

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1990



106 003253 7

THESE N°

112 / 13

---

**LA MALADIE D'OMENN A PROPOS  
D'UNE NOUVELLE OBSERVATION**

---

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 20 février 1990

par

**Patrick CURDIJAC**

Né le 18 avril 1958 à Limoges (Haute Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur BOUQUIER	Président
M. le Professeur BOULESTEIX	Juge
M. le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR	Juge
M. le Professeur DENIS	Juge

8x-3



Slit. 209792

A



ANNEE 1990

THESE N° 112

---

**LA MALADIE D'OMENN A PROPOS  
D'UNE NOUVELLE OBSERVATION**

---

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 20 février 1990

par

**Patrick CURDIJAC**

Né le 18 avril 1958 à Limoges (Haute Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur BOUQUIER .....	Président
M. le Professeur BOULESTEIX .....	Juge
M. le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR .....	Juge
M. le Professeur DENIS .....	Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA  
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de Chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires

LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie- Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A mes Grands-parents.

A mes Parents.

A Pascale.

A toute ma famille.

A tous mes amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BOUQUIER

Professeur des Universités de clinique de Pédiatrie.

Médecin des Hôpitaux.

Chef de Service.

Nous vous remercions d'avoir accepté de présider ce jury.

Nous espérons être dignes de l'honneur que vous nous faites.

Soyez assuré de notre profond respect.

A NOTRE JURY

-----

**Monsieur le Professeur BOULESTEIX**

Professeur des Universités de Pédiatrie.

Médecin des Hôpitaux.

Chef de Service.

Vous avez accepté très amicalement de siéger à notre jury.  
Veuillez trouver ici l'assurance de notre respectueuse  
considération.

**Monsieur le Professeur de LUMLEY WOODYEAR**

Professeur des Universités de Pédiatrie.

Médecin des Hôpitaux.

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez manifesté à  
l'égard de ce travail en acceptant de bien vouloir le juger.



**Monsieur le Professeur DENIS**

Professeur des Universités de Bactériologie-Virologie.

Biologiste des Hôpitaux.

Chef de Service.

Soyez remercié d'avoir accepté de juger ce travail et  
veuillez trouver en cette occasion l'expression de notre  
profonde reconnaissance.

P L A N

- I N T R O D U C T I O N

- CHAPITRE I : DEVELOPPEMENT IMMUNITAIRE DE L'ENFANT EN  
DEHORS DE TOUTE PATHOLOGIE : DONNEES DE LA  
LITTERATURE

- I - INTRODUCTION
- II - IMMUNITE SPECIFIQUE CELLULAIRE LIEE  
AUX LYMPHOCYTES T
- III - IMMUNITE SPECIFIQUE HUMORALE LIEE AUX  
LYMPHOCYTES B
- IV - IMMUNITE NON SPECIFIQUE DES CELLULES  
PHAGOCYTAIRES
- V - LE SYSTEME DU COMPLEMENT

- CHAPITRE II : L'OBSERVATION ET RAPPORT AVEC LA LITTERATURE

- I - ANTECEDENTS
- II - CIRCONSTANCES D'APPARITION
- III - PREMIERE HOSPITALISATION
- IV - DEUXIEME HOSPITALISATION
- V - TROISIEME HOSPITALISATION
- VI - PREMIERE EVOCATION DIAGNOSTIQUE
- VII - EVOLUTION
- VIII - TRAITEMENT
- IX - EVOLUTION POST GREFFE
- X - RAPPORT AVEC LA LITTERATURE.

- CHAPITRE III : LA MALADIE D'OMENN

- I - INTRODUCTION
- II - HISTORIQUE
- III - DESCRIPTION
- IV - GENETIQUE
- V - TRAITEMENT

- CHAPITRE IV : CLASSIFICATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES

- I - DEFICITS PREDOMINANTS DE LA  
PRODUCTION D'ANTICORPS
- II - DEFICITS PREDOMINANTS DE  
L'IMMUNITE CELLULAIRE
- III - DEFICITS IMMUNITAIRES MIXTES AFFECTANT  
L'IMMUNITE HUMORALE ET CELLULAIRE
- IV - DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES  
ASSOCIES A D'AUTRES ANOMALIES  
COMPLEXES
- V - DEFICITS DE L'ENDOCYTOSE OU DE LA  
BACTERICIDIE
- VI - DEFICITS DE LA MOBILITE OU DE  
L'ADHERENCE DES PHAGOCYTES
- VII - DEFICITS PRIMITIFS DU COMPLEMENT

- CHAPITRE V : SIGNES CLINIQUES ET MOYENS D'ETUDE D'UN  
ENFANT PORTEUR D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE

I - SIGNES CLINIQUES D'APPEL

II - MOYENS D'ETUDE D'UN ENFANT PORTEUR  
D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE

III - DIAGNOSTIC PRENATAL DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES

- C O N C L U S I O N

CHAPITRE I

---

DEVELOPPEMENT IMMUNITAIRE DE L'ENFANT  
EN DEHORS DE TOUTE PATHOLOGIE : DONNEES DE LA LITTERATURE

DEVELOPPEMENT IMMUNITAIRE DE L'ENFANT  
EN DEHORS DE TOUTE PATHOLOGIE : DONNEES DE LA LITTERATURE

1. INTRODUCTION

2. IMMUNITE SPECIFIQUE CELLULAIRE LIEE AUX LYMPHOCYTES T

2.1. Développement

2.2. Fonctionnement et déficience

2.3. Moyens de compensation.

3. IMMUNITE SPECIFIQUE HUMORALE LIEE AUX LYMPHOCYTES B

3.1. Développement

3.2. Fonctionnement et déficience

3.3. Moyens de compensation.

4. IMMUNITE NON SPECIFIQUE DES CELLULES PHAGOCYTAIRES.

5. LE SYSTEME DU COMPLEMENT.

CHAPITRE II

---

L'OBSERVATION  
ET  
RAPPORT AVEC LA LITTERATURE.

L'OBSERVATION

PIERRE B

---

I - ANTECEDENTS

1.1. Personnels

1.2. Familiaux

II - CIRCONSTANCES D'APPARITION

III - PREMIERE HOSPITALISATION

3.1. Examens cliniques

3.2. Examens complémentaires

3.3. Traitement et évolution

IV - DEUXIEME HOSPITALISATION

4.1. Examens cliniques

4.2. Examens complémentaires

4.3. Traitement et évolution.



V - TROISIEME HOSPITALISATION

- 5.1. Examens cliniques
- 5.2. Examens complémentaires
- 5.3. Traitement et évolution.

VI - PREMIERE EVOCATION DIAGNOSTIQUE

VII - EVOLUTION

7.1. A un mois et demi après les premiers signes.

- 7.1.1. Examens cliniques
- 7.1.2. Examens complémentaires
- 7.1.3. Traitement

7.2. A deux mois après les premiers signes

- 7.2.1. Examens cliniques
- 7.2.2. Examens complémentaires

7.3. A trois mois après les premiers signes

- 7.3.1. Examens cliniques
- 7.3.2. Examens complémentaires
- 7.3.3. Confirmation diagnostique

VIII - TRAITEMENT

8.1. Préparation

8.2. Greffe

IX - EVOLUTION POST GREFFE

9.1. : A J 7

9.2. : A J 18

9.3. : A J 28

9.4. : A J 49

9.5. : A J 83

9.6. : A J 92

9.7. : A J 102

9.8. : A J 123

X - RAPPORT ENTRE L'OBSERVATION ET LA LITTERATURE

CHAPITRE III

---

MALADIE D'OMENN

## LA MALADIE D'OMENN

### I - INTRODUCTION

### II - HISTORIQUE

### III - DESCRIPTION

#### 3.1. Etude clinique

##### 3.1.1. Signes cutanés

###### 3.1.1.1. Type de lésions

###### 3.1.1.2. Localisation et évolution

###### 3.1.1.3. Signes associés.

##### 3.1.2. Signes digestifs

##### 3.1.3. Signes infectieux

##### 3.1.4. Signes tumoraux

###### 3.1.4.1. Les adénopathies

###### 3.1.4.2. L'hépatosplénomégalie

###### 3.1.4.3. Atteinte testiculaire

##### 3.1.5. Signes respiratoires.

3.1.6. Retard du développement

3.1.6.1. Statur pondéral

3.1.6.2. Psychomoteur

**3.2. Etude biologique**

3.2.1. Signes hématologiques

3.2.1.1. Hyperleucocytose

3.2.1.2. Anémie

3.2.1.3. Thrombocytose

3.2.2. Signes associés

3.2.2.1. Bilan hépatique

3.2.2.2. Bilan nutritionnel

**3.3. Etude immunologique**

3.3.1. Immunité humorale

3.3.2. Immunité cellulaire

3.3.3. Immunité non spécifique

3.3.4. Activité 5' nucléotidase des  
lymphocytes

**3.4. Etude histologique**

3.4.1. Cutanée

3.4.2. Organes lymphoïdes

3.4.3. Ganglions

IV - GENETIQUE

V - TRAITEMENT

5.1. Corticothérapie

5.2. Agents cytotoxiques

5.3. Gammaglobulines injectables

5.4. Greffe de moelle

CHAPITRE IV

---

CLASSIFICATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES

## CLASSIFICATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES

### I - DEFICITS PREDOMINANTS DE LA PRODUCTION D'ANTICORPS

#### 1.1. Déficits globaux

1.1.1. Agammaglobulinémie liée au sexe ou  
maladie de BRUTON.

1.1.2. Hypogammaglobulinémie à expression  
variable

#### 1.2. Déficits dissociés

1.2.1. Déficit en Immunoglobuline A et G  
avec augmentation d'Immunoglobuline M

1.2.2. Déficit en Immunoglobuline M sérique

1.2.3. Déficit en Immunoglobuline A

1.2.4. Déficit sélectif en Isotypes Ig G2 et  
Ig G4

1.2.5. Hypogammaglobulinémie transitoire de  
la première enfance.



## II - DEFICITS PREDOMINANTS DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

2.1. Aplasie et hypoplasie thymique ou syndrome de DI GEORGE

2.2. Déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP)

## III - DEFICITS IMMUNITAIRES MIXTES AFFECTANT L'IMMUNITE HUMORALE ET CELLULAIRE.

3.1. Déficits immunitaires combinés sévères (DICS)

3.1.1. A lymphocytose avec Agammaglobulinémie.

3.1.2. DICS avec cellules B présentes

3.1.3. DICS associés à un déficit en Adénosine désaminase (ADA).

3.1.4. DICS rares et particuliers.

3.2. Déficit immunitaire combiné sévère associé à un défaut de synthèse des antigènes d'histocompatibilité.

3.3. Déficit immunitaire combiné associé à un déficit des protéines d'adhésion.

IV - DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES ASSOCIES A D'AUTRES  
ANOMALIES COMPLEXES.

- 4.1. Ataxie télangiectasie
- 4.2. Syndrome de WISKOTT-ALDRICH
- 4.3. Déficit immunitaire avec nanisme  
archondroplasique
- 4.4. Déficit immunitaire avec hypopigmentation
- 4.5. Candidose chronique cutanéomuqueuse
- 4.6. Hypogammaglobulinémie associée à un déficit  
en transcobalamine II.

V - DEFICITS DE L'ENDOCYTOSE OU DE LA BACTERICIDIE

- 5.1. Granulomatose septique chronique liée au  
chromosome X
- 5.2. Granulomatose septique chronique à  
transmission autosomique récessive
- 5.3. Déficit en G6 PD (Glucose 6 Pyruvate  
Deshydrogénase)
- 5.4. Absence de cytochrome b
- 5.5. Déficit en myeloperoxydase
- 5.6. Déficit en Glycoprotéine (GP 150)

VI - DEFICIT DE LA MOBILITE OU DE L'ADHERENCE DES  
PHAGOCYTES

- 6.1. Syndrome de CHEDIAK-HIGASHI
- 6.2. Dysfonctionnement de l'actine
- 6.3. Syndrome de SHWACHMAN
- 6.4. Déficit en molécules d'adhésion.

VII - DEFICITS PRIMITIFS DU COMPLEMENT.

CHAPITRE V

---

SIGNES CLINIQUES ET MOYENS D'ETUDE  
D'UN ENFANT PORTEUR D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE.

**SIGNES CLINIQUES ET MOYENS D'ETUDE  
D'UN ENFANT PORTEUR D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE.**

**I - SIGNES CLINIQUES D'APPEL**

**1.1. Syndrome de déficit de l'immunité humorale**

1.1.1. Les infections bronchiques

1.1.2. Troubles digestifs. Lambliaze.

1.1.3. Les infections virales

**1.2. Syndrome de déficit de l'immunité cellulaire**

1.2.1. Pneumopathie à pneumocystis carinii

1.2.2. Vaccinations à germes vivants

1.2.3. Transfusion de sang total

**1.3. Syndrome de déficit de la phagocytose ou de  
la bactéricidie.**

**II - MOYENS D'ETUDE D'UN ENFANT PORTEUR D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE**

**2.1. Examen clinique**

**2.2. Exploration des anticorps et de leur production**

2.2.1. Immunoglobulines

2.2.2. Synthèse d'anticorps

2.2.3. Lymphocytes B et plasmocytes

**2.3. Exploration de l'immunité à médiation cellulaire**

2.3.1. Hypersensibilité retardée

2.3.2. Lymphocytes T et leurs sous-populations

2.3.3. Prolifération des lymphocytes sanguins en culture

2.3.4. Autres tests in vitro

**2.4. Exploration de la phagocytose et de la bactéricidie**

**2.5. Autres explorations**

**III - DIAGNOSTIC PRENATAL DES DEFICITS IMMUNITAIRES**

**I N T R O D U C T I O N**

## I N T R O D U C T I O N

Les enfants qui, à la naissance, sont totalement dépourvus de système immunitaire, meurent généralement avant l'âge de un an lorsqu'ils sont laissés au sein de "l'océan de micro-organismes" dans lequel chacun de nous est immergé.

Les mêmes enfants, protégés par un isolement très précoce dans des "bulles" parfaitement stériles, ont un développement tout à fait normal.

Cela illustre bien la fonction principale de l'appareil immunitaire, dispositif efficace dans la lutte anti-infectieuse et dont l'existence est nécessaire à notre survie dans l'écosystème complexe où nous nous trouvons.

Nous nous proposons donc :

- de rappeler, à partir des données de la littérature le développement immunitaire de l'enfant en dehors de toute pathologie,



- d'étudier, plus particulièrement, dans le cadre des déficits immunitaires de l'enfant, le syndrome décrit par G.S. OMENN ou Maladie d'OMENN que nous illustrerons par une observation recueillie dans le service de Pédiatrie II du CHU de LIMOGES en 1989,

- de réinsérer la maladie d'OMENN, à la place qui lui est due, au sein de la classification des déficits immunitaires primitifs,

- et enfin, d'exposer les différents moyens d'étude cliniques et paracliniques d'un enfant atteint de déficit immunitaire humoral et/ou cellulaire.

CHAPITRE I

---

DEVELOPPEMENT IMMUNITAIRE DE L'ENFANT  
EN DEHORS DE TOUTE PATHOLOGIE : DONNEES DE LA LITTERATURE.

DEVELOPPEMENT IMMUNITAIRE DE L'ENFANT  
EN DEHORS DE TOUTE PATHOLOGIE : DONNEES DE LA LITTERATURE.

1. INTRODUCTION

Le terme immunité (du latin Immunis, libre de...) s'adressait initialement à la résistance des individus vis à vis des infections microbiennes.

Cette définition s'est élargie aujourd'hui à l'ensemble des réactions tendant à éliminer des substances étrangères.

Par extension, on désigne aussi sous ce nom l'ensemble des facteurs humoraux spécifiques ou non de la substance introduite, qui protège l'organisme contre les agressions infectieuses et parasitaires et les proliférations malignes.

Les divers moyens de défense de l'immunité n'ont pas atteint leur maturité lors de la naissance. Ceci rend compte de la susceptibilité particulière du nouveau-né et particulièrement du prématuré aux infections bactériennes et virales.

Les progrès de cette dernière décennie dans la compréhension de l'ontogénie des différentes cellules responsables des réactions immunitaires permettent aujourd'hui une meilleure analyse des facteurs responsables de cette compensation.

La mise en place des moyens de défense spécifiques et non spécifiques se fait pour l'essentiel au cours de la vie intra-utérine, mais n'est néanmoins pas achevée à la naissance.

Ce développement immunitaire consiste en la mise en place de quatre systèmes :

- l'immunité spécifique cellulaire liée aux lymphocytes T,
- l'immunité spécifique humorale liée aux lymphocytes B,
- l'immunité non spécifique des cellules phagocytaires,
- le système du complément.

## 2. IMMUNITE SPECIFIQUE CELLULAIRE LIEE AUX LYMPHOCYTES T

- 34 -

### 2.1. Développement

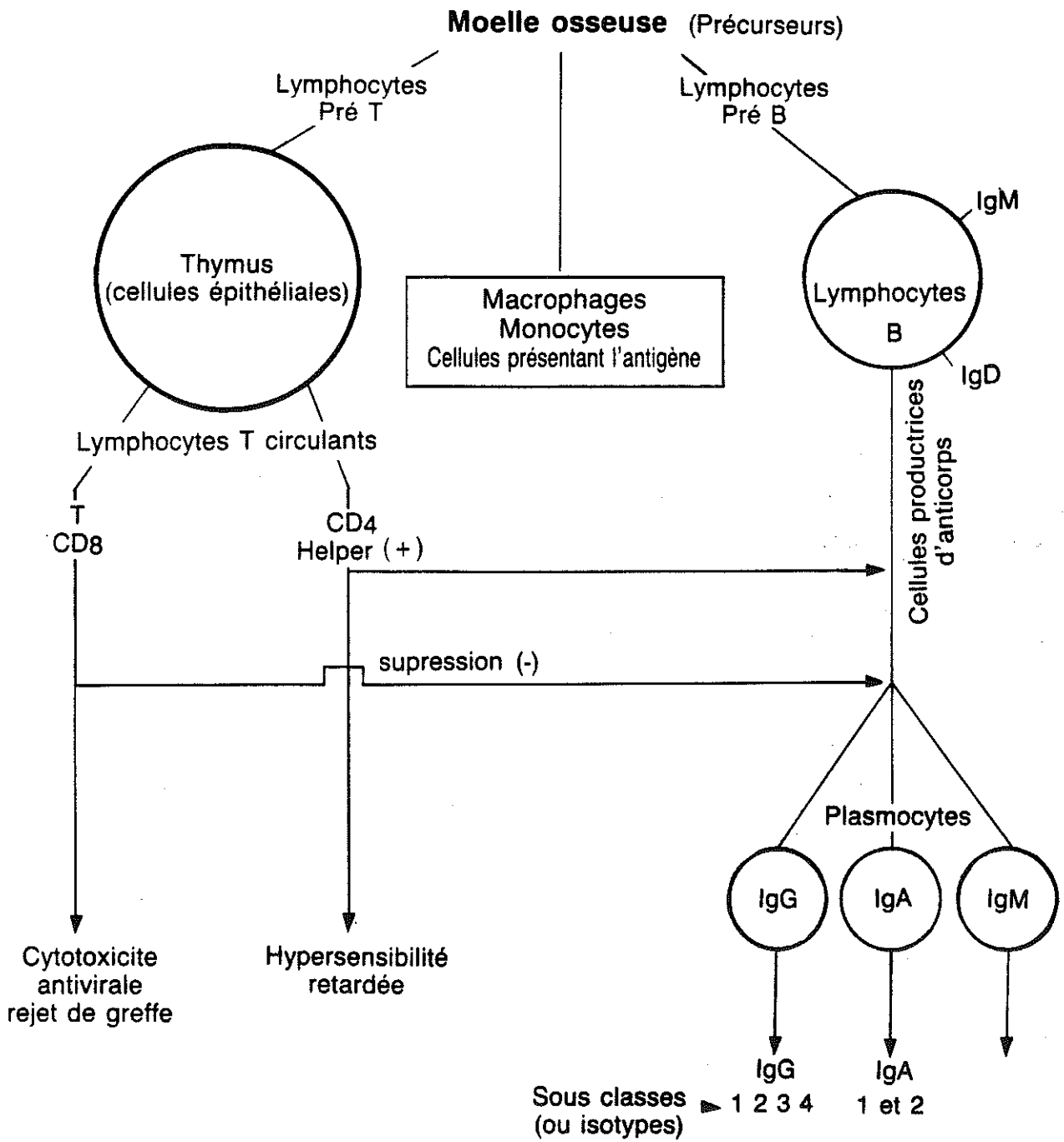
Les lymphocytes T proviennent des cellules souches hématopoïétiques.

La colonisation lymphoïde du Thymus débute dès la 10ème - 12ème semaine.

A partir de la 13ème - 15ème semaine de gestation, les lymphocytes T susceptibles d'être activés, de proliférer et doués d'activité cytotoxique peuvent être détectés dans les organes lymphoïdes.

Dès la 18ème semaine le nombre de lymphocytes T et la répartition des deux principales sous-populations CD4 et CD8 dans le sang, sont voisines des valeurs adultes.

### Développement du système immunitaire



## 2.2. Fonctionnement et déficience - 42 -

Une réponse immune spécifique des lymphocytes T in utero peut, de ce fait, être mise en évidence au cours des foetopathies (rubéole, toxoplasmose).

Malgré l'extrême rapidité du développement de lymphocytes T potentiellement fonctionnels (12 semaines) leur fonction à la naissance n'est pas équivalente à celle de l'âge adulte.

Le déficit principal concerne la production de lymphokines responsables de l'activation des macrophages et de la réaction d'hypersensibilité retardée.

De plus, les fonctions cytotoxiques non spécifiques et dépendantes d'anticorps sont diminuées chez le nouveau-né comparativement à l'adulte.

Ce déficit fonctionnel T du nouveau-né va disparaître pendant les premiers mois de la vie.

Ce déficit n'est peut être pas uniquement lié à une maturité non achevée des lymphocytes T mais en relation avec le fait que la mère et le foetus font l'objet d'une forte immunosuppression.

### 2.3. Moyens de compensation - 41 -

Ils sont faibles car il n'existe pas de passage significatif de lymphocytes maternels chez le foetus.

Par contre le lait maternel contient un nombre non négligeable de lymphocytes T et plus particulièrement le colostrum.

Ceux-ci vont participer au système immunitaire associé au tube digestif et donc contribuer à protéger localement le nourrisson.

## 3. IMMUNITE SPECIFIQUE HUMORALE LIEE AUX LYMPHOCYTES B

### 3.1. Développement

Les lymphocytes B producteurs des Immunoglobulines proviennent également des cellules souches hématopoïétiques, leur différenciation s'effectue dans la moelle osseuse.

Vers la 18ème semaine de grossesse, les lymphocytes B présents dans le sang ont acquis l'essentiel des marqueurs membranaires des lymphocytes B de l'adulte (Ig M, Ig D, marqueurs CD 19, CD 20, CD 24 etc...).

Vers la 24ème - 25ème semaine de gestation, les lymphocytes B sont capables de produire des Ig M en présence de lymphocytes T et après stimulation polyclonale, la capacité de production Ig G et A est acquise plus tardivement après la 25ème semaine.

### 3.2. Fonctionnement et déficience - 26 -

Le nouveau-né à terme a une concentration sérique d'Ig M équivalente au 1/20ème de celle de l'adulte, ce taux sérique va tendre vers les valeurs de l'adulte, soit 1g/l dès la fin de la première année.

L'apparition d'Ig A sérique est lente et les taux adultes ne sont atteints que vers l'âge de quatre ans.

La production d'Ig G commence de façon significative vers le 6ème mois de grossesse mais est encore faible à la naissance.



### 3.3. Moyens de compensation

Le déficit en Ig G à la naissance est compensé par le passage transplacentaire d'Ig G maternelles à partir du 6ème mois de grossesse, c'est un transfert actif qui s'accroît jusqu'à la fin de la grossesse.

Ces Ig G ont une demi-vie de 21 jours et vont donc protéger le jeune nourrisson pendant les six premiers mois de vie, un relais progressif étant pris par la production propre de l'enfant.

Les Ig M et A ne franchissent jamais la barrière placentaire mais sont en revanche en grande quantité dans le lait maternel : de nombreuses études ont montré que l'allaitement maternel réduisait de façon très significative la morbidité au cours des premiers mois de vie.

Le développement des lymphocytes B est quantitativement terminé à la naissance mais la production d'anticorps contre tous les antigènes n'égale celle de l'adulte que vers l'âge de quatre ans.

Comme pour l'immunité cellulaire, le déficit qualitatif de l'immunité humorale à la naissance et pendant les deux premières années de vie peut aussi être en partie la conséquence de l'immunosuppression maternofoetale.

#### 4. IMMUNITE NON SPECIFIQUE DES CELLULES PHAGOCYTAIRES

Les polynucléaires neutrophiles sont présents en faible quantité dans le sang foetal et si, chez le nouveau-né à terme, leur nombre est de 10 000/mm<sup>3</sup> leur fonction, ainsi que celle des monocytes, est déficitaire comparée aux cellules phagocytaires de l'adulte.

Il existe en effet un défaut de migration de ces cellules, une moins bonne fixation de facteur chimiotactique, un défaut d'adhérence des cellules, une diminution de la capacité de déformation et un mouvement ralenti.

Par contre les fonctions de phagocytose et de bactéricidie sont intrinsèquement normales.

Ce défaut pourrait être lié à une moindre expression du récepteur pour le complément CR3 récepteur d'adhérence à la surface des polynucléaires.

## 5. LE SYSTEME DU COMPLEMENT

Le produit principal est le composant C3b qui se fixe sur les polynucléaires et les macrophages en activant et provoquant la phagocytose c'est *l'opsonisation*.

A la naissance la concentration sérique est environ la moitié des valeurs de l'adulte. Ce défaut partiel accentue donc le déficit fonctionnel des cellules phagocytaires.

De nombreuses perturbations sont susceptibles de troubler les mécanismes complexes de la mise en place de l'immunité spécifique cellulaire et humorale.

Elles donnent lieu à l'apparition de déficits immunitaires.

CHAPITRE II

---

L'OBSERVATION  
ET  
RAPPORT AVEC LA LITTERATURE

**OBSERVATION**

**PIERRE B**

Né le 26 Février 1989

Agé de 2 mois à l'apparition des premiers signes.

**1. ANTECEDENTS**

**1.1. Personnels**

- \* Premier enfant de la famille.
- \* Né à terme après une grossesse sans problème.
- \* A la naissance : poids : 3350 g.  
taille : 50 cm  
PC : 36 cm
- \* Score d'Apgar : 10

**1.2. Familiaux**

- \* Chez la mère : asthme et rhume des foins.
- \* Chez le père : asthme et eczéma.

## 2. CIRCONSTANCES D'APPARITION

\* L'enfant est vu par un dermatologue pour une dermite séborrhéique du visage.

\* Une première application de CUTACNYL entraîne un oedème aigu du visage.

## 3. PREMIERE HOSPITALISATION

### 3.1. Examen clinique

\* Après une deuxième application de CUTACNYL l'oedème s'accroît avec une peau rouge, infiltrée, un aspect suintant et vésiculeux sur les joues.

\* L'oedème englobe également le cuir chevelu et la partie supérieure du thorax.

\* Il n'existe pas de lésion au niveau du siège ou du reste du corps.

\* L'évolution est rapidement favorable après pulvérisations et applications de corticoïdes locaux.

\* Par ailleurs l'examen général est normal, l'enfant pèse 4700 g.

### 3.2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- A la NFS :

GB..... 13 300 avec Eosinophiles : 34 %  
Neutrophiles : 49 %  
Lymphocytes : 15 %  
Monocytes : 2 %.

Hb..... 10,6 g  
VGM ..... 93,5  
Plaquettes.... 575 000

- CRP..... 9,1 mg/l

- Protides totaux..... 56 g

avec Albumine : 68,0 %

Alpha 1 : 4,3 %

Alpha 2 : 10,9 %

Bêta : 7,2 %

Gamma : 9,2 %

- Un prélèvement local au niveau des oreilles met  
en évidence :

- . un Streptocoque Fecalis
- . un Pyocyanique
- . un Enterobacter Cloacae

### 3.3. Traitement et évolution

L'évolution est vite favorable.

L'enfant ressort avec pulvérisations de SEROZINC et applications de BETNEVAL.

## 4. DEUXIEME HOSPITALISATION

Environ un mois plus tard, l'enfant est à nouveau hospitalisé.

### 4.1. Examen clinique

\* Depuis quelques jours Pierre présente des selles nombreuses et molles, non diarrhéiques au nombre de 4 à 5 par jour.

\* Il perd du poids et pèse 4160 g, mesure 59,5 cm avec une périmètre crânien de 38,5 cm.

\* Pas de température (37° C).

\* On retrouve :

- une dermite généralisée avec un aspect erythémato-squameux sec sur le visage et le cuir chevelu,



- un aspect vésiculeux suintant sur le reste du corps au niveau des convexités, des jambes, des bras, des coudes ; les plis inguinaux et axillaires sont respectés,
- un prurit très intense accompagne cette dermite.

\* L'état général est conservé mais l'enfant ne prend pas de poids malgré un régime normal associant lait HA et lait maternel. Il ne vomit pas, ne présente pas de régurgitation.

#### 4.2. Examens complémentaires

- A la NFS :

GB.....18 800 avec Eosinophiles : 11 %  
Neutrophiles : 32 %  
Lymphocytes : 54 %  
Monocytes : 3 %

Hb..... 10,6 g

Plaquettes.... 960 000

- CRP..... 4,9 mg/l

- Protides totaux..... 42 g/l

avec Albumine : 53,0 %

Alpha 1 : 10,0 %

Alpha 2 : 12,7 %

Bêta : 10,0 %

Gamma : 12,0 %

- Ig G et Ig M légèrement augmentées
- Ig E totales : 1800 KUI/l
- Ionogramme normal
- Dosage Urée Creatinine normal
- ECBU normal
- Coproculture met en évidence un rotavirus.

#### 4.3. Traitement et évolution

\* L'enfant est mis sous lait sans protéine.

\* La dermite s'améliore après :

- Bains de PERMANGANATE,
- pulvérisations de SEROZINC
- DERMOCUIVRE,
- DAKTARIN et application quotidienne de  
BETNEVAL,
- ORACEFAL par voie générale.

## 5. TROISIEME HOSPITALISATION

Nouvelle hospitalisation un mois plus tard.

Pierre n'a pas pris de poids jusqu'à l'âge de trois mois, il pèse 5200 g, mesure 56 cm et a un périmètre crânien de 40 cm.

### 5.1. Examen clinique

- Dermite généralisée érythrosique avec aspect infiltré de la peau, érythémato-squameux par endroits, notamment au niveau des convexités.
- La peau est suintante.
- Le cuir chevelu et la face sont touchés.
- Le prurit est intense.
- On retrouve de plus une altération de l'état général, un aspect de dénutrition, un oedème important au niveau des extrémités qui sont froides.
- Une hépatomégalie à trois travers de doigt.
- La rate est sous le rebord costal.
- Des adénopathies volumineuses, dures (1 à 2 cm de diamètre) sont retrouvées au niveau des creux inguinaux.
- Des adénopathies dures et infiltrées au niveau cervical.
- L'enfant est fébrile, grognon, geignard.

## 5.2. Examens complémentaires

\* Une ponction lombaire est pratiquée :

Le LCR est trouble avec :

- leucocytes : 4500 Polynucléaires 80 %  
Lymphocytes 20 %
- examen direct à la recherche d'antigène soluble est négatif,
- la culture mettra en évidence un streptocoque hémolytique B3,
- la glycorachie est à 2,9 mmol/l,
- les chlorures à 122 g/l,
- la protéinorachie à 1,22 g/l.

\* L'enfant est mis sous **CLAFORAN-AMIKLIN**.

\* Après 48 heures de traitement nouvelle ponction lombaire :

- Leucocytes : 400 - prédominance des polynucléaires,
- Streptocoque B à la culture.

On rajoute au traitement du **CLAMOXYL** :

- Glycorachie : 2,80 mmol/l,
- Chlorures : 131,00 g/l,
- Protéinorachie : 1,33 g/l.

- A la NFS :

GB..... 24 200 avec Eosinophiles : 40 %  
Neutrophiles : 25 %  
Lymphocytes : 32 %  
Monocytes : 3 %

Hb..... 11,7 g

Plaquettes.... 691 000

- CRP..... 122 mg/l

- Protides totaux 45 g/l

- Electrophorèse des protides Albumine : 62,8 %  
Alpha 1 : 7,6 %  
Alpha 2 : 13,1 %  
Bêta : 9,3 %  
Gamma : 7,2 %

- Dosage pondéral des Immunoglobulines

. Ig G 2,27 g/l

. Ig A < 0,31 g/l

. Ig M 0,93 g/l

- ECBU : normal

- Hémostase : normale

- Coproculture : Rotavirus

- Transaminases légèrement augmentées

TGP : 63 U/l et TGO : 43 U/l

### 5.3. Traitement et évolution

\* L'enfant présente :

- des selles glaireuses, sanglantes,
- un abdomen tendu, ballonné.

\* L'alimentation est stoppée.

\* On met en place un cathéter central pour alimentation parentérale.

\* En deux jours l'enfant est apyrétique et même hypothermique entre 36° et 34 ° C.

\* Le traitement comprend : CLAFORAN, AMIKLIN, CLAMOXYL, FUNGIZONE, VEINOglobuline tous les deux jours.

### 6. PREMIERE EVOCATION DIAGNOSTIQUE

On trouve au total :

- Une dermatite à caractères inhabituels,
- une stagnation pondérale,
- un syndrome de malabsorption,
- une méningite à streptocoque B,
- une diarrhée glaireuse et sanglante,

- une altération de l'état général,
- une hépatosplénomégalie,
- une polyadénopathie,
- une érythrodermie-squameuse,
- une pachydermie.

Cela permet d'évoquer la possibilité d'un DEFICIT IMMUNITAIRE avec HYPEREOSINOPHILIE, type MALADIE D'OMENN, chez un enfant âgé de trois mois et demi.

Il est alors transféré à Paris au GROUPE HOSPITALIER NECKER ENFANTS MALADES.

## 7. EVOLUTION

### 7.1. Un mois et demi après les premiers signes

#### 7.1.1. Examen clinique

\* Au tableau clinique précédent s'ajoutent des troubles neurologiques en rapport avec une hypernatrémie iatrogène à 165 m/l et une hypernatriurèse à 123 m/L.

\* Elle est corrigée sur 48 heures.

\* L'état de Pierre s'améliore.

### 7.1.2. Examens complémentaires

- LCR : Normal
- Scanner : discret décollement pariétal droit.
- Un bilan immunitaire en cours montre :
  - . une hypo Ig A et Ig M modérée,
  - . des marqueurs lymphocytaires normaux.

### 7.1.3. Traitement

- Antibiothérapie large plus **VANCOMYCINE**.
- Supplémentation en Ig.
- Nutrition parentérale.
- Décontamination digestive.
- Mise sous **BACTRIM** à forte dose compte tenu de la découverte d'un pneumocystis au lavage alvéolaire.

\* L'état de Pierre est correct, mais précaire.

On envisage :

- une mise sous enceinte stérile,
- une transplantation médullaire si le diagnostic se confirme sur les données du bilan immunologique et de la biopsie cutanée.



## 7.2. Deux mois après les premiers signes

### 7.2.1. Examens cliniques

- \* L'état général est plus favorable sur les plans
  - . pulmonaire,
  - . cutané.
  
- \* Les troubles digestifs sont très importants.

### 7.2.2. Examens complémentaires

- Biopsie intestinale :
  - . Atrophie villositaire partielle
  - . Infiltration lymphocytaire du chorion.
- Dosage immunoglobulines : diminution Ig G et Ig M ce qui conforte le diagnostic.

On poursuit les vaccinations pour pratiquer les TTL antigènes.

En fonction des résultats la greffe de moelle est prévue.

### 7.3. TROIS MOIS APRES LES PREMIERS SIGNES

#### 7.3.1. Examen clinique

#### ANALYSE DES MARQUEURS LYMPHOCYTAIRES DANS LA MALADIE D'OMENN

	T3	T4	T8	B
Normal (1) (+ erreur standard)	49 + 10	37 + 8	13 + 2	8 + 2
Pierre	76	85	5	2

( (1) Normal : 4 enfants à 4.10.10 et 28 semaines. Les résultats sont exprimés en pourcentages.)

#### PROLIFERATION EN P.H.A. (PHYTOHEMAGGLUTININE)

Normal (+ 2).....	21 - 235 000 coups/minute
Pierre.....	54 000 1 000 en présence de candidine ou anatoxine antitétanique.

\* Pierre est en enceinte stérile depuis un mois mais une diarrhée grave interdit toute réalimentation.

\* Amélioration sur le plan cutané grâce à une corticothérapie locale intensive.

### 7.3.2. Examens complémentaires

- Hypogammaglobulinémie,
- Déficit fonctionnel important des lymphocytes en présence d'antigènes avec absence de réponse.

**LE DIAGNOSTIC DE SYNDROME D'OMENN EST MAINTENANT CERTAIN.**

#### \* Typage HLA

Pierre : HLA A 24/28 B 44/35 DR 4/6 DQ 1/3

Mère : HLA A 3/28 B 44/35 DR 4/7 DQ 2/3

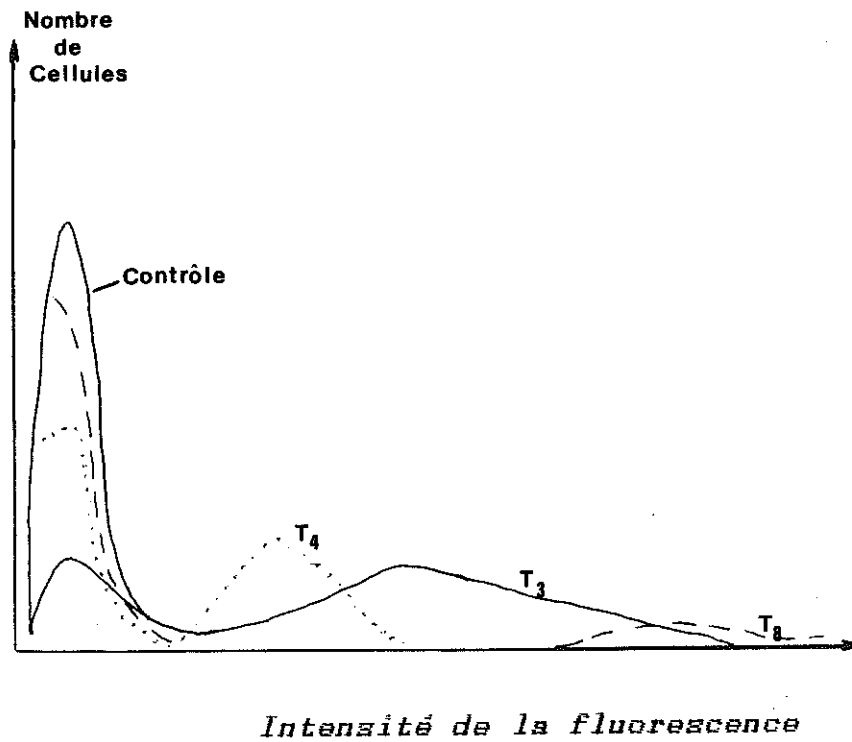
Père : HLA A 2/24 B 44/39 DR 1/6 DQ 1/3

#### \* Recherche de double population :

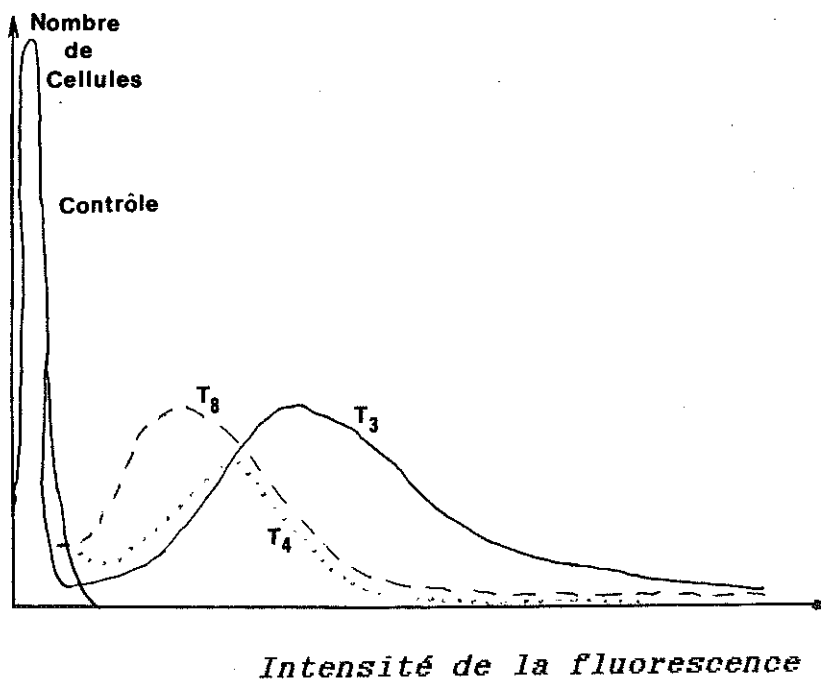
- . HLA négative
- . présence d'un génotype XY sur tous les lymphocytes observés, permettant d'éliminer une GVH materno-foetale.

CELLULES T DANS LA MALADIE D'OMENN

1) Chez un sujet normal



2) Chez un sujet avec syndrome d'OMENN



\* Recherche d'une autoréactivité sur un modèle in vitro mettant en présence un fragment cutané et les lymphocytes de l'enfant est négative.

**LA GREFFE EST ENVISAGEE.**

La mère 4/6 HLA identique sera le donneur.

**8. TRAITEMENT**

**8.1. Préparation**

Associant : VP 16

**BUSULFAN**

**ENDOXAN**

**8.2. Greffe de moelle**

Réalisée onze jours après confirmation du diagnostic avec moelle de la mère.

**9. EVOLUTION POST GREFFE**

**9.1. A J 7**

- Apport de  $1,5 \cdot 10^8$  cellules/kg avec moins de 1 % de T résiduels.
- Syndrome fébrile.

9.2. A J 18

- Hyperthermie à 39° justifiant le maintien d'une antibiothérapie large par FORTUM, VANCOMYCINE, AMIKLIN, AMPHOTERICINE B avec adjonction de ZOVIRAX.
- Eruption compatible avec une GVH.
- Diarrhée.
- Hépatomégalie sans perturbation du bilan hépatique.

9.3. A J 28

- Etat clinique satisfaisant.
- Plus de signes cutanés.
- Amélioration sur le plan digestif permettant une reprise de l'alimentation.
- Pas de signe de GVH.
- La numération retrouve entre 800 et 2500 leucocytes, les plaquettes sont normales.
- On stoppe les antibiotiques neutropéniants qui pourraient gêner la sortie d'aplasie.
- La corticothérapie est peu supérieure à 1 mg/kg.

9.4. A J 49

- L'état général est parfait.
- Le sevrage de la corticothérapie est effectué.
- La Quinacrine sur sang total est à 2 %.

9.5. A J 83

- Sorti d'enceinte stérile.
- Bon état général avec cependant :
  - . réapparition de signes cutanés eczématiformes
  - . aucune prise pondérale franche malgré l'absence de troubles digestifs
  - . un syndrome subfébrile inexpliqué.
- Une biopsie cutanée est envisagée pour faire la différence entre un eczéma et des signes de GVH.
- Un bilan immunitaire va aussi être pratiqué.

9.6. A J 92

- La biopsie cutanée montre des altérations modérées mais en faveur d'une GVH cutanée.
- On note un syndrome subfébrile inférieur à 38°C
- Il apparaît des lésions hépatiques avec cholestase malgré la reprise de la ciclosporine depuis 7 jours.

- On reprend la corticothérapie à 2 mg/kg.
- Une biopsie intestinale est pratiquée . Etant donné la stagnation pondérale, elle ne montre ni atrophie villositaire ni signe de GVH.
- La reconstitution immunitaire est satisfaisante avec proliférations positives en présence d' antigènes.

#### 9.7. A J 102

- Le fractionnement des ingestas a permis la prise de 200 g en une semaine.
- Une biopsie hépatique permet d'objectiver un aspect morphologique normal sans signe de GVH ni infiltration lymphoïde ni élément en faveur d'une infection à CMV (Cytomégalovirus).
- La symptomatologie diminue avec l'augmentation de la corticothérapie.
- La NFS montre :

GB..... 3100 avec Neutrophiles 52 %  
Eosinophiles 4 %  
Lymphocytes 33 %

- L'électrophorèse des protéines :

. Albumine 30,0 g/l  
.  $\alpha$ 1 glob 4,0 g/l  
.  $\alpha$ 2 glob 7,0 g/l  
.  $\beta$  glob 5,6 g/l  
.  $\gamma$  glob 7,5 g/l



- Dosage pondéral des Ig :

. Ig G : 9,5 g/l

. Ig A : 0,31 g/l

. Ig M : 0,7 g/l

. Bande stable étroite en  $\gamma$

#### 9.8. A J 123

\* Pierre quitte l'hôpital pour retourner à son domicile

\* Il pèse 6,100 kg.

\* Il doit suivre un régime sans protéine du lait de vache et sans gluten avec ALFARE.

\* Son traitement associe CICLOSPORINE et CORTICOTHERAPIE.

\* L'évolution est tout à fait favorable avec une bonne reconstitution immunitaire.

10. RAPPORT ENTRE L'OBSERVATION ET LA LITTERATURE - 25 -

	PIERRE B	LITTERATURE
<b>CLINIQUE</b>		
. Age du début de la maladie	2 mois	1er jour à 3 mois
. Age de la mort	vivant	2 mois à 18 mois
. Atteinte cutanée	+	+ 14 / 14
. Pachydermie	+	+ 7 / 14
. Diarrhée	+	+ 10 / 14
. Infection à répétition	+	+ 12 / 14
. Hépatosplénomégalie	+	+ 14 / 14
. Adénopathies	+	+ 11 / 14
. Signes pulmonaires	+	+ 12 / 14
. Alopécie	+	+ 11 / 14
. Retard staturo-pondéral	+	+ 7 / 14
. Retard psychomoteur	±	+ 5 / 14

**BIOLOGIE**

. Anémie	+	+ 10 / 14
. Hyperleucocytose	+	+ 8 / 14
. Eosinophilie	+	+ 14 / 14
. Dysgammaglobulinémie	+	+ 11 / 14
. Baisse de la prolifération lymphoblastique induite par la PHA	±	+ 8 / 9

+ : présent  
 ± : variable  
 - : n'existe pas.

CHAPITRE III

---

MALADIE D'OMENN

## LA MALADIE D'OMENN

### 1. INTRODUCTION

On qualifie de déficit immunitaire toute insuffisance d'une ou plusieurs fonctions immunologiques pour peu que l'anomalie soit susceptible d'entraîner des manifestations pathologiques.

Leur fréquence apparente croît avec la progression des connaissances ou des techniques d'exploration en immunologie.

Dans le cadre de ces déficits nous nous appliquerons donc à étudier le syndrome décrit en 1965 par Gilbert S. OMENN : la maladie d'OMENN.

2. HISTORIQUE - 5 - 6 - 21 - 23 - 25 - 31 - 32 -

Le syndrome d'OMENN semble être un déficit immunitaire mal connu à en juger par la pauvreté des rapports publiés.

En 1985 HONG et AL. fait état de 14 publications sur le sujet : dont deux articles concernant le même patient et 6 cas issus de la même famille, lesquels furent l'objet de la première description de la maladie par Gilbert S. OMENN en 1965.

Cette publication, pour laquelle il reçut un premier prix à Harvard Medical School devint un classique de la littérature clinique génétique. Il a étudié cette famille dans laquelle il existait un problème de consanguinité et au sein de laquelle six enfants sur douze décédèrent de réticulo endothéliose avec hyperéosinophilie.

Il démontre le caractère héréditaire, autosomique récessif de ce syndrome.

Six années plus tard, OMENN rapporte deux cas supplémentaires issus également d'un mariage consanguin.

En 1972 BARTH et AL., puis en 1974 OCHS et AL. décrivent, à la suite de l'autopsie d'un enfant atteint, une dysplasie sévère du thymus et un déficit profond en lymphocytes au niveau des tissus lymphoïdes périphériques.

En 1980 COHEN et AL sont les premiers à inclure dans le tableau de cette maladie un déficit en 5' nucléotidase, ceci à propos d'un cas dont les parents n'ont aucune consanguinité.

En 1982 F. LE DEIST parle également de ce déficit enzymatique à propos de 3 cas sur 4 étudiés.

En 1983 KAROL et AL montre qu'il existe des degrés variables d'hypogammaglobulinémie avec élévation des Ig E sériques.

La maladie d'OMENN est diagnostiquée très précocément dans l'enfance et présente des similitudes avec les syndromes de LETTERER SIWE et de NELSON.

La découverte récente du déficit en 5' nucléotidase dans la maladie d'OMENN laisse espérer la possibilité d'un succès diagnostique prénatal sur le sang foetal.

### 3. DESCRIPTION

#### 3.1. Etude clinique - 25 -

##### 3.1.1. Signes cutanés - 8 - 40 -

Ce sont les premiers signes de la maladie. Ils apparaissent plus ou moins tôt dans la vie : 2ème jour à la 6ème semaine.

### 3.1.1.1. Type de lésions

Il s'agit de lésions :

- Erythémateuses,
- papuleuses : excoriées et croûteuses confluant en placards suintants,
- parfois squameuses,
- parfois vésiculeuses.

La surinfection est fréquente, entraînant alors une pustulisation.

On peut voir, moins fréquemment, un exanthème morbiliforme ou eczématiforme, ainsi que la présence de vésicules endobuccales (OMENN 1965). - 31 -

### 3.1.1.2 Localisation et évolution

La localisation initiale est le plus souvent le visage et l'abdomen (mais variable d'un malade à l'autre).

La généralisation survient rapidement.

A la phase d'état ces lésions sont diffuses à tout le corps bien que pouvant prédominer aux extrémités, les paumes et les plantes ne sont jamais épargnées. Les muqueuses ne sont, en général, pas touchées.

Les lésions évoluent par poussées éruptives successives séparées les unes des autres par des périodes de durée variable.

Une fois généralisée l'érythrodermie est souvent suintante et impétiginisée (entre 1 et 3 mois).

### 3.1.1.3. Signes associés - 4 -

\* La pachydermie : il semble que la peau devienne "trop grande" en conséquence d'une fonte musculaire et du tissu adipeux sous cutané.

Il existe de gros plis profonds et grossiers au niveau des membres.

\* L'Alopécie constante touche les cheveux et les sourcils.

\* Les ongles sont intacts.

\* Des nodules cutanés ont été décrits chez un malade sur la face antérieure du thorax d'une taille de 0,5 cm.

\* Une infiltration oedémateuse peut apparaître au niveau des extrémités et de la face.



### 3.1.2. Signes digestifs

Ils surviennent à distance des signes cutanés (entre 1 et 5 mois).

Il s'agit le plus souvent d'une diarrhée chronique, rebelle au traitement diététique habituel, les selles sont molles plus rarement liquides, parfois verdâtres, augmentées en volume et en nombre.

Cette diarrhée s'accompagne d'une malabsorption et semble aggraver le retard du développement staturo pondéral de l'enfant.

### 3.1.3. Signes infectieux

Ils apparaissent tot dans la vie et ce sont eux qui évoquent l'existence du déficit immunitaire.

Leurs localisations sont multiples bien qu'il existe une prédominance au niveau de la sphère ORL et de la peau. La surinfection cutanée est pratiquement constante à staphylocoques.

L'appareil digestif est plus rarement touché avec des coprocultures souvent négatives.

Les germes les plus fréquemment rencontrés sont :

- le staphylocoque,
- le bacille pyocyanique,
- le candida.

#### 3.1.4. Signes tumoraux - 21 - 25

##### 3.1.4.1. Les adénopathies

Celles-ci apparaissent en général alors que les lésions cutanées sont présentes depuis 1 à 2 mois.

Elles n'ont pas de localisation élective et sont rapidement diffuses.

A la phase d'état, les aires inguinales, cervicales et axillaires sont constamment touchées.

Ces ganglions sont fermes, homogènes, non fixés, non douloureux, d'un diamètre pouvant atteindre 3 cm.

##### 3.1.4.2. L'hépatosplénomégalie

Elle apparaît après les adénopathies, elle est homogène, ferme, non douloureuse et importante.

### 3.1.4.3. Atteinte testiculaire

F. Le DEIST décrit un cas d'atteinte testiculaire avec un testicule augmenté de volume, ferme, homogène, non douloureux.

### 3.1.5. Signes respiratoires

Ils sont pratiquement constants. Il s'agit :

- soit d'une pneumopathie infectieuse systématisée qui régresse sous antibiothérapie,
- soit d'une pneumopathie interstitielle disséminée aux deux champs évoluant par épisodes de dyspnée successifs avec cyanose et signes de lutte.

A l'étude histologique post mortem des poumons on retrouve fréquemment un pneumocystis carinii.

### 3.1.6. Retard de développement

#### 3.1.6.1. Staturo pondéral

A la naissance, le poids et la taille sont normaux, ils le restent jusqu'au début de la maladie et tant que les signes cutanés sont isolés.

La diarrhée décrite précédemment va aggraver ce retard mais elle n'en est pas la cause initiale. Le repos digestif par alimentation parentérale sera nécessaire pour obtenir une prise de poids.

### **3.1.6.2. Psychomoteur**

A la naissance l'examen est en général normal. Le retard psychomoteur apparaît vers l'âge de 3 à 4 mois, l'enfant tient mal sa tête et il n'acquiert pas la position assise. Il persiste parfois des réflexes archaïques.

Le périmètre crânien ne croît pas.

L'enfant ne semble pas acquérir les fonctions normales de communication avec l'extérieur, fait aggravé par les hospitalisations successives.

## **3.2. Etude biologique - 25 - 31 - 36 - 37**

### **3.2.1. Signes hématologiques**

#### **3.2.1.1. Hyperleucocytose**

Constante et précoce et d'importance variable d'un malade à l'autre.

Elle varie de 15 000 à 20 000 et peut être supérieure.

L'hyperéosinophilie est constante et souvent très élevée.

On peut retrouver une hyperlymphocytose ou une lymphopénie.

Une hyperneutrophilie peut être observée chez ces enfants souvent polyinfectés.

#### **3.2.1.2. Anémie**

Elle est constante, le plus souvent hypochrome, ferriprive à coefficient de saturation de la sidérophilline bas et capacité de fixation élevée évoquant une carence en fer.

Elle peut justifier la transfusion de culots globulaires irradiés.

#### **3.2.1.3. Thrombocytose**

Le taux de plaquettes est normal hormis une hyperplaquettose accompagnant les poussées infectieuses.

### 3.2.2. Signes associés

#### 3.2.2.1. Bilan hépatique

On retrouve des signes de cytolysse sans signe de cholestase, ni signe d'insuffisance hépatique. Le bilan hémostatique est normal.

#### 3.2.2.2. Bilan nutritionnel

Malgré une malabsorption des graisses, une diarrhée persistante et une stagnation pondérale, ces malades ne présentent pas de carence nutritionnelle majeure.

Il existe une steatorrhée et un test de Schilling anormal.

Les facteurs vitamine K dépendant ne sont pas franchement perturbés.

L'albumine est en général normale mais il peut exister des hypoalbuminémies importantes.

Le bilan lipidique ne montre des anomalies que très rarement.

Une carence en fer est évidente.

### 3.3. Etude immunologique - 22 - 33 - 35 -

#### 3.3.1. Immunité humorale

Il existe une dysgammaglobulinémie avec hypergammaglobulinémie de la classe E constante. En ce qui concerne les classes Ig G et Ig M on aura, suivant les malades, hyper ou hypogammaglobulinémie.

Les Ig A sont en général diminuées.

Les Ig D sont normales.

Les anticorps dirigés contre différents virus ont un taux indétectable.

Il en est de même pour les hémagglutinines naturelles dirigées contre les groupes sanguins. Il existe peu de lymphocytes B porteurs de récepteurs à la fraction C3 du complément (rosettes EAC).

In vitro, la capacité de prolifération et de maturation des lymphocytes B isolés à partir du sang des malades n'existe pas (étude en présence de PWM : Pokeweed Mitogen).

### 3.3.2. Immunité cellulaire

Les tests d'hypersensibilité sont négatifs.

Le pourcentage de lymphocytes T peut être normal (technique de dosage anticorps monoclonaux).

Le déficit est fonctionnel, ils n'ont aucune activité "helper". La fonction "suppressive" est anormalement élevée.

### 3.3.3. Immunité non spécifique

\* L'activité "Natural Killer" ou cytotoxicité antitumorale exercée par les lymphocytes vis à vis d'une cible tumorale est spontanément exagérée et inductible par l'Interferon dont la sécrétion spontanée est élevée.

\* L'activité du complément est normale.

### 3.3.4. Activité 5' nucléotidase des lymphocytes - 37 -

Enzyme témoignant de la maturation normale des lymphocytes.

Les lymphocytes B ont une activité 5' nucléotidique 3 fois plus élevée que les lymphocytes T.

Le déficit touche les lymphocytes B et T.



### 3.4. Etude histologique - 36 -

#### 3.4.1. Cutanée

La biopsie cutanée pratiquée au niveau des lésions montre :

- une infiltration dermo-épidermique :
  - . de polynucléaires éosinophiles, de lymphocytes et d'histiocytes à renforcement périannexiel et périvasculaire.
  - . l'épiderme est parfois le siège d'un oedème, d'une dyskeratose, d'une exocytose et d'une spongiose.

#### 3.4.2. Organes lymphoïdes

Il existe une déplétion lymphocytaire au sein de tous les organes lymphoïdes.

\* A l'examen post mortem aucun lymphocyte ne peuple le Thymus. Il est constitué de cellules épithéliales et pèse 3 g (normalement 20 g). Il n'y a pas de corps de Hassall.

Cette aplasie thymique est un signe constant.

\* L'histologie de la rate montre une diminution des lymphocytes T et B et une infiltration histiocytaire contaminée par des polynucléaires éosinophiles.

La rate est hypertrophiée 35 g (normalement 15 g).

\* Le foie subit les mêmes phénomènes d'infiltration que la rate et pèse 256 g (normalement 140 g).

\* Le tube digestif est également altéré. La lamina propria est dépourvue de lymphocytes et plasmocytes ainsi que les plaques de Peyer.

La biopsie intestinale peut révéler une aplasie villositaire partielle.

La muqueuse n'est que rarement le siège d'un infiltrat de cellules histiocytaires et d'éosinophiles.

### 3.4.3. Ganglions

La déplétion ganglionnaire est constante, pas de follicule à centre clair retrouvé et de rares lymphocytes et plasmocytes.

L'espace ganglionnaire est remplacé par des éléments d'aspect histocytaire, cet infiltrat s'accompagne de polynucléaires et de métamyelocytes éosinophiles.

La capsule est parfois épaissie.

L'infiltrat histocytaire est constamment contaminé par des éléments éosinophiles.

Il est retrouvé au niveau :

- des poumons,
- de la moelle osseuse,
- du pancréas,
- des testicules,
- du myocarde,
- des glandes sous maxillaires.

Cette déplétion des organes lymphoïdes en lymphocytes est importante et contraste avec un nombre normal ou élevé de lymphocytes circulants.

#### 4. GENETIQUE - 23 - 31 - 32 -

Le caractère héréditaire autosomal récessif de la maladie est décrit par OMENN en 1965, il est confirmé par la littérature.

Mais deux malades décrits par F. LE DEIST, trois par CEDERBAUM et notre patient ne naissent pas au sein de famille dans laquelle il existe un certain degré de consanguinité ou des cas d'atteinte familiale.

Les filles sont touchées dans les mêmes proportions que les garçons.

Cette maladie ne semble pas liée au complexe majeur d'histocompatibilité.

Des antécédents familiaux d'atopie sont retrouvés dans certains cas.

#### 5. TRAITEMENT - 14 - 15 - 25-

##### 5.1. Corticothérapie

\* Par voie cutanée elle se montre efficace dans certains cas notamment celui de notre patient.

\* Par voie générale : elle présente une efficacité transitoire et incomplète sur le plan cutané.

Elle est efficace dans certains cas, à forte dose et transitoirement sur le plan tumoral (2mg/kg).

L'hyperlymphocytose, lorsqu'elle existe, régresse sous corticothérapie.

L'éosinophilie décroît, mais le taux d'éosinophiles reste supérieur à la normale.

Elle n'entraîne pas de modification des tests de l'immunité in vitro et de la dysglobulinémie.

## 5.2. Agents cytotoxiques - 2 -

Ils sont utilisés pour atténuer les syndromes cutané et tumoral.

Plusieurs produits sont utilisés (Le DEIST 1982)

- la Vincristine,
- la Vinblastine,
- le Cyclophosphamide,
- le VP 16 (Epipodophylotoxine).

Seul le VP 16 et le Cyclophosphamide associés à une corticothérapie à forte dose sont efficaces respectivement sur les lésions cutanées et le syndrome tumoral.

Pour notre malade 3 produits ont été utilisés :

- le Busulfan,
- l'Endoxan,
- le VP 16.

L'efficacité du VP 16 en association avec la corticothérapie par voie générale est évidente sur les plans clinique et biologique, la rapidité de cet effet dès le début du traitement nous permet de mettre beaucoup d'espoir dans cette thérapeutique.

### 5.3. Gammaglobulines injectables - 20 -

Administrées de manière substitutive et régulière, elles n'empêchent pas les épisodes infectieux.

### 5.4. Greffe de moelle - 1 - 12 - 13 - 14 -

Devant le déficit immunitaire, la greffe de moelle semble être un traitement logique.

FRIEDRICH et AL. tente une greffe sans succès sur deux patients qui décèdent rapidement.

KAROL et AL. rencontre le même insuccès sur un patient.

ANNE K JUNKER décrit, par contre, une disparition complète des problèmes cliniques et une reconstitution de la fonction immunitaire.

Chez notre malade, cette thérapeutique semble jusqu'à ce jour couronnée de succès.

Elle est réalisée avec la moelle d'un donneur HLA compatible, après une préparation du sujet par antimétabolites et elle est suivie d'une reconstitution immunitaire.

**CHAPITRE IV**

---

**CLASSIFICATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES**



CLASSIFICATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES - 7 - 39 -

La maladie d'OMENN peut être insérée dans une classification schématique regroupant l'essentiel des déficits immunitaires reconnus.

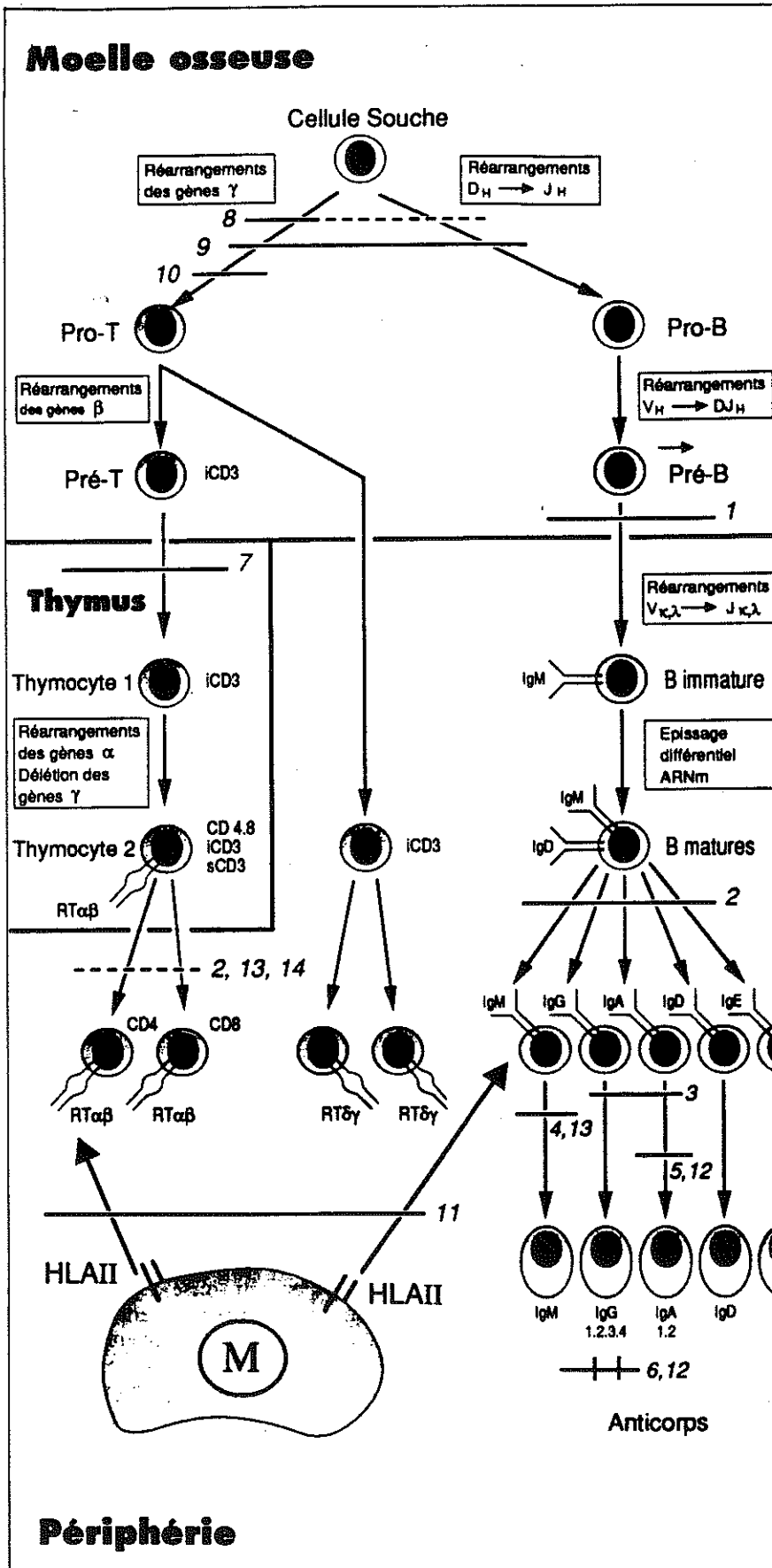
Depuis la première observation d'agammaglobulinémie rapportée par BRUTON, près de cinquante variétés différentes de déficits immunitaires ont été décrites.

Il s'agit, dans la majorité des cas de maladies héréditaires dont la classification est constamment remaniée au fur et à mesure des progrès de l'immunologie fondamentale.

On distinguera :

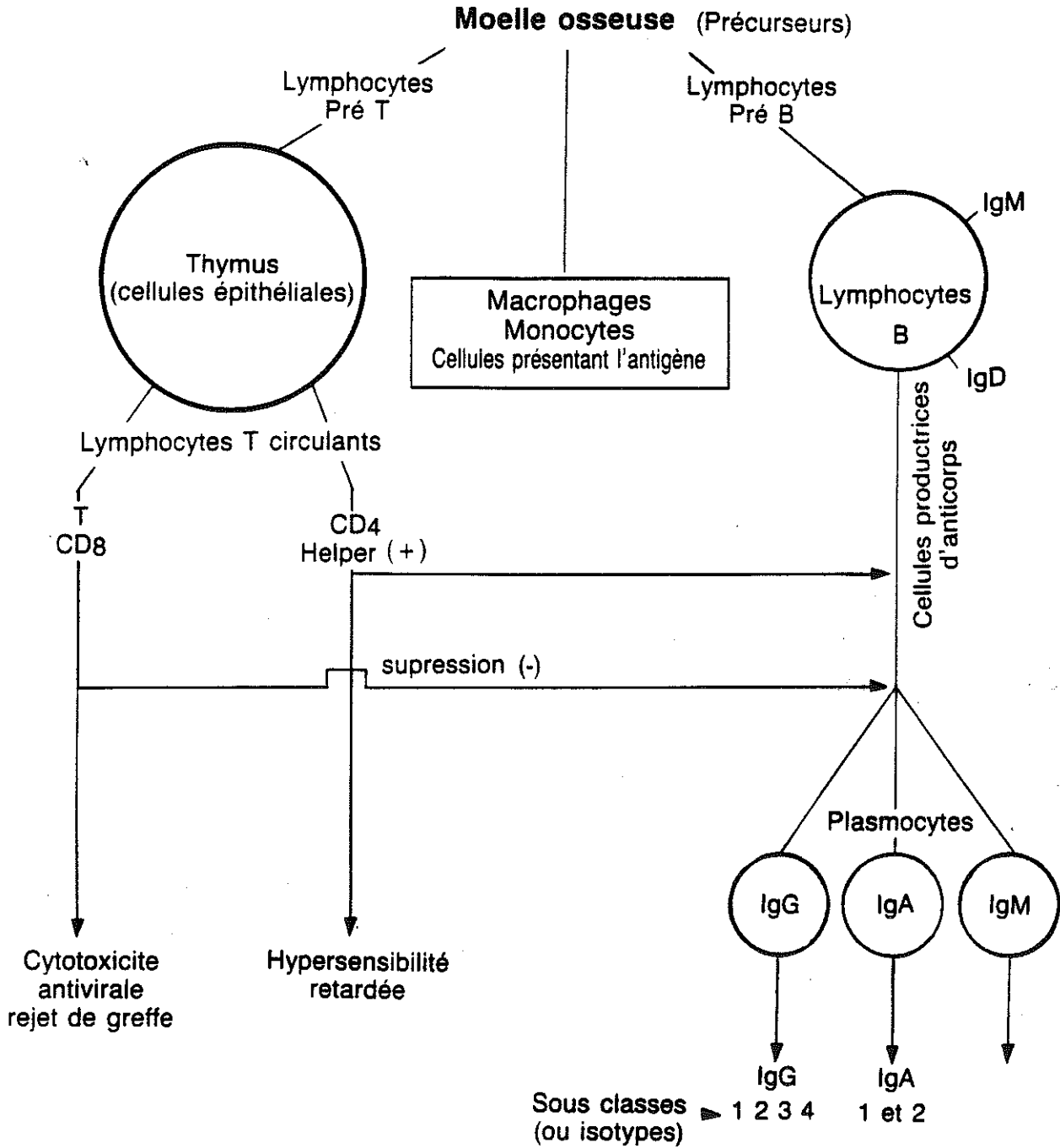
- ceux à prédominance humorale,
- ceux à prédominance cellulaire,
- ceux qui sont combinés ou mixtes,
- ceux portant sur la phagocytose ou la bactéricidie.

Par ailleurs il existe une grande quantité de déficits immunitaires secondaires à d'autres affections.



**Développement des voies lymphocytaires T et B et anomalies de développement responsables des principaux déficits immunologiques primitifs.** s = surface ou membrane ; i = intracytoplasmique ; RT = récepteur T ( $\alpha\beta$  ou  $\delta\gamma$  ;  $V_H D_H J_H$  = segments codant pour les parties variables des chaînes lourdes d'immunoglobulines ;  $V_{\kappa\lambda} J_{\kappa\lambda}$  : segments codant pour les parties variables des gènes de chaînes légères d'immunoglobulines ; HLA II = HLA (DR, DQ, DP) de classe II ; M = macrophage ; CD3, CD4, CD8 = marqueurs de différenciation ; CD3 est associé au récepteur T et intervient dans la transduction du signal antigénique ; CD4 et CD8 sont des molécules d'adhérence ; 1. Agammaglobulinémie (X ou AR) (1) ; 2. Hypogammaglobulinémie variable (AR ?) ; 3. Syndrome d'hyper-IgM, hypo-IgC et IgA (X ou AR) ; 4. Déficit en IgM (?) ; 5. Déficit en IgA (?) ; 6. Déficit en isotypes (sous-classes) IgG2 et IgA2 ; 7. Syndrome de DiGeorge (hypoplasie thymique) ; 8. Déficit en purine nucléoside phosphorylase (AR) ; 9. Déficit en adénosine desaminase et autres alymphocytoses (AR) ; 10. Déficit sélectif en précurseurs T (X ou AR) ; 11. Défaut de synthèse des HLA de classe II (AR) ; 12. Ataxie-télegiectasie (AR) ; 13. Syndrome de Wiskott-Aldrich (X). (1) entre ( ) transmission X ; liée au sexe. AR : autosomique récessive.

### Développement du système immunitaire



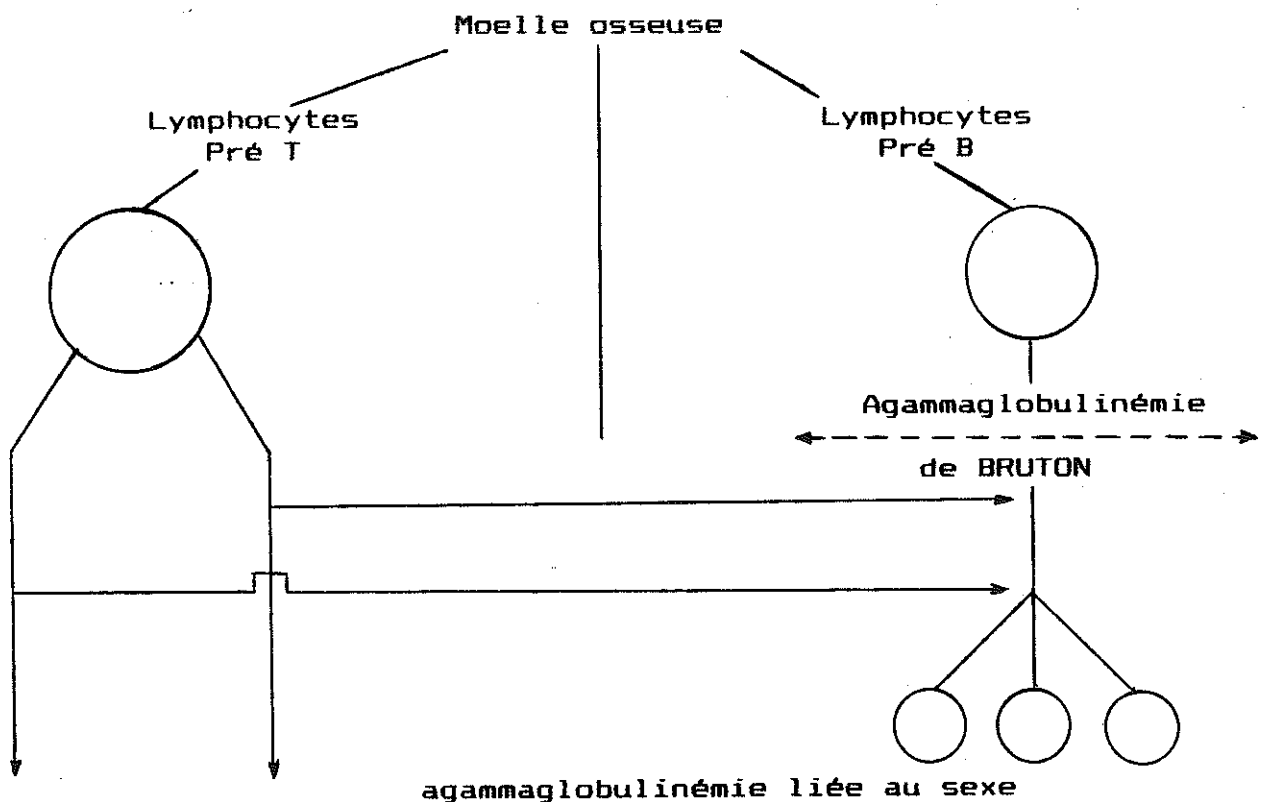
1. DEFICITS PREDOMINANT DE LA PRODUCTION D'ANTICORPS - 18 -

1.1. Déficits globaux

1.1.1. Agammaglobulinémie liée au sexe ou  
maladie de Bruton

Premier déficit immunitaire décrit en 1952, défini par l'absence de lymphocytes B dans le sang et les organes périphériques associée à une agammaglobulinémie globale chez le garçon.

Les lymphocytes T sont en nombre normal et leurs fonctions s'exercent normalement.



Les premières infections surviennent vers l'âge de trois mois au moment de la disparition de la majeure partie des Ig G maternelles.

Elles sont essentiellement bactériennes, de localisation ORL, bronchiques ou digestives.

Le traitement de ces infections doit être préventif par administration par voie veineuse d'Ig injectables en perfusion lente (400 mg/kg) toutes les 3 semaines ou par voie sous cutanée (100 mg/kg).

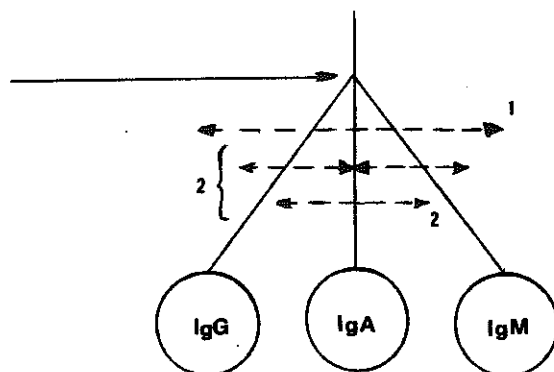
#### **1.1.2. Hypogammaglobulinémie à expression variable**

C'est, après le déficit isolé en Ig A, le plus fréquent des déficits immunitaires.

Il regroupe plusieurs syndromes caractérisés par une hypogammaglobulinémie et la persistance de lymphocytes B en nombre normal.

\* C'est donc un défaut de maturation des lymphocytes B en plasmocytes.

L'hypogammaglobulinémie à expression variable partielle ou globale est rare chez l'enfant.



Le début des troubles généralement marqué par des infections où une affection auto-immune, est précoce, vers l'âge de 2 ou 4 ans, ou plus tardif à l'âge adulte.

La prévention des infections consiste à administrer des immunoglobulines à la même fréquence que dans la maladie de BRUTON.

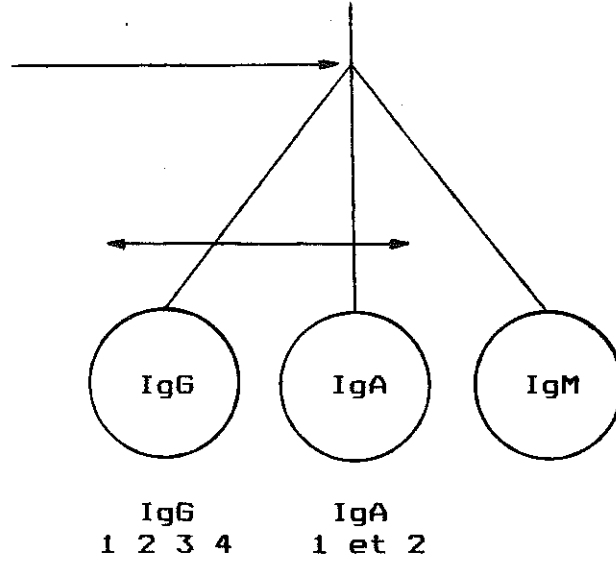
## 1.2. Déficits dissociés.

### 1.2.1. Déficit en Ig A et G avec augmentation des Ig M

Ou encore syndrome dit "d'hyper Ig M". Ce déficit à transmission recessive liée au sexe est plus rare que l'agammaglobulinémie globale.

Son pronostic est moins sévère que celui des affections décrites ci-dessus. La physiopathologie en est encore inconnue.

*Déficit en Ig A et Ig G avec élévation des Ig M*



Une antibiothérapie associée au traitement substitutif entraîne une importante diminution des concentrations plasmatiques d'Ig M.

**1.2.2. Déficit en Ig M sérique**

Il est rare, généralement complet, sans anomalie des taux des autres classes d'immunoglobulines.

Une antibiothérapie par la pénicilline orale est prescrite de façon continue devant l'impossibilité de prévenir les infections par injection d'Ig de classe M.

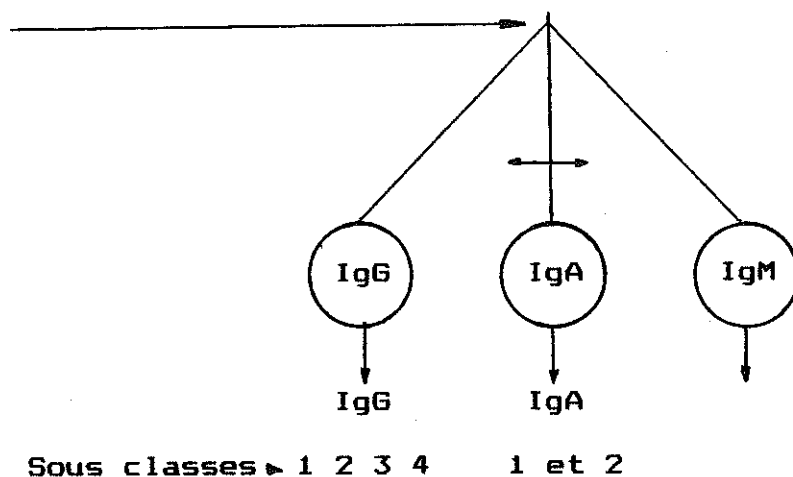
### 1.2.3. Déficit en Ig A

Il est fréquent, il touche un individu sur 700 dans la population générale.

Dans 70 à 75 % des cas, il est asymptomatique et de découverte fortuite.

Il est responsable d'affections ORL, bronchiques ou digestives de gravité et de fréquence modeste.

Des manifestations allergiques sont parfois observées, associées fréquemment à une élévation des Ig E sériques.



Sous classes ▶ 1 2 3 4      1 et 2

Il existe une association fréquente à l'intolérance au gluten.

Le traitement par les Ig humaines est déconseillé du fait de la fréquence de l'allo-immunisation qu'il entraîne.



#### 1.2.4. Déficit sélectif en isotypes

Ig G2 Ig G4

Il peut être observé indépendamment d'une association avec un déficit en Ig A et peut être asymptomatique.

Il est souvent responsable d'infections répétées des voies respiratoires et/ou digestives.

Un traitement substitutif est conseillé.

#### 1.2.5. Hypogammaglobulinémie transitoire de la première enfance.

Elle est caractérisée par une diminution des concentrations plasmatiques prédominant sur les Ig G, après la disparition, au delà du 6ème mois de vie, des Ig G maternelles.

La fréquence de cette situation est difficile à définir.

## 2. DEFICITS PREDOMINANTS DE L'IMMUNITE CELLULAIRE - 30 - 35

### 2.1. Aplasie et hypoplasie thymique ou syndrome de DI GEORGE

L'absence congénitale de Thymus et de parathyroïde définit le syndrome de DI GEORGE.

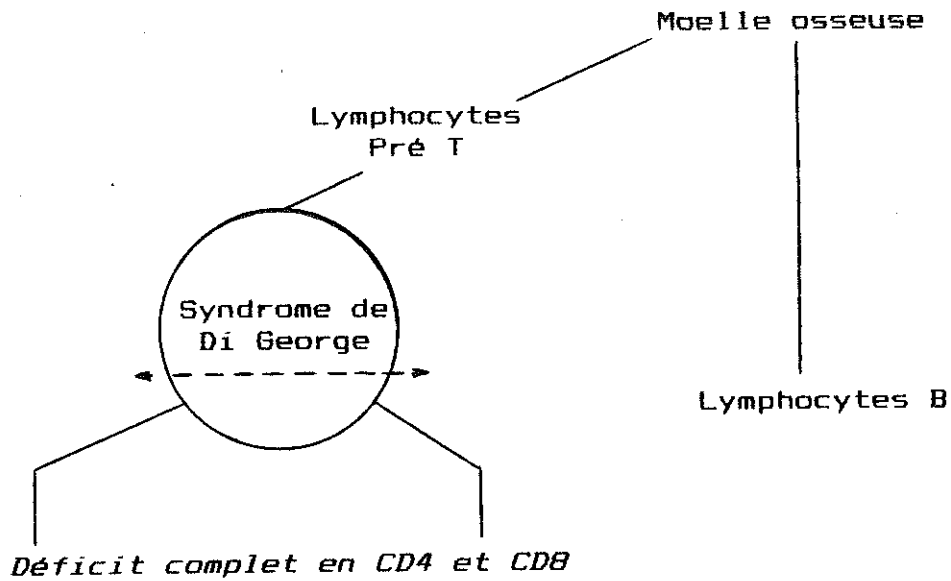
C'est une embryopathie liée à une anomalie du développement des 3ème et 4ème arcs branchiaux.

Le diagnostic est aisé avec une tétanie néonatale, conséquence d'une hypoparathyroïdie elle-même liée à une anomalie du développement des parathyroïdes.

L'association cependant inconstante à des malformations cardiaques est très évocatrice.

Du point de vue immunologique, dans les formes complètes il existe une lymphopénie sanguine profonde avec quasi absence de lymphocytes T et une augmentation relative des lymphocytes B.

Dans la majorité des cas, les concentrations plasmatiques d'Ig sont modérément diminuées voire normales.



Dans les formes complètes le pronostic est sévère.  
Dans les formes incomplètes un traitement symptomatique préventif et curatif est proposé.

## 2.2. Déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP)

Décrit en 1975 par GIBLETT et COLL. ce déficit est rare puisqu'il n'a été observé que chez douze sujets.

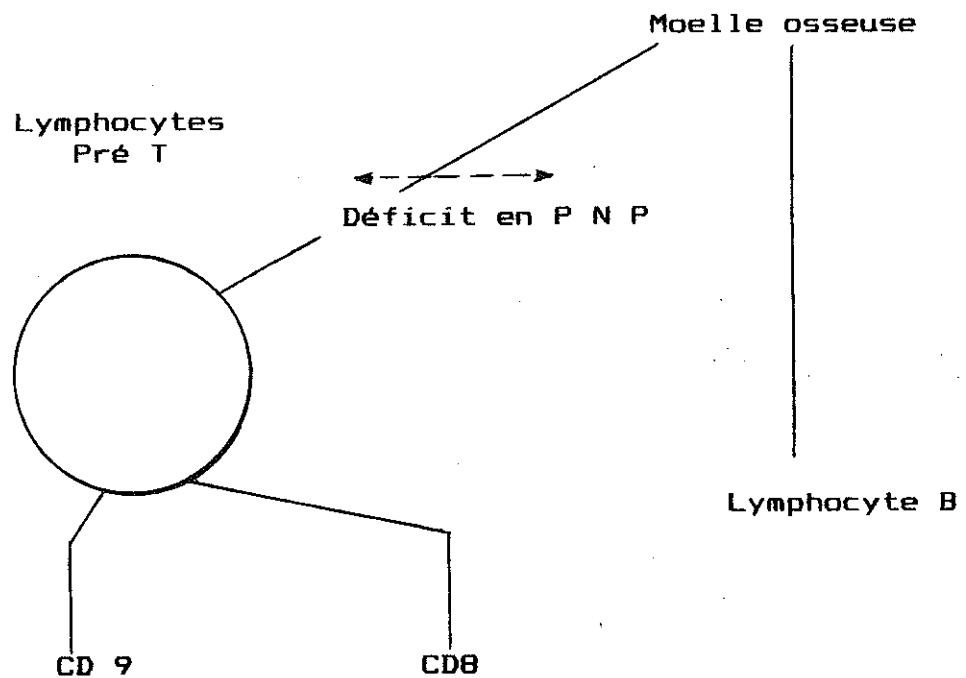
Les premiers signes apparaissent après l'âge de un an.

Il existe une lymphopénie modérée touchant surtout les lymphocytes T.

Les concentrations des Ig sériques sont normales.

L'anomalie génétique, portée par le chromosome 14, est transmise selon le mode autosomique récessif.

### Déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP)



Le diagnostic anténatal est envisageable par dosage de l'activité enzymatique dans les cellules du liquide amniotique cultivées.

Le traitement ne peut être envisagé que par le recours à une transplantation médullaire.

**3. DEFICITS IMMUNITAIRES MIXTES AFFECTANT L'IMMUNITE HUMORALE  
ET CELLULAIRE - 11 - 18 - 30 - 35 -**

**3.1. Déficits immunitaires combinés sévères (DICS)**

Caractérisés par une anomalie mixte touchant à la fois les lignées T et B.

Le niveau de l'anomalie se situe à une étape précoce de la différenciation des cellules souches en cellules pré T ou pré B.

**3.1.1. A lymphocytose avec agammaglobulinémie**

Elle représente l'anomalie la plus sévère.

Elle se situe au niveau de la cellule souche lymphoïde, incapable de différenciation en cellule T et B.

Sa transmission se fait sur le mode autosomique récessif.

### 3.1.2. DICS avec cellules B présentes

Ce déficit correspond à un défaut profond des populations T et la persistance des lymphocytes B.

Affection génétique de transmission récessive liée au sexe.

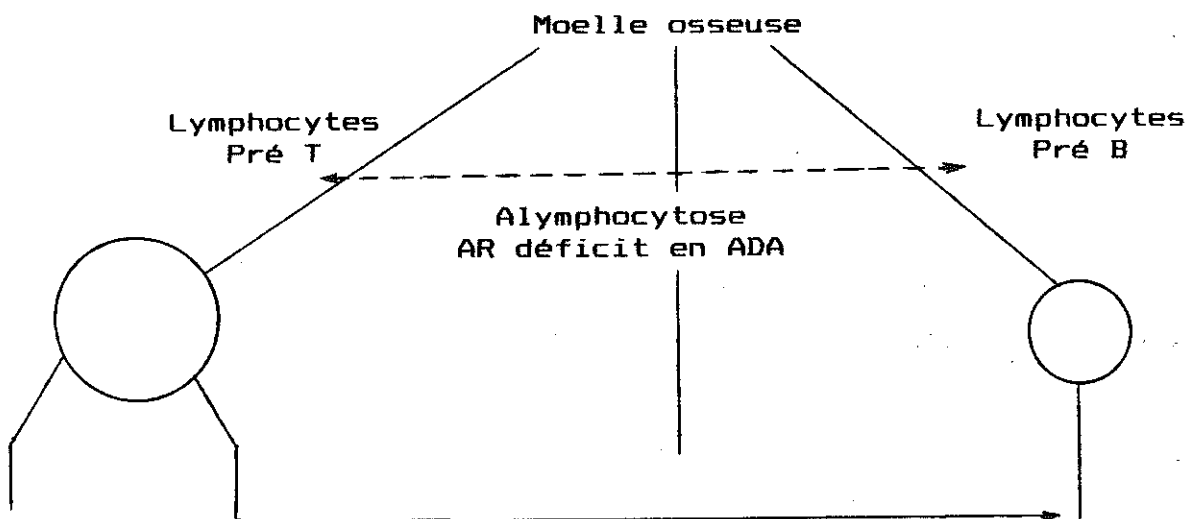
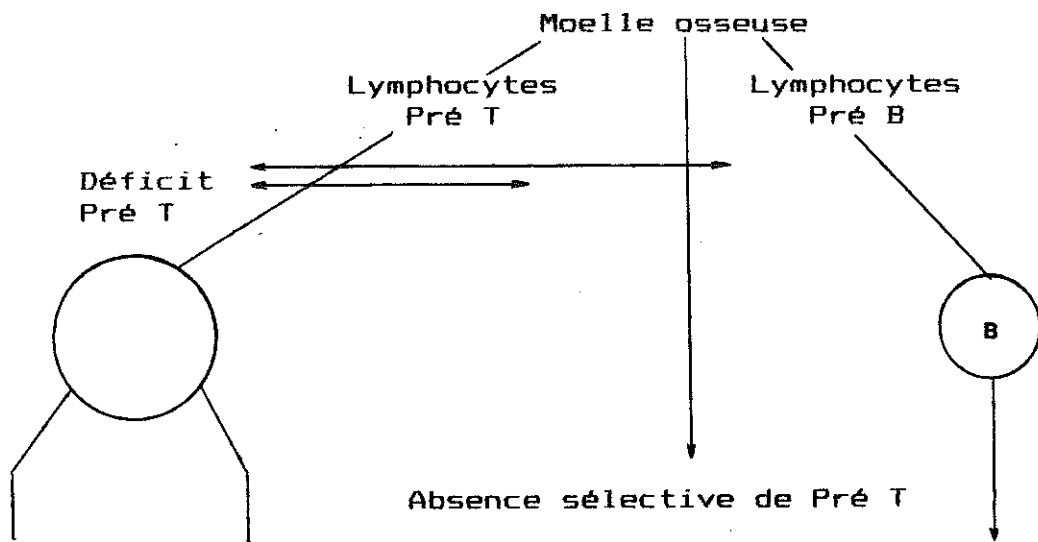
Malgré la présence de lymphocytes B, ces malades sont le plus souvent agammaglobulinémiques mais la concentration d'Ig M sériques peut être normale.

### 3.1.3. DICS associés à un déficit en Adénosine désaminase (ADA)

Il s'agit du premier déficit enzymatique responsable d'un déficit immunitaire profond, décrit par GIBLETT ET COLL.

La transmission est autosomique récessive, le gène de l'ADA est situé sur le chromosome 20.

Lorsque l'enzyme est déficitaire, l'accumulation des substrats entraîne un effet toxique au niveau des lymphocytes T et B incapables de division.



L'hémogramme révèle une lymphopénie profonde (500 lymphocytes/mm<sup>3</sup>).

Le diagnostic anténatal est possible par l'étude de l'activité enzymatique dans les cellules cultivées du liquide amniotique.

Les premières infections surviennent à l'âge de 3 à 6 mois et il existe en général une lymphopénie profonde de T et B.

#### 3.1.4. DICS rares et particuliers

En plus des trois types de DICS les plus fréquents, il est décrit d'autres situations caractérisées par un déficit quantitatif moins marqué en lymphocytes T.

Ceux-ci sont toujours fonctionnellement anormaux.

Les concentrations d'Ig peuvent être normales ou subnormales.

Cette situation, certainement hétérogène, est souvent désignée aux USA sous le nom de **syndrome de NEZELOF**.

C'est à cet endroit de la classification que l'on peut insérer le **syndrome d'OMENN** dans lequel il existe une expression clinique particulière : pachydermie, érythrodermie, alopecie, polyadénopathie, hépatosplénomégalie. Biologiquement on retrouvera une augmentation des Ig E.

On reconnaît depuis peu des DICS avec des quantités normales de lymphocytes T et B dont les fonctions sont très perturbées.



### **3.2. Déficit immunitaire combiné sévère associé à un défaut de synthèse des antigènes d'histocompatibilité**

Ce déficit est de description récente, il est caractérisé par la présence, en nombre normal, de toutes les cellules lymphocytaires et macrophagiques impliquées dans les réponses immunes, mais ici, incapables d'exercer leur fonction du fait d'un défaut d'expression membranaire des produits du complexe majeur d'histocompatibilité.

Les premiers signes infectieux sont observés en général avant le sixième mois de vie.

Cette affection, transmise selon le mode autosomique récessif, paraît liée à l'anomalie d'un gène responsable de la régulation de la synthèse des molécules HLA classe I et II du complexe majeur d'histocompatibilité.

### **3.3. Déficit immunitaire combiné associé à un déficit des protéines d'adhésion**

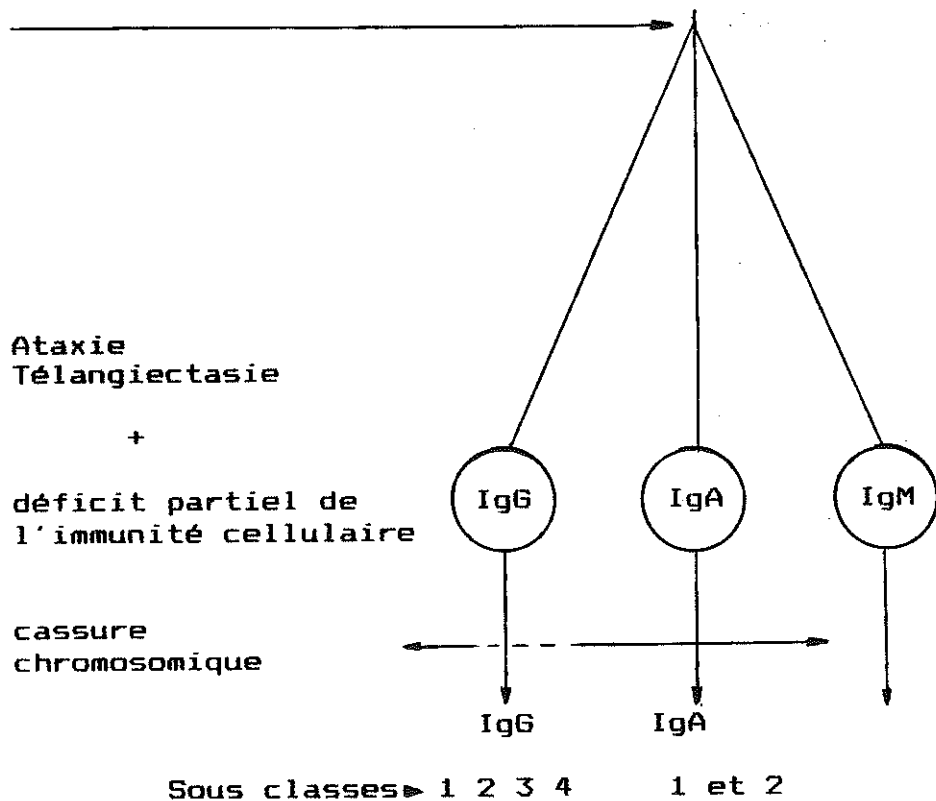
Ce défaut d'expression membranaire de synthèse des protéines d'adhésion entraîne un défaut de chute du cordon et se complique d'hyperleucocytose et de septicémie.

#### 4. DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES ASSOCIES A D'AUTRES ANOMALIES COMPLEXES

##### 4.1. Ataxie téléangiectasie

Affection héréditaire autosomique récessive qui associe :

- une ataxie cérébelleuse (apparaissant vers l'âge de 2 ans)
- des téléangiectasies au niveau des conjonctives et du revêtement cutané.
- un déficit combiné partiel progressif avec déficit en Ig A et Ig G avec Ig M normales ou augmentées.



Le déficit cellulaire est caractérisé par une lymphopénie et une hypoplasie lymphoïde progressive.

Son issue est fatale dans l'adolescence.

#### 4.2. Syndrome de WISKOTT-ALDRICH

Transmis selon le mode récessif lié au sexe.

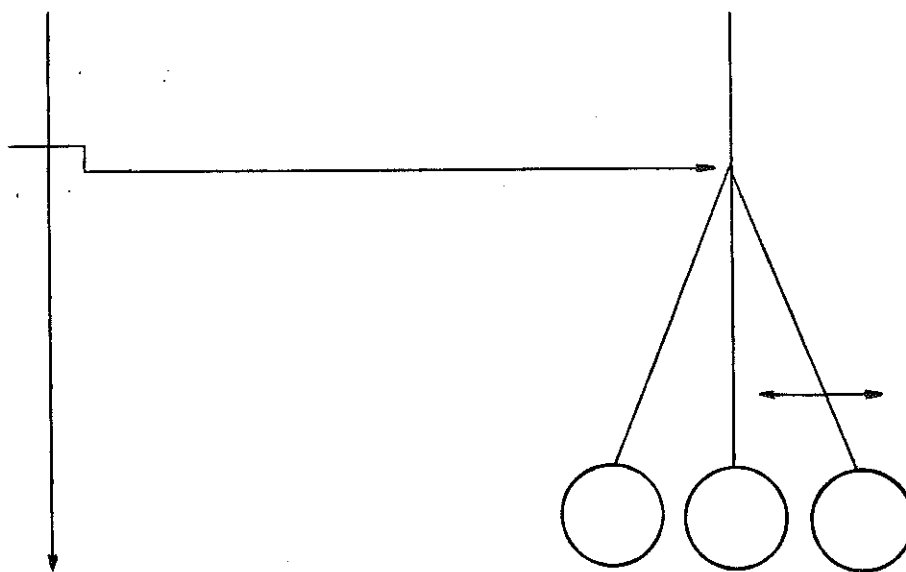
La thrombopénie néonatale est de type périphérique et est associée à une thrombopathie.

Elle entraîne la mort dans le 1/3 des cas avant l'âge de 3-4 ans.

Il existe un eczéma chronique associé à une augmentation des Ig E.

Le déficit associe un déficit en Ig M une élévation des Ig A sériques et parfois une diminution des Ig G.

On note un déficit cellulaire progressif aboutissant à une lymphopénie prédominant sur les populations T et à des anomalies fonctionnelles des cellules T.



**Syndrôme de WISKOTT ALDRICH**

La splénectomie a un intérêt qu'il faut signaler dans la correction partielle de la thrombopénie et évite les manifestations hémorragiques.

La transplantation médullaire seule peut avoir de bons résultats.

**4.3. Déficit immunitaire avec nanisme archondroplasique.**

Syndrôme héréditaire autosomique récessif se traduisant par un déficit immunitaire variable.

#### **4.4. Déficit immunitaire avec hypopigmentation**

Il associe le déficit à un albinisme occulo-cutané incomplet.

#### **4.5. Candidose chronique cutanéomuqueuse**

Déficit immunitaire sélectif marqué par un défaut d'hypersensibilité retardée, de prolifération en présence d'antigènes du candida et par la présence d'une grande quantité d'anticorps anti-candida dans le sérum.

#### **4.6. Hypogammaglobulinémie associée à un déficit en transcobalamine II**

Il existe une hypogammaglobulinémie et une neutropénie corrigées par l'injection de vitamine B 12.

### **5. DEFICITS DE L'ENDOCYTOSE ET DE LA BACTERICIDIE**

#### **5.1. Granulomatose septique chronique liée au chromosome X**

Dès les premiers mois de la vie chez un garçon.

On va retrouver des infections fréquentes et une hépatosplénomégalie habituelle.

Les polynucléaires ont une activité phagocytaire pratiquement normale mais leur activité de bactéricidie est très diminuée.

Les réactions d'immunité cellulaire et humorale sont normales.

**5.2. Granulomatose septique chronique à transmission autosomique récessive.**

Identique au précédent mais touche aussi les filles.

**5.3. Déficit en G6 PD**

Transmission liée au chromosome X. Se traduit par des manifestations infectieuses associées à une anémie hémolytique.

**5.4. Absence de cytochrome b**

Transmission liée au chromosome X.

**5.5. Déficit en myelopéroxydase**

Transmission selon le mode autosomique récessif. On note une répétition d'infections à Candida et Staphylocoques.

### 5.6. Déficit en GP 150

Défaut d'une glycoprotéine de membrane cellulaire.  
Il est transmis selon le mode autosomique récessif.

## 6. DEFICIT DE LA MOBILITE OU DE L'ADHERENCE DES PHAGOCYTES

### 6.1. Syndrome de CHEDIAK-HIGASHI

Transmis sur le mode autosomique récessif.

Il associe : infections cutanées, hépatosplénomégalie, adénopathies, à un albinisme oculaire et cutané partiel.

### 6.2. Dysfonctionnement de l'actine

Transmission autosomique récessive.

### 6.3. Syndrome de SCHWACHMAN

Susceptibilité aux infections avec déficit pancréatique, levures et germes gram - .

## 7. DEFICITS PRIMITIFS DU COMPLEMENT

La vingtaine de protéines circulantes appartenant au système du complément joue un rôle important dans de nombreuses réactions immunitaires.

Les déficits de chacune d'elles peuvent avoir des conséquences pathologiques.

Les manifestations sont variables : infections, syndrome de type lupique, glomerulonephrite, oedème angionevrotique héréditaire.



CHAPITRE V

---

SIGNES CLINIQUES ET MOYENS D'ETUDE  
D'UN ENFANT PORTEUR D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE

SIGNES CLINIQUES ET MOYENS D'ETUDE  
D'UN ENFANT PORTEUR D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE

Devant certaines manifestations cliniques évoquant une déficience de l'immunité humorale, de l'immunité cellulaire, de la phagocytose ou de la bactéricidie, des examens orientés et adaptés sont mis en oeuvre afin d'affirmer le déficit, d'en préciser le type, l'intensité et les conséquences, afin aussi d'en préparer le traitement.

1. SIGNES CLINIQUES D'APPEL - 25 -

Les manifestations cliniques évocatrices d'un déficit immunitaire sont constituées par la survenue d'infections traînantes récidivantes. Selon le type d'infection on suspectera plus volontiers un déficit en anticorps, un déficit de l'immunité cellulaire ou une anomalie des processus de phagocytose et de bactéricidie.

Mais les formes intriquées sont nombreuses et seuls les examens immunologiques permettent de définir l'anomalie causale.

### 1.1. Syndrome de déficit de l'immunité humorale

L'élément le plus évocateur est la survenue répétée d'infections par des bactéries dites pyogènes.

Les agents les plus souvent en cause sont :

- le pneumocoque,
- le streptocoque,
- le méningocoque,
- l'haemophilus influenzae,
- le pseudomonas,
- le staphylocoque parfois.

Les localisations électives sont :

- l'appareil bronchopulmonaire,
- les sinus,
- les oreilles,
- les méninges,
- la peau et les conjonctives,
- ainsi que septicémies et gastro-entérites.

#### 1.1.1. Les infections bronchiques

Répétées, souvent généralisées, conduisant à des bronchectasies et le plus souvent à l'insuffisance respiratoire chronique.

Dans tous les cas, il convient d'effectuer des bilans de l'état bronchique et de la fonction respiratoire.

### 1.1.2 Les troubles digestifs - Lamblia -

A ce niveau et même en l'absence de diarrhée importante la lambliaose doit être recherchée systématiquement. Son traitement par métronidazole est actif, il devra être long. Parfois il existe des diarrhées chroniques avec malabsorption sans infection décelée.

### 1.1.3. Les infections virales

A peine plus sévère que chez le sujet normal à part l'hépatite virale.

D'autres complications peuvent survenir : polyarthrites, dermatoses, hémopathies malignes.

### 1.2. Syndrome de déficit de l'immunité cellulaire

Ce sont des infections à germes se comportant en parasites intracellulaires facultatifs tels que : Bacille de Koch, BCG, Salmonella, Brucella, Listeria monocytogène, Bacille de Hansen, Pneumocystis carinii, Toxoplasma Gondii, des levures comme le Candida et pratiquement tous les virus.

### 1.2.1. Pneumopathie à pneumocystis carinii

A redouter devant une pneumopathie interstitielle  
avec :

- fièvre,
- toux,
- images réticulonodulaires ou opacités bilatérales à limites floues, à la radiographie,
- hypoxie.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du pneumocystis dans :

- les expectorations,
- le liquide de lavage broncho-alvéolaire,
- les prélèvements d'un brossage bronchique,
- voire la biopsie.

Le traitement sera le **BACTRIM** ou la **LOMIDINE** .

Des mesures d'assistance respiratoire peuvent être nécessaires.

### 1.2.2. Vaccinations à germes vivants

Elles sont contre-indiquées formellement même avec des germes très atténués.

Elles peuvent provoquer des maladies mortelles, bécégite, vaccine généralisée...

### 1.2.3. Transfusion de sang total

Où d'un composant sanguin contenant des lymphocytes immunocompétents vivants est également contre-indiqué, car on peut voir des réactions de greffon contre hôte.

Si la transfusion est indispensable, on devra utiliser du sang "déleucocyté" et irradié.

En dehors des infections, des réactions greffon contre hôte on retrouve chez ces malades une fréquence anormalement élevée d'affections malignes : lymphomes, réticulo-sarcomes, épithélioma et autres cancers. Le sarcome de Kaposi est rare chez l'enfant.

### 1.3. Syndrome de déficit de la phagocytose ou de la bactéricidie.

Il doit être évoqué devant la répétition d'infections cutanées, ganglionnaires, pulmonaires ou hépatiques.

Les germes en sont :

- le staphylocoque,
- les gram négatifs,
- les levures.

Des mesures prophylactiques telles que l'apport de BACTRIM sont souhaitables.

## 2. MOYENS D'ETUDE D'UN ENFANT PORTEUR D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE - 5 - 6 - 25 -

### 2.1. Examen clinique

Il doit être complet et déterminé avec le plus de précision possible :

- le volume du foie et de la rate,
- la présence ou l'absence d'amygdales, de végétations adénoïdes et de ganglions.

Il sera complété par :

- des radiographies thoraciques sous plusieurs incidences permettant d'apprécier le volume de Thymus.
- Un hémogramme complet, à répéter, précisant le nombre de lymphocytes et vérifiant l'intégrité des autres lignées.
- Un myélogramme peut être indiqué, recherchant une hémopathie, ou, pour l'analyse des cellules de la lignée lymphocytaire B.
- Des prélèvements pour examens bactériologiques, virologiques, mycologiques et parasitaires.

En dehors de ces examens cliniques et para-cliniques un grand nombre d'examens et de tests peuvent être mis en oeuvre.

Il convient de sélectionner ces examens chez le nourrisson du fait des petites quantités de sang disponibles.

## 2.2. Exploration des anticorps et de leur production - 9 -

### 2.2.1. Immunoglobulines

\* L'électrophorèse simple des protéines sériques est un test de dépistage mais il est sujet à des erreurs par excès ou par défaut.

\* L'immunoélectrophorèse doit être systématique ainsi que

\* Le dosage spécifique de chacune des cinq classes d'immunoglobulines par immunodiffusion.

Ces dosages sont à effectuer dans le sérum et dans les sécrétions.

Les résultats seront à interpréter en fonction de l'âge.



	Nouveau-né	Nourrisson	Enfant
Albumine	28,5 - 54,5	39,2 - 50,4	37,8 - 53,8
<b>Globulines (g/l)</b>			
- Alpha 1	0,9 - 25	1 - 3,4	1 - 3,4
- Alpha 2	3 - 4,6	2,8 - 8	3,5 - 5,9
- Bêta	1,6 - 6	3,8 - 8	5 - 7,9
- Gamma	3,5 - 13,9	3,5 - 7,5	3,3 - 12,9

Protéines sériques à différents ages  
d'après B. GRENIER et COLL

AGE	Ig G	Ig A	Ig M
1 - 3 mois	3,06 - 5,64	0,16 - 0,57	0,17 - 0,63
3 - 6 mois	2,99 - 8,05	0,14 - 0,48	0,39 - 0,77
6 - 9 mois	4,62 - 8,62	0,19 - 0,73	0,30 - 1,02
9 -12 mois	4,60 - 9,00	0,11 - 0,77	0,40 - 0,90
1 - 2 ans	5,68 - 9,08	0,17 - 0,79	0,40 - 1,16
2 - 3 ans	6,38 - 9,98	0,38 - 1,00	0,47 - 1,47
3 - 4 ans	7,48 -11,29	0,35 - 1,21	0,63 - 1,29
4 - 6 ans	7,68 -11,18	0,50 - 1,34	0,64 - 1,28
6 -10 ans	8,66 -11,96	0,72 - 1,68	0,67 - 1,33
10 -15 ans	8,97 -11,97	0,66 - 1,40	0,96 - 1,36

Valeurs normales des Immunoglobulines G.A.M. de 1 mois à 15 ans (intervalle de confiance à 95 % en g/l).

On sera parfois amené à doser les sous-classes d'Ig A et d'Ig G.

En fait, jusqu'au troisième mois, seul un déficit important en Ig M peut être affirmé, mais il est important de savoir que même dans les déficits immunoglobuliniques congénitaux et dans les déficits immunitaires combinés sévères un taux subnormal d'Ig M peut être conservé pendant les premiers mois.

### 2.2.2. Synthèse d'anticorps

Un taux sérique normal d'immunoglobuline n'implique pas forcément une synthèse satisfaisante d'anticorps actifs.

L'étude de la production d'anticorps doit compléter l'analyse quantitative des Ig.

\* Allohémagglutinines anti A et/ou anti B absence pathologique à partir de six mois (sujet n'appartenant pas au groupe AB).

\* Hétéroagglutinines et hétérolysinines contre globules rouges de mouton ou de lapin.

\* Antistreptolysines et anticorps bactéricides dirigés contre *Escherichia coli*.

\* Réponse Anticorps après immunisation habituelle par vaccins suivants :

- . antidiphthérique,
- . antitétanique,
- . antipoliomyélique tués.

Pas de vaccin vivant. On détermine le taux d'anticorps deux semaines après l'injection de rappel.

\* Réponse anticorps après d'autres immunisations actives :

- . hémocyanine (KLH),
- . antigène VI,
- . Pneumovax,
- . polyaccharide d'*Haemophilus influenzae* après un an,
- . flagelline monomérique,
- . Bactériophage.

### 2.2.3. Lymphocytes B et plasmocytes

Etudiés par techniques d'immunofluorescence avec des antisérums très spécifiques préparés contre les chaînes lourdes ou légères ou avec des antisérums monoclonaux spécifiques d'antigènes de surface et par la mise en évidence d'un récepteur pour le virus d'EPSTEIN BARR (EBV).

Cellules	Pourcentage	Nombre par l de sang
Lymphocyte B à Ig de surface	8 - 32	270 - 1000
Lymphocyte T		
. avec phenotype T3+	50 - 75	930 - 2200
. avec phenotype T4+	35 - 45	550 - 1200
. avec phenotype T8+	15 - 25	350 - 850
Rapport T4/T8	1,4 - 2,3	

Lymphocytes B et T dans le sang périphérique de l'adulte normal (établis pour 100 sujets normaux). La valeur est indicative.

Chaque laboratoire doit avoir ses valeurs de référence.

Les nombres absolus par microlitres de sang sont plus élevés chez l'enfant.

\* Les cellules pré B sont mises en évidence parmi les cellules médullaires en utilisant des anticorps contre les chaînes  $\mu$  marquée par fluochrome.

\* La biopsie ganglionnaire et l'examen en microscopie optique permet l'étude des centres germinatifs (absents dans l'agammaglobulinémie de Bruton).

\* La recherche des plasmocytes en microscopie optique et immunofluorescence mérite d'être pratiquée au niveau de la moelle osseuse et éventuellement sur biopsie ganglionnaire ou biopsie intestinale.

### 2.3. Exploration de l'immunité à médiation cellulaire

\* Des hémogrammes répétés fournissent déjà des renseignements intéressants.

\* Une lymphopénie majeure peut orienter vers un déficit important des cellules T, ou combiné T et B.

\* Un taux normal de lymphocytes n'exclut pas un déficit de l'immunité cellulaire.

#### 2.3.1. Hypersensibilité retardée

\* Tests intradermiques d'hypersensibilité retardée : le choix des antigènes sera fonction de la fréquence avec laquelle des réactions positives sont observées dans la population témoin. Candidine, streptokinase, tuberculine, etc.....

Ces tests peuvent être négatifs si le sujet n'a pas déjà été en contact avec l'antigène considéré, circonstance fréquente chez le nourrisson, plus rare chez l'adolescent.

\* On pourra étudier les réactions retardées provoquées par une sensibilisation cutanée au dinitrochlorobenzène (DNCB) mais un délai de plusieurs semaines est nécessaire.

### 2.3.2. Lymphocytes T et leurs sous- populations

\* Numération par la technique des rosettes E (incubation des lymphocytes avec des globules rouges de mouton puis utilisation d'antisérums hétérologues spécifiques).

\* Tests utilisant des anticorps monoclonaux révélant des épitopes portés par des épitopes portés par l'ensemble des lymphocytes T ou par certaines sous-populations.

Ces explorations permettent de préciser le nombre

. des lymphocytes CD4 ou T4+ (T "helpers" ou "auxiliaires et inducteurs")

. des lymphocytes CD8 ou T8+ (T "cytotoxiques" ou "suppresseurs").

### 2.3.3. Prolifération des lymphocytes sanguins en culture

C'est l'induction de la transformation lymphoblastique et de la prolifération des lymphocytes T normaux par certains agents.

- Mitogènes non spécifiques :
  - . Phytohemagglutinine (PHA)
  - . Concanavaline A (Con A)
  - . "Pokeweed mitogen" (PWM)
  - . "Phorbol Myristate acetate" (PMA)
- Cellules allogéniques (cultures mixtes de lymphocytes).
- Antigènes (tuberculine, candidine....)

#### 2.3.4. Autres tests in vitro

\* Tests explorant l'activité fonctionnelle des sous-populations de lymphocytes T.

\* Le dosage de facteurs thymiques, interférons... peut être indiqué.

\* Des biopsies du thymus sont parfois réalisées pour mettre en évidence d'éventuelles anomalies morphologiques.

#### 2.4. Exploration de la phagocytose et de la bactéricidie

Propriétés essentielles des polynucléaires et macrophages.

\* Chaque étape de la phagocytose est appréciée séparément :

- Chimiotactisme (chambre de Boyden)
- Adhésivité (lame de microscope)
- Englobement, dégranulation et relargage (microscopie électronique).

\* La bactéricidie est évaluée en déterminant le nombre de germes vivants dans les polynucléaires après leur englobement.

\* On peut évaluer l'activité enzymatique impliquée dans la bactéricidie et déterminer un déficit enzymatique (NADH oxydase, NADPH oxydase, G6PD etc...).

## 2.5. Autres explorations

\* Dans certains cas on peut être amené à rechercher des anomalies de certaines fonctions des anticorps (des opsonines) ou un déficit en l'un des facteurs du complément.

\* Dans les déficits immunitaires combinés et les déficits de l'immunité cellulaire il est important de doser les activités enzymatiques de la voie des purines.



\* Le caryotype peut préciser une éventuelle délétion ou autre anomalie chromosomique.

\* Une exploration endocrinologique recherche une éventuelle anomalie endocrinienne associée (thyroïde, parathyroïde etc...)

### 3. DIAGNOSTIC PRENATAL DES DEFICITS IMMUNITAIRES - 10 -

Le diagnostic prénatal des déficits immunitaires a été proposé il y a quelques années par A. DURANDY et COLL il est fondé sur la mise en évidence dans les cellules du cordon foetal prélevées vers la 20ème semaine d'un défaut de populations cellulaires B dans l'agammaglobulinémie, lymphocytes T dans le DICS avec lymphocytes B, ou lymphocytes T et B dans l'alymplocytose.

Ce diagnostic peut être basé aussi sur la mise en évidence d'un défaut d'expression membranaire de certaines molécules comme les HLA de classe II par exemple.

Dans les déficits enzymatiques le dosage de l'enzyme dans les trophoblastes permet d'établir un diagnostic très tôt dans la grossesse (10 - 12 semaines).

Plus récemment l'utilisation de diverses sondes peut permettre de détecter un polymorphisme d'ADN qui co-segrege avec le trait génétique de certaines maladies liées au chromosome X. C'est le cas de l'agammaglobulinémie et du DICS lié au sexe que l'on pourrait détecter in utero sur les cellules trophoblastiques par l'application des techniques issues de la biologie cellulaire dans les familles informatives.

On peut espérer que ces méthodes pourront être étendues à d'autres déficits immunitaires liés à l'X notamment le syndrome de **WISKOTT-ALDRICH**.

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE SUSPICION  
DE DEFICIT IMMUNITAIRE CHEZ L'ENFANT

Examens à pratiquer de première intention, à la recherche  
d'un déficit immunitaire pendant les premiers mois de vie.

TEST	INTERETS
NFS	Nombre de lymphocytes, polynucléaires, éosino- philes.
Cliché du thorax	Ombre thymique
Dosage des Ig M sériques	Immunité humorale (seul test significatif)
Intradermo-réaction à la phytohémagglutinine	Immunité cellulaire
CH50	Screening du complément
Test de réduction du nitrobleu de tétrazo- lium ou chémolumines- cence des polynucléaires	Métabolisme oxydatif des polynucléaires

PRECAUTIONS A PRENDRE LORSQU'ON SUSPECTE UN DEFICIT

IMMUNITAIRE LORS DES PREMIERS MOIS DE VIE

---

Mesures d'asepsie (dans la plupart des cas identiques à celles prises pour un nouveau-né ou un nourrisson infecté)

Antibiothérapie indiquée devant tout syndrome infectieux.  
A priori bactéricide, à large spectre, puis adaptée sur prélèvement et antibiogramme.

Pas de vaccin vivant.

Irradiation des produits sanguins (si déficit de l'immunité cellulaire).

Utilisation du plasma frais congelé, des préparations de gammaglobulines à doses fortes, et répétées par voie IV si infection.

---

C O N C L U S I O N

### CONCLUSION

Cette réticulo-endothéliose décrite initialement par Gilbert S. OMENN est une maladie rare dont nous avons dénombré quatorze observations dans la littérature.

En 1989 nous avons eu l'opportunité d'observer un nouveau cas chez qui les signes cliniques, biologiques et histologiques sont comparables aux descriptions précédentes

L'étude sémiologique de notre malade, comme de ceux rapportés par la littérature, révèle les différentes caractéristiques de l'affection.

On retiendra :

- le début précoce,
- l'expression initiale par des signes cutanées,
- des infections récidivantes,
- une diarrhée chronique,
- une polyadénopathie,
- une hépatosplénomégalie,
- une hyperéosinophilie,
- un taux élevé d'Ig E,
- un retard staturo pondéral.

Ce déficit immunitaire combiné sévère à un pronostic fatal. Le décès survenant en général avant l'âge de un an.

La greffe de moelle osseuse semble apporter un espoir dans le traitement de cette maladie.

En faveur de cette supposition, notre malade le petit Pierre B., qui a bénéficié d'une transplantation médullaire semi identique le 3 aout 1989 à l'hôpital NECKER ENFANTS MALADES dans le service du Professeur C. GRISCELLI, est retourné à domicile ; l'évolution étant favorable et la reconstitution immunitaire tout à fait satisfaisante.

B I B L I O G R A P H I E

---

1. Anne K. JUNKER. MD. KA. WAHCHAN. MD.  
and Bonnie G. MASSING. MD

Clinical and immune recovery from Omenn syndrome after  
bone marrow transplantation

The Journal of Pediatrics 1989 ; 114 : 596 - 599

2. AT RASHID RA

Successful treatment of an infant with Letterer-siwe  
disease with vinblastine sulfate.

Clin. Ped. 1970 ; 9 : 494 - 499

3. AVERY ME. Mac AFEE JC, GIULD HG.

The course and prognosis of reticuloendotheliosis  
A study of forty cases.

Am. J. Med. 1957 ; 22 : 636 - 641

4. BACH C, LARREGUE M, QUILLORD J, LANDRIEU P.

Dermatose eczematiforme néonatale avec éosinophilie  
(réticuloendothéliose familiale avec éosinophilie).

Ann. Pédiat. 1971 ; 18 : 811 - 816

5. BARTH RF, VERGARA GC, KHRANA Sk, LOWMAN JT.

Rapidly fatal familial histiocytosis associated with  
eosinophilia and primary immunological deficiency.

Lancet 1972 ; 9 : 503 - 506

6. COHEN A, MANSOUR A, DOSCH HM, GELFAND EW.

Association of a lymphocyte purine enzyme deficiency  
(5'nucleotidase) with combined immunodeficiency.

Clin. Immuno Immunopatho 1980 ; 15 : 245 - 250



7. COOPER MD, FAULK W, FUDENBERG HH, GOOD RA, HITZIG W, KUNKEL H, ROSEN FS, SELIGMAN M, SOOTHILL J, WEDGWOOD RJ

Classification of primary immunodeficiency.

N. Engl. J. Med. 1973 ; 2 : 966 - 967

8. DE PROST Y, FISCHER A, BOCCON-GIBOD L, LARREGUE M, LE DEIST F, MAUGENOT J.F., GRISCELLI C.

Reticulo endothéliose d'OMENN

Ann Dermatol Venereol 1983 ; 110 : 763 - 764

9. DICKLE H.B, KUNKEL HG.

Interaction of aggregated gammaglobulin with lymphocyte B

J. Exp. Med. 1972 ; 136 : 191 - 196

10. DURANDY A, FISCHER A, GRISCELLI C.

Active suppression of a lymphocyte maturation by two different newborn T lymphocyte subsets.

J. Immunol. 1977 ; 123 : 2644 - 2650

11. DURANDY A, DUMEZ Y, GUY GRAND D, OURY C, HENRION R, GRISCELLI C

Prenatal diagnosis of severe combined immunodeficiency

J. Pediatr. 1982 ; 101 : 995 - 997

12. FISCHER A, BLANCHE S, VEBER F et al.

Prevention of a graft failure by an anti HLFA-1 monoclonal antibody in HLA-mismatched bone marrow transplantation.

Lancet 1986 ; 8 : 1058 - 1061

13. FISCHER A, FRIEDRICH W, LEVINSKY R et al.

Bone-marrow transplantation for immunodeficiencies and osteopetrose : European survey 1968 - 1985

Lancet 1986 ; 8 : 1080 - 1083

14. FISCHER A, GRISCELLI C.  
Greffe de moelle osseuse allogénique chez l'enfant.  
Arc. Fr. Pediatr.
15. FRIEDRICH W, GOLDMANN SF, EBELL W et al.  
Severe combined immune deficiency : treatment by  
bone-marrow transplantation in 15 infants with HLA  
haploidentical donors.  
Eur. J. Pediatr. 1985 ; 144 : 125 - 130
16. GATH RA, GOOD RA  
Occurrence of malignancy in immunodeficiency disease.  
Cancer 1971 ; 28 : 89
17. GREY HM, RABALLINO E, PIROFSKY B.  
Immunoglobulins on surface of lymphocytes  
J. Clin. Invest 1971 ; 50 : 2368 - 2375
18. GRISCELLI C, DURANDY A, VIRELIZIER J.L, BALLET J.J,  
DAGUILLARD F.  
Selective defect of precursor T cells associated with  
apparently normal B lymphocytes in severe combined  
immunodeficiency disease  
J. Pediatr. 1978 ; 93 : 401 - 411
19. HATHAWAY WE, BRANGLE RW, NELSON TL, ROECKEL IE.  
Aplastic anemia and alymphocytosis in an infant  
hypogammaglobulinemic : graft - versus - host -  
reaction ?  
J. of Ped. 1966 ; 68 : 713 - 722
20. HAYWARD AR.  
Immunodeficiency.  
London Edward Arnold 1977
21. HONG R, GILBERT EF, OPITZ JM.  
Omenn disease : termination in lymphoma.  
Pediatr. Pathol 1985 ; 3 : 143 - 154

22. JONDAL M, HOLM G, WIGGEL H.

A large population of lymphocyte forming non immune rosettes with sheep red blood cells.

J. Exp. Med. 1972 ; 136 : 207 - 215

23. KAROL RA, ENG J, COOPER JB et al.

Imbalances in subsets of T lymphocytes in an inbred pedigree with Omenn's syndrome.

Clin. Immunol Immunopathol 1983 ; 27 : 412 - 427

24. LADISH S, DOPLACK D, HOLIMAN B, BLAESE M.

Immunodeficiency in familial erythrophagocytic lymphohistiocytic

Lancet 1978 ; 1 : 581 - 583

25. LE DEIST F.

Réticulo endothéliose d'Omenn à propos de 4 nouvelles observations.

Thèse. Paris Necker. 1982

26. MORETTA L, WEBB SR, GROSSI CE, LYDIARD PM, COOPER MD.

Help and suppression of B cell response by T cell bearing receptor for Ig M and Ig G.

J. Exp. Med 1977 ; 146 : 284

27. NELSON

Textbook of Pediatrics

Saunders Company 509 - 512

28. NEZELOF C, ELIACHAR E.

La lymphohistiocytose familiale : revue générale à propose de trois observations : liens éventuels avec les syndromes secondaires.

Nouv. rev. Franç. Hémat. 1973 ; 13 : 319 - 338

29. OCHS MD, DAVIS SD, MICKELSON E, LERNER KG,  
WEDGWOOD R.J

Combined immunodeficiency and reticuloendotheliosis  
with eosinophilia

J. of Ped. 1974 ; 85 : 463 - 465

30. OCHS HD, DAVIS SD, WEDGWOOD RJ.

Immunologic responses to bacteriophage OX 174 in  
immunodeficiency disease.

J. Clin. Invest 1971 ; 50 : 2559 - 2568

31. OMENN GS.

Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia.

N. Engl. J. Med. 1965 ; 273 : 427 - 432

32. OMENN GS.

Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia.

A follow up.

BD : OA VII/8 : 196. 1971

33. PREUD'HOMME JL, GRISCELLI C, SELIGMANN M.

Immunoglobulins on the surface of lymphocytes in fifty  
patients with primary immunodeficiency diseases.

Clin. Immunol. Immunopathol. 1973 ; 1 : 241 - 256

34. REINHERTZ EL, SCHLOSSMAN SF

The differentiation and function of human T lympho-  
cytes.

Cell 1980 ; 19 : 821 - 828

35. ROSEN FS, WEDGWOOD RJ, ATUITI F et coll.

Primary Immunodeficiency disease report prepared for  
the WHO by a scientific group on immunodeficiency.

Clin. Immunol. Immunopathol. 1983 ; 28 : 450 - 475

36. RUCO LP, STOPPACIARO A, PEZZELLA F et al.

The Omenn's syndrome : histological, immunohistochemical and ultrastructural evidence for a partial T cell deficiency evolving in an abnormal proliferation of T lymphocytes and S 100 +/T-6+ Langerhans-like cells.

Virchows Arch. (Pathol. Anat) 1985 ; 407 : 69 - 82

37. THOMPSON F, BODS GR, SPIELGELBERG HL, JANSEN IV, CONNOR RD, WALDMANN TA, HAMBURGER RN, SEEGMILLER JE.

Ecto 5' nucleotidase activity in T and B lymphocytes from normal subjects and patients with congenital X linked agammaglobulinemia.

J. Immunol 1979 ; 123 : 2475 - 2477

38. TILLER TL Jr, BUCKEY RH.

Transient hypogammaglobulinemia of infancy : review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, a long-term follow-up.

J. Pediatr. 1978 ; 92 : 347 - 353

39. TOURAINÉ J.L.

Les déficits immunitaires chez l'enfant.

10

Encycl. Med. Chir (Paris-France) Pédiatrie 4079 A  
9 - 1989 - 15 p

40. VELDEERS AJ, KUIS W, VANDIJH HA, POPPEMA S, ELEMA JD, KLOKKE AH, VAN VOORST VADER PC.

Omenn syndrome : Familial réticuloendothéliosis with eosinophilia and combined immunodeficiency.

Br. J. Dermatol 1983 ; 108 : 118 - 120

41. WEIR DM.

Hand Book of experimental Immunology.

Cellular immunology 1973.

42. WILSON CB.

Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infections.

J. Pediatr. 1986 ; 108 : 1 - 12

43. WYSS M, VON FLIEDNER V, JACOT DES COMBES E, JEANNET M, DESPONDY JP, KAPANCI Y, COX JN.

A lymphoproliferative syndrome, "Cutaneous dystrophy" and combined immune deficiency with lack of helper T cell factor.

Clin. Immunol. Immunopathol 1982 ; 23 : 34 - 49

TABLE DES MATIERES

---

PLAN.....	p.	7
INTRODUCTION.....	p.	28
CHAPITRE I :		
DEVELOPPEMENT IMMUNITAIRE DE L'ENFANT EN DEHORS DE TOUTE PATHOLOGIE : DONNEES DE LA LITTERATURE...	p.	31
1. INTRODUCTION.....	p.	32
2. IMMUNITE SPECIFIQUE CELLULAIRE LIEE AUX LYMPHOCYTES T.....	p.	33
2.1. Développement.....	p.	33
2.2. Fonctionnement et déficience.....	p.	35
2.3. Moyens de compensation.....	p.	36
3. IMMUNITE SPECIFISQUE HUMORALE LIEE LYMPHOCYTES B.....	p.	36
3.1. Développement.....	p.	36
3.2. Fonctionnement.....	p.	37
3.3. Moyens de compensation.....	p.	38
4. IMMUNITE NON SPECIFIQUE DES CELLULES PHAGOCYTAIRES.....	p.	39
5. LE SYSTEME DU COMPLEMENT.....	p.	40

CHAPITRE II :

L'OBSERVATION ET RAPPORT AVEC LA LITTERATURE.....	p.	41
1. ANTECEDENTS.....	p.	42
1.1. Personnels.....	p.	42
1.2. Familiaux.....	p.	42
2. CIRCONSTANCES D'APPARITION .....	p.	43
3. PREMIERE HOSPITALISATION .....	p.	43
3.1. Examens cliniques.....	p.	43
3.2. Examens complémentaires.....	p.	44
3.3. Traitement et évolution .....	p.	45
4. DEUXIEME HOSPITALISATION .....	p.	45
4.1. Examens cliniques.....	p.	45
4.2. Examens complémentaires.....	p.	46
4.3. Traitement et évolution.....	p.	47
5. TROISIEME HOSPITALISATION .....	p.	48
5.1. Examens cliniques.....	p.	48
5.2. Examens complémentaires.....	p.	49
5.3. Traitement et évolution.....	p.	51



6. PREMIERE EVOCATION DIAGNOSTIQUE.....	p.	51
7. EVOLUTION .....	p.	52
7.1. Un mois et demi après les premiers signes.	p.	52
7.2. Deux mois après les premiers signes.....	p.	54
7.3. Trois mois après les premiers signes.....	p.	55
8. TRAITEMENT.....	p.	58
8.1. Préparation.....	p.	58
8.2. Greffe.....	p.	58
9. EVOLUTION POST GREFFE .....	p.	58
9.1. : A J 7.....	p.	58
9.2. : A J 18.....	p.	59
9.3 : A J 28.....	P.	59
9.4. : A J 49.....	p.	60
9.5. : A J 83.....	p.	60
9.6. : A J 92.....	p.	60
9.7. : A J 102.....	p.	61
9.8. : A J 123.....	p.	62
10. RAPPORT AVEC LA LITTERATURE .....	p.	63

CHAPITRE III :

LA MALADIE D'OMENN .....	p.	64
1. INTRODUCTION .....	p.	65
2. HISTORIQUE .....	p.	66
3. DESCRIPTION .....	p.	67
3.1. Etude clinique .....	p.	67
3.2. Etude biologique .....	p.	73
3.3. Etude immunologique .....	p.	76
3.4. Etude histologique.....	p.	78
4. GENETIQUE.....	p.	81
5. TRAITEMENT.....	p.	81

CHAPITRE IV :

CLASSIFICATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES .....	p.	85
1. DEFICITS PREDOMINANTS DE LA PRODUCTION D'ANTICORPS .....	p.	89
1.1. Déficits globaux.....	p.	89
1.2. Déficits dissociés.....	p.	91

2. DEFICITS PREDOMINANTS DE L'IMMUNITE CELLULAIRE	p.	95
2.1. Aplasie et hypoplasie thymique ou syndrome de DI GEORGE.....	p.	95
2.2. Déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP).....	p.	96
3. DEFICITS IMMUNITAIRES MIXTES AFFECTANT L'IMMUNITE HUMORALE ET CELLULAIRE.....	p.	98
3.1. Déficits immunitaires combinés sévères (DICS).....	p.	98
3.2. Déficit immunitaire combiné sévère associé à un défaut de synthèse des antigènes d'histocompatibilité .....	p.	102
3.3. Déficit immunitaire combiné associé à un déficit des protéines d'adhésions.....	p.	102
4. DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES ASSOCIES A D'AUTRES ANOMALIES COMPLEXES .....	p.	103
4.1. Ataxie télangiectasie .....	p.	103
4.2. Syndrome de WISKOTT-ALDRICH .....	p.	104
4.3. Déficit immunitaire avec nanisme archondroplasique.....	p.	105
4.4. Déficit immunitaire avec hypopigmentation.	p.	106
4.5. Candidose chronique cutanéomuqueuse.....	p.	106
4.6. Hypogammaglobulinémie associée à un déficit en transcobalamine II.....	p.	106

5. DEFICITS DE L'ENDOCYTOSE OU DE LA BASTERICIDIE	p. 106
5.1. Granulomatose septique chronique liée au chromosome X.....	p. 106
5.2. Granulomatose septique chronique à transmission autosomique récessive.....	p. 107
5.3. Déficit en G6PD .....	p. 107
5.4. Absence de cytochrome b.....	p. 107
5.5. Déficit en myeloperoxydase.....	p. 107
5.6. Déficit en GP 150.....	p. 108
6. DEFICIT DE LA MOBILITE OU DE L'ADHERENCE DES PHAGOCYTES .....	p. 108
6.1. Syndrome de CHEDIAK-HIGASHI.....	p. 108
6.2. Dysfonctionnement de l'actine.....	p. 108
6.3. Syndrome de SHWACHMAN.....	p. 108
7. DEFICITS PRIMITIFS DU COMPLEMENT.....	p. 109

CHAPITRE V :

SIGNES CLINIQUES ET MOYENS D'ETUDE D'UN ENFANT PORTEUR D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE .....	p. 110
1. SIGNES CLINIQUES D'APPEL.....	p. 111
1.1. Syndrome de déficit de l'immunité humorale	p. 112
1.2. Syndrome de déficit de l'immunité cellulaire.....	p. 113
1.3. Syndrome de déficit de la phagocytose ou de la bactéricidie.....	p. 115

2. MOYENS D'ETUDE D'UN ENFANT PORTEUR D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE .....	p. 116
2.1. Examen clinique .....	p. 116
2.2. Exploration des anticorps et de leur production.....	p. 117
2.3. Exploration de l'immunité à médiation cellulaire.....	p. 122
2.4. Exploration de la phagocytose et de la bactéricidie.....	p. 124
2.5. Autres explorations.....	p. 125
3. DIAGNOSTIC PRENATAL DES DEFICITS IMMUNITAIRES	p. 126
CONCLUSION .....	p. 130
BIBLIOGRAPHIE.....	p. 133

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

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

Admis 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.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 12

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

La réticulo-endothéliose d'OMENN décrite en 1965 est une affection rare. Nous rajoutons ici une nouvelle observation aux quatorze déjà décrites par la littérature.

Après un rappel sur la mise en place de l'immunité, nous décrivons cette maladie qui associe une dermatose, une diarrhée, des infections à répétition, une hépatosplénomégalie, une polyadénopathie, une hyperéosinophilie et une hyperimmunoglobulinémie de la classe E.

Plus récemment, un déficit en 5' nucléotidase est rajouté au tableau de cette maladie.

Nous illustrons cette description par une observation puis nous nous proposons d'insérer cette maladie dans une classification des déficits immunitaires.

Nous terminons cet exposé en énumérant les différents moyens d'étude d'un enfant porteur d'un déficit immunitaire.

### MOTS-CLES :

- OMENN : Maladie de
- Réticulo-endothéliose
- Hyperéosinophilie
- Hypergammaglobulinémie E
- Déficit immunitaire