

# Déficit immunitaire primitif de l'enfant : A propos de 33 observations Tunisiennes

## Primary immunodeficiencies : Report of 33 Pediatric Tunisian cases.

Sonia Halioui-Louhaichi<sup>1</sup>, Ons Azzabi<sup>1</sup>, Nadia Mattoussi<sup>2</sup>, Hasna Labiadh<sup>1</sup>, Khadija Bousseta<sup>3</sup>, Neji Tebib<sup>4</sup>, Taher Gargah<sup>5</sup>, Sayda Ben Becher<sup>2</sup>, Mohamed Ridha Barbouch<sup>6</sup>, Mohamed Bejaoui<sup>7</sup>, Ahmed Maherzi<sup>1</sup>,

1-Service de Pédiatrie, Hôpital Mongi Slim La Marsa, Tunisie. / Université de Tunis El Manar -Faculté de Médecine de Tunis

2-Service des urgences et consultations externe, Hôpital d'enfant de Tunis. / Université de Tunis El Manar Faculté de Médecine de Tunis,

3- Service de Pédiatrie, Hôpital La Rabta. / Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

4-Service de Médecine Infantile B, Hôpital d'Enfant de Tunis. / Université de Tunis El Manar Faculté de Médecine de Tunis

5-Service de Pédiatrie, Hôpital Charles Nicoles de Tunis. / Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

6-Laboratoire immunologie, Institut Pasteur de Tunis. / Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

7-Service de Pédiatrie, Centre de greffe de moelle osseuse de Tunis. / Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

### R É S U M É

**Prérequis** : Les déficits immunitaires primitifs (DIP) représentent un ensemble hétérogène de maladies relativement rares

**But** : Etudier les caractéristiques cliniques, évolutives et génétiques des déficits immunitaires primitifs de l'enfant.

**Méthodes**: Etude descriptive, rétrospective et multicentrique, portant sur 33 enfants atteints de déficits immunitaires primitifs dans le grand Tunis sur une période de 22 ans (1991-2012).

**Résultats** : Une prédominance masculine était notée, avec un sexe ratio à 2,3. La consanguinité était retrouvée dans 71% des cas. Les antécédents de décès en bas âge étaient retrouvés dans 42% des cas. L'âge moyen au diagnostic était de 1 an 2 mois. Le délai diagnostic moyen était de 11 mois et ½. Les déficits immunitaires combinés étaient les plus fréquents (36%) dominés par les déficits immunitaires combinés sévères (21%). Les anomalies de la fonction phagocytaire étaient retrouvées dans 33% des cas dominés par la granulomatose septique chronique (21%). Un déficit humoral était également retrouvé dans 21% des cas. Les principales circonstances de découvertes étaient les broncho-pneumopathies (66%) le muguet buccal (57%) et les diarrhées (42%). Les complications étaient essentiellement représentées par les tableaux infectieux sévères et les DDB. 30% des patients étaient décédés au terme de l'étude. Une étude moléculaire a été réalisée chez 33% des malades. Un diagnostic anténatal a été réalisé dans 10% des cas.

**Conclusion** : Les DIP sont des maladies d'étiologies et d'expressions cliniques variables. Leur fréquence est sous-estimée en Tunisie. Leur mortalité reste élevée devant une prise en charge difficile et insuffisante. Nous proposons d'instituer systématiquement une consultation pour un conseil génétique, de créer un registre national et de développer la greffe de moelle osseuse chez l'enfant en Tunisie

### Mots-clés

Déficits immunitaires primitifs, enfant, prise en charge, diagnostic anténatal, transplantation moelle osseuse.

### S U M M A R Y

**Background**: Primary immunodeficiencies (PID) are a group of heterogeneous and relatively rare diseases.

**Aim** : to determine the clinical characteristics, outcome and genetic data of primary immunodeficiencies in pediatrics patients.

**Methods** : A retrospective, descriptive and multicentered study, enrolling 33 children presenting a PID in Tunis, during a period of 22 years (1991-2012).

**Results** : a masculine predominance has been noticed with a sex ratio at 2,3. Consanguinity was found in 71% of family cases. History of early infant deaths was found in 42% of cases. The media age of diagnosis was of 1 year 2 months. The median diagnosis delay was of 11 months and 1/2. Most frequently observed PID were combined immunodeficiency (36%), mostly severe combined immunodeficiency (SCID) (21%), followed by congenial defects of phagocyte function (33%), mostly chronic granulomatosis disease (21%). Antibody defects were found in 21% of cases. Most frequently observed outcomes were lung infections (66%) recurrent oral thrush (57%) and diarrhea (42%). Most important complications were severe infections and bronchiectasis. 30% of patients were dead by the end of the study. A molecular characterization was performed in 33% of patients, and an antenatal diagnosis was performed in 10% of cases.

**Conclusion** : The PID are a group of disease with variable expressions and etiologies. Their frequency remains underestimated in Tunisia, and their management, difficult and insufficient. We suggest the establishment of systematic genetic consulting visit, the creation of a national registry and developing bone marrow transplantation in children in Tunisia.

### Key- words

Primary immunodeficiencies , children, antenatal diagnosis, bone marrow transplantation.

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) représentent un groupe hétérogène de maladies causées par un dérèglement intrinsèque du système immunitaires. Actuellement, plus de 300 déficits immunitaires primitifs sont connus avec près de 170 gènes déterminés (1,2). Ces maladies sont relativement rares, avec une prévalence globale de près 1/10.000 naissances vivantes. Dans les pays du sud de la méditerranée, notamment en Tunisie, bien que l'on ne dispose pas de registres de recensement des cas de DIP, leur prévalence semble élevée, étant donné le fort taux de consanguinité favorable à l'expression des maladies héréditaires (3-5). Leur prise en charge reste lourde et difficile, la greffe de moelle osseuse étant la seule alternative thérapeutique à la plus part des DIP. La gravité de leur pronostic invite à les reconnaître précocement afin de proposer un traitement adapté et un conseil génétique.

Afin de préciser les caractéristiques cliniques, évolutives et génétiques des DIP, nous avons réalisé ce travail à propos de trente trois observations pédiatriques colligées dans le grand Tunis.

## MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive et multicentrique portant sur les dossiers d'enfants tunisiens atteints de déficit immunitaire primitif, hospitalisés dans 5 services de pédiatrie de Tunis durant une période de 22 ans allant de 1991 à 2012. Le diagnostic de DIP a été suspecté devant une anamnèse et une symptomatologie clinique évocatrice et confirmé par le bilan biologique, immunologique et génétique. Nous avons exclu les dossiers des enfants suivis au centre de greffe de moelle osseuse qui ont été pris en charge occasionnellement dans ces différents services et tous les déficits immunitaires secondaires.

Pour chaque patient inclus, nous avons précisé les données épidémiologiques, les circonstances de découverte, les signes cliniques, les moyens du diagnostic, les thérapeutiques utilisées, l'évolution et les données génétiques. Les données de la numération formule sanguine et de l'électrophorèse des protéines ont été relevés pour chaque patient. Le bilan immunologique fait pour tous les patients, par le service d'immunologie de l'institut Pasteur de Tunis, a comporté :

L'exploration de l'immunité humorale par le dosage pondéral des immunoglobulines

L'exploration de l'immunité cellulaire par : le phénotypage lymphocytaire, le dosage des molécules HLA, le dosage des molécules CD40 et CD40L et le Test de la prolifération lymphocytaire (mitogène/antigène).

L'exploration de l'immunité innée par l'étude de LFA1 et des CD18 et le NBT test.

La classification des déficits immunitaires primitifs a été faite selon la dernière mise à jour du comité de Classification de l'Union Internationale des Sociétés

d'Immunologie (UISI) de l'année 2011. Les DIP sont réparties en 8 classes (6):

- Déficit immunitaires combinés
- Syndromes bien définis avec un déficit immunitaire
- Déficiences prédominantes sur les anticorps (déficiences humorales)
- Dérégulations immunitaires
- Anomalies de la phagocytose
- Déficit de l'immunité innée
- Troubles auto-inflammatoires
- Déficiences en complément

L'étude génétique a concerné 11 malades appartenant à sept familles différentes. Il s'agissait de déficit immunitaire combiné sévère et de granulomatose septique respectivement dans trois cas, de syndrome d'Omenn dans deux cas, de déficit en LAF1 en IL10R et de syndrome de Shwachman Diamond respectivement dans un cas.

## RÉSULTATS

Notre étude a concerné 33 patients atteints de déficit immunitaire primitif (DIP). La classification des patients au terme des explorations biologiques immunologiques et moléculaires était la suivante :

Douze patients (36%) avaient un déficit immunitaire combiné. Il s'agissait de déficiences immunitaires primitives combinées sévères dans sept cas, du syndrome d'Omenn chez deux malades, du syndrome d'hyper IgM et de déficit en HLA II respectivement dans un cas.

Onze patients (33%) avaient un trouble de la fonction phagocytaire. Il s'agissait de granulomatose septique chronique dans sept cas, et d'anomalies de la motilité dans quatre cas (trois déficiences en LFA1 et un syndrome de Shwachman Diamond)

Sept patients (21%) présentaient des déficiences humorales. Il s'agissait d'un déficit sévère portant au moins sur 2 isotopes d'immunoglobulines avec absence de lymphocytes B circulants.

Deux patients (6%) avaient une maladie avec dérégulation de l'immunité (syndrome Chédiak Higashi : un cas et déficit en IL10R : un cas).

Un patient (3%) était porteur d'un syndrome bien défini avec déficit immunitaire, il s'agissait du syndrome d'Hyper IgE.

**Sur le plan épidémiologique :** Le sexe ratio était de 2,3 toutes maladies confondues, et de 1,5 en cas d'exclusion des pathologies liées au chromosome X. L'âge moyen au début de la symptomatologie était de 2 mois et ½ avec des extrêmes de quelques jours dans le déficit en LFA1 et de 9 mois dans les déficiences humorales. L'âge moyen de diagnostic était de 1 an et 2 mois avec des extrêmes de 2 mois dans le syndrome d'Omenn et 4 ans dans les déficiences humorales.

Un délai de 11 mois et ½ était observé avec des extrêmes de 2 mois dans le déficit en LFA1 et de 3 ans et 3 mois dans les déficits humoraux.

La consanguinité parentale a été retrouvée dans 71% des cas. Les antécédents de décès en bas âge étaient retrouvés dans 42% des cas. 18% des patients avaient un antécédent de déficit immunitaire primitif dans la fratrie.

**Sur le plan clinique :** Les principales circonstances de découverte étaient essentiellement représentées par : les broncho-pneumopathies observées chez 66% de nos malades, le muguet buccal chez 57% et les diarrhées chez 42%. Viennent ensuite les infections cutanées observées chez 33% des malades, les infections ORL chez 27% et le retard staturo-pondéral chez 18% Beaucoup plus rare, mais classiquement très évocatrice de déficits immunitaires, la bécégite a été observée chez 12% de nos malades, l'érythrodermie néonatale chez 9%, le pseudo -albinisme chez 3% et le retard de chute de l'ombilic chez 9%. Une atteinte digestive inflammatoire avec symptomatologie MICI like a été objectivée chez une fille porteuse de granulomatose septique chronique. Une diarrhée chronique avec fistule recto-anale et

délabrement périnéale était révélateur de déficit en IL-10R. La triade muguet buccal, diarrhée, broncho-pneumopathie a été retrouvée chez les sept patients porteurs de DICS.

L'association muguet buccal, broncho-pneumopathies et infections de la sphère ORL a été objectivé chez tous les malades atteints de déficit humoraux.

**Sur le plan biologique :** La numération formule sanguine a montré une lymphopénie dans les cas de DICS, une hyper-éosinophile dans les 2 cas de syndrome d'Omenn et le syndrome d'hyper IgE. Une hyperleucocytose dans les GSC et le déficit en LFA1. Au cours de cette pathologie elle était majeure supérieur à 60.000 E/mm<sup>3</sup> en dehors de toute infection, une neutropénie a été objectivée dans le syndrome de Shwachmann Diamond. L'électrophorèse des protides a montré une hypogammaglobulinémie dans 12 cas. Le dosage pondéral des immunoglobulines a objectivé une baisse d'au moins de 2 classes chez tous les malades porteurs de déficits humoraux et de DICS. Le taux des IgM était élevé à 15,8 g/l avec un taux d'IgG bas dans le syndrome hyper IgM. Une hyper IgE a été noté chez les deux

**Tableau 1 :** Etude moléculaire : Caractéristiques cliniques et évolutives

Observation	Consanguinité	Famille	Sexe	Age du diagnostic	Diagnostic	Mutation	Evolution
N° : 1	0	1	G	4 mois	Déficit immunitaire	Mutation hémizygote	Décédé à 4 mois
N° : 2	0	1	G	5 mois	combiné sévère	c-802 G >A, au niveau du gène	Décédé à 1 an
N° : 3	0	1	G	5 mois		IL2RG responsable au niveau protéique de l'apparition d'un codon "STOP " prématuré W237X	Décédé à 19 mois
N° : 4	1er degré	2	F	2 mois	Omenn	Mutation de Rag1 Del T631 à l'état homozygote	Décédé à 2 mois et ½
N° : 5	1er degré	3	G	2 mois			Décédé à 3 mois
N° : 6	0	4	G	2 mois	Granulomatose septique chronique	Grande délétion du gène C.Y.B.B. codant GP 91 phox à l'état hémizygote chez les 3 garçons atteints et hétérozygote chez la mère.	Age 9 ans, suivie centre de greffe de moelle osseuse
N° : 7	0	4	G	4 mois			Age 4 ans et ½ Abcès hépatique, suivie centre de greffe de moelle osseuse
N° : 8	0	4	G	4 mois			Décédé à 7 mois
N° : 9	3ème degré	5	G	1 mois	Déficit en IL10R	Déficit en chaine bêta du récepteur de l'IL-10.	Age 2ans Prise en charge en France
N° : 10	1er degré	6	F	1 an et ½	Déficit en LFA1	Délétion du nucléotide G en position 1479 du CD Na, provoquant un changement de la phase de lecture et générant un codant stop 28 résidu en aval de celle-ci.	Age 14 ans greffe de moelle osseuse
N° : 11	0	7	G	17 mois	Shwachman Diamond	Le père est porteur d'une mutation génique p.Cys84fs au niveau de l'intron 2 du gène SBDS à l'état hétérozygote et la mère est porteuse d'une mutation p.Lys62X et p.Cys84fs à l'état hétérozygote au niveau de l'exon 2 du gène SBDS sur le même allèle. le patient est hétérozygote composite.	Age 4 ans

syndromes d'Omenn. Dans le syndrome hyper IgE ce taux était particulièrement très élevé à 4.000 UI/ml. L'étude des sous populations lymphocytaire a conclu à un DICS (T<sub>B</sub>-) dans deux cas et (T<sub>B</sub>+) dans cinq cas. L'absence de lymphocytes B a été objectivée dans tous les cas de déficits humoraux et les deux syndromes d'Omenn. La réponse au test semi-quantitatif de réduction par Nitro-Bleu de tetrazolium (NBT Test) et au test de Dihydrorhodamine était nulle chez les sept patients présentant une granulomatose septique. Le taux de LFA1 était bas inférieur à 1,5% dans les trois cas de déficit en molécules d'adhésion LFA1. L'absence d'expression des molécules DR11 a été objectivée chez un garçon.

La confirmation du diagnostic de DIP a été faite pour les 32 malades en Tunisie. Un seul de nos malades a eu une confirmation du diagnostic en France. Il s'agissait d'un déficit en IL10R.

**Sur le plan thérapeutique :** Tous les patients porteurs de déficits immunitaires combinés sévères, syndrome d'Omenn, déficit en HLAII, syndrome d'hyper IgM ou de granulomatose septique chronique ont été mis sous antibioprofylaxie.

Les veinoglobulines étaient indiquées chez les patients porteurs de déficits combinés, syndrome d'hyper IgE et les déficits humoraux avec des contrôles réguliers des taux d'immunoglobulines.

Une greffe de moelle osseuse a été réalisée en France chez une seule patiente de notre série ayant un déficit complet en LFA1, à l'âge de 14 mois. Elle est actuellement âgée de 14 ans et en bonne santé.

**Sur le plan génétique :** Une étude moléculaire a été réalisée chez 11 patients (33%) (Tableau I).

**Sur le plan évolutif :** Dix patients (30%) étaient décédés à la fin de notre étude, dont six (18%) étaient porteurs de déficits immunitaires combinés, deux (6%) de déficits humoraux et deux (6%) de déficit de la fonction phagocytaire.

Des complications infectieuses étaient observées chez nos patients. Les infections à germes spécifiques disséminées (bacille de Calmette et Guérin, aspergillus) étaient prédominantes chez les patients porteurs de granulomatose septique chronique.

Des infections sévères et une dilatation des bronches étaient observées chez les patients présentant des déficits humoraux.

**Conseil génétique et diagnostic anténatal :** Un conseil génétique a été établi dans cinq familles (17%). Un diagnostic anténatal a été réalisé dans trois cas (10%) : Il s'agissait de syndrome d'Omenn dans deux cas et de DICS dans 1 cas. Les trois nouveaux nés étaient indemnes de toute pathologie.

## DISCUSSION

Notre étude a confirmé l'aspect hétérogène et complexe des déficits immunitaires primitifs chez l'enfant. Elle a souligné, notamment, les progrès réalisés en matière de diagnostic immunologique et génétique des DIP. En effet une étude moléculaire a été réalisée chez 33% de nos patients. Elle met l'accent sur la difficulté de la greffe de moelle osseuse en Tunisie, et insiste, en conséquence, sur l'importance du diagnostic précoce, du conseil génétique et du diagnostic anténatal dans la prise en charge de ces pathologies. Il apparaît difficile d'estimer la prévalence des DIP en Tunisie du fait de plusieurs facteurs. L'absence de registre national entrave le recueil d'informations sur les cas diagnostiqués. De plus, certaines formes sont très sévères et l'enfant décède rapidement sans que le diagnostic de DIP n'ait été porté, alors que d'autres sont pauci-symptomatiques et ne se révèlent qu'à l'âge adulte (7).

Dans notre série, les types de déficits immunitaires primitifs les plus fréquents étaient les déficits immunitaires combinés (36%) puis les anomalies de la phagocytose (33%) ce qui correspond aux données Tunisienne (3,8). Par contre notre série n'a pas comporté de syndrome ataxie télangiectasie et un seul déficit en antigène HLAII a été retrouvé. Il apparaît cependant qu'il existe une large proportion de déficit en antigène HLAII en Tunisie et au Maroc qu'en Europe, au Japon ou en Amérique latine où cette pathologie est plus rare (6,9-12). Une légère prédominance masculine a été rapportée dans plusieurs pays et notamment en Tunisie (8,13). Dans notre étude, le sexe ratio était de 2,3, cette prédominance masculine peut être expliquée par le nombre élevé de pathologies dont la transmission est liée au chromosome X comme la granulomatose septique chronique et les déficits humoraux et les déficits immunitaires combinés sévères. Dans notre série, l'âge moyen du diagnostic dans les déficits immunitaire combinés sévères et la granulomatose septique est comparable aux données retrouvées dans le registre national français (13), ceci témoigne de l'amélioration des moyens de diagnostic des DIP en Tunisie. La consanguinité a été retrouvée chez 71% de nos malades, ce taux est plus élevé que dans la totalité de la population tunisienne où il est estimé entre 19 et 12% des unions (5). 42% de nos patients avaient un antécédent de décès en bas âge, ce taux est plus important que celui retrouvée par Béjaoui et al (8).

Certaines manifestations sont communément reconnues comme orientant vers un DIP, dix signes ont été particulièrement identifiés comme fortement évocateurs (14,15). Mais une étude menée en 2011 par Arkwright a montré une sensibilité de 56% et une spécificité de 16% (14). En effet certaines manifestations n'ont que récemment été rattachées à ce type de pathologies. La

granulomatose septique peut se manifester par une atteinte mimant en tout point la maladie de Crohn (16,17). Dans notre étude, une patiente a présenté des poussées itératives de diarrhée glairo-sanglante. Les différentes coloscopies ont mis en évidence une colite avec muqueuse hémorragique et ulcérations superficielles. Une étude allemande a rapporté 16 malades ayant des colites réfractaires à début précoce dans les trois premiers mois de vie, ainsi que des atteintes périnéales et des arthrites. Ces malades présentent des mutations au niveau des récepteurs alpha et bêta de l'interleukine 10 (IL-10R $\alpha$  -10R $\beta$ ) (18). En effet l'IL-10 joue un rôle principal dans le maintien de l'équilibre du système immunitaire en limitant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF $\alpha$  et IL-12 (19). Dans notre étude, un seul patient était atteint de déficit en IL-10R. Dès l'âge de 5 mois, le patient a été pris en charge pour un muguet buccal trainant, une stagnation pondérale avec diarrhée chronique. La symptomatologie était compliquée d'atteinte périnéale fistulisante qui a évolué vers un état de délabrement important ayant nécessité le recours à la chirurgie. Le patient a été transféré en France à l'âge de 13 mois où une stomie de décharge a été réalisée. L'étude moléculaire a permis d'établir le diagnostic de déficit en chaîne bêta de l'IL-10R. Plusieurs auteurs ont proposé de déterminer une approche diagnostique simple et accessible à un grand nombre de praticiens (20). Admou et al ont proposé une approche diagnostique pour les pays émergents en quatre étapes qui tiennent compte des spécificités épidémiologiques et matérielles des pays africains (21). La première étape vise à rechercher les signes cliniques spécifiques de certains DIP et d'éliminer un déficit immunitaire acquis (HIV, malnutrition...). Ces associations définissent une classe de DIP : les syndromes bien définis avec déficits immunitaires. Dans notre étude, le diagnostic de déficit immunitaire acquis a été éliminé chez tous nos patients par des sérologies HIV négatives. Par ailleurs, certaines associations cliniques ont rapidement orienté vers un diagnostic particulier de DIP : Le pseudo-albinisme vers un syndrome de Chédiac Higashi (un cas). Le retard de chute du cordon ombilical et l'omphalite vers le déficit en LFA1 (trois cas), la BCG ite vers la granulomatose septique (quatre cas) et l'érythrodermie sèche vers le syndrome d'Omenn (deux cas). La 2<sup>ème</sup> étape est basée sur l'hémogramme, le

dosage pondéral des immunoglobulines et le dosage du complément hémolytique (CH50). Elle vise à apporter une première évaluation des facteurs humoraux et cellulaires de l'immunité. Elle permet, donc d'optimiser le choix de l'exploration immunitaire spécifiques. Ces deux étapes sont très importante elles permettent à tout praticien de proposer le diagnostic de DIP le plus précis possible. La 3<sup>ème</sup> étape vise à caractériser phénotypiquement la plus part des DIP évoqué à la 2<sup>ème</sup> étape. La 4<sup>ème</sup> étape a pour but de caractériser sur le plan moléculaire et génétique le type de DIP. Elle doit être faite en concertation avec une équipe expérimentée dans la maladie. Le diagnostic moléculaire a été établi chez 33% des malades dans notre série. Cette étape est importante pour le conseil génétique et le diagnostic anténatal.

Sur le plan thérapeutique, en dehors du traitement prophylactique et symptomatique, la greffe de moelle osseuse occupe une place importante dans certaine pathologie : DICS et déficit en LFA1. Une greffe de moelle osseuse a été réalisée chez un seul malade de notre série.

Sur le plan évolutif la mortalité dans notre série était de 30% et de 18% dans le groupe des malades atteints de DICS. Ce taux est nettement plus élevé que dans la littérature (22). Ce ci s'expliquer par le nombre de malades atteints de DICS (21%) et par les difficultés de la greffe de moelle osseuse chez l'enfant en Tunisie.

---

## CONCLUSIONS

---

Les déficits immunitaires primitifs sont des maladies d'étiologies et d'expressions cliniques variables, leur fréquence est sous estimée en Tunisie, la mortalité reste élevée devant une prise en charge difficile et insuffisante. Nous proposons d'instituer systématiquement une consultation pour un conseil génétique, de créer un registre national et de développer la greffe de moelle osseuse chez l'enfant Tunisie.

## REMERCIEMENTS :

- Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique, Groupe Hospitalier PITIE-SALPETRIERE PARIS
- Laboratoire de Biochimie B hormonale et génétique, Hôpital Bichat Claude Bernard
- INSERM , Hôpital Necker-Enfants Malades

## Références

1. Notarangelo LD, Fischer A, Raif Geha RS et al. Primary immunodeficiencies : 2009 update. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2009 ;124:1161-78.
2. Samarghitean C, Vihinen M. Bioinformatics services related to diagnosis of primary immunodeficiencies. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009 ;9:531-6.
3. Barbouch MR, Galal N, Ben Mustapha I et al. Primary immunodeficiencies in highly consanguinous North African population. Ann NY Acad Sci 2001;1238:42-52.
4. Bousfiha AA, Jeddani L, El Hafidi N et al. First Report on the Moroccan Registry of Primary Immunodeficiencies : 15 Years of Experience (1998-

- 2012). *J Clin Immunol* 2014;34:459-68.
5. Al Herz W. Primary immunodeficiency Disorders in kuwait : First report from kuwait National Primary Immunodeficiency Registry (2004-2006). *J Clin Immunol* 2008; 28 :186-93.
  6. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011;2:1-26.
  7. Mouthon L, Berezne A, Guillevin L, Lassouad K. Diagnostic des déficits immunitaires primitifs à l'âge adulte. *Presse Med* 2006;35:903-11.
  8. Bejaoui M, Barbouch MR, Sassi A et al. Les déficits immunitaires primitifs en Tunisie : étude de 152 cas. *Arch Pediatr*.1997;4:827-31.
  9. Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies : update 2011. *Clin Exp Immunol* 2012;167:479-91.
  10. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America : the second report of the LAGID Registry. *J Clin Immunol* 2007;27:101-8.
  11. Djidjik R, Messaoudani N, Tahiat A et al. Clinical, immunological and genetic features in eleven Algerian patients with major Histocompatibility complex class II expression deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol [En ligne]* 2012 Aout [04/03/2014];[5 pages]. Disponible à l'URL : <http://www.aacijournal.com/content/8/1/14>.
  12. Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M et al. Frequency and clinical manifestations of patients with primay immunodeficiency disorders in Iran : update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *J Clin Immunol* 2006;26:519-32.
  13. CEREDIH. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol* 2010;135:264-72.
  14. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency : a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann NY Acad Sci* 2011;1238:7-14
  15. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol* 2014;34:10-22.
  16. Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, Novelli M, Bloom SL, Segal AW. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterology* 2009;104:117-24.
  17. Al-Muhsen SZ. Gastrointestinal and hepatic manifestations of primary immunodeficiency desaeases. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16:66-74.
  18. Kotlarz D, Beier R, Murugan D et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease : implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2012;143:347-55.
  19. Spencer SD, Di Marco F, Hooley J et al. The orphan receptor CRF2-4 is an essential subunit of the interleukin 10 receptor. *J Exp Med*.1998;187:571-8.
  20. De Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012;167:108-19.
  21. Admou B, Haouach K, Ailal F, Benhasaine I, Barbouche MR, Bejaoui M. Déficits immunitaires primitifs : approche diagnostique pour les pays émergents. *IBS* 2010;25:257-65.
  22. Rhim JW, Kim KH, Kim BS et al. Prevalence of primary immunodeficiency in Korea. *J Korean Med Sci*.2012 ;27 :788-93.