

UNIVERSITÉ ABOU-BEKR BELKAID- TLEMCEM

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE, ET DES SCIENCES DE LA

TERRE ET DE L'UNIVERS- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d' Immunologie

Mémoire présenté pour obtenir le grade

DE MASTER II EN BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

Option : ALIMENTATION ET NUTRITION

Par

Nadia BOUABDALLAH

Soutenu le 22 Septembre 2014

Intitulé :

**ANALYSE SEMI-QUANTITATIVE DE L'ARGININE, LA LYSINE ET LA THREONINE AU
COURS DU DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF DE L'ENFANT**

JURY :

LOUKIDI Bouchra

Maître de Conférences B

Présidente

ARIBI Mourad

Professeur

Encadreur

HADDOUCHE Moustapha

Maître de Conférences B

Examineur

22 Septembre 2014

Résumé

Introduction : Un déficit immunitaire (DI) est une maladie rare. Il représente la conséquence d'anomalies fonctionnelles et/ou quantitatives d'un ou de plusieurs éléments du système immunitaire. Par ailleurs, aucune étude ne s'est intéressée à évaluer les acides aminés au cours des DI, alors que leurs rôles dans l'immunité est bien élucidé.

But : Evaluer les niveaux circulants de l'arginine, la lysine et la thréonine au cours de DI primitif (DIP).

Matériels et méthodes : Une chromatographie sur couche mince suivie d'une analyse semi-quantitative par ImageJ chez un patient atteint d'un déficit immunitaire primitif a été réalisée.

Résultats : l'analyse semi-quantitative de l'arginine, la lysine et la thréonine chez un patient et un sujets saint a montré que contrairement à la thréonine, les teneurs sériques en lysine et arginine sont significativement diminués chez le patient par rapport aux contrôles (respectivement, $p = 0,3634$, $p = 0,0000$, $p = 0,0204$).

Conclusion : la lysine et l'arginine jouent un rôle important dans l'immunité et la thréonine ne joue aucun rôle dans l'immunité

Mots clés : déficit immunitaire primitif, analyse semi-quantitative, ImageJ, arginine, lysine, thréonine

TABLE DES MATIERES

Résumé	iii
abstract	iv
Avant-propos	v
Table des matières	vi
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations	ix
Introduction	1
1. Chapitre 1 : Revue de la littérature	5
1.1 Les déficits immunitaires primitifs	5
1.1.1 Définition	5
1.1.2 Les types des déficits immunitaires primitifs	7
1.1.2.1 Les déficits de l'immunité humorale (DIH)	7
1.1.2.2 Les déficits de l'immunité cellulaire	7
1.1.2.3 Déficits immunitaire combinés (DIC)	8
1.1.2.4 Déficits immunitaires liés à des anomalies de la phagocytose	9
1.1.2.5 Déficit en complément	9
1.1.3 Epidémiologie	10
1.1.4 Diagnostic d'un déficit immunitaire primitif chez l'enfant	11
1.1.5 La mise en évidence d'un déficit immunitaire primitif	13
1.2 Les Acides Aminés	13
1.2.1 Définition	13
1.2.2 Acides aminés et immunité	15
1.2.3 Classification des acides aminés	17
1.2.3.1 Classification en fonction de la nature de leurs chaînes latérales à pH neutre (Seve, 2010)	17
1.2.3.2 Classification en fonction de la polarité et de la charge des chaînes latérales à pH neutre (Seve, 2010)	18
1.2.4 perturbations globales de l'apport nutritionnel en acides aminés	18

1.2.5 Déficits en acides aminés	19
2. Chapitre2 : Matériels et Méthodes	21
2.1 Sujets Etudiés	21
2.2 Prélèvements Sanguins	21
2.3 La chromatographie en phase liquide sur couche mince (CCM)	21
2.3.1 Principe	21
2.3.2 Matériels et Réactifs Utilisés	22
2.3.2.1 Matériels	22
2.3.2.2 Réactifs Produits Chimiques	23
2.3.3 Solutions De Travail	23
2.3.4 La Solution De Coloration	23
2.3.5 Les Solutions D'Acides Aminés	23
2.3.6 Plaque de CCM	23
2.3.7 Mode Opératoire	23
2.4 Analyse statistique	26
Chapitre3 Résultats et interprétations	26
Chapitre4.Discussion	27
conclusion	30
Bibliographie	31

Abstract

Introduction: Immune deficiency (ID) is a rare disease. It represents the result of an abnormal function and / or quantitative of one or more component of the immune system. Additionally, for our knowledge, there is no study focused on assessing the amino acids in the DI, while their role in immunity is well established..

Objective: To evaluate circulating levels of arginine, lysine and threonine in primitive ID (PID).

Materials and Methods: A thin layer chromatography followed by a semi-quantitative analysis using ImageJ was carried out in a patient with PID and in healthy controls.

Results and interpretations: Unlike threonine, serum levels of lysine and arginine were significantly decreased in the patient compared to controls.

Conclusion: The amino acids lysine and arginine can play an important role in the pathogenesis of PID.

Keywords: primary immunodeficiency, analyse semi-quantitative, ImageJ, arginine, lysine, thréonine

AVANT-PROPOS

Au terme de deux années d'études en Master Professionnalisant en Alimentation et nutrition 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 mon encadreur le Professeur Mourad ARIBI, Directeur du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie, qui m'a encadré avec beaucoup de soin. Qu'il soit persuadé 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 MSc. Warda MEZIANE et Mag. Moujahid EL DAFFARI.

Je voudrais remercier aussi Docteur Bouchra LOUKIDI, Présidente du Jury et Docteur Mustapha HADDOUCHE, Examineur.

Mes profondes reconnaissances s'adressent enfin à l'ensemble des enseignants de notre département.

Le présent mémoire est structuré en six chapitres : Revue de la littérature, Matériels et méthodes, Résultats et interprétation, Discussion, conclusions et perspectives, Bibliographie. Il s'inscrit dans le cadre de ma formation universitaire pour l'obtention du grade de Master II en Biologie Moléculaire et Cellulaire, option : Alimentation et nutrition.

***Je dédie ce modeste travail à mon ange Yacine Khalil, toute ma famille ainsi que
toutes les personnes que j'estime !***

Liste des tableaux

TABEAU1.1 Différents types de déficits immunitaires primitifs en fonction du mécanisme (Suarez, 2010)

TABEAU 1.2 Nombre de cas et Nombre de cas par an estimés de patients atteints de DIP dans le monde, en Europe et en Afrique (Benitto ,2010).

TABEAU 2.1 Besoins en acides aminés indispensables chez l'enfant, Enfants 4-10 ans (Afssa ,2007)

TABEAU2.2 Les acides aminés en fonction de la nature de leurs chaines latérales (Seve, 2010)

Tableau2.3 Les conséquences d'un déficit en AA sont résumées au tableau (Amrouche Rached ,2013)

Liste des Figures

Figure 1. Teneurs sériques en lysine, arginine et thréonine chez le malade atteint du déficit immunitaire primitif comparés au contrôle.

Liste des abréviations

AA : acide aminé

AAI : acide aminé indispensable

Ala : alanine

Arg: arginine

Asn,asparagine

Asp: acide aspartique

ASID: African Society of Primary Deficiencies

BCGite :Bacille de Calmette et Guérin

CEREDIH : Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires

CPA : cellules présentatrices d'antigènes

Cys:cystéine

DAMP : Danger-associated molecular patterns

DIC :Déficits immunitaires combinés

DICV : déficits immunitaires communs variables

DIH : déficits de l'immunité humorale

DIP : déficits immunitaires primitifs

DIS : déficits immunitaires secondaires

FAO : food agriculture organisation

Gln, glutamine

Glu: acide glutamique

Ig : immunoglobulines

IgA : immunoglobulines A

IgG : immunoglobulines G

IgM : immunoglobulines M

LTh : lymphocytes Thelper

IL- 1 : interleukine1

IUIS : Union Internationale des Sociétés d'Immunologie

IRIS : Immunodéficience primitive recherche information soutien

LB : lymphocytes B

OMS : l'organisation mondiale de la santé

PAMP: pathogen-associated molecular patterns

PRR : Pattern-recognition receptors

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

Introduction

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). L'immunité innée est représentée par des barrières anatomiques et compartiments cellulaires (la peau, les muqueuses et les mucus gastro-intestinaux) (Korinn et al, 2006). Elle apporte la première ligne de défense contre un pathogène avant qu'il n'ait activé le système immunitaire adaptatif (immunité acquise) (Kubena et Murray, 1996). Elle permet la reconnaissance d'un large panel de pathogènes (virus, bactéries, champignons, etc.), par l'intermédiaire d'un nombre limité de récepteurs appelés Pattern-recognition receptors (PRR) qui reconnaissent des motifs microbiens conservés appelés pathogen-associated molecular patterns (PAMP) (Jeannin et al, 2010).

Le système de l'immunité innée induit une réponse inflammatoire caractérisée par la sécrétion de cytokines ; celles-ci activent l'expression de molécules d'adhésion, permettant le recrutement de cellules immunitaires au site d'infection et l'initiation de la réponse immunitaire acquise, médiée par les lymphocytes B et T (Jéru et Amselem, 2011). Il a été suggéré que l'activation de l'immunité innée dépendrait de la présence concomitante de signaux de danger ou Danger-associated molecular patterns (DAMP), libérés par les cellules de l'hôte quand elles sont lysées ou stressées (Kono et Rock, 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). Celles-ci sont constituées principalement par les cellules dendritiques, mais aussi par d'autres types cellulaires qui ont également cette propriété : les macrophages et les cellules B activées et les LTh activés. Lors d'une première rencontre avec un microorganisme, cette réponse est tardive (4 à 8 jours) par rapport à l'immunité naturelle. Elle aboutit à la mise en place de récepteurs cellulaires (TLRs/BLRs) et humoraux (anticorps) qui reconnaissent des structures spécifiques de ce microorganisme et de lui seul. Les complexes formés à l'aide de ces récepteurs aboutiront à l'élimination du microorganisme (Cuibai, 2008).

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

Il existe des déficiences immunitaires primitives (DIP) et des déficiences 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).

Les DIP correspondent à environ 300 maladies génétiques actuellement connues (Admou et *al.*, 2010), d'expression clinique hétérogène et peuvent parfois avoir une révélation tardive (Bussone et Mouthon, 2009).

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).

L'âge d'apparition est variable selon le type de DIP (Émile, 2009). Tous les DIP peuvent débuter dans l'enfance. Les DIP pouvant être diagnostiqués à l'âge adulte sont presque exclusivement des DIP humoraux (Pavic et *al.*, 2013).

En général, la prévalence des déficiences immunitaires primitives est entre 1/10 000 et 1/50 000 (Suarez et *al.*, 2009).

Le déficit immunitaire commun variable (CICV) est le déficit immunitaire primaire le plus fréquent. Sa prévalence varie entre 1/20 000 et 1/200 000 dans le monde (Sève et *al.*, 2013) ; ils représentent 64 % des DIP en Europe et 62 % en Afrique (Benitto, 2010).

Le déficit congénital de la phagocytose représente 14,2% du total des DIP en Afrique, et se positionne donc en 4^{ème} position après les déficiences en anticorps, les déficiences combinées, les autres syndromes d'immunodéficience bien définis (Benitto, 2010).

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 (Lindgren et *al.*, 2004) La description et la classification des DIP sont régulièrement actualisées (Bussone et Mouthon, 2009). En 1970, une nomenclature unifiée fut créée par un Comité convoqué par l'organisation mondiale de

la santé (OMS), un Comité International d'experts se réunit toutes les 2 ou 3 années en vue de procéder à une mise à jour de cette classification (Benitto, 2010).

Le système immunitaire, comme n'importe quel autre système de l'organisme, dépend d'un apport alimentaire adéquat et est très sensible aux déficits et déséquilibres nutritionnels (Evoy et *al.*, 1996). La correction de ces déficits restaure la fonction immunitaire et améliore la résistance aux infections. Chez l'homme, des études ont clairement démontré que l'apport à un niveau suffisant de certains nutriments est indispensable au bon fonctionnement du système immunitaire. Ainsi, une nutrition appropriée est nécessaire au maintien de défenses adaptées contre les infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires, et contre certaines cellules tumorales (Calder, 2001).

Bien que, chez le sujet sain, les quantités de certains nutriments requises pour l'amélioration des fonctions immunes soient plus importantes que les apports recommandés, les excès de ces nutriments peuvent également altérer les fonctions immunitaires. (Calder, 2001). La relation existant entre le système immunitaire et les nutriments est connue depuis de nombreuses années. En effet, l'ensemble des fonctions essentielles du système immunitaire (activation, prolifération cellulaire, synthèses protéiques, etc.) requièrent de l'énergie, des acides aminés, des lipides, des vitamines et des oligoéléments. Ainsi, toute altération du statut nutritionnel (tel qu'il peut être observé au cours de la réponse métabolique à l'agression), aura des conséquences importantes sur les fonctions immunitaires (Moinard, 2006). Cependant, à la différence d'autres systèmes, les besoins nutritionnels du système immunitaire varient très rapidement en fonction de la réplication et des synthèses cellulaires ainsi que d'autres fonctions exigeantes en énergie. Le système immunitaire est donc très réactif à la composition de l'aliment, à la fois à court et à long terme. La nutrition peut moduler l'immunité en renforçant, supprimant, ou modifiant la nature de la réponse immunitaire (Hughes et Kelly, 2006). Les nutriments jouent un rôle dans le développement et la fonctionnalité des cellules immunocompétentes (Marcos, 1997).

L'alimentation fournit des micronutriments et des macronutriments dont font parti les acides aminés (AA) qui sont des molécules organiques, leur carbone possède une fonction acide carboxylique et une fonction amine d'où le nom d'acide aminé.

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).

Dans cette étude nous avons essayé d'évaluer les niveaux circulants de l'arginine, la lysine et la thréonine au cours de DI primitif (DIP).

Chapitre 1. Revue de la Littérature

1.1 Les déficits immunitaires Primitifs

1.1.1 Définition

Un déficit immunitaire est une situation relativement rare mais le plus souvent grave (Admou et *al.*, 2010),C'est la conséquence d'anomalies fonctionnelles et/ou quantitatives d'un ou de plusieurs éléments du système immunitaire (lymphocytes T ou B, cellules Natural killer, cellules phagocytaires, protéines du complément ,etc.) (Sordet et *al.*, 2004).

Un déficit immunitaire est dit primitif lorsqu'il est lié à une anomalie génétique, donc héréditaire. Une relation a été établie entre la consanguinité et les troubles génétiques et de la même manière entre celle-ci et les DIP. Le taux de consanguinité diffère d'un pays à un autre, mais reste très bas en Europe et aux Etats-Unis par rapport aux pays du Monde Arabe. Ainsi, les DIP sont observés avec des fréquences élevées dans les pays arabo-musulmans et ceux du Sud-Est Asiatique du fait des prévalences de la consanguinité qui vont de 20 % environ dans les pays du Maghreb, tels que l'Algérie (Aribi et *al.*, 2004), le Maroc, la Tunisie 16% (Bejaoui et *al.*,1997) à 76 % au Pakistan (Benitto, 2010).

Ces valeurs moyennes ne reflètent pas toujours la réalité du fait qu'il existe une faible reconnaissance des DIP, notamment ceux à manifestation précoce et qui sont potentiellement mortels (Benitto, 2010).

Les déficits immunitaires héréditaires sont des affections rares ou exceptionnelles et sont d'excellents modèles pour comprendre le fonctionnement du système immunitaire (Schleinitz et *al.*, 2008). Ces derniers entraînent essentiellement des infections inhabituelles, mais aussi des manifestations auto-immunes, allergiques, et des néoplasies (Benitto, 2010).Ils sont différents des déficits immunitaires acquis comme le SIDA ou des déficits immunitaires secondaires à des traitements immunosuppresseurs ou cytotoxiques (chimiothérapies), qui sont de loin les plus fréquents (Schleinitz et *al.*, 2008).

Les DIP représentent un groupe hétérogène de maladies tant sur le plan clinique que moléculaire (Suarez et *al.*, 2009). Ils peuvent se révéler dès la naissance ou durant l'enfance, voire à l'âge adulte. Les premières descriptions de ces maladies ont été faites chez les enfants ; l'expérience médicale a ensuite permis de diagnostiquer des DIP chez de nombreux

adolescents et adultes. Ces derniers atteignent les hommes comme les femmes. Les signes sont variables et la gravité de l'affection dépend du type de DIP en cause (Bertrand et Baleyrier, 2010).

Les principaux déficits immunitaires héréditaires 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).

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).

Tableau1.1 Différents types de déficits immunitaires primitifs en fonction du mécanisme (Suarez, 2010)

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
T (déficits combinés)	-Déficits immunitaires combinés sévères
	-Ataxie-Télangiectasie
	-Syndrome de Wiskott-Aldrich

1.1.2 Les types des déficits immunitaires primitifs

1.1.2.1 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). Ces déficits se caractérisent par une baisse globale (complète ou partielle) ou sélective en immunoglobulines (Ig). Ces différents déficits peuvent survenir à différentes étapes de la différenciation des précurseurs lymphocytaires (Sibilia et *al.*, 2010).

Le défaut de production d'anticorps peut être consécutif soit à une anomalie de développement des lymphocytes B, soit à des anomalies fonctionnelles de ces derniers par absence de signaux activateurs provenant des lymphocytes T (coopération cellulaire) (Picard , 2007).

Prenant l'exemple des agammaglobulinémies qui sont liées à des défauts de différenciation des lymphocytes B (LB) se traduisant par une absence complète d'immunoglobulines et de LB circulants (Winkelstein, 2006).

Les DIH se compliquent le plus souvent d'infections ORL, pulmonaires et gastro-intestinales récidivantes et ont un retentissement important sur la morbidité, la mortalité et la qualité de vie des patients (Stirling, 2008). Ces infections sont principalement dues à des germes à développement extracellulaire, essentiellement bactéries pyogènes encapsulées (streptocoque, staphylocoque, pneumocoque, haemophilus) et à certains parasites intestinaux (*Giardia intestinalis*) (Deleplancque et *al.*, 2007).

Les conséquences des infections répétées en l'absence de prise en charge thérapeutique adaptée sont respiratoires (dilatations de bronches, insuffisance respiratoire) et nutritionnelles (malabsorption /diarrhée chronique). Outre les complications infectieuses, les DIH sont associés à une incidence accrue de complications auto-immunes, inflammatoires et néoplasiques (Suarez et *al.*, 2009).

1.1.2.2 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).

Vu le rôle central des lymphocytes T dans la réponse immune, leurs dysfonctionnements retentissent sur la fonction des autres effecteurs de la réponse immune étant normalement activés par les lymphocytes T, qu'il s'agisse des lymphocytes B ou des cellules phagocytaires.

Les infections observées dans les déficits immunitaires cellulaires sont tout à fait particulières. Elles sont précoces et elles 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).

Du fait de la répétition des infections et/ou du syndrome de malabsorption qui accompagne la diarrhée chronique, les déficits de l'immunité cellulaire sont également souvent responsables d'un retard staturo-pondéral (Schleinitz et *al.*, 2008).

1.1.2.3 Déficiences immunitaire combinés (DIC)

En cas de dysfonctionnement associant ces deux versants de l'immunité (immunité cellulaire et humorale, on parle de déficit immunitaire combiné. Il constitue approximativement 20 % des DIP (Benitto, 2010). C'est dans cette catégorie que sont décrits les déficits immunitaires les plus graves : les déficits immunitaires combinés sévères (DICS).

L'incidence des déficits immunitaires combinés sévères est de 1 sur 100 000 naissances vivantes, mais cette dernière pourrait être sous-estimée suite au décès précoce d'enfants avant le diagnostic ou à un phénotype moins sévère non reconnu (Lipstein et *al.*, 2010). Ils représentent une variété de maladies génétiques (Fischer et *al.*, 2010). Dans les quelles, l'absence de lymphocytes T ou leur dysfonctionnement majeur, s'accompagne toujours d'une absence de production d'anticorps, car les lymphocytes B qu'ils soient présents ou non ne bénéficient pas de la coopération cellulaire nécessaire à la réponse humorale. (Buckley et *al.*, 2011).

Les infections souvent très sévères, surviennent dès les trois premiers mois de vie (Bussone et Mouthon, 2009) et elles mettent en jeu le pronostic vital. Il peut s'agir de diarrhées profuses, de pneumopathies interstitielles hypoxémiantes, d'infections broncho-pulmonaires plus banales mais sévères et récidivantes. Les germes en cause sont des bactéries gram négatives, des virus (adenovirus, herpes, ect) le pneumocystis jiroveci (exemple carinii) ou le candida. Il existe une lymphopénie périphérique très sévère, une absence d'ombre thymique radiologique et souvent la présence de lymphocytes T maternels circulants dans le sang du nourrisson. Ces

lymphocytes provoquent parfois une réaction allogénique, de type maladie du greffon contre l'hôte, responsable de manifestations cliniques sévères mettant en jeu le pronostic vital. (Schleinitz et *al.*, 2008).

Enfin, ces enfants sont à très haut risque de BCGite (Bacille de Carmette et Guérin) en cas de vaccination anti-tuberculeuse qui de ce fait est formellement contre indiquée (Plotkin et *al.*, 2013).

La survie prolongée de ces enfants nécessite la réalisation d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, ou encore dans des cas très spécifiques, un recours à la thérapie génique. Dans l'attente d'un traitement curatif, des mesures strictes d'isolement et une prophylaxie médicamenteuse large des infections opportunistes sont indispensables (Schleinitz et *al.*, 2008).

Les déficits immunitaires combinés se révèlent plus tardivement dans la vie, par rapport aux déficits immunitaires combinés sévères (Picard et *al.*, 2008).

1.1.2.4 Déficits immunitaires liés à des anomalies de la phagocytose

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 mycotiques à répétition (Benitto, 2010).

1.1.2.5 Déficit en complément

Le système du complément est un ensemble de protéines plasmatiques et membranaires. Il joue un rôle majeur dans l'immunité innée (Picard et *al.*, 2008), intervenant dans la réponse inflammatoire, la destruction des agents infectieux, dans l'élimination des complexes immuns et le contrôle de la réponse immune spécifique. 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 (Benitto, 2010).

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

1.1.3 Epidémiologie

Les données épidémiologiques et notamment la répartition des différents groupes et des maladies n'étaient disponibles qu'à travers les publications des pays développés (Etats unis France, Japon,ect.) (Benitto, 2010).

Depuis seulement quelques années, des registres continentaux des DIP ont été mis au point puis actualisés grâce au développement des moyens d'exploration au niveau des pays émergents, et surtout la formation de médecins et de biologistes dans cette discipline. Cependant, beaucoup de données restent fragmentaires notamment, en Amérique du Nord et en Asie. Ainsi, le registre européen fait état de 10 747 patients en 2009, le registre de l'African Society of Primary Deficiencies (ASID) a pu colliger 1049 patients en 2008 (Bousfiha et al 2008), celui de Latino American Society of Primary Deficiencies (LASID) rapporte 3321 patients en 2007, aux États-Unis 10 192 cas en 2007 (Modell et al.,2009), en Australie 1209 cas en 2009 (Samarghitean, 2009), en Iran 930 cas en 2009 enfin au Japon 781 cas en 2007 (Modell et al.,2009).

Le nombre de DIP confirmés dans le monde en 2009 et classés selon la classification de l'Union Internationale des Sociétés d'Immunologie (IUIS), est estimé à 30 283 cas (Modell et al.,2009) et (Notarangelo et al.,2009). Ce chiffre est sous estimé car de très nombreux cas ne sont pas diagnostiqués, notamment en Afrique et en Asie, et même dans les pays développés comme l'Allemagne où le nombre de personnes atteintes de DIP attendu est de 100 000, alors qu'en 2009 seulement 1400 patients ont été documentés (Admou et al., 2010). En France, plus de 5 000 personnes sont concernées par un DIP.

Tableau 1.2 Nombre de cas et Nombre de cas par an estimés de patients atteints de DIP dans le monde, en Europe et en Afrique (Benitto ,2010).

	Population 2009*	Patients atteints de DIP **	Patients atteints de DIP /ans***	Registre actuel
Monde	6 829 360 438	254 052	703 424	-
Afrique	1 009 892 844	37 568	104 019	835
Europe	732 758 546	27 258	75 474	10 279

** Calculé sur la base d'une prévalence de 3.72 / 100 000 personnes (Gathmann, 2009)

*** Calculé sur la base d'une incidence de 10.3 par 100 000 personnes par an (Joshi, 2009)

1.1.4 Diagnostic d'un déficit immunitaire primitif chez l'enfant

Les déficits immunitaires primitifs de l'enfant touchent l'immunité adaptative ou innée. Ils sont dus à des anomalies génétiques. Pour une même mutation au sein d'une même famille la clinique peut être sévère chez l'un et clémentine chez l'autre avec des manifestations, en particulier des infections peu sévères ou absentes (Bussone et Mouthon, 2009). Ils sont responsables d'une susceptibilité anormale à trois types d'affections.

Les infections, les maladies auto-immunes et les cancers. En pratique, il est rare que le mode de révélation soit une maladie auto-immune ou un cancer. Le plus souvent c'est la susceptibilité anormale aux infections qui alarme le clinicien. Cette susceptibilité peut schématiquement se manifester de deux manières, soit par une infection due à un micro-organisme qui n'est habituellement pas pathogène chez l'homme immunocompétent, le germe est dit « opportuniste ».

D'autres germes dits opportunistes ont cependant un pouvoir pathogène réel chez l'hôte immunocompétent mais ce pouvoir est faible et sans aucune mesure avec la sévérité des manifestations observées chez l'immunodéprimé. Par exemple, la toxoplasmose est peu ou pas symptomatique chez le sujet sain tandis qu'elle entraîne des encéphalites très sévères au cours des déficits immunitaires. Ces germes dits « opportunistes » sont observés en cas de déficit de l'immunité T. Dans d'autres cas, les germes en cause sont des pathogènes « habituels », c'est

alors la répétition des épisodes infectieux ou la gravité inattendue de l'infection qui font suspecter un déficit immunitaire. Ce type de susceptibilité est observé au cours des déficits de l'immunité humorale.

Les DIP ont une expression clinique très hétérogène (Admou et *al.*, 2010). Ils peuvent se révéler à la naissance, pendant l'enfance, l'adolescence (Émile, 2009) comme ils peuvent être asymptomatiques ou se révéler à l'âge adulte sous des formes parfois inattendues (Admou et *al.*, 2010). Leur exploration est souvent réputée difficile. Cependant, les développements récents en matière de moyens diagnostiques et de stratégies d'exploration montrent qu'il est possible de proposer une approche diagnostique claire et facile (Bertrand et Baleydière, 2010).

Les manifestations le plus souvent révélatrices chez l'enfant sont les infections, mais d'autres modes sont possibles (cassure de la courbe de croissance, auto immunité, cancers, manifestations syndromiques associées).

Chez l'enfant, l'association IRIS (Immunodéficiences primitives recherche information soutien) a proposé 10 signes cliniques d'alerte, avec les conseils du Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) :

- Plus de huit infections des oreilles par an ;
- Plus de deux sinusites par an ;
- Plus de deux mois de traitement antibiotique par an ;
- Deux pneumonies par an ;
- Ralentissement de la croissance ;
- Des épisodes de forte fièvre ;
- Une infection par champignons persistante dans la bouche ou sur la peau ;
- La nécessité d'un traitement antibiotique par voie intraveineuse ;
- Deux infections sévères dans l'année ;
- Des cas connus d'immunodéficiences dans la famille.

L'un ou l'autre de ces signes cliniques peuvent laisser suggérer un déficit immunitaire primitif, sans toutefois qu'il en soit systématiquement ainsi (Bertrand et *al.*, 2010).

Ces signes permettent un diagnostic précoce afin que le patient puisse recevoir des traitements appropriés qui peuvent l'aider à avoir une vie quasi normale et préviennent la survenue de complications parfois irréversibles (Émile, 2009).

1.1.5 La mise en évidence d'un déficit immunitaire primitif

La mise en évidence d'un DIP s'effectue en plusieurs étapes :

-Il faut d'abord écarter l'hypothèse d'un déficit immunitaire acquis ou d'une infection à VIH;

-Effectuer un bilan biologique de base : formule de numération sanguine, dosage des immunoglobulines IgG, IgA, IgM et/ou électrophorèse des protides, et l'étude du complément hémolytique CH50. Ce dernier permettra de distinguer les différentes catégories de déficits : cellulaire, humoral, phagocytaire ou du complément.

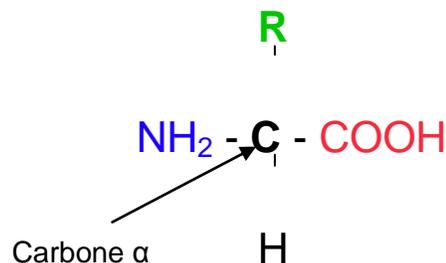
-Confirmer le DIP et préciser sa nature grâce à des explorations immunologiques spécialisées (étude des sous-populations lymphocytaires, dosage des sous-classes d'immunoglobuline, recherche d'anticorps spécifiques, tests de prolifération lymphocytaire, test au NBT, étude phénotypique de CD18, dosage des fractions du complément, etc.)

-Enfin, la dernière étape sera menée en collaboration avec des Laboratoires de Recherche spécialisés pour déterminer le type moléculaire du déficit (Haouach et *al.*, 2010).

1.2 Les Acides Aminés

1.2.1 Définition

Les acides aminés (AA) sont les molécules organiques constitutives des protéines, leur carbone possède une fonction chimique acide carboxylique et une fonction amine d'où le nom d'acide aminé (Feugeas, 2012).



Il existe 20 acides aminés, si tous ces AA peuvent être considérés comme essentiels puisqu'ils sont nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme, seuls neuf sont considérés comme nutritionnellement indispensables (AAI) chez l'homme (tryptophane, valine, leucine, isoleucine, lysine, thréonine, méthionine, phénylalanine, histidine) (Boutry et *al.*, 2008). Le caractère indispensable de ces AA a été initialement défini sur la base de « l'incapacité de l'organisme animal de les synthétiser à partir de composés normalement disponibles à une vitesse correspondant aux besoins » (Reeds, 2000).

D'un point de vue métabolique, on peut également distinguer les AA strictement indispensables, qui ne peuvent en aucun cas être synthétisés par l'organisme (lysine et thréonine) et les AA strictement non indispensables (sérine et acide glutamique) qui peuvent être synthétisés à partir de composés non aminés (Crenn et Annane,2010).

Parmi les AA non indispensables, certains sont considérés comme conditionnellement indispensables soit parce que la capacité de biosynthèse de l'organisme est insuffisante lorsque le besoin de ces AA est augmenté dans certaines situations pathologiques (arginine, cystéine, proline, tyrosine, glutamine et glycine), soit parce que leur synthèse nécessite la présence d'un autre AAI. (Boutry et *al.*, 2008).

Les AA, s'ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme, ou en quantité insuffisante, doivent être apportés par l'alimentation sous forme de protéines ainsi les protéines végétales se différencient des protéines animales par une teneur plus faible en AA indispensables et par une déficience en certains d'entre eux (Reeds,2000).

La proportion de chaque acide aminé dans une protéine diffère selon l'origine de cette dernière.

Selon la FAO (Food and Agriculture Organization), les céréales sont déficientes en lysine (mais riches en AA soufrés : méthionine + cystéine), tandis que les légumineuses, telles que les graines de soja ou les légumes secs, sont subdéficientes en AA soufrés, mais riches en lysine. De plus, le tryptophane est peu abondant dans différentes sources protéiques (Boutry et *al.*, 2008).

Or le besoin en AA est relatif à l'utilisation du nutriment et à la situation physiologique et/ou pathologique (les changements associés au vieillissement, la capacité de stimulation de la synthèse protéique musculaire par la leucine qui pourrait compromettre le pouvoir anabolisant de l'apport alimentaire sur la masse musculaire) (Millward *et al.*, 2008).

Les besoins nutritionnels en AAI mesurés dans une population permettent d'établir comme pour les autres nutriments, des apports nutritionnels conseillés (Martin, 2001).

Il est souvent fait comme hypothèse, que les besoins sont identiques (ou proches) dans les deux sexes et selon l'âge. La détermination du besoin en AAI est plus ou moins critique selon les classes d'âge et les populations. Ainsi, chez les enfants des pays industrialisés dont l'apport en protéines est élevé même très élevé, il n'y a pas de risque de carence en AAI au contraire une problématique est liée aux possibles effets néfastes d'un excès en protéines ou en certains AA particuliers (AFSSA, 2008). En revanche, chez les personnes âgées, ou chez des personnes atteintes de pathologies, la détermination adéquate du besoin en AAI est nécessaire et importante (Martin, 2001).

Tableau 2.1 Besoins en acides aminés indispensables chez l'enfant, Enfants 4-10 ans (Afssa, 2007)

Acide aminé	proportion mg/kg/j
Histidine	18
Isoleucine	24
Leucine	52
Valine	33
Lysine	50
Méthionine + cystéine	14 + 10
Phénylalanine + tyrosine	29 + 21
Tryptophane	8

Le calcul a été fait en prenant en compte les besoins pour l'entretien en fonction du sexe, du poids et de l'âge.

1.2.2 Acides aminés et immunité

Les acides aminés entrent en jeu dans diverses fonctions physiologiques: Synthèse des protéines, fourniture d'énergie, précurseurs d'hormones, précurseurs d'enzymes, etc.

Leur rôle signal a surtout été étudié au niveau musculaire où certains AA comme la leucine (Boutry et *al.*, 2008) et la citrulline sont particulièrement actifs sur la promotion de la synthèse protéique. Plusieurs protéines impliquées dans les étapes de traduction protéique sont activées par ces AA (Walrand et *al.*, 2008).

La citrulline circulante a émergé comme candidat à la détermination de la fonctionnalité intestinale, c'est un acide aminé synthétisé par les entérocytes de la muqueuse intestinale, non contenu dans les protéines et les solutés de nutrition. La citrulline sert de précurseur à la production d'arginine par le rein (Crenn et Annane, 2010).

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, un sécrétagogue pour l'hormone de croissance (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).qui est un médiateur essentiel de l'immunité et de l'inflammation (Garrel, 2001).

Il est suggéré que l'athérosclérose soit un état de déficit en arginine (Singer et Smadja, 2010).

L'ensemble de ces propriétés font de l'arginine un élément clef dans la réponse à l'agression (Moinard, 2006), en particulier dans la réponse du système immunitaire (Darmaun, 2008 et Moinard, 2006).

La glutamine est directement utilisée dans la synthèse des autres acides aminés (Singer et Smadja, 2010).Il est l'acide aminé le plus abondant du plasma et des tissus. Près d'un tiers de l'azote dérivant des protéines est transporté dans le sang par la glutamine. C'est un échangeur d'azote entre les différents organes, tube digestif, foie, muscle, rein (Singer et Smadja, 2010).

Les cellules de l'immunité sont dépendantes de la glutamine pour assurer leur métabolisme et il existe une évidence d'un dysfonctionnement de la fonction immunitaire lors du déficit en glutamine (Singer et Smadja, 2010). La glutamine restaure la synthèse des immunoglobulines A. De plus, elle améliore le ratio CD4+/CD8+ c'est le carburant favori du système immunitaire (Darmaun, 1994).

L'effet à long terme d'une supplémentation intraveineuse en glutamine a montré un bénéfice significatif sur la mortalité (Singer et Smadja, 2010 et Griffiths ,2004).

La glutamine, l'arginine et les acides aminés à chaînes ramifiées outre leurs propriétés nutritives au carrefour du métabolisme des hydrates de carbone et de l'urée, sont prometteurs pour l'immunomodulation ou l'immunonutrition (Suchner et Kuhn,2000).ces acides aminés sont à

L'intersection de l'intégrité de la barrière intestinale, de l'état redox cellulaire et de la réponse inflammatoire (Singer et Smadja, 2010).

1.2.3 Classification des acides aminés

Il existe plusieurs classifications des acides aminés

-Les acides aminés peuvent être groupés en fonction de la nature de leurs chaînes latérales ou en fonction de la polarité et de la charge des chaînes latérales à pH neutre (Seve, 2010)

1.2.3.1 Classification en fonction de la nature de leurs chaînes latérales

Tableau 2.2 Les acides aminés en fonction de la nature de leurs chaînes latérales.

Groupe	Acide aminé	Rôle
Acides aminés aliphatiques	Glycine	la synthèse des purines, acides nucléiques, porphyrine, créatine, glutathion, sels biliaires
	Alanine	Métabolisme glucidique, glycolyse
	Valine	Métabolisme du muscle, croissance et réparation des tissus
	Leucine	Régulation de la glycémie, production des hormones de croissance. Croissance et réparation des tissus
	isoleucine	Formation de l'hémoglobine, régulation de la glycémie
	Proline	Structures des protéines (ex: collagènes)
	Acides aminés hydroxylés	Sérine
Thréonine		Indispensable pour la croissance, formation du collagène et de l'élastine, fonctionnement du foie
Acides aminés soufrés	Cystéine	Actions de détoxication, production du collagène, élasticité et texture de la peau, du glutathion, de la taurine, des sels biliaires
	Méthionine	Maintien le fonctionnement du foie, antioxydant, précurseur de la créatine, la choline, la carnitine
Acides aminés à noyau aromatique	Phénylalanine	Système nerveux, fonctionnement de la mémoire, précurseurs d'hormones thyroïdiennes, de mélanine
	Tyrosine	Précurseur de la mélanine, adrénaline et thyroxine. Fonctionnement de la thyroïde.
	Tryptophane	Précurseur de la production de sérotonine, d'acide nicotinique
Acides aminés amidés	Asparagine	Système nerveux
	Glutamine	Détoxication de l'ammoniac, formation des bases azotées, fonctionnement du cerveau

Acides aminés dicarboxyliques	Acide aspartique	Cycle de l'urée, formation des nucléotides, production d'anticorps
	Acide glutamique	Cycle des acides tricarboxyliques, participe à la néoglucogenèse, neurotransmetteur cérébral, transport du potassium, précurseur du glutathion (système immunitaire intestinal, fourniture d'énergie.. ...)
Acides aminés dibasiques	Lysine	Développement des os, production d'anticorps, d'hormones, d'enzymes, formation du collagène
	Histidine	Formation de l'hémoglobine, promoteur de la formation de leucocytes. Croissance et réparation des tissus
	Arginine	Détoxication de l'ammoniac, du mercure, métabolisme du glycogène

1.2.3.2 Classification en fonction de la polarité et de la charge des chaînes latérales à pH neutre (Seve, 2010)

-Chargés positivement à pH neutre (l'acide aminé est qualifié de basique)

Lys, Arg, His

-Chargés négativement à pH neutre (l'acide aminé est qualifié d'acide)

Asp, Glu

-Non chargés à pH neutre mais polaires

Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Tyr

-Non chargés à pH neutre mais apolaires (hydrophobes)

Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Phe, Trp, Pro

1.2.4 Perturbations globales de l'apport nutritionnel en acides aminés

Dénutritons protéine-énergétiques

- Atrophie des tissus lymphoïdes (Amrouche Rached,2013)
- Diminution des IgA sécrétoires

- Altération de la production d'IL- 1 et TNF- α
- Altération de l'action bactéricide des leucocytes
- Réduction du chimiotactisme
- Diminution du complément C3
- Réduction de la maturation lymphocytes T (CD4)
- Réduction du rapport CD4+/CD8+ (Amrouche Rached,2013 et Leke et *al.*,1996)

Obésité

- Excès d'apports lipidiques
 - Réduction de la clairance bactérienne
 - Modification de la production des eicosanoides
- Excès d'apports glucidiques
 - Altérations de la phagocytose (Amrouche Rached,2013)

1.2.5 Déficits en acides aminés

Tableau2.3 Les conséquences d'un déficit en AA sont résumées au tableau (Amrouche Rached,2013)

AA essentiels	
Conséquences de la carence sur l'immunité	
Tryptophane	Altération de l'immunité cellulaire Degré de sévérité des maladies auto-immunes
AA ramifiés (Val, Leu, Ile)	Diminution de la richesse cellulaire des tissus lymphoïdes
Phénylalanine	Réduit la production d'Ac à l'agression
AA soufrés (méthionine,cystéine)	Compromet la synthèse de glutathion
AA essentiels	
Arginine	Précurseur du NO et d'ornithine, vasodilatateur, prolifération cellules immunocompétentes, cicatrisation des muqueuses intestinales mais effet délétère si excès.

Matériels et Méthodes

Confidentiel avant la Publication

Résultats et interprétation

Confidentiel avant la Publication

Chapitre 4. Discussion

Les déficits immunitaires primitifs sont des affections rares ou exceptionnelles et sont d'excellents modèles pour comprendre le fonctionnement du système immunitaire (Schleinitz et *al.*, 2008). Ces derniers entraînent essentiellement des infections inhabituelles, mais aussi des manifestations auto-immunes, allergiques, et des néoplasies (Benitto, 2010).

Le système immunitaire, comme n'importe quel autre système de l'organisme, dépend d'un apport alimentaire adéquat et est très sensible aux déficits et déséquilibres nutritionnels (Evoy et *al.*, 1996). La correction de ces déficits restaure la fonction immunitaire et améliore la résistance aux infections.

Chez l'homme, des études ont clairement démontré que l'apport à un niveau suffisant de certains nutriments est indispensable au bon fonctionnement du système immunitaire (Calder, 2001). La relation existant entre le système immunitaire et les nutriments est connue depuis de nombreuses années. En effet, l'ensemble des fonctions essentielles du système immunitaire (activation, prolifération cellulaire, synthèses protéiques, etc.), requièrent de l'énergie, des lipides, des vitamines et des oligoéléments et notamment des acides aminés. Ainsi, toute altération du statut nutritionnel tel qu'il peut être observé au cours de la réponse métabolique à l'agression, aura des conséquences importantes sur les fonctions immunitaires (Moinard, 2006).

Le besoin en AA est relatif à l'utilisation du nutriment et à la situation physiologique et/ou pathologique (Millward *et al.*, 2008).

Il semble que certains acides aminés aient un rôle particulier soit en tant que précurseurs de métabolites ayant une action clé dans l'expression de l'activité des cellules immunes, soit parce qu'ils constituent le substrat énergétique essentiel de ces cellules ou d'autres cellules qui constituent une barrière de l'infection (Cynober et *al.*, 1993).

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à trois acides aminés :

L'arginine qui est un AA conditionnellement indispensable, la lysine et la thréonine. Ces deux derniers sont des AA strictement indispensables (D'un point de vue métabolique, les AA strictement indispensables sont ceux qui ne peuvent en aucun cas être synthétisés par l'organisme) (Crenn et Annane, 2010).

L'arginine est un précurseur de la synthèse des acides nucléiques et de l'histidine, un sécrétagogue pour l'hormone de croissance et le précurseur de la synthèse du monoxyde

d'azote (NO). Cette dernière propriété est potentiellement importante car le NO est un médiateur essentiel de l'immunité et de l'inflammation (Garrel, 2001).

Des taux abaissés d'arginine ont été décrits chez les traumatisés et les patients atteints de cancer, suggérant que les cellules myélosuppressives soient à l'origine de cette déplétion.

Ces observations sont associées à une diminution de la prolifération des cellules T. Dans le sepsis, également, des taux diminués d'arginine ont été observés, affectant les taux de NOS et donc d'oxyde nitrique. Peu d'études ont décrit les effets isolés de l'arginine, (Singer et Smadja, 2010)

L'arginine possède des effets immunologiques locaux et généraux qui peuvent être intéressants (Raul et Hasselmann, 2000).

Chez l'homme sain, une supplémentation en arginine a montré un effet sur la prolifération des lymphocytes sanguins en réponse à une stimulation par les mitogènes, ainsi qu'une diminution du nombre des CD8+ n'affectant pas le compte lymphocytaire total ou celui des CD4+. Elle améliore également la cicatrisation des plaies (Evoy et al.,1998).

Dans une étude de Daly et ses collaborateurs en 1988, portant sur des patients chirurgicaux, l'apport en arginine pendant sept jours a entraîné une augmentation de la réponse des lymphocytes T et du nombre de CD4. Dans une seconde étude, une réduction des infections et un raccourcissement de la durée d'hospitalisation ont été observées sous arginine (De bandt, 1996).

L'arginine est un élément clef dans la réponse à l'agression en particulier dans la réponse du système immunitaire (Moinard, 2006).

La L-lysine s'est révélée efficace pour traiter l'herpès .

Nos résultats montrent clairement que les teneurs sériques en arginine sont significativement diminués chez le patient par rapport aux contrôles, ceci s'explique soit par une insuffisance des apports alimentaires ou des apports assurés par des synthèses endogènes de l'arginine pour couvrir les besoins de l'organisme lors de certains états physiopathologiques (Evoy et al.,1998 et cynober et al., 1993) soit par leurs taux diminués chez l'enfant en croissance (cynober et al., 1993) .

Nos résultats montrent également une diminution significative des taux sériques de la lysine chez le patient par rapport aux contrôles

Une étude a montré que la lysine a un rôle dans l'entretien chez les porcs pendant la croissance (Le Flo'h, 2013) mais à notre connaissance chez l'homme aucune étude n'a démontré le rôle de cette dernière.

Contrairement à l'arginine et la lysine, les taux de la thréonine ne sont pas significatifs ce qui veut dire que la thréonine n'a pas d'influence sur l'immunité mais aucune étude n'a été faite dans ce sens.

Conclusion

Le système immunitaire, comme n'importe quel autre système de l'organisme, dépend d'un apport alimentaire adéquat et est très sensible aux déficits et déséquilibres nutritionnels.

Bien que, chez le sujet sain, les quantités de certains nutriments requises pour l'amélioration des fonctions immunes soient plus importantes que les apports recommandés, les excès de ces nutriments peuvent également altérer les fonctions immunitaires.

Il semble que certains acides aminés aient un rôle particulier soit en tant que précurseurs de métabolites ayant une action clé dans l'expression de l'activité des cellules immunes, soit parce qu'ils constituent le substrat énergétique essentiel de ces cellules ou d'autres cellules qui constituent une barrière de l'infection.

Ainsi, toute altération du statut nutritionnel tel qu'il peut être observé au cours de la réponse métabolique à l'agression, aura des conséquences importantes sur les fonctions immunitaires.

Nos résultats ont confirmé le rôle de l'arginine dans l'immunité et laisse suggérer que la lysine joue un rôle important dans le système immunitaire contrairement à la thréonine.

Bibliographie**A**

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, doi:10.1016/j.immbio.2010.09.03.

AFSSA. Synthèse du rapport de l'AFSSA sur l'Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations. AFSSA 2007. [cited 2014 Sep 17]. Available from: <http://www.civ-viande.org/document/synthese-du-rapport-de-lafssa-sur-lapport-en-proteines-consommation-qualite-besoins-et-recommandations>.

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.

Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3ème édition, CNERNA-CNRS, 2001

Aribi.M, Moulessehoul .S, Benabadji.A.B, Kendouci-Tani. M. HLA DR phenotypic frequencies and genetic risk of Type 1 diabetes in west region of Algeria, Tlemcen. *BMC Genet* 2004; **5**: 24.

B

Bejaoui M, Barbouche MR, Sassi A, Larguche B, Miladi N, Bougurra A, Dellagi K. Les déficits immunitaires primitifs en Tunisie : étude de 152 cas. *Archives de Pédiatrie*. 1997 september ; volume4, issue9 : 831-827.

Benitto.A. Profil étiologique des DIP au Maroc (A propos de 230 cas). Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Fes.2010.

Bertrand Y, Baleyrier F. Diagnostic d'un déficit immunitaire primitif de l'enfant revue francophone des laboratoires. 2010 July ; Issue 424 : 58-53.

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

Bousfiha AA, Ailal F, Picard C, Fieschi C, Casanova JL. Epidémiologie et classification des déficits immunitaires primitifs. *Rev Mar Mal Enf* .2008; 18:11-5.

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

Buckley RH. Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency. Immunol Res .2000; 22:237-51.

Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 2000; 343:1313-24.

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

C

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

Chatenoud L, Bach J. Besoins, carences et suppléments en protéines, INSERM immunologie : déficits immunitaires .2008 ; 5^{ème} édition :350

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.

Crenn P, Annane D. Intestinal functionality measurement in intensive care: Dosage of circulating citrulline. Réanimation 2010 ; 19 : 398-393.

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

Cynober. L, Vasson. M.P, Farges. M.C, Le Boucher .J , Giboudeau J .Acides aminés et immunité .Nutr. Clin. Métabol. 1993 ; 7 : 183-189.

D

Daly JM, Reynolds J, Thorn A, Kinsley L, Dietrick- Gallagher M, Shou J,. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. Ann Surg. 1988 ; 208 : 512-23.

Darmaun D. Biodisponibilité de la glutamine et réponse du métabolisme protéique et l'apport de glutamine chez l'homme .Nutr. Clin. Métabol. 1994 ; 8 : 240-231.

Darmaun D. Qu'est-ce qu'un acide aminé essentiel en 2008 ? Nutrition clinique et métabolisme, 2008 December ; Volume 22, Issue 4 : 150–142.

De Bandt.J.P. Acides aminés conditionnellement essentiels : glutamine, arginine et immunité. Nutr. Clin. Métabol. 1996 ; 10 : 36-35.

Deleplanque A-S, Lefevre G, Dubucquoi S. Les Déficits Immunitaires : Diagnostic Biologique. Institut d'Immunologie. 2007.3-1.

E

Émile C .Connaître les déficits immunitaires primitifs pour mieux les combattre. OptionBio :| 2009 janvier ; 411.

Evoy D, Lieberman M.D, Fahey T.J, Daly J.M .Immunonutrition: the role of arginine Nutrition, 1998; 14: 617-611.

F

FAO/WHO/UNU. Protein and amino acid requirements in human nutrition.Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organ Tech Rep. Geneva, 2002;2007. Report No: 724.

Feugeas. Acides aminés et peptides.2012 :10.

G

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

Griffiths R. Glutamine in the critically ill patient: can it affect the mortality? Clin Nutr Suppl .2004;1: 32-25.

H

Haouach .K, Ailal .F , Benhsaine. I, Barbouch M.R., Bejaoui. M, Bousfiha A.A. **Déficits immunitaires primitifs: approche diagnostique pour les pays émergents.** Immuno-analyse et Biologie Spécialisée. 2010 October–December ;Volume 25, Issues 5-6 : 265–257.

Hughes S, Kelly P. Interactions of malnutrition and immune impairment with specific reference to immunity against parasites. *Parasite Immunol.* 2006 Novembre; 28(11): 577–588.

J

Jeannin P, Jaillon S, Delneste Y, Biologie des récepteurs de l'immunité innée : applications cliniques et thérapeutiques. *Immunologie : actualités 2010. Revue Francophone des laboratoires.* 2010 juillet-aout ;424 :51- 41.

Jéru I, Amselem S. Inflammasome and interleukin 1. *La Revue de médecine interne* 2011 ; 32 :224-218.

K

Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8:279-89.

Korinn E. Saker, MS, DVM. Nutrition and Immune Function veterinary clinics small animal 1practice. *Vet Clin Small Anim.* 2006; 36:1199-224.

Kubena K S, Mc Murray D N. Nutrition and the immune system. A Review nutrient-nutrient interactions. *Journal of the American Dietetic Association*, 1996 November; Vol 96, Issue 11: 1164-1156.

L

Leke. L, Saygili A, Vural, M. Risbourg. Malnutrition et déficit immunitaire chez l'enfant. *Arch Pédiatr.* 1996 ; 705-713

Lindegren M L, Kobrynski L, Sonjaa Rasmussen S A. Applying Public Health Strategies to Primary Immunodeficiency Diseases. A Potential Approach to Genetic Disorders. 2004; 53(RR01: 29-1.

M

Marcos A. The immune system in eating disorders: An overview. *Nutrition*, 1997 October Volume 13, Issue 10: 862-853.

Martin A. The “apports nutritionnels conseilles (ANC)” for the French population. *Reprod Nutr Dev* .2001;41:119-28.

Millward DJ, Layman DK, Tome D, Schaafsma G. Protein quality assessment: impact of expanding understanding of protein and amino acid needs for optimal health. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1576S–81S.

Modell F, Puente D, Modell V. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and Public Awareness Campaign on early diagnosis and management of Primary Immunodeficiencies. *Immunol Res* 2009;44:132-49.

Moinard.C. Immunomodulation par les nutriments .*Nutrition clinique et métabolisme*. 2006 ;20 : 79-84.

N

Notarangelo LD, Fische A, Raif Geha S, Cochaire. Primary immunodeficiencies: 2009 update. International Union of Immunological Societies .Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.

P

Pavic M, Pasquet F, Fieschi C, Malphettes M. Sève P. Granulomatoses au cours des déficits immunitaires primitifs de l'adulte. Granulomatosis and primary immunodeficiency in the adulthood. *La Revue de médecine interne*. 2013;34 :158-154.

Pibot. P, Biourge .V, Denise Elliott. *Encyclopédie de la nutrition clinique féline*.

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

R

Reeds PJ. Dispensable and indispensable amino acids for humans. *J Nutr*. 2000;130:18 40-35.

S

Schmidt RE. Primary immunodeficiencies. Results of an European public health consensus conference. 2007;50(12):1502-6.

Sève P, Broussolle C, Pavic M .Déficits immunitaires primitifs et cytopénies auto-immunes de l'adulte. La Revue de médecine interne .2013 ; 34 : 153-148.

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

Singer P, Smadja P. Diètes immuno-enrichies en protéines. Nutrition clinique et métabolisme, 2010 ;24 : 51-45.

Sordet C, Cantagrel A, Schaefferbeke T, Sibilia J, Les complications ostéoarticulaires des déficits immunitaires primitifs.Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies .Revue du Rhumatisme. 2005; 72:1282-1270.

Stirling RG. Primary immunodeficiency: a call for multidisciplinary care. Lancet 2008;P372.

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.

V

Vannier J-P, Cardine A M.Déficits immunitaires communs variables(DICV).signes d'alerte chez l'enfant. Revue Française d'Allergologie. 2009 October ;Volume49,Issue6 :p489-487.

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.

Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. Medicine (Baltimore), 2006, 85: 193-202.