



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



UNIVERSITE de TLEMCEM
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la
Terre et de l'Univers

Département de Biologie

*Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée
et Immunologie BIOMOLIM n°51*

MEMOIRE

Présenté par

BENMATALLAH Abla

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Thème

Analyse semi-quantitative de L-arginine chez les patients
atteints de déficits immunitaires primitifs

Soutenu le 30 Juin 2016, devant le jury composé de :

Président	ARIBI Mourad	Professeur	Tlemcen
Encadreur	TRIQUI Chahinez	Maître assistant	Tlemcen
Examineur	BRAHAMI Nabila	Docteur	Tlemcen

Titre et résumé en français

Mots clés

Titre et résumé en anglais

Mots clés

Résumé

Les déficits immunitaires primitifs ou héréditaires (DIH) sont des maladies rares (fréquence estimée à environ 1/4000 naissances) qui se caractérise par l'affaiblissement des défenses de l'organisme contre les différents antigènes du non-soi.

L-arginine a un rôle important dans la cytotoxicité des macrophages

But du travail :

Le présent travail tente de confirmer cette importance en évaluant le taux sérique de cet acide aminé dans notre échantillon de population étudiée.

Au terme de deux années d'études en Master académique en Immunologie au sein du Département de Biologie et au Laboratoire de Recherche n° 51, Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie (Université de Tlemcen), que ma formation a été accomplie par la rédaction de ce mémoire.

Je remercie vivement le Professeur Mourad ARIBI, Directeur du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie, qui nous a ouvert la porte et nous a initié au monde de la recherche scientifique et d'avoir accepté de présider ce modeste travail.

Je remercie Mme TRIQUI Chahinez qui m'a encadré avec beaucoup de soin. Qu'elle soit persuadée de ma haute gratitude.

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance à toutes les personnes qui par leurs concours, leurs conseils et leurs encouragements ont contribué à l'élaboration de ce travail, notamment l'équipe du laboratoire BIOMOLIM, assistantes et doctorantes

Je voudrais remercier aussi Docteur BRAHAMI Nabila en tant que Examinatrice.

Mes profondes reconnaissances s'adressent aussi à l'ensemble des enseignants de notre département qui ont contribué à ma formation.

En fin je dois l'immense reconnaissance à mes chers parents, frères et amis qui m'ont donné le soutien moral et l'encouragement dont j'avais besoin tout au long de mon cursus universitaire.

Le présent mémoire est structuré en Cinq parties: Revue de la littérature, Matériels et méthodes, Résultats et interprétation, Discussion, conclusion, Bibliographie. Il s'inscrit dans le cadre de ma formation universitaire pour l'obtention du grade de Master II en immunologie.

Liste des abréviations iv

CD: Cluster de différenciation

CSR: Class switch recombination

DAPCE: Dystrophie Autoimmune Polyendocrinopathie - Candidose - Ectodermique

DIH: Dificits immunitaires héréditaires

DIH: Déficits de l'Immunité Humoral

DIP: Dificits immunitaires primitifs

EBV: Virus d'Epstein-Barr

HIGM: Hyper-Immunoglobuline M

HIGM: Hyper-Immunoglobuline M

HLA: Human Leukocyte Antigen

IL: Interleukine

Ig: Immunoglobulines

IPEX: Dérégulation Immunitaire- Polyendocrinopathie - Entéropathie - lié à l'X

NK: Natural Killer

RAG: Recombination Activating Gene

SIDA: Syndrome d'ImmunoDéficiency Aquis

SHM: somatic hypermutation

VIH: Virus de l'Immunodéficiency Humaine

Tableau1: Déficits immunitaires secondaires (Dr.Christina PSOMAS Déficits immunitaires acquis 2011/2012)

Tableau 2: Les principaux types de DIP

Tableau 3: Déficits immunitaires humoraux et leurs caractéristiques (El Bakkouri et *al.* 2014)

Tableau 4: Maladies auto-immunes et DIP

Tableau 5: taux de L-arginine chez les patients

Tableau 6: taux de L-arginine chez les Témoins

Figure 1: Représentation des principaux déficits immunitaires héréditaires (Michel Moutschen; 2002)

Figure 2: syndrome d'hyperglobulinémie à IgM

Figure 3: Les principaux déficits en cellules T (Michel Moutschen; 2002)

Figure 4: structure de L-arginine

Figure 5 : Résultat de la chromatographie sur couche mince

Avant propos	i
Liste des tableaux	ii
Liste des figures	iii
Liste des abréviations	iv
Table des matières	v
Introduction	1
CHAPITRE1: Revue de la littérature	3
1. Les déficits immunitaires	3
1.1. Définition	3
2. Les classes de déficits immunitaires primitifs	4
2.1. Définition	4
2.2. Les classes de déficits immunitaires primitifs	6
2.2.1. DIP de l'immunité innée	7
2.2.1.1. Les déficits du complément	7
2.2.1.2. Les déficits en cellules phagocytaires	8
2.2.2. Déficits de l'immunité adaptative	8
2.2.2.1. Les déficits de l'immunité humorale (DIH)	8
2.2.2.2. Les déficits de l'immunité cellulaire	11
2.2.2.3. Déficits immunitaires combinés sévères (DICS)	12
2.3 Conséquences des déficits immunitaires primitifs	13

2.4 Données épidémiologiques	14
3. L-arginine et l'immunité	14
3.1 L-arginine: structure et propriétés	14
3.1.1. Structure	14
3.1.2. Biosynthèse	15
3.1.3. Catabolisme	15
3.2. Rôle dans l'immunité	15
4. but du travail	16
CHAPITRE 2: Matériels et méthodes	17
1. Population étudiée	17
2. préparation des échantillons de sang	17
3. Paramètre utilisé	17
3.1. Principe de la chromatographie sur couche mince	17
3.2. Matériels et réactifs à utilisé	18
3.3. Protocole expérimentale	18
4. L'analyse par Image J	19
5. Analyse statistique	
CHAPITRE 3: Résultats et interprétations	
CHAPITRE 4: Discussion	
Conclusion	
Références bibliographiques	viii

Le système immunitaire est l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient en propre (le soi) et de reconnaître et de rejeter ce qui lui est étranger (le non soi) qui représente les substances étrangères ou les agents infectieux auxquels il est exposé, mais aussi ses propres constituants altérés (comme des cellules tumorales) (Cuibai, 2008).

L'immunité met en jeu deux systèmes complémentaires pour détecter et éliminer les pathogènes : l'immunité innée et l'immunité acquise (Cuibai, 2008). Pendant que l'immunité naturelle élimine les microorganismes, l'immunité spécifique se met en place par l'intermédiaire de cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

Les Déficiets Immunitaires sont toute anomalie qualitative ou quantitative congénitale ou acquise touchant une ou plusieurs lignées cellulaires impliquées dans la réponse immune spécifique et / ou non spécifique (Deleplancque et *al.* 2007).

Il existe des déficits immunitaires primitifs (DIP) et des déficits immunitaires secondaires(DIS). Le type de déficit immunitaire dépend du type de la défaillance du système immunitaire qui est due soit à un facteur intrinsèque, et le déficit immunitaire est dit primitif, ou à un agent externe, le déficit immunitaire est alors secondaire ou acquis (Schleinitz et *al.* 2008).

L'expression clinique des DIP est dominée par les complications infectieuses dont la fréquence, la sévérité ou le caractère opportuniste alertent le plus souvent le clinicien .Les manifestations auto-immunes sont aujourd'hui reconnues comme une manifestation importante de plusieurs DIP (Sève et *al.* 2013).

En général, la prévalence des déficits immunitaires primitifs est entre 1/10 000 et 1/50 000 (Suarez et *al.* 2009).De plus, étant donné que bon nombre de ces maladies sont de transmission liée à l'X environ 70 % des patients sont de sexe masculin (Lindegren et *al.* 2004)

Les AA ont plusieurs fonctions métaboliques majeures : ce sont des substrats de la synthèse protéique, des précurseurs de composés azotés importants dans l'organisme (acides nucléiques, monoxyde d'azote, glutathion, etc.) et des substrats du métabolisme énergétique (Boutry et *al.* 2008).Ils participent également à la régulation de nombreuses voies biochimiques intracellulaires (Walrand et *al.* 2008).

L-arginine est un précurseur de la synthèse des acides nucléiques et de l'histidine (Cynober et *al.* 2008) et le précurseur de l'oxyde nitrique puissant immunorégulateur cytotoxique pour les cellules tumorales et pour certains micro-organismes (Calder, 2001),il est un médiateur essentiel de l'immunité et de l'inflammation (Garrel, 2001).

L-arginine a un rôle important dans la cytotoxicité des macrophages (Hibbs et al. 1987). Des résultats récents montrent que l'augmentation du métabolisme de la L-arginine par les cellules myéloïdes peut entraîner une altération de la réponse des lymphocytes à un antigène lors de la réponse immunitaire et la croissance des tumeurs (Vincenzo Bronte et al; 2005)

Vu que les patients atteints d'un déficit immunitaire primitifs présentent habituellement un affaiblissement des défenses de l'organisme contre de nombreuses infections, et vu l'importance de l'acide aminé L-arginine pour le système immunitaire notamment en tant que immunorégulateur cytotoxique lors des réponses inflammatoires, le but de ce travail est d'évaluer le taux sérique de cet acide aminé dans notre échantillon de population étudiée

1. Les déficits immunitaires

1.1 Définition

Un déficit immunitaire est une affection relativement rare mais le plus souvent grave (Admou *et al.* 2010) qui peut être d'origine génétique ou secondaire à de nombreuses pathologies, ceci dépend du type de la défaillance du système immunitaire qui est due soit à un facteur intrinsèque, et le déficit immunitaire est dit primitif, ou à un agent externe, le déficit immunitaire est alors secondaire ou acquis (Schleinitz *et al.* 2008). Il se caractérise par un affaiblissement des défenses de l'organisme contre de nombreuses infections dites « opportunistes ».

Les causes sont liées à l'absence (anomalie quantitative) ou au dysfonctionnement (anomalie qualitative) d'un élément du système de défense immunitaire, la réaction contre les différentes agressions ne pouvant, par conséquent, se faire correctement, Il en résulte des infections répétées ou sévères qui peuvent parfois mettre en jeu le pronostic vital ou endommager certains organes tels que les poumons, les sinus, le cerveau, les oreilles, etc.

Il existe actuellement plus de 200 déficits immunitaires héréditaires décrits avec pour la majorité d'entre eux un gène identifié (Capucine Picard *et al.*; 2012). L'étiologie de ces DIH correspond typiquement à une affection pédiatrique souvent avec une histoire familiale mais, ces derniers peuvent être sporadiques répondant à une néomutation n'apparaissant qu'à l'âge adulte où bien à une hérédité polygénique faisant intervenir parfois des facteurs de l'environnement (Michel Moutschen; 2002).

Par-rapport aux déficits immunitaires acquis, il en existe plusieurs sous-types. Ces derniers peuvent être induits par des médicaments, comme les immunosuppresseurs ou les corticoïdes à forte dose, par des maladies, notamment hématologiques, par des bactéries et surtout par des virus, dont le plus connu est le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) responsable du sida qui touche actuellement 34 millions de personnes dans le monde avec 2,5 millions de nouvelles infections par an (J.C.Desenclos *et al.*2013).

Les déficits immunitaires acquis peuvent être secondaires à d'autres infections virales comme l'EBV, CMV, rubéole, rougeole, ou bactériennes, fongiques ou parasitaires (Michel Moutschen; 2002) (voire tableau1).

Une étude récente publiée dans le New England Journal of Medecine confirme l'existence d'un nouveau syndrome d'immunodéficience acquis en Thaïlande et à Taïwan associé cette fois-ci à des auto-anticorps anti interféron-gamma prédisposant ainsi à des infections tuberculeuses récurrentes sévères (S.K.Browne *et al.*;2012).

Tableau1: Déficits immunitaires secondaires (Dr.Christina PSOMAS Les déficits immunitaires acquis 2011/2012)

Étiologie	Exemples	Mécanismes	Complications
Infections rétrovirales	■ VIH/sida	■ Lymphopénie T CD4	■ Infections opportunistes
	■ HTLV1		■ Tumeurs malignes
Hémopathies malignes	■ Hémopathies lymphoïdes (leucémie lymphoïde chronique, myélome)	■ Hypogammaglobulinémie	■ Infections bactériennes (germes encapsulés), auto-immunité (LLC)
	■ Leucémies aiguës	■ Lymphocytes T (déficit fonctionnel)	
Médicamenteux	■ Corticoides	■ Neutropénie (insuffisance médullaire)	■ Infections bactériennes et fongiques
		■ Diminution de la phagocytose	
	■ Immunosuppresseurs (ciclosporine, azathioprine, cyclophosphamide)	■ Hypogammaglobulinémie	■ Infections bactériennes
		■ Lymphocytes T (déficit fonctionnel)	■ Infections opportunistes
	■ Lymphocytes T (déficit fonctionnel)	■ Infections opportunistes	

2. Les déficits immunitaires primitifs

2.1 Définition

Les déficits immunitaires primitifs ou héréditaires (DIH) sont des maladies rares (fréquence estimée à environ 1/4000 naissances), mais dont le diagnostic précoce est d'une importance capitale en raison de la prédisposition aux infections qu'ils entraînent, pouvant engager le pronostic vital des personnes atteintes (M. Duchampa *et al.*2016).

Les DIP se composent d'un groupe de plus de 200 maladies héréditaires le plus souvent monogéniques, prédisposant à différents ensembles d'infections, allergies, auto-immunité et cancer. Les immunodéficiences primaires représentent donc des modèles exquis de divers paramètres immunopathologiques. L'identification des gènes associés, 100 jusqu'à présent, a généré une pléthore d'informations sur le système immunitaire et stimulé l'analyse de nombreux aspects du développement, de la fonction et la régulation de l'immunité innée et adaptative (Alain Fischer; 2004)

Il existe un grand nombre de DIP (en théorie, quasiment autant qu'il y a "d'acteurs", lymphocytes T et B, polynucléaires, complément...). Ces déficits sont habituellement classés en fonction du défaut immunologique biologique impliqué: déficits immunitaires combinés qui touchent à la fois l'immunité cellulaire (lymphocytes T) et humorale (lymphocytes B), déficits de l'immunité humorale isolés, déficits du complément, déficits des cellules phagocytaires (polynucléaires, monocytes et macrophages) et autres déficits de l'immunité innée (Capucine Picard *et al.* 2012). Les DIP les plus fréquents touchent l'immunité humorale, mais les plus graves sont représentés par les déficits de fonction cellulaire T (Bonilla *et al.* 2003). (Voire figure 1).

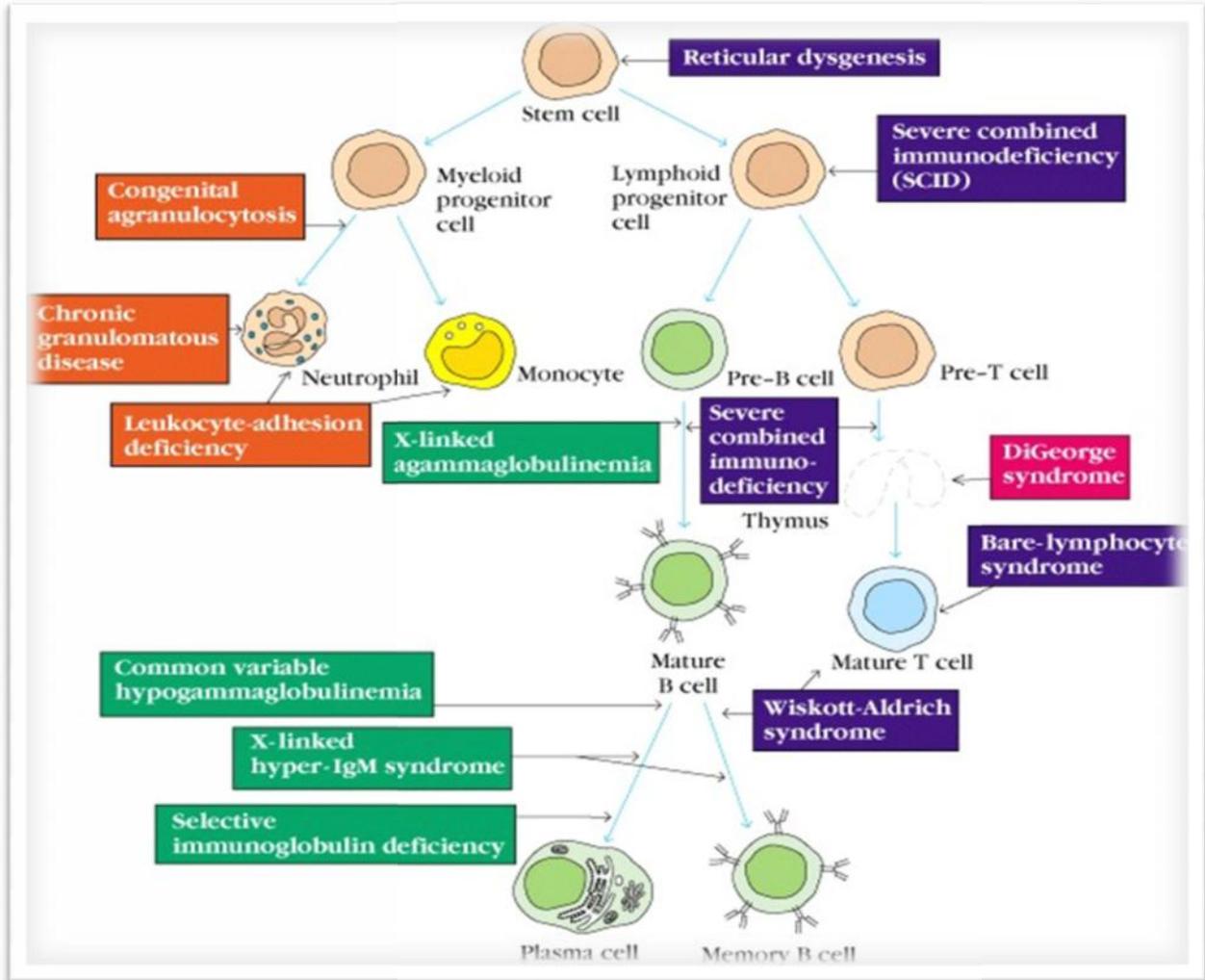


Figure 1: Représentation des principaux déficits immunitaires héréditaires (Michel Moutschen; 2002)

2.2 Les classes de déficits immunitaires primitifs

Les principaux déficits immunitaires primitifs décrits touchent :

- soit l'immunité innée en particulier les cellules phagocytaires, les cellules NK et le système du complément,
- soit l'immunité adaptative en particulier les lymphocytes T et B (Al-Herz et al., 2011 ; Bussone et Mouthon, 2009). (Voire tableau 2).

Tableau 2: Les principaux types de DIP

Atteinte	Exemple
Déficit immunitaire primitif inné	
Complément	-Déficit en C2, C4, C3, complexe d'attaque membranaire (C5-9)
Phagocytes	-Granulomatose septique chronique
Neutropénie	-congénitale sévère
Déficit immunitaire primitif adaptatif	
B (déficits humoraux)	-Agammaglobulinémies -Hypogammaglobulinémies
déficits combinés	-Déficits immunitaires combinés sévères -Ataxie-Télangiectasie -Syndrome de Wiskott-Aldrich

2.2.1 DIP de l'immunité innée

Parmi les différents DIH connus, un certain nombre concerne l'immunité innée. Celle-ci implique un ensemble de cellules et de mécanismes permettant la défense de l'hôte de manière non spécifique et rapide. La majorité des déficits de l'immunité innée, en fonction du défaut génétique en cause, prédisposent à un type isolé d'infection (bactérienne, virale ou fongique) (M. Duchampa *et al.* 2016).

2.2.1.1 Les déficits du complément

Les déficits héréditaires en composants du système du complément sont des situations relativement rares mais associées à une prédisposition à développer des pathologies d'une grande diversité clinique. Certaines protéines du complément peuvent être la cible d'anticorps (autoanticorps anti-C1q, anti-facteur H et anti-C3 convertase alterne ou C3NeF, anticorps anti-C1 inhibiteur) entraînant des déficits acquis. (Marie-Agnès *et al.* 2006).

Les personnes affectées présentent des infections récurrentes sévères par des bactéries encapsulées, fréquemment une méningite, et une susceptibilité aux maladies auto-immunes. (Picard et *al.*,2007)

2.2.1.2 Les déficits en cellules phagocytaires

Les cellules responsables de la phagocytose des micro-organismes sont les polynucléaires et les macrophages. Des anomalies quantitatives et/ou qualitatives de ces compartiments cellulaires peuvent être responsables de déficits immunitaires primitifs. Ces pathologies sont associées à des infections bactériennes et/ou mycosiques à répétition (Benitto, 2010).

2.2.2 Déficits de l'immunité adaptative

2.2.2.1 Les déficits de l'immunité humorale (DIH)

C'est un groupe de maladies hétérogène par leur fréquence, leur gravité et leur pronostic (Schleinitz et *al.* 2008) (voire tableau 3). Ces déficits se caractérisent par une baisse globale (complète ou partielle) ou sélective en immunoglobulines (Ig) allant le plus souvent des formes asymptomatique dans les déficits sélectifs en IgA et en sous-classes d'IgG aux agammaglobulinémies congénitales sévères dans lesquelles la production de tous les isotypes d'immunoglobulines est sévèrement diminuée (Gathmann et *al.*;2008). Ces différents déficits peuvent survenir à différentes étapes de la différenciation des précurseurs lymphocytaires B (Sibilia et *al.* 2010).

Le premier cas rapporté d'agammaglobulinémie congénitale date de 1952 (OGDEN C. BRUTON;1952)

Tableau 3: Les types de déficit immunitaire humoral et leurs caractéristiques (El Bakkouri et al. 2014)

Type de DIH	Ig du sérum	Lc B circulants	Pathogénie	Transmission	Signes associés
Agammaglobulinémie congénitale	Très diminué (tous les isotypes)	Diminué	Blocage du développement des lymphocytes B au niveau de la moelle osseuse	Liée à l’X ou AR	Infections respiratoires et ORL récidivantes. Parfois neutropénie concomitante.
Défaut de commutation isotypique de classe d’immunoglobuline	IgM : Normaux ou augmenté IgG et IgA : Diminué	Lymphocytes B à IgG, A et E absents	Anomalie co-stimulation des cellules B et T au niveau du centre germinatif	lié à l’X	Infections respiratoires et ORL récidivantes Infections opportunistes Neutropénie
Déficit immunitaire commun variable (DICV)	IgG : Diminué IgA et/ou IgM : Diminué	Normaux ou Diminué	Défaut d’activation des LcB, de co-stimulation ou de survie des LcB	?	Infections récurrentes respiratoires et ORL Cytopénies autoimmunes Signes digestifs
hypogammaglobulinémie transitoire de l’enfant	IgG : Diminué IgA et IgM : Normaux ou Diminué	Normaux	?	?	Asymptomatique Infections récurrentes respiratoires et ORL Signes digestifs Varicelle sévère – candidose buccale

déficit sélectif en anticorps : IgA, IgG2 et anticorps anti-polysaccharides	- IgA : Diminué - IgG2 : Diminué - Absence de réponse antineumococcique	Normaux	?	?	Asymptomatiques si isolés Infections respiratoires et ORL récurrentes Infections respiratoires et ORL récurrentes Diarrhées – Giardiase Allergies maladies autoimmunes
---	---	---------	---	---	--

• **Syndromes d’Hyper-Immoglobuline M (HIGM)**

Les syndromes d’Hyper-Immoglobuline M (HIGM) sont un groupe hétérogène de troubles génétiques entraînant des défauts de recombinaison de commutation de classe (CSR), avec ou sans défauts de hypermutation somatique (SHM). Ils peuvent être classés comme des défauts de signalisation à travers CD40 provoquant à la fois une immunodéficience humorale et une susceptibilité aux infections opportunistes , ou des défauts intrinsèques du mécanisme de la CSR dans les cellules B entraînant une immunodéficience humorale pure (voire figure 2). Une image de HIGM peut également être considérée comme faisant partie des défauts généralisés de réparation de l’ADN et à un syndromes de déficit en anticorps, tels que l’immunodéficience variable commune (Sophie Péron et al.2007; Graham et al.2010)

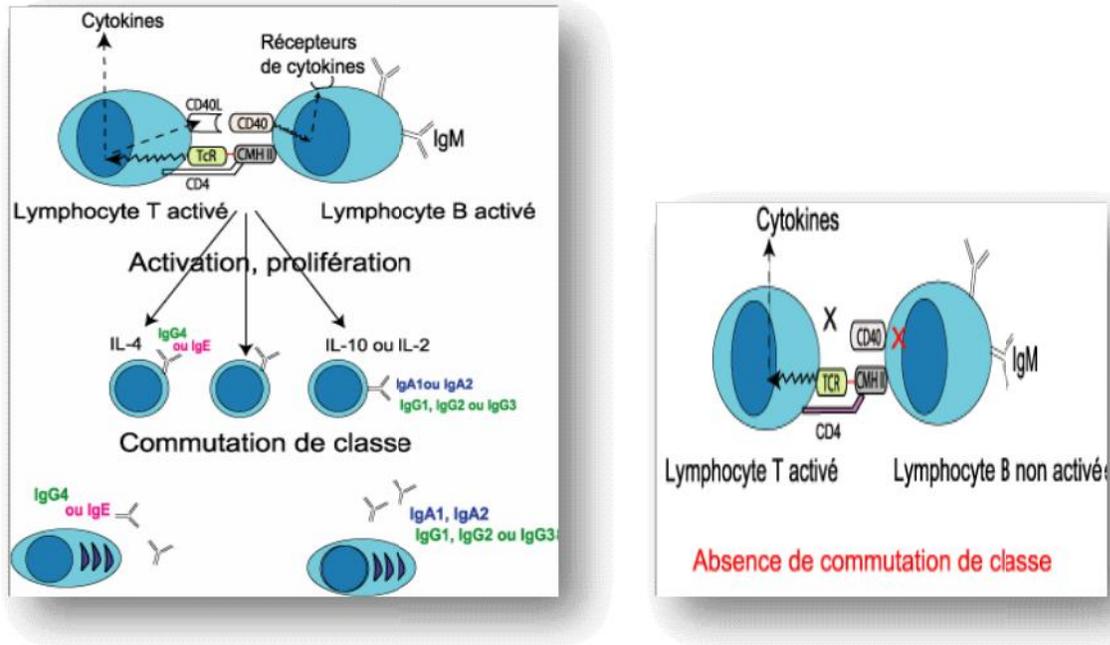


Figure 2: syndrome d'hyperglobulinémie à IgM

2.2.2.2 Les déficits de l'immunité cellulaire

Ils représentent seulement 20 % des déficits immunitaires primitifs, mais ils sont le plus souvent très graves (Bonilla et *al.* 2003).

Les infections observées dans les déficits immunitaires cellulaires sont tout à fait particulières. Elles sont précoces et concernent tout spécialement les micro-organismes à développement intracellulaire du fait de l'altération de trois fonctions normalement assurées par les lymphocytes T et essentielles à la défense contre ces germes, à savoir la cytotoxicité HLA restreinte, la production de cytokines et l'activité auxiliaire (helper) (voire figure 3)

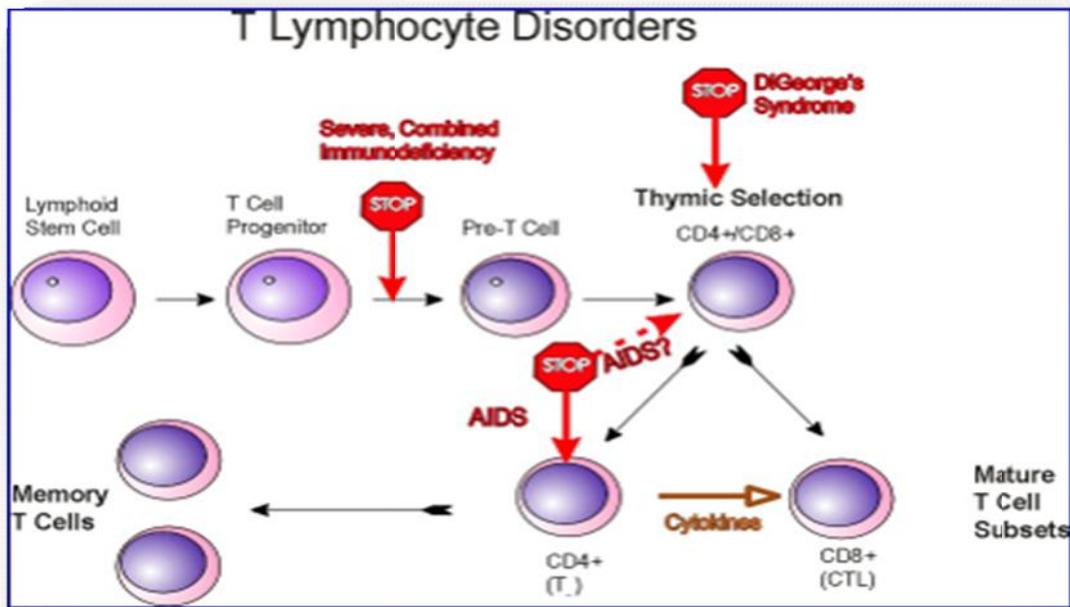


Figure 3: Les principaux déficits en cellules T (Michel Moutschen; 2002)

- **Syndrome de Wiskott-Aldrich**

Le syndrome de Wiskott-Aldrich associe chez un garçon (maladie liée à l'X) un eczéma, une thrombopénie avec des plaquettes de petit volume (microplaquettes) et des infections bactériennes et/ou virales répétées. Ce syndrome est hétérogène, il peut se compliquer assez fréquemment de manifestations auto-immunes (cytopénies, vascularites, néphropathies, arthrites, entéropathie, myosite) et parfois d'affections malignes surtout lympho-prolifératives. Ce déficit essentiellement cellulaire est marqué par une lymphopénie T CD8. Le gène responsable est localisé sur le chromosome X, il s'agit du gène *WASP* (Wiskott Aldrich Syndrome Protein). La protéine codée par ce gène intervient dans la polymérisation de l'actine. (Capucine Picard *et al*; 2012).

- **Ataxie télangiectasie**

L'ataxie-télangiectasie est caractérisée par une ataxie cérébelleuse progressive, des télangiectasies (notamment conjonctivales) et un déficit immunitaire cellulaire progressif. Il existe chez les patients une lymphopénie T progressive associée à une baisse des immunoglobulines (IgA, IgG) avec des IgM normales ou augmentées. Un des signes biologiques de cette maladie est l'élévation de l'alpha-foetoprotéine. Cette maladie autosomique récessive est liée à des mutations du gène *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutated) qui code pour une protéine impliquée dans la réparation d'ADN. L'anomalie de cette protéine confère à la cellule une sensibilité particulière aux radiations ionisantes ce qui explique la susceptibilité accrue aux cancers et aux lymphomes retrouvée chez ces patients. Sur le plan cytogénétique, le caryotype montre généralement des translocations impliquant certaines régions chromosomiques (Capucine Picard *et al*; 2012).

2.2.2.3 Déficiets immunitaires combinés sévères (DICS)

Les déficits immunitaires combinés sévères sont rares avec une fréquence estimée à 1/75000 à 1/100000. Au niveau immunologique, les enfants atteints de déficit immunitaire combiné sévère présentent tous une lymphopénie T profonde associée dans certains cas, selon le défaut génétique responsable, à une lymphopénie B ou/et à lymphopénie Natural Killer. Il existe plus de douze défauts génétiques différents, la majorité sont autosomiques récessifs (par exemple les déficits en adénosine déaminase, en JAK3, en RAG1 ou RAG2 (recombination activating gene) et un seul est X récessif (gène codant pour la chaîne commune du récepteur des interleukines (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21) .(Capucine Picard *et al*; 2012).

2.3 Conséquences des déficits immunitaires primitifs

des études ont pu prouver l'association entre des DIP rares et l'autoimmunité dont la Dystrophie Autoimmune Polyendocrinopathie - Candidose - Ectodermique (DAPCE), la dérégulation immunitaire- polyendocrinopathie - entéropathie - lié à l'X (IPEX), et le syndrome Omenn qui est un DIC due à un défaut de recombinaison V.D.J (voire tableau 4) (Luigi D. Notarangelo *et al*. 2006).

Tableau 4: Maladies autoimmunes et DIP

Main type of immune deficiency	Immunodeficiency disease	Autoimmune manifestations
Humoral immune deficiencies	X-linked agammaglobulinemia	Arthritis, dermatomyositis, AHA, scleroderma
	Common variable immunodeficiency	Thrombocytopenia, AHA, IBD, arthritis, hepatitis, lungs granulomatosis
T cell/combined immune deficiencies	IgA deficiency	Celiac disease, rheumatoid arthritis, SLE, alopecia, thyroiditis, IDDM
	DiGeorge syndrome	ITP, arthritis, erythrodermia, cytopenias
	PNP deficiency	AHA
	ADA deficiency	AHA, IDDM, asthma, eczema
	SCID (other forms)	Skin rash, infiltration of target organs by oligoclonal T cells, AHA
	Omenn syndrome	Erythrodermia, enteropathy, multiple organs lymphoid infiltration
	MHC class I deficiency	Leukocytoclastic vasculitis, arthritis, Wegener-like granulomatosis
Phagocytic cell defects	MHC class II deficiency	Sclerosing cholangitis, autoimmune cytopenias
	CD40L or CD40 deficiency	Sclerosing cholangitis, neutropenia
Complement deficiency	Chronic granulomatous disease	IBD, granulomatous lesions of lungs, liver, and urinary tract
Immunodeficiency syndromes	C1q, C1r, C1s, C2, and C4 deficiency	SLE, nephritis
	APECED	Hypoparathyroidism, Addison disease, primary ovarian failure, IDDM, hepatitis
	IPEX	Enteropathy, IDDM, eczema, autoimmune polyendocrinopathy
	Wiskott-Aldrich syndrome	AHA, vasculitis, IBD, arthritis, renal disease
	X-linked lymphoproliferative disease	EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis
	FHL	Virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis
	ALPS	AHA, thrombocytopenia, neutropenia

AHA: autoimmune haemolytic anemia; IBD: inflammatory bowel disease; SLE: systemic lupus erythematosus; IDDM: insulin-dependent diabetes mellitus; ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura; PNP: purine nucleoside phosphorylase; ADA: adenosine deaminase; SCID: severe combined immune deficiency; MHC: major histocompatibility complex; CD40L: CD40 ligand; EBV: Epstein-Barr virus; FHL: familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome.

2.4 Données épidémiologiques

la Terre compterait actuellement 254 052 patients atteints de DIP parmi les 6,8 milliards de la population mondiale (BEN ITTO.F. 2010), en France, le nombre de nouveaux cas par an (incidence) est estimé à 1 cas pour 4 000 naissances, donc environ 150 à 200 enfants naissent chaque année avec un DIP.

En Afrique, jusqu'à 902 631 personnes pourraient avoir un DIP, alors que seuls 1 016

cas sont actuellement inscrits au registre africain. Actuellement, au Maroc, plus de 400 cas sont répertoriés dans le registre marocain des DIP mais il semblerait que le nombre de patients atteints de cette maladie au Maroc est au moins 5 fois cette valeur (Bousfiha AA et *al.*;2012). En algérie comme dans les autres pays du maghreb, les chercheurs estiment une fréquence des DIP de 1/2000 ce qui fait le double de la fréquence mondiale, et réfèrent cette augmentation aux niveaux élevés des mariages consanguins (Pr.Djidjik; 2014)

3. L-arginine et immunité

3.1 L-arginine: structure et propriétés

3.1.1. Structure

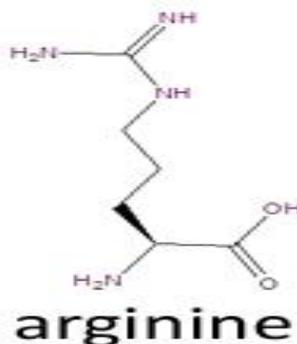


Figure 4: structure de L-arginine

3.1.2. Biosynthèse

L'arginine est créée de novo chez de nombreux organismes à partir du glutamate, lui-même appartenant au cycle de Krebs.

3.1.3. Catabolisme

L'arginine peut être dégradée et ainsi servir de source d'énergie, de carbone et d'azote à la cellule qui la consomme. De nombreuses voies différentes ont été mises en évidence dans l'ensemble des organismes vivants connus.

3.2. Rôle dans l'immunité :

L'arginine, comme la glutamine, est un acide aminé non essentiel qui deviendrait

«conditionnellement » essentiel au cours de stress sévères. L'arginine est un précurseur de la synthèse des acides nucléiques et de l'histidine (Cynober et al. 2008) et le précurseur de l'oxyde nitrique puissant immunorégulateur cytotoxique pour les cellules tumorales et pour certains micro-organismes (Calder, 2001), il est un médiateur essentiel de l'immunité et de l'inflammation (Garrel, 2001).

La supplémentation alimentaire avec 0,4 à 0,8% de L-arginine pendant 2 semaines améliore à la fois l'immunité humorale et cellulaire chez des porcelets en modulant la production des leucocytes, des cytokines et des anticorps. Ces résultats indiquent que l'augmentation de la fourniture L-arginine est bénéfique pour les réponses immunitaires optimales chez les jeunes porcs et aussi avoir des implications importantes pour la conception de formule améliorée pour les nourrissons humains (Tan et al. 2009).

L-arginine a un rôle important dans la cytotoxicité des macrophages (Hibbs et al; 1987). Des résultats récents montrent que l'augmentation du métabolisme de la L-arginine par les cellules myéloïdes peut entraîner une altération de la réponse des lymphocytes à un antigène lors de la réponse immunitaire et la croissance des tumeurs (Vincenzo Bronte et al; 2005).

La synthèse du nitrite dérivé de L-arginine (NO₂-), le produit final par oxydation de NO, est en corrélation directe avec la destruction intracellulaire de *Leishmania major*, un protozoaire intracellulaire parasite obligatoire des macrophages (Shawn J. et al. 1990)

4. But du travail

Vu que les patients atteints d'un déficit immunitaire primitifs présentent habituellement un affaiblissement des défenses de l'organisme contre de nombreuses infections, et en sachant l'importance de l'acide aminé L-arginine pour le système immunitaire notamment en tant que immunorégulateur cytotoxique lors des réponses inflammatoires, le présent travail tente de confirmer cette importance en évaluant le taux sérique de cet acide aminé dans notre échantillon de population étudiée.

Un déficit immunitaire primitif est une affection du système immunitaire qui se caractérise par l'affaiblissement des défenses de l'organisme contre les différents antigènes du non-soi.

Dans la littérature une panoplie de DIP est décrite avec des variations plus ou moins distinctes, on dit qu'il existe des classes de DIP autant qu'il y'a d'acteurs dans le système immunitaire (cellules de la lignée myéloïde, lymphoïde, molécules et éléments interagissant avec ces cellules ...etc), éventuellement plus de 200 gène dont la majorité est liée à l'x sont indexés et reconnu d'être l'origine de ces DIP.

Les données épidémiologiques dans la littérature citent que la Terre compterait actuellement 254 052 patients atteints de DIP; En France une fréquence d'incidence est estimée à une naissance sur 4000 et le nombre ne cesse de s'accroître.

ces affections prédisposent l'organisme atteint à une multitude d'infections sévères et récurrentes qui peuvent parfois mettre en jeu le pronostic vital ou endommager certains organes tels que les poumons, les sinus, le cerveau, les oreilles, etc. Sur ce fait, un diagnostic précoce est toujours nécessaire en cas de doute sans pour autant négliger l'importance des examens biochimiques et sérologiques.

Le rôle de L-arginine est sans aucun doute très important pour l'immunité et ceci en renforçant les défenses de l'organisme et en améliorant l'activité cytotoxique des macrophages et d'autres cellules contre les différentes infections, la chose la plus commune entre les différentes classes des DIP.

En fin les résultats qu'on a trouvé ne montrent pas une différence significative par rapport au niveau sérique de la L-arginine.

D'autres études comportant un nombre d'échantillons plus important devraient être envisagées dans le future et cela dans le but d'éclaircir d'avantage le rôle de L-arginine dans l'immunité

A

Alain Fischer. Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. *Nature Immunology* 5, 23 - 30 (2004)

Admou B, Haouach K, Ailal F, Benhsaine I, Barbouch M R, Bejaoui M, Bousfiha AA. Primary immunodeficiencies: Diagnosis approach in emergent countries. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée* 2010.

Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*, 2011, 2 : 54.

B

Bonilla FA. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy clin Immunol* 2003;111: 571-81.

Bussone G, Mouthon L. Déficits immunitaires primitifs de révélation tardive. *Médecine interne/Immunologie Presse Med.* 2010; 39: 207-196.

Bousfiha AA1, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013 Jan;33(1):1-7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7. Epub 2012 Jul 31.

Boutry C, Bos C, Tomé D. Les besoins en acides aminés. *Nutrition Clinique et métabolisme*, 2008 ; 22 : 160- 151.

C

Christina PSOMAS, Dr. DÉFICITS IMMUNITAIRES ACQUIS. Département des Maladies Infectieuses et Tropicales 2011/2012

Capucine Picard, Christian Drouet, Claire Fieschi, Marianne Gougerot Pocardalo, Cyrille Hoarau, Yves Levy, Béatrice Uring-Lambert. Mécanismes généraux des anomalies génétiques du développement du système immunitaire (dont complément). Les déficits immunitaires héréditaires.2012

Calder P. C. Nutrition et fonction immunitaire. *Nutr Clin Métabol.* 2001 ; 15 : 286-97.

Cynober L , De Bandt J.P , Moinard C. Le temps des acides aminés est-il revenu ? *Nutrition clinique et métabolisme.* 2008; 22: 141-135

Cuibai F. L'influence de la lactoferrine, de probiotiques et du SM3 (extrait enrichi en sphingolipides) sur des fonctions immunitaires de la souris. Thèse de Doctorat de l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (Agro Paris Tech).

Spécialité : nutrition humaine. 2008 septembre : 193.

D

Pr.DJEDJIK Déficit immunitaire primitif : les malades meurent en silence 23 septembre 2014

Deleplancque A-S, Lefevre G, Dubucquoi S. Les Déficiets Immunitaires : Diagnostic Biologique. Institut d'Immunologie. 2007.

E

Jalila El Bakkouri^{1,2,&}, Zahra Aadam³, Fatima Ailal^{2,4}, Hanane Salih Alj³, Ahmed Aziz Bousfiha^{2,4} Le déficit immunitaire humoral: mieux le connaître pour mieux le prendre en charge Pan African Medical Journal. 2014

G

B. Gathmann¹, B. Grimbacher², J. Beauté³, Y. Dudoit³, N. Mahlaoui³, A. Fischer³, V. Knerr² and G. Kindle^{1,*}The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006–2008

E. Graham Davies and Adrian J. Thrasher Update on the hyper immunoglobulin M syndromes 2010 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 149, 167–180

Garrel D. Quoi de neuf en nutrition aux soins intensifs ? Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. 2001 ;P 518

H

JB Hibbs Jr, RR Taintor, Z Vavrin Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite .Science 23 Jan 1987: Vol. 235, Issue 4787, pp. 473-476

J

Jean-Claude Desenclos, François Dabis, Caroline Semaille Épidémiologie du VIH dans le monde : particularités de l'épidémie au Nord et au Sud. Virologie. Volume 17, numéro 3, Mai-Juin 2013

L

Lindegren M L, Kobrynski L, Sonjaa Rasmussen S A. Applying Public Health Strategies to Primary Immunodeficiency Diseases. A Potential Approach to Genetic

Disorders. 2004

M

M. Duchampa, 1, C. Miota, 1, J.C. Bustamantea, C. Picarda. Innate immunity primary immunodeficiencies and infections. Archives de Pédiatrie Volume 23, Issue 7, July 2016, Pages 760–768

Marie-Agnès Dragon-Durey, Véronique Fremeaux-Bacchi Déficits en protéines du complément en pathologie humaine La Presse Médicale Volume 35, Issue 5, Part 2, May 2006, Pages 861-870

N

Notarangelo LD1, Gambineri E, Badolato R. Immunodeficiencies with autoimmune consequences. advances in immunology, vol. 89; 2006 Elsevier

O

OGDEN C. BRUTON. AGAMMAGLOBULINEMIA Pediatrics June 1952, VOLUME 9 / ISSUE 6

P

Picard C. Comment explorer un déficit immunitaire héréditaire ? Rev Prat 2007;57:1671-6.

S

Sarah K. Browne, M.D., Peter D. Burbelo, Ph.D., Ploenchan Chetchotisakd, M.D., Yupin Suputtamongkol, M.D., Sasisopin Kiertiburanakul, M.D. Adult-Onset Immunodeficiency in Thailand and Taiwan. N Engl J Med 2012; 367:725-734 August 23, 2012

Schleinitz .N, Chambost.H, Kaplanski. G ,Michel.G .Déficit immunitaire. 2008 Mars ; 115 :11.

Sibilia .J, Picard. C, Mouthon L, Senhendler. E .Déficits immunitaires héréditaires.2010

Sophie Péron,1,2 Qiang Pan-Hammarström,3 Kohsuke Imai,4 Likun Du,3 Nadine Taubenheim,1,2 Ozden Sanal,5 Laszlo Marodi,6 Anne Bergelin-Besançon,7 Malika Benkerrou,8 Jean-Pierre de Villartay,1,2,8 Alain Fischer,1,2,8 Patrick Revy,1,2 and Anne Durandy1,2,8. A primary immunodeficiency characterized by defective immunoglobulin class switch recombination and impaired DNA repair. JEM © The Rockefeller University Press Vol. 204, No. 5, May 14, 2007

Suarez F, Puget S, Beaudet R, Goulamhousen N , Hermine O. Prise en charge des déficits immunitaires primitifs humoraux avec déficit en IgG et substitution par immunoglobulines humaines normales intraveineuses : résultats d'une enquête nationale. *Presse Med.* 2010; 39: 51-45.

Shawn J. Green 1, Sylvie Mellouk 2, Stephen L. Hoffman 2, Monte S. Meltzer 1, Carol A. Nancy 1. Cellular mechanisms of nonspecific immunity to intracellular infection: Cytokine-induced synthesis of toxic nitrogen oxides from L-arginine by macrophages and hepatocytes. *Immunology Letters*
Volume 25, Issues 1–3, August 1990, Pages 15-19

Suarez F, Puget S, Beaudet R, Goulamhousen N , Hermine O. Prise en charge des déficits immunitaires primitifs humoraux avec déficit en IgG et substitution par immunoglobulines humaines normales intraveineuses : résultats d'une enquête nationale. *Presse Med.* 2010; 39: 51-45.

T

Bie Tan, Xinguo G. Li, Xiangfeng Kong, Ruilin Huang, Zheng Ruan, Kang Yao, Zeyuan Deng, Mingyong Xie, Izuru Shinzato . *Amino Acids* July 2009, Volume 37, Issue 2, pp 323-331 Dietary L-arginine supplementation enhances the immune status in early-weaned piglets.

V

Vincenzo Bronte, Paola Zanovello Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nature Reviews Immunology* 5, 641-654 (August 2005) | doi:10.1038/nri1668

W

Walrand S, Guillet C, Salles J, Tardif N, Maurin A.C, Fafournoux P, Cano N, Boirie Y. Acides aminés et signalisation cellulaire *Amino acids as regulators of cell signalling.* *Nutrition clinique et métabolisme* 2008 ; 22 :167-161.

Abstract

Primary or genetic immunodeficiencies are rare affections (frequency estimated around 1/4000 birth) which is characterized with a weakness of the organism defense versus the non-self antigens

L-arginine has an important role in macrophage cytotoxicity

Aim

The present work try to confirm this importance by valuating its percent in the serum of patients with PID

Résumé

Les déficits immunitaires primitifs ou héréditaires (DIH) sont des maladies rares (fréquence estimée à environ 1/4000 naissances) qui se caractérise par l'affaiblissement des défenses de l'organisme contre les différents antigènes du non-soi.

L-arginine a un rôle important dans la cytotoxicité des macrophages

But du travail :

Le présent travail tente de confirmer cette importance en évaluant le taux sérique de cet acide aminé dans notre échantillon de population étudiée.

Abstract

Primary or genetic immunodeficiencies are rare affections (frequency estimated around 1/4000 birth) which is characterized with a weakness of the organism defense versus the non-self antigens

L-arginine has an important role in macrophage cytotoxicity

Aim

The present work try to confirm this importance by valuating its percent in the serum of patients with PID

:

هو مرض نادر يتميز بضع درات الدفاعية للعضوية ضد اللادات.

الأرجنين يلعب دور في السمية الخلوية للبالعات الكبيرة.

الهدف من هذا البحث محاولة تأكيد هذه الأهمية عن طريق تقييم نسبة هذا الحمض الاميني في مصل المصابين بهذا المرض.