

# Caractéristiques cliniques et immunologiques de 11 enfants atteints du syndrome d'Omenn.

Y.C Benrebrit<sup>1,2</sup>; B. Belaid<sup>1,2</sup>; L. Lamara<sup>1,2</sup>; A. Mohand-Oussaid<sup>3,4</sup>; O. Drali<sup>5</sup>; A. Dehimi<sup>6,7</sup>; S. Melzi<sup>3,8</sup>; M. Tahir<sup>2</sup>; H. Sakhri<sup>2</sup>; M. Oussalah<sup>5</sup>; M. Aichaoui<sup>5</sup>; A. Saad Djaballah<sup>3,9</sup>; A. Salmi<sup>10</sup>; L. Sekfali<sup>3,11</sup>; Y. Inouri<sup>3,12</sup>; B. Bioud<sup>6,7</sup>; A. Ladjouze<sup>3,4</sup>; L. Smati<sup>3,9</sup>; N. Benhalla<sup>3,4</sup>; R. Belbouab<sup>3,11</sup>; Z. Zeroual<sup>3,13</sup>; A. Mekki<sup>3,14</sup>; N. Cherif<sup>3,10</sup>; O. Gacem<sup>3,10</sup>; R. Djidjik<sup>1,2</sup>

1: faculté de pharmacie d'Alger, Université des sciences de la santé d'Alger. 2: laboratoire d'immunologie, CHU Beni Messous, Alger 3: faculté de Médecine d'Alger, Université des sciences de la santé d'Alger. 4: Service de pédiatrie A, CHU Beni Messous, Alger 5: Service de pneumoallergologie, EHS Canastel d'Oran, Oran. 6: Faculté de Médecine de Setif, Université de Setif 1. 7: Service de pédiatrie, CHU de Setif, Sétif. 8: Service de Pédiatrie, CHU Bab El Oued, Alger. 9: Service de pédiatrie, EPH Bologhine, Alger 10: Service de pédiatrie B, CHU Beni Messous, Alger. 11: Service de pédiatrie, CHU Mustapha Bacha, Alger. 12: Service de pédiatrie, Hôpital militaire Mère et Enfant de Beni Messous, Alger 13: Service de pédiatrie A, CHU Hussein Dey Ex Parnet, Alger 14: Service de pédiatrie B, CHU Hussein Dey Ex Parnet, Alger

## Introduction

Le déficit immunitaire combiné sévère (SCID) est un groupe de maladies rares, causées par un arrêt de la différenciation des lymphocytes T, et ou atteintes des LB et des cellules NK1,2,3), les SCID donnent souvent des infections mortelles sans traitement

- Le syndrome d'Omenn (SO) est une variante rare des SCID caractérisée par la présence de LT oligoclonales activées, sur le plan clinique on retrouve une érythrodermie généralisée, une alopecie, des diarrhées sévères, des lymphoadénopathies, hépatosplénomégalie et une susceptibilité accrue aux infections(1,2,3),
- Dans le SO, on observe généralement une absence de LB tandis que des LT oligoclonaux activés s'infiltrent la peau, l'intestin, le foie et la rate, il y a également une hyperéosinophilie et un taux élevé des IgE.(1,2,3)
- Le SO est causé par des mutations hypomorphiques des enzymes de recombinaison (RAG1, RAG2).

L'objectif de notre étude est d'étudier la présentation clinique et immunologique des patients confirmés génétiquement pour le syndrome d'Omenn.

## Résultats

### 1- Répartition des patients selon le sexe

Dans notre série, 82% (9 patients) étaient du sexe féminin et 18% (2 patients) étaient du sexe masculin avec un sexe ratio H/F = 0,22 (Figure,3)

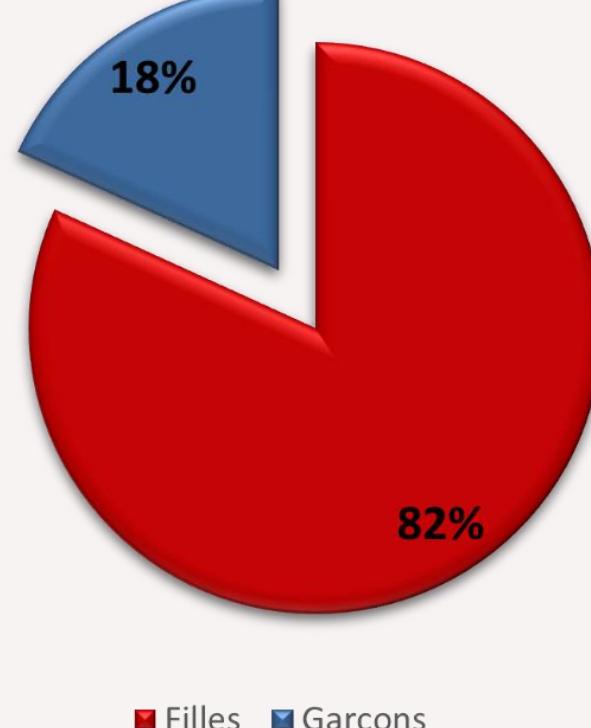


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe.

### 2- Répartition des patients selon l'âge du diagnostic

Dans notre population, l'âge de diagnostic moyen est de 4 mois avec un min de 3 jours et un max 9 mois, (Figure. 4)

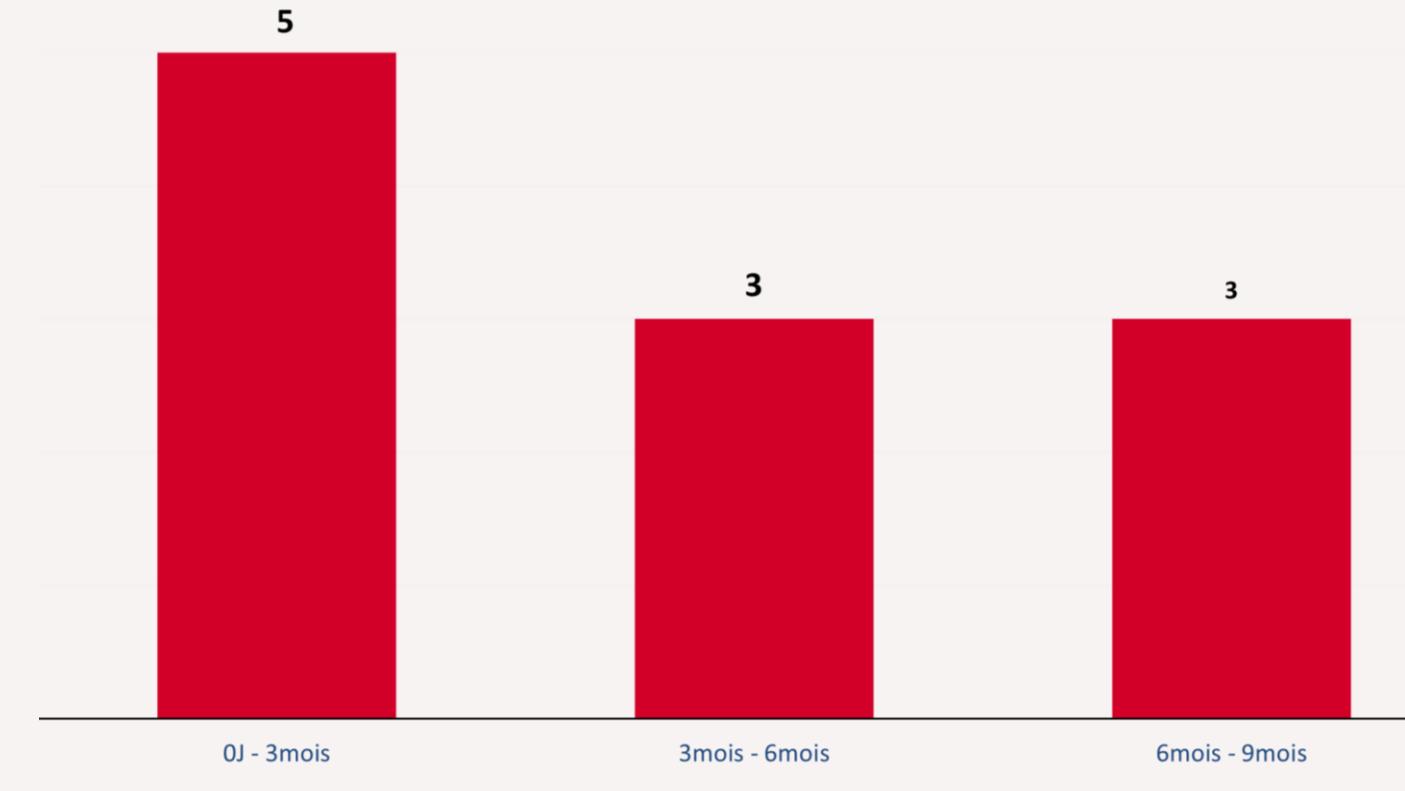


Figure 4 : Répartition des patients selon l'âge de diagnostic.

### Matériaux et méthodes

Nous avons inclus 11 patients dans notre étude reçue au niveau du service d'immunologie du CHU Beni-essous pour suspicion de déficit immunitaire.

Nous avons collecté les données cliniques à partir des fiches de renseignements remplies par le médecin traitant.

- **Analyse immunologique** : l'immunophénotypage des différentes populations de lymphocytes a été effectué par cytométrie en flux (FACSLyric™) (Figure 1)

- **Le dosage pondéral des Immunoglobulines** a été effectué par néphélométrie laser (SIEMENSBN PROSpec®) (Figure2)

L'analyse statistique a été effectuée par Microsoft Excel 2021 pour comparer les données des patients (âge, sexe, manifestations cliniques) et des données immunologiques.

Panel utilisée	Paramètres	Marquage de surface utilisé
TBNK	CD45,CD3, CD4, CD16, CD19	
Panel T	CD4,CD8, CD45RA, CD45RO, CCR7	
Panel B	CD19, IgD, CD27, CD38, CD21, CD38, CD24	
HLA-DR	HLA-DR	

Tableau 1 :Les marquages de surface utilisés pour l'immunophénotypage lymphocytaires,

### 3- Répartition des patients selon l'âge de début des troubles

L'âge du début des troubles est variable en allant des manifestations à la naissance jusqu'à l'âge de 7 mois (Figure. 5)

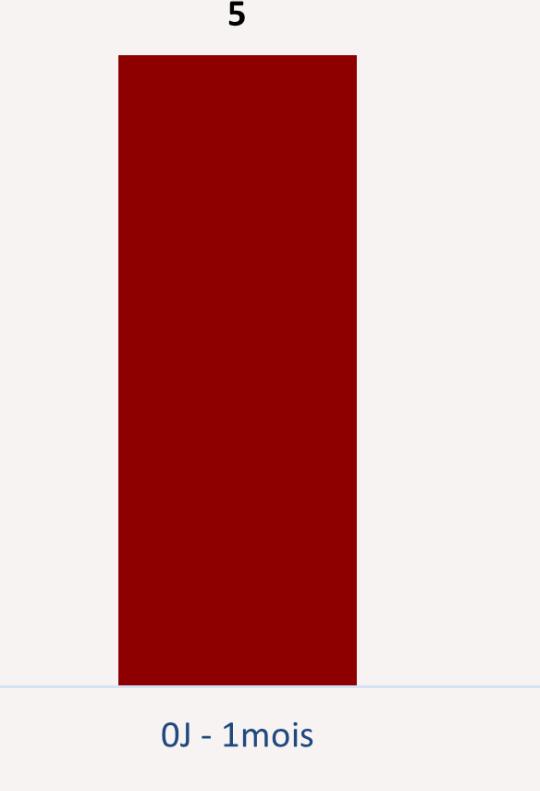


Figure 5 : Répartition des patients selon l'âge de début des troubles..

### 4- Répartition des patients selon les antécédents familiaux

Dans notre série, 7 patients avaient des antécédents familiaux de type décès dans la fratrie, (Figure. 6)

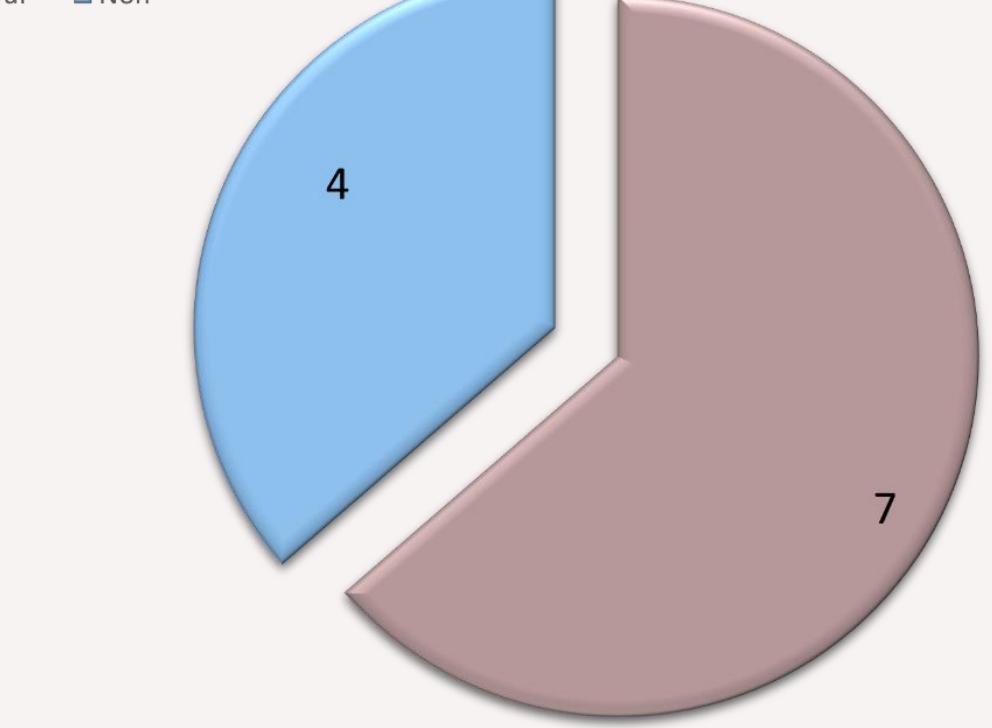


Figure 6 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux..

### 5- Répartition des patients selon la consanguinité

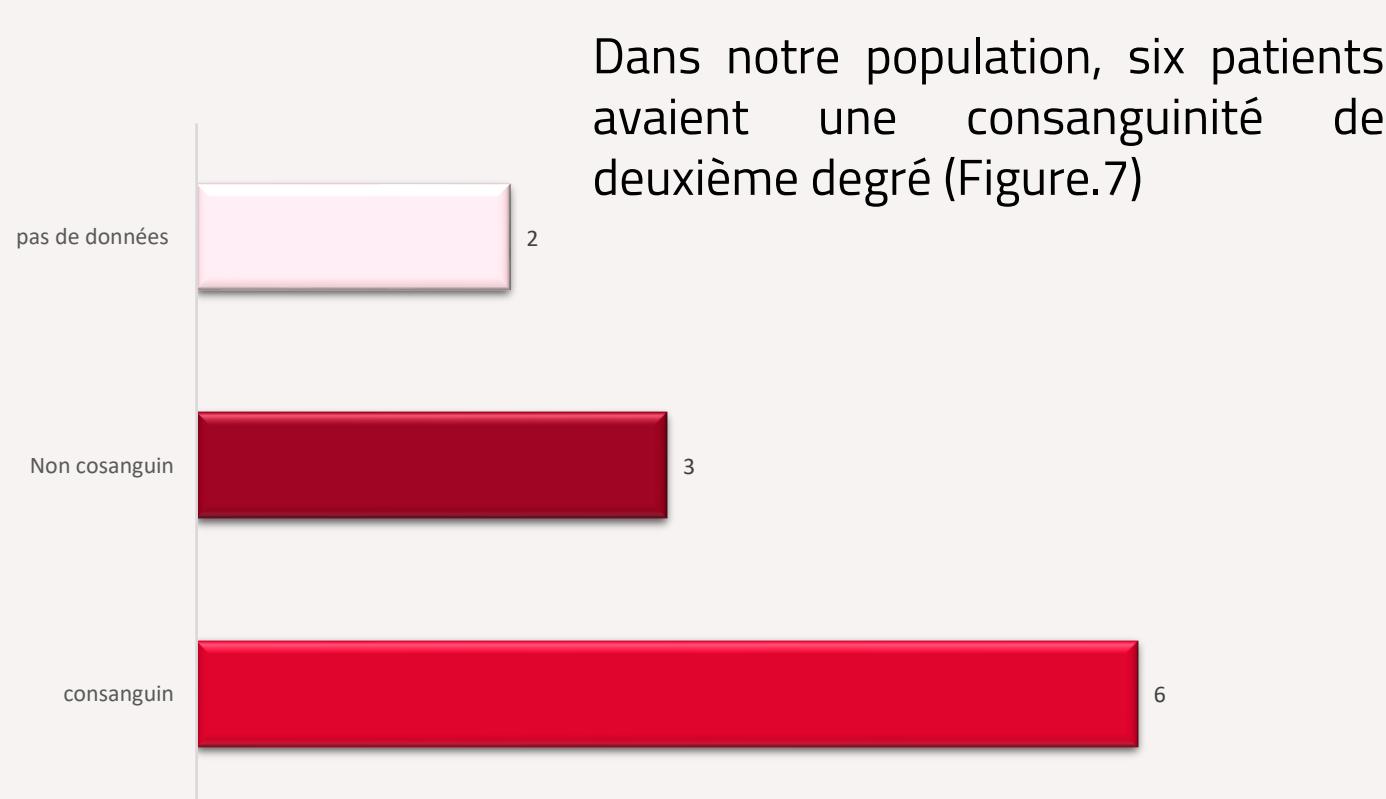


Figure 7 : Répartition des patients selon la consanguinité..

### 6 - Répartition des patients selon les manifestations cliniques

Manifestations cliniques des patients atteints du syndrome d'Omenn (n = 11)	
Adénopathies	3 (27%)
Splénomégalie	4 (36%)
Hépatomégalie	6 (54%)
Erythrodermie	4 (36%)
Alopecie	5 (45%)
Ichtyose	7 (63%)
Retard staturo-pondéral	2 (18%)

Tableau 1 : Répartition des patients selon les manifestations cliniques..

### 7 - Répartition des patients selon les manifestations infectieuses

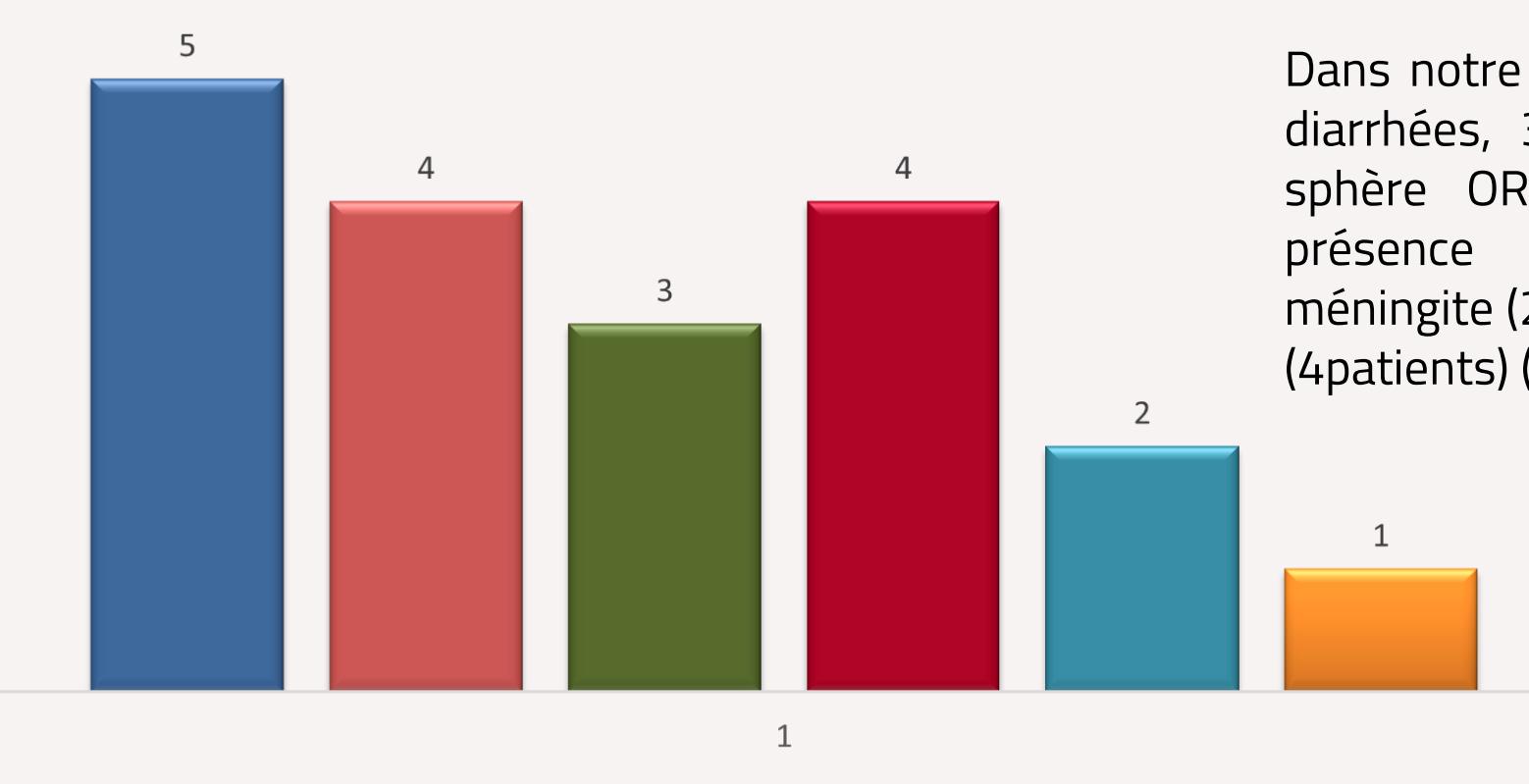


Figure 8 : Répartition des patients selon les manifestations infectieuses..

- Le résultat de la numération des GB était disponible pour 10 patients. La moyenne de ces cas était de 21896 avec une plage de 3450 à 44 400. Dans 8 cas, on a retrouvé une hyperleucocytose.
- La numération des lymphocytes était disponible pour 10 patients, avec un min de 1287 et un max de 12603 ; l'hyperlymphocytose était rapportée chez 3 cas.
- L'immunophénotypage des LT CD4+ CD45RA/RO, a montré que tous nos patients avaient une prédominance des LT mémoires (CD45RO+)
- Un taux élevé des IgE a été retrouvé chez 9 patients.
- Les lymphocytes B du sang périphérique ont été étudiés avec des marqueurs des cellules B : dans 4 cas, les LB étaient absentes ou fortement diminuées dans huit cas, le nombre des cellules B était normal chez 3 cas.
- Hypogammaglobulinémie a été observée chez 7 patients touchant les IgG, les IgA et les IgM.

### 8 – Résultats des examens immunologiques

	Patients Evalués	Moyenne	Min - Max	Elevée
Numération des globules Blancs (Elt/mm <sup>3</sup> )	10	21896	3450 - 44400	8
Numération des Lymphocytes (Elt/mm <sup>3</sup> )	10	5559	1287 - 12603	3
Numération des LT CD3+ (Elt/mm <sup>3</sup> )	10	3978	585 - 13226	4
Taux IgE (U/l/ml)	9	1523	161 - 2500	9
Taux LT CD4+ CD45RO+	9	/	99,50 - 100%	9
	Patients Evalués	Médian	Min - Max	Bas
Numération des LB (Elt/mm <sup>3</sup> )	11	288	0 - 1109	8
	Patients Evalués	Positif	Négatif	Pourcentage des Positifs
Hypogammaglobulinémie	11	7	4	63%

Tableau 2 : Résultats des différents examens immunologiques.

## Discussion

Le SO est l'un des rares SCID caractérisé par la triade clinique : l'érythrodermie, l'hépatosplénomégalie et des lymphoadénopathies. ces symptômes exigent une investigation immunologique plus approfondie allant d'une mesure des IgE totales à une analyse des éosinophiles ainsi que des sous populations lymphocytaires. (6).

La plupart de nos patients présentaient la triade clinique incluant l'érythrodermie, l'ichyose, l'hépatosplénomégalie ainsi que des infections récurrentes. Le taux élevé des IgE et l'hypogammaglobulinémie ainsi que l'absence des LB était retrouvée chez la majorité de nos patients, ceci est en accord avec les données de la littérature (1.5.6.7.8). On a retrouvé 5 patients présentant des symptômes cliniques dès la naissance jusqu'à l'âge de 1 mois, ceci est en accord avec les résultats de l'étude chinoise (7)

L'évaluation de l'immunité cellulaire a montré que 3 patients présentaient une hyperlymphocytose tandis que le reste présentait soit un nombre faible ou normal des lymphocytes. Ce nombre élevé de lymphocytes peut être expliqué par l'expansion importante des lymphocytes oligoclonaux (7). De plus, la majorité des LT avaient un phénotype CD45RO+ qui caractérise les cellules mémoires, et montre l'état d'activation des cellules.

Les antécédents familiaux et la présence de consanguinité chez nos patients confirment l'implication génétique dans la propagation de la maladie.

Le SO like est une entité atypique du SO, la mutation touchant le CD127 donnant un nombre normal des LT et LB, dans notre série une seule patiente avait le SO-like avec des taux normaux de LB et LT, on a retrouvé une hypergammaglobulinémie et un taux élevé des IgE.

La présence d'un nombre élevé de LT et l'absence des LB évoque la possibilité d'un déficit immunitaire combiné. Par la suite, une analyse génétique était nécessaire pour confirmer le diagnostic.

## Conclusion

La reconnaissance précoce des signes cliniques du syndrome d'Omenn permet une prise en charge rapide des patients. Nous avons évoqué dans notre étude les principaux signes cliniques et l'immunologie d'une série d'enfants atteints du syndrome d'Omenn. Cela a également souligné le rôle crucial de la biologie moléculaire dans le diagnostic des déficits immunitaires.

## Références

- Kato, Masahiko et al. « Omenn Syndrome—Review of Several Phenotypes of Omenn Syndrome and RAG1/RAG2 Mutations in Japan ». *Allergy International* 55, n° 2 (2006): 115-127.
- Torgerson, Troy R. « Immune Dysregulation in Primary Immunodeficiency Disorders ». *Immunology and Allergy Clinics of North America* 28, n° 2 (mai 2008): 315-327.
- Valeri, Lara, et al « Omenn Syndrome Due to RAG2 Mutation Presenting With Nonimmune Hydrops Fetalis in Two Siblings ». *Pediatrics* 149, n° 1 (janvier 2022): e2021052411.
- Elnour, Ibtisam B, Shakeel Ahmed, Kamal Halim, et V Nirmala. « A Rare Primary Immunodeficiency Disorder », s. d.
- Aleman, Kees, et al « Reviewing Omenn Syndrome ». *European Journal of Pediatrics* 160, n° 12 (décembre 2001): 718-25.
- Jaooud, I. Cheraoui et al « Omenn Syndrome with Mutation in RAG1 Gene ». *The Indian Journal of Pediatrics* 75, n° 9 (septembre 2008): 944-46.
- Zhang, Zhi-Yong et al « Clinical Characteristics and Molecular Analysis of Three Chinese Children with Omenn Syndrome ». *Pediatric Allergy and Immunology* 22, n° 5 (août 2011): 482-87.
- Sharapova, et al « Molecular Characteristics, Clinical and Immunologic Manifestations of 11 Children with Omenn Syndrome in East Slavs (Russia, Belarus, Ukraine) ». *Journal of Clinical Immunology* 36, n° 1 (janvier 2016): 46-55.

## Contactez-nous :

benrebrityasmine@gmail.com

Brahimbl@gmail.com