RÉPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE
Union- Discipline -Travail

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ FÉLIX HOUPHOUËT BOIGNY

UFR SCIENCES MÉDICALES D'ABIDJAN

THÈSE

Année : 2021-2022

N°7383/2022

Pour l'obtention du
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS CHEZ L'ENFANT AU SERVICE DE PEDIATRIE DU CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE (CHU) DE TREICHVILLE EN 2020

Présentée et soutenue publiquement le 04/08/2022

Par

YAI KIRA GNINGUELA JOKEBED

Née le 01/08/1997 à WILLIAMSVILLE (R.C.I.)

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur DOUKOURE Brahima	Professeur Titulaire, Anatomie Pathologie
Directeur de Thèse	: Madame SIRANSY Kouabla Liliane	Maître de Conférences Agrégée, Immunologie-Allergologie
Assesseurs	: Madame LASME Guillao Evelyne	Maître de Conférences Agrégée, Pédiatrie
Assesseurs	: Monsieur N'GUESSAN Koffi	Maître de Conférences Agrégé, Immunologie-Allergologie

DEDICACES

Je dédie cette Thèse :



A DIEU mon créateur et mon père

Tu m'as toujours assisté pendant ces longues et pénibles années qu'a duré mon passage à l'UFR sciences médicales.

Je te rends grâce pour tous les bienfaits et que tu m'as accordé jusqu'à présent. Reçois donc ce travail comme un véritable témoignage de ta gloire et ta miséricorde.

En réalité, je ne fais qu'exécuter ta volonté.

A mon Grand papa, YAI EUVERTE

Durant toutes ces années, tu as tout mis en œuvre pour assurer ma réussite scolaire et universitaire. Je sais que tu attendais impatiemment la soutenance de cette thèse. Voici venu, cher papa, ce jour tant attendu qui voit le couronnement de tous tes efforts, de tous tes sacrifices. Puisse cette thèse te faire honneur. Continue de veiller sur toute la famille. Je prie que le Dieu a qui rien n'est impossible te le rende au centuple.

A mon père et ma mère

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Vous avez su m'inculquer le sens de la responsabilité, le courage et la détermination. Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Votre patience, votre compréhension, vos conseils sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter. Je vous dois ce que je suis et ce que je serai. Merci pour vos prières et je ferai de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir. Que Dieu vous préservent, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et vous protègent de tout mal.

A ma famille adoptive, la famille GNONSORO

Merci papa d'avoir été ce canal que Dieu a utilisé pour mener jusqu'ici.
Notre maitresse, plus qu'une tante tu es pour moi une mère. Me donnant une éducation de marque, supportant mes caprices, toujours entrain de prier pour moi.
Puisse Dieu vous bénir et vous combler de toutes ses grâces.

A mes bienfaiteurs la famille KPLAHO

Vous avez été une famille pour moi durant toutes ces années. J'aimerai simplement vous dire merci parce que rien d'autre ne serait à la hauteur de vos faits et gestes. Je veux que vous receviez ici l'expression de mon infinie gratitude.

Que Dieu dans sa grande bonté vous accorde une longue vie et qu'il l'inonde ainsi que celle de toute votre famille de joie et de bonheur.

A mes oncles et tantes

Votre soutien a toujours été d'un grand apport pour nous et vos précieux conseils ont servi à éclairer mon chemin. La générosité dont vous faites preuve chaque fois que je vous sollicite montre combien vous êtes attachés à la cohésion familiale.

Que Dieu inonde vos vies de paix et de bonheur.

A mon frère et à ma sœur

Ensemble nous avons vécu des joies et des peines. Ce que je retiens de la vie est que le seigneur est fidèle et surtout que sa grâce nous suffit. Mon souhait est que ce travail vous honore et qu'il vous stimule à vous surpasser dans vos domaines respectifs.

A mes cousins et cousines

Je voudrais vous dire merci pour votre soutien et aussi vous demander de toujours persévérer dans le travail.

Que cet esprit de fraternité qui nous anime et nous unit s'éternise.

A mon époux : EMAN KOFFI

Tant de chemin parcouru, de combat remporté, de défi relevé ;

Tu as toujours été là et DIEU seul sait que ça n'a pas été toujours facile.

Aujourd'hui nos prières ont porté, nos efforts ont payé. Oui nos efforts, car chaque mot de ce livre porte ton empreinte et sache que je te suis reconnaissante.

Merci pour ton implication personnelle et les sacrifices accomplis dans la réalisation de ce travail. Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci pour ton soutien, pour ton amour et pour les belles années à venir.

A mes amies Sarah, Ami, Roxane, Alika, Naidat, Phiphi, Anne Marie, Anni

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des personnes sur lesquelles je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et que nos souhaits voient le jour.

A tous les membres du DIP avec a la tête Mr Opely

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien, et vos encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez.

Que Dieu vous bénisse.

A DR OUATTARA ABINA

Merci Docteur de m'avoir considérer comme votre fille, de m'avoir encadré. Vous avez cru en moi plus que moi-même parfois, vous avez été mon modèle à suivre.

Que Dieu vous bénisse.

A la famille YOKOI

Vous avez été pour moi une bénédiction. Vous m'avez couverte d'amour et je ne vous dirai jamais assez merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous dédie ce travail pour lequel vous m'avez accompagné.

Que DIEU tout puissant vous rende au centuple ce que vous m'avez donné.
Merci pour tout.

A mon groupe de travail aux pieds du grand roi

Je me souviens comme hier de nos nuits blanches à préparer les compositions. D'une amitié vous êtes devenue une famille.

Ces années à la faculté n'auraient pas eu cette saveur si vous n'aviez pas été présents.

Merci pour tout votre soutien et que le seigneur bénisse chacune de vos carrières.

A la 49 ème promotion de médecine

Merci pour toutes ces années passées ensemble. Je suis fière de cette famille que nous constituons et prie pour que chaque membre de cette famille ait une carrière riche et bénie.

REMERCIEMENTS

A Madame FOLQUET AMORISSANI, Professeur Titulaire de pédiatrie, chef de service de pédiatrie du CHU de COCODY. Je vous remercie pour m'avoir permise de vous présenter mon travail et pour votre disponibilité.

A Monsieur CISSE LACINA, Maitre de Conférences Agrégé, chef de service de pédiatrie du CHU de Treichville. Je vous remercie pour m'avoir permise d'intégrer votre service afin de recruter nos patients, et pour votre disponibilité.

Aux Docteurs AKE AYA JEANNE ARMANDE ; DECHI JACQUES RENAUD,

Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour la grande sœur et le grand frère que vous représentez pour moi. Vous m'avez toujours guidé et conseillé depuis notre rencontre. Merci pour votre implication personnelle à la réalisation de ce travail. Que DIEU vous bénisse vous, vos carrières, ainsi que vos familles.

A Docteur ADOU HONORE . Je tiens à vous dire merci cher maître pour tous vos précieux conseils et pour toute votre disponibilité. Que DIEU vous le rende au centuple.

Aux Docteurs OURA, MOUSSA, SERI

Merci à vous tous qui avez permis que je passe des moments détendus et de convivialité dans vos différents services.

A vous tous dont les noms ne sont pas mentionnés :

Vous n'avez pas été oubliés, veuillez accepter mes remerciements sincères

A NOS MAÎTRES ET JUGES

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur Le Professeur **DOUKOURE BRAHIMA**
Titres et Fonctions hospitalo-universitaires

- Professeur titulaire d'Anatomie Pathologique à l'UFR Sciences Médicales d'Abidjan
- Pathologiste au Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU de Cocody.
- Fellow of West African College of Physician (WACP)- Faculty of Laboratory Medicine
- Diplomé de Neuropathologie Humaine et Expérimentale (UPMC-Paris VI)
- Diplomé d'Oncologie Oculaire (UPMC - Paris VI)

Sociétés savantes

- Membre Fondateur de la Société Ivoirienne de Pathologie (SIPath),
- Secrétaire Général de la Société Ivoirienne de Pathologie (SIPath)
- Membre de la Division d'Afrique Francophone de l'Académie Internationale de Pathologie (DAF-AIP),
- Secrétaire Général Adjoint de la Division d'Afrique Francophone de l'Académie Internationale de Pathologie (DAF-AIP),
- Membre du Secrétariat de la Revue Africaine de Pathologie (RAP),
- Membre de la Société Française de Lutte contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent (SFCE)
- Membre du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP)
- Member of United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP)
- Member of African Organization for Research and Training In Cancer (AORTIC)

Honorable maître,

Votre rigueur et votre ardeur au travail ont toujours suscité l'admiration de tous. Nous sommes séduits par votre modestie et votre discrétion. Merci d'accepter de présider cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTRICE DE THESE

Madame **SIRANSY KOUABLA LILIANE**

- Médecin, Maitre de conférences agrégé en Immunologie-Allergologie
- Thèse de doctorat d'université (PhD)
- Coordonnatrice nationale des laboratoires des centres de Transfusion sanguine
- Coordinatrice des cours de formation à la qualité des centres de Transfusion Sanguine de la zone AFRO/OMS
- Coordinatrice du programme d'évaluation externe de la qualité (PEEQ) des laboratoires des centres de Transfusion sanguine de la zone AFRO/OMS,
- CES d'hématologie,
- CES d'Immunologie,
- CES de Santé Publique et de Médecine communautaire
- CES Parasitologie médicale,
- Diplôme Universitaire en Transfusion Sanguine.
- Membre et trésorière de la Société d'Immunologie Biologique et Clinique de Côte d'Ivoire (SICB-CI)
- Membre de « American Association of Immunologists » (AAI)
- Membre de « International Cytokines et Interferon Society » (ICIS)
- Membre de la Société Française Histocompatibilité et d'Immunogénétique (SFHI)
- Membre de « American Association of Blood Banks »(AABB)
- Membre "of Society of ImmunoTherapy of Cancer" (SITC)
- Auditeur qualité de la Société Africaine de transfusion Sanguine

Chère maître,

Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance et ma gratitude, vous qui êtes l'initiatrice du thème de cette thèse, pour l'esprit de créativité et d'enthousiasme que vous ne cessez de nous communiquer. Vous êtes un exemple pour moi par vos qualités humaines et professionnelles, votre abnégation dans l'investigation scientifique et votre humilité. Tous les mots réunis ne sauraient traduire toute ma gratitude et mon profond respect. Merci d'avoir accordé une attention particulière à ma formation. Plus qu'une directrice, vous êtes une mère.
Votre orientation, votre confiance et surtout votre patience ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené à bon port.
Trouvez dans ce travail un hommage vivant à votre haute personnalité.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame **LASME GUILLAO EVELYNE**

- Maitre de conférences agrégé en pédiatrie
- Chef de service de néonatologie CHU Yopougon
- CES de pédiatrie et de puériculture ; Faculté de Médecine Abidjan
- Diplôme Universitaire d'Epidémiologie et d'Economie Appliquée a l'évaluation de la santé ; Faculté de Médecine de Tours (France)
- Attestation de formation spécialisée de Pédiatrie ; Faculté de Médecine de Tours (France)
- Attestation de formation spécialisée Approfondie de Pédiatrie ; Faculté de Médecine de Tours (France)
- Membre de la Société Ivoirienne de Pédiatrie
- Membre de la Société Ivoirienne d'Anesthésie Réanimation
- Membre de l'Association des Pédiatres d'Afrique Noire Francophone
- Membre de la West African College Physician
- Membre de la Société Française de Pédiatrie
- Membre de la Société Française de Néonatologie

Chère maître,

Que Dieu vous bénisse vous et votre famille et qu'il vous soutienne dans toutes vos entreprises.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE MONSIEUR **N'GUESSAN KOFFI**

- -Maitre de conférences agrégé en Immunologie-Allergologie, Université Félix Houphouët-Boigny, Côte d'Ivoire
- -Docteur d'Université en Biologie Humaine Tropicale (DEA-BHT) option Immunologie-Allergologie, Université Félix Houphouët-Boigny, Côte d'Ivoire
- -Docteur d'Université en Sciences de la vie et de la santé (SVS) option Immunologie Université de Tours, France
- -Titulaire d'un diplôme d'Etudes Approfondies en Biologie Humaine Tropicale (DEA-BHT) option Immunologie, Université Félix Houphouët-Boigny, Côte d'Ivoire
- -Titulaire d'une attestation de Formation Spécialisée Approfondie (AFSA) de Biologie médicale, Université François Rabelais de Tours, France
- -Titulaire du Certificat d'Etudes Spéciales (C.E.S) d'Immunologie, UFR Sciences Médicales de Cocody, Côte d'Ivoire
- -Titulaire du Certificat d'études Spéciales (CES) Hématologie Biologie, Université Félix Houphouët-Boigny, Côte d'Ivoire
- -Titulaire du Certificat d'études Spéciales (CES) Parasitologie médicale et technique, Université Félix Houphouët-Boigny, Côte d'Ivoire
- -Membre de la Société Ivoirienne d'Hématologie, Immunologie, Oncologie et Transfusion Sanguine (SIHIO-TS).
- -Membre de la Société Française d'Immunologie (SFI)
- -Membre de la Société Africaine d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (SAAIC)

Cher maître,

Nous avons été heureux de bénéficier de votre attention critique. Dieu vous bénisse

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

ATCD : Antécédent

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BCR : B Cell-Receptor

CAM : Complexe d'Attaque Membranaire

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyen de l'Hémoglobine

CD : Cluster de Différenciation

CH50 : Complément hémolytique total

CHU : Centre Hospitalier et Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

DHR : Dihydrorhodamine

DI : Déficit Immunitaire

DIC : Déficit Immunitaire Combiné

SCID : Déficit Immunitaire Combiné Sévère

CIVD : Déficit immunitaire commun variable

DIH : Déficit Immunitaire Humoral

DIP : Déficit Immunitaire Primitif

EDTA : Ethylène Diamine Tétraacétique

ESID : European Society for immunodeficiencies

Fc : Fragment Constant

FITC : Fluorescein Isothiocyanate

GOF : Gain Of Function

HLA : Human Leukocyte antigen

ICD : International Classification of Diseases

IEI : Inborn Errors of Immunity

IFNγ : Interferon Gamma

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IUIS : International Union of Immunological Societies

IV : Intraveineux

JMF : Jeffrey Modell Foundation

LB : Lymphocytes B

LOF : Loss Of Function

LT : Lymphocytes T

MASP : MBP Associated Serine Protease

MBL : Mannose- Binding Lectin

NFS : Numération Formule Sanguine

NK : Natural killer

PH : Potentiel d'Hydrogène

RFC : Replicator Factor C

RI : Réaction Immunitaire

RTE : RecentThymic Emigrant

Sd : Syndrome

SI : Système Immunitaire

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TCMH : Taux Corpusculaire Moyen de l'Hémoglobine

TCR : T cell Receptor

TNFα : Tumor Necrosis Factor alpha

VGM : Volume Globulaire Moyen

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les différents effecteurs de la réaction immunitaire [17]..... 7
Figure 2: Les phagocytes mononuclées[15]..... 8
Figure 3: Rôles et caractéristiques des cellules NK [18]..... 11
Figure 4: Schéma représentant les différentes voies d'activation du complément [19] 16
Figure 5: Les différentes types de réponses immunitaires [20] 20
Figure 6: 10 signes avant-coureurs d'un déficit immunitaire primitif..... 27
Figure 7: Exploration en cas de normalité des examens de première intention [34]. 33
Figure 8: Démarche en 4 étapes en cas de suspicion d'un DIP[4]..... 34
Figure 9: répartition de la population d'étude selon l'âge..... 49
Figure 10: répartition de la population selon le sexe..... 50
Figure 11: répartition de la population selon l'origine géographique..... 51
Figure 12: répartition de la population selon l'ethnie..... 52
Figure 13: notion de consanguinité..... 53
Figure 14: répartition selon les signes d'alarme des DIP chez l'enfant 55
Figure 15: Signes cliniques et anomalies biologiques retrouvés dans le déficit cellulaire 63
Figure 16: Signes cliniques et anomalies biologiques retrouvés dans le déficit en complément..... 65
Figure 17:Signes cliniques et anomalies biologiques retrouvés dans les insuffisances médullaires 66
Figure 18: Signes cliniques des phénocopies des DIP 67
Figure 19: Classification des différents DIP 68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Interprétation du dosage des immunoglobulines en fonction de l'âge [35] 29
Tableau II: Valeurs de référence de la Numération Formule Sanguine [42].... 43
Tableau III: Exemple de valeurs d'interprétation du dosage des immunoglobulines(Ig) [43] 45
Tableau IV: répartition selon les différentes anomalies a la numération formule sanguine 56
Tableau V: signes cliniques et Anomalies biologiques retrouvées dans le DIC 58
Tableau VI: signes cliniques et Anomalies biologiques retrouvées dans le DIC et associations 59
Tableau VII: signes cliniques retrouvés dans le déficit en AC 60
Tableau VIII: signes cliniques et anomalies biologiques retrouvés dans les dysrégulations 61
Tableau IX: signes cliniques et anomalies biologiques retrouvés dans les troubles de la phagocytose 62
Tableau XI: Signes cliniques et anomalies biologiques retrouvés dans les troubles auto-inflammatoires 64
Tableau XV: Mode de traitement de notre population d'étude 69
Tableau XVI: Evolution de nos patients sous traitement 70
Tableau XVII: Répartition des DIP en fonction des pays 80

SOMMAIRE

INTRODUCTION 1

Première partie : GENERALITES 5

1- **RAPPELS SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE** 6

2- **DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS** 23

Deuxième Partie : METHODOLOGIE 37

RESULTATS 47

1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES 49

2. ANTECEDENTS 54

3. PRESENTATION CLINIQUE 55

4. PARACLINIQUE 56

5. DIFFERENTS GROUPES DE DIP 57

6. TRAITEMENT 69

7. EVOLUTION 70

DISCUSSION 71

1- ÂGE 72

2. SEX RATIO 73

3. CONSANGUINITE 73

4. PRESENTATION CLINIQUE 74

5. DIFFERENTS GROUPES DE DIP 76

6. TRAITEMENT 81

7. EVOLUTION 81

8. LIMITES DE L'ETUDE 82

CONCLUSION 83

RECOMMANDATIONS 86

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 88

ANNEXES 96

INTRODUCTION

Le système immunitaire est un système de protection particulièrement sophistiqué. Véritable gardien de notre santé, le système immunitaire défend notre organisme contre les agressions extérieures ou intérieures.[1] Le système immunitaire, ou les moyens que possèdent le corps pour se défendre contre des microbes comme les bactéries, est incroyablement bien organisé. Il est contrôlé par tout un réseau qui produit, stimule ou stocke des millions de cellules spécialisées communicantes et coopérantes entre elles. En permanence, il veille, identifie, réagit, s'organise puis élimine les agents pathogènes ou les corps étrangers. Le système immunitaire et ses dysfonctionnements concernent de plus en plus notre vie quotidienne [2].

Lorsque le système immunitaire est défaillant ou absent, on parlera d'immunodéficience ou de déficit immunitaire. On distingue 2 types de déficits immunitaires, les déficits immunitaires primitifs et les déficits immunitaires secondaires. Le déficit immunitaire est dit primitif (DIP) ou Erreur innée de l'Immunité (IEI), quand cette défaillance est due à un facteur intrinsèque (anomalie génétique, mutations..). Il est dit secondaire quand le système immunitaire est compromis en raison de facteurs environnementaux tels que les infections, des médicaments, les cancers… [3].

Les DIP sont des maladies hétérogènes d'affections génétiques touchant un ou plusieurs composants du système immunitaire (cellules et protéines) altérant sa fonction. Les manifestations cliniques et les complications de ces désordres sont très hétérogènes.[4] Cependant ils s'expriment souvent par une susceptibilité accrue d'une part aux infections, et dans une moindre mesure par une prédisposition à des maladies auto-immunes, réactions inflammatoires, aux allergies, aux cancers...[5].

Pour certains, ils sont causés par des mutations touchant des gènes impliqués dans le système immunitaire et d'autres peuvent être multifactoriels impliquant

plusieurs loci ou bien d'étiologie inconnue. Grâce à une connaissance croissante de l'immunologie de base et des progrès dans les capacités techniques en biologie moléculaire, on dénombre environ 400 DIP [6,7] .

En effet, ces maladies sont liées à des anomalies génétiques généralement sous-diagnostiquées, dues le plus souvent à des déficits enzymatiques responsables d'arrêt de maturation de la lignée lymphoïde et/ou myéloïde. Les déficits les plus sévères peuvent mettre en jeu le pronostic vital, d'où l'importance de poser le diagnostic et d'instaurer un traitement précoce pour améliorer la qualité de vie de ces patients. Les déficits se manifestent le plus souvent dès la naissance.
Certains peuvent se déclarer plus tard, même à l'âge adulte. Face donc à des infections à répétition notamment chez l'enfant, se pose la question d'un déficit immunitaire primitif.
Pour une meilleure gestion des DIP, des registres ont été établis, à l'exception du déficit en IgA qui peut être asymptomatique. Ces registres sont nationaux, continentaux et certains sont établis par le Jeffrey Modell. Le Jeffrey Modell Centers Network est une fondation créée par les parents de Jeffrey , un enfant atteint de DIP et décédé très tôt dans le but de faire connaitre les DIP, d'apporter de l'aide aux patients atteints de DIP et de favoriser la recherche scientifique. Tous ces registres suggèrent que six millions de personnes pourraient vivre avec un DIP dans le monde, alors que seulement 27 000 à 60 000 ont été identifiées à ce jour [8].Ces registres ont aussi permis d'avoir une prévalence globale de 1/1000.
Aux Etats-Unis, deux études sur la prévalence des DIP ont été réalisées. La première réalisée par Boyle & Buckley [9] a permis d'estimer une prévalence des déficits immunitaires primitifs à 86,3/100000 habitants. La deuxième a été réalisée par Kobrynski et al [10, 11] et la prévalence retrouvée est de 50,5/100 000 habitants.

Pour l'Europe, l'estimation la plus importante était de 638 000 cas, et 15 052 cas sont actuellement enregistrés (2,27 %). En Afrique, jusqu'à 902 631 personnes peuvent avoir un DIP, alors que seulement 1016 cas sont actuellement enregistrés. Il est également constaté que les DIP étaient répandus non seulement chez les enfants, mais aussi chez les adultes, qui étaient fortement sous-représentés dans les registres [8].

La mortalité concerne 21,4% des patients DIP dans une étude Qatarienne. En Afrique du Sud, elle est surtout causée par les détresses respiratoires et concerne 24% des cas. Ce faible taux de mortalité nous montre que le diagnostic précoce et la prise en charge adéquate augmentent le taux de survie des patients atteints de DIP. [12,13]

Cependant des études récentes suggèrent une sous-estimation de la prévalence réelle des DIP qui serait plus élevée et différente d'un pays à un autre à cause de divers paramètres comme l'origine ethnique, le taux de consanguinité…

En Côte d'Ivoire, il n'existe pas de registre à notre connaissance pour les DIP. Les DIP ne sont pas connus de tous et restent largement inexplorés. D'où l'intérêt de notre travail qui est, d'apporter une meilleure connaissance de ces pathologies pour un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge.

L'objectif général de ce travail a été :

-d'étudier les déficits immunitaires primitifs chez l'enfant en Côte d'Ivoire dans le service de pédiatrie au CHU de Treichville

Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

1. Identifier le profil sociodémographique des patients susceptibles de présenter un DIP.
2. Décrire les signes cliniques
3. Présenter les signes biologiques
4. Classer les DIP à partir des tables de classification IUIS

Première partie :



RAPPELS SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE [2,14–16]

L'ensemble des organes, des tissus, des cellules et des molécules qui s'opposent à la pénétration et à la prolifération des substances étrangères (antigènes) notamment des agents pathogènes est appelé système immunitaire (SI). Le système immunitaire est un système de défense remarquable par sa capacité d'adaptation. Il a deux fonctions : reconnaissance, réponses effectrices et mémoires.

1. IMMUNITE NATURELLE ET SPECIFIQUE

L'immunité met en jeu deux processus apparus successivement au cours de l'évolution des espèces :

-L'immunité non spécifique (naturelle/innée), d'action immédiate, qui fait intervenir des cellules responsables de la phagocytose. Elle utilise les fonctions d'exclusion du revêtement cutanéo-muqueux et la mise en jeu de signaux d'activation entre des ensembles de molécules plasmatiques (complément, coagulation) et des cellules (polynucléaires neutrophiles, macrophages et cellules NK). Cette immunité conduit notamment à la réaction inflammatoire.

-L'immunité spécifique (acquise/adaptative), qui se développe en quelques jours et dépend de la reconnaissance spécifique de la substance étrangère, prélude à sa destruction ; elle garde le souvenir de la rencontre. Cette immunité implique la reconnaissance de constituants appelés antigènes (Ag) par des molécules complémentaires très diversifiées (récepteurs d'antigènes) appelés anticorps. Les récepteurs antigéniques sont aussi présents sur des cellules de l'immunité spécifique ; sur les lymphocytes T (TCR) et B (BCR). Cependant, la reconnaissance antigénique dans le cas des TCR et BCR ne peut s'effectuer seulement si l'Ag est présenté par une molécule de CMH.

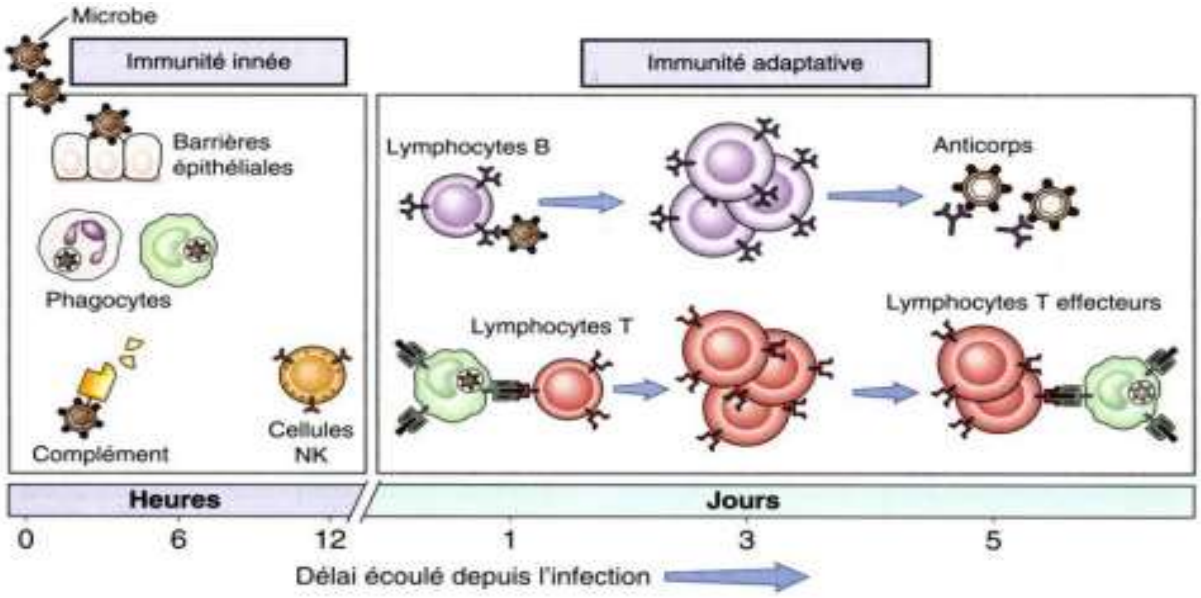


Figure 1: Les différents effecteurs de la réaction immunitaire [17]

2. CELLULES DE L'IMMUNITE

2.1. Cellules de la réponse immunitaire naturelle

2.1.1. Phagocytes

Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de phagocytose. Parmi eux on compte les macrophages, les cellules dendritiques, et les polynucléaires.

a. Monocytes

Le monocyte est une cellule sanguine immature de la famille des leucocytes, qui provient de la moelle osseuse. Cette cellule se différencie une fois dans les tissus où elles résideront, et sera ainsi à l'origine des macrophages et des cellules dendritiques.

b. Macrophages

Le macrophage est la cellule phagocytaire par excellence qui provient de la différenciation des monocytes. Il joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène, mais de manière beaucoup plus occasionnelle que les cellules dendritiques.

Les macrophages sont des cellules ubiquitaires au sein de l'organisme. Anciennement les macrophages portaient chacun une appellation caractéristique suivant le tissu dans lequel il se trouve (les cellules de Kupffer dans le foie, les cellules microgliales dans les tissus nerveux…). Mais maintenant, leur nouvelle dénomination est fonction de leur polarisation (macrophage M1, macrophage M2…).

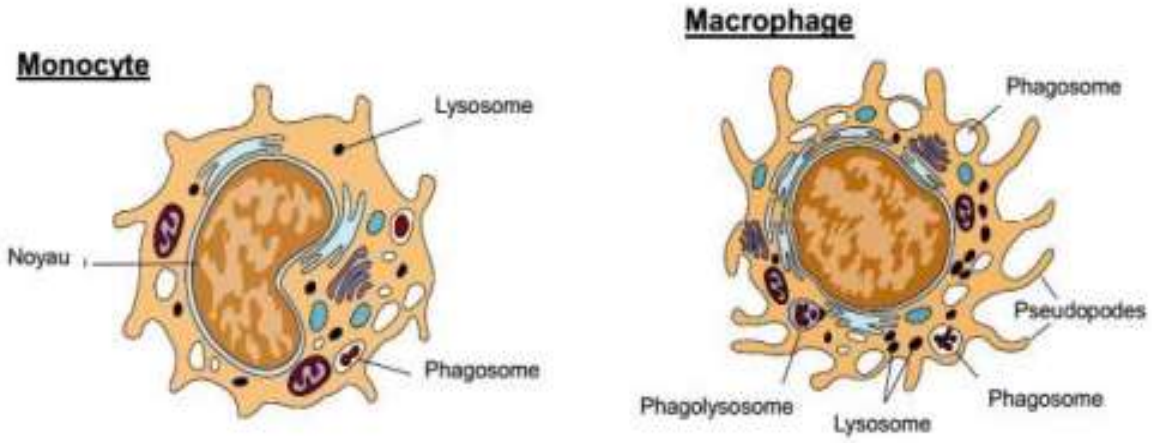


Figure 2: Les phagocytes mononuclées[15]

c.Cellules dendritiques

La cellule dendritique est une cellule immunitaire présentant des expansions cytoplasmiques appelées des dendrites, et présente dans l'ensemble des tissus de l'organisme, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et au niveau du thymus.

La cellule dendritique a différent rôle dans la réponse immunitaire :

- Elle joue le rôle de cellule phagocytaire et de cellule présentatrice d'antigène, lui permettant d'activer les lymphocytes (T et B) présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires.
- Au niveau du thymus elle joue un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance au soi, dans la sélection négative des lymphocytes T.

d. Polynucléaires ou granulocytes

Les polynucléaires sont des leucocytes ayant pour origine la moelle osseuse. On en distingue trois types : les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles selon l'appellation conventionnelle (basophiles) ;

- Les polynucléaires neutrophiles sont les plus nombreux dans le sang. Ils ont un rôle principal dans la phagocytose et sont attirés sur le lieu de l'infection par les chimiokines libérées par les macrophages et les autres cellules présentes. Il passe ainsi par diapédèse du vaisseau sanguin vers les tissus conjonctifs cibles. Contrairement aux autres cellules phagocytaires, les polynucléaires neutrophiles meurent suite à la phagocytose (<24 heures).
- Les polynucléaires basophiles sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (allergie) et retardée par expression des récepteurs de surface pour le Fc des immunoglobulines IgE. Lorsqu'ils rentrent en contact avec des allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, l'histamine qui active la

réaction inflammatoire. Dans leurs granulations on trouvera également de l'héparine qui empêchera la coagulation sanguine et qui augmentera la perméabilité des capillaires, augmentant la réaction inflammatoire et facilitant la diapédèse. Leur durée de vie est de 5 à 7 heures.

- Les polynucléaires éosinophiles (ou basophiles) ont une action antiparasitaire en déversant sur eux le contenu de leurs granules, et jouent un rôle mineur dans l'allergie. Leur durée de vie est de 4 à 5 heures dans la circulation sanguine, puis 8 à 12 jours dans les tissus.

2.1.2. Mastocytes

Le mastocyte est une variété de leucocytes jouant un rôle primordial dans les allergies. Au niveau tissulaire, les mastocytes sont l'équivalent des polynucléaires basophiles. Ils contiennent des granulations contenant de l'histamine, de l'héparine, de la sérotonine et des enzymes diverses. Tout comme le polynucléaire basophile, le mastocyte a plusieurs effets : activation et amplification de la réaction inflammatoire, diminution de la coagulation sanguine, augmentation de la perméabilité des capillaires facilitant la diapédèse.

Le mastocyte exprime des récepteurs membranaires aux fragments constants (Fc) des IgE. Lorsque les mastocyte, complexé avec un IgE dirigé spécifiquement contre un allergène, rentre en contact avec cet allergène, il y a dégranulation, provoquant des réactions allergiques (qui peuvent être très grave menant parfois jusqu'à des chocs anaphylactiques)

2.1.3. Cellules NK

La cellule NK fait partie des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse. La cellule NK est caractérisée par la

présence de granules lytiques de perforine et granzyme. Sa demi-vie est de 7 à 10 jours.

La cellule NK exprime également :

- des récepteurs RFC (CD16) qui reconnaissant les fragments constants (Fc) des anticorps IgG, donc impliquée dans la reconnaissance indirecte des cellules cibles via les IgG.

- des récepteurs CD56

La cellule NK permet la sécrétion massive de cytokines (comme IFNγ, TNFα) et de chimiokines qui participent à la régulation de la réponse inflammatoire mais aussi au contrôle de la réponse spécifique (orientation Th1/Th2/Treg). Les NK occupent ainsi une position à l'interface entre l'immunité naturelle et l'immunité spécifique.

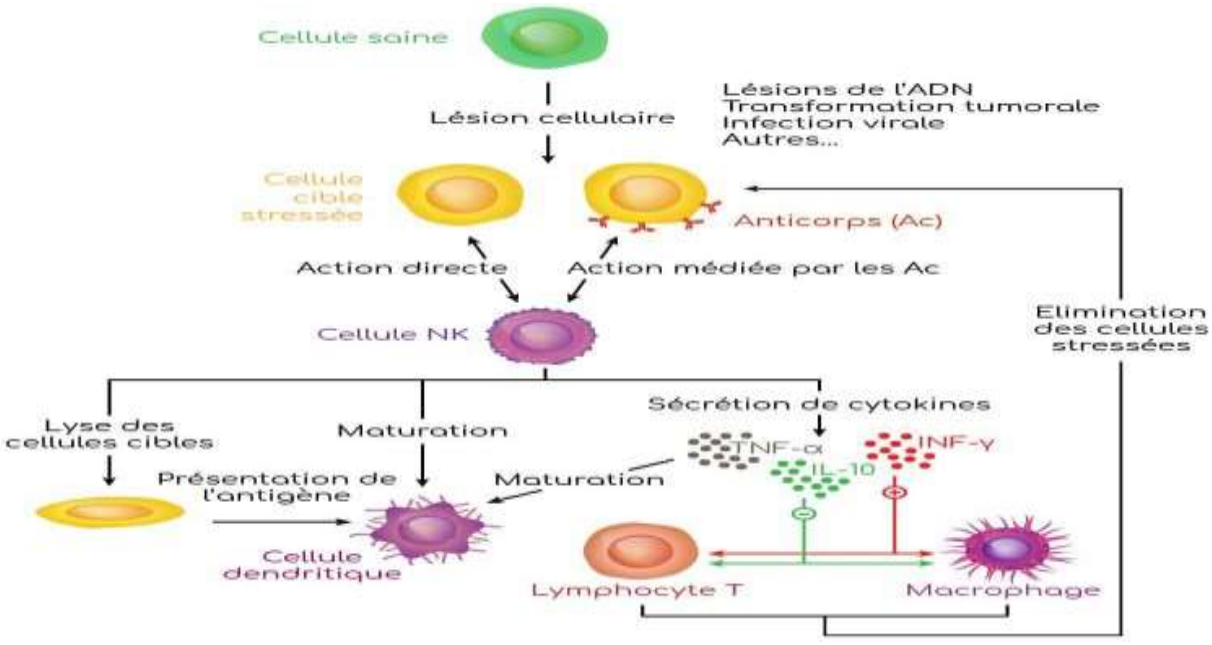


Figure 3: Rôles et caractéristiques des cellules NK [18]

2.2. Cellule de la réponse immunitaire spécifique

Les lymphocytes sont les cellules majeures de la réponse immunitaire spécifique qui font partis des leucocytes. Ils sont principalement de deux types :

2.2.1. Lymphocyte T

Les lymphocytes T (LT) dont la lettre T provient du Thymus, dans lequel les LT arrivent à maturité sont caractérisés par la présence d'un TCR qui leurs permettent de reconnaître des fragments antigéniques. Les lymphocytes ont différentes localisations suivant leur stade de maturité .Ils sont d'avantages présents aux niveaux des organes lymphoïdes secondaires, du sang et de la lymphe lorsqu'ils ne sont pas encore activés, et ont une localisation ubiquitaire lorsqu'ils sont activés.

Le lymphocyte T est responsable de l'immunité cellulaire, qui vise à détruire les cellules pathogènes, que ça soit des bactéries ou des cellules cancéreuses. En plus du TCR, le lymphocyte T est caractérisé par le cluster de différentiation CD3 ainsi que le CD4 ou le CD8.

On distingue plusieurs types de lymphocytes T :

- Les LT CD8 qui évolue en LT cytotoxique.
- Les LT CD4 qui donneront des LT helper (ou auxiliaires).

2.2.3. Lymphocyte B

Les lymphocytes B (LB), dont la lettre B provient de la bourse de Fabricius qui est un organe d'oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité. Chez l'Homme, les lymphocytes B arrivent à maturité dans la moelle osseuse. Ils sont caractérisés par la présence d'un BCR qui leurs permettent de reconnaître des

fragments antigéniques. Le lymphocyte B est responsable de l'immunité humorale, qui vise à produire les anticorps spécifiques de l'agent pathogène.

3. REACTION IMMUNITAIRE

3.1. Réaction immunitaire non spécifique

L'immunité non spécifique agit sans distinguer le type d'infection combattue. Les défenses non spécifiques comprennent la peau et les muqueuses intactes, la réaction inflammatoire et un certain nombre de protéines élaborées par les cellules de l'organisme. En empêchant l'entrée et la propagation des microorganismes à l'intérieur du corps.

3.1.1. Barrières naturelles

3.1.1.1. Peau et muqueuses

La première ligne de défense de l'organisme contre l'invasion des microorganismes responsables de maladies est constituée par la peau et les muqueuses :

- Lorsque la peau est intacte elle forme une barrière physique bloquant l'entrée de la plupart des microorganismes qui se trouvent sur la peau.

- Les muqueuses en bon état fournissent une protection semblable à l'intérieur du corps, ces muqueuses élaborent diverses substances chimiques protectrices énumérées ci-après :

1. Le pH acide des sécrétions cutanées inhibe la croissance bactérienne, et les substances chimiques contenues dans le sébum sont toxiques pour les bactéries.

2. La muqueuse gastrique sécrète de l'acide chlorhydrique et des enzymes qui hydrolysent les protéines. Ces deux types de substances tuent les agents pathogènes.
3. La salive et les larmes contiennent du lysozyme, une enzyme qui détruit les bactéries.
4. Le mucus emprisonne un grand nombre de microorganismes qui pénètrent dans les voies digestives et respiratoires.

3.1.2. Cellules et substances chimiques

L'organisme a recours à un grand nombre de cellules et de substances chimiques pour se défendre. Ces défenses cellulaires et chimiques reposent sur le pouvoir destructeur des phagocytes et des cellules tueuses naturelles (NK), sur la réaction inflammatoire ainsi que sur diverses substances chimiques. Elles tuent les agents pathogènes et participent à la réparation des tissus. La fièvre peut aussi être considérée comme une réaction de protection non spécifique.

3.1.2.1. Phagocytes

Les phagocytes, tels que les macrophages et les granulocytes neutrophiles, englobent les particules étrangères. Des prolongements cytoplasmiques se déploient et se fixent à la particule, l'attirent à l'intérieur de la cellule et l'englobent dans un sac membraneux. La vacuole ainsi constituée fusionne ensuite avec un lysosome, et son contenu est dégradé (digéré).

3.1.2.2. Cellules NK

Les cellules tueuses naturelles (NK), nettoient le sang et la lymphe de l'organisme ; elles forment un groupe particulier de cellules de défense qui peuvent provoquer la lyse de la membrane plasmique de la cellule indésirable. Elles sont capables de tuer les cellules cancéreuses et les cellules infectées par

des virus avant que le système immunitaire entre en action. Contrairement aux lymphocytes du système immunitaire, qui ne peuvent reconnaître que des cellules infectées par des virus ou des cellules tumorales spécifiques et ne réagissent qu'avec elles, les NK sont capables d'agir spontanément contre n'importe laquelle de ces cibles, grâce à la reconnaissance de certains glucides situés sur la membrane plasmique. Les NK ne sont pas phagocytaires. Leur façon de tuer consiste à attaquer la membrane de la cellule cible et à libérer plusieurs substances chimiques. Peu après, la membrane de la cellule cible et son noyau se désintègre.

3.1.2.3. Système du complément

Le système du complément est un ensemble de protéines circulantes ou membranaires du sang, principalement sécrétées par le foie. Leur rôle initialement reconnu était de compléter l'action des immunoglobulines sériques, d'où leur nom. 12 de ces protéines sont directement impliquées dans les mécanismes d'élimination des pathogènes, les autres régulent finement l'activité des premières afin d'éviter une réaction auto-immune. Les principales protéines du complément sont notées de C1 à C9.

Il y a trois voies biochimiques qui activent le système du complément : la voie classique du complément, la voie alterne du complément et la voie des lectines liant les résidus mannose des membranes bactériennes. Le complément peut s'activer en l'absence d'anticorps, dans le cas de la voie alterne et de la voie des lectines, c'est pour cela qu'il est uniquement considéré comme faisant partie de l'immunité innée. Cependant, la voie classique débute par la reconnaissance d'anticorps et fait à ce titre partie de l'immunité acquise.

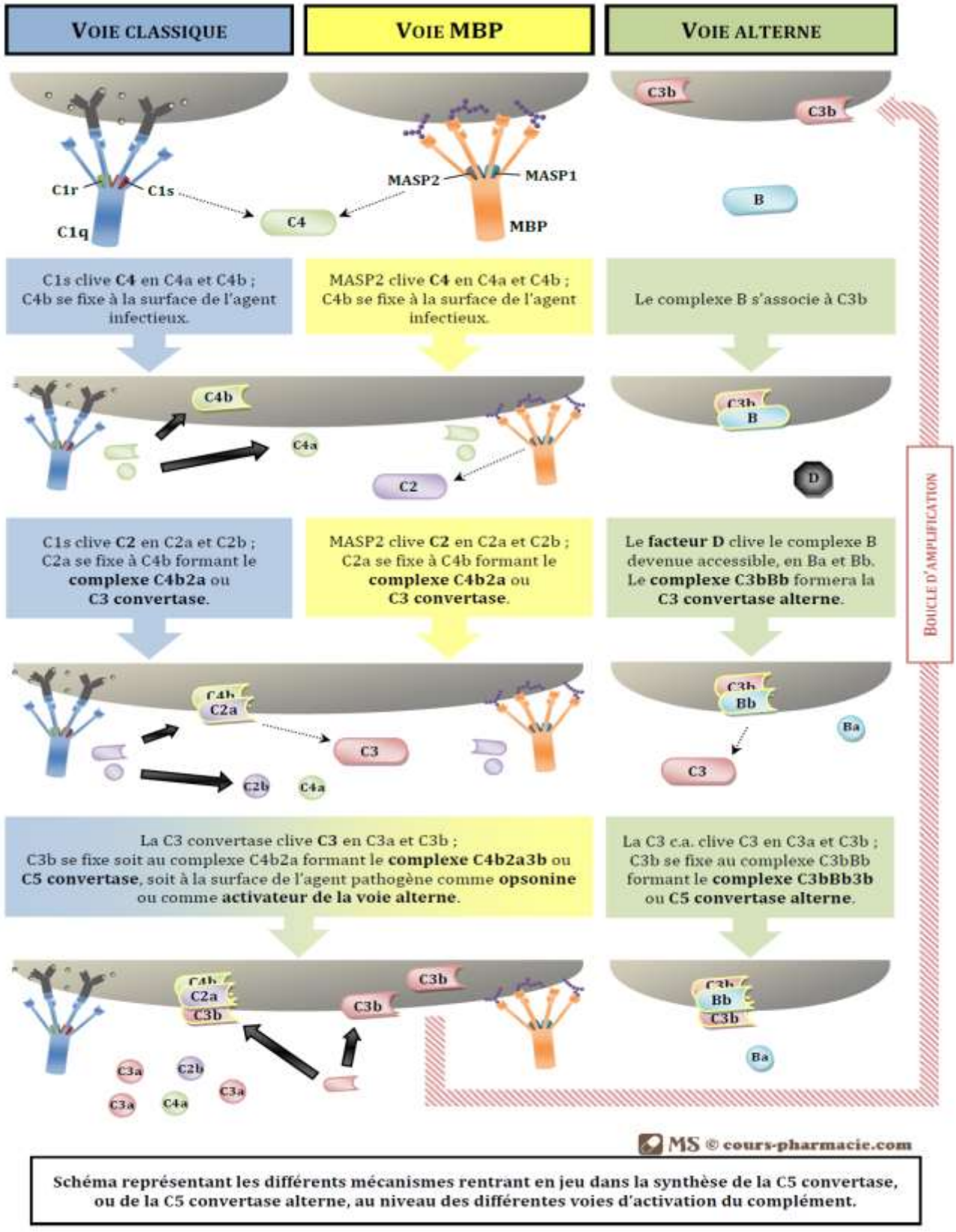


Schéma représentant les différents mécanismes rentrant en jeu dans la synthèse de la C5 convertase, ou de la C5 convertase alterne, au niveau des différentes voies d'activation du complément.

Figure 4: Schéma représentant les différentes voies d'activation du complément [19]

3.2. Réaction immunitaire spécifique

Les principales étapes de la réaction immunitaire spécifique. On distingue grandes phases :

❖ L'induction qui est la reconnaissance du non-soi ou du soi modifié, avec sélection de clones de cellules immunocompétentes, cette phase se produisant dans les organes lymphoïdes,

❖ L'amplification qui concerne les cellules sélectionnées et qui va conduire à leur multiplication,

❖ La phase effectrice qui va mener à la destruction du non-soi et qui présente une voie cellulaire et une voie humorale.

3.2.1. Phase d'induction

3.2.1.1. Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T et activation

Les LT ne reconnaissent l'Ag que s'il est associé à une molécule du CMH. Les macrophages ou les lymphocytes B et/ou encore les cellules infectées par des virus digèrent les Ag puis présentent à leur surface des épitopes associés aux molécules du CMH. Un contact direct s'effectue alors entre l'ensemble HLA + déterminant antigénique et les LT. Selon l'Ag présenté par le CMH (HLA chez l'homme), ce sont les LT4 (CMH-II) ou les LT8 (CMHI) qui vont réaliser ce contact. Chaque lymphocyte ne présentant qu'une sorte de récepteurs, le déterminant antigénique réalise une sélection clonale des LT. Les LT4 et les LT8 ainsi sélectionnés sont activés. Cela se traduit, au niveau des LT4, par une sécrétion de messagers chimiques activateurs : les interleukines (IL). Les LT4 et les LT8 élaborent ensuite des récepteurs membranaires spécifiques à l'IL. Il se produit alors une auto-activation des LT4 et des LT8.

3.2.1.2. Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B et activation

Un épitope de l'Ag sélectionne les LB spécifiques (ce qui représente une sélection clonale). Le LB sélectionné phagocyte l'Ag fixé sur l'Ac le dégrade et présente un épitope molécules d'HLA aux LT4 spécifiques de ce complexe. Les LT4 deviennent alors des "Helpers" ou facilitateurs, sécrétant l'IL. Cette IL auto-active les LT4, mais aussi les LB qui ont élaboré des récepteurs à l'IL.

3.2.2. Phase d'amplification et de différenciation

3.2.2.1. Lymphocytes T

Auto-activés par la fixation de l'IL sur les récepteurs, les LT4 et les LT8 subissent de nombreuses mitoses : c'est l'expansion clonale. Les LT4 "helpers" deviennent plus nombreux. On les appelle aussi LT auxiliaires ou LTa. Les LT8 prolifèrent également et se différencient en un clone de cellules tueuses (killers) ou cytolytiques : les LTc qui sont les acteurs de la réaction immunitaire à médiation cellulaire.

3.2.2.2. Lymphocytes B

Auto-activés par l'IL, les LB se multiplient eux aussi puis se différencient en plasmocytes ; cellules productrices d'Ac circulants (Ig) et spécifiques de l'Ag. Ces Ac circulants sont les acteurs de la réaction immunitaire à médiation humorale.

3.2.2.3. Lymphocytes mémoires

Lorsque les clones de cellules immunocompétentes (LT4 et LB) sont sélectionnés du fait de la présence de l'Ag, une partie ne se différencie pas : ce sont les cellules mémoires **[13]** qui ont une durée de vie longue et qui

interviendront dans les vaccinations, les tests de dépistage, entre autres. L'expansion clonale et la différenciation des cellules immunocompétentes en plasmocytes et en LTc provient donc des interleukines produites spécifiquement par les LT4.

3.2.3. Phase effectrice

3.2.3.1. Lymphocytes T et réponse à médiation cellulaire

Les LTc, c'est-à-dire les LT8 différenciés, sont capables de lyser les cellules qui sont à l'origine de leur sélection : virus, bactéries, cellules cancéreuses ou greffées ... Au moment du contact avec la cellule cible, les LTc sécrètent une protéine particulière : la perforine, qui est libérée par exocytose et perfore la membrane de la cellule cible, ce qui provoque sa destruction.

3.2.3.2. Lymphocytes B et réponse à médiation humorale

Le clone de plasmocytes sécrète, dans le milieu intérieur, un grand nombre d'Ag (jusqu'à 2000/seconde) qui se fixent sur les Ag et les neutralisent en formant un complexe Ag - Ac ou complexe immun. La destruction de l'Ag se fera ensuite en deux étapes :

- Le complexe immun provoque l'activation du complément ensemble de protéines enzymatiques produites par le foie et présentes dans le sérum.

- Lors d'un contact entre les Ac et les Ag d'une cellule étrangère (bactérie par ex.), des molécules du complément s'intègrent à la membrane. L'ensemble Ag-Ac et complément constitue un complexe d'attaque membranaire qui forme des pores et provoque la lyse de la cellule. Les molécules du complément induisent aussi la réaction inflammatoire et sont à l'origine du recrutement des cellules phagocytaires par chimiotactisme.

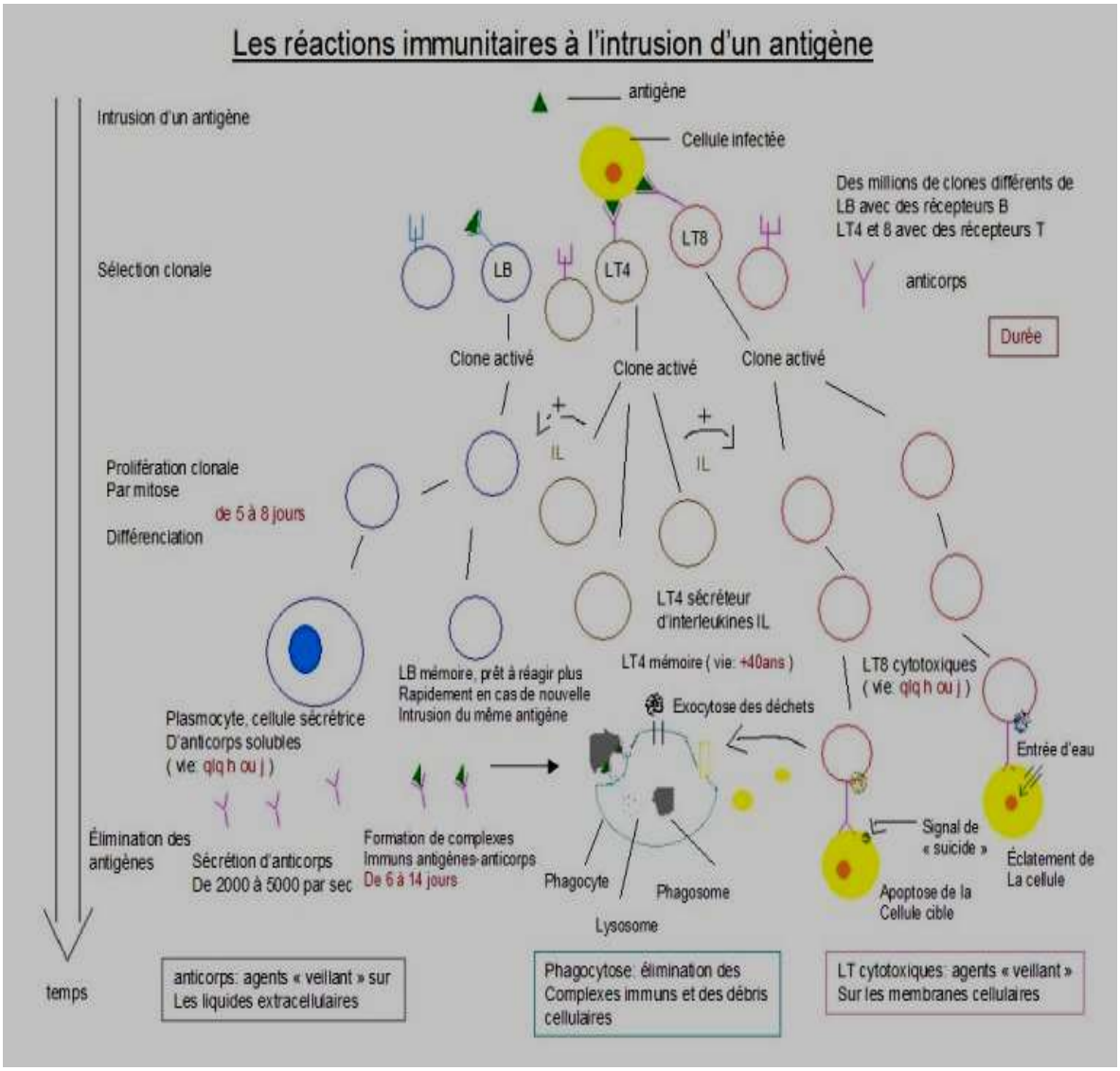


Figure 5: Les différentes types de réponses immunitaires [20]

4. DYSFONCTIONEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE [21]

C'est un dérèglement du système immunitaire. Dans ce cas, certaines réponses immunitaires ont des conséquences pathologiques pour l'organisme. On distingue :

- Le dysfonctionnement par excès : allergies et maladies auto-immunes.
- Le dysfonctionnement par défaut **:** déficit immunitaire ou immunodéficience.

4.1. Dysfonctionnement par excès

4.1.1. Allergies

C'est une réaction exagérée ou hypersensibilité vis à vis de certains antigènes appelés allergènes qui n'ont le plus souvent, aucune toxicité propre. Ces allergènes sont de nature très variées.

Les allergies se présentent par des réactions inflammatoires : œdème, boutons ; rougeur…

On distingue:

- Hypersensibilité immédiate à médiation humorale : troubles apparues quelques minutes après contact, elle est due à un excès de sécrétion d'IgE et de certains médiateurs comme l'histamine, à une insuffisance probable de LTs.

- Hypersensibilité retardée à médiation cellulaire **:** réaction cutanée survenant après des contacts répétés de la peau avec certaines substances chimiques contenues dans des objets de la vie courante. La réaction inflammatoire se présente après 24 à 48 heures.

4.1.2. Maladies auto-immunes [22]

Le système immunitaire du malade présente une agressivité vis à vis de ses propres composants c'est-à-dire les défenses immunitaires sont dirigées contre des molécules du « soi ». Il y a production d'auto-anticorps dont la cible est un organe ou une molécule déterminée. Les organes atteints sont envahis de plasmocytes, LTc et phagocytes.
Tous les organes peuvent être la cible du système immunitaire.

4.2. Dysfonctionnement par défaut

C'est une insuffisance d'une ou plusieurs fonctions du système immunitaire entraînant des manifestations pathologiques. On distingue :

- Déficits congénitaux ou déficits primaires.
- Déficits acquis ou déficits secondaires.

4.2.1. Déficits congénitaux ou primaires

Certains enfants naissent dépourvus de défenses immunitaires ; ils ne peuvent pas lutter contre les infections microbiennes, ils meurent bien avant l'âge de un an sauf si on les isole très tôt dans des enceintes ou « bulles » stériles afin d'éviter tout risque de contamination.

Ces déficits affectent aussi bien l'immunité humorale que l'immunité cellulaire ou les deux à la fois :

-Le déficit de l'immunité humorale est caractérisé par une diminution de nombre de Lymphocyte B et plasmocytes donc d'un défaut de production d'anticorps.

-Le déficit de l'immunité cellulaire est caractérisé par un déficit de Lymphocytes T.

4.2.2. Déficits acquis ou secondaires

Ils résultent de maladies, de carences alimentaires, de divers traitements médicaux, des infections virales aiguës conduisant à une baisse des défenses immunitaires : cas du SIDA.

DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

1. DEFINITION

Les DIP ou erreurs innées de l'immunité, constituent un groupe complexe de maladies génétiques qui affectent le développement et/ou la fonction du système immunitaire par une susceptibilité accrue aux infections, aux maladies auto immunes et/ou auto-inflammatoires et/ou aux tumeurs [23] . Ces erreurs innées du métabolisme sont la conséquence de mutations génétiques monogéniques qui résultent soit d'un gain de fonction (GOF), soit d'une perte de fonction (LOF) [22].

Historiquement, le premier cas officiel de DIP a été décrit en 1952 par Bruton, chez un garçon qui présentait des infections précoces récurrentes et une absence de pic de gammaglobulines à l'électrophorèse des protéines ; cet enfant a présenté une excellente réponse à la substitution en immunoglobulines [24] .

Considérés comme rares de transmission autosomique récessive, l'incidence de DIP en dehors des déficits en IgA est de 1 pour 5000 naissances. Grâce à de nouveaux développements dans la découverte de gènes et une connaissance accrue des mécanismes qui régissent le développement et le fonctionnement du système immunitaire ont abouti à l'identification de plusieurs nouveaux PID au cours des 2 dernières années. On en décrit actuellement plus de 400, avec près de 3110 gènes identifiés [24].

2. ESTIMATIONDES DIP A TRAVERS LE MONDE

Concernant la prévalence des DIP, les chiffres varient d'un pays à un autre. Ne serait-ce que dans la base de données de l'European Society of Immunodéficiences, la prévalence varie de 0,06/100000 à 5,63/100000 en Roumanie.

Aux Etats-Unis, la prévalence la plus importante retrouvée dans une étude réalisée par Kobrynski et Al est de 50,5/100000 habitants.

En Iran l'incidence des DIP à été estimée a 6/100000 naissances vivantes [26].

Au Maghreb la véritable prévalence des DIP est inconnue et n'a pu être estimée en absence du registre national. Toutefois des études conduites par Benallègue et Kedji ont retrouvées une incidence des DIP à 34% en Algérie. Une autre réalisée par Mohamed en Egypte a estimée une incidence à 32,8%.

L'extrapolation des résultats de ces 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.

3. CLASSIFICATION

Le comité d'experts (IUIS) sur l'IEI propose tous les deux ans une classification génotypique de tous ces troubles [23] , ce qui facilite à la fois la recherche et le diagnostic de ces affections dans le monde. Cette classification est organisée en dix tableaux, chacun regroupant les IEI partageant une pathogénie donnée. Cependant, avec le nombre croissant d'IEI inclus dans ce catalogue, ces tables ne sont pas toujours faciles à utiliser au chevet du lit. Ainsi à partir de 2013 une classification plus conviviale et adaptée pour le clinicien, basée sur les caractéristiques cliniques et biologiques observées chez ces patients. Cette classification phénotypique s'est avérée aussi populaire que la classification génotypique [27] et a été adaptée dans une application Smartphone [28] . Il

existe maintenant 430 phénotypes sous-jacents IEI monogéniques aussi divers que l'infection, la malignité, l'allergie, l'auto-immunité et l'auto-inflammation

Nous présentons ici une mise à jour de la classification phénotypique des IEI, basée sur la classification classique IEI 2019 (23) :

- Groupe 1: déficits immunitaires combinés affectant l'immunité cellulaire et humorale
- Groupe 3 : déficits immunitaires combinés avec manifestations syndromiques
- Groupe 2 : déficits prédominants sur les anticorps
- Groupe 4 : dysrégulation immune
- Groupe 5 : déficits congénitaux de la phagocytose en nombre ou en fonction
- Groupe 6 : déficits de l'immunité intrinsèque et innée
- Groupe 7 : troubles auto-inflammatoires
- Groupe 8 : déficits en complément
- Groupe 9 : insuffisances médullaires
- Groupe 10 : phénocopies des erreurs innées de l'immunité

4. COMMENT DIAGNOSTIQUER UN DEFICIT IMMUNITAIRE [29]

4.1. Signes d'alarme

Différents ensembles de signes d'alerte peuvent être utilisés en cas de suspicion d'immunodéficience primaire (DIP) : ceux de la Fondation Jeffrey Modell (JMF), de l'Organisation allemande des patients pour les immunodéficiences primaires (DSAI) et de l'Association des sociétés scientifiques médicales d'Allemagne (AWMF. Mais nous utiliserons celle de la JMF car étant la plus utilisée (30).

Le déficit immunitaire se présente sous de multiples formes, alors La Jeffrey Modell Foundation a mis en place des signes d'alarme chez l'enfant. Toutes les tranches d'âge sont touchées, avec une prédominance à l'âge pédiatrique.

Apprendre donc à reconnaitre les différentes manifestations qui peuvent nous aider à diagnostiquer les DIP est donc indispensable pour optimiser la prise en charge.

Dès 1993, la Jeffrey Modell Foundation (JMF) a commencé à publier les 10 signes d'appel du DIP suite à un consensus d'experts [31]. Lorsque l'un ou plus de ces signes sont retrouvés, un DIP doit être suspecté et les explorations de l'immunité doivent être entreprises. Chez l'enfant, les 10 signes d'alarme sont les suivants :

1. Au moins 4 épisodes d'otites distinctes sur une période d'un an.
2. Au moins 2 épisodes de sinusite sévère sur une période d'un an.
3. Une prise d'antibiotiques par voie orale pendant 2 mois ou plus sans effet satisfaisant.
4. Au moins 2 pneumonies sur une période d'un an.
5. Une prise de poids insuffisante ou un retard de croissance.
6. Des abcès à répétition de la peau ou des organes.
7. Des mycoses persistantes au niveau de la bouche ou de la peau.
8. La nécessité d'administrer des antibiotiques par voie IV pour guérir des infections.
9. Au moins deux infections profondes (septicémie, méningite).
10. Des antécédents familiaux de DIP.

Ces signes cliniques sont très simples d'utilisation (par un médecin généraliste ou spécialiste).



Figure 6: 10 signes avant-coureurs d'un déficit immunitaire primitif

4.2. Autres signes

Les patients souffrant de DIP présentent, comme nous l'avons déjà vu, une symptomatologie polymorphe. Certes les infections récurrentes sont les plus fréquentes, mais les manifestations auto-immunes, auto inflammatoires, ou encore les cancers peuvent être au premier plan [32].

Alors en dehors de ces signes d'alarme , il peut y avoir d'autres signes biologiques et cliniques [33], nous pouvons citer entre autres :

- Cheveux anormaux
- Absence de ganglions lymphatiques et d'amygdales
- Angiocœdème (sans urticaire)
- Ataxie,
- Anomalies cardiaques congénitales
- Diarrhée chronique (malabsorption, insuffisance pancréatique)
- Séparation retardée du cordon ombilical (> 4 semaines)
- Retard de développement psychomoteur
- Retard de croissance (enfant)

4.3. Examens complémentaires [34]

4.3.1. Examens de première intention

4.3.1.1. Hémogramme

Toutes les données de l'hémogramme doivent être interprétées selon les normes selon l'âge et la valeur absolue. La NFS permettra de révéler certaines anomalies :

- Globules blancs : - Neutropénie :<1500, est soit minime (1000-1500), modérée (500-1000) ou sévère (<500). Cette neutropénie doit être

contrôlée et explorée. Il peut s'agir soit d'une neutropénie congénitale sévère ou auto immune.

- Lymphopénie : <2000 chez un nouveau-né signe d'alerte d'un DICS (Déficit immunitaire combinée Sévère). Toute lymphopénie doit faire rechercher un déficit de l'immunité cellulaire.

- Une anémie et/ou thrombopénie peuvent nous orienter vers une origine auto immune ou un déficit de l'immunité cellulaire.

4.3.1.2. Dosage des immunoglobulines

Doit être interprété en fonction de l'âge. Il permet d'apprécier la productionglobale d'immunoglobuline.

Ig	< 1 mois	1 mois	3 mois	6 mois	1 an	3 ans	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

Tableau I: Interprétation du dosage des immunoglobulines en fonction de l'âge [35]

Durant les 6 premiers mois de vie, les IgG sont pour la majorité d'origine maternelle. Entre 6 et 8 mois, il y a une hypogammaglobulinémie physiologique. Les sous classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) ne sont pas interprétables avant l'âge de 18- 24 mois.

Leur dosage est indiqué uniquement devant des infections récurrentes malgré un taux d'IgG normal [36].Le dosage pondéral des immunoglobulines se fait par immunoélectrophorèse qui est l'examen de choix. L'électrophorèse des protéines n'est pas indiquée car il y a un risque de ne pas diagnostiquer un déficit isolé en isotype. Ces dosages sont à effectuer dans le sérum. Le dosage spécifique de chacune des 5 classes se fait par immunodiffusion radiale (ou immunoturbidométrie automatisée) avec des anti sérums connus et contrôlés par rapport à des standards internationaux ou par ELISA.

4.3.1.3. Sérologies post vaccinales

C'est un test fonctionnel d'étude de l'immunité humorale. Il est à interpréter en fonction de l'âge et du statut vaccinal de l'enfant. Il étudie la synthèse satisfaisante d'anticorps actifs.

- Les anticorps dits naturels sont physiologiquement absents chez l'enfant de moins de 6 mois et chez le sujet de groupe sanguin AB. Ces allohémaglutinines du groupe sanguin sont des anticorps non hémolysants naturels anti polysaccharidiques dirigés contre les antigènes du groupe sanguin A et B.

- La réponse anticorps après une immunisation habituelle par l'un des vaccins (vaccins anti diphtérique, anti tétanique et anti poliomyélite) permet de déterminer le type d'anticorps 2 semaines près l'injection. Ces anticorps anti polysaccharidiques ne sont pas produits avant l'âge de 2 ans.

- En pratique, les sérologies anti diphtériques, anti tétaniques, et anti pneumococciques sont suffisantes pour évaluer la réponse humorale.

4.3.2. Examens de deuxième intention

Ne seront envisagés que :

- Si les examens de première intention présentent une anomalie.
- Si les examens de première intention sont normaux, mais que la suspicion clinique est très forte. Ces examens seront alors guidés par les manifestations cliniques. Ainsi, s'il y a au moins une anomalie lors du bilan de première intention à type de :
  - ❖ Lymphopénie isolée et contrôlée
  - ❖ Hypogammaglobulinémie
  - ❖ Sérologies basses ou nulles post vaccinales ou post infection.
  - ❖ D'autres explorations sont alors indiquées.

4.3.2.1. Immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique [31]

Il se fait par cytométrie de flux par immunofluorescence. C'est un examen quantitatif qui utilise des anticorps monoclonaux qui reconnaissent les molécules membranaires spécifiques des populations lymphocytaires. Permet l'étude des sous populations lymphocytaires :

- CD3 : spécifique des LT qui se répartissent en deux sous populations, les LT auxiliaires ou CD4+ et les LT cytotoxiques ou CD8+
- CD19 spécifique des LB
- NK qui expriment les CD56 et CD16.
- Les LT naifs pour évaluer le fonctionnement du thymus, les RTE (recent thymic emigrant).
- Les LB naifs ou mémoires.
- L'expression des molécules HLA de classe I ou II

- L'expression de la perforine, de la molécule zéta chain associated.

Les tests de prolifération étudient le versant qualitatif de l'immunité cellulaire en mesurant la capacité des lymphocytes à proliférer en présence d'antigènes non spécifiques.

4.3.2.2. Dosage du CH50 [36]

Le CH50 est un test fonctionnel permettant d'apprécier l'activation par les protéines de la voie classique, les composés C1 C2 C3 et C4 ainsi que les protéines de la voie terminale (C5 à C9). Un défaut de l'un de ces composés entraine une baisse du CH50. Il s'en suit le dosage spécifique des divers composants pour identifier le déficit avec précision.

4.3.2.3. Analyse fonctionnelle des polynucléaires neutrophiles

Peut être étudié par 2 examens :

- L'expression des molécules d'adhésion : CD18 à la cytométrie de flux.
- Test de la fonction phagocytaire par le test de dihydrorhodamine principalement (test au DHR).

4.3.2.4. Autres examens

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

- Le dosage des IgE
- Le dosage des sous classe d'Ig.
- La fonction cytotoxique des lymphocytes CD8
- L'étude génétique à la recherche de l'anomalie moléculaire exacte responsable du DIP.

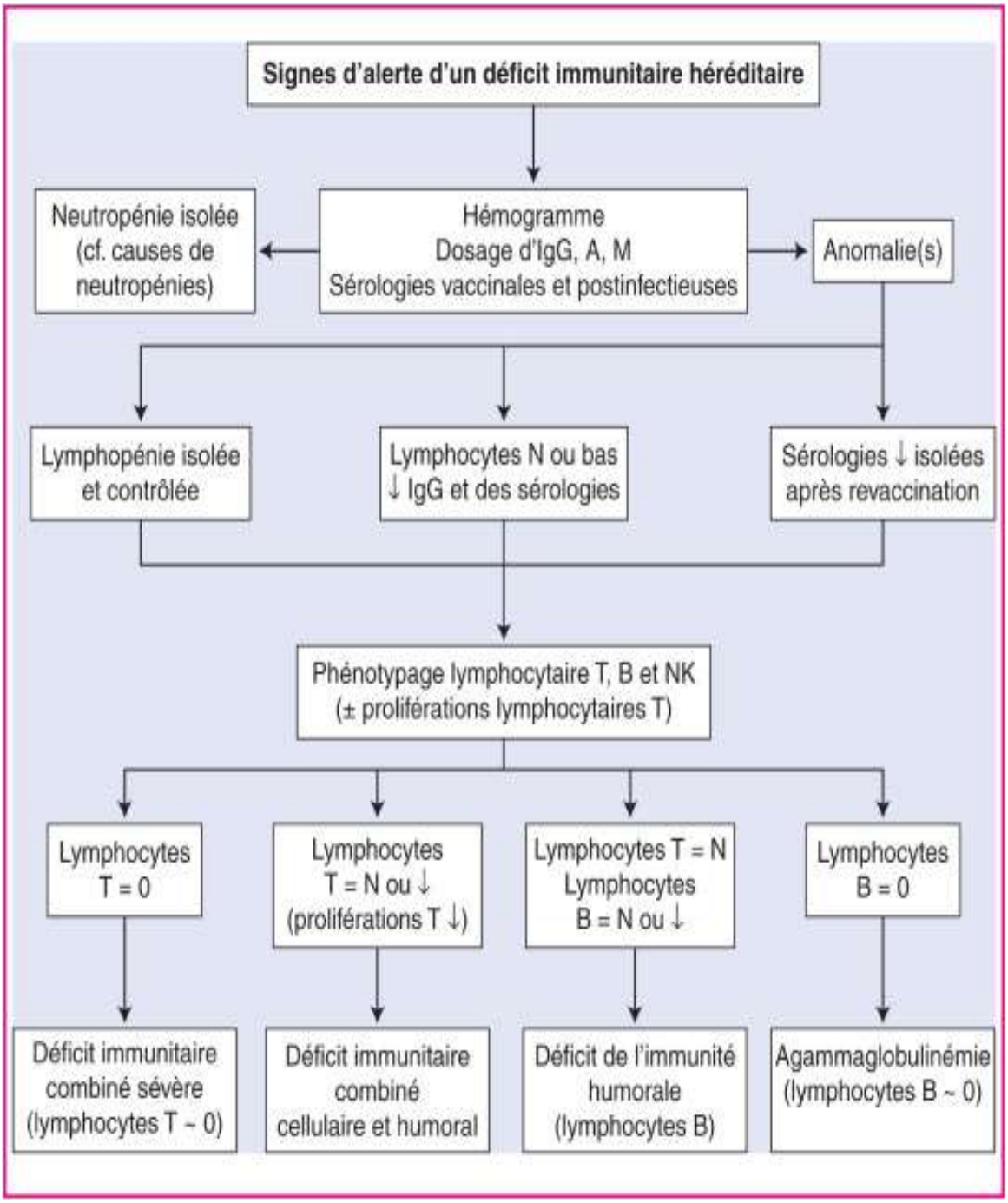
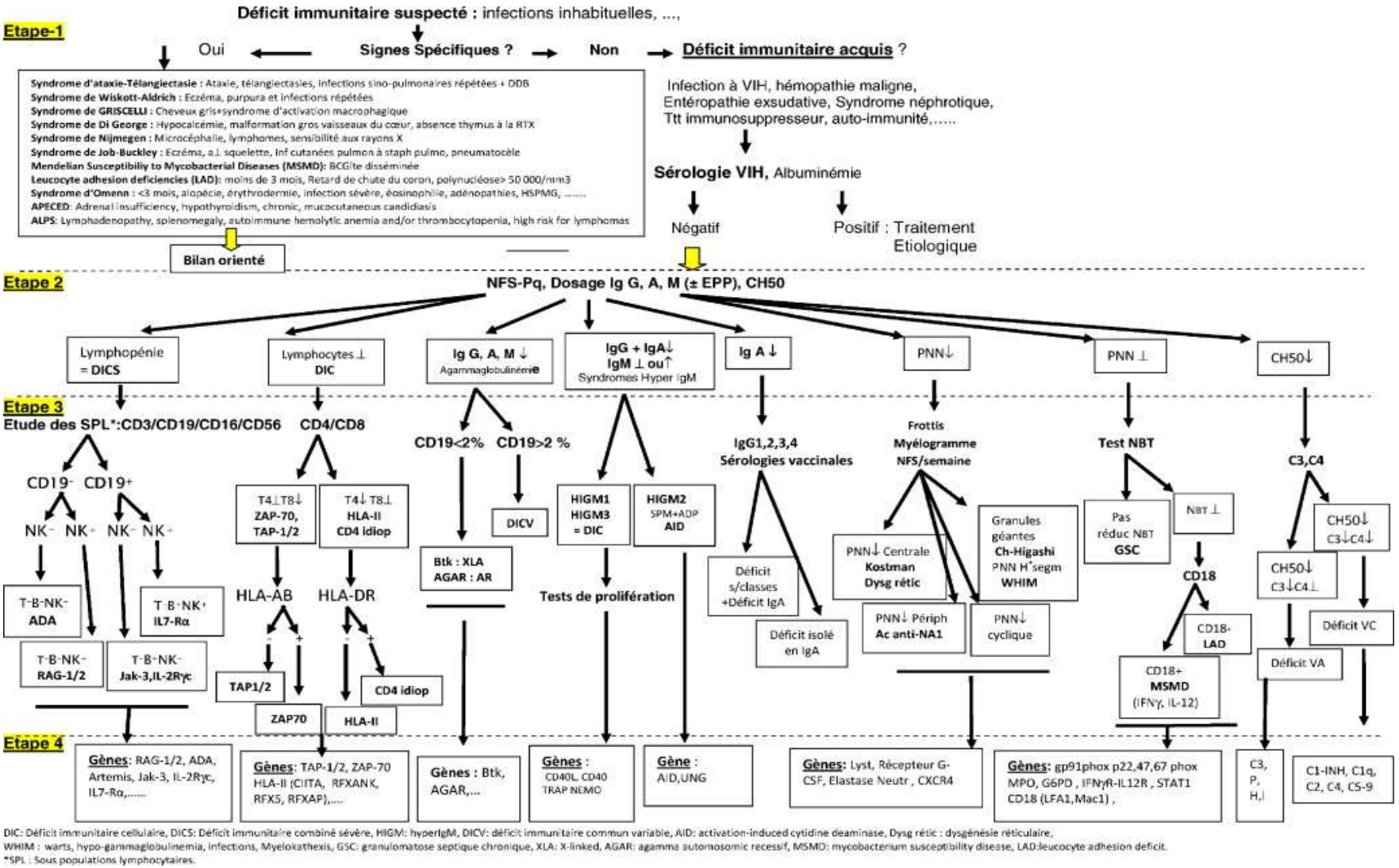


Figure 7: Exploration en cas de normalité des examens de première intention [34].



DIC: Déficit immunitaire cellulaire, DICS: Déficit immunitaire combiné sévère, HIGM: hyperIgM, DICV: déficit immunitaire commun variable, AID: activation-induced cytidine deaminase, Dysg rétic : dysgénésie réticulaire,
WHIM : warts, hypo-gammaglobulinemia, infections, Myelokathexis, GSC: granulomatose septique chronique, XLA: X-linked, AGAR: agamma automosomic recessif, MSMD: mycobacterium susceptibility disease, LAD:leucocyte adhesion deficit.
*SPL : Sous populations lymphocytaires.

Figure 8: Démarche en 4 étapes en cas de suspicion d'un DIP[4]

5. TRAITEMENT

Étant donné le nombre et la variété de syndrome considérés comme DIP donner une liste exhaustive de tous les traitements disponibles est impossible. Ici nous donnerons une idée générale des traitements à envisager pour les DIP. D'autre part chaque épisode infectieux ou autre doit être traité à part selon les indications.

Par ailleurs quelques règles générales doivent être observés notamment :

Les cas de déficit immunitaire cellulaire tous les vaccins vivants atténué sont contre indiqués (BCG, polio oral, rougeole, oreillons, rubéole).

La transfusion doit être faite après irradiations de tout produit sanguin labile, vu le risque de réaction du greffon contre l'hôte.

La réhabilitation nutritionnelle ainsi qu'une prise en charge psychologique et médico-social reste capitale.

5.1. Antibioprophylaxie

Pour réduire le risque d'infection une antibioprophylaxie sera mise en place, adapté au risque infectieux encouru. Aucun protocole standard n'a été proposé pour l'utilisation des antibiotiques en prophylaxie dans le cas des DIP.

5.2. Traitement de substitution des immunoglobulines [37–39]

Pour les patients présentant une hypo ou agammaglobulinémie la substitution en immunoglobuline doit être débutée dès les premiers signes cliniques en rapport avec le déficit pondéral en immunoglobuline. Elle constitue un traitement d'appoint en cas d'infection récidivante des voies respiratoires.

Elles peuvent être administrées en intraveineuse et la dose recommandée est de 400 à 600 mg par kg toutes les 4 semaines ou en sous-cutanée et la dose

recommandée est de 100 à 150 mg par kg.
Il est recommandé de contrôler le taux d'IgG tous les 3 _6 mois chez les enfants, en absence de signe d'appel.

5.3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques [40,41]

Pour le déficit cellulaire l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques est souvent le seul traitement curatif capable d'améliorer le pronostic vital et la qualité de vie du patient.

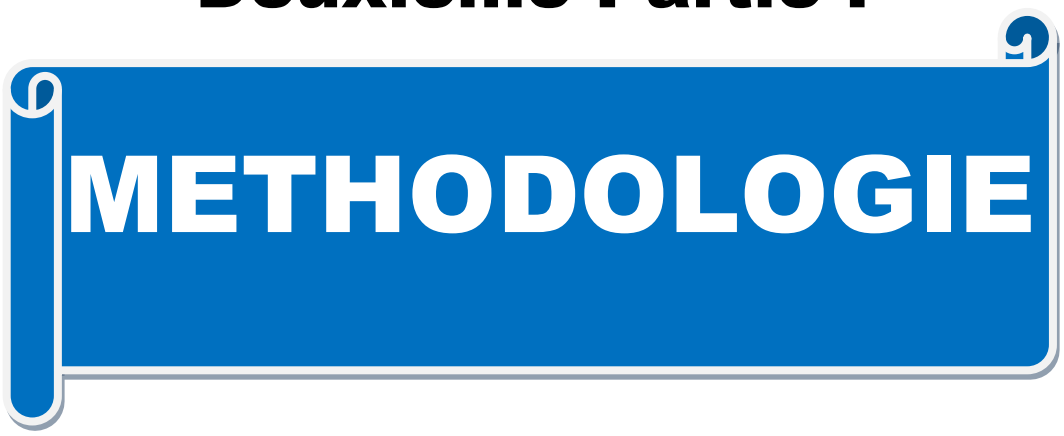
Cette greffe peut être faite à partir de la moelle osseuse de sang du cordon ou deux cellules sanguines périphériques.

5.4. Autres traitements

Les autres traitements sont :

- Le traitement de l'auto inflammation soit par des corticoïdes, AINS ou anti IL-1
- Le traitement de l'auto immunité
- et la thérapie génique

Deuxième Partie :



1. CADRES D'ETUDE, MATERIEL, METHODES

1.1. Cadres

1.1.1. Lieu de l'étude

Notre étude a eu pour cadre le district autonome d'Abidjan qui est la capitale économique de la Côte d'Ivoire. Le recrutement des patients s'est fait dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Treichville.

1.2. Matériel

1.2.1. Population de l'étude

Notre étude s'est intéressée aux enfants qui ont été admis ou qui ont consultés dans la période 2020 au service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU).

1.2.2. Fiche d'enquête

Fiche d'enquête pour les patients, utilisée de façon rétrospective a comporté :

- ✓ Les données sociodémographiques des patients.
- ✓ Les données anthropométriques (poids, statut scolaire, taille).
- ✓ Antécédents personnels médicaux (notion de consanguinité, rhinite à répétition …) et familiaux.
- ✓ Les données cliniques (motif de consultation ou d'hospitalisation, diagnostic établi, évolution clinique).
- ✓ Les données biologiques (NFS, dosage des immunoglobulines).
- ✓ Les données du traitement.

1.3. Méthodes

1.3.1. Type d'étude

Il s'est agit d'une étude rétrospective à visée descriptive..

1.3.2. Période et lieu de l'étude

L'étude a été menée avec le laboratoire d'immunologie de l'UFR Sciences médicales de l'UFHB Abidjan en collaboration avec le service de Pédiatrie du CHU de Treichville.

L'enquête a été effectuée du mois d'Octobre 2021 au mois de Février 2022 (5 mois).

1.3.3. Taille de l'échantillon

Elle est calculée par la formule de Schwartz : $\mathbf{N= t^2 x p x (1-p) /m^2}$

N : taille de l'échantillon minimale pour l'obtention de résultats significatifs.

t : niveau de confiance fixé à 95%(pour un risque à 5%, t=1,96).

p : la prévalence la plus élevée d'un registre des DIP a été tirée du registre de l'Australie et la nouvelle Zélande et est de 5,6 /100 000 habitants.

m : marge d'erreur fixée a 5%

N = $1{,}96^2$ x 0,000056 x (1-0,000056) /$0{,}05^2$

N = 92

1.3.4. Echantillonnage

La taille de notre échantillon a été de 93

1.3.5. Critères de sélection

1.3.5.1. Critères d'inclusion

Les sujets ayant été retenu pour cette étude sont :

Enfants des deux sexes, présentant :

- des signes suspects de DIP (antécédent familial de DIP, retard staturo-pondéral, retard de chute du cordon, plus de 8 infections des oreilles par an, plus de 2 sinusites par an, plus de 2 mois de traitement antibiotique par an, 2 pneumonies par an, une infection par champignon persistante dans la bouche ou sur la peau, 2 infections sévères dans l'année 10…) ou
- des formes syndromiques (Purpura + eczéma, cheveux gris, syndrome ataxie télangiectasie, Hypocalcémie + malformation vaisseaux cardiaques…)
- Un diagnostic établi de déficit immunitaire sur la base de la présentation clinique, biologique, immunitaire et génétique qui confirme le diagnostic.

1.3.5.2. Critères de non inclusion

Patients ayant présenté :

- une infection à VIH
- d'autres déficits immunitaires secondaires (malnutrition, hémopathie maligne, insuffisance rénale, …)
- une Drépanocytose

1.3.6. Déroulement de l'enquête

- Le recueil de l'information

Le recueil des données a été fait de manière rétrospective au moyen d'une fiche d'enquête.

Nous nous sommes intéressés aux données épidémiologiques, cliniques, biologiques, immunologiques, génétiques, étiologiques et thérapeutiques de nos patients quand elles étaient disponibles dans les dossiers des patients ayant été admis ou ayant consulté dans le service de pédiatrie du CHU de Treichville en 2020.

Devant la suspicion d'un déficit immunitaire, la présence signes d'appel ou de signes syndromiques nous a permis d'emblée d'évoquer un DIP ou des entités de DIP bien définies nécessitant un bilan étiologique spécifique. Nous avons une démarche diagnostique en plusieurs étapes.
La première étape à visée surtout à 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, électrophorèse des protéines, dosage des immunoglobulines).

- Bilan biologique

Dans cette étape nous sommes intéressés aux différents bilans biologiques réalisés dans les différents dossiers notamment la numération formule sanguine, le dosage des immunoglobulines. Les résultats de ces différents examens seront comparés aux valeurs normales afin de détecter une quelconque anomalie nous permettant d'évoquer un DIP ou un type de DIP

✓ Hémogramme

L'hémogramme ou numération formule sanguine est l'exploration hématologique de base. Elle combine une analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang (hématies, globules blancs, et plaquettes) ainsi que le calcul des indices érythrocytaires. Cet examen se fait à l'aide d'un automate analyse hématologique.

- Principe

C'est un examen automatisé qui associe des techniques de cytométrie de flux et d'impédance

- Mode opératoire

Il se a partir d'un échantillon de sang. Ce sang est prélevé au pli du coude et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant de type EDTA. Cet examen se fait sur un automate et la formule sanguine manuellement à l'aide d'un microscope.

- Résultats et interprétations

Un hémogramme a été considéré comme normal lorsque tous les paramètres quantitatifs étaient dans les limites des valeurs de référence qui tiennent compte du sexe, de l'âge.

Tableau II: Valeurs de référence de la Numération Formule Sanguine [42]

	homme	**femme**	**enfants 3-12 ans**	**nourrisson 3 mois- 1an**	**nouveau né**
nombre de GR* 10^{12}	4.5-5.8	4-5.4	3.6-5.5	3.2-4.2	3.9-5.5
Hb (g/l)	13-18	12-16	11-15	10-12.5	13.5-19.5
VGM* (fl)	83-98	83-98	76-93	72-85	98-118
TCMH* (pg)	27-32	27-32	24-32	25-34	30-36
Hématocrite (l/l)	40-54	35-47	36-44	30-41	42-62
CCMH*	32-36	32-36	32-36	32-36	32-36
Nombre de GB* 10^9/l	4-10	4-10	4 .5-12	6-17	10-25
neutrophiles	1.8-7	1.87	1.58	1.87	6-25
éosinophiles	0.05-0.5	0.05-0.5	0.05-0.7	0.05-0.7	0.05-0.7
basophiles	0-0.05	0-0.05	0-0.05	0-0.05	0-0.05
lymphocytes	1.5-4	1.5-4	1.5-6.5	3.5-16	2-15
monocytes	0.1-0.9	0.1-0.9	0.1-0.6	0.1-0.8	0.1-1.5
plaquettes 10^9/l	150-500	150-500	150-600	150-600	150-600

GR* : Globules rouges, GB* : Globules blancs, Hb* : hémoglobine, VGM* : Volume Globulaire Moyen, TCMH* : Taux Corpusculaire Moyen de l'Hémoglobine, CCMH* : Concentration Corpusculaire Moyen de l'Hémoglobine

✓ Détermination des immunoglobulines

Le dosage des IgM, IgG, IgE sera réalisé sur un analyseur automatique

- Principe

Repose sur le principe de la chimiluminescence non enzymatique. Le système d'immunoanalyse par chimiluminescence se sert d'une technique d'analyse à l'aide d'antigènes artificiels pour déterminer la concentration d'hormones, d'anticorps, de médicaments, etc.

Dans le sang, l'urine ou les liquides biologiques ceci à travers l'intensité de la lumière émise fixée au réactif proportionnel à la concentration de la substance dosée dans le liquide biologique.

- Mode opératoire

Le dosage en chimiluminescence fait intervenir une méthode sandwich. Cette méthode utilise un anticorps monoclonal anti-IgE ou anti-IgM ou anti- IgG marqué par un fluorochrome (ABEI) et un deuxième anticorps monoclonal marqué par un autre fluorochrome(FITC).

L'échantillon pré-dilué, les anticorps marqués par les fluorochromes et les microbilles magnétiques sont mélangés et incubés à 37 degrés Celsius. Le signal lumineux est mesuré par un photomultiplicateur. Le signal est proportionnel à la concentration d'IgE présente dans l'échantillon.

- Résultats et interprétation

L'automate calcul la concentration en IgE, IgG, IgM de chaque échantillon à l'aide d'une courbe de calibration. L'interprétation va tenir compte des valeurs de référence du fabricant.

Tableau III: Exemple de valeurs d'interprétation du dosage des immunoglobulines(Ig) [43]

Immunoglobulines (Ig)	unités conventionnelles	unités SI
IGA	70-400 mg/dl	0.9-4.5 g/l
sous classes d'IgA		
IgA1	57-321mg/dl	0.57-3.21 g/l
IgA2	4.7-82mg/dl	0.047-0.82 g/l
IgG	700-1600mg/dl	7-16 g/l
Sous classes d'IgG		
IgG1	422-1292mg/dl	4.22-12.92 g/l
IgG2	117-747mg/dl	1.17-7.47 g/l
IgG3	41-129mg/dl	0.4-2.3 g/l
IgG4	< 291mg/dl	< 2.91 g/l
IgG dans l'urine	10mg/dl	10mg/l
IgM	40-230mg/d	0.4-2.3 g/l
IgE	< 24mg/dl	<0.24 g/l

2. ANALYSES STATISTIQUES

L'enregistrement des données sera fait sur CSPRO 7.0, le traitement des textes sera fait à l'aide du logiciel WORD et les différents tableaux seront réalisés à l'aide d'EXCEL de Microsoft version 2019. Les variables quantitatives seront présentées sous forme de moyenne avec écart type. Les variables qualitatives seront présentées sous forme de proportion. La comparaison des variables qualitatives sera faite à l'aide du test de Khi deux avec correction de Yates ou test exact de Fischer quand les conditions d'application du Khi deux ne seront pas applicables.

Le seuil de significativité considérée a une valeur P inférieure à 5%.

3. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Le travail a débuté après avoir obtenu l'autorisation du directeur médical et scientifique et du chef de service.

Les informations sont strictement confidentielles et sont rendues anonymes par l'attribution d'un identifiant ne comportant ni le nom du patient, ni son prénom.

RESULTATS



ETUDE RETROSPECTIVE A VISEE DESCRIPTIVE

93 patients ont été inclus dans notre étude et une fréquence 2,14 % de a été enregistrée.

Tous ces patients ont présentés des signes suspects. Nous avons obtenu les résultats suivants :

1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1.1. Âge

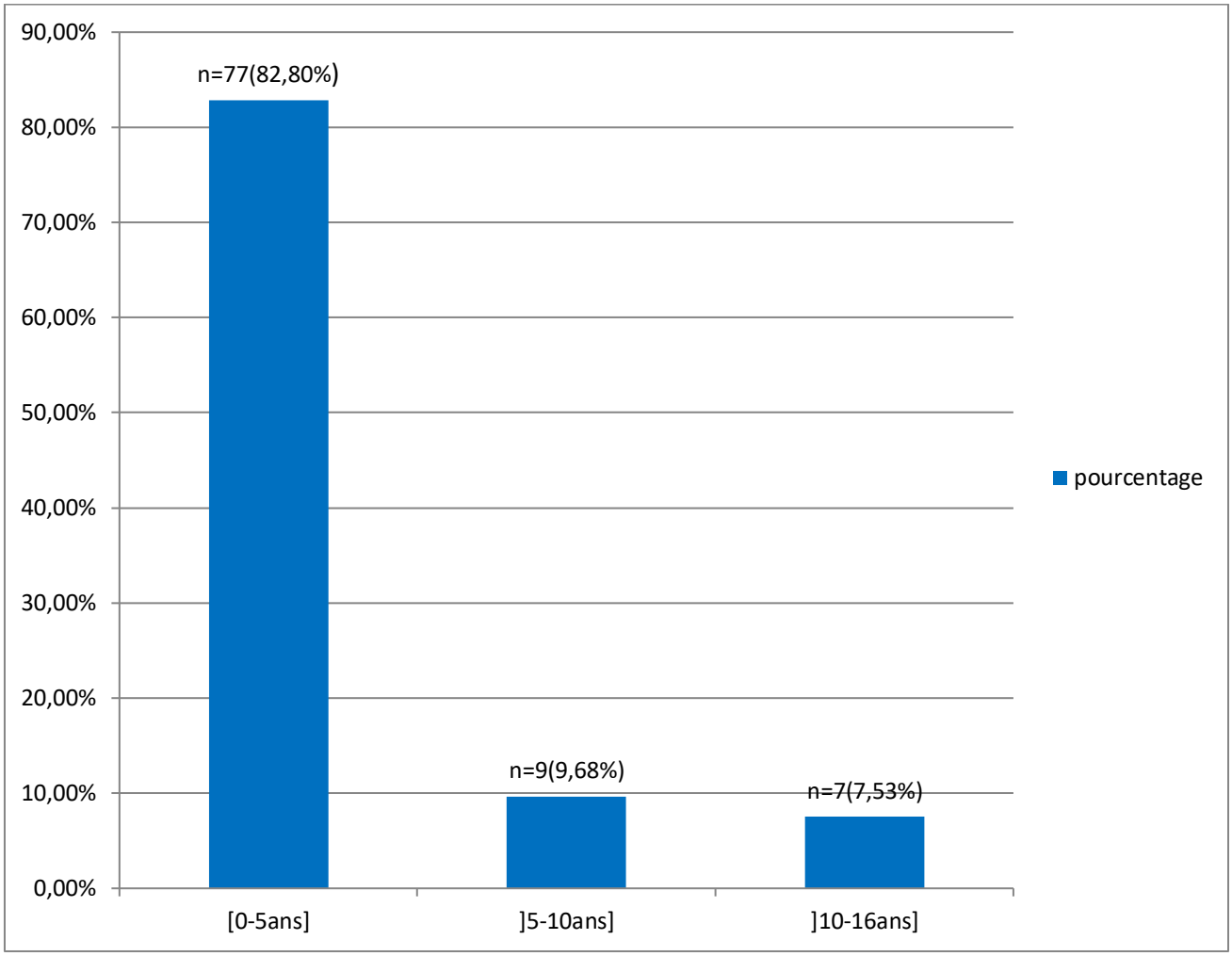


Figure 9: répartition de la population d'étude selon l'âge

Notre population d'étude est composée à majorité d'enfants de 0 à ≤ 5 ans. Plus précisément, nous avons 82, 80% d'enfants de 0 à ≤ 5 ans. La partie restante étant composée de 9,68 % d'enfants de >5 ans à ≤10 ans puis de 7,53 % d'adolescents c'est-à-dire de >10 ans à 16 ans. L'âge moyen était de 2 ans avec un minimum de 3 semaines et un maximum de 15 ans.

1.2. Sexe

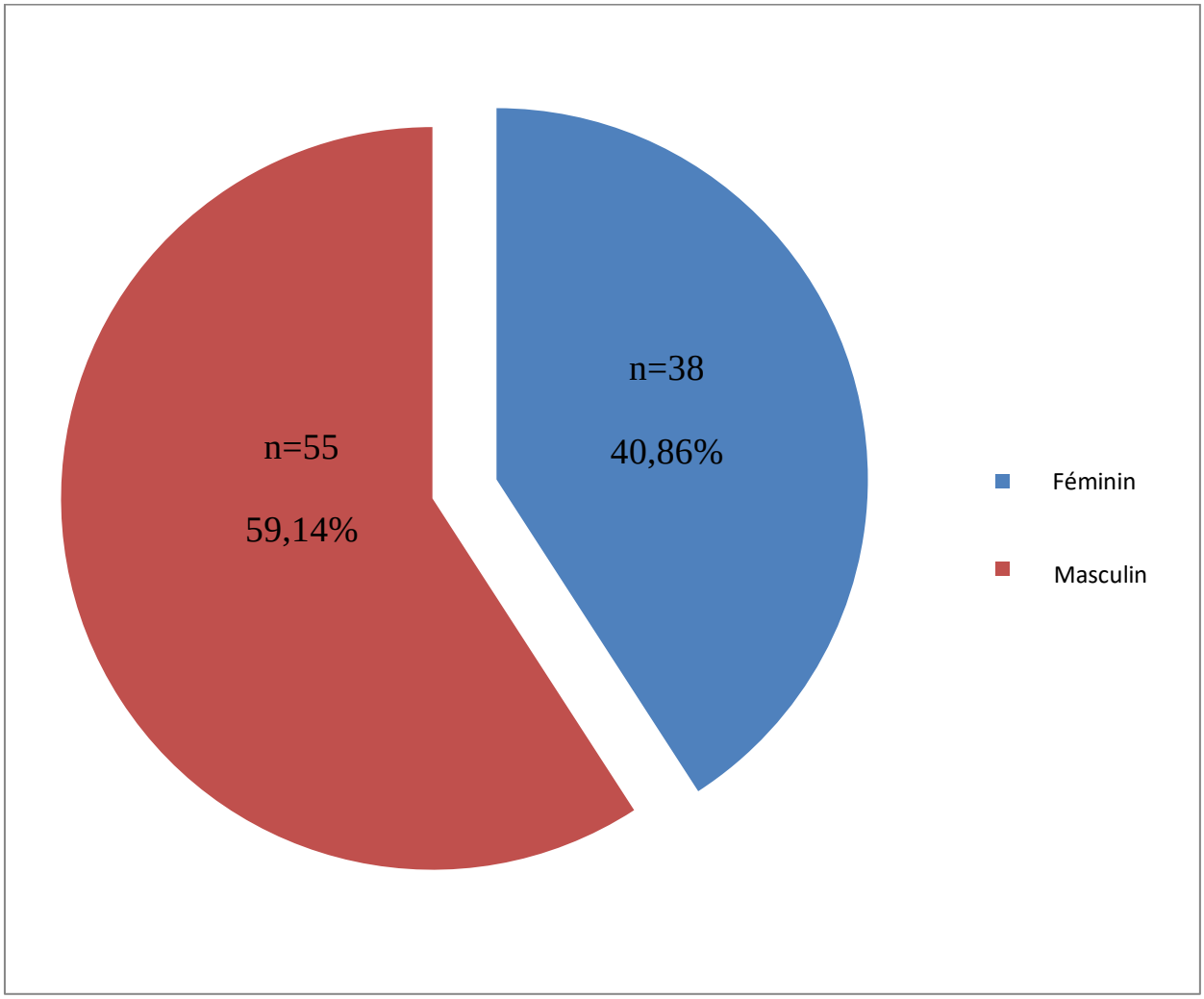


Figure 10: répartition de la population selon le sexe

L'étude de la répartition selon le sexe a montré une prédominance masculine avec 55 patients soit 59,14% contre 38 cas chez les filles soit 40 ,86%.

Le sex ratio est de 1,45 en faveur du sexe masculin.

1.3. Origine géographique

Abidjan Nord	Abobo	8	15,4
	Cocody	8	15,4
	Adjamé	5	9,6
	Attecoubé	3	5,8
	Anyama	4	7,7
	Total	**28**	**53,9**
Abidjan Sud	Marcory	5	9,6
	Koumassi	3	5,8
	Treichville	6	11,5
	Total	14	26,9
Hors Abidjan		10	19,2

Figure 11: répartition de la population selon l'origine géographique

La majorité des patients (85,32%) de notre population d'étude avaient pour origine géographique Abidjan. C'est-à-dire un peu plus des deux tiers viennent d'Abidjan avec une prédominance à Abidjan Nord soit 53,32%. Les autres nous viennent de l'intérieur du pays (Jacqueville, Aboisso, Dabou …..) soit 13,31% et des pays limitrophes tel que le Burkina Faso soit 1,33%.

1.4. Ethnie

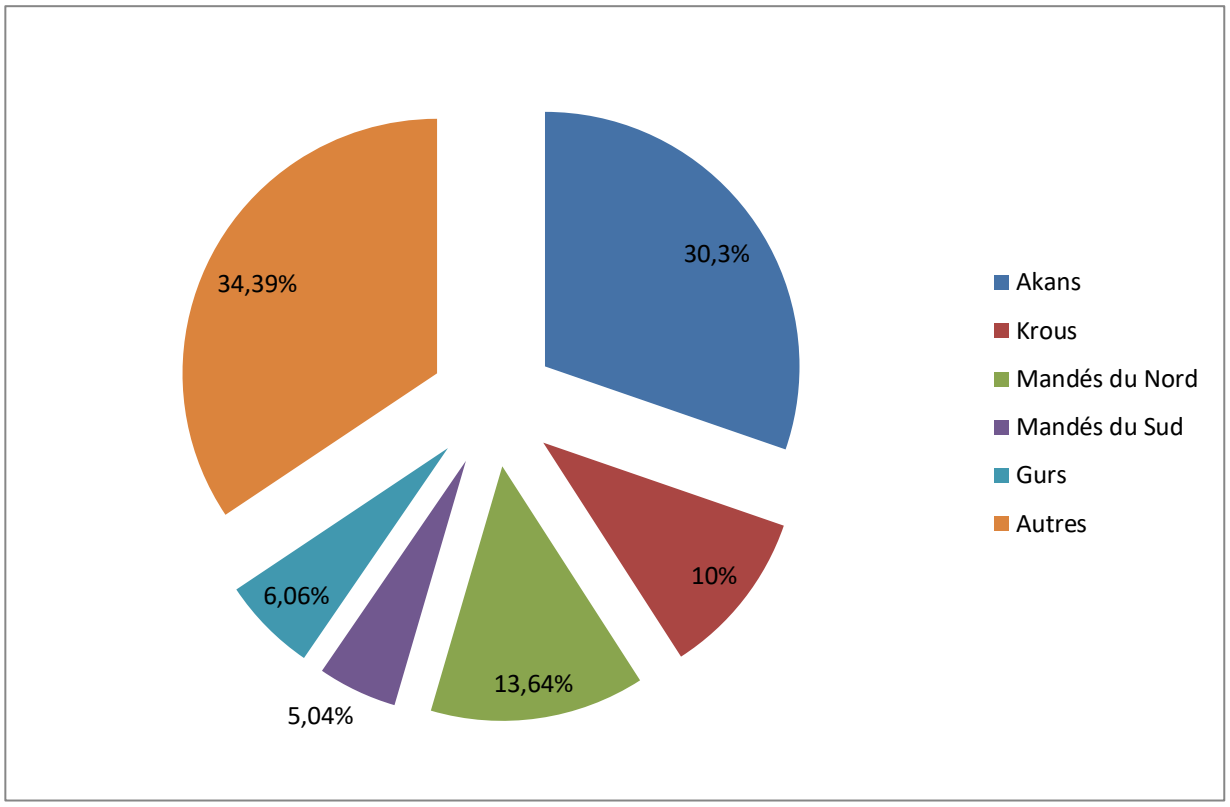


Figure 12: répartition de la population selon l'ethnie

Dans la répartition selon l'ethnie, la majorité soit près de 34,39% sont d'ethnies des pays de l'Afrique de l'Ouest (non ivoiriens) tel que le Burkina, le Mali, le Niger, la Guinée, etc.

Ensuite viennent les Akans avec 30,30% et les Mandés (Mandé du Nord et Mandé du Sud avec respectivement 13,64% et 5,04%).

Enfin les Krou avec (10,61%) et la minorité représentée par les Gour (6,06%).

1.5. Notion de consanguinité

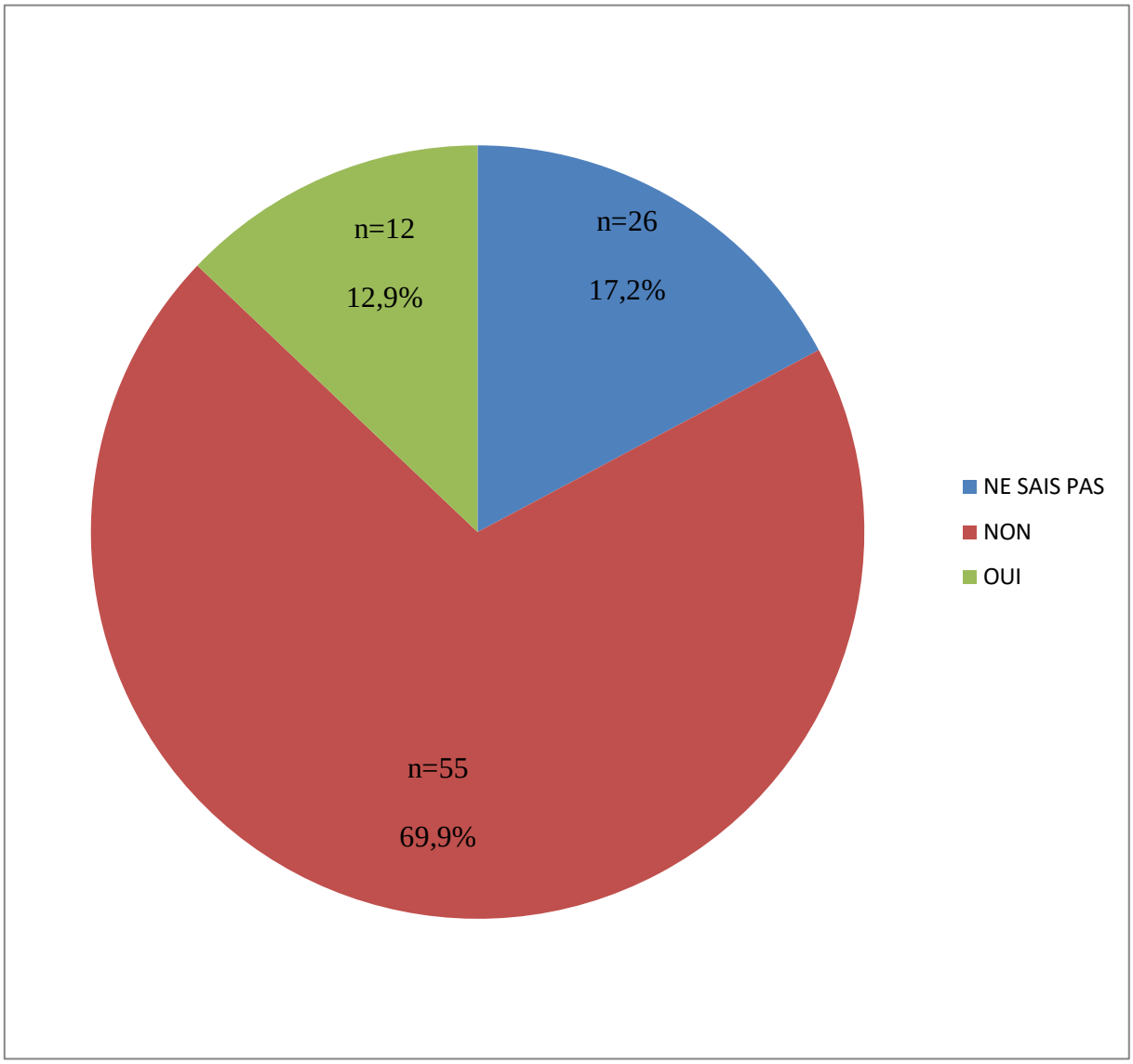


Figure 13: notion de consanguinité

Chez 12 enfants la notion de consanguinité avait été retrouvée soit 12,9% et pour 55 enfants soit 69,9% il n'existait pas de notion de consanguinité.

2. ANTECEDENTS

2.1. Personnels

Aucun antécédent de DIP n'a été retrouvé. Néanmoins un antécédent de maladie auto immune a été retrouvé chez un patient.

2.2. Familiaux

Ceux qui ont un ATCD de décès dans la famille sont 3 soit 3,49% et les causes enregistrées sont l'infection sévère, une anémie sévère et une cause inconnue.

Dans ce chapitre, chez un patient souffrant de retard psychomoteur, a été retrouvé un cas familial de retard psychomoteur.

3. PRESENTATIONS CLINIQUES

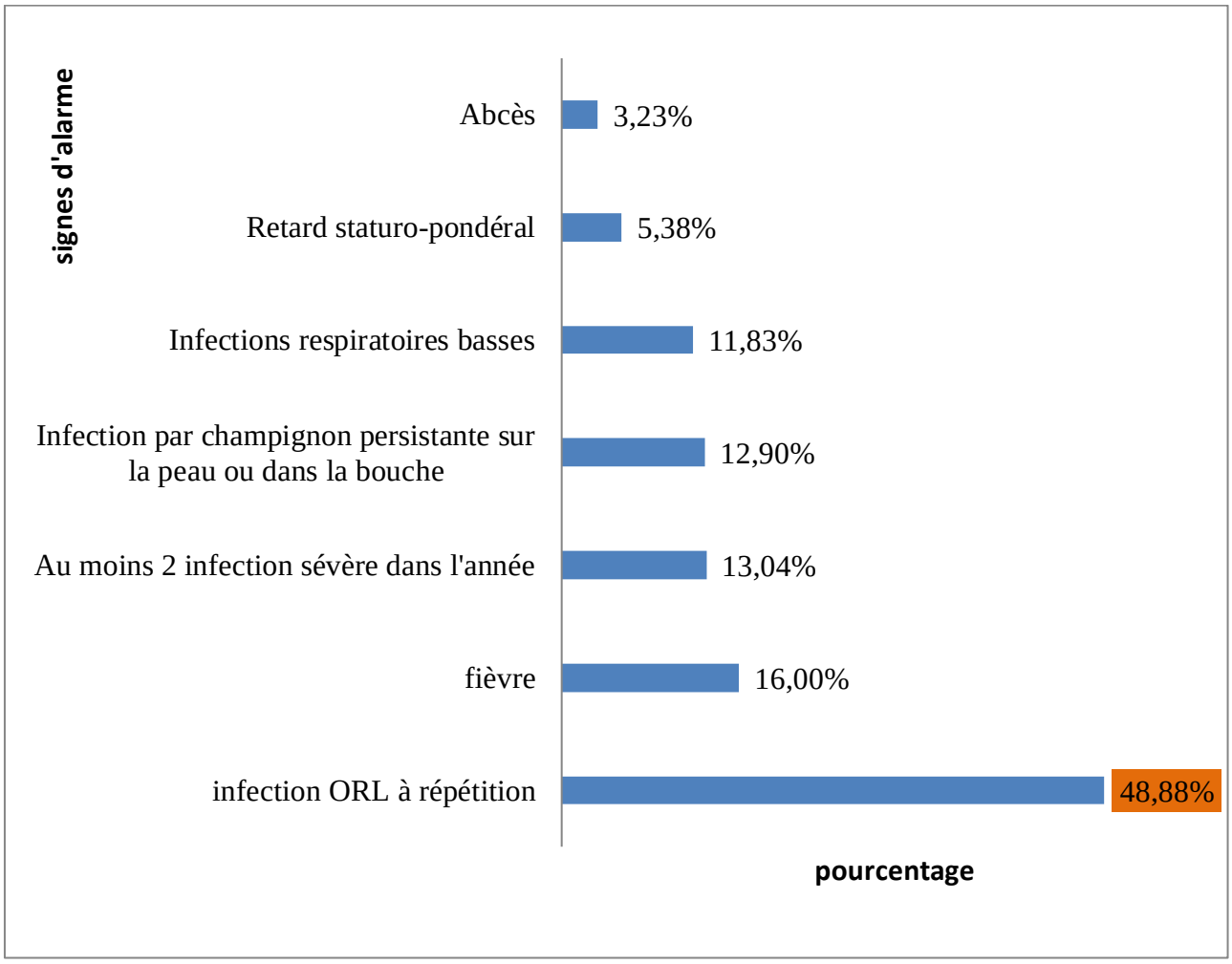


Figure 14: répartition selon les signes d'alarme des DIP chez l'enfant

Le mode de révélation le plus fréquent était les infections ORL à répétition respiratoires retrouvées chez 36 enfants soit 48,88%

Outre les signes d'alarme d'autres signes faisant aussi suspecter un DIP ont été retrouvés : Le retard de la chute du cordon supérieur a 3 semaines a été retrouvée dans 2,15%, le retard psychomoteur a révélé dans 1,33%, une malformation génitale (hypospadias) a hauteur de 1,08%, une cardiopathie dans 1,33% des cas, des polyadénopathies dans 3,23% , des complications post-vaccinales ont été retrouvée chez 2,15%.

4. PARACLINIQUE

Numération Formule Sanguine

Tableau IV: répartition selon les différentes anomalies a la numération formule sanguine

Type de cellules sanguines	Résultats	Effectif	Pourcentage
Globules Blancs	normaux	35	47,95
	hyperleucocytose	31	42,47
	leucopénie	7	9,59
	TOTAL	**73**	**100**
Neutrophiles	normaux	46	70.77
	neutropénie	19	29,23
	TOTAL	**65**	**100**
Lymphocytes	normaux	37	50,68
	lymphopénie	12	16,44
	lymphocytose	24	32,88
	TOTAL	**73**	**100**
Plaquettes	normaux	45	61,64
	thrombopénie	28	38 ,36
	TOTAL	73	100
Globules rouges	normaux	35	37,64
	Anémie	58	62,36
	TOTAL	**93**	**100**

Une hyperleucocytose a été retrouvée dans 42,47% des cas, soit un peu moins de 3 enfants sur 7 avaient une hyperleucocytose. Et une leucopénie a été retrouvée dans 9,59%.

29,23% des patients avaient une neutropénie.

La lymphopénie a été retrouvée chez 12 patients soit 16,44%.

38,36% des patients avaient une thrombopénie.

L'anémie a été retrouvée pour ¾ des patients soit 62,36%.

5. DIFFERENTS GROUPES DE DIP

Pour réussir à catégoriser les déficits immunitaires nous nous sommes servis de la table de classification IUIS des DIP de 2019, faciliter par l'application DIP disponible sur les plateformes de téléchargement.

Cette répartition s'est faite sur la base des différents signes cliniques et biologiques notifiés dans chaque groupe de DIP.

Les différents pourcentages obtenus, sont des effectifs cumulés divisés par la taille de l'échantillon.

5.1. Déficit immunitaire combiné

Tableau V: signes cliniques et Anomalies biologiques retrouvées dans le DIC

Signes cliniques et biologiques		Effectif	Pourcentage %
Signes cliniques	Retard psychomoteur	1	1,03
	Diarrhée	5	5,38
	Infections respiratoires	47	50,53
	Infections sévères	12	13,04
	Candidose	12	12 ,90
	MAI*	1	1,03
	RSP*	5	5,38
	S/TOTAL	83	94,67
Anomalies biologiques	Lymphopénie	12	16,44
	Neutropénie	19	29,23
	Thrombopénie	28	32,36
	S/TOTAL	59	78,03
	TOTAL	**142**	**76,34**

Le pourcentage des DIC est estimé à 76,34% selon la table et les signes suspects de DIP retrouvés dans notre étude.

MAI : Maladies Auto-immunes*
RSP : Retard staturo-pondéral*

5.2. Déficit immunitaire combiné et associations

Tableau VI: signes cliniques et Anomalies biologiques retrouvées dans le DIC et associations

Signes cliniques et biologiques		Effectif	Pourcentage %
Signes cliniques	Retard staturo-pondéral	5	5,38
	Retard psychomoteur	1	1,03
	Diarrhée	5	5,38
	Infections respiratoires	47	50,53
	Infections sévères	12	13,04
	Candidose	12	12 ,90
	MAI*	1	1,03
	Abcès	3	3,23
	Complication post vaccinale	2	2,15
	Malformation génitale	1	1,03
	S/TOTAL	89	94,67
Anomalies biologiques	Lymphopénie	12	16,44
	Neutropénie	19	29,23
	Thrombopénie	28	32,36
	S/TOTAL	59	78,03
	TOTAL	**148**	**79,56**

Le pourcentage des déficits immunitaires combinés et associations est de 79,56%.

MAI : Maladies Auto-immunes*

5.3. Déficit immunitaire en Anticorps

Tableau VII: signes cliniques retrouvés dans le déficit en AC

Signes cliniques et biologiques		Effectif	Pourcentage %
Signes cliniques	Infections respiratoires	47	50,53
	Infections sévères	12	13,04
	CPV	2	2,15
	MAI*	1	1,03
	Adénopathie	3	3,23
	S/TOTAL	65	69,98
Anomalies biologiques	Leucopénie	7	9,59
	Anémie	58	62,36
	Neutropénie	19	29,23
	Thrombopénie	28	38,36
	S/TOTAL	112	139,54
	TOTAL	**177**	**95,16**

Le pourcentage du déficit en AC après calcul est de 95, 16 %.

MAI : Maladies Auto-immunes*
CPV : Complication post vaccinal*

5.4. Dysrégulations

Tableau VIII: signes cliniques et anomalies biologiques retrouvés dans les dysrégulations

Signes cliniques et biologiques		Effectif	Pourcentage %
Signes cliniques	Fièvre prolongée	8	16
	Retard psychomoteur	1	1,03
	Diarrhée	5	5,38
	Infections respiratoires basses	11	11,83
	Cardiopathie	1	1,03
	Candidose	12	12 ,90
	MAI*	1	1,03
	Adénopathies	3	3,23
	S/TOTAL	42	52,43
Anomalies biologiques	Lymphopénie	12	16,44
	Neutropénie	19	29,23
	Thrombopénie	28	32,36
	S/TOTAL	59	78,03
	TOTAL	**101**	**54,30**

Le pourcentage des dysrégulations est 54,30%

MAI* : Maladies Auto-immunes

5.5. Déficit du phagocyte

Tableau IX: signes cliniques et anomalies biologiques retrouvés dans les troubles de la phagocytose

Signes cliniques et biologiques		Effectif	Pourcentage %
Signes cliniques	Retard staturo-pondéral	5	5,38
	Retard psychomoteur	1	1,03
	Cardiopathie	1	1,03
	Infections respiratoires	47	50,53
	Infections sévères	12	13,04
	Retard de la chute du cordon	2	2,15
	Abcès	3	3,23
	Hypospadias	1	1,03
	S/TOTAL	72	76,39
Anomalies biologiques	Lymphopénie	12	16,44
	Neutropénie	19	29,23
	Hyperleucocytose	31	42,47
	Thrombopénie	28	32,36
	S/TOTAL	90	120
	TOTAL	**162**	**87,1**

Le pourcentage du déficit en phagocyte est de 87,1%.

MAI : Maladies Auto-immunes*

5.6. Déficit de l'immunité innée ou cellulaire

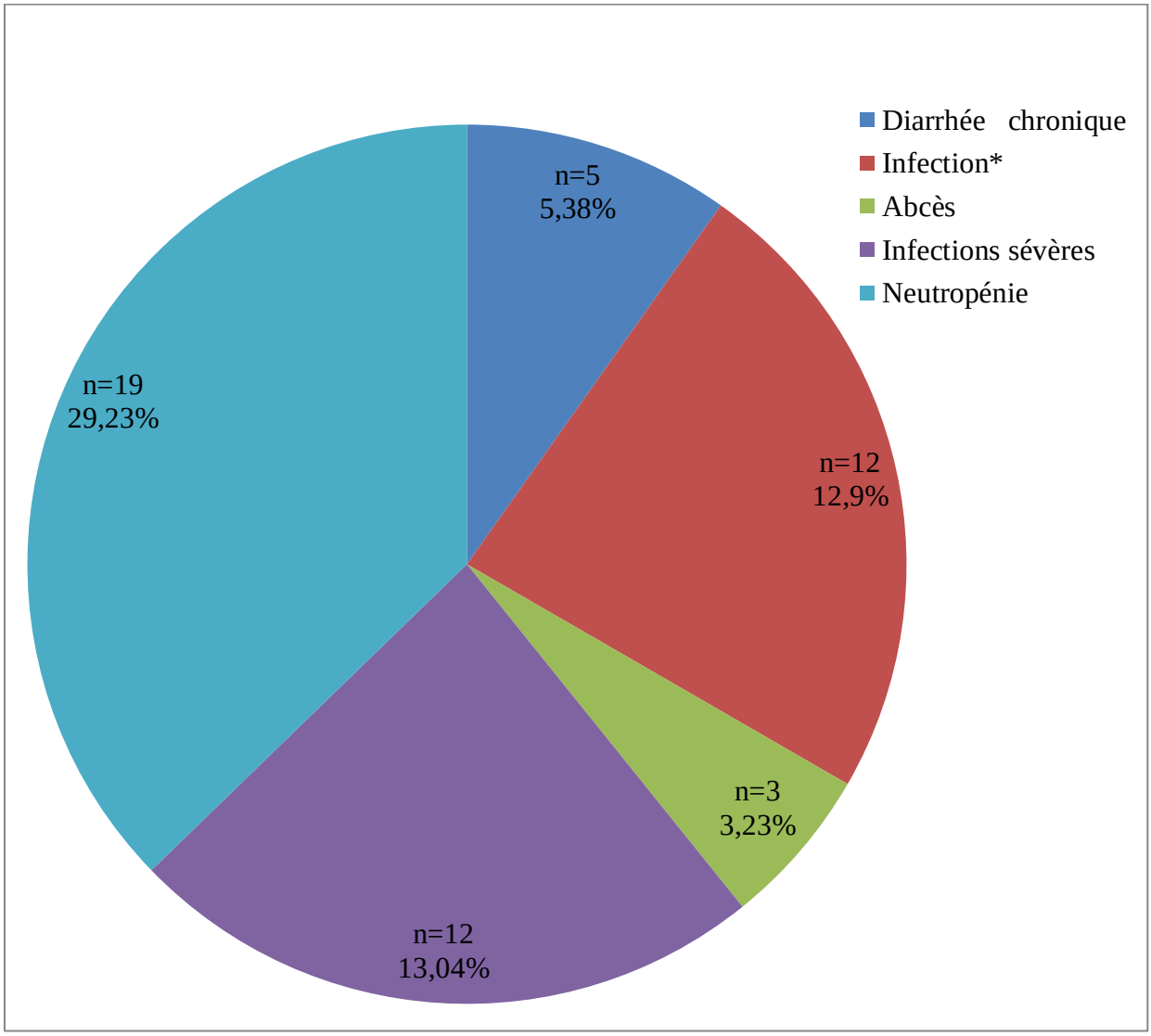


Figure 15: Signes cliniques et anomalies biologiques retrouvés dans le déficit cellulaire

Le pourcentage de déficit inné dans notre étude est estimé à 36 ,02%.

**Infection par champignon persistante sur la peau ou les muqueuses*

5.7. Troubles auto-inflammatoires

Tableau X: Signes cliniques et anomalies biologiques retrouvés dans les troubles auto-inflammatoires

Signes cliniques et biologiques		Effectif	Pourcentage %
Signes cliniques	Fièvre prolongée	8	16
	Retard psychomoteur	1	1,03
	Diarrhée	5	5,38
	Infections sévères	12	13,04
	Candidose	12	12 ,90
	MAI*	1	1,03
	S/TOTAL	39	49,38
Anomalies biologiques	Hyperleucocytose	31	42,47
	Thrombopénie	28	38,36
	S/TOTAL	59	80,83
	TOTAL	**98**	**52,69**

Les troubles auto-inflammatoires sont estimés à 52,69%.

MAI : Maladies Auto-immunes*

5.8. Déficit du complément

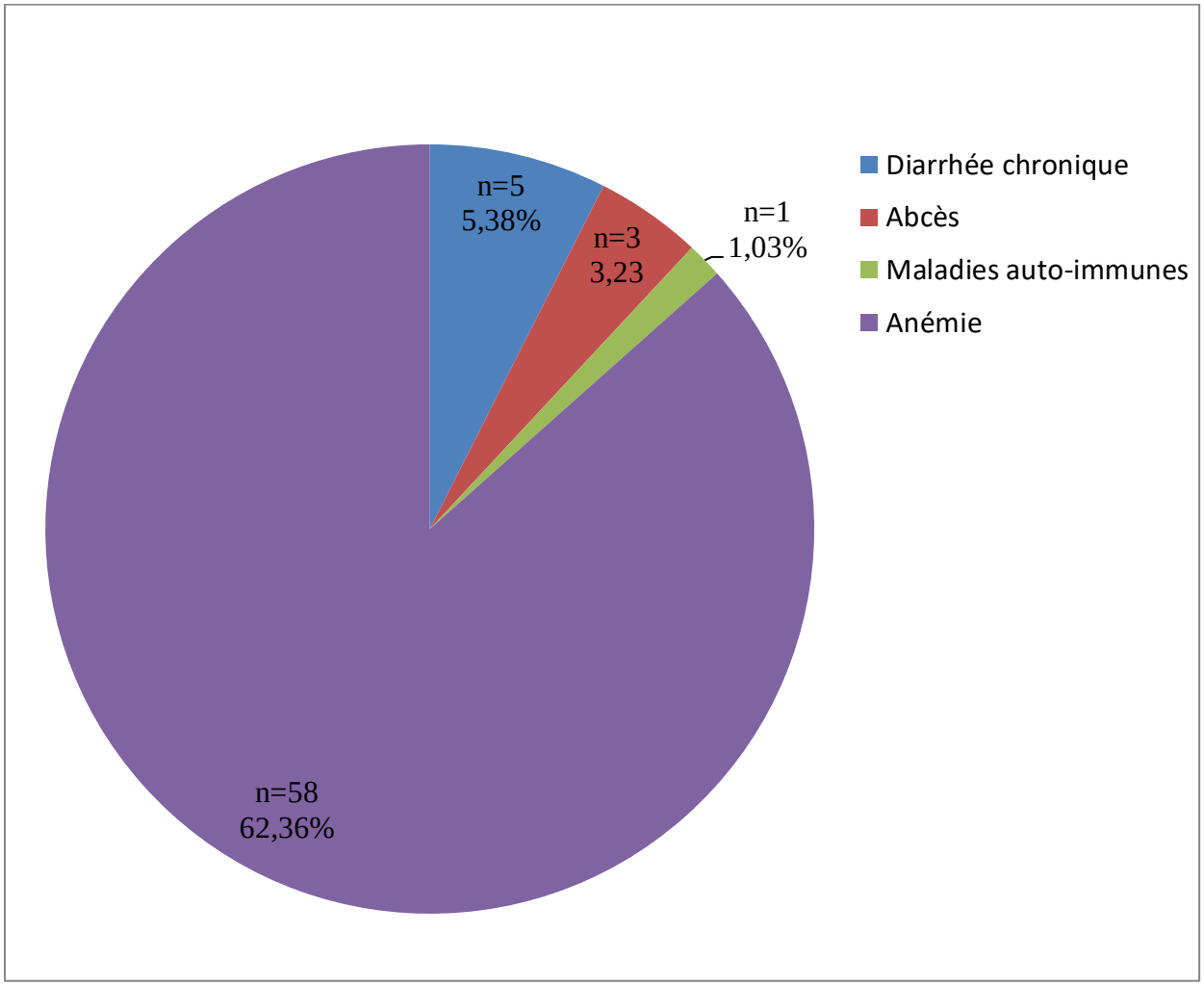


Figure 16: Signes cliniques et anomalies biologiques retrouvés dans le déficit en complément

A partir de ces effectifs nous estimons le pourcentage de déficit en complément à 36,02%.

5.9. Insuffisances Médullaires

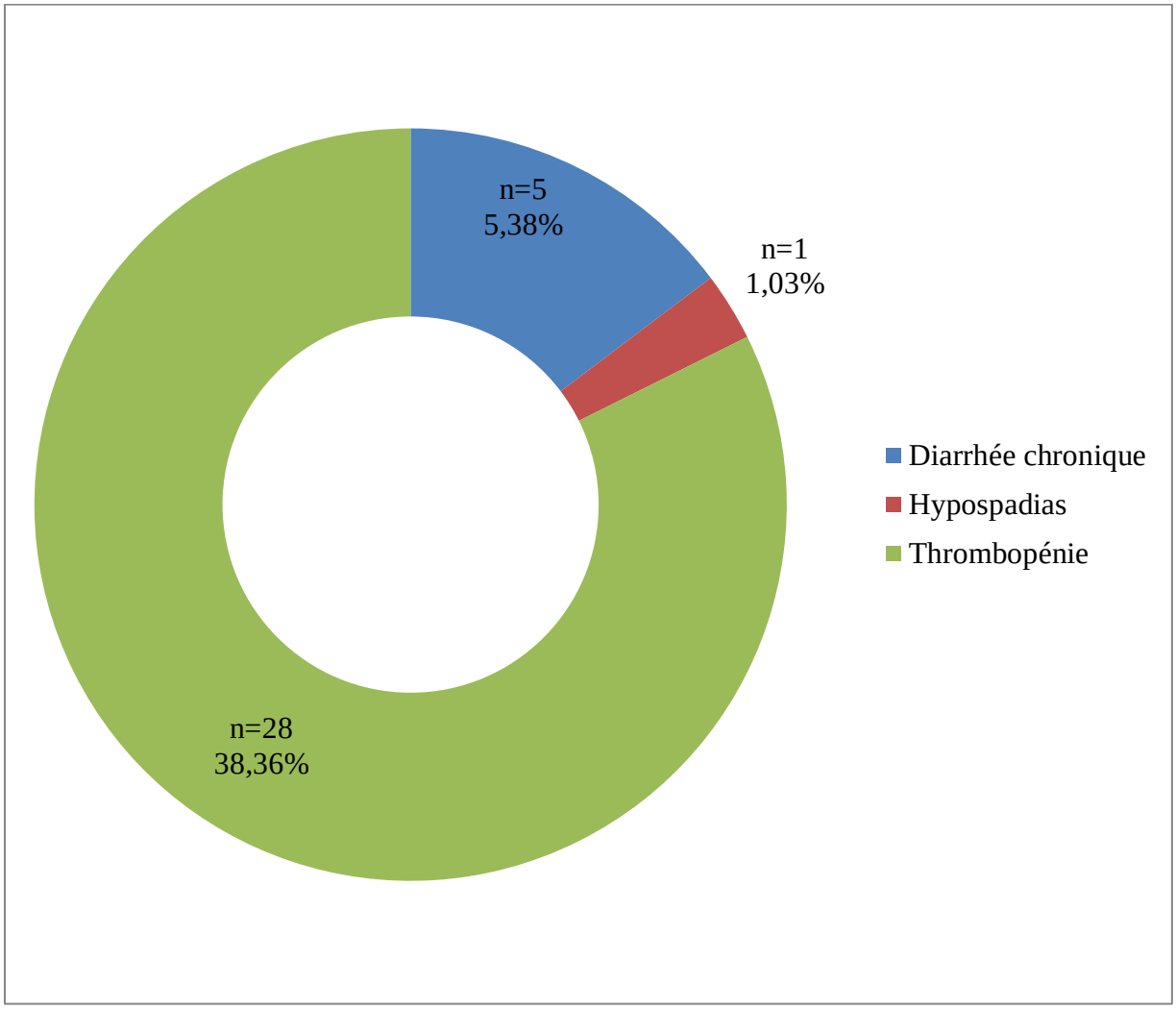


Figure 17:Signes cliniques et anomalies biologiques retrouvés dans les insuffisances médullaires

Le pourcentage des insuffisances médullaires est de 18,28%

5.10. Phénocopies de DIP

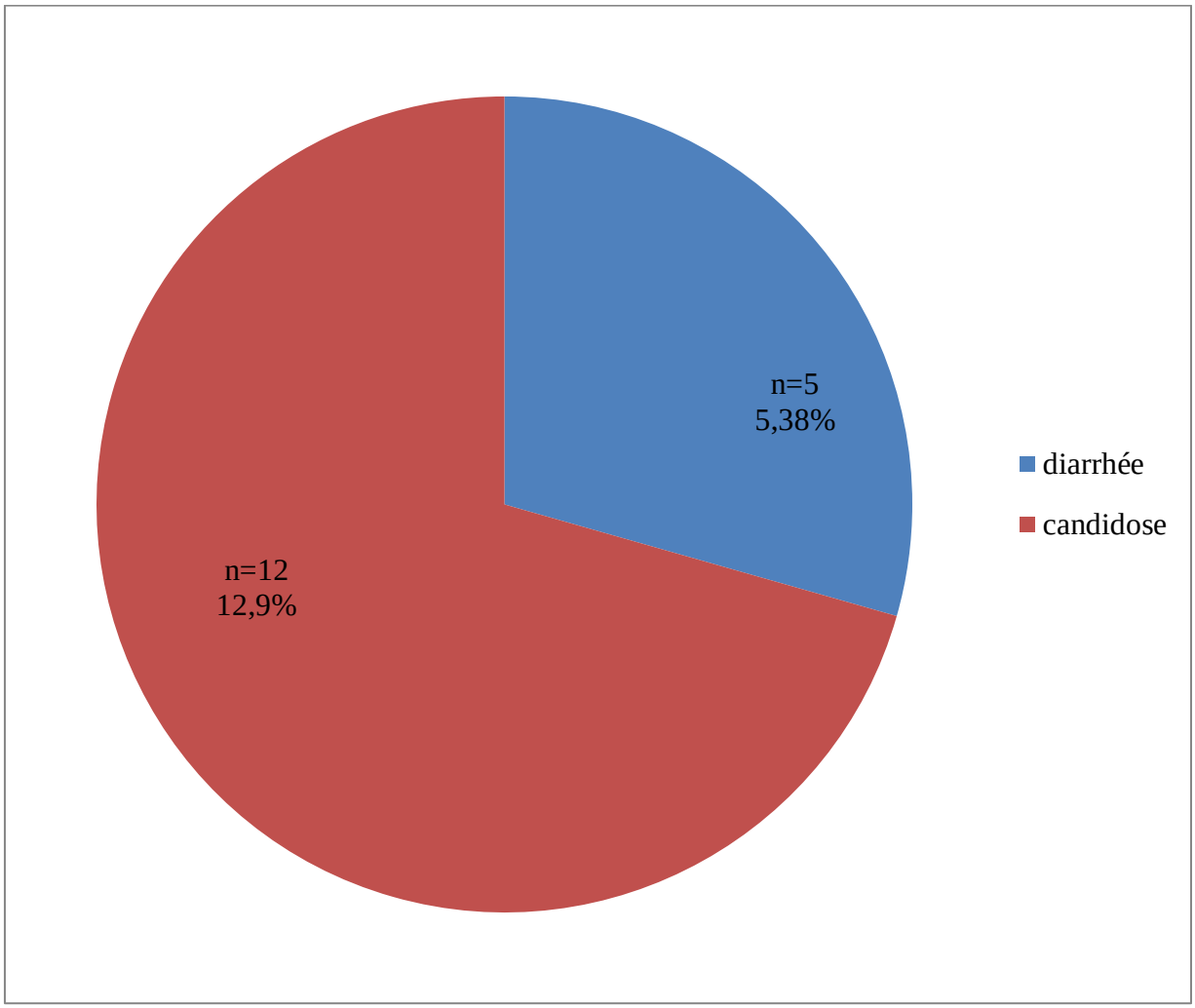


Figure 18: Signes cliniques des phénocopies des DIP

Les phénocopies de DIP sont donc estimées à 9,13%.

Apres calcul, la classification des différents DIP se présente comme suit :

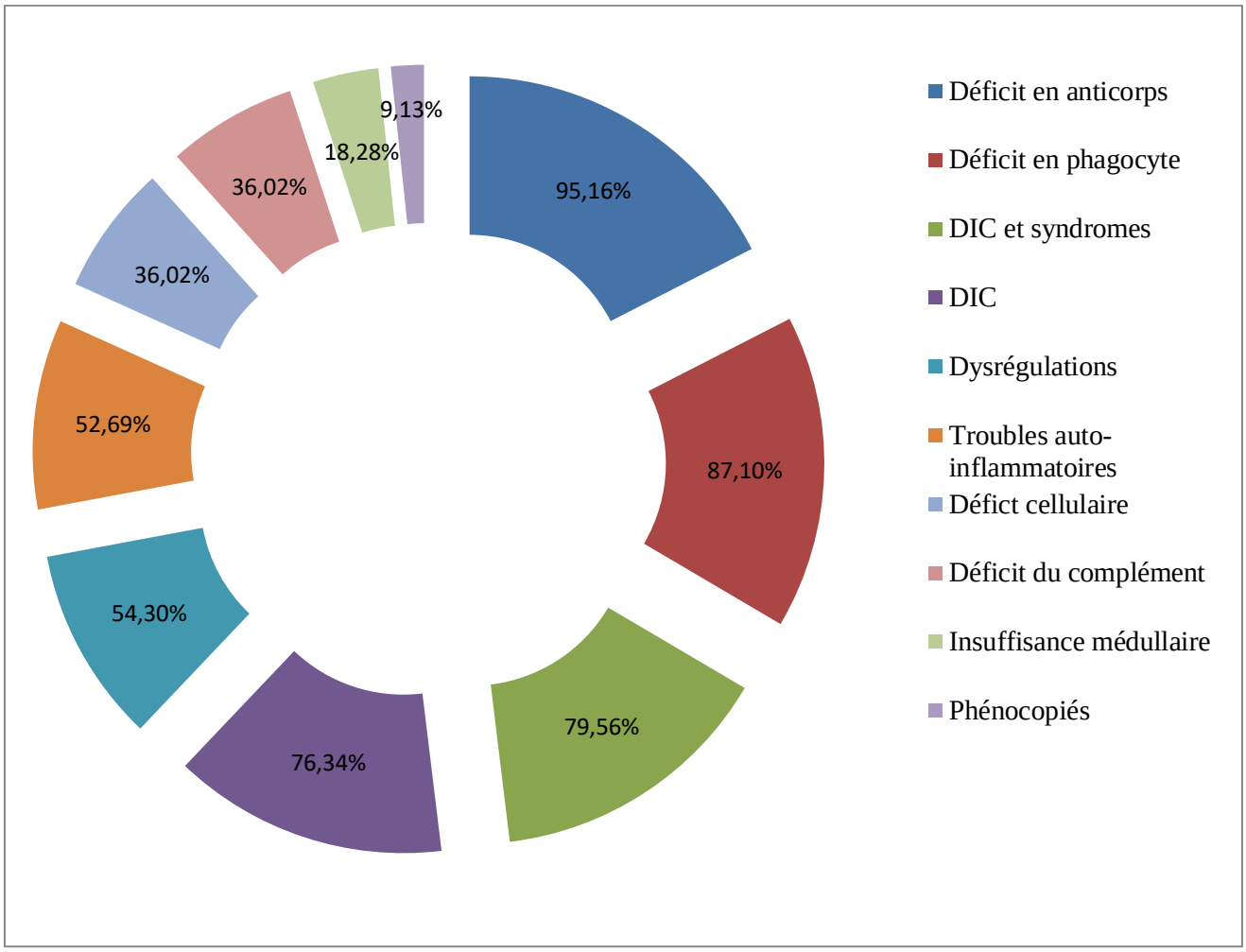


Figure 19: Classification des différents DIP

Dans notre étude les déficits en anticorps ont été les plus fréquents, suivis par les déficits en phagocyte et en troisième position les déficits immunitaires combinés associés a des syndromes ou syndromes bien définis.

6. TRAITEMENT

Tableau XI: Mode de traitement de notre population d'étude

ANTIBIOPROPHYLAXIE	Fréquence	Pourcentage%
OUI	55	59.14
NON	38	40.86
TOTAL	**93**	**100,00**

La prise en charge a consisté en une antibioprophylaxie chez 27 enfants (65.8 %).

Le Ceftriaxone était l'antibiotique le plus utilisé dans l'antibioprophylaxie de nos patients suivi par l'amoxicilline-acide clavulanique et le métronidazole.

Les autres traitements ont été les antipaludéens, les antianémiques, et les antituberculeux.

30% des patients se seraient évadés avant qu'un traitement ne soit institué.

7. EVOLUTION

Tableau XII: Evolution de nos patients sous traitement

EVOLUTION	EFFECTIF	POURCENTAGE %
BONNE	39	41,94
INFECTION A REPETITION	3	3,23
DECES	24	25,80
SCAM ou EVADE	27	29,03
TOTAL	**66**	**100 ,00**

L'évolution a été favorable chez 39 patients (41,94%) avec diminution des épisodes infectieux sous antibiotiques. Trois patients (3,23 %) continuaient les infections à répétitions, 24 patients (25,81%) sont décédés.

DISCUSSION

Notre étude avait pour but d'étudier les déficits immunitaires primitifs en Côte d'Ivoire. Plus spécifiquement il s'agissait d'identifier les signes cliniques pouvant faire suspecter un DIP, d'établir un profil épidémiologique, clinique et biologiques chez ses patients, afin d'obtenir une répartition des différents DIP dans notre pays.

Nos patients ont été sélectionnés au service de pédiatrie du CHU de Treichville. Au total notre population d'étude était de 93 patients tous avec des signes suspects.

1- L'ÂGE

L'âge de nos patients variait de 0 à 15 ans. Les patients dont l'âge était compris entre 0 et 5 ans prédominaient. La moyenne d'âge était de 2 ans avec un minimum/ maximum respectivement à 3 semaines et 15 ans. . Une étude dans le Moyen-Orient précisément au Qatar trouve une moyenne d'âge de 2 ans et 4 ans (12), en France l'âge moyen est de 3.3(44) . Notre série se situe au même niveau que le moyen orient (2ans / 4 ans). Nos résultats étaient différents de ceux rapportés par Takada et al dans laquelle la moyenne d'âge de diagnostic est de 8 ans (45) .Une étude en Australie et Nouvelle-Zélande trouve une moyenne d'âge de 31ans (46) .Ces différences pourraient s'expliquer par le fait que leurs travaux impliquaient des patients de tout âge.

Tandis que notre travail n'a impliqué que des enfants d'âge pédiatrique compris entre 0 et 15 ans.

2. LE SEX RATIO

Le sex ratio diffère d'une étude à une autre.

Dans notre série le sex ratio était de 1.45 avec une prédominance du sexe masculin. Cette prédominance a été retrouvée dans plusieurs autres études.

Selon une étude de Casablanca retrouve un sex ratio égale à 1.17 (47) . Dans une autre étude japonaise, le sex ratio est de 1.9 (45) . Des études au Brésil, à Hongkong , en Iran et en Tunisie ont rapportés des sex Ratio respectivement de : 1.33 ,1.6 , 1.6 ,1 .71 (48) (50) , (51) , (52) , (54) . En Corée le sex ratio est de 3.6 (55) .

La distribution du sex 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. (49) , (53)

Néanmoins le sex ratio est très élevé dans les séries asiatiques (3.6 en Corée et 1.9 au Japon) est expliqué par la grande fréquence des maladies lié à l'X notamment les déficiences en BTK(Bruton Tyrosine Kinase), la granulomatose septique chronique (GSC) lié à l'X et les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) avec déficience en λc (45).

3. LA CONSANGUINITE

Le taux de consanguinité diffère d'un pays à l'autre, d'un continent à l'autre.
La notion de consanguinité retrouvée dans notre étude était de 12,90%.
Selon l'étude MICS 6 réalisée en 2019 et publiée en décembre 2020 au Maroc, le pourcentage de femmes âgées entre 15-49 ans actuellement mariées ayant un lien de parenté avec leurs conjoints est de 20.3% avec des disparités selon les régions : de 15.6% dans les régions du nord centre à 35.9% dans la zone des hauts plateaux centre(56)

La consanguinité au Maroc a été évaluée de 15.25% à 24,5% de la population générale (57,58) , ce taux élevé augmente très probablement l'incidence et la prévalence des maladies autosomiques récessives dont certaines DIP. (59) (60) (61) (62)

Le taux de consanguinité est plus important dans les pays arabes (62,63) (Egypte 35,3%) (64), Tunisie 19,24% (65) et du moyen orient tels que le Koweït soit 50%(66) , Oman 81 (6) , en Iran 38,6 (67) par rapport aux pays occidentaux tel que le Portugal soit 3,97%. (68)

En Algérie, dans une étude en 1984 réalisée par Benallègue et Kedji, le taux de consanguinité dans la population générale était de 23% (69).

La notion de consanguinité retrouvée dans notre étude est plus proche de celle du Maroc, mais cette valeur ne reflète pas la réalité car cette étude a été faite à Abidjan et il existe des zones géographiquement enclavées dans lesquels le taux de consanguinité est supérieur de 10% à 20% par rapport au taux nationaux.

4. PRESENTATIONS CLINIQUES

En ce qui concerne la répartition des signes d'appel selon leur fréquence, nous remarquons que : les infections respiratoires sont les manifestations les plus fréquentes dans notre série avec une fréquence cumulée de 50 ,54%.

Notre ordre de repartition est plus ou moins superposable aux autres séries publiées, où par exemple :

A Oman, les infections respiratoires arrivent en tête, dans une série publiée en 2016 portant sur une période de 10 ans et intéressant 140 patients (6).

En Arabie saoudite, outre les infections respiratoires qui représentent elles aussi la majorité des manifestations avec une fréquence à 50% dans un article publié en 2015 par Bandar Al Saud où il analyse une cohorte de 502 patients présentant un DIP (70)

En Corée et en Thaïlande les infections respiratoires surtout les infections respiratoires hautes contrairement aux autres pays ou les infections respiratoires basses sont prédominantes(71)

En Inde, les infections respiratoires sont également en première position dans une série de 528 enfants publiés en 2018 (72), suivis par les infections sévères (40%), le retard staturo-pondéral (20%), une diarrhée chronique (10%).

Au Maroc, les manifestations cliniques les plus fréquentes des DIP sont représentées par les infections pulmonaires (60.8%), les infections cutanées (33.5%), les infections fongiques (26.1%)(47).

En Tunisie, lorsque Mellouli rapporte les données du registre tunisien(73), sur 647 patients répertoriés, les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés sont : les infections respiratoires (62.3%), le retard staturo-pondéral (27%), les infections respiratoires hautes, les infections cutanées et digestives (62.3%).

-Dans l'étude réalisée par R. Boukari et al en Algérie en 2018, la répartition des signes cliniques selon leur fréquence par ordre décroissant est comme suit : infections respiratoires, retard staturo-pondéral, diarrhée chronique, fièvre prolongée, otites, candidose.

Ainsi, quel que soit la répartition des différentes classes de DIP dans les différents pays, les infections respiratoires sont le signe le plus fréquemment retrouvé, et ceci également dans notre étude. Les mêmes autres signes cliniques sont tous présents dans les différents pays mais à des pourcentages différents, ce qui est bien sur en lien avec la répartition initiale des groupes de DIP spécifique à chaque pays.

5. DIFFERENTS GROUPES DE DIP

Lorsque nous nous intéressons à la répartition des différents groupes de DIP, nous constatons que cette dernière n'est pas la même et varie selon les continents, les pays, les régions et même les ethnies.

Nous ne discuterons que les 3 premiers déficits, c'est-à-dire les déficits en anticorps, les troubles du phagocyte et les déficits immunitaires combinés avec syndromes.

- **DEFICITS EN ANTICORPS**

Dans notre série, les déficits immunitaires en anticorps occupent la première place.

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 fonctionnement pas correctement, ce qui génère une production inadéquate d'anticorps spécifiques d'antigènes (74). Ces troubles se caractérisent par des infections sinusiennes et pulmonaires récurrentes ainsi que des septicémies (75,76)

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 Orients, Sud-est Asiatique). Même au niveau de ceux où ces registres n'existent pas, l'on évoque ou reconnaît leur plus grande fréquence (71,77)(13,46,77–79) (5,75,78–82)

Il existe une disparité du profil étiologique des déficits en anticorps d'une série à une autre.

Plus des 3/4 des déficits immunitaires en Australie sont dus à des déficits en anticorps (46) dont la moitié sont des déficits immunitaires communs variables (CIVD) , ce qui représente le taux le plus élevé au monde. Alors que le taux le plus bas est enregistré dans la série de Casa avec 6.88% des cas (83)

- **DEFICITS EN PHAGOCYTE**

En ce qui concerne les troubles de la phagocytose, ils apparaissent en 2eme position dans notre série avec 89, 78%. Cette position est également retrouvée dans les pays comme le Japon: DI prédominants sur les anticorps 40%, déficit en phagocytose 19%, déficit syndromique 16%. (45)

Mais ils prédominent dans les pays comme l'Oman avec 35%. (6)

Nos chiffres sont au dessus des chiffres rapportés par la littérature qui tourne entre 3.3% et 50%. Cela est dû au faite que :

-nous avons réalisé notre répartition avec des patients présentant signes suspects et non des cas confirmés de DIP

- Beaucoup de patients meurent avant qu'un diagnostic ne soit établi ou même avant d'être vu par un spécialiste. Ceci est du certainement à deux raisons : aux difficultés d'accès aux soins et la méconnaissance de la pathologie par un grand nombre de médecins et par le public.

La pathologie la plus fréquente des déficits en phagocyte est la granulomatose septique chronique (GSC). Elle représente 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. (dû à la variabilité génétique des populations) (13, 46,77). Elle

nécessite un traitement spécifique et présente de nombreuses complications mortelles.

- **DIC ET SYNDROMES DEFINIS**

Cette classe est représentée par tous ses sous types à l'échelle mondiale ce qui permet une comparaison plus détaillée.

Dans notre série les syndromes bien définis et DIC sont à hauteur de 82,26%. Leur 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 (26) (46).

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 combinés (DIC). Ceci peut s'expliquer par la prédominance de l'ataxie télangiectasie qui représente à elle seule 44.4% de tous les DIP.

Notre 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 mais absente dans les différentes manifestations cliniques retrouvées dans notre étude

-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.

-la notion de forte consanguinité retrouvée dans les pays dans lesquels ils prédominent.

En conclusion, lorsque nous comparons la répartition des DIP dans les autres régions, nous remarquons qu'il n'y a pas un modèle de répartition mais plusieurs types de répartition. Lorsqu'on compare les profils étiologiques entre la Côte d'Ivoire et d'autres séries, on observe une différence dans la distribution des patients entre les pays magrébins et les pays arabes où les déficits immunitaires combinés, voir les syndromes bien définis avec déficit immunitaire prédominent. 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 ne nous permet pas de diagnostiquer certains phénotypes particuliers, qui nécessitent des explorations poussées (84).
- Les patients recrutés n'ont présentés que des signes suspects difficile à catégoriser car appartenant à plusieurs groupes
- L'enquête a été limitée à un seul centre hospitalier et universitaire (CHU)

Tableau XIII: Répartition des DIP en fonction des pays

Type de déficit immunitaire primitif	U.SA (25) N= 22781	ESID (85) N= 1370	Japon (86) N=1240	Australie NZ (87) N= 1209	Brésil (51) N=1008	Moyen-Orient (88) N=1990	Tunisie (73) N=520	Afrique du Sud (13) N=168	Egypte]28 (62,79) N=206	Casablanca (47) N=421	Notre série N=93
1. Déficit immunitaires combinés	5.5%	7,78%	7%	6.3%	6.74%	13.2%	27%	41%	15.5%	20.66%	**79,03%**
2. Sd bien définis + déficit immunitaire	20.9%	15,60%	16%	7.5%	8.33%	17.6%	22%	18%	23.8%	27.55%	**82,26%**
3. Déficits prédominants sur les anticorps	47.3%	55,20%	40%	77.0%	60.81%	35.4%	21%	14%	50.6%	6.88%	**95,16%**
4. Dérégulations immunitaires	5.4%	3,74%	4%	0%	5.25%	3%	2%	14%	0%	2.13%	**54, 30%**
5. Anomalies de la phagocytose	5.0%	8,48%	19%	3.3%	8.73%	25%	26%	10%	5.4%	17.57%	**89,78%**
6. Déficit de l'immunité innée	1.2%	0,78%	1%	4.5%	5.95%	0.3%	1%	1%	0.6%	2.85%	**36,02%**
7. Troubles auto inflammatoires	2.8%	1,95%	9%	0%	1.28%	0%	0%	1%	0%	2.85%	**52,69%**
8. Déficit du complément	3.5%	4,64%	3%	1.3%	2.87%	5%	1%	1%	4.2	3.08%	**36,02%**

6. TRAITEMENT

La prise en charge a consisté en une antibioprophylaxie chez 27 enfants (65.8 %).

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(89).

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 (13) . 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 (90) .

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%(12).

En Côte d'Ivoire, la prise en charge des patients suspects de DIP serait un défi quotidien du fait du manque des ressources et d'infrastructure; ce qui fait que le traitement le plus utilisé dans notre série était l'antibioprophylaxie à base de Ceftriaxone.

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

7. EVOLUTION

- Dans notre série le taux de mortalité est de 25,81%
- La mortalité concerne 21.4% des patients DIP dans une étude Qatarienne (12).

- En Afrique du sud elle est surtout causée par les détresses respiratoires et concerne 24% des cas. (13)
- Au Koweït, la mortalité touche 18.5% avec une plus grande fréquence pour les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) 73.3% .(90)
- Une étude thaïlandaise trouve un taux de mortalité de 29.3% (5) .
- Bousfiha et al trouvent un taux de mortalité égale à 28.8 % (47) .
- En Corée la mortalité est de 9,8% .(55)
- Le taux de mortalité global était de 25%.

Le taux de mortalité observé dans notre série est inclus dans l'intervalle du taux de mortalité des autres pays et ceci n'est pas du faite des moyens de traitement très avancés mais peut s'expliquer par le faite que le déficit en anticorps soit majoritaire et il comporte les déficits en IgA qui sont asymptomatiques et se révèlent pour la plupart a l'âge adulte.

8. LIMITES DE L'ETUDE

Il ne s'agit pas d'une étude réalisée sur tout le territoire national.

L'accessibilité aux différents dossiers patients a été difficile dans certains centres.

Les dossiers avaient des informations manquantes de l'identité des patients au diagnostic.

Nous avons également eu quelques difficultés quant à l'interprétation de certains signes d'appel, nous ne disposions que rarement d'un compte rendu médical ou de radiographies thoraciques. Souvent, nous ne disposions que de l'anamnèse.


CONCLUSION

Les déficits immunitaires primitifs sont des maladies d'étiologies et d'expressions cliniques variables, leur fréquence est sous-estimée en Côte d'Ivoire, 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 autres pays, mettant en évidence l'effet de la consanguinité, mais également les biais de recrutement et le manque d'infrastructure pour le diagnostic des différentes formes.

Il est vrai que jusqu'à maintenant, poser le diagnostic de DIP est encore un challenge et est souvent réservé aux initiés. La généralisation de signes simples à rechercher contribuera à faciliter le diagnostic.

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 en Côte d'Ivoire, des efforts importants sont nécessaires pour la facilitation de l'offre des traitements symptomatiques et même étiologiques notamment l'administration des immunoglobulines et la greffe de la moelle osseuse.

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. Il nous faut instituer systématiquement une consultation pour un conseil génétique et créer un registre national.

Ce travail se veut être la première pierre à l'édifice d'une stratégie pour faciliter le diagnostic des DIP, améliorer la prise en charge des DIP afin d'offrir aux patients souffrants une meilleure espérance et qualité de vie.

RECOMMANDATIONS

Pour réduire cet écart, il faut créer des réseaux collaboratifs qui rassemblent une masse critique de spécialistes pour partager les connaissances nécessaires aux prochaines innovations

Ainsi, nos recommandations générales qui s'adressent tout aussi bien ;

- Aux autorités politiques
  - Former les archivistes et les mettre à disposition des différents centres de santé.
  - Créer un système informatique pour informatiser les dossiers patients pour un accès facile. Mais aussi pour un meilleur suivi des patients.
  - Instaurer une stratégie en Côte d'Ivoire afin de promouvoir le dépistage et donc le diagnostic précoce des DIP pour améliorer notre prise en charge :
- Au médecin de proximité comme au médecin spécialiste sont les suivantes
  - S'aider d'une bonne anamnèse à la recherche d'une histoire familiale de DIP, de consanguinité et de la notion de décès dans la famille pour évoquer le DIP
  - Utiliser les critères de la JMF et y adjoindre une NFS systématiquement et dans la mesure du possible d'un dosage pondéral des immunoglobulines de manière constante.
  - Créer un registre national pour colliger tous nos DIP et réaliser une cartographie ivoirienne des différents groupes de DIP.
- A la population

Rendez-vous dans un centre de sante dès l'observation d'un seul signe d'alarme.

.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **McComb S, Thiriot A, Akache B, Krishnan L, Stark F**. Introduction to the Immune System. Methods Mol Biol Clifton NJ 2019;2024:1-24.

2. **Parkin J, Cohen B.** An overview of the immune system. Lancet Lond Engl 2001; 357(9270): 1777-89.

3. **Suarez F**. Déficit immunitaire. Rev Prat. 2010; 60 : 551-8.

4. **Admou B, Haouach K, Ailal F, Benhsaine I, Barbouch MR, Bejaoui M, et al**. Déficits immunitaires primitifs: approche diagnostique pour les pays émergents. Immuno-Anal Biol Spéc 2010;25(5):257-65.

5. **Benjasupattananan P, Simasathein T, Vichyanond P, Leungwedchakarn V, Visitsunthorn N, Pacharn P, et al**. Clinical characteristics and outcomes of primary immunodeficiencies in Thai children: an 18-year experience from a tertiary care center. J Clin Immunol 2009; 29(3): 357-64.

6. **Al-Tamemi S, Elnour I, Dennison D**. Primary Immunodeficiency Diseases in Oman: Five Years' Experience at Sultan Qaboos University Hospital. World Allergy Organ J 2012; 5(5): 52-6.

7. **Meyts I, Bousfiha A, Duff C, Singh S, Lau YL, Condino-Neto A, et al**. Primary Immunodeficiencies: a decade of progress and a promising future. Front Immunol 2021; 11: 625753.

8. **Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al.** Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. J Clin Immunol 2013; 33(1): 1-7.

9. **Boyle JM, Buckley RH.** Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States. J Clin Immunol 2007; 27(5): 497-502.

10. **Kobrynski L, Powell RW, Bowen S**. Prevalence and Morbidity of Primary Immunodeficiency Diseases, United States 2001–2007. J Clin Immunol 2014; 34(8): 954–61.

11. **Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St. Sauver JL, Boyce TG.** Incidence and Temporal Trends of Primary Immunodeficiency: a population-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc 2009; 84(1): 16-22.

12. **Ehlayel MS, Bener A, Laban MA**. Primary Immunodeficiency Diseases in Children: 15 Year Experience in a Tertiary Care Medical Center in Qatar. J Clin Immunol 2013; 33(2): 317-24.

13. **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(1): 99-105.

14. **Revillard JP**. Immunologie. 4ème édition. Paris: De Boeck Supérieur; 2001. 595 p.

15. **Allouni R**. Cours d'immunologie générale Section de Biotechnologie [Internet]. Sétif : Université Ferhat Abbas Sétif; 2020 [consulté 28 mai 2022]. Disponible sur: https://fsnv.univ-setif.dz/images/telecharger/EB/2eme%20biotech%2019-20%20Immunologie%20g%C3%A9n%C3%A9rale%20Allouni.pdf

16. **Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlou M**, et al. Frequency and Clinical Manifestations of Patients with Primary Immunodeficiency Disorders in Iran: update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. J Clin Immunol 2006; 26(6): 519-32.

17. **QCM SVT.** Le fonctionnement du système immunitaire humain [Internet]. Paris: QCM SVT; 2022 [consulté 28 juin 2022]. Disponible sur: https://www.qcm-svt.fr/QCM/public-affichage.php?niveau=1ere-Spe-SVT&id=962

18. **Nutrixeal Info**. Index physiologique: cellules NK [Internet]. Paris: Nutrixeal Info; 2021 [consulté 28 juin 2022]. Disponible sur: https://nutrixeal-info.fr/index/cellules-nk-cellules-tueuses-naturelles/

19. **Simon M**. Les PRR [Internet]. Cours Pharmacie; 2009 [consulté 28 juin 2022]. Disponible sur: https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-prr.html

20. **Médiathèque EDUCMAD**. Les différents types de réponses immunitaires: réponse immunitaire à médiation cellulaire (RIMC) [Internet]. Médiathèque EDUCMAD; 2018 [consulté 30 juin 2022]. Disponible sur: http://mediatheque.accesmad.org/educmad/mod/page/view.php?id=35425

21. **Collectif d'Enseignants Camerounais**. Les dysfonctionnements du système et les aides immunitaires [Internet]. Yaoundé: Press-book; 2016 [consulté 12 avril 2022]; Disponible sur: https://tcsvt.pressbooks.com/chapter/les-dysfonctionnement-du-systeme-immunitaire-et-les-aides-au-systeme-immunitaire/

22. **Krzystyniak K, Tryphonas H, Fournier M**. Approaches to the evaluation of chemical-induced immunotoxicity. Environ Health Perspect 1995; 103(suppl9): 17-22.

23. **Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al**. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol 2020; 40(1): 66-81.

24. **Bassiri H, Janice Yeo WC, Rothman J, Koretzky GA, Nichols KE**. X-linked lymphoproliferative disease (XLP): a model of impaired anti-viral, anti-tumor and humoral immune responses. Immunol Res 2008; 42(1): 145-59.

25. **Kobrynski L, Powell RW, Bowen S**. Prevalence and Morbidity of Primary Immunodeficiency Diseases, United States 2001–2007. J Clin Immunol 2014; 34(8): 954-61.

26. **Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, MovahediI M, Gharagozlou M**. Frequency and Clinical Manifestations of Patients with Primary Immunodeficiency Disorders in Iran: Update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. J Clin Immunol 2006; 26(6): 519-32.

27. **Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Gaspar HB, Al-Herz W, et al**. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol 2018; 38(1): 129-43.

28. .**Jeddane L, Ouair H, Benhsaier I, El Bakkouri J, Bousfiha AA**. Primary immunodeficiency classification on smartphone. J Clin Immunol 2017; 37(1): 1-2.

29. **Picard C, Pellier I**. Évoquer et diagnostiquer un déficit immunitaire héréditaire [Internet]. Paris: Pap-pediatrie; 2017 [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: pap-pediatrie.fr/hematologie/evoquer-et-diagnostiquer-un-deficit-immunitaire-hereditaire

30. **Lankisch P, Schiffner J, Ghosh S, Babor F, Borkhardt A, Laws HJ**. The Duesseldorf Warning Signs for Primary Immunodeficiency: Is it Time to Change the Rules? J Clin Immunol 2015; 35(3): 273-9.

31. **.Jeffrey Modell Foundation.** 10 signes avant-coureurs - JMF [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: http://www.info4pi.org/library/educational-materials/

32. **Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al**. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. J Allergy Clin Immunol 2021; 148(5): 1332-1341.e5.

33. **Azar AE, Ballas ZK.** Evaluation of the Adult with Suspected Immunodeficiency. Am J Med 2007; 120(9):764-8.

34. **Thomas C, Audrain M**. Exploration des déficits immunitaires primitifs. Journal de Pédiatrie et Puériculture 2019; 32(3): 117-27.

35. **Association de Patients Déficits Immunitaires Primitifs**. Les 10 signes cliniques d'alerte d'un DIP chez l'enfant pour un diagnostic précoce [internet]. [Consulté le 11 novembre 2022]. Disponible sur : associations.org/evenements/lever-le doute/

36. **Eurofins Biomnis**. Immunophénotypage: lymphocytes CD3-CD4-CD8 - sang total [Internet]. Eurofins Biomnis. Paris: Eurofins; [consulté 30 juin 2022]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/CD48/

37. **Bousfiha A, Debre M, Abid A**. Utilisation des Immunoglobulines Humaines chez l'enfant. Maroc Med [Internet] 2000 [consulté 30 juin 2022];22(3). Disponible sur: https://revues.imist.ma/index.php/MM/article/view/784

38. **Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al.** The Use of Immunoglobulin Therapy for Patients with Primary Immune Deficiency: an evidence-based practice guideline. Transfus Med Rev 2010; 24: S28-50.

39. **McCusker C, Warrington R.** Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol 2011; 7(1): S11.

40. **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(1): 61-70.

41. **Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al**. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968–99. Lancet 2003; 361(9357): 553-60.

42. **Lemanip**. FNS : hémogramme [Internet]. Lemanip; 2022 [consulté 6 juillet 2022]. Disponible sur: https://www.lemanip.com/2021/12/fns-hemogramme.html

43. Memoire Online - Détection du myélome par électrophorèse de protéines sériques dans l'ouest algérien - Amel Benslama [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: https://www.memoireonline.com/01/14/8402/m_Detection-du-myelome-par-electrophorese-de-proteines-seriques-dans-l-ouest-algerien9.html

44. **CEREDIH: The French PID study group.** The French national registry of primary immunodeficiency diseases. Clin Immunol 2010; 135(2): 264-72.

45. **Takada H**. Primary immunodeficiency in Japan; epidemiology, diagnosis, and pathogenesis. Pediatr Int [Internet] 2013 [consulté 23 juin 2022]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ped.12224

46. **Kirkpatrick P, Riminton S**. Primary Immunodeficiency Diseases in Australia and New Zealand. J Clin Immunol 2007; 27(5): 517-24.

47. **Bousfiha AA, Jeddane L, El Hafidi N, Benajiba N, Rada N, El Bakkouri J, et al**. First Report on the Moroccan Registry of Primary Immunodeficiencies: 15 Years of Experience (1998–2012). J Clin Immunol 2014; 34(4): 459-68.

48. **Wang LL, Jin YY, Hao YQ, Wang JJ, Yao CM, Wang X, et al**. Distribution and Clinical Features of Primary Immunodeficiency Diseases in Chinese Children (2004–2009). J Clin Immunol 2011; 31(3): 297-308.

49. **Lee WI, Huang JL, Jaing TH, Shyur SD, Yang KD, Chien YH, et al**. Distribution, clinical features and treatment in Taiwanese patients with symptomatic primary immunodeficiency diseases (PIDs) in a nationwide population-based study during 1985–2010. Immunobiology 2011; 216(12): 1286-94.

50. **Lee TL, Chan GCF, Ha SY, Lau YL**. A single center experience of primary immunodeficiencies in Hong Kong. HK J Paediatr(new series) 1999; 4 : 16-20.

51. **Grumach AS, Duarte AJS, Bellinati-Pires R, Pastorino AC, Jacob CMA, Diogo CL, et al**. Brazilian Report on Primary Immunodeficiencies in Children: 166 Cases Studied Over a Follow-up Time of 15 Years. J Clin Immunol 1997; 17(4): 340-5.

52. **Farhoudi A, Aghamohammadi A**. Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in t he Children's Medical Center in Iran. J Investig Allergol Clin Immunol 2005; 15(3): 177-82.

53. **Aghamohammadi A, Moein M, Farhoudi A, Pourpak Z, Rezaei N, Abolmaali K, et al**. Primary Immunodeficiency in Iran: First Report of the National Registry of PID in Children and Adults. J Clin Immunol 2002; 22(6): 375-80.

54. **Bejaoui M, Barbouche MR, Sassi A, Larguche B, Miladi N, Bouguerra A, et al**. Les déficits immunitaires primitifs en Tunisie : étude de 152 cas. Arch Pediatr 1997; 4(9): 827-31.

55. **Rhim JW, Kim KH, Kim DS, Kim BS, Kim JS, Kim CH, et al**. Prevalence of Primary Immunodeficiency in Korea. J Korean Med Sci 2012; 27(7): 788-93.

56. **République Algérienne. Ministère de la Santé et de la Population**. Enquête par grappes à indicateurs multiples [MICS] 2019 [Internet]. Alger: MSP; 2020 [consulté 26 juin 2022]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=mics+2019+algerie

57. **Jaouad IC, Elalaoui SC, 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(5): 575-81.

58. **Nabila A, Soulaymani A, D B, A K, Mokhtari A**. Consanguinité et Isonymie dans la Région du Gharb au Maroc. Biol Sante 2006; 6: 103-10.

59. **Latifi M, Khadmaoui A, Soulaymani A, Mokhtari A**. Système de reproduction dans une population humaine solée du Moyen Atlas du Maroc (population de Fritissa). Antropo [Internet] 2004 [consulté 6 avril 2022]; 7: 73-8. Disponible sur: http://www.didac.ehu.es/antropo/7/7-8/Latifi.htm

60. **Khoury S, Mas'ad D**. Consanguinity, fertility, reproductive wastage, infant mortality and congenital malformations in Jordan. Saudi Med J 2000; 21: 150-4.

61. **Al-Herz W, Naguib KK, Notarangelo LD, Geha RS, Alwadaani A**. Parental Consanguinity and the Risk of Primary Immunodeficiency Disorders: report from the Kuwait National Primary Immunodeficiency Disorders Registry. Int Arch Allergy Immunol 2011; 154(1): 76-80.

62. **Barbouche MR, Galal N, Ben-Mustapha I, Jeddane L, Mellouli F, Ailal F, et al**. Primary immunodeficiencies in highly consanguineous North African populations. Ann N Y Acad Sci 2011; 1238(1): 42-52.

63. **Tadmouri GO, Nair P, Obeid T, Al Ali MT, Al Khaja N, Hamamy HA**. Consanguinity and reproductive health among Arabs. Reprod Health 2009; 6(1): 17.

64. **Shawky RM, El-Awady MY, Elsayed SM, Hamadan GE**. Consanguineous matings among Egyptian population. Egypt J Med Hum Genet 2011; 12(2): 157-63.

65. **M'Rad LB, Noureddine C**. Milieu de résidence origine des conjoints et consanguinité en Tunisie. Antropo 2006; 12: 63-71.

66. **Al-Awadi SA, Moussa MA, Naghuib KK, Farag TI, Teebi AS, El-Khalifa M, et al**. Consanguinity among the Kuwaiti population. Clin Genet 1985; 27(5): 483-6.

67. S**aadat M, Ansari-Lari M, Farhud DD**. Short Report Consanguineous marriage in Iran. Ann Hum Biol 2009;31(2): 263-9.

68. **Freire-Maia N, Azevedo-Fialho M da G de, Freire-Maia FLN**. Inbreeding Load, as Estimated with Sib Control, in a Portuguese Population. Hum Hered 1970; 20(3): 248-51.

69. **Benallègue A, Kedji F**. Consanguinity and public health Algerian study. Arch Fr Pediatr 1984; 41(6): 435-40.

70. **Al-Saud B, Al-Mousa H, Al Gazlan S, Al-Ghonaium A, Arnaout R, Al-Seraihy A, et al**. Primary Immunodeficiency Diseases in Saudi Arabia: a Tertiary Care Hospital Experience over a Period of Three Years (2010–2013). J Clin Immunol 2015; 35(7): 651-60.

71. **Lee PPW, Lau YL**. Improving care, education, and research: the Asian primary immunodeficiency network. Ann N Y Acad Sci 2011; 1238(1): 33-41.

72. **Gupta D, Thakral D, Kumar P, Kabra SK, Lodha R, Kumari R, et al**. Primary Immunodeficiency Disorders Among North Indian Children. Indian J Pediatr 2019; 86(10): 885-91.

73. **Mellouli F, Mustapha IB, Khaled MB, Besbes H, Ouederni M, Mekki N, et al**. Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25-Years of Experience (1988–2012). J Clin Immunol 2015; 35(8):7 45-53.

74. **Noroski LM, Shearer WT**. Screening for Primary Immunodeficiencies in the Clinical Immunology Laboratory. Clin Immunol Immunopathol 1998; 86(3): 237-45.

75. **Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, et al.** Primary immunodeficiency diseases: an update. J Allergy Clin Immunol 2004; 114(3): 677-87.

76. **Ballow M**. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 2002; 109(4): 581-91.

77. **Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, et al**. Nationwide Survey of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Japan. J Clin Immunol 2011; 31(6): 968-76.

78. **Verma S, Sharma PK, Sivanandan S, Rana N, Saini S, Lodha R, et al**. Spectrum of primary immune deficiency at a tertiary care hospital. Indian J Pediatr 2008; 75(2): 143-8.

79. **Reda SM, Afifi HM, Amine MM**. Primary Immunodeficiency Diseases in Egyptian Children: a Single-Center Study. J Clin Immunol 2009; 29(3): 343-51.

80. **Jindal AK, Pilania RK, Rawat A, Singh S**. Primary immunodeficiency disorders in India-a situational review. Front Immunol 2017; 8: 714.

81. **Geha RaifS, Notarangelo LuigiD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al**. The International Union of Immunological Societies (IUIS) Primary Immunodeficiency Diseases (PID) Classification Committee. J Allergy Clin Immunol 2007; 120(4): 776-94.

82. **Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N.** The prevalances and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey-two centers study. J Clin Immunol 2013; 33(1): 74-83.

83. **Ben Itto A**. Profil étiologique des DIP au Maroc : à propos de 230 cas [internet] [Thèse med]. Casablanca: Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Sidi Mohammed Ben Abdellah; 2010 [consulté 6 avril 2022]; Disponible sur: https://www.yumpu.com/fr/document/read/34545819/these-ben-ittopdf-toubkal

84. **Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, Mohammadinejad P, Gharib B, Shahinpour S, et al**. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. J Investig Allergol Clin Immunol 2013; 23(5): 323-9.

85. **Grimbacher B**. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. Clin Exp Immunol 2014; 178(Suppl 1): 18-20.

86. **Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, Imai K, Nonoyama S**. The Primary Immunodeficiency Database in Japan. Front Immunol 2022; 12: 805766.

87. **Kirkpatrick P, Riminton S**. Primary Immunodeficiency Diseases in Australia and New Zealand. J Clin Immunol 2007; 27(5): 517-24.

88. **Al-Muhsen S, Alsum Z.** Primary immunodeficiency diseases in the Middle East. Ann N Y Acad Sci 2012; 1250(1): 56-61.

89. **B Gathmann 1, N Binder, S Ehl, G Kindle, ESID Registry Working Party.** The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. Clin Exp Immunol 2012; 167(3): 479-91.

90. **Al-Herz W**. Primary Immunodeficiency Disorders in Kuwait: First Report from Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry (2004–2006). J Clin Immunol 2008; 28(2): 186-93.

ANNEXES

ANNEXE 1 : LA FICHE D'ENQUETE (ETUDE RETROSPECTIVE)

Date : jour ……. Mois…… Année…… Heure ……

I-données sociodémographiques

1-N° identification : …… N° du dossier …… …… tel :

2-Age :…… 3-Sexe : F ☐ M ☐

4-Statut scolaire : Scolarisé ☐ Non scolarisé ☐ Poids : taille :

Si scolarisé préciser le niveau :……

5-Origine géographique:…… Ethnie :……

6-Consanguinité : oui ☐ non ☐

Si oui : 1er degré ☐ 2ème degré ☐ autre ☐

7-Notion de DIP ou symptômes similaires dans la famille : oui ☐ non ☐ néant ☐

8- antécédent personnel ou familial de maladies auto immunes : oui ☐ non ☐ néant ☐

9-Fratrie

Nombre…… nombre de malades…… nombre de Décès ……..

Tableau clinique de décès si présent:…….……

II. Mode de révélation:

Au moins 2 infections sévères dans l'année			Complication post vaccinal
Infections respiratoires à répétitions sup à 2 pneumonies			une infection par champignons persistante dans la bouche ou sur la peau
Onychomycose			Diarrhée chronique
Retard staturo ponderal			Chute du cordon sup a 3sem
Plus de 2mois de traitement par ATB			Cheveux blancs
abcès			ataxie
Autre présentation			

III. Bilan biologique:

II-1NFS, Plaquettes:

⁾1-Globules Blancs:…….éléments/mm

Normaux ☐ hyperleucocytose ☐ leucopénie ☐

⁾ 2-Neutrophiles:…….. .éléments /mm

Normaux ☐ neutropénie ☐

⁾ 3-Lymphocytes:…….. .éléments /mm

Normaux ☐ lymphopénie ☐

⁾ Plaquettes :……. . éléments /mm

Normal ☐ anormale ☐ anomalie:…….

4-autres lignées:…… .éléments /mm

Normal ☐ anormale ☐ anomalie:…….

II-2 Electrophorèse des protéines :

II-3 Dosage des immunoglobulines :

Dosage pondéral des immunoglobulines :

Taux des immunoglobulines :

☐ IgG……. N basse élevé

☐ IgA……. N basse élevé

☐ IgM…… N basse élevé

☐ IgE……. N basse élevé

Autres bilans spécialisés:

……

……

……

IV. Diagnostique retenu:

Agammaglobulinémie			Sd hyper IgE
Ataxie-Télangiectasie			Granulomatose sévère combiné
Neutropénie			Sd de Di George
Ataxie télangiectasie			Sd de Wiskott Aldrich
Déficit Immunitaire Combiné			Candidose cutaneomuqueuse
Sd Hyper IGM			Autres (a préciser)

V. Traitement:

Abstention: ☐

Antibioprophylaxie : oui ☐ non ☐

Si oui laquelle:…….....

Transfusion

☐ De plasma

☐ D'Immunoglobulines:

☐ Greffe de moelle:

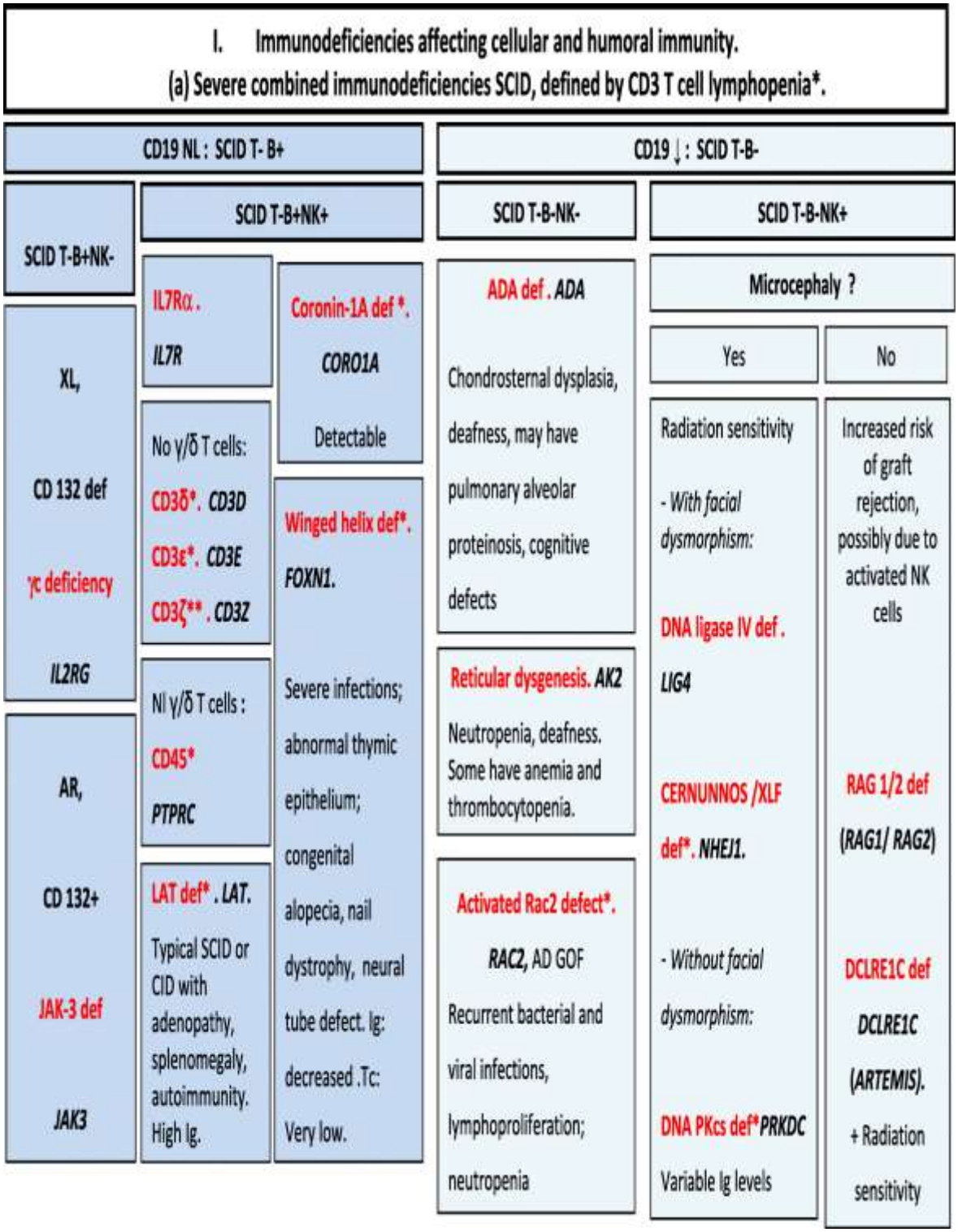
Autres:……

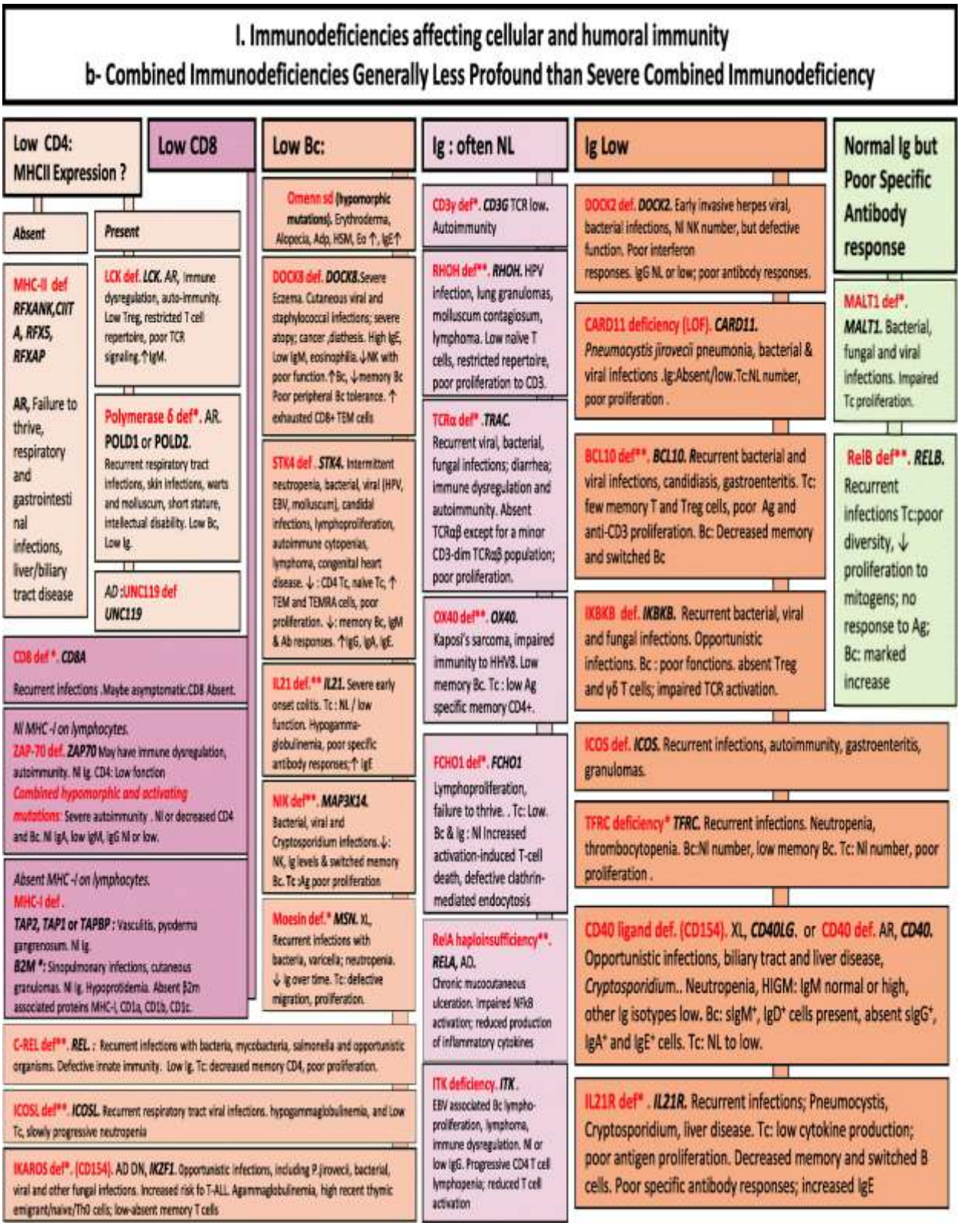
Référer à un spécialiste ☐

VI. Evolutions:

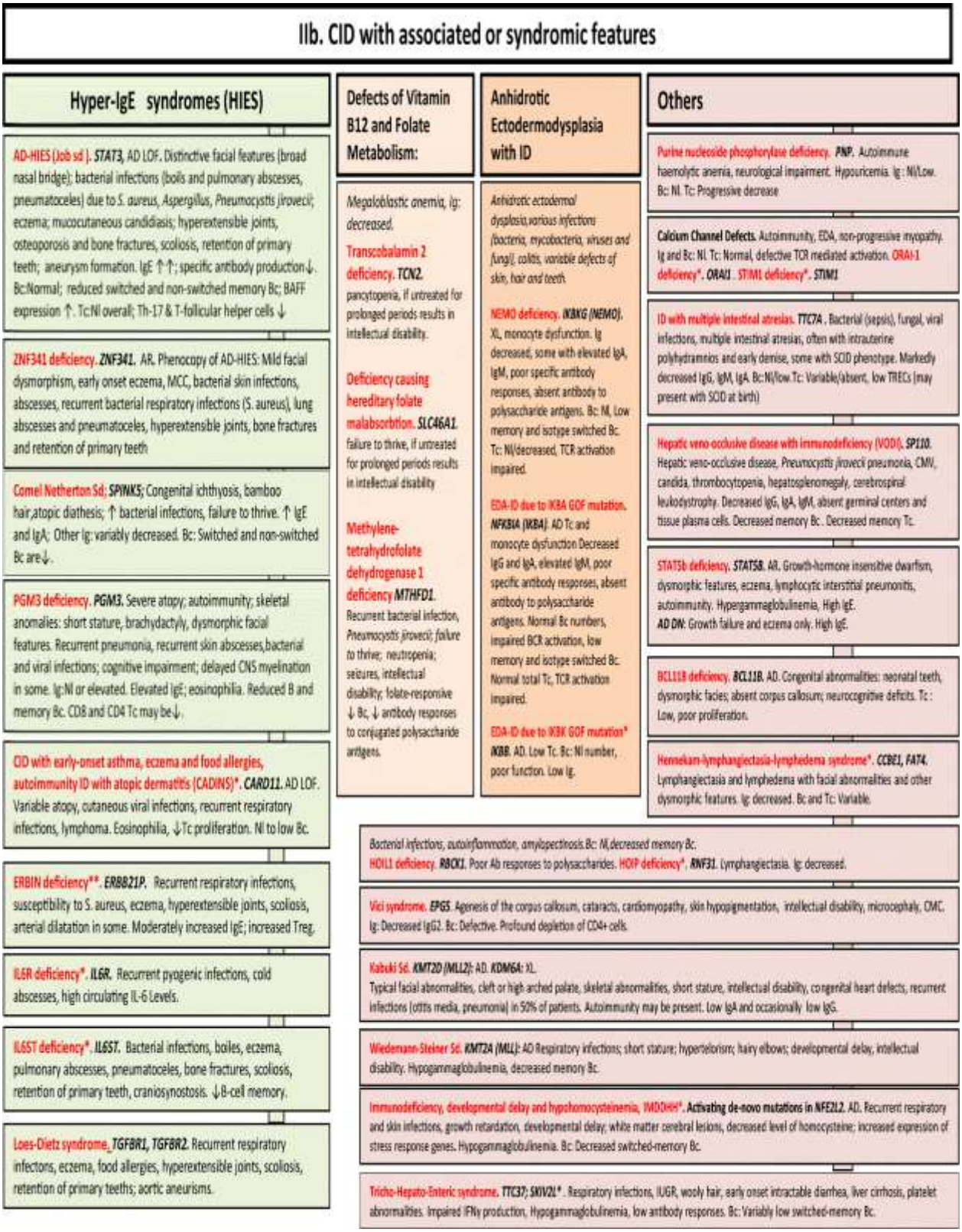
Bonne ☐ Infections à répétition ☐ décès ☐

ANNEXE 2 :
(TABLE DE CLASSIFICATION IUIS PID)

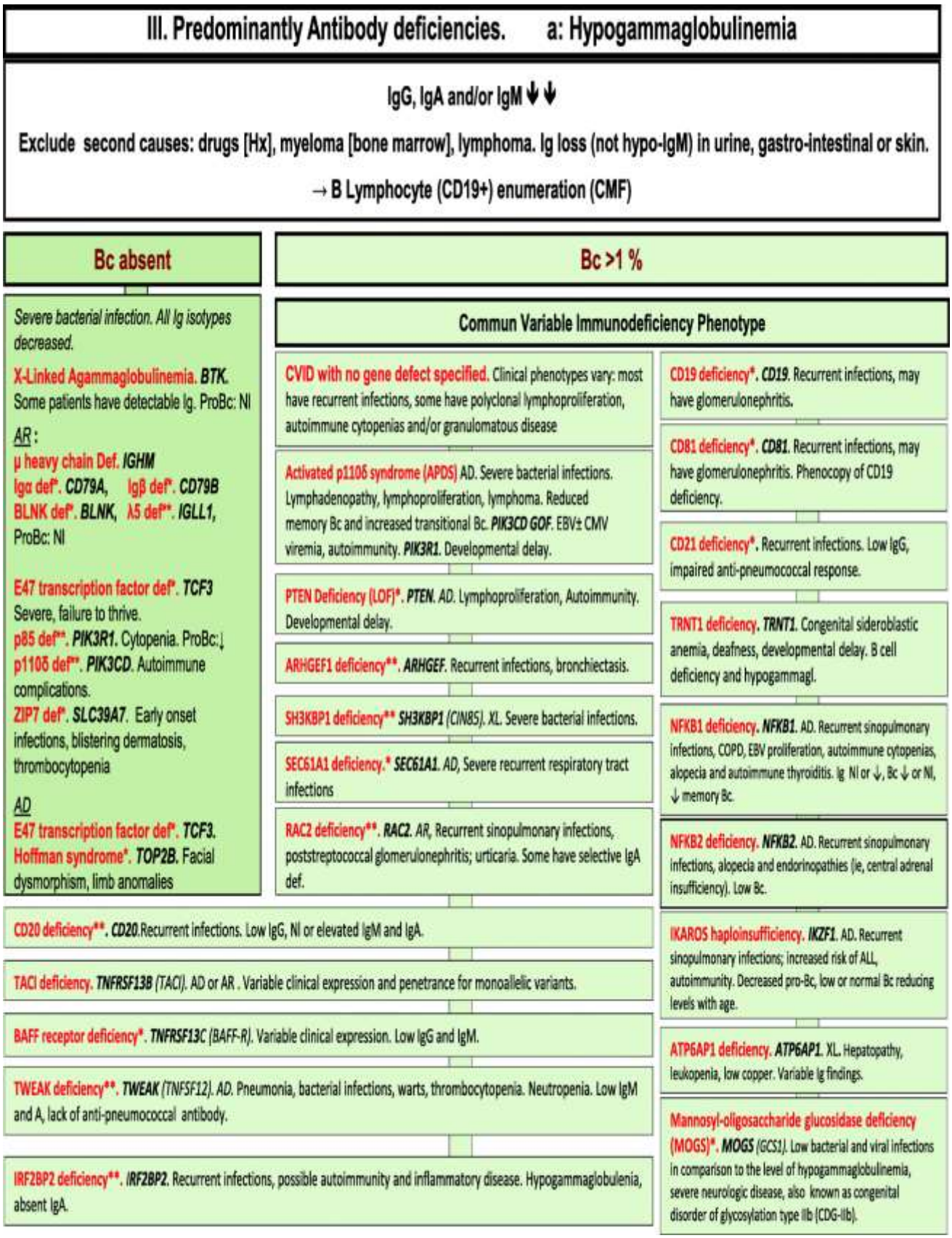


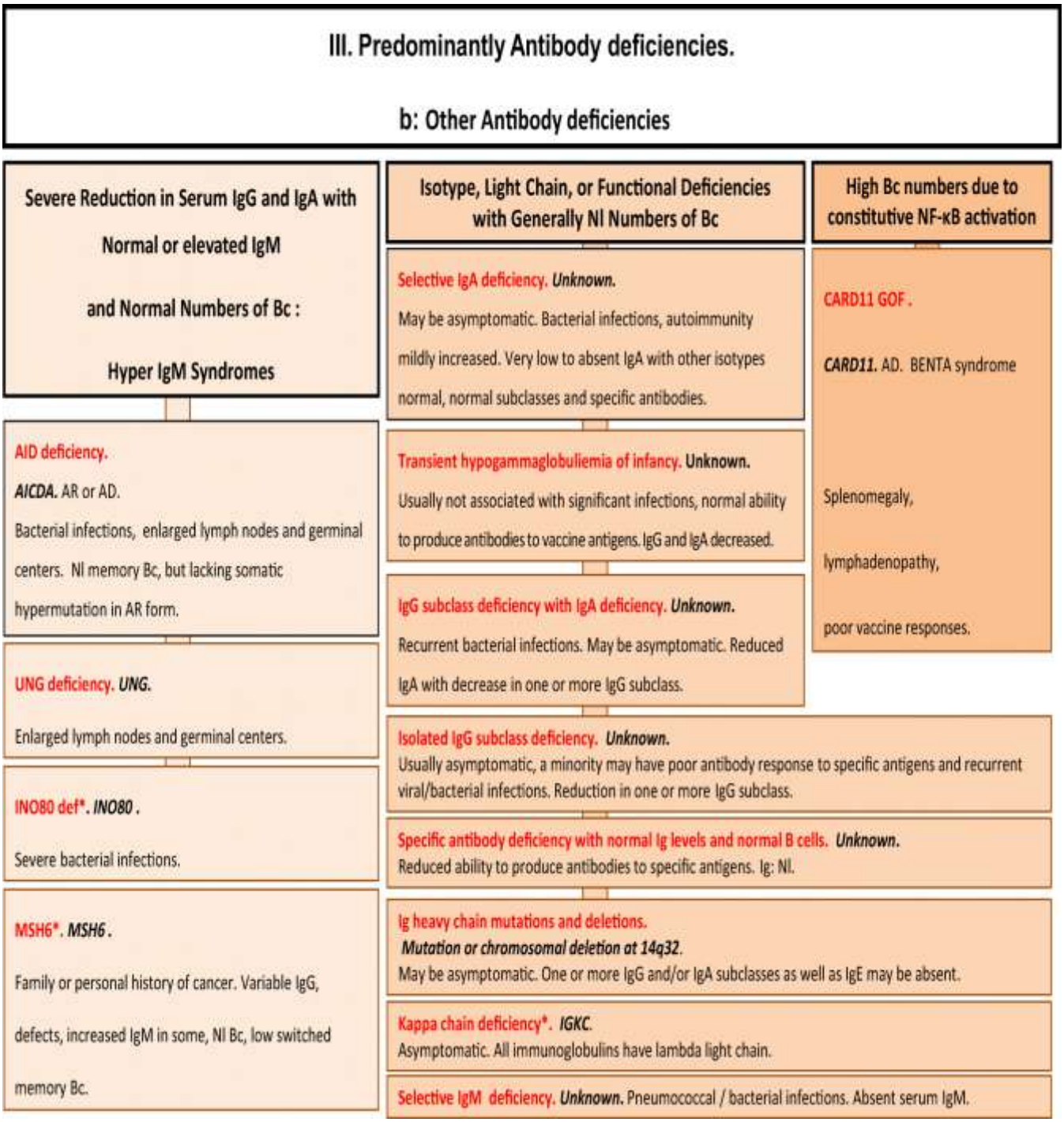


Déficits immunitaires affectant l'immunité cellulaire et humorale. **a** Immunodéficiences combinées sévères définies par une lymphopénie à cellules T. **b**Immunodéficiences combinées. * La lymphopénie à cellules T dans le SCID est définie par des cellules T CD3+ < 300/μL. AD transmission autosomique dominante, ADA adénosine désaminase, adénopathies Adp, antigène Ag, AR transmission autosomique récessive, β2m bêta-2 microglobuline, lymphocytes Bc B, numération globulaire complète CBC, grappe de différenciation CD, déficit immunitaire variable commun CVID, déficit def, EBV Epstein -Virus de Barr, éosinophilie Eo, mutation de gain de fonction GOF, virus de l'herpès humain HHV8 8, syndrome HIGM hyper IgM, virus du papillome humain HPV, hépatosplénomégalie HSM, immunoglobulines Ig, complexe majeur d'histocompatibilité MHC, Nl normal, tueur naturel NK, SCID sévère déficit immunitaire combiné, lymphocytes Tc T, récepteur des lymphocytes T TCR, lymphocytes T régulateurs Treg, transmission XL liée à l'X

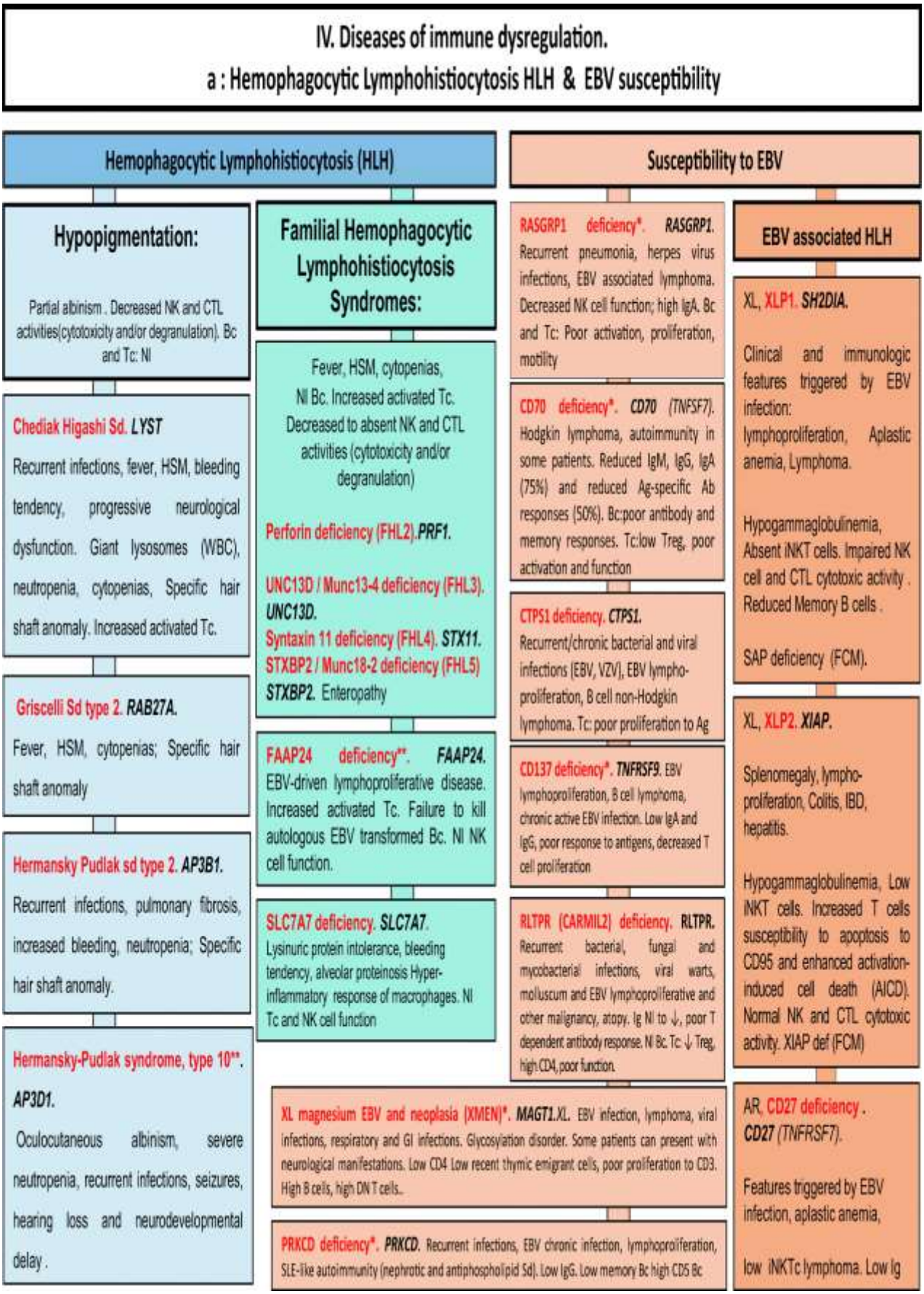


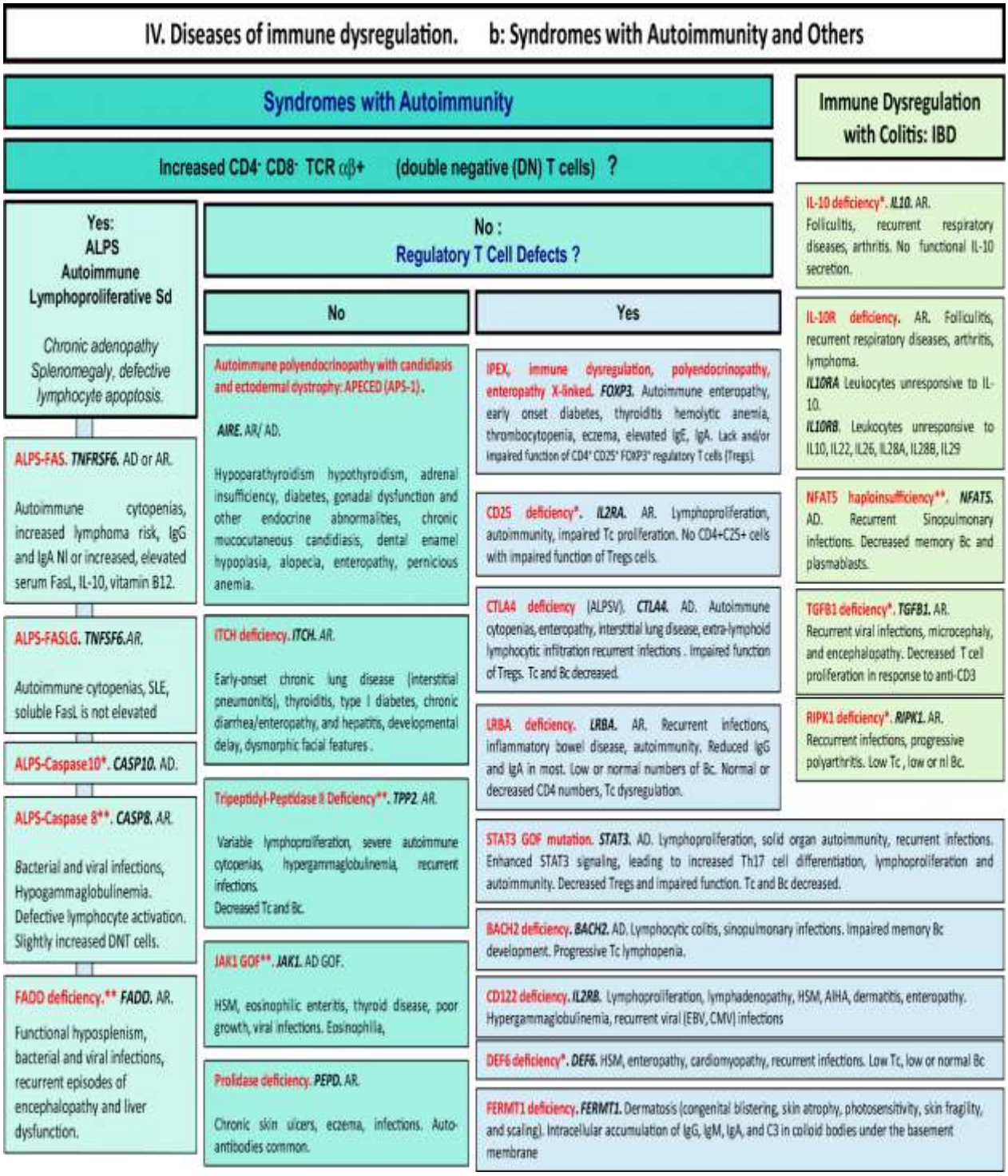
un , **b**CID avec caractéristiques associées ou syndromiques. Anticorps Ac, AD transmission autosomique dominante, AD DN transmission autosomique dominante à effet dominant négatif, anticorps anti-nucléaires ANA, anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles ANCA, AR transmission autosomique récessive, cellules Bc B, BCG bacille de Calmette-Guérin, BCR récepteur des cellules B , groupe CD de différenciation, immunodéficience combinée CID des cellules T et B, cytomégalovirus CMV, système nerveux central du SNC, déficience def, acide désoxyribonucléique ADN, virus EBV Epstein-Barr, dysplasie ectodermique anhidrotique EDA, gain de fonction GOF, HIES hyper Syndrome IgE, dysmorphie faciale FILS, déficit immunitaire, livédo et petite taille, déficit immunitaire ID, immunoglobulines Ig, IL-6 interleukine-6, retard de croissance intra-utérin IUGR, perte de fonction LOF, candidose cutanéo-muqueuse MCC, Nl normal


III. Predominantly Antibody deficiencies. a: Hypogammaglobulinemia
IgG, IgA and/or IgM ↓↓
Exclude second causes: drugs [Hx], myeloma [bone marrow], lymphoma. Ig loss (not hypo-IgM) in urine, gastro-intestinal or skin.
→ B Lymphocyte (CD19+) enumeration (CMF)
Bc absent
Bc >1 %
Severe bacterial infection. All Ig isotypes decreased.
X-Linked Agammaglobulinemia. BTK. Some patients have detectable Ig. ProBc: Nl
AR:
μ heavy chain Def. IGHM
Igα def*. CD79A, Igβ def*. CD79B
BLNK def*. BLNK, λ5 def**. IGLL1,
ProBc: Nl
E47 transcription factor def*. TCF3
Severe, failure to thrive.
p85 def**. PIK3R1. Cytopenia. ProBc:↓
p110δ def**. PIK3CD. Autoimmune complications.
ZIP7 def*. SLC39A7. Early onset infections, blistering dermatosis, thrombocytopenia
AD
E47 transcription factor def*. TCF3.
Hoffman syndrome*. TOP2B. Facial dysmorphism, limb anomalies
Commun Variable Immunodeficiency Phenotype
CVID with no gene defect specified. Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have polyclonal lymphoproliferation, autoimmune cytopenias and/or granulomatous disease
Activated p110δ syndrome (APDS) AD. Severe bacterial infections. Lymphadenopathy, lymphoproliferation, lymphoma. Reduced memory Bc and increased transitional Bc. PIK3CD GOF. EBV± CMV viremia, autoimmunity. PIK3R1. Developmental delay.
PTEN Deficiency (LOF)*. PTEN. AD. Lymphoproliferation, Autoimmunity. Developmental delay.
ARHGEF1 deficiency**. ARHGEF. Recurrent infections, bronchiectasis.
SH3KBP1 deficiency** SH3KBP1 (CIN85). XL. Severe bacterial infections.
SEC61A1 deficiency.* SEC61A1. AD, Severe recurrent respiratory tract infections
RAC2 deficiency**. RAC2. AR, Recurrent sinopulmonary infections, poststreptococcal glomerulonephritis; urticaria. Some have selective IgA def.
CD19 deficiency*. CD19. Recurrent infections, may have glomerulonephritis.
CD81 deficiency*. CD81. Recurrent infections, may have glomerulonephritis. Phenocopy of CD19 deficiency.
CD21 deficiency*. Recurrent infections. Low IgG, impaired anti-pneumococcal response.
TRNT1 deficiency. TRNT1. Congenital sideroblastic anemia, deafness, developmental delay. B cell deficiency and hypogammagl.
NFKB1 deficiency. NFKB1. AD. Recurrent sinopulmonary infections, COPD, EBV proliferation, autoimmune cytopenias, alopecia and autoimmune thyroiditis. Ig Nl or ↓, Bc ↓ or Nl, ↓ memory Bc.
NFKB2 deficiency. NFKB2. AD. Recurrent sinopulmonary infections, alopecia and endorinopathies (ie, central adrenal insufficiency). Low Bc.
IKAROS haploinsufficiency. IKZF1. AD. Recurrent sinopulmonary infections; increased risk of ALL, autoimmunity. Decreased pro-Bc, low or normal Bc reducing levels with age.
ATP6AP1 deficiency. ATP6AP1. XL. Hepatopathy, leukopenia, low copper. Variable Ig findings.
Mannosyl-oligosaccharide glucosidase deficiency (MOGS)*. MOGS (GCS1). Low bacterial and viral infections in comparison to the level of hypogammaglobulinemia, severe neurologic disease, also known as congenital disorder of glycosylation type IIb (CDG-IIb).
CD20 deficiency**. CD20.Recurrent infections. Low IgG, Nl or elevated IgM and IgA.
TACI deficiency. TNFRSF13B (TACI). AD or AR . Variable clinical expression and penetrance for monoallelic variants.
BAFF receptor deficiency*. TNFRSF13C (BAFF-R). Variable clinical expression. Low IgG and IgM.
TWEAK deficiency**. TWEAK (TNFSF12). AD. Pneumonia, bacterial infections, warts, thrombocytopenia. Neutropenia. Low IgM and A, lack of anti-pneumococcal antibody.
IRF2BP2 deficiency**. IRF2BP2. Recurrent infections, possible autoimmunity and inflammatory disease. Hypogammaglobulenia, absent IgA.

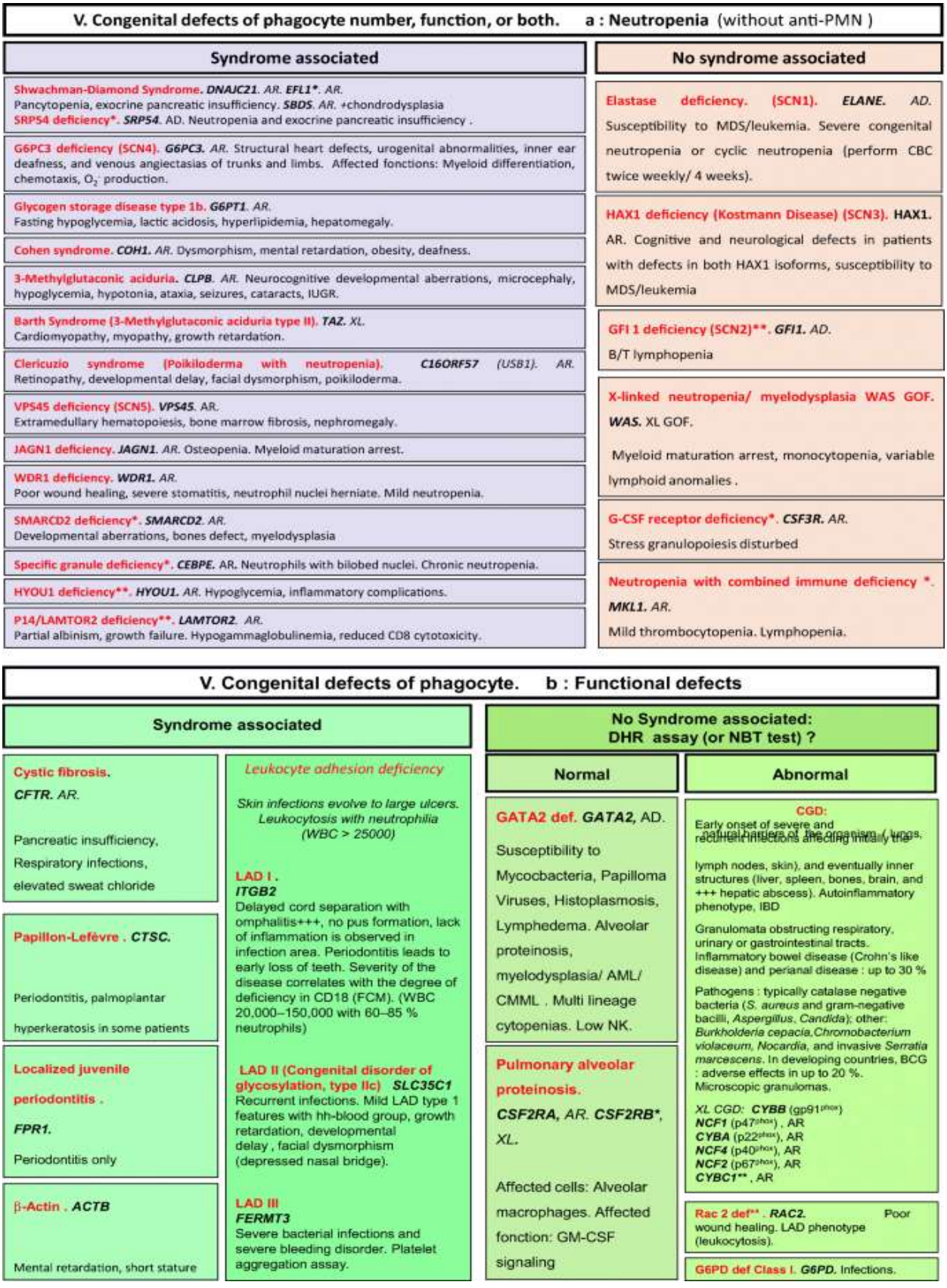


Principalement des déficiences en anticorps. **a** Hypogammaglobulinémies. **b** Autres déficiences en anticorps. Transmission autosomique dominante AD, transmission autosomique récessive AR, cellules Bc B, expansion des cellules BENTA B avec anergie des cellules NF-κB et T, groupe de différenciation CD, cytométrie en flux CMF, maladie pulmonaire obstructivechronique MPOC, déficit def, virus EBV Epstein-Barr , gain de fonction GOF, antécédents du patient Hx, immunoglobulines Ig, Nl normal, transmission XL liée à l'X

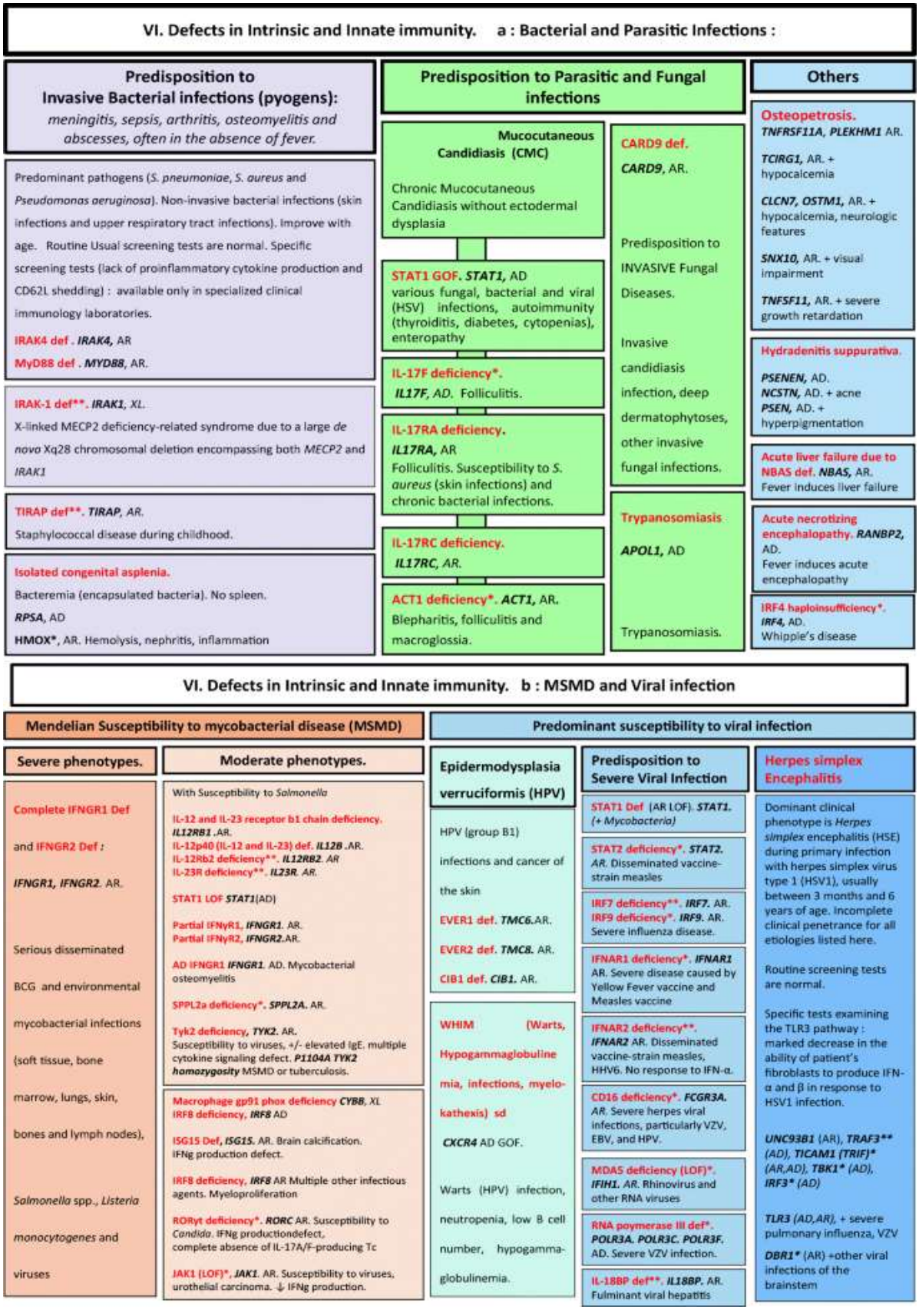

IV. Diseases of immune dysregulation.
a : Hemophagocytic Lymphohistiocytosis HLH & EBV susceptibility
Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)
Susceptibility to EBV
Hypopigmentation:
Partial albinism . Decreased NK and CTL activities(cytotoxicity and/or degranulation). Bc and Tc: NI
Chediak Higashi Sd. LYST
Recurrent infections, fever, HSM, bleeding tendency, progressive neurological dysfunction. Giant lysosomes (WBC), neutropenia, cytopenias, Specific hair shaft anomaly. Increased activated Tc.
Griscelli Sd type 2. RAB27A.
Fever, HSM, cytopenias; Specific hair shaft anomaly
Hermansky Pudlak sd type 2. AP3B1.
Recurrent infections, pulmonary fibrosis, increased bleeding, neutropenia; Specific hair shaft anomaly.
Hermansky-Pudlak syndrome, type 10**. AP3D1.
Oculocutaneous albinism, severe neutropenia, recurrent infections, seizures, hearing loss and neurodevelopmental delay .
Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndromes:
Fever, HSM, cytopenias, NI Bc. Increased activated Tc. Decreased to absent NK and CTL activities (cytotoxicity and/or degranulation)
Perforin deficiency (FHL2).PRF1.
UNC13D / Munc13-4 deficiency (FHL3). UNC13D.
Syntaxin 11 deficiency (FHL4). STX11.
STXBP2 / Munc18-2 deficiency (FHL5) STXBP2. Enteropathy
FAAP24 deficiency**. FAAP24. EBV-driven lymphoproliferative disease. Increased activated Tc. Failure to kill autologous EBV transformed Bc. NI NK cell function.
SLC7A7 deficiency. SLC7A7. Lysinuric protein intolerance, bleeding tendency, alveolar proteinosis Hyper-inflammatory response of macrophages. NI Tc and NK cell function
RASGRP1 deficiency*. RASGRP1. Recurrent pneumonia, herpes virus infections, EBV associated lymphoma. Decreased NK cell function; high IgA. Bc and Tc: Poor activation, proliferation, motility
CD70 deficiency*. CD70 (TNFSF7). Hodgkin lymphoma, autoimmunity in some patients. Reduced IgM, IgG, IgA (75%) and reduced Ag-specific Ab responses (50%). Bc:poor antibody and memory responses. Tc:low Treg, poor activation and function
CTPS1 deficiency. CTPS1. Recurrent/chronic bacterial and viral infections (EBV, VZV), EBV lympho-proliferation, B cell non-Hodgkin lymphoma. Tc: poor proliferation to Ag
CD137 deficiency*. TNFRSF9. EBV lymphoproliferation, B cell lymphoma, chronic active EBV infection. Low IgA and IgG, poor response to antigens, decreased T cell proliferation
RLTPR (CARMIL2) deficiency. RLTPR. Recurrent bacterial, fungal and mycobacterial infections, viral warts, molluscum and EBV lymphoproliferative and other malignancy, atopy. Ig NI to ↓, poor T dependent antibody response. NI Bc. Tc ↓ Treg, high CD4, poor function.
XL magnesium EBV and neoplasia (XMEN)*. MAGT1.XL. EBV infection, lymphoma, viral infections, respiratory and GI infections. Glycosylation disorder. Some patients can present with neurological manifestations. Low CD4 Low recent thymic emigrant cells, poor proliferation to CD3. High B cells, high DN T cells..
PRKCD deficiency*. PRKCD. Recurrent infections, EBV chronic infection, lymphoproliferation, SLE-like autoimmunity (nephrotic and antiphospholipid Sd). Low IgG. Low memory Bc high CD5 Bc
EBV associated HLH
XL, XLP1. SH2DIA.
Clinical and immunologic features triggered by EBV infection: lymphoproliferation, Aplastic anemia, Lymphoma.
Hypogammaglobulinemia, Absent iNKT cells. Impaired NK cell and CTL cytotoxic activity . Reduced Memory B cells .
SAP deficiency (FCM).
XL, XLP2. XIAP.
Splenomegaly, lympho-proliferation, Colitis, IBD, hepatitis.
Hypogammaglobulinemia, Low INKT cells. Increased T cells susceptibility to apoptosis to CD95 and enhanced activation-induced cell death (AICD). Normal NK and CTL cytotoxic activity. XIAP def (FCM)
AR, CD27 deficiency . CD27 (TNFRSF7).
Features triggered by EBV infection, aplastic anemia,
low iNKTc lymphoma. Low Ig



Maladies de dérégulation immunitaire. **a** Lymphohistiocytose hémophagocytaire. **b**Autres maladies de dérégulation immunitaire. Anticorps Ab, transmission autosomique dominante AD, antigène Ag, anémie hémolytique auto-immune AIHA, syndrome lymphoprolifératif auto-immun ALPS, syndrome de polyendocrinopathie auto-immune APS, transmission autosomique récessive AR, cellules Bc B, grappe de différenciation CD, cytométrie en flux CMF, lymphocytes T cytotoxiques CTL, déficit def , Cellules T double négatives DNT, virus EBV Epstein-Barr, lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale FHL, gain de fonction GOF, lymphohistiocytose hémophagocytaire HLH, (H)SM (hépato)splénomégalie, maladie intestinale inflammatoire IBD, immunoglobuline Ig, interleukine IL-10 -10, perte de fonction LOF, cellules NKT invariantes iNKT, cellules tueuses naturelles NK, Nl normal, syndrome sd, lupus érythémateux disséminé LED, cellules Tc T, récepteur des cellules T TCR, transmission XL liée à l'X



Anomalies congénitales du nombre, de la fonction ou des deux phagocytes. **une** neutropénie. **b** Défauts fonctionnels des phagocytes. AD transmission autosomique dominante, AML leucémie aiguë myéloïde, AR transmission autosomique récessive, BCG bacille de Calmette-Guérin, CD cluster de différenciation, CGD maladie granulomateuse chronique, CMF cytométrie en flux, CMML leucémie myélomonocytaire chronique, déficit def, DHR dihydrorhodamine-1,2, 3, facteur de stimulation des colonies de granulocytes/monocytes GM-CSF, gain de fonction GOF, maladie inflammatoire de l'intestin IBD, retard de croissance intra-utérine IUGR, déficit d'adhérence des leucocytes LAD, myélodysplasie MDS, NBT nitroblue de tétrazolium, cellules tueuses naturelles NK, sang blanc WBC cellules, XL : transmission liée à l'X



Défauts de l'immunité intrinsèque et innée. **a** Infections bactériennes et parasitaires. **b** MSMD et infection virale. AD transmission autosomique dominante, AR transmission autosomique récessive, BCG bacille de Calmette-Guérin, CD cluster de différenciation, CMC candidose cutanéo-muqueuse chronique, EBV virus Epstein-Barr, gain de fonction GOF, nterféron gamma IFNg, herpès virus humain HHV6 type 6, Papillomavirus humain HPV, virus de l'herpès simplex HSV, perte de fonctionLOF, sensibilité mendélienne MSMD à la maladie mycobactérienne, cellules tueuses naturelles NK, ARN acide ribonucléique, syndrome sd, lymphocytes Tc T, récepteur de type Toll TLR3 de type 3, zona varicelle VZV virus, transmission XL liée à l'X

VIIa. Auto-inflammatory disorders

Recurrent inflammation

Recurrent fever

Familial Mediterranean Fever (FMF) *
MEFV. AR or AD (Usually M694del variant)

DA: 1–4 days **FA :** Variable.

Polyserositis, Abdominal pain, Arthritis, Amyloidosis. Erysipelas-like erythema. Predisposes to vasculitis and inflammatory bowel disease .

Colchicine-responsive +++.

Mevalonate kinase def* (Hyper IgD sd).
MVK. AR

DA: 3–7 days **FA**: 1–2 monthly.

Cervical adenopathy. Oral aphtosis. Diarrhea. Mevalonate aciduria during attacks. Leukocytosis with high IgD levels.

TNF receptor-associated periodic syndrome; TRAPS. ***TNFRSF1A.*** AD.

DA: 1-4 weeks **FA :** Variable

Prolonged fever. Serositis, rash, Periorbital edema and conjunctivitis.

Amyloidosis. Joint inflammation.

Systemic inflammation with urticaria rash

Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (CAPS) * .
NLRP3, NLRP12. AD GOF **DA:** 24-48H

Non-pruritic urticaria, arthritis, chills, fever and leukocytosis after cold exposure.

Muckle Wells syndrome (CAPS) * ***NLRP3.*** AD GOF.

Ethnic group : North European

Continuous fever. Often worse in the evenings. Urticaria, Deafness (SNHL), Conjunctivitis, Amyloidosis.

Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) or chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA) *. ***NLRP3.*** AD GOF.

Neonatal onset rash, with continuous fever and inflammation. Aseptic and chronic meningitis, chronic arthropathy. Mental retardation, Sensorineural deafness. and Visual loss in some patients.

A20 haploinsufficiency ***TNFAIP3.*** AD LOF. Arthralgia, mucosal ulcers, ocular inflammation.

PLAID (PLCg2 associated antibody deficiency and immune dysregulation), or APLAID*. ***PLC2G.*** AD GOF.

Cold Urticaria. Impaired humoral immunity. Hypogammaglobulinemia, autoinflammation.

NLRP1 deficiency*. ***NLRP1.*** AR.
Dyskeratosis, autoimmunity and arthritis.

Others

CANDLE sd (chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy).
PSMB8, AR and AD. Contractures, panniculitis, ICC, fevers.
PSMG2, AR. Panniculitis, lipodystrophy, AIHA.
*(Variants in **PSMB4, PSMB9, PSMA3,** and **POMP** have been proposed to cause a similar CANDLE phenotype in compound heterozygous monogenic , digenic,and AD monogenic model(s).*

COPA defect. *COPA. AD*
Autoimmune inflammatory arthritis and interstitial lung disease with Th17 dysregulation and autoantibody production

NLRC4-MAS (macrophage activating syndrome)*. ***NLRC4.***
AD GOF. Severe enterocolitis and macrophage activation syndrome (HLH). Triggered by cold exposure.

NLRP1 GOF. ***NLRP1.*** AD GOF.
Palmoplantar carcinoma, corneal scarring; recurrent respiratory papillomatosis. Increased IL1β.

ALPI deficiency*. ***ALP1.*** AR.
TRIM22 def*. ***TRIM22.*** AR
Inflammatory bowel disease.

T-cell lymphoma subcutaneous panniculitis-like (TIM3 deficiency). ***HAVCR2.***
AR. Panniculitis, HLH, polyclonal cutaneous T cell infiltrates or T-cell lymphoma

VIIb. Auto-inflammatory disorders

Sterile inflammation (skin / bone / joints)

Predominant on the bone / joints

Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome, hyperzincemia and hyper-calprotectinemia. ***PSTPIP1*** *(C2BP1).* AD

DA: 5 days **FA:** Fixed interval : 4-6 weeks

Destructive arthritis, Pyoderma gangrenosum, inflammatory skin rash, Myositis. Acute-phase response during attacks

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoieticanemia (Majeed syndrome). ***LPIN2.*** AR

DA : Few days **FA :** 1-3 / month

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, severe pain, tender soft tissue swelling, Transfusion-dependent anemia, cutaneous inflammatory disorders

DIRA (Deficiency of the Interleukin 1 Receptor Antagonist) ***IL1RN.*** AR
Continuous inflammation.
Neonatal onset of sterile multifocal osteomyelitis, periostitis and pustulosis.

Cherubism. ***SH3BP2.***

AR.

Bone degeneration in jaws

Predominant on the skin

Blau syndrome. ***NOD2*** (CARD15). AD.
Continuous inflammation.

Uveitis, Granulomatous synovitis, Camptodactyly, Rash, Cranial neuropathies, 30% develop Crohn colitis. Sustained modest acute-phase response.

CAMPS ***CARD14.*** AD. Psoriasis.

DITRA. (Deficiency of IL-36 receptor antagonist).
IL-36RN. AR .

Life-threatening, multisystemic inflammatory disease characterized by episodic widespread, pustular psoriasis, malaise, and leukocytosis.

ADAM17 deficiency*. ***ADAM17*** **.** AR.

Early onset diarrhea and skin lesions. Severe bacteremia.
Defective TNFα production.

SLC29A3 mutation. ***SLC29A3*** . AR.

Hyperpigmentation hypertrichosis, histiocytosis-lymphadenopathy plus syndrome

Otulipenia/ORAS*. ***OTULIN.*** AR.
Neonatal onset of recurrent fever, Arthralgia, lipodystrophy. Dermatitis, diarrhea, Neutrophilia

AP1S3 deficiency*. ***AP1S3.*** AR.

Pustular psoriasis

Type 1 Interferonopathies

Progressive encephalopathy, ICC, Cerebral atrophy, HSMG, leukodystrophy , Thrombocytopenia, Elevated hepatic transaminases . Chronic cerebrospinal fluid (CSF) lymphocytosis

Aicardi-Goutieres Syndromes :
TREX1 AR-AD (+SLE, FCL), ***RNASEH2A, RNASEH2B*** (+SP), ***RNASEH2C, SAMHD1*** (+ FCL), ***ADAR1*** (+BSN, SP), ***IFIH1*** **GOF** AD (+ SLE, SP, SMS), ***DNASE2***

Spondyloenchondro-dysplasia with immune dysregulation (SPENCDI). ***ACP5.***
Short stature, SP, ICC, SLE-like auto-immunity (Sjögren's syndrome, hypothyroidism, inflammatory myositis, Raynaud's disease and vitiligo), hemolytic anemia, thrombocytopenia, skeletal dysplasia, possibly recurrent bacterial and viral infections.

STING-associated vasculopathy, infantile-onset. ***TMEM173.***
Early-onset inflammatory disease, Skin vasculopathy, inflammatory lung disease, systemic autoinflammation and ICC, FCL.

ADA2 deficiency. ***CECR1.*** Polyarteritis nodosa, childhood-onset, early-onset recurrent ischemic stroke and fever, Livedo racemosa, some patients develop hypogammaglobulinemia

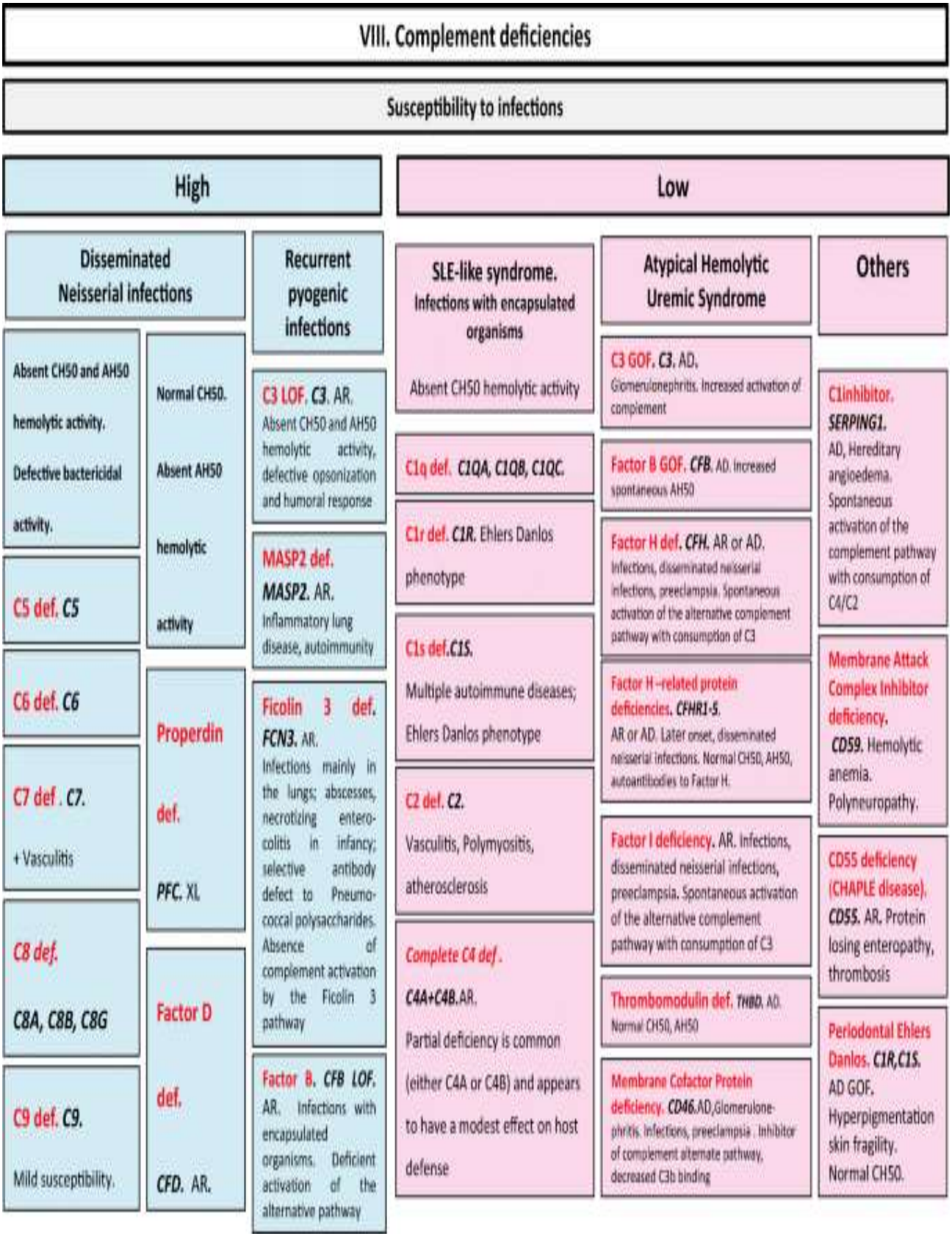
XL reticulate pigmentary disorder. ***POLA1.*** Hyper-pigmentation, reticulate pattern. Inflammatory lung and Gastroenteritis or colitis. Corneal scarring, characteristic facies

USP18 def *. ***USP18.*** TORCH like syndrome.

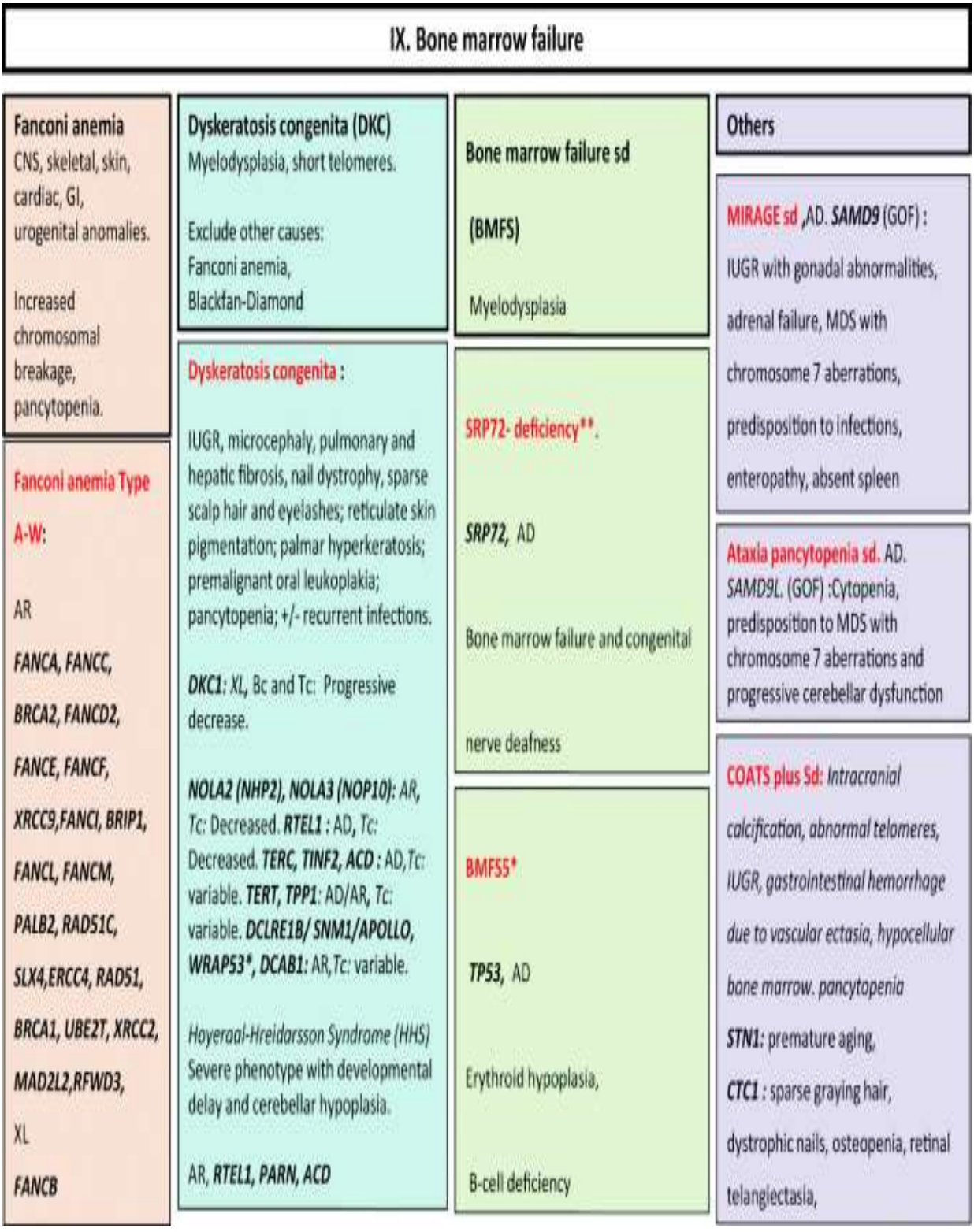
Pediatric systemic lupus erythematosus. ***DNASE1L3.*** Very early onset SLE, reduced complement levels, autoantibodies (dsDNA, ANCA), lupus nephritis, hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome.

OAS1 def*. ***OAS1.*** AD GOF. Pulmonary alveolar proteinosis, skin rash.

a , **b** Affections auto-inflammatoires. AD transmission autosomique dominante, ANCA anti-neutrophile cytoplasmique autoanticorps, AR transmission autosomique récessive, BSN nécrose striatale bilatérale, CAPS syndrome périodique associé à la cryopyrine, DA durée de l'épisode inflammatoire aigu, dsDNA acide désoxyribonucléique double brin, FA fréquence de l'épisode inflammatoire aigu, Lupus engelure familiale FCL, gain de fonction GOF, lymphohistiocytose hémophagocytaire HLH, hépatosplénomégalie HSM, calcifications intracrâniennes ICC, interleukine IL, perte de fonction LOF, syndrome sd, lupus érythémateux disséminé LED, syndrome SMS de Singleton-Merten, audition neurosensorielle SNHL perte, paraparésie spastique SP, toxoplasmose TORCH, autre, rubéole, cytomégalovirus et infections herpétiques



Compléter les carences. Transmission autosomique dominante AD, activité hémolytique de la voie alternative AH50, transmission autosomique récessive AR, activité hémolytique du complément CH50, déficit def, gain de fonction GOF, perte de fonction LOF, syndrome sd, lupus érythémateux disséminé LED, XL lié à l'X transmission



Troubles de l'insuffisance médullaire. Transmission autosomique dominante AD, transmission autosomique récessive AR, cellules Bc B, syndrome d'insuffisance médullaire BMFS, système nerveux central du SNC, dyskératose congénitale DKC, gastro-intestinal, gain de fonction GOF, retard de croissance intra-utérine IUGR, myélodysplasie MDS, syndrome sd, Cellules Tc T, transmission XL liée à l'X



Phénocopies de PID. Syndrome lymphoprolifératif auto-immun ALPS, auto-anticorps AutoAb, déficit immunitaire combiné CID, candidose cutanéo-muqueuse chronique CMC, gain de fonction GOF, susceptibilité mendélienne MSMD à la maladie mycobactérienne, aplasie pure des globules rouges PRCA

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette école et de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais de salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, Je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur part ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses, que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

LU ET APPROUVE,

Le Président ***du jury***

Professeur DOUKOURE

VU,

Le Doyen de l'UFR Sciences Médicales d'Abidjan

Professeur NANDJUI MANSE BEATRICE

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Félix Houphouët Boigny
Abidjan-Cocody (Côte d'Ivoire)
Professeur BALLO ZIÉ

Par délibération, l'UFR Sciences Médicales d'Abidjan déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

RESUME

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) sont des affections génétiques touchant un ou plusieurs composants du système immunitaire, altérant sa fonction**.** Ils sont répandus chez l'enfant et on en dénombre actuellement 300. En Côte d'Ivoire les DIP sont méconnus et aucune donnée n'a été retrouvée.

C'est dans ce cadre que cette étude s'est proposée d'étudier les déficits immunitaires primitifs chez l'enfant en Côte d'Ivoire.

Matériels et Méthodes

Nous analysons à travers une étude rétrospective menée au service de pédiatrie du Chu de Treichville, entre février et avril 2022, intéressant 93 enfants, les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des DIP chez l'enfant ainsi que la fréquence des différents types de DIP.

Résultats

L'âge moyen était de 2 ans avec des extrêmes de 22 jours à 15 ans, avec une prédominance masculine: sex ratio de 1.45.

L'origine géographique qui prédomine était Abidjan (85.32%).Antécédents retrouvés consanguinité (12.9%), le décès dans la fratrie (3.49%) et maladie auto immune (1,03%).

Les manifestations cliniques les plus retrouvées étaient les infections respiratoires à répétitions (60,71

La biologie a mis en évidence des anomalies telles qu'une hyperleucocytose (42.4%), une neutropénie (29.23%), une lymphopénie (16.44%), une thrombopénie (38.36%) et majoritairement une anémie (62.36%). Les étiologies sont dominées par les déficits humoraux (95.16%), le déficit en phagocytose (89.78%), syndromes bien définis avec déficit immunitaire (82.26%), les déficits immunitaires combinés (79.03%).

L'antibioprophylaxie a été indiqué chez 65.8%.

L'évolution a été favorable chez 41.94%, des infections à répétition chez 3.23% et 25.81% des patients sont décédés.

Conclusion

Les DIP faussement étiquetés rares, sont probablement à l'origine d'une part non négligeable de la mortalité infantile de cause infectieuse. Ce travail se veut être la première pierre à l'édifice d'une stratégie pour faciliter le diagnostic mais aussi améliorer la prise en charge afin d'offrir aux patients souffrants une meilleure espérance et qualité de vie.

Mots clés: Déficit Immunitaire Primitif – Epidémiologie - Côte d'Ivoire - Infections à répétition-Enfant

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies (PID) are heterogeneous diseases of genetic disorders affecting one or more components of the immune system, altering its function. They are used in children and there are currently 300 of them. In Côte d'Ivoire, PIDs are unknown and no data has been found.

It is in this context that this study proposed to study primary immune deficiencies in children in Côte d'Ivoire.

Materials and methods

We analyze through a retrospective study carried out in the pediatric department of the Chu de Treichville, between February and April 2022, involving 93 children, the epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic aspects of PID in children as well as the frequency of the different types of DIPS.

Results

The average age was 2 years with extremes of 22 days to 15 years, with a male predominance: sex ratio of 1.45.

The predominant geographical origin was Abidjan (85.32%). History found of consanguinity (12.9%), death in siblings (3.49%) and autoimmune disease (1.03%).

The most common clinical manifestations were repeated respiratory infections (60.71

Biology revealed abnormalities such as hyperleukocytosis (42.4%), neutropenia (29.23%), lymphopenia (16.44%), thrombocytopenia (38.36%) and mostly anemia (62.36%). The etiologies are dominated by humoral deficiencies (95.16%), phagocytosis deficiency (89.78%), well-defined syndromes with immune deficiency (82.26%), combined immune deficiencies (79.03%). Antibiotic prophylaxis was indicated in 65.8%. The evolution was favorable in 41.94%, repeated infections in 3.23% and 25.81% of patients died.

Conclusion

PID falsely labeled rare are probably the cause of a significant proportion of infant mortality from infectious causes. This work is intended to be the first stone in the building of a strategy to facilitate diagnosis but also to improve care in order to offer suffering patients a better life expectancy and quality of life.

Keywords: Primary Immunodeficiency - Epidemiology - Côte d'Ivoire - Recurrent infections - Child