الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Ferhat Abbas Sétif 1
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie

جامعة فرحات عباس, سطيف1
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département De Biochimie

N°...../SNV/2026

MÉMOIRE

Présentée par

TEBBAL YAMNA & SEDAD MANEL

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière: Biologie

Spécialité : Biochimie Appliquée

THÈME

Analyse épidémiologique des déficits immunitaires primitifs (DIPs) chez les enfants en Algérie

Le : 30/06/2026

DEVANT LE JURY :

PRESIDENT	BOUDOUKHA Chahra	MCA	UFA Sétif 1
ENCADRANT	BADACHE Hocine	MCB	UFA Sétif 1
EXAMINATEUR	MESSAOUDI Dalila	MCA	UFA Sétif 1

الملخص

أمراض عوز المناعة الأولي والتي يُشار إليها أيضًا باسم عيوب المناعة الخلقية، هي اضطرابات وراثية ناجمة عن خلل في تطور الجهاز المناعي أو في وظيفته. وتتميز أساسًا بحدوث التهابات متكررة أو شديدة، كما قد تترافق أيضًا مع مظاهر مناعية ذاتية أو التهابية أو تحسسية أو ورمية .وقد أدت التطورات في علم المناعة وعلم الوراثة إلى تحسين فهم هذه الاضطرابات ونهج تشخيصها بشكل ملحوظ.

يستعرض هذا العمل الأسس المناعية لأمراض عوز المناعة الأولي، وتصنيفها وفقًا للاتحاد الدولي لجمعيات علم المناعة(IUIS) ، وآلياتها الفيزيوباثولوجية، ومظاهرها السريرية، وطرق التشخيص الحالية، مع تركيز خاص على إسهامات البيولوجيا الجزيئية.

كما تم تحليل نتائج دراسة وبائية سابقة أُجريت على السكان الجزائريين من أجل تقييم توزع المرضى حسب العمر، والجنس، والمنطقة، والسوابق العائلية، وزواج الأقارب، وأنواع عوز المناعة. وأظهرت الدراسة هيمنة نسبة أمراض عوز المناعة المشتركة بنسبة 33.8%، مع غلبة لنسبة جنس الذكور بلغت 59.7%. وكان الوسيط العمري لظهور الأعراض 8 أشهر، بينما بلغ الوسيط العمري للتشخيص نحو 36 شهرًا. وُجد زواج الأقارب لدى 50.3% من المرضى، وكانت معظم الحالات من المنطقة الوسطى من البلاد (44.5%)، وبلغت نسبة الوفيات الإجمالية 32.7%.

وتؤكد هذه النتائج أهمية التشخيص المبكر والاستشارة الوراثية وتعزيز القدرات التشخيصية لتحسين التكفل بالمرضى المصابين بأمراض عوز المناعة الأولي.

الكلمات المفتاحية: الجزائر ; زواج الأقارب ;عوز المناعة الأولي ; علم الوبائيات ;عوز المناعة المشترك.

Résumé

Les déficits immunitaires primitifs (DIPs), ou erreurs innées de l'immunité (IEIs), sont des maladies génétiques dues à des anomalies du développement ou du fonctionnement du système immunitaire. Ils se manifestent surtout par des infections répétées ou sévères, mais peuvent aussi s'associer à des troubles auto-immuns, inflammatoires, allergiques ou tumoraux. Les avancées en immunologie et en génétique ont amélioré leur compréhension et leur diagnostic.

Ce travail présente les bases immunologiques des DIPs, leur classification selon l'Union Internationale des Sociétés d'Immunologie (IUIS), leurs mécanismes physiopathologiques, leurs manifestations cliniques et les méthodes diagnostiques actuelles, avec un intérêt particulier pour les apports de la biologie moléculaire.

Les résultats d'une étude épidémiologique rétrospective préalable menée sur la population algérienne ont été également exploités à fin d'analysé la répartition des patients selon l'âge, le sexe, la région, les antécédents familiaux, la consanguinité et les types de déficits. Elle a montré une prédominance des déficits immunitaires combinés (33,8%) et une prédominance masculine (59,7%). L'âge médian d'apparition des symptômes était de 8 mois, contre un âge de diagnostic autour 36 mois. La consanguinité parentale était présente chez 50,3% des patients, la majorité des cas provenait du centre du pays (44,5%), et la mortalité globale atteignait 32,7%.

Ces résultats soulignent l'importance du diagnostic précoce, du conseil génétique et du renforcement des capacités diagnostiques pour améliorer la prise en charge des patients atteints de DIPs.

Mots-clés : Algérie ; consanguinité ; Déficits immunitaires primitifs ; épidémiologie ; immunodéficience combinée.

Abstract

Primary immunodeficiencies (PIDs), also referred to as inborn errors of immunity (IEIs), are genetic disorders caused by abnormalities in the development or function of the immune system. They are mainly characterized by recurrent or severe infections, but may also be associated with autoimmune, inflammatory, allergic, or neoplastic manifestations. Advances in immunology and genetics have improved both their understanding and diagnostic approach.

This work presents the immunological basis of PIDs, their classification according to the International Union of Immunological Societies (IUIS), their pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, and current diagnostic methods, with particular emphasis on the contributions of molecular biology.

The results of a previous retrospective epidemiological study conducted in the Algerian population were also analyzed in order to assess the distribution of patients according to age, sex, region, family history, consanguinity, and types of immunodeficiency. The study showed a predominance of combined immunodeficiencies (33.8%) and a male predominance (59.7%). The median age at symptom onset was 8 months, whereas the median age at diagnosis was around 36 months. Parental consanguinity was present in 50.3% of patients, most cases originated from the central region of the country (44.5%), and the overall mortality rate reached 32.7%.

These findings highlight the importance of early diagnosis, genetic counseling, and strengthening diagnostic capacities to improve the management of patients with PIDs.

Keywords : Algeria ; Consanguinity ; Primary Immunodeficiency Diseases ; Epidemiology ; Combined Immunodeficiency.

الملخص I

Resumé II

Abstract 3

Liste des figures VII

Liste des abreviations VIII

Introduction 1

Chapitre 1 : Déficits immunitaires primitifs (DIPs) 4

1. Aperçu sur l'immunité néonatale 4
   1.1 Immunité innée néonatale 4
   1.2 Immunité adaptative néonatal 5
   1.2.1 Immunité Humoral 5
   1.2.2 Immunté cellulaire 6

2. Vue d'ensemble sur les déficits immunitaire 7
   2.1. Définition 7
   2.2. Classification 7
   2.3. Épidémiologie mondiale des déficits immunitaires primitifs 8
   2.4. Physiopathologie de différentes classes de DIPs 10
   2.4.1 Immunodéficiences combinées (cellulaires et humoraux) 10
      2.4.1.1 Déficit en adénosine désaminase (ADA) 10
      2.4.1.2 Déficit en chaîne commune γ (chaîne γc) 12
      2.4.1.3 Déficit en Janus Kinase 3 (JAK3) 13
      2.4.1.4 Déficit en IL-7R 14
      2.4.1.5 Déficit en RAG 1et 2 15
      2.4.1.6 Déficits en CMH I 16
      2.4.1.7 Déficits en CMH II 17
      2.4.1.8 Déficits en ZAP-70 18
   2.4.2 Immunodéficiences syndromiques 18
      2.4.2.1 Syndrome de Wiskott-Aldrich 18
      2.4.2.2 Syndrome d'Ataxia-Telangiectasia 19
      2.4.2.3 Syndrome de DiGeorge 19
      2.4.2.4 Syndrome hyper-IgM 20
   2.4.3 Déficits principalement en Anti-Corps 21
      2.4.3.1 Agammaglobulinémies 21

2.4.4 Troubles de la régulation immunitaire 22
2.4.4.1 Syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS) 22
2.4.4.2 Déficit des lymphocytes T régulateurs : syndrome IPEX 23
2.4.4.3 Polyendocrinopathie autoimmune et dystrophie ectodermale (APECED) 23
2.4.5 Anomalies des phagocytes 24
2.4.5.1 Neutropénies congénitales sévères (NCS) 24
2.4.5.2 Déficits d'adhésion leucocytaire (DAL) 25
2.4.5.3 Maladie granulomateuse chronique (CGD) 25
2.4.5.4 Syndrome de Chédiak-Higashi 26
2.4.6 Défauts de l'immunité innée 26
2.4.6.1 Déficit du récepteur de l'interféron-γ (IFN-γR) 26
2.4.6.2 Susceptibilité mendélienne aux mycobactéries (MSMD) 26
2.4.7 Maladies auto-inflammatoires 26
2.4.7.1 Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) 26
2.4.8 Déficits du complément 27
2.4.9 Insuffisance médullaire 27

2.5 Diagnostic 27
2.5.1 Signes d'alerte chez l'enfant 28
2.5.2 Examens biologiques 29
2.5.3 Diagnostic génétique 30
2.5.4 Diagnostic par l'intelligence artificielle 30

2.6 Traitement 31
2.6.1 Thérapie substitutive par immunoglobulines 31
2.6.2 Antibioprophylaxie 32
2.6.3 Greffe de cellules-souches hématopoïétiques 33
2.6.4 Thérapie génique 33

Chapitre 02 : Analyse epidemiologique des deficits immunitaires primitifs en algerie : repartition, caracteristiques et etiologies 36

Introduction 36

1. Présentation des résultats 36
1.1 Répartition des patients selon les catégories de déficits immunitaires primitifs 36
1.2 Répartition selon le sexe 38
1.3 Répartition selon l'âge au diagnostic 38
1.4 Retard diagnostique 39
1.5 Consanguinité et antécédents familiaux 40
1.6 Répartition géographique des DIP en Algérie 40
1.6.1 Selon les régions : 40
1.6.2 Selon les Wilaya 41
1.7 Évolution temporelle des cas diagnostiqués 42

1.8 Manifestations cliniques 43
1.9 Analyse moléculaire 43
1.10 Mortalité 43

2. Analyse et discussion des résultats 44
2.1 Analyse de la répartition des déficits immunitaires primitifs 44
2.2 Analyse de la répartition selon le sexe 45
2.3 Analyse de l'âge au diagnostic et du retard diagnostique 46
2.4 Analyse de la consanguinité 46
2.5 Analyse géographique 47
2.6 Analyse de la mortalité 48

Conclusion **50**

Perspective **51**

References bibliographiques **53**

Site web **65**

Introduction

Le système immunitaire constitue un réseau complexe de cellules, de tissus et de molécules dont la fonction principale est d'assurer la protection de l'organisme contre les agents pathogènes tout en maintenant la tolérance envers le soi. Son efficacité repose sur l'interaction étroite entre l'immunité innée et l'immunité adaptative, qui permettent ensemble la reconnaissance, l'élimination et la mémorisation des agents infectieux. Toute anomalie affectant le développement ou le fonctionnement de ces mécanismes peut entraîner l'apparition de déficits immunitaires primitifs (DIP), actuellement regroupés sous le terme d'erreurs innées de l'immunité (Inborn Errors of Immunity, IEI) (Tangye *et al.*, 2022).

Les déficits immunitaires primitifs représentent un ensemble hétérogène de maladies génétiques causées par des mutations affectant les différentes composantes du système immunitaire. Initialement décrits comme des maladies rares caractérisées principalement par une susceptibilité accrue aux infections, ils sont aujourd'hui reconnus comme des affections complexes pouvant également se manifester par des phénomènes auto-immuns, inflammatoires, allergiques, lymphoprolifératifs ou néoplasiques (Bousfiha *et al.*, 2022 ; Tangye *et al.*, 2022).

Les progrès considérables réalisés dans les domaines de l'immunologie, de la biologie moléculaire et du séquençage à haut débit ont permis l'identification d'un nombre croissant de gènes impliqués dans ces maladies. Selon la dernière classification de l'International Union of Immunological Societies (IUIS), plusieurs centaines d'erreurs innées de l'immunité ont été décrites, illustrant l'extrême diversité clinique et génétique de ces pathologies (Tangye *et al.*, 2022).

Parmi les principales catégories de déficits immunitaires primitifs figurent les immunodéficiences combinées sévères, les déficits prédominants en anticorps, les déficits immunitaires syndromiques, les maladies de dérégulation immunitaire, les anomalies des phagocytes, les déficits de l'immunité innée ainsi que les déficits du complément. Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont variés et concernent notamment les voies de signalisation cytokiniques, la différenciation lymphocytaire, la réparation de l'ADN, la présentation antigénique et les mécanismes de tolérance immunitaire (Torgerson et Ochs, 2002 ; Capalbo *et al.*, 2012 ; Chaudhary et Al-Baradie, 2014).

Malgré les avancées diagnostiques récentes, les déficits immunitaires primitifs demeurent largement sous-diagnostiqués dans de nombreux pays. Le retard diagnostique reste un problème majeur, particulièrement dans les régions où l'accès aux explorations immunologiques et génétiques spécialisées est limité. Dans les pays caractérisés par une

fréquence élevée de mariages consanguins, notamment en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, les formes autosomiques récessives sont particulièrement fréquentes et contribuent à une prévalence accrue des formes sévères de la maladie (Bousfiha *et al.*, 2022).

L'étude épidémiologique des déficits immunitaires primitifs revêt ainsi une importance particulière pour mieux comprendre leur distribution, identifier les catégories les plus fréquentes et orienter les stratégies de diagnostic et de prise en charge. Dans cette perspective, ce travail vise à présenter les principaux aspects immunologiques, génétiques et physiopathologiques des déficits immunitaires primitifs ainsi qu'à analyser leur répartition épidémiologique au sein de la population Algérienne. Cette approche permet de mettre en évidence l'impact des facteurs génétiques, notamment la consanguinité, et de souligner l'importance du diagnostic précoce et du conseil génétique dans l'amélioration du pronostic des patients atteints d'erreurs innées de l'immunité.