

## Les déficits immunitaires primitifs de l'enfant

### Etude de 51 observations

Lamia Sfaihi (1, 2), Hajer Aloulou (1, 2), Thouraya Kamoun (1, 2), Imen Chabchoub (1, 2), Imen Ben Moustapha (3), Rhidha Barbouch (3), Mongia Hachicha (1, 2)

(1) Service de pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax - (2) Faculté de médecine de Sfax - (3) Institut Pasteur de Tunis

*L. Sfaihi, H. Aloulou, T. Kamoun, I. Chabchoub, I. Ben Moustapha, R. Barbouch, M. Hachicha*

*L. Sfaihi, H. Aloulou, T. Kamoun, I. Chabchoub, I. Ben Moustapha, R. Barbouch, M. Hachicha*

Les déficits immunitaires primitifs de l'enfant  
Etude de 51 observations

Primary immunodeficiency disorders in 51 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°01) : 38 - 43

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°01) : 38 - 43

#### R É S U M É

**Prérequis :** les déficits immunitaires primitifs (DIP) constituent un ensemble hétérogène d'affections caractérisées par une insuffisance primitive des moyens de défense contre les micro-organismes.

**Buts :** Etudier les particularités épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de nos malades.

**Méthodes :** Nous avons mené une étude rétrospective de tous les cas DIP colligés dans le service de pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax durant une période de 16 ans (1995-2010).

**Résultats :** Nous avons colligé 51 cas de DIP. La fréquence hospitalière était estimée à 0,5/1000. Les principaux DIP retrouvées sont le déficit en CD40L (4 cas), déficit HLA II (9 cas), déficit immunitaire combinés sévères (DICS) (5cas), syndrome d'Omenn (3cas), ataxie télangiectasie (AT) (11 cas), Di George (2cas), granulomatose septique chronique (GSC) (7cas) et syndrome lymphoprolifératif avec autoimmunité (3cas). L'étude génétique effectuée chez 7 patients a montré une mutation à l'état homozygote du gène RAG1-C536T (R142x) chez un patient porteur d'un syndrome d'Omenn, une double mutation à l'état hétérozygote du gène ATM (2 cas) et une mutation à l'état homozygote du gène ATM (4 cas). Douze patients (23,5%) avaient bénéficié d'un traitement substitutif par les veinglobulines. Nous avons noté dans notre série 19 décès (37%).

**Conclusion :** Les DIP sont relativement fréquent dans notre région, très probablement en raison de la forte consanguinité dans notre population. La répartition des différents DIP, montre une fréquence élevée de l'ataxie télangiectasie et du syndrome d'hyper IgM.

#### S U M M A R Y

**Background:** Primary immunodeficiency disorders (PID) are a heterogeneous group of diseases, characterized by an increased susceptibility to infections.

**Aim:** To determine the frequency of PID in south of Tunisia to collect information on clinical experience with these disorders.

**Methods:** Over a period of 16 years (1995 - 2010), primary immunodeficiency was confirmed in 51 patients (31 boys and 20 girls). The immunological investigation included a study of specific and/or non specific humoral and cellular immunity.

**Results:** These 51 patients belonged to 47 families among which 37 were consanguine (80%). The immunological investigations revealed a cellular or combined immunodeficiency in 21 cases, with a majority of ataxia-telangiectasia syndromes (11 cases), HLA class II deficiency (9 cases). A predominant antibody defect was found in 3 patients and a chronic granulomatous disease in seven cases. Deaths occurred So far in 19 patients (37 %).

**Conclusions:** PID are relatively frequent in Tunisia, probably because of the high rate of consanguinity among the general population. The distribution of the different groups of primary immunodeficiencies is characterized by high frequency of ataxia - telangiectasia and HLA class II deficiency.

#### Mots - clés

Déficits immunitaires primitifs ; Enfant ; Infections à répétitions ; Immunoglobuline

#### Key - words

Primary immunodeficiency disorders; child; repetitions infections; Immunoglobulin

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) constituent un ensemble hétérogène d'affections caractérisées par une insuffisance primitive des moyens de défense contre les micro-organismes. Ils résultent d'anomalies de développement et/ou de maturation des cellules du système immunitaire. Leur incidence est estimée à 1 cas / 5 000 naissances [1]. Ils regroupent actuellement environ 130 maladies héréditaires différentes [2- 5].

Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 24 ans au service de pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax afin d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de nos malades.

## PATIENTS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective concernant tous les cas de DIP colligés dans le service de pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax durant une période de 16 ans entre janvier 1995 et décembre 2010. Les critères d'inclusion étaient la présence de manifestations cliniques faisant évoquer un DI (des infections à répétitions, une diarrhée chronique, un retard de croissance...) associée à un bilan immunitaire confirmant le diagnostic. Ce bilan a comporté une étude de l'immunité adaptative (dosage des immunoglobulines sériques, numération des lymphocytes B et T et des sous populations lymphocytaires par immunofluorescence indirecte) et une étude de l'immunité innée (numération leucocytaire, dosage du complément, test de réduction du nitrobleu de tétrazolium et chimiotactisme des polynucléaires). Le diagnostic et la classification du déficit immunitaire ont été retenus selon la dernière classification des DIP (2). Nous avons recueilli les données sur une fiche préétablie, puis nous avons analysé les résultats par un logiciel de type SPSS 15. Les statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer les données. Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de fréquence, alors que les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes et leurs écarts type. Les corrélations entre les variables ont été testées par le test de chi-deux. Le seuil de signification a été fixé à 0.05.

## RESULTATS

Durant la période d'étude, nous avons colligé 51 cas de DIP soit une fréquence hospitalière de 0,5/1000. Nous avons constaté une nette prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,5. Nos malades étaient répartis en DIP combinés (21 cas), DIP humoraux (3 cas), les autres syndromes de DIP (15 cas), DIP de la phagocytose (8 cas) et DIP avec dysrégulation immunitaire (4 cas) (tableau 1). L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes était de 12 mois avec des extrêmes de 1 mois et 6 ans (Figure 1). Près de la moitié des patients (45,6%) avaient un âge de début de symptômes inférieur à 6 mois. Nous avons constaté un âge moyen de début des symptômes plus précoce dans le syndrome d'Omenn, la GSC, le DICS, et l'agammaglobulinémie par rapport au syndrome d'hyper IgM (SHIM), l'ataxie télangiectasie (AT) et le syndrome de Job mais

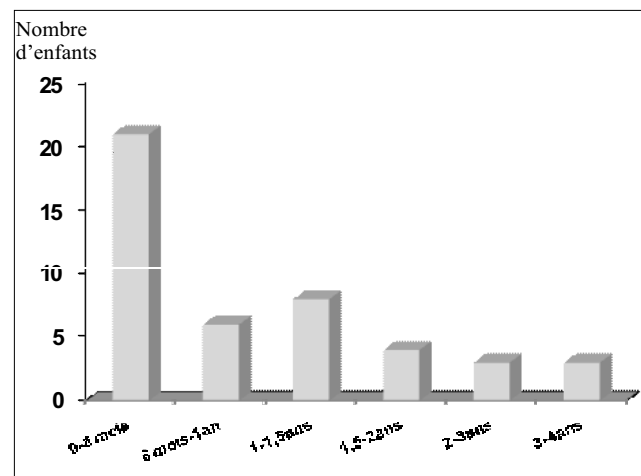
cette différence était non significative. Le motif d'hospitalisation était dominé par les infections à répétitions (41 cas) et/ ou une fièvre prolongée (9 cas). Dans un cas c'était l'association d'une cardiopathie congénitale à une hypocalcémie qui a conduit à rechercher la micro délétion 22q11 en faveur d'un syndrome de Di-George. Trois patients étaient hospitalisés pour l'exploration de poly adénopathies et d'une hépato splénomégalie associées à des cytopénies auto immunes. L'enquête étiologique a conclu à un syndrome lymphoprolifératif avec autoimmunité. Le diagnostic moléculaire effectué chez l'un de ces patients a conclu à un déficit en CD 95 (FAS).

**Tableau 1** : Répartition des malades selon le type de DIP

| Type de DIP                                   | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|-----------------------------------------------|---------------|-----------------|
| <b>DIP humoraux :</b>                         | <b>3</b>      | <b>5,8</b>      |
| Déficit IgA                                   | 1             | 1,9             |
| SHIGM type 2                                  | 1             | 1,9             |
| Agammaglobulinémie                            | 1             | 1,9             |
| <b>DIP combinés :</b>                         | <b>21</b>     | <b>41,2</b>     |
| SHIGM type 1                                  | 4             | 7,8             |
| Déficit HLA II                                | 9             | 17,6            |
| DICS                                          | 5             | 9,8             |
| Syndrome d'Omenn                              | 3             | 5,8             |
| <b>Autres syndromes de DIP</b>                | <b>15</b>     | <b>29,4</b>     |
| Ataxie télangiectasie                         | 11            | 21,5            |
| Syndrome de Di-George                         | 2             | 3,9             |
| Syndrome de Job                               | 2             | 3,9             |
| <b>DIP de la phagocytose :</b>                | <b>8</b>      | <b>15,6</b>     |
| GSC                                           | 7             | 13,7            |
| Déficit en récepteur de l'IL12                | 1             | 1,9             |
| <b>DIP avec dysrégulation immunitaire</b>     | <b>4</b>      | <b>7,8</b>      |
| syndrome lymphoprolifératif avec autoimmunité | 3             | 5,8             |
| Syndrome de Griscelli                         | 1             | 1,9             |
| <b>Total</b>                                  | <b>51</b>     | <b>100</b>      |

DICS : déficit immunitaire combiné sévère ; SHIGM : syndrome d'hyper IgM  
GSC : granulomatose septique chronique

**Figure 1** : Répartition des malades selon l'âge de début des symptômes



L'infection broncho-pulmonaire était la manifestation infectieuse la plus fréquente (47%) suivie par la diarrhée chronique (30%) et l'otite purulente récidivante (23%). La candidose buccale était rapportée chez 13 patients (25%). Les infections cutanées ont été signalées chez 10 de nos patients (19%) dont la majorité (66 %) avait un DIP de la phagocytose (4 cas de GSC). Les adénites et les hyperplasies lymphoïdes ont été rapportées chez 15 patients (32%). Les manifestations neurologiques ont été observées chez sept patients (15%) : une ataxie cérébelleuse (6 cas d'AT) ; des signes extrapyramidaux (2 cas d'AT).

Nous avons noté un cas de tuberculose ganglionnaire, deux cas de bécégite disséminée, quatre cas de bécégite localisée. Une septicémie a été constatée au moment du diagnostic de DIP dans 5 cas : GSC (1 cas), syndrome de Job (1 cas), syndrome d'omenn (1 cas), déficit en HLA classe II (1 cas) et un DICS (1

cas). Les germes en cause étaient staphylocoque auréus, streptococcus pneumoniae, pseudomonas aëroginosa, et klebsiella pneumoniae.

Trois patients ayant une aspergillose qui était pulmonaire dans 2 cas et disséminée dans un autre cas. L'examen a montré un retard staturo-pondéral lors de la première consultation chez 43,5% de nos patients.

Les manifestations auto immunes recherchées de façon systématique chez tous nos patients ont été retrouvées dans 7 cas (15%). Elles étaient notées dans l'ataxie télangiectasie (2cas), déficit en HLA classe II (2cas) et le syndrome lymphoprolifératif avec auto immunité (3cas). Ces manifestations auto immunes étaient une anémie hémolytique auto-immune (6cas), thrombopénie (3 cas), neutropénie (1cas), vascularite multi viscérale (1cas) (tableau 2).

**Tableau 2 :** Principales caractéristiques cliniques de nos observations en fonction du DIP

|                                           | <b>DIP<br/>Combinés<br/>(21cas)</b> | <b>DIP<br/>humoraux<br/>(3cas)</b> | <b>Autres<br/>syndromes de<br/>DIP<br/>(15cas)</b> | <b>DIP<br/>De la<br/>phagocytose<br/>(8cas)</b> | <b>DIP avec<br/>dysrégulation<br/>immunitaire<br/>(4cas)</b> | <b>TOTAL<br/>(51cas)</b> |
|-------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Infections<br/>broncho-pulmonaires</b> | 9                                   | 3                                  | 10                                                 | 2                                               | -                                                            | 24                       |
| <b>Infections ORL</b>                     | 5                                   | 3                                  | 3                                                  | 2                                               | -                                                            | 13                       |
| <b>Diarrhée Chronique</b>                 | 10                                  | 1                                  | 4                                                  | -                                               | -                                                            | 15                       |
| <b>Muguet</b>                             | 9                                   | 1                                  | -                                                  | 3                                               | -                                                            | 13                       |
| <b>Adénopathies</b>                       | 4                                   | 1                                  | -                                                  | 6                                               | 3                                                            | 14                       |
| <b>Hépto-splénomégalie</b>                | -                                   | -                                  | -                                                  | -                                               | 3                                                            | 3                        |
| <b>Septicémie</b>                         | 2                                   | -                                  | 1                                                  | 2                                               | -                                                            | 5                        |
| <b>Bécégite</b>                           | 1                                   | -                                  | -                                                  | 5                                               | -                                                            | 6                        |
| <b>Hypotrophie</b>                        | 9                                   | 1                                  | 6                                                  | 4                                               | -                                                            | 20                       |
| <b>Manifestations<br/>auto-immune</b>     | 2                                   | -                                  | 2                                                  | -                                               | 3                                                            | 7                        |

Le caryotype sanguin a été réalisé chez 12 patients. Il a montré une instabilité chromosomique (5 cas), un défaut de prolifération cellulaire (4 cas), une translocation chromosomique t (7,14) (2 cas) et une micro délétion 22q11 (1 cas).

Sur le plan thérapeutique, une antibiothérapie curative a été prescrite chez la grande majorité des patients. L'antibiothérapie prophylactique a été prescrite chez 15 malades. Quatorze patients (27,5%) avaient bénéficié d'un traitement substitutif par les veinoglobulines (2 cas d'ataxie télangiectasie, 4 cas de déficit en CD40L, 1 cas de déficit en AID, 6 cas de déficit en HLA classe II et 1 cas d'agammaglobulinémie). L'évolution a été favorable sous traitement par veinoglobulines avec diminution voir disparition des infections à répétition dans sept cas mais ce traitement a été arrêté chez deux patientes devant la survenue d'une réaction allergique.

Une greffe de moelle osseuse HLA identique a été réalisée chez une patiente ayant un déficit en HLA II, mais l'enfant est décédée 5 mois après la greffe suite à une réaction du greffon contre l'hôte.

## DISCUSSION

Les DIP sont relativement fréquent dans notre région, très probablement en raison de la forte consanguinité de notre population. L'ataxie télangiectasie et le défaut d'expression des antigènes HLA de classe II étaient les DIP les plus fréquents dans notre série, retrouvés dans 22% et 17,6% des cas respectivement. En Tunisie, il est difficile d'estimer la prévalence exacte du DIP en l'absence de registre national pour les déficits immunitaires. La plupart des auteurs rapportent une nette prédominance des déficits immunitaires humoraux par rapport aux déficits immunitaires combinés [6, 7]. Par contre, dans notre série les DIP combinés ont représenté 42,5% des cas contre 7,5% pour les DIH.

Parmi les DIP combinés rapportés dans la littérature, les DICS représentent un tiers des cas [6, 8-10]. En revanche dans notre série, l'ataxie télangiectasie était le DIP le plus fréquent (22%), de même dans la série de tunisienne de Bejaoui et al [11] et marocaine de Bousfiha [12]. Cette particularité s'ajoute à d'autres caractéristiques des déficits immunitaires au Maghreb, en effet le syndrome d'hyper IgM et le défaut d'expression des antigènes HLA de classe II semblent être fréquents, alors que le déficit en IgA semble être plus rare [11-14]. Nous avons constaté également la rareté du syndrome de Di George et l'absence de syndrome de Wiskott-Aldrich dans notre série, alors qu'ils constituent une cause assez fréquente de DIC dans la plupart des séries où il représentent chacun près de 10 à 20% des DIC [8, 9, 15, 16].

Nous avons colligé dans notre série 1 seul cas de déficit en IgA, ceci peut être expliqué par un biais de recrutement des malades, en effet nous hospitalisons les malades dont les manifestations sont assez sévères nécessitant une prise en charge en milieu hospitalier, ce qui n'est pas le cas du déficit en IgA qui est un DIP bénin le plus souvent asymptomatique.

L'âge de début de la maladie est variable en fonction du DIP.

Les déficits de l'immunité cellulaire ou combiné se présentent comme des DIP induisant des manifestations cliniques dès les premiers mois de vie [17, 18]. Quant aux manifestations cliniques dans le déficit primitif de l'immunité humorale, ils commencent à apparaître à partir du sixième mois de vie (disparition des Ig maternelles) ou parfois plus tardivement [19]. Les manifestations cliniques évocatrices d'un déficit immunitaire sont essentiellement constituées par la survenue d'infections traînantes et récidivantes. On peut observer parfois des manifestations atopiques, auto-immunes, néoplasique ou granulomateuses [18]. Les DIH favorisent les infections à germes extracellulaires quant au DIC, ils favorisent les infections bactériennes à germes intracellulaires, mycobactériennes, fongiques, virales et parasitaires (1). Le pneumocystis carinii est l'un des germes les plus incriminés dans les DIP combinés mais il est rare dans notre pays et dans d'autres pays africains [21-23]. Les déficits de la production et/ou de la fonction phagocytaire prédisposent les patients atteints aux infections récidivantes à germes pyogènes, aux infections fongiques (*Aspergillus*, *Candida*) [23]. Les otites sont généralement plus fréquentes dans les DIP humoraux et spécialement dans le déficit en IgA et le syndrome d'hyper-IgM [24-26].

Les symptômes digestifs au cours des DIP sont principalement dominés par une diarrhée chronique ou récurrente. Ces diarrhées sont souvent liées à des infections chroniques par *Giardia lamblia* mais résultant également d'atteintes spécifiques de la muqueuse intestinale comme des atrophies villositaires [27, 28].

Quant aux pathologies auto-immunes, ils sont rencontrés au cours des DIP dans 4 à 13% des cas [7, 15, 29]. Il s'agit le plus souvent de cytopénie auto-immunes, de colites inflammatoires, d'hépatite auto-immune et de vascularite rénale ou cérébrale.

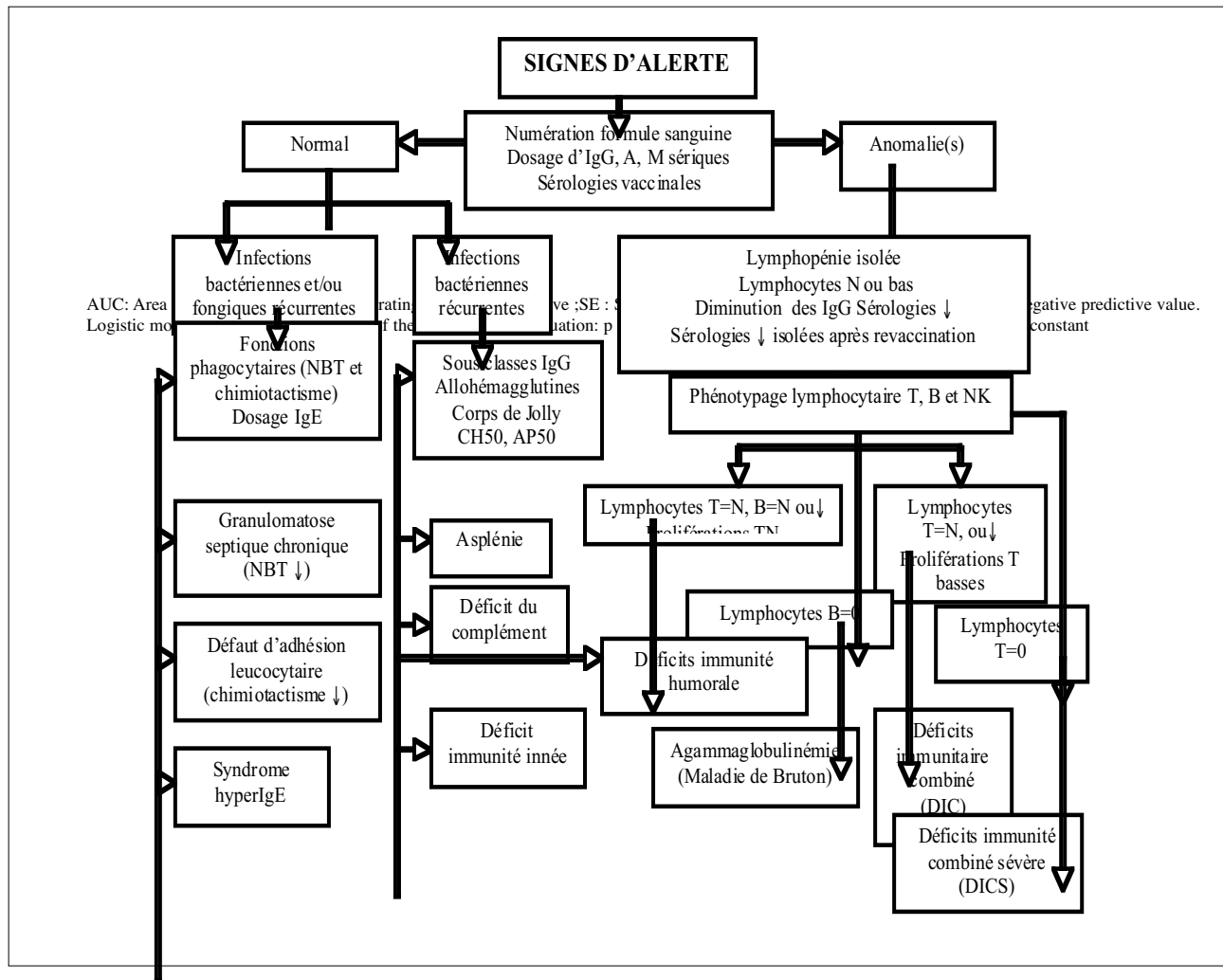
Le diagnostic d'un déficit immunitaire héréditaire doit être évoqué devant un ou plusieurs signes cliniques d'alerte (infections à répétition, diarrhée chronique, retard de croissance...). Les premiers examens à réaliser sont un hémogramme, une électrophorèse des protéides, un dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) et les sérologies postvaccinales et/ou postinfectieuses. Dans la grande majorité des cas, l'ensemble des éléments apportés par ces examens simples conjointement à ceux apportés par l'anamnèse et l'examen clinique permettent de cibler les examens demandés en deuxième intention selon le type de déficit immunitaire suspecté (Figure 2).

Sur le plan thérapeutique, le traitement comporte deux volets : symptomatique et spécifique. Tout épisode infectieux nécessite une antibiothérapie précoce et prolongée, tenant compte du type de DIP.

L'antibioprophylaxie des DIH reste le cotrimoxazole en première intention dans toutes formes de DIH. Il n'y a pas d'intérêt à une antibioprophylaxie dans les déficits humoraux purs, la substitution en IgIV est suffisante à assurer une protection anti-infectieuse [22].

Chez les patients ayant un DICS, Le cotrimoxazole permet une prophylaxie contre les infections à *Pneumocystis jirovecii* et à *Toxoplasma gondii*. Il est prescrit à la dose de 20 à 25mg/kg

**Figure 2 :** Démarche diagnostique devant un déficit immunitaire



chez l'enfant 3 fois par semaine [28]. Chez les patients ayant un déficit de la phagocytose, une prophylaxie par voie orale associant cotrimoxazole quotidien (20 à 25mg/kg/j) et itraconazole (sporanox®) (200 à 400 mg/j) est systématique [24].

Le traitement substitutif par les immunoglobulines est bénéfique dans les DIH et particulièrement dans l'agammaglobulinémie, les hypogammaglobulinémies avec défaut de production d'anticorps spécifiques, le syndrome d'hyper-IgM et dans le déficit en IgA s'il est associé à un déficit de la fonction anticorps et/ou avec un déficit en sous-classe IgG2 [30,31]. En pratique, les doses nécessaires sont généralement de l'ordre de 400 à 500 mg/kg toutes les trois semaines. Les doses administrées par la suite et l'intervalle entre deux perfusions sont adaptés en vue d'obtenir des taux résiduels d'IgG constamment supérieurs ou égaux à 6-8 g/L. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est urgente et

indispensable dans tous les DICS et les DIC [32]. Lorsqu'il existe dans la famille un donneur (frère ou sœur) dont les gènes HLA de classe I et de classe II sont identiques à ceux du malade la greffe de moelle osseuse représente la méthode thérapeutique la plus efficace.

## CONCLUSION

Les DIP sont relativement fréquents dans notre région. L'ataxie télangiectasie et le défaut d'expression des antigènes HLA de classe II sont les plus fréquents. Il est important de mettre en place un registre national pour les déficits immunitaires afin de connaître la prévalence exacte des DIP dans notre pays ainsi que les autres particularités épidémiologiques, cliniques et évolutives de cette pathologie.

## Références

- Haddad E, Quartier P, Fischer A. Déficits immunitaires primitifs. EMC, Paris, Hématologie, 13-017-A-10, 1999.
- Geha R, Notarangelo L., Casanova J. et al. Primary immunodeficiency diseases: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:776-94.
- De Silva R, Gunawardena S, Wickremesinghe G, et al. Primary immune deficiency among patients with recurrent infections. *Ceylon Med J*. 2007 ; 52 :83-6.
- REPORT OF A WHO SCIENTIFIC GROUP. Primary Immunodeficiency Diseases *Clin Exp Immunol* 1997 ; 109, Suppl. 1: 1-28.
- Ben Mustapha-Darghouth I, Trabelsi S, Largueche B, et al. Prevalence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Tunisian primary immunodeficient patients. *Arch Pediatr*. 2007 ;14 :20-3.
- Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children, 1974-1979. *Clin Immunol*. 1982 ; 2 :86-2. 9.
- Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, et al. Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *J Clin Immunol*. 2006 ; 26 : 519-32.
- Bremard-Oury C. Aspect clinique et épidémiologique des déficits immunitaires. *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Flammarion, Médecine-Sciences, 1985:88-4.
- Hayakawa H, Iwata T, Yata J, et al. Primary immunodeficiency syndrome in Japan. I. Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndrome. *J Clin Immunol*. 1981 ; 1 : 31-9.
- Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, et al. The spectrum of primary immunodeficiency disorders in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 415-23.
- Bejaoui M, Barbouche M, Sassi A, et al. Les déficits immunitaires primitifs en Tunisie : étude de 152 cas. *Arch Pédiatr* 1997; 4:827-31.
- Bousfiha A A, Fellah H, Abid A, et al. Primary immunodeficiency diseases in Casablanca. *Acta Pédiatrica Espanola* 2002, 60: 429.
- Klein C, Lisowska-Grospierre B, Le Deist F, et al. Major histocompatibility complex class II deficiency: clinical manifestations, immunologic features, and outcome. *Pediatr*. 1993 ; 123 : 921-8.
- Serrano-Martin Mm, Moreno-Perez D, Garcia-Martin Fj, et al. Major histocompatibility complex class II deficiency. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66:305-8.
- Luzi G, Businco L, Aiuti F. Primary immunodeficiency syndromes in Italy: a report of the national register in children and adults. *J Clin Immunol*. 1983; 3:316-20. *BMC Pediatrics* 2003, 3: 12.
- Pienaar S., Eley BS., Hughes J. et al. X-linked hyper IgM (HIGM1) in an african kindred: the first report from south Africa. *BMC Pediatrics* 2003, 3: 12.
- Stasia.M.J, Cathebras.P, Lutz .M.F, et al. La granulomatose septique chronique. *Rev Med Interne* 2009 ; 30 :221-32.
- Touraine J.L. Déficits immunitaires chez l'enfant. *Encyclopédie Médico-chirurgicale (Paris) Pédiatrie* 4-079-A-10, 1995
- Le Deist F. Les déficits immunitaires héréditaires : de la physiopathologie au diagnostic. *Rev Fr Lab* 2000, 327 :57- 66.
- Chang Sh, Yang Yh, Chiang Bl. Infectious pathogens in pediatric patients with primary immunodeficiencies. *J Microbiol Immunol Infect* 2006 ; 39 :503-15.
- Gennery A.R. Cant A.J. Diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J. Clin. Pathol*. 2001 ; 54 :191-95.
- Abouya YI, Beaumel A, Lucas S et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia, an uncommon cause of death in African patients with AIDS. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1992 ; 145 : 617-20.
- Almyroudis N., Holland S., Segal B.. Invasive aspergillosis in primary immunodeficiencies. *Med Mycol*. 2005; 43, Suppl 1: S247-59.
- Jaccard A. Principaux déficits immunitaires primitifs à l'âge adulte. *Encycl Méd Chir AKOS traité de médecine (Paris), Pédiatrie*, 4-0120, 1998.
- Quartier P. Déficits en IgA. *Arch Pédiatr* 2001 ; 8 : 629-33.
- Winkelstein Ja, Marino Mc, Ochs H, et al. The X-linked hyper IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 ; 82 :373-84.
- Malamut G, Verkarre V, Brousse N, et al. Manifestations gastro-intestinales des déficits immunitaires primitifs *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31:844-853.
- Stephan JI, Vlekova V, Le Deist F, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr*. 1993 ; 123 : 564-72.
- Orrego Jc, Montoya Cj, Gomez Rd et al. Epidemiological assessment of mucocutaneous infections in patients with recurrent infection syndrome. *Int J Dermatol*. 2005; 44:724-30.
- Bordigoni P. Traitement substitutif des déficits primitifs de l'immunité humorale par immunoglobulines. *Rev Prat* 2007 ; 57:1692-98.
- Liese J, Wintergerst U, Tympner K, et al. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* 1992; 146: 335-39.
- Garcia Jm, Espanol T, Gurbindo Md, et al. Update on the treatment of primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007; 35:184-92.