

# Le syndrome d'Omenn : à propos de 3 observations

Maaloul. I <sup>(1)</sup>, Kechaw. O <sup>(1)</sup>, Charfi. F <sup>(1)</sup>, Mekki. N <sup>(2)</sup>, Ben Mustapha. I <sup>(2)</sup>,  
Kamoun. T <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de Pédiatrie A. CHU Hédi Chaker Sfax

<sup>(2)</sup> Laboratoire d'Immunologie. Institut Pasteur de Tunis

## Résumé

Le syndrome d'Omenn (SO) est une forme rare de déficit immunitaire combiné sévère de transmission autosomique récessive. Il se caractérise par une érythrodermie, des infections récurrentes, une hyperéosinophilie et un retard de croissance. Ce travail vise à étudier les circonstances de découverte, les aspects cliniques et biologiques du SO à travers 3 observations.

**Mots clés:** Déficit immunitaire combiné sévère (DICS) ; Syndrome d'Omenn ; génétique ; érythrodermie ; prise en charge

## Introduction

Le déficit immunitaire combiné sévère ( DICS) est causée par des défauts génétiques qui compromettent profondément le développement du système immunitaire (1). Cette condition est fatale tôt dans la vie si les nourrissons n'ont pas été greffés. Un diagnostic précoce est essentiel, car les patients qui reçoivent une greffe avant l'âge de 3-5 mois ont les meilleurs résultats(2). Le syndrome d'Omenn (SO) est une forme rare de DICS de transmission autosomique récessive (3) .Il a été décrit pour la première fois en 1965. chez une famille élargie américano-irlandaise présentant des caractéristiques cliniques telles que des infections récurrentes, des éruptions cutanées, une éosinophilie, une lymphadénopathie et une hépatosplénomégalie, accompagnées de symptômes respiratoires, gastro-intestinaux et un retard de croissance (4). L'objectif de cette étude était de décrire les différentes manifestations cliniques et les caractéristiques biologiques du SO.

## Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur trois cas confirmés de SO, hospitalisés au service de pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax durant une période de 19 ans (2005-2024). Ont été inclus les nourrissons ayant un diagnostic confirmé par un bilan immunitaire spécialisé. Les données ont été collectées à partir des dossiers d'hospitalisation.

## Résultats

### Cas 1

Un nourrisson, de sexe féminin, âgée de 1 mois et demi était admise au service de pédiatrie pour une érythrodermie ichtyosiforme. Elle était issue d'une grossesse bien suivie sans complications, née à terme avec un poids de 3000g, une taille de 47 cm. Ses parents étaient des cousins germains et elle avait une sœur décédée à l'âge de 1 mois dans un contexte d'infection sévère. L'histoire de sa maladie remonte à J15 de vie, marquée par l'apparition de lésions crouteuses au niveau du cuir chevelu, avec extension secondaire des lésions sur tout le corps et la chute des cheveux. Une numération formule sanguine, demandée par un dermatologue, a révélé une lymphopénie à 585 /mm<sup>3</sup> et une hyperéosinophilie à 2465/mm<sup>3</sup> d'où son transfert. L'examen clinique à l'admission, a montré un bébé eutrophique, apyrétique, des lésions eczématiformes au niveau du visage, du cuir chevelu et du tronc, ainsi qu'une alopecie partielle (figure 1).



**Figure 1:** alopecie partielle

Auteur Correspondant :

**Dr Ines Maaloul :**

E-mail: maaloul.ines2010@gmail.com

Les examens biologiques ont révélé une hyperéosinophilie (3990/mm<sup>3</sup>) et une lymphopénie (1440/mm<sup>3</sup>). Le bilan immunitaire a confirmé la présence d'un déficit immunitaire combiné sévère, de type syndrome d'Omenn. La prise en charge thérapeutique a comporté des perfusions de veinoglobulines (0.5g/kg, 1 jour sur 2 pendant 15 jours, puis tous les 21 jours) et un traitement préventif par aciclovir, sporanox<sup>®</sup>, et Bactrim<sup>®</sup>. La vaccination était contre-indiquée. La patiente a été greffée à l'âge de 3 mois à partir d'une sœur géno-identique. L'évolution était défavorable et la patiente est décédée dans les suites de la greffe, suite à un état de choc septique.

### Cas 2

Nourrisson de sexe féminin âgée de 7 mois a été admise pour exploration de bronchopneumopathies récidivantes et une bécégite locale. Elle était née à terme, avec un poids de 3450g et une taille de 50 cm. Ses parents étaient des cousins germains. Son histoire de la maladie remonte à l'âge de 2 mois marquée par l'apparition de bronchopneumopathies dyspnéisantes récidivantes et un muguet buccal récurrent. À l'âge de 4 mois, elle a été hospitalisée pour une dyspnée et une ichtyose généralisée, puis réhospitalisée à 7 mois pour une détresse respiratoire.

À l'examen clinique, elle était hypotrophe (Poids 5500 (-2DS), elle présentait une érythrodermie ichtyosiforme, une alopecie, un muguet buccal, des lésions eczématiformes, une dyspnée, des adénopathies jugulo-carotidiennes centimétriques et une adénopathie axillaire gauche. Les examens biologiques ont révélé une hyperéosinophilie à 2800/mm<sup>3</sup> et un taux bas des immunoglobulines IgA, IgG et IgM. Un bilan immunitaire a confirmé la présence d'un déficit immunitaire combiné sévère, de type syndrome d'Omenn.

Le diagnostic de bécégite disséminée a été écarté devant une PCR + culture BK négatives au niveau du sang et de la moelle osseuse.

Elle a été mise sous antibiothérapie pour une otorrhée à *Pseudomonas*, puis sous antibioprofylaxie (Sporanox<sup>®</sup> et Bactrim<sup>®</sup>) et des perfusions de veinoglobulines. La patiente a été mise sortante contre-avis médical et elle est décédée à domicile.

### Cas 3

Nourrisson âgée de 3 mois, a été admise pour prise en charge d'une mauvaise prise pondérale. Elle était issue de parents consanguins et elle était suivie en dermatologie pour ichtyose néonatale.

L'histoire de la maladie remonte au jour de l'admission, marquée par l'apparition d'une fièvre à 39°C et une diarrhée profuse, d'où son admission.

A l'examen, elle avait un poids à 3400 g (-3DS) et une érythrodermie généralisée (Figure 2)



**Figure 2:** érythrodermie ichtyosiforme

Devant l'érythrodermie ichtyosiforme et l'hypotrophie, un DICS de type SO a été suspecté.

A la numération, elle avait une hyperéosinophilie à 1750 /mm<sup>3</sup>.

Le bilan immunitaire a montré un déficit marqué des IgG, IgA, et IgM, ainsi qu'une baisse importante des lymphocytes T CD4 avec un taux des Ig E élevé à 2100 UI/ ml. La patiente a été mise sous veinoglobulines et une antibioprofylaxie.

Elle a été transférée au centre de greffe de moelle osseuse à Tunis pour une greffe de moelle osseuse géno-identique .

### Discussion

Le syndrome d'omenn (SO) est une forme rare de déficit immunitaire. L'incidence du DICS est de 1 sur 58 000 à 1 sur 100 000, tandis que le SO a une fréquence de 1 sur 5 000 000. (5) . Dans notre service, parmi 71 cas de déficit immunitaire primitif colligés durant la période d'étude, 3 cas seulement de SO ont été recensés (4,2%).

Le SO est une maladie autosomique récessive rare (6), caractérisée par une absence des cellules B circulantes et une infiltration tissulaire de lymphocytes T oligoclonaux activés, traduisant un défaut du développement lymphoïde (7). Il est principalement causé par des mutations hypomorphes des gènes RAG1 et RAG2, bien que d'autres mutations rares puissent être impliquées. Pour de nombreux patients atteints de SO, le défaut génétique reste non identifié (8).

Les mutations des gènes activateurs de recombinaison entraînent une activité partielle de la recombinaison V(D)J, responsable du SO. Ces mutations hypomorphes produisent un SO, tandis que des mutations nulles provoquent un DICS T-B-NK+. Le phénotype clinique peut varier au sein d'une même famille, suggérant l'implication de facteurs génétiques ou environnementaux, notamment des infections précoces (9).

Les premiers symptômes peuvent apparaître dès le premier jour de vie et surviennent principalement avant l'âge de 8 semaines (10,11). Le sexe ratio est environ de 1 selon la littérature avec autant de nourrissons de sexe féminin atteint que de sexe masculin (11).

La présentation clinique des nourrissons atteints de SO est distincte du DICS typique. Les patients atteints présentent généralement une érythrodermie ichtyosiforme diffuse et une alopecie. Cette atteinte cutanée a été notée chez les 3 patientes. D'autres manifestations peuvent être présentes : une atteinte du tractus gastro-intestinal (diarrhée et une hépatosplénomégalie), une lymphadénopathie et une susceptibilité accrue aux infections bactériennes et fongiques, compromettant le pronostic vital (12,13). Ces manifestations résultent de l'infiltration des lymphocytes T activés et oligoclonaux qui migrent et endommagent des organes tels que la peau, le foie, la rate et l'intestin (14).

Les symptômes du SO peuvent évoluer avec le temps et ne se manifestent pas nécessairement simultanément (9).

L'inflammation est favorisée par l'expansion de lymphocytes T de type TH2, en l'absence de régulation immunitaire adéquate. Cette réponse inflammatoire excessive est due à un déficit en cellules T régulatrices et en cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 (12). Le thymus des patients atteints de SO est dysplasique mais conserve une fonction résiduelle anormale, permettant la maturation de certains clones T infiltrant les tissus périphériques et causant des dommages (15).

Le SO peut être associé à d'autres syndromes, notamment l'hypoplasie du cartilage et des cheveux (CHH) (9), la déficience en adénosine déaminase (ADA) et le syndrome de Di George (micrognathie, malformations cardiaques, hypocalcémie). Il peut également être associé au syndrome CHARGE, impliquant des anomalies ophtalmologiques, cardiaques, génitales et neurologiques (16).

Sur le plan biologique, les patients atteints de SO présentent une hyperéosinophilie, des taux sériques bas d'IgG, IgM et IgA, mais une augmentation des IgE. Cette augmentation des IgE et des éosinophiles résultent probablement d'une polarisation Th2. Ils n'ont pas de cellules B circulantes, tandis que le nombre de lymphocytes T matures activés oligoclonaux et fonctionnellement altérés est variable, avec un phénotype Th2 déséquilibré (8,17). Dans notre série, les 3 patientes avaient une hyperéosinophilie.

Sans transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TSH) rapide, les patients atteints de SO décèdent dans la petite enfance à cause d'infections sévères (8).

Étant donné que l'immunité humorale et cellulaire est gravement altérée chez les patients déficients en RAG, la TSH est actuellement le seul traitement curatif disponible (14). Elle doit être réalisée le plus tôt possible pour éviter des dommages organiques

irréversibles (8). Avant la greffe, un traitement de soutien est nécessaire, incluant une thérapie substitutive par immunoglobulines, une antibioprophylaxie et une immunosuppression systémique pour contrôler la lymphoprolifération et l'inflammation (18).

Le pronostic du SO est fatal sans greffe, avec un décès entre 2 et 6 mois de vie (10). Les principales causes de décès sont la pneumonie et le choc septique. Un mauvais état clinique pré-transplantation augmente la mortalité liée à la greffe (3).

Dans une série de Gomez et al, la transplantation myéloablatrice de donneurs apparentés a conduit à un taux de survie de 70 % dans un centre unique (19). Une étude de Mazzolari et al a comporté 11 patients greffés ; le taux de mortalité était de 18,2 % (10). La survie post-greffe reste médiocre, par nécessité d'un conditionnement même avec un donneur géno-identique se compliquant de maladies endothéliales (20).

## Conclusion

Le syndrome d'Omenn est une forme rare de DICS de transmission autosomique récessive. Il se manifeste précocement, dès les 8 premières semaines de vie, par une érythrodermie ichtyosiforme, une alopecie, une lymphadénopathie et une atteinte digestive, résultant de l'infiltration tissulaire de lymphocytes T oligoclonaux activés. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif.

## Références:

- [1] Turvey SE, Bonilla FA, Junker AK. Primary immunodeficiency diseases: A practical guide for clinicians. *Postgraduate Medical Journal*. 2009;85(1010):660-6.
- [2] Biggs CM, Haddad E, Issekutz TB, Roifman CM, Turvey SE. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: A primer for clinicians. *Cmaj*. 2017;189(50):E1551-7.
- [3] Elnour IB, Ahmed S, Halim K, Nirmala V. Omenn's syndrome: A rare primary immunodeficiency disorder. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2007;7(2):133-8.
- [4] Omenn GS. Familial Reticuloendotheliosis with Eosinophilia. *New England Journal of Medicine*. 1965;273(8):427-32.
- [5] Daley A, Andrae DA, Horwitz A. Not just a rash diagnosis! The allergist's role in improving recognition of Omenn syndrome. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2020;125(3):244-246.e1.
- [6] Ege M, Ma Y, Manfras B, Kalwak K, Lu H, Lieber MR, et al. Omenn syndrome due to ARTEMIS mutations. *Blood*. 1 juin 2005;105(11):4179-86.
- [7] Matthews AGW, Briggs CE, Yamanaka K, Small TN, Mooster JL, Bonilla FA, et al. Compound heterozygous mutation of Rag1 leading to Omenn syndrome. *PLoS One*. 2015;10(4):e0121489.

- [ 8 ] Martinez-Martinez L, Vazquez-Ortiz M, Gonzalez-Santesteban C, Martin-Nalda A, Vicente A, Plaza AM, et al. From Severe Combined Immunodeficiency to Omenn syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in a RAG1 deficient family. *Pediatr Allergy Immunol.* nov 2012;23(7):660-6.
- [ 9 ] Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2008;122(6):1082-6.
- [ 10 ] Aleman K, Noordzij JG, De Groot R, Van Dongen JJ, Hartwig NG. Reviewing Omenn syndrome. *European Journal of Pediatrics.* 2001;160(12):718-25.
- [ 11 ] Hsu CC, Lee JYY, Chao SC. Omenn syndrome: A case report and review of literature. *Dermatologica Sinica.* 2011;29(2):50-4.
- [ 12 ] Aristizábal-Ortiz S, Esquivel-Villabona A, Bernal-Cifuentes YC. Aproximación diagnóstica ultrasonográfica prenatal al síndrome de Omenn: reporte de caso. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 30 sept 2021;72(3):291-7.
- [ 13 ] D'hauw A, Seyger MMB, Groenen PJTA, Weemaes CMR, Warris A, Blokx W a. M. Cutaneous graft-versus-host-like histology in childhood. Importance of clonality analysis in differential diagnosis. A case report. *Br J Dermatol.* mai 2008;158(5):1153-6.
- [ 14 ] Cuperus E, Bygum A, Boeckmann L, Bodemer C, Bolling MC, Caproni M, et al. Proposal for a 6-step approach for differential diagnosis of neonatal erythroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* juill 2022;36(7):973-86.
- [ 15 ] Roifman CM, Gu Y, Cohen A. Mutations in the RNA component of RNase mitochondrial RNA processing might cause Omenn syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2006;117(4):897-903.
- [ 16 ] Simon D, Salemi S, Yousefi S, Simon HU. Primary resistance to imatinib in Fip1-like 1-platelet-derived growth factor receptor alpha-positive eosinophilic leukemia. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2008;121(4):1054-6.
- [ 17 ] Navabi B, Upton JEM. Primary immunodeficiencies associated with eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:27.
- [ 18 ] Costagliola G, Consolini R. Lymphadenopathy at the crossroad between immunodeficiency and autoinflammation: An intriguing challenge. *Clin Exp Immunol.* sept 2021;205(3):288-305.
- [ 19 ] Gomez L, Le Deist F, Blanche S, Cavazzana-Calvo M, Griscelli C, Fischer A. Treatment of Omenn syndrome by bone marrow transplantation. *J Pediatr.* juill 1995;127(1):76-81.
- [ 20 ] Fournier B, Hogan J, Neven B. Syndrome d'Omenn : caractéristiques cliniques et thérapeutiques d'une série de 30 patients. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique* 2015 ; 3 (4) : 228