

Les manifestations dermatologiques des déficits immunitaires primitifs sur peau foncé à Dakar**Dermatological manifestations of Primary Immune Deficiency on dark skin in Dakar**

Ndiaye Diop MT¹, Diop K¹, Seck B⁵, Bousfiha AA⁶, Diop A¹, Diassé Fall F¹, Dèmely I², Niang B², Sarr M¹, Ndong A², Diatta BA¹, Ba ID², Ndiaye M¹, Faye PM², Diallo M⁴, Ly F¹, Dièye TN³, Ndiaye O², Kane A¹, Niang SO¹.

- (1) Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Service de dermatologie
- (2) Université Cheikh Anta Diop De Dakar, Service de Pédiatrie
- (3) Université Cheikh Anta Diop De Dakar, Service d'immunologie
- (4) Université Cheikh Anta Diop De Dakar, Service de dermato-pathologie
- (5) Université Gaston Berger de Saint Louis, Service de dermatologie
- (6) CHU Ibn Rochd, service des maladies infectieuses pédiatriques et d'immunologie clinique, Hôpital d'enfant Abderrahim Harouchi

Auteur correspondant : Dr Mame Téné Ndiaye épouse Diop, Dermatologue-Vénérologue, Centre Hospitalier National d'Enfant Albert Royer E-mail: mametene@gmail.com

Résumé

Introduction : le diagnostic précoce des déficits immunitaires primitifs (DIP) constitue un véritable défi dans le monde. Le but de ce travail était de rapporter les manifestations dermatologiques observées au cours des déficits immunitaires primitifs sur peau foncée à Dakar.

Patients et Méthodes : il s'agissait d'une étude transversale descriptive de Janvier 2018 à Mars 2021, incluant tous les enfants âgés de 0 à 18 ans présentant des manifestations dermatologiques opportunistes sans infection à VIH. Le diagnostic du type de déficit immunitaire primitif était basé sur les 10 tableaux de la classification phénotypique de l'union internationale des sociétés d'immunologistes (UISI) 2019.

Résultats : 64 patients ont été suivis dont 35 filles. L'âge moyen était de 6 ans (extrêmes : 1 semaine-18 ans). La médecine traditionnelle était un des recours thérapeutiques dans 94% des cas soit en premier, soit au cours du suivi. Les manifestations dermatologiques étaient entre autre : virales dans 20 cas avec 21,87% de condylomes ano-génitaux ; bactérienne dans 18 cas ; fongiques dans 1 cas; allergique dans 14 cas; auto-immune et auto-inflammatoire dans 12 cas. Les 30 cas ayant bénéficié de bilan immunologique de base, ont révélé un déficit immunitaire primitif avec un syndrome d'Hyper Immunoglobulinémie E (IgE) dans 14 cas.

Conclusion : Tous les cas, ayant un bilan immunologique de base, ont pu être classés selon les 10 tableaux, de la classification phénotypique de l'UISI. Ce résultat suggère une sensibilité des manifestations dermatologiques pour le diagnostic des DIP. Ce constat devra être confirmé par d'autres études.

Mots clés: déficit immunitaire primitif, Dakar, Peau foncé, Syndrome d'hyper IgE, Viroses cutanées

Summary

Introduction: Early diagnosis of primary immune deficiency (PID) is a real challenge in the world. The aim of this work was to report the dermatological manifestations observed during primary immunodeficiency on dark skin in Dakar.

Design: it was a descriptive cross-sectional study from January 2018 to March 2021, including all children aged 0 to 18 years with opportunistic dermatological manifestations without HIV infection. Diagnosis of the primary immune deficiency type was based on the 10 tables of the International Union of Immunological Societies (UISI) 2019 phenotypic classification.

Results: 64 patients were followed up, including 35 girls. The mean age was 6 years (extremes: 1 week-18 years). Traditional medicine was used as a treatment option in 94% of cases, at first or during follow-up. The dermatological manifestations were, among others: viral in 20 cases with 21.87% of ano-genital condylomas; bacterial in 18 cases; fungal in 1 case; allergic in 14 cases; autoimmune and auto-inflammatory in 12 cases. The 30 cases that benefited from a basic immunological assessment revealed a primary immune deficiency with a hyper IgE syndrome in 14 cases.

Conclusion: All cases with a basic immunological work-up could be classified according to the 10 tables of the UISI phenotypic classification. This result suggests a sensitivity of the dermatological manifestations for the diagnosis of DIP. This finding should be confirmed by other studies.

Key words: cutaneous viruses, Dakar, dark skin, hyper IgE syndrome, primary immune deficiency

INTRODUCTION

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) constituent des maladies du système immunitaire inné et/ou adaptatif à transmission génétique. Plus de 460 types d'anomalies génétiques ont été identifiées [1]. Ces dernières sont responsables de maladies infectieuses, allergiques, néoplasiques, auto-immunes, auto-inflammatoires [2]. Elles sont potentiellement graves, et engagent le pronostic vital et ou fonctionnel, très tôt dans l'enfance, par la survenue d'infections et ou d'autres maladies souvent sévères, récidivantes et d'évolution imprévisible si non ou mal traitées. C'est ainsi que, à ce jour, le véritable défi dans le monde, constitue le diagnostic précoce des déficits immunitaires primitifs. Et, pour la précocité du diagnostic des DIP, l'importance des manifestations dermatologiques a été déjà rapportée par certaines études dans le monde [3] mais exceptionnellement en Afrique subsaharienne, en particulier au Sénégal. C'est dans ce contexte, que nous avons réalisé ce travail, dont les objectifs étaient de : rapporter les manifestations dermatologiques observées au cours des déficits immunitaires primitifs sur peau foncée à Dakar ; déterminer le type de DIP en cause.

PATIENTS ET METHODE

Nous avons réalisé une étude transversale, observationnelle, descriptive dans la période du 1^{er} Janvier 2018 au 30 Mars 2021. Le cadre d'étude était le service de dermatologie du Centre Hospitalier National d'Enfant Albert Royer de Dakar (CHNEAR). Nous avons inclus tout malade âgé de 0 à 18 ans, ayant une dermatose suspecte de DIP après avoir éliminé une infection à VIH, après déparasitage et après avoir assuré un bon état nutritionnel. Le diagnostic de DIP était basé sur les 10 tableaux de la classification phénotypique de l'UISI 2020. (2) Les données ont été saisies avec Excel après recueil avec une fiche d'enquête. L'analyse a été réalisée avec Excel 2016.

RESULTATS

Nous avons inclus 64 patients dont 35 filles et 29 garçons, soit un sex ratio de 0,4. La fréquence annuelle de 21 cas par an. L'âge moyen était de 6 ans, avec des extrêmes de 1 semaine et 18 ans. L'âge de début des symptômes était : dans la période néonatale dans 4,69% (n=3) ; de moins de 3 ans dans 67,19% (n=43) ; entre 3 et 10 ans dans 14,06% (n=9) ; supérieur à 10 ans dans 14,06% (n=9). On notait une consanguinité connue dans 19,7% (n=11). Dans l'itinéraire thérapeutique des patients, la médecine traditionnelle était un des recours thérapeutiques dans 94% des cas (n=60) soit en premier, soit au cours du suivi. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 6 ans. Les manifestations dermatologiques étaient : infectieuses dans 62,5 % (n=40), allergique dans

21,9% (n=14), auto-immune dans 12,5% (n=8), auto-inflammatoire dans 10,9% (n=7); d'autres maladies inflammatoires dans 15,6% (n=10). Les manifestations dermatologiques infectieuses étaient : Virales dans 31,2% (n=20) ; bactériennes dans 28,1% (n=18) ; fongique dans 3,1% (n=2).

Les dermatoses infectieuses virales étaient constituées de : condylomes dans 21,9% (n=14), de maladie de Kaposi dans 3,1% (n=2) ; de verrues disséminées dans 3,1% (n=2) ; de molluscum contagiosum tumoral dans 1,6% (n=1) ; de varicelle maligne dans 1,6% (n=1).



Figures 1: manifestations dermatologiques opportunistes infectieuses virales

A= condylomes ano-génitaux: N=14

B= verrues disséminées : N=2

C= molluscum tumoral disséminé : N=1

D= maladie de kaposi: N=2

Les dermatoses infectieuses bactériennes étaient : des pyodermites dans 21,9% (n=14) ; une bécégite disséminé dans 1,6% (n=1) ; une tuberculose scrofuloderme dans 1,6% (n= 1). Les dermatoses infectieuses fongiques étaient la candidose buccale dans 3,1% (n= 2).



Figure 2: manifestations dermatologiques opportunistes infectieuses bactériennes : N=18

A= Pyodermite sévère et récurrente dans les syndromes d'hyperIgE: N=14

B= bécégite disséminée dans la susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes

C= dermohypodermite bactérienne nécrosante avec lymphopénie à 280 éléments/mm³

Les dermatoses auto-immunes et auto-inflammatoires étaient : le lupus systémiques dans 12,5% (n=8) qui était associé dans 1 cas à une dermatomyosite, et, dans un autre cas à un syndrome des anticorps anti phospholipides (SAPL) avec des nécroses digitales ; une histiocytose dans 3,1% (n=2); un syndrome Pyoderma-Acné-Arthrite pyogène (PAPA) dans 1,6% (n=1) ; une urticaire chronique dans le cadre d'un syndrome Cold Auto-inflammatory-Periodic (CAPS) dans 1,6% (n=1)



Figure 3: manifestations dermatologiques des affections opportunistes auto-immunes et autoinflammatoires : N=12

A: vascularite lupique et lupus bulleux confirmé par l’histopathologie cutanée

B: maladie de rosai-Dorfman dans le cadre d’un histiocytosis-lymphadenopatic syndrome

C: Pyoderma gangrenosum dans le cadre d’un PAPA syndrome (Pyoderma, Acné, Arthrite pyogène)

D: urticaire familiale au froid avec neutrophylie, polyarthrite et CRP élevée dans le cadre d’un CAPS syndrome compliqué de COVID 19

Les dermatoses allergiques étaient de l’eczéma atopique dans 21,8% (n=14). Les autres dermatoses inflammatoires étaient de l’érythrodermie dans 9,37% (n=6); le psoriasis dans 4,7% (n=3), le lichen plan dans 1,6% (n=1), l’acrodermatite entéro-pathique dans 4,7% (n=3).



Figure 4: manifestations dermatologiques opportunistes inflammatoires et allergiques

A: érythrodermie dans un syndrome d’ommens chez un nourrisson décédé à 2 mois de vie de sepsis sévère

B: érythrodermie ichtyosiforme congénitale avec pneumopathie sévère récidivante dans un syndrome Comel Netheriton chez un nourrisson de 6 mois décédé à la maison de cause inconnue

C: érythrodermie compliquée d’herpes généralisé sepsis et malnutrition sévère

D: lésions ulcérées post bulleuses du siège, da la face interne des cuisses, périorificielle et acrale avec diarrhée et alopecie dans le cadre d’une acrodermatite entéro-pathique

E: psoriasis pustuleux avec diarrhées récidivantes

F: eczéma lichénifié sévère dans le cadre d’un syndrome d’hyper IgE

Les manifestations extradermatologiques étaient : une pneumonie dans 15,6% (n=10) ; un sepsis, une diarrhée, une arthrite dans 14% des cas chacun (n=9); une otite dans 6,2% (n=4); une néphropathie, une conjonctivite purulente, des macropolyadénopathies dans 4,7% des cas chacun (n=3); une péricardite, des calcifications cardiaques, des crises convulsives, une méningite dans 1,6% des cas chacun (n=1). Les explorations paracliniques en particulier celles immunologiques, étaient orientés par le phénotype clinique des patients, du fait de leur cout élevé, inaccessible pour la plupart de nos patients dans notre contexte

d’exercice. On notait une anomalie de l’hémogramme à type de lymphopénie dans 15,6% (n=10); d’Eosinophilie dans 21,9% (n=14); de monocytose dans 15,6% (n=10); de neutropénie et de neutrophilie dans 4,7% chacun (n=3). Les IgE totaux étaient élevées dans 23,4% (n=15) et leur taux était supérieur à 2000KUI/L dans 13 cas. L’immunophénotypage lymphocytaire réalisé dans 3 cas, était normal dans 2 cas, et révélait une baisse de CD4 avec CD8 normal dans 1 cas. L’électrophorèse des protéines sériques montrait un profil inflammatoire sans hypogammaglobulinémie dans 3 cas. Le dosage du complément montrait un déficit en C2 dans 1 cas. La zincémie était basse dans 3 cas. L’histopathologie cutané contribuait au diagnostic dans 28,1% (n=18).

Tableau I : Résultats de l’histopathologie cutanée contribuant au diagnostic

Type de pathologie	Effectif
Kaposi	2
EpidermodysplasieVerruciforme	2
Tuberculose	2
Histiocytose	2
Vascularite	2
Lupus	2
Psoriasis	2
Varicelle maligne	1
Pyoderma	1
Urticaire	1
Lichen	1
Total	18/64

Le typage du déficit a pu être réalisé dans 46,9% (n=30) (**tableau II**).

Tableau II : distribution des types de déficit

Type de déficit	Dermatose associée	N
Syndrome d’hyperIgE	Eczéma + pyodermite	13
	Eczéma + Tuberculose cutanée	1
Syndrome auto-inflammatoire	Psoriasis en plaque	2
	Psoriasis pustuleux	1
	Histiocytose	2
	Syndrome PAPA	1
	CAPS syndrome	1
Déficit ongénital en Zinc	Acrodermatite entéro-pathique	3
Prédisposition aux mycobactérioses	Bécégite disséminée	1
	Tuberculose scrofuloderme	1
Prédisposition aux infections virales	Épidermodysplasieverr uciforme	2
Déficit d’expression de la classe CMHII	Maladie de Kaposi	1

Déficit complément C2	Lupus	1
------------------------------	-------	---

Le traitement était adapté en fonction de la présentation clinique du patient. Nous avons noté un suivi régulier dans 79,7% (n=51). Une aggravation était notée : dans le cas du molluscum contagiosum et dans un cas de condylomes avec une évolution tumorale des lésions. On notait des récurrences d'infections dans 35,9% (n=23) avec des condylomes dans 7 cas, une pyodermite dans 14 cas; un sepsis dans 2 cas. Nous avons noté des perdus de vue dans 12,5% (n=8) ; un décès dans 9,37% (n=6) dont 3 par sepsis, un par métastase de néoplasie, un par insuffisance rénale, un de cause inconnue à domicile.

DISCUSSION

Fréquence

Nous avons recensé 64 cas en 3 ans soit 21 cas par année. Ce résultat, est supérieur celui de Dème I. et al. [4]. En effet, ces derniers ont rapporté en 2021, au Sénégal, 5 cas de manifestations dermatologiques chez 32 patients suivis pour DIP sur une période de 7 ans. Cependant, la fréquence selon les études varie de 25 à 70% avec un rapport de 83 cas en 5 ans en Colombie en 2021(3), et un rapport de 164 cas en 10 ans en 2018 en Tunisie [5]. Nous observons ainsi une augmentation des cas diagnostiqués, ceci pourrait être lié à l'existence d'un service de référence, et de recherche, en dermatologie pédiatrique, au Centre Hospitalier National d'Enfant Albert Royer. Nous avons noté un retard diagnostique avec un délai de 6 ans. Ceci pourrait être lié à l'utilisation et/ou au mésusage des plantes traditionnelles, à l'ignorance et aux croyances dans nos régions. Ce long délai, peut également s'expliquer, par un déficit d'exploration paraclinique adaptée, lié au coût élevé, à l'absence d'assurance maladie.

Aspects phénotypiques

Nous avons noté un polymorphisme clinique avec certains de nos patients qui présentait des manifestations classiquement décrites dans la littérature et pour d'autres des manifestations cliniques inhabituelles. En effet, nous avons rapporté, une plus grande fréquence de pyodermes, d'eczéma. Ceci pourrait être lié à la plus grande fréquence des syndromes d'hyper IgE dans notre série. Les mutations génétiques pouvant être responsable de ce syndrome sont détaillées dans le tableau IIb de la classification phénotypique de l'UISI 2020 [6-8]. Toutefois, nous notons dans 1 cas, une forte suspicion de syndrome de Comel Netherton, mais le malade est décédé à domicile, avant qu'on ne puisse faire le dosage des IgE totaux pour avoir la confirmation biologique de ce diagnostic. La particularité de notre série se reflète également sur la fréquence des maladies auto-

inflammatoires. Ainsi, nous avons noté un cas de Familial d'urticaire chronique au froid dans le cadre d'un Cold Auto-inflammatory Syndrom (CAPS), un cas de Syndrome PAPA, 3 cas de Psoriasis sévère dont 1 pustuleux, un cas d'histiocytose-lymphadenopathie plus syndrome, et 8 cas de lupus systémique. Les mutations génétiques à l'origine de ces maladies encore rarement décrites chez l'enfant sont détaillées dans les tableaux VIIa et VIIb de la classification phénotypique de l'UISI [9-10]. Nous avons également rapporté dans notre série 2 cas d'épidermodysplasie verruciforme et de tuberculose sévère avec ostéite, faisant évoquer un syndrome de susceptibilité aux infections mycobactériennes et un syndrome de susceptibilité aux Human Papilloma Virus (HPV). Les mutations génétiques en cause de ces syndromes sont bien détaillées dans le tableau VI de la classification phénotypique de l'UISI [11, 12]. La série que nous rapportons est également particulière, par la présence de certains phénotypes, difficile à caractériser sur la base de la classification phénotypique de l'UISI. C'est le cas d'un enfant de 11 ans, qui a une susceptibilité de l'infection à molluscipoxvirus, avec un début à l'âge de 4 mois et une aggravation de la symptomatologie et des lésions cutanées tumorales disséminées de molluscum contagiosum, une éosinophilie sévère et persistante, une immunophénotypage lymphocytaire et des IgE totaux normaux. C'est le cas également, d'un enfant de 1 an, avec des condylomes géants anaux, évoluant depuis l'âge de 6 mois, avec une éosinophilie sévère et des IgE totaux légèrement élevées. De même, c'est le cas d'une fille de 11 ans avec une maladie de Kaposi multifocale, évoluant depuis l'âge de 2 ans avec un bilan immunologique normal. Ainsi, nos patients sont caractérisés par une clinique très évocatrice de DIP, et une biologie silencieuse le plus souvent. La génétique, en particulier le whole exome sequencing, devient ainsi incontournable pour la caractérisation du phénotype immunologique et clinique de nos patients.

CONCLUSION

Nous avons décrit les aspects phénotypiques des DIP sur une population à peau foncée. La particularité de ce travail, constitue les manifestations auto-inflammatoires inhabituellement décrites dans la littérature chez les enfants. Toutefois, nous avons noté des difficultés pour la caractérisation génétique de certains phénotypes, chez nos patients avec des manifestations infectieuses sévères et inhabituelles. De ce fait, d'autres études devraient être menées en utilisant le whole exome sequencing pour déterminer les particularités génétiques, immunologiques et cliniques des patients atteints de DIP sur peau foncée en Afrique subsaharienne.

Conflit d'intérêt: aucun

Références

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020 Jan;40(1):66-81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x.
3. **López-Quintero W, Cleves D, Gomez-Vasco JD, et al. Skin manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs) in a tertiary care hospital in Colombia. *World Allergy Organ J.* 2021 Mar 1;14(3):100527. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100527.**
4. Deme/ly I, Gueye MS, Kane A et al. *EC Paediatrics* 10.11 (2021): 42-46
5. Dhouib NG, Ben Khaled M, Ouederni M, et al. Cutaneous Manifestations of Primary Immunodeficiency Diseases in Tunisian Children. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018 Nov1;10(1):e2018065. doi: 10.4084/MJHID.2018.065
6. Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *ImmunolCellBiol.* 2019 Apr;97(4):368-379. doi: 10.1111/imcb.12209.
7. Béziat V, Li J, Lin JX, et al. A recessive form of hyper-IgE syndrome by disruption of ZNF341-dependent STAT3 transcription and activity. *SciImmunol.* 2018 Jun 15;3(24):eaat4956. doi: 10.1126/sciimmunol.aat4956.
8. Béziat V, Tavernier SJ, Chen YH, et al. Dominant-negative mutations in human IL6ST underlie hyper-IgE syndrome. *J Exp Med.* 2020 Jun 1;217(6):e20191804. doi: 10.1084/jem.20191804.
9. Papa R, Penco F, Volpi S, Gattorno M. Actin Remodeling Defects Leading to Autoinflammation and Immune Dysregulation. *Front Immunol.* 2021 Jan 7;11:604206. doi: 10.3389/fimmu.2020.604206.
10. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *AnnuRevImmunol.* 2015;33:823-74. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112227.
11. Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, Nichols KE. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;127(6):1329-41.e2; quiz 1342-3. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.047.
12. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *SeminImmunol.* 2014 Dec;26(6):454-70. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.008.