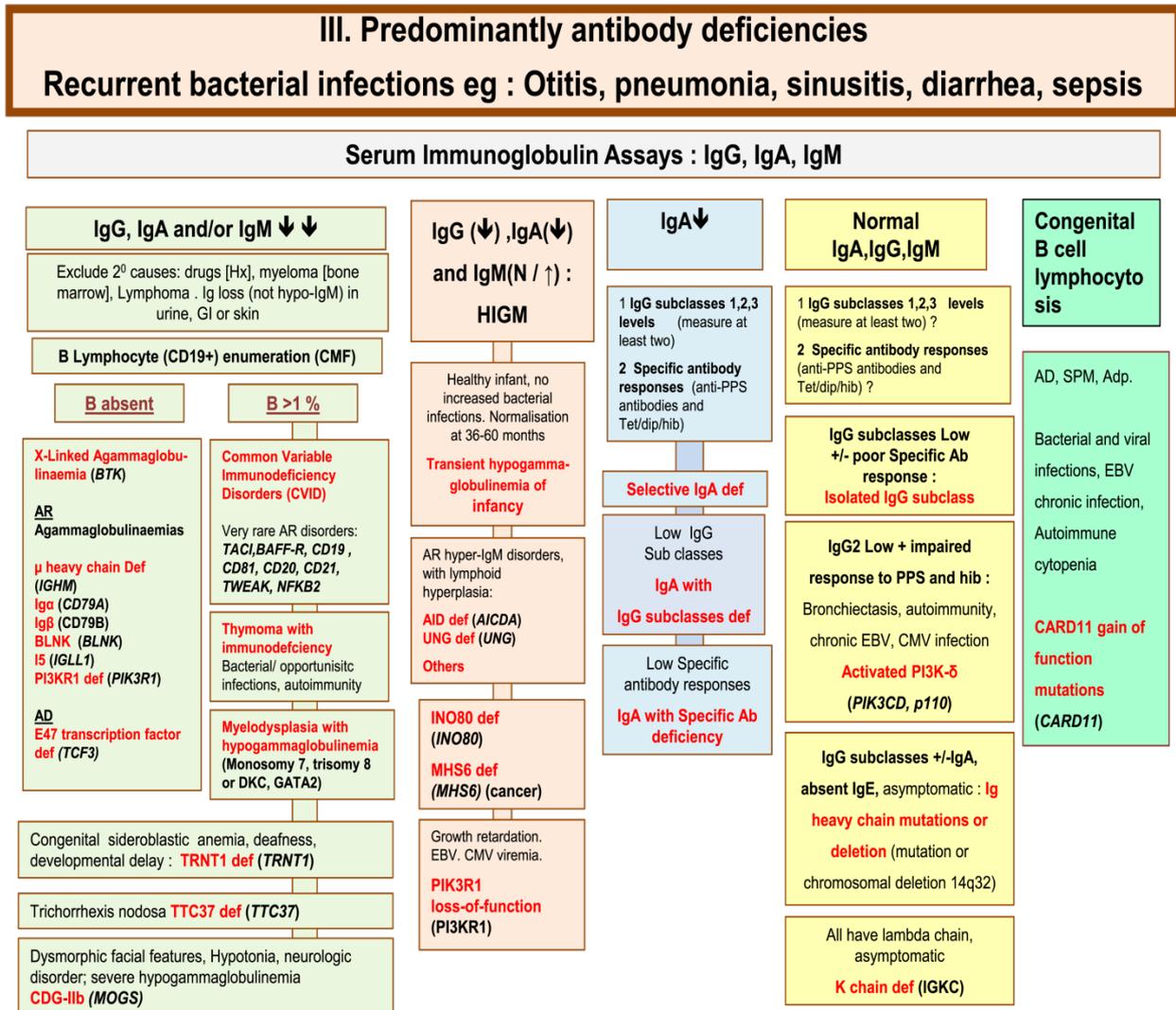


Fig. 2.

CID with associated or syndromic features. These syndromes are generally associated with T-cell immunodeficiency. α FP: alpha-fetoprotein; AD: Autosomal Dominant inheritance; AR: Autosomal Recessive inheritance; CNS: Central Nervous System; FCM*: Flow cytometry available; FISH: Fluorescence in situ Hybridization; HSM: Hepatosplenomegaly; Ig: Immuno-globulin; NK: Natural Killer; XL: X-Linked inheritance

la classification de l'UIIS PID (l'approche phénotypique) [37] (continue)



Congenital B cell lymphocytosis

AD, SPM, Adp.

Bacterial and viral infections, EBV chronic infection, Autoimmune cytopenia

CARD11 gain of function mutations (*CARD11*)

Fig. 3.

Predominantly antibody deficiencies. Ab: Antibody; Adp: adenopathy, Anti PPS: Anti-pneumococcal polysaccharide antibodies; AR: Auto-somal Recessive inheritance; CD: Cluster of Differentiation; CVID: Common Variable Immunodeficiency Disorders; CT: Computed Tomography; Dip: Diphtheria; FCM*: Flow cytometry available; GI: Gastrointestinal; Hib: Haemophilus influenzae se-rototype b; Hx: medical history; Ig: Immunoglobulin; subcl: IgG subclass; Tet; Tetanus; XL: X-Linked inheritance

la classification de l'UIIS PID (l'approche phénotypique) [37] (continue)

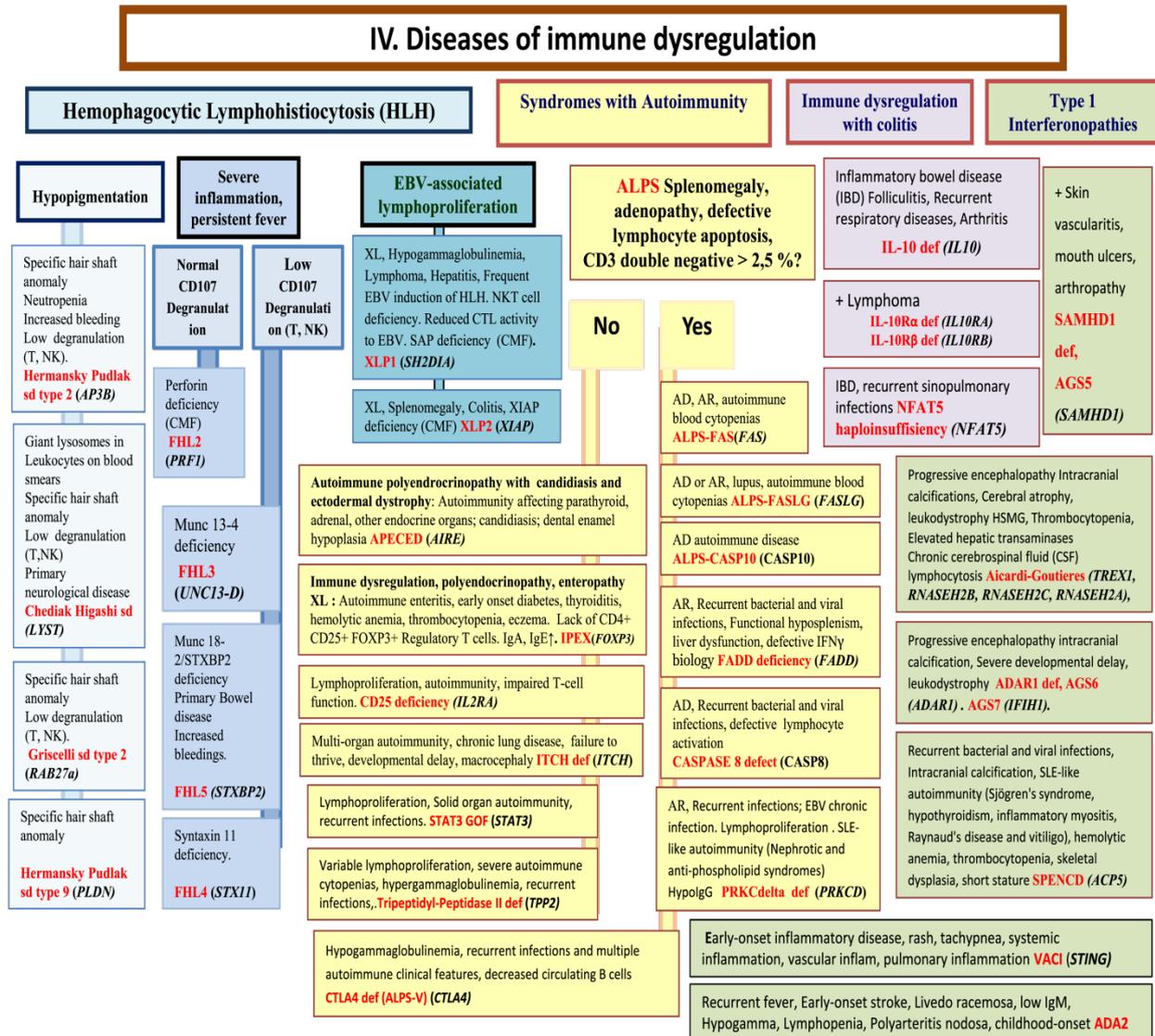


Fig. 4.

Diseases of immune dysregulation. AD: Autosomal Dominant inheritance; AR: Autosomal Recessive inheritance; CD: Cluster of Differentiation; CTL: Cytotoxic T-Lymphocyte; EBV: Epstein-Barr Virus; FCM*: Flow cytometry available; HSM: Hepatosplenomegaly; Ig: Immunoglobulin; IL: interleukin; NK: Natural Killer; NKT: Natural Killer T cell; TL: T lymphocyte; XL: X-Linked inheritance

la classification de l'UIS PID (l'approche phénotypique) [37] (continue)

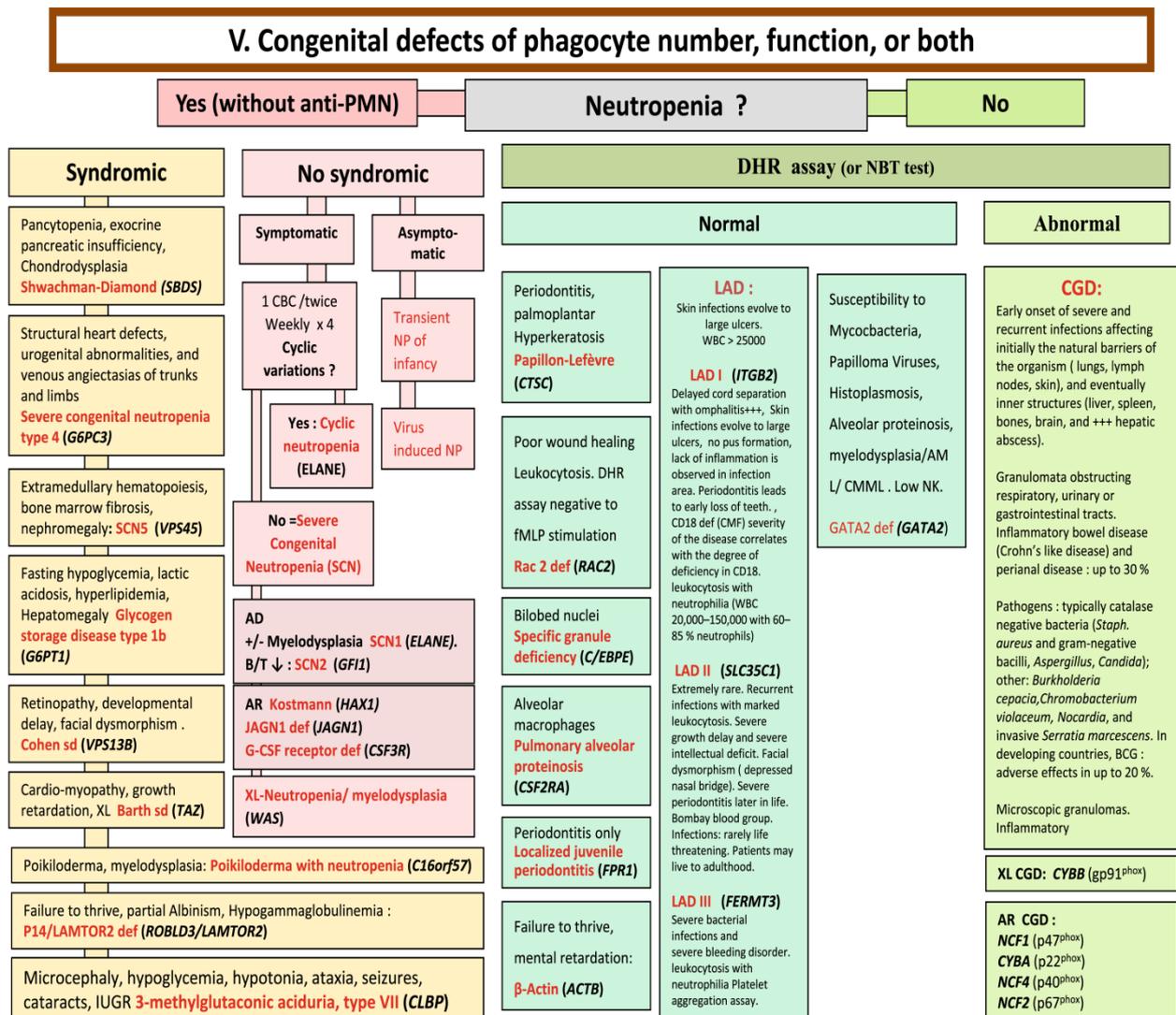


Fig. 5.

Congenital defects of phagocyte number, function, or both. For DHR assay, the results can distinguish XL-CGD from AR-CGD, and gp40phox defect from others AR forms. AD: Autosomal Dominant inheritance; AML: Acute Myeloid Leukemia; AR: Autosomal Recessive inheritance; CBC: Complete Blood Count; CD: Cluster of Differentiation; CGD: Chronic Granulomatous Disease; CMML: Chronic Myelo-monocytic Leukemia; DHR: DiHydroRhodamine; LAD: Leukocyte Adhesion Deficiency; MSMD: Mendelian Susceptibility to Mycobacteria Disease; NP: Neutropenia; PNN: Neutrophils; WBC: White Blood Cells; XL: X-Linked inheritance

la classification de l'IUIS PID (l'approche phénotypique) [37]
(continue)

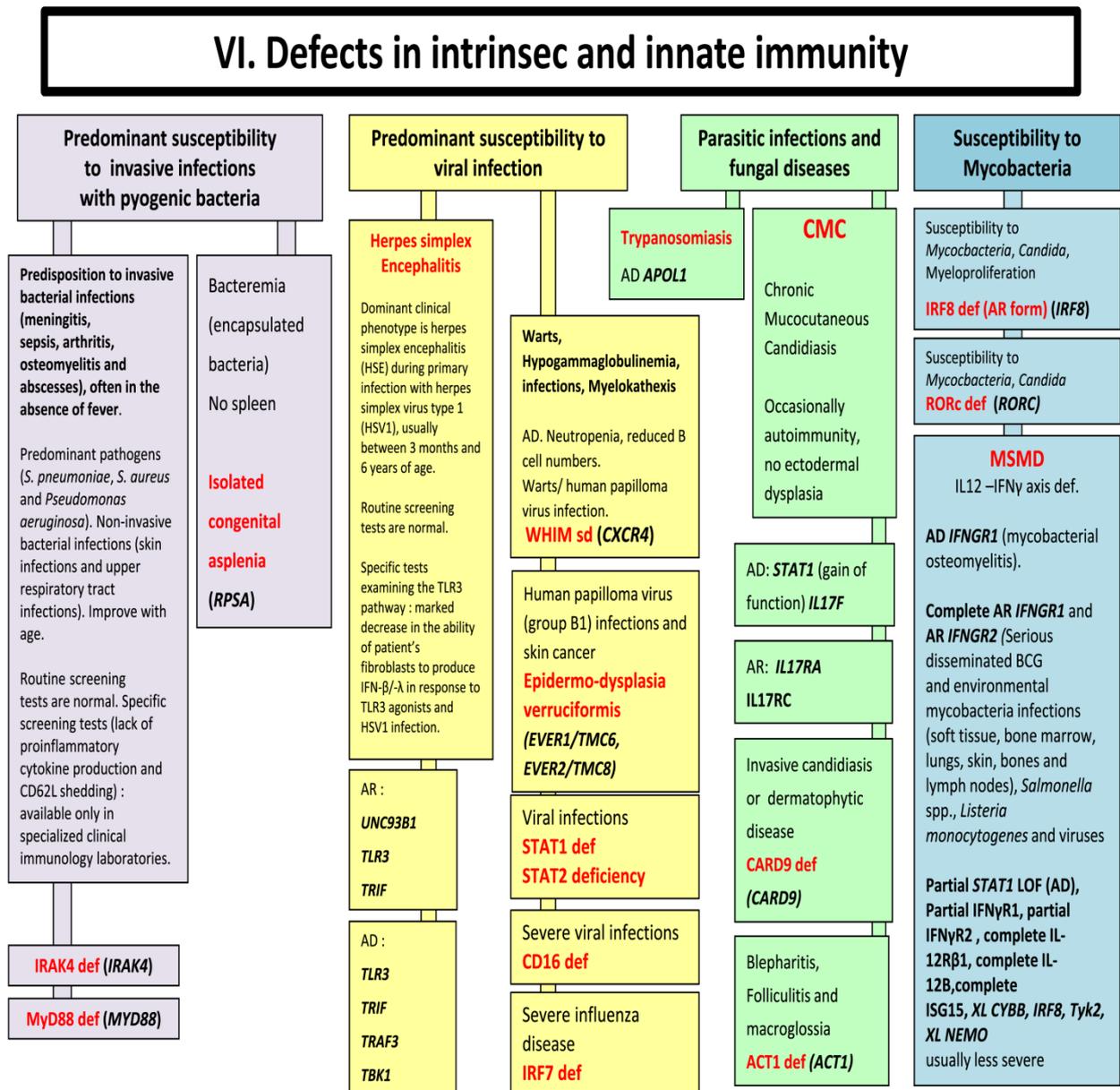


Fig. 6.

Defects in Intrinsic and Innate Immunity. AD: Autosomal Dominant inheritance; AR: Autosomal Recessive inheritance; BCG: Bacilli Calmette–Guérin, BL: B lymphocyte; EDA–ID: Anhidrotic Ectodermal Dysplasia wit Immunodeficiency; Ig: Immunoglobulin; PNN: Neutrophils; XL: X-Linked inheritance

la classification de l'IUIS PID (l'approche phénotypique) [37] (continue)

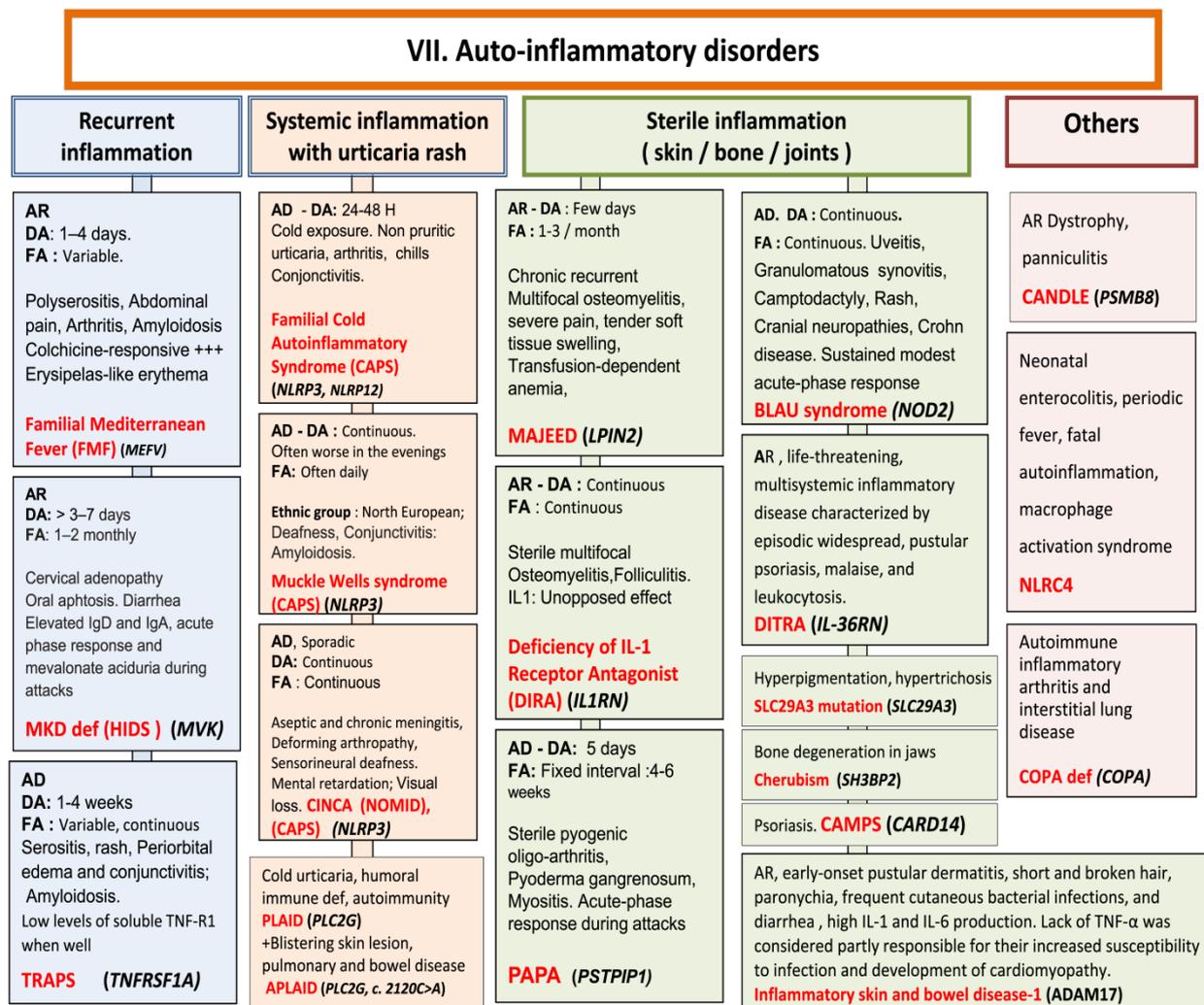


Fig. 7.

Autoinflammatory disorders. AD: Autosomal Dominant inheritance; AR: Autosomal Recessive inheritance; CAPS: Cryopyrin-Associated Periodic syndromes; CINCA: Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular syndrome; DA: Duration of Attacks; FA: Frequency of Attacks; FCAS: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; HIDS: Hyper IgD syndrome; Ig: Immunoglobulin; IL: interleukin; MKD: Mevalonate Kinase deficiency; MWS: Muckle-Wells syndrome; NOMID: Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease; PAPA: Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne syndrome; SPM: Splenomegaly; TNF: Tumor Necrosis Factor; TRAPS: TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome

la classification de l'IUIS PID (l'approche phénotypique) [37]
(continue)

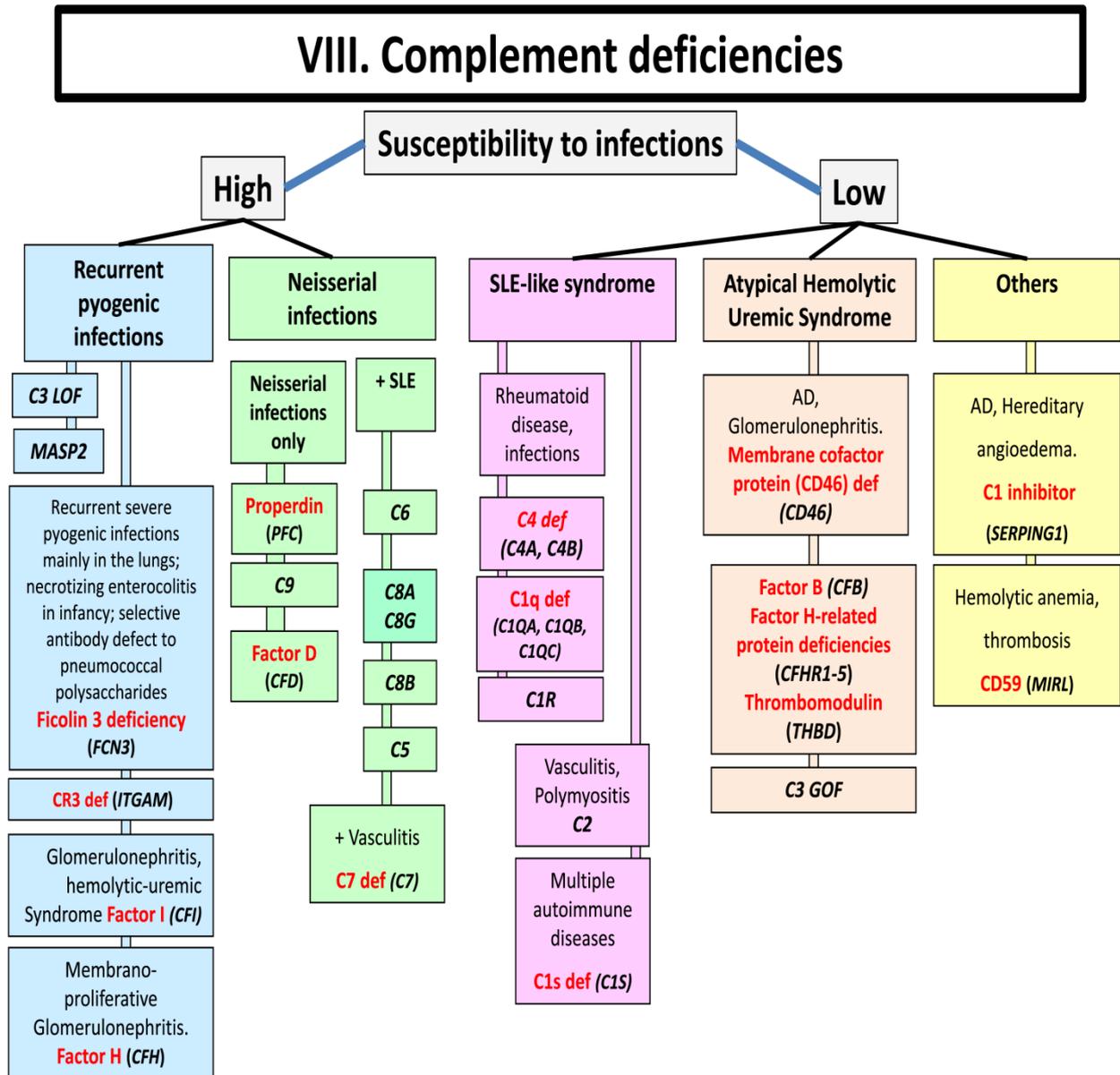


Fig. 8.

Complement deficiencies. AD Autosomal Dominant inheritance, Def: deficiency; GOF Gain-of-function, LOF Loss-of-function, LAD Leukocyte Adhesion Deficiency, SLE: Systemic Lupus Erythematosus

la classification de l'IUIS PID (l'approche phénotypique) [37]
(continue)

IX. Phenocopies of PID

Associated with Somatic Mutations	Associated with Auto-Antibodies
<p>Splenomegaly, lymphadenopathy, autoimmune cytopenias, Defective lymphocyte apoptosis. / <i>ALPS-FAS</i></p> <p>ALPS-SFAS (somatic mutations in <i>TNFRSF6</i>)</p>	<p>CMC AutoAb to IL-17 and/or IL-22</p> <p>Mycobacterial, fungal, salmonella VZV infections / MSMD or CID</p> <p>Adult-onset immunodeficiency (AutoAb to IFN gamma)</p>
<p>Sporadic; Defective lymphocyte apoptosis after IL-2 withdrawal</p> <p>Activating N-RAS defect, Activating K-RAS defect</p> <p>(somatic mutations of <i>NRAS</i> or <i>KRAS</i>)</p>	<p>Staphylococcal infections / <i>STAT3</i> deficiency</p> <p>Recurrent skin infection (AutoAb to IL-6)</p> <p>Pulmonary alveolar proteinosis, cryptococcal meningitis / <i>CSF2RA</i> deficiency</p> <p>Pulmonary alveolar proteinosis (AutoAb to GM-CSF)</p>
<p>Urticaria-like rash, arthropathy, neurological symptoms</p> <p>Cryopyrinopathy (somatic mutations of <i>NLRP3</i>)</p>	<p>Angioedema /C1 INH deficiency</p> <p>Acquired angioedema (AutoAb to C1inhibitor)</p> <p>Atypical HUS</p> <p>aHUS (AutoAb to Factor H)</p>

Fig. 9

Phenocopies of primary immunodeficiencies. Ab Antibody, ALPS Autoimmune lymphoproliferative syndrome, CMC Chronic mucocutaneous candidiasis, CID Combined Immunodeficiency, HUS Hemolytic uremic syndrome, IFN γ Interferon gamma, IL Interleukin, MSMD Mendelian Susceptibility to Mycobacteria Disease, VZV Varicella Zoster virus



RESUMES



RESUME

Les déficits immunitaires primitifs constituent un groupe hétérogène de plus de 300 maladies, souvent méconnues et grave. Nous analysons à travers une étude rétrospective menée au service de pédiatrie A du CHU Mohammed VI, entre Janvier 2011 et Mars 2017, intéressant 41 enfants, les aspects épidémiologiques, cliniques, étiologiques des DIP chez l'enfant ainsi que les difficultés de prise en charge. L'âge moyen de nos patients est de 4.68 ans avec des extrêmes de 23 jours à 15 ans, avec une prédominance masculine: sexe ratio de 1.25 l'origine géographique qui prédomine est Marrakech-Safi (77.14%). La consanguinité est retrouvé dans 74.1%, le décès dans la fratrie est retrouvé dans 59% des patients, si on ajoute la consanguinité et les ATCD familiaux de DIP ça devient 85% des patients, les infections respiratoires à répétitions sont retrouvées chez 59.2%, les retard-staturο-pondérales chez 48.7%, les manifestations neurologiques chez 48.%, l'auto immunité chez 14%. Les étiologies sont dominées par les syndromes bien définis avec déficit immunitaire (48.15%), les déficits immunitaires combinés (25.9%), les déficits humoraux (7.4%). Les manifestations électives des syndromes bien définis avec déficit immunitaire sont les infections respiratoires récidivantes, les retards staturo-pondérales et les manifestations neurologiques; quand au déficits immunitaires combinés les manifestations les plus fréquentes sont les infections respiratoires récidivantes et les muguets, pour les déficits prédominants sur les anticorps les manifestations électifs sont les dilatations des bronches. L'antibioprophylaxie a été indiqué chez 65.8%, les immunoglobulines intraveineuses chez 14.6% et la greffe de la moelle osseuse chez 4.87%. L'évolution est favorable chez 56.7%, des infections à répétition chez 36.7% et 6.7% des patients sont décédés .100% des patients décédés avaient un déficit immunitaire combiné sévère (SCID), et la cause de décès est le syndrome interstitiel pulmonaire dans les deux situations. Le présent travail attire l'attention sur l'importance de ces pathologies trainantes qui sont souvent sous diagnostiquées ce qui retarde la prise en charge et engage le pronostique vital.

Mots clés: Déficit Immunitaire- Epidémiologie- Consanguinité- Infections à répétition.

ABSTRACT

Primary immune deficiencies constitutes of a heterogeneous group of more than 300 diseases, often unrecognized and severe. We have analyzed the epidemiological, clinical, etiological aspects of PID in children, as well as the difficulties of management, through a retrospective study carried out at the pediatric department A of the CHU Mohammed VI between January 2011 and March 2017, involving 41 children . The average age of our patients is 4.68 years with extremes of 23 days to 15 years, with a male predominance: sex ratio of 1.25 the predominant geographical origin is Marrakech-Safi (77.14%). Inbreeding is found in 74.1%, sibling death is found in 59% of patients, if inbreeding is added and family DIP ATCD becomes 85% of patients, repeat respiratory infections are found in 59.2% 48.7% delayed stomach weight, neurological manifestations in 48%, and autoimmunity in 14%. Etiologies are dominated by well-defined syndromes with immune deficiency (48.15%), combined immune deficits (25.9%), and humoral deficits (7.4%). The elective manifestations of well-defined syndromes with immune deficiency are recurrent respiratory infections, statur-weight delays and neurological manifestations; When combined immunity deficits the most frequent manifestations are recurrent respiratory infections and thrushes, for the predominant deficits on antibodies the elective manifestations are bronchial dilatations. Antibioprophylaxis was reported in 65.8%, intravenous immunoglobulins in 14.6%, and bone marrow transplant in 4.87%. The progression was favorable in 56.7%, repeated infections in 36.7% and 6.7% of the patients died. 100% of the deceased patients had SCID, and the cause of death was pulmonary interstitial syndrome in both situations. The present work draws attention to the importance of these traumatic pathologies which are often under diagnosed, which delays the management and engages the vital prognosis.

Key words: Immunodeficiency – Epidemiology – Inbreeding – Repetitive infections.

ملخص

نقص المناعة الأولي هو مجموعة متنوعة من أكثر من 300 مرض، غالبا غير مشخصة وخطيرة. قمنا بدراسة استعادية حول هذه الأمراض في جناح الأطفال بالمستشفى الجامعي محمد السادس مراكش، بين يناير 2011 ومارس 2017، همت الدراسة 41 طفلا، تمت دراسة الحالة الوبائية، والسريية، والنوعية لأمراض نقص المناعة الأولي عندالأطفال وكذلك الصعوبات التي تواجه رعايتهم . متوسط عمر مرضانا 4.68 سنوات، بدءا من 23 يوما إلى 15 سنوات، مع غلبة للذكور: نسبة الجنس 1.25 . المنشأ الجغرافي السائد هو مراكش آسفي (77.14٪) . زواج الأقارب (القربى) وجد عند 74.1٪ من الحالات، وفيات الأشقاء وجدت في 59٪ من المرضى، وإذا أضفنا زواج الأقارب والحالات العائلية نحصل على 85٪ من المرضى. تم العثور على التهابات ترجعية للجهاز التنفسي في 59.2٪ ، تأخر النمو الوزني والطولي في 48٪ والأعراض العصبية في 48٪، التمتع الذاتي في 14٪. يهيمن على مسبباتها متلازمات محددة مع نقص المناعة (48.15٪) و الضعف المناعي الخلوي في (25.9٪) و الضعف المناعي الخلطي في (7.4٪). الأعراض المنتشرة للمتلازمات المحددة مع نقص المناعة هي التهابات الجهاز التنفسي المتكررة، التأخر الوزني الطولي والأعراض العصبية. بالنسبة لضعف المناعة الخلوي فالمظاهر الأكثر شيوعا هي: التهابات الجهاز التنفسي المتكررة، أما ضعف المناعة الخلطي فإن السمة البارزة عليه هي وجود توسع القصبات. نشير إلى أن العلاج الوقائي بالمضادات الحيوية تلقاه حوالي 65.8٪ من الأطفال، الغلوبولينات المناعية الوريدية تلقاها 14.6٪، و زرع نخاع العظام عند 4.87٪ . كانت النتيجة إيجابية في 56.7٪. و كانت حالات العدوى المتكررة في 36.7٪ و 6.7٪ من المرضى لقوا حتفهم. 100٪ من المرضى المتوفين كانوا مصابين ب العوز المناعي المُشترَك الشَّدِيد، وسبب الوفاة هو متلازمة الخلاي الرئوي في كلتا الحالتين. يلفت هذا العمل الانتباه إلى أهمية هذه الأمراض الخطيرة التي غالبا ما تكون غير مشخصة الأمر الذي يؤخر العلاج وقد يؤدي إلى الموت.

الكلمات الأساسية: ضعف المناعة - وبائيات - زواج الأقارب - التعففات والعدوى الناكسة.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Nizar Mahlaoui, Benjamin Gathmann , Gerhard Kindle , Stephan Ehl , on behalf of the ESID Registry Working Party Steering Committee (Isabella Quinti, Italy, Bodo Grimbacher, Germany, Matthew Buckland, United Kingdom, Markus Seidel, Austria, Joris van Montfrans, The Netherlands) and the ESID Society**
The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advancements in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care.
RARE DISEASES AND ORPHAN DRUGS An International Journal of Public Health December (2014), Volume 1, Number 4, Supplement 4.
2. **Cherkaoui Jaouad I, Chafaï Elalaoui S, Sbiti A, Elkerh F, Belmahi L, Sefiani A.**
Consanguineous marriages in morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders.
J Biosoc Sci (2009) 41 : 575-81.
3. **HAMI, H. ATTAZAGHARTI, N., SOULAYMANI, A., MOKHTARI, A.,**
Homogamie dans la Région du Gharb-Chrarda-Béni Hssen (MAROC).
Une enquête prospective (Juin 2003-Février 2004).
Antropo, 9, 2005, 51-60. www.didac.ehu.es/antropo.
4. **LATIFI M., KHADMAOUI A., SOULAYMANI A. MOKHTARI A.**
Système de reproduction dans une population humaine isolée du Moyen Atlas du Maroc (population de Fritissa).
Antropo; 2004, 7 : 73-78.
5. **KHOURY, S.A., ET MASSAD, D.F.,**
Consanguinity, fertility, reproductive wastage, infant mortality and congenital malformations in Jordan.
Saudi Med. J. 2000, 21(2), 150-154.
6. **BEN MRAD L., CHALBI N.**
Le choix matrimonial en Tunisie est-il transmissible?
Antropo ; 2004, 7 : 31-37.
7. **BENALLEGUE A., KEDJI F.**
Consanguinity and public health.
Algerian study. Arch. Fr. Pediatr.; 1984, 41(6): 435-440.
8. **LAMDOUAR B. N.**
Service de la santé de l'enfant. Rabat.
Editions Nouvelles; 1986,161-199.

9. **FREIRE-MARIA N.**
Inbreeding levels in different countries.
Social biology ; 1970, 29 (1-2) : 69-81.
10. **ATTAZAGHARTI N ; HAMI H ; SOULAYMANI A ET AL.**
Consanguinité et isonymie dans la région du Gharb au Maroc.
Biologie & Santé vol. 6, n° 2, 2006.
11. **Barbouche, M.-R., N. Galal, I. Ben-Mustapha, L. Jeddane, F. Mellouli, F. Ailal, M. Bejaoui, J. Boutros, A. Marsafy & A.A. Bousfiha.**
Primary immunodeficiencies in highly consanguineous North African populations. In "The Year in Human and Medical Genetics: Inborn Errors of Immunity I." Jean-Laurent Casanova, Mary Ellen Conley & Luigi Notarangelo,
Eds. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2011. 1238: 42-52.
12. **Waleed Al-Herz Kamal K. Naguib Luigi D. Notarangelo Raif S. Geha Amal Alwadaani ET AL.**
Parental Consanguinity and the Risk of Primary Immunodeficiency Disorders: Report from the Kuwait National Primary Immunodeficiency Disorders Registry
Int Arch Allergy Immunol 2011;154:76-80.
13. **Waleed Al-Herz , b Hasan Aldhekri Mohamed-Ridha Barbouche Nima Rezaei.ET AL.**
Consanguinity and Primary Immunodeficiencies
Hum Hered 2014;77:138-143.
14. **Tadmouri, G.O., P.Nair, T.Obeid, et al.**
Consanguinity and reproductive health among Arabs.
Reprod. Health 2009. 6: 17.
15. **Lee, P.P.-W. & Y.-L. Lau.**
Improving care, education, and research: the Asian primary immunodeficiency network. In "The Year in Human and Medical Genetics: Inborn Errors of Immunity I."
Ann. N.Y. Acad. Sci. 2011. 1238: 33-41.
16. **Jalal Talbi , Abd Errazzak Khadmaoui , Abd El-Majid Soulaymani ,Abd El-Aziz Chafik**
Etude de la consanguinité dans la population marocaine. Impact sur le profil de la santé
Antropo, 2007. 15, 1-11. Disponible sur. (www.didac.ehu.es/antropo) consulté le 15/02/2017 à 10:45).

17. **British Society for Immunology**
The German national registry for primary immunodeficiencies (PID)
Clinical and Experimental Immunology, 2013, 173: 372-380.
18. **A. A. Bousfiha & L. Jeddane & N. El Hafidi & N. Benajiba & N. Rada & J. El Bakkouri & A. Kili & S. Benmiloud & I. Benhsaien & I. Faiz & O. Maataoui & Z. Aadam & A. Aglaguel & L. Ait Baba & Z. Jouhadi & R. Abilkassem & M. Bouskraoui & M. Hida & J. Najib & H. Salih Alj & F. Ailal & For the Moroccan Society for Primary Immunodeficiencies (MSPID)**
First Report on the Moroccan Registry of Primary Immunodeficiencies: 15 Years of Experience (1998-2012)
J Clin Immunol 2014, DOI 10.1007/s10875-014-0005-8.
19. **Hidetoshi Takada ET AL.**
Primary immunodeficiency in Japan; epidemiology, diagnosis, and pathogenesis.
Pediatrics International (2013) 55, 671-674.
20. **LEE WI, JAING TH, HSIEH MY.**
Distribution, infections, treatments and molecular analysis in a large cohort of patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs) in Taiwan.
J Clin Immunol. 2006 May;26(3):274-83. Epub 2006 May 16.
21. **GRUMACH AS, DUARTE AJ, BELLINATI-PIRES R,**
Brazilian report on primary immunodeficiencies in children: 166 cases studied over a follow-up time of 15 years.
J Clin Immunol. 1997 Jul;17(4):340-5.
22. **REZAEI N, AGHAMOHAMMADI A, MOIN M,**
Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry.
J Clin Immunol. 2006 Nov;26(6):519-32. Epub 2006 Oct 6.
23. **BEJAOUI M, BARBOUCHE MR, SASSI A, LARGUCHE B, MILADI N, BOUGUERRA A, DELLAGI K.**
Les déficits immunitaires primitifs en Tunisie : étude de 152 cas.
Archives de Pédiatrie vol 4, 1997: 827-831.
24. **LAM DS, LEE TL, CHAN KW.**
Primary immunodeficiency in Hong Kong and the use of genetic analysis for diagnosis.
Hong Kong Med J. 2005 Apr; 11(2):90-6.

25. **FARHOUDI A, AGHAMOHAMMADI A, MOIN M, REZAEI N, POURPAK Z, M..**
Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in the Children's Medical Center in Iran.
J Invest Allergol Clin Immunol 2005; Vol. 15(3): 177-182.
26. **AGHAMOHAMMADI A, MOEIN M, FARHOUDI A.**
Primary immunodeficiency in Iran: first report of the National Registry of PID in children and Adults.
J Clin Immunol. 2002 Nov; 22(6):375-80.
27. **Lamdouer Bouazaoui N.**
Consanguinité et santé publique au Maroc.
Bull Acad Natl Med. 1994, 178 : 1013-27.
28. **Reda, S.M., H.M. Afifi & M.M. Amine.**
Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single center study.
J. Clin. Immunol. 2009. 29: 343-351.
29. **B. Gathmann N. Binder, S. Ehl and G. Kindle for the ESID**
The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011
The Authors © Clinical and Experimental Immunology © British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology, 2011, 167: 479-491.
30. **Vicki Modell • Megan Knaus • Fred Modell • Chaim Roifman • Jordan Orange • Luigi D. Notarangelo**
Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery.
Immunol Res 2014, DOI 10.1007/s12026-014-8498-z.
31. **Philippa Kirkpatrick & Sean Riminton**
Primary Immunodeficiency Diseases in Australia and New Zealand
J Clin Immunol (2007) 27:517-524 DOI 10.1007/s10875-007-9105-z.

32. **A.J. Turley & B. Gathmann & C. Bangs & M. Bradbury & S. Seneviratne & L. I. Gonzalez-Granado & S. Hackett & N. Kutukculer & H. Alachkar & S. Hambleton & H. Ritterbusch & P. Kralickova & L. Marodi & M. G. Seidel & G. Dueckers & J. Roesler & A. Huissoon & H. Baxendale & J. Litzman & P. D. Arkwright.**
Spectrum and Management of Complement Immunodeficiencies (Excluding Hereditary Angioedema) Across Europe.
J Clin Immunol (2015) DOI 10.1007/s10875-015-0137-5.
33. **Jean-Laurent Casanova and Laurent Abel**
Primary Immunodeficiencies: A Field in Its Infancy
Science 317, 617 (2007); DOI: 10.1126/science.1142963.
34. **Magda Carneiro-Sampaio & Dewton Moraes-Vasconcelos & Cristina M. Kokron & Cristina M. A. Jacob & Myrthes Toledo-Barros & Mayra B. Dorna & Letícia A. Watanabe & Ana Karolina B. B. Marinho & Ana Paula Moschione Castro & Antonio C. Pastorino & Clóvis Artur A. Silva & Maurício D. Ferreira & Luiz V. Rizzo & Jorge E. Kalil & Alberto J. S. Duarte.**
Primary Immunodeficiency Diseases in Different Age Groups: A Report on 1,008 Cases from a Single Brazilian Reference Center
J Clin Immunol, 2013 DOI 10.1007/s10875-013-9865-6.
35. **BEN ITTO A, HIDA M, BOUSFIHA AA, BONO W, EL BIAZE M, ATMANI S.**
Profil étiologique des DIP au maroc (a propos de 230 cas)
Universite sidi mohammed ben abdellah faculte de medecine et de pharmacie Fes thèse n° 026/10.
36. **Mary Ellen Conley, Luigi D. Notarangelo, and Jean-Laurent Casanova**
Definition of primary immunodeficiency in 2011: a “trialogue” among friends
Ann. N.Y. Acad. Sci. (2011) 1238 1-6 c 2011 New York Academy of Sciences. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06212.x.
37. **Aziz Bousfiha & Leïla Jeddane & Waleed Al-Herz & Fatima Ailal & Jean-Laurent Casanova & Talal Chatila & Mary Ellen Conley & Charlotte Cunningham-Rundles & Amos Etzioni & Jose Luis Franco & H. Bobby Gaspar & Steven M. Holland & Christoph Klein & Shigeaki Nonoyama & Hans D. Ochs & Eric Oksenhendler & Capucine Picard, & Jennifer M. Puck, Kathleen E. Sullivan Mimi L. K. Tang.**
The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies.
J Clin Immunol (2015) 35:727-738 DOI 10.1007/s10875-015-0198-5.

38. **Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al.**
Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency.
Front Immunol. 2011; 2:54. [PubMed: 22566844].
39. **Reda Zaireg**
Découpage territorial: la nouvelle carte du Maroc dévoilée.
Media 24. 2015.
Disponible sur: (<http://www.medias24.com/NATION/POLITIQUE/152101-Decoupage-territorial-La-nouvelle-carte-du-maroc-devoilee.html>) (consulté le 10/05/2017 à 09:24).
40. **Jung Woo Rhim, Kyung Hyo Kim, Dong Soo Kim, Bong Seong Kim, Jung Soo Kim, Chang Hwi Kim, Hwang Min Kim, Hee Ju Park, Ki Soo Pai, Byong Kwan Son, Kyung Sue Shin, Moo Young Oh, Young Jong Woo, Young Yoo, Kun Soo Lee, Kyung Yil Lee, Chong Guk Lee, Joon Sung Lee, Eun Hee Chung, Eun Hwa Choi, Youn Soo Hahn, Hyun Young Park, and Joong Gon Kim**
Prevalence of Primary Immunodeficiency in Korea.
J Korean Med Sci 2012; 27: 788-793.
41. **Reené Naidoo & Lisa Ungerer & Margaret Cooper & Sandra Pienaar & Brian S. Eley**
Primary Immunodeficiencies: A 27-Year Review at a Tertiary Paediatric Hospital in Cape Town, South Africa.
J Clin Immunol (2011) 31:99-105 DOI 10.1007/s10875-010-9465-7.
42. **Masataka Ishimura & Hidetoshi Takada & Takehiko Doi & Kousuke Imai & Yoji Sasahara & Hirokazu Kanegane & Ryuta Nishikomori & Tomohiro Morio & Toshio Heike & Masao Kobayashi & Tadashi Ariga & Shigeru Tsuchiya & Shigeaki Nonoyama & Toshio Miyawaki & Toshiro Hara**
Nationwide Survey of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Japan.
J Clin Immunol (2011) 31:968-976 DOI 10.1007/s10875-011-9594-7.
43. **Saleh Al-Muhsen and Zobaida Alsum**
Primary immunodeficiency diseases in the Middle East.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1250 (2012) 56-61 doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06379.x.

44. **J. M. Boyle & R. H. Buckley**
Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States.
J Clin Immunol (2007) 27:497-502 DOI 10.1007/s10875-007-9103-1.
45. **AVNI Y. JOSHI, MD; VIVEK N. IYER, MD, MPH; JOHN B. HAGAN, MD; JENNIFER L. ST. SAUVER, PHD; AND THOMAS G. BOYCE, MD, MPH**
Incidence and Temporal Trends of Primary Immunodeficiency: A Population-Based Cohort Study.
Mayo Clin Proc. 2009;84(1):16-22.
46. **United Nations**
Population Division: World Population Prospects 2017
United nations 2016. Disponible sur:(<https://esa.un.org/unpd/wpp/General/FAQs.aspx>)
consulté le 18/05/2017 à 15:20.
47. **Modell V, Gee B, Lewis DB, Orange JS, Roifman CM, Routes JM, et al.**
Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)— diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation.
Immunol Res. 2011;51:61-70.
48. **William T. Shearer, MD, PhD, Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD, Mark Ballow, MD, Hans D. Ochs, MD, and Raif S. Geha, MD.**
Images in immunodeficiency
J Allergy Clin Immunol 2007;120:982-4.
49. **Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G (2011).**
The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011.
Clin Exp Immunol 167:479-91.
50. **Naidoo R, Ungerer L, Cooper M, Pienaar S, Eley BS.**
Primary Immunodeficiencies: A 27-Year Review at a Tertiary Paediatric Hospital in Cape Town, South Africa.
J Clin Immunol(2011) 31:99-105.
51. **Al Herz W.**
Primary Immunodeficiency Disorders in Kuwait: First Report from Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry (2004-2006).
J Clin Immunol (2007) 28: 186-93.

52. **Mohammad S. Ehlal & Abdulbari Bener & Mohammad Abu Laban**
Primary Immunodeficiency Diseases in Children: 15 Year Experience in a Tertiary Care Medical Center in Qatar
J Clin Immunol (2013) 33:317-324 DOI 10.1007/s10875-012-9812-y.
53. **Vicki Modell • Jessica Quinn • Jordan Orange. Luigi D. Notarangelo Fred Modell**
Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network
Immunol Res (2016) DOI 10.1007/s12026-016-8784-z.
54. **Admou B, K.Haouach, F.Ailal , I.Benhaine, M.R. Barbouch, M.Bejaouie, A.A.Bousfiha, Poul'African Society of Primary Immunodeficiencies.**
Déficits immunitaires primitifs : approche diagnostique pour les pays émergents.
Immunol Biol Spec (2010), doi:10.1016/j.immbio.2010.09.003.
55. **Bradley A. Locke & Trivikram Dasu & James W. Verbsky**
Laboratory Diagnosis of Primary Immunodeficiencies
Clinic Rev Allerg Immunol (2014) 46:154-168 DOI 10.1007/s12016-014-8412-4.
56. **United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division**
World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables.
Working Paper No. ESA/P/WP.241 (2015).
57. **ESID database statistics. In: European Society for Immunodeficiencies.**
2011. Disponible sur: (<http://www.esid.org/statistics.php>) (consulté le 26 Jan 2017).
58. **P. Benjas upattananan & T. Simasathein & P. Vichyanond & V. Leungwedchakarn & N. Visitsunthorn & P. Pacharn & O. Jirapongsananuruk**
Clinical Characteristics and Outcomes of Primary Immunodeficiencies in Thai Children: An 18-year Experience from a Tertiary Care Center
J Clin Immunol (2009) 29:357-364 DOI 10.1007/s10875-008-9273-5.
59. **Le Deist F**
Comment explorer un deficit immunitaire
Arch Ped (2003) ; 10 510S - 512S.

60. **V. GANDEMER, E. LE GALL**
Déficit immunitaire: Argumenter les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte.
La revue du praticien (2010) vol 60-551-558.
61. **Shearer W.T., Rosenblatt H.M., Gelman R.S. et al**
Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age
J. Allergy clin immunol 2003 ; 112 : 973 - 80.
62. **Fischer A., Micol R;**
Les déficits immunitaires primitifs méritent votre attention.
Journées parisiennes de pédiatrie. Médecine Sciences
Flammarion 2007 ; pages 3 - 11.
63. **Arti Nanda, MD, DNBE, Waleed Al-Herz, MD, Humoud Al-Sabah, MD, and Hejab Al-Ajmi, MD.**
Noninfectious cutaneous granulomas in primary immunodeficiency disorders: report from a national registry
Amj Dermatopathol (2014) , 36,10:832-837.
64. **CEREDIH: The French PID study group.**
The French national registry of primary immunodeficiency diseases.
Clin Immunol (2010) 135: 264-72.
65. **Picard C.**
Comment explorer un déficit immunitaire héréditaire ?
Rev Prat 2007;57:1671-6.
66. **Lisa Kobrynski et al.**
Prevalence and Morbidity of Primary Immunodeficiency Diseases, United States 2001-2007
J Clin Immunol. 2014 November ; 34(8): 954-961. doi:10.1007/s10875-014-0102-8.
67. **F .AILAL,A.A.BOUSSEFIHA**
Série marocaine des déficits immunitaires primitifs au Maroc, Unité d'immunologie clinique de l'hôpital d'enfants du CHU Ibn Rochd de Casablanca.
68. **RIDHA BARBOUCHE**
Distribution of 397 PIDs diagnosed at the Pasteur Institute of Tunis from 1992 to March 2007.Tunisie.

69. **RACHIDA BOUKARI**
Expérience algérienne : prise en charge des DIP.
70. **A. EL MARSAFI, J. BOUTROS, N. GALAL**
The Egyptian experience with PID in Cairo University Specialized Pediatric Hospital 140 patients were diagnosed with PID.
Rev Mar Mal Enf 2008; 18 : 109–113.
71. **REDA SM, AFIFI HM, AMINE MM**
Primary Immunodeficiency Diseases in Egyptian Children: A Single–Center Study. 1:
J Clin Immunol. 2008 Nov 11.
72. **MONIKA ESSER ASID**
National health laboratory services, tygerberg hospital and stellenbosch university, cape town south Africa
Primary immunodeficiency database – experiences and proposal for a registry in South Africa 2008.
73. **BRIAN ELEY PAEDIATRIC ID UNIT, RED CROSS CHILDREN'S HOSPITAL, SCHOOL OF CHILD AND Adolescent Health, University of Cape Town**
Primary immunodeficiency diseases in South Africa.
74. **B. GATHMANN, B. GRIMBACHER, J. BEAUTÉ, Y. DUDOIT, N. MAHLAOU, A. FISCHER, V. KNERR AND G. KINDLE**
The European internet–based patient and research primary immunodeficiencies: results 2006–2008.
Clinical and Experimental Immunology 118.
75. **LILY E. LEIVA, MARTA ZELAZCO, MATIAS OLEASTRO, MAGDA CARNEIROSAMPAIO, ANTONIO CONDINO–NETO, BEATRIZ TAVARES COSTA–CARVALHO,**
Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LASID1 Registry
Journal of Clinical Immunology, Vol. 27, No. 1, January 2007.
76. **HIROSHI HAYAKAWA, TSUTOMU IWATA, L JUNICHI YATA, AND NOBORU KOBAYASHI**
Primary Immunodeficiency Syndrome in Japan. I. Overview of a Nationwide Survey on Primary Immunodeficiency Syndrome.
Journal of Clinical Immunology, Vol. 1, No. 1, 1981.

77. **BALLOW M.**
Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency.
J Allergy Clin Immunol 2002; 109:581--91.
78. **PUCK JM.**
Primary immunodeficiency diseases.
JAMA 1997; 278:1835--41.
79. **NOROSKI LM, SHEARER, WT.**
Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory.
Clin Immunol Immunopathol 1998; 86:237.
80. **Ouederni, M., Q. Vincent, P. Frange, et al. 2011.**
Major histocompatibility complex class II expression deficiency caused by a founder RFXANK mutation—a survey of 35 patients. *Blood*.
blood-2011-05-352716 September 8 [Epub ahead of print]. doi:10.1182.
81. **LINDEGREN M. L.; KOBRYNSKI L. ; SONJA A. RASMUSSEN S. A. ET AL.**
Applying Public Health Strategies to Primary Immunodeficiency Diseases. A Potential Approach to Genetic Disorders.
MMWR. January 16, 2004 / 53(RR01);1-29.
82. **A.A. Bousfiha, F. Ailal, H. Fella, O. Maataoui, B. Farouki, S. Sekkat, A. Abid**
Evoquer, explorer et diagnostiquer un déficit immunitaire primitif
Rev Mar Mal Enf 2005; 5 : 64-70.
83. **Haddad E, Quartier P et Fischer A.**
Déficits immunitaires primitifs.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Hématologie, 13-017-A-10, 1999, 15 p.
84. **Ma Pilar Llobet*, Pere Soler-Palacin, Drahomira Detkova, Manuel Hernandez, Isabel Caragol and Teresa Espanol**
Common variable immunodeficiency: 20-yr experience at a single centre.
Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 113-118 DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00744.x.

85. M.Jean-Claude ; A.Carole ; R.Dominique ; F.Nicole.

Les déficits de l'immunité.

Immunologie générale. CH12. Université de Lyon. Disponible sur (<http://n-te-serveur.univlyon1.fr/immuno/>).

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بأدلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

ضعف المناعة الأولي عند الطفل

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/07/13

من طرف

السيد الزهيد طالبي علوي

المزداد بتاريخ 08 غشت 1990 بقلعة السراغنة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

ضعف المناعة – وبائيات – زواج الأقارب - التعففات والعدوى الناكسة

اللجنة

الرئيس

م. بوسكراوي

السيد

أستاذ في طب الأطفال

المشرف

ن. راضي

السيد

أستاذ مبرز في طب الأطفال

الحكام

م. بو الروس

السيد

أستاذ في طب الأطفال

إ. أدمو

السيد

أستاذ في علم المناعة

غ. اضريس

السيدة

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

