

Année: 2023

Thèse N°: 225

**MALADIE AUTO-INFLAMMATOIRE ASSOCIEE
A UNE AGAMMAGLOBULINEMIE :
REVUE DE LITTERATURE
(À PROPOS DE 2 CAS FAMILIAUX)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Yousra AFAILAL

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Maladies auto-inflammatoires; Agammaglobulinémie; Déficit immunitaire;
Association

Membres du Jury :

Monsieur Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Président du jury

Madame Bouchra CHKIRATE

Professeur de Pédiatrie

Directeur de thèse

Madame Naima EL HAFIDI

Professeur de Pédiatrie

Juge

Monsieur Rachid ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ
أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ
وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ

سورة المجادلة آية 11

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <i><u>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</u></i>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <i><u>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</u></i>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <i><u>-Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilal
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilal*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed* Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss* Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira* Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale* Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass* Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad* Génécologie-Obstétrique
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. SEKKACH Youssef* Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid* Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham* Anesthésie-Réanimation
Pr. BOUABDELLAH Mounya Biochimie-Chimie
Pr. DERRAJI Soufiane* Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim* Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed* Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed* OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
Pr. LAKHAL Zouhair* Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed Chirurgie pédiatrique
Pr. SABIR Maria Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



Dédicaces



À ALLAH Le tout puissant, le très miséricordieux

Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin,

Je vous dois ce que je suis devenue,

Soumission, louanges et remerciements,

Pour votre clémence et miséricorde

À ma très chère et tendre maman Mme Fatima KESSOUBA

Ma vie ... ma joie ... ma fierté...

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être.

Nourrie par tes qualités et enseignements, je ne peux être qu'heureuse.

Tu m'as toujours comblé d'amour, de tendresse et d'affection.

Tes prières et tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien moral au long de mes études. Les mots me manquent pour décrire la formidable mère

que tu es. Ce modeste travail est le fruit de nombreux sacrifices souvent

au prix de ton confort. Que le tout puissant te garde,

te procure santé, bonheur et longue vie.

Je t'aime MAMA.

À mon très cher père Mr. Abdelkhalak AFAILAL

Mon âme ... mon refuge ... mon idole...

Mon formidable Papa, tu es un excellent laboureur, et j'espère être une récolte honorable.

Tu as sus être un ami et un exemple pour moi, je n'ai jamais eu peur du lendemain parce que tu es là et ta confiance en moi est ma force.

En ce jour ta fille espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et couronner tes années de sacrifice et d'espoir. Ce travail est une occasion pour t'exprimer mon profond amour et ma grande gratitude. Puisse dieu, tout puissant te préserver du mal,

combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie afin

que je puisse te combler à mon tour.

Je t'aime ABI.

*À mes sœurs Mariam AFAILAL, Soumaya AFAILAL
et mon beau-frère Younes CHAOUCHI*

*Votre soutien inébranlable m'a donné la force nécessaire pour persévérer
tout au long de ce parcours académique exigeant. Vos encouragements,
vos conseils et votre présence
ont été d'une valeur inestimable. Cette thèse est dédiée à vous,
qui avez toujours été là pour moi.
Je suis reconnaissante de vous avoir à mes côtés.
Je vous adore.*

À ma chère tante Dr Bouchra KESSOUBA

*Tu as été bien plus qu'une tante pour moi. Tu as été ma 'mentor', ma guide
et mon inspiration tout au long de mon cursus académique. Tu m'as toujours épaulée dans
mes longues années d'apprenti. Ta sagesse, ton expérience et ton soutien inconditionnel
ont joué un rôle essentiel dans mon parcours. Cette thèse est dédiée à toi, ma chère tante,
pour ta présence constante, tes conseils précieux et ton amour indéfectible.
Je te suis reconnaissante d'avoir été là pour moi à chaque étape de ce voyage.*

À La mémoire de mes grands-parents

*Qui ont toujours été dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ce travail.
Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.*

À tous mes amis

*À tous les moments qu'on a passé ensemble à l'hôpital et ailleurs, à tous nos souvenirs.
Vous êtes des personnes à qui je rends grâce pour leur don de solidarité, de générosité
et de bonté et qui ne sont pas toujours conscientes de ce que signifient leurs actions pour les autres.
Je vous suis profondément reconnaissante pour ce que vous avez fait pour moi. Merci.
À tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à l'élaboration de ce travail,
avec tous mes remerciements.*

*À tous les malades... Je leur souhaite prompt rétablissement.
À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.*



Remerciements



*À notre Maître et Président de thèse
Monsieur BENTAHIL A Abdelali
Professeur de Pédiatrie*

Je vous remercie cher maître de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ma thèse. Je vous suis très reconnaissante de bien vouloir porter intérêt à mon travail. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de mes sincères remerciements et gratitude.

*À notre Maître et Rapporteur de thèse
Madame CHKIRATE Bouchra
Professeur de Pédiatrie*

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente. Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

À notre maître et juge de thèse Madame

EL HAFIDI Naima

Professeur de Pédiatrie

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury.

Nous vous sommes très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur ABILKASSEM Rachid

Professeur de Pédiatrie

J'ai été touché par la bienveillance et la cordialité de votre accueil. Votre large compétence, votre dévouement et votre rigueur dans le travail sont autant d'exemples pour nous.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail.

C'est pour moi l'occasion de vous témoigner estime et respect.

À Mme EL BOUSSAADNI Yousra

Professeur assistante de Pédiatrie

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre précieuse aide dans ma thèse de médecine. Vos conseils éclairés et votre disponibilité ont contribué de manière significative à la réussite de ma recherche. Je suis honorée d'avoir pu travailler avec vous et je vous suis reconnaissante pour votre générosité.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre grande estime.



Liste des abréviations



- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **ADP** : Adénopathie
- **AG** : Agammaglobulinémie
- **AIHA** : Autoimmune hemolytic anemia
- **AINS** : les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **ALAT** : Alanine aminotransférase
- **ARAG** : Autosomic recessive agammaglobulinemia (Agammaglobulinémie autosomique récessive)
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase
- **ATCD** : Antécédent
- **AVB** : Accouchement par voie basse
- **BK** : Bacilli de Koch
- **BTK** : Bruton tyrosine kinase
- **CAPS** : Cryopyrin associated periodic syndrome
- **CD19** : Cluster de différenciation 19
- **CEREDIH** : Centre de référence des maladies héréditaires
- **CINCA** : Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular syndrome
- **CMV** : Cytomegalovirus
- **CNTS** : Centre national de transfusion sanguine
- **CRP** : Protéine C Réactive
- **DICV** : déficit immunitaire commun variable
- **DIH** : Deficit immunitaire humorale
- **DS** : Déviation standard
- **DTP** : Diphtérie, tétanos, poliomyélite
- **EBV** : Epstein barr virus
- **ECBU** : Examen cytobactériologique des urines
- **ECE** : Eastern and central europe (Europe orientale et centrale)
- **ENT** : Ear, Throat, Nose (ORL)
- **ESID** : European society for immunodeficiencies
- **ETT** : Echographie trans-thoracique
- **FC** : Fréquence cardiaque

- **FID** : Fosse iliaque droite
- **FMF** : Fièvre méditerranéenne familiale
- **FOGD** : Fibroscopie œsogastroduodénale
- **FR** : Fréquence respiratoire
- **GB** : Globules blancs
- **GGT** : Gamma-glutamyl transpeptidase
- **Hb** : Hémoglobine
- **HER** : Hôpital d'enfants de rabat
- **HIV** : Human immunodeficiency virus (virus de l'immunodéficience humaine)
- **HP** : Helicobacter pylori
- **ICT** : Indice cardiaque thoracique
- **IDF** : Immune Deficiency Foundation
- **Ig IV** : Immunoglobuline intraveineuse
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IL-1** : Interleukine 1
- **INH** : institut national d'hygiène
- **IVRS** : Infections des voies respiratoires supérieures
- **LID** : Lobe inférieur droit
- **Lym** : Lymphocytes
- **M** : masculin
- **MAI** : Maladies auto-inflammatoires
- **MEFV** : Mediterranean Fever
- **MI** : Membre inférieur
- **MICI** : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- **MKD** : Mévalonate kinase
- **MS** : Membre supérieur
- **ND** : Non déterminé
- **NFS** : Numération formule sanguine
- **NP** : Non précis
- **NSAID** : Non-steroidal anti-inflammatory drugs (AINS)
- **OGE** : Organes génitaux externes

- **OMI** : Œdème du membre inférieur
- **PAD** : Déficits en anticorps primaires
- **PCR** : Polymerase chain reaction
- **PDN** : Poids de naissance
- **PID** : Primary immunodeficiency (deficits immunitaires primitifs/
immunodéficiences primaires)
- **PNI** : Programme national d'immunisation
- **PNN** : Polynucléaires neutrophiles
- **Pq** : Plaquettes
- **PR** : Polyarthrite rhumatoïde
- **Pre-BCR**: Pre-b cell receptor
- **Pro-IL** : Pro-interleukine
- **PTH** : Hormone parathyroïdienne
- **PTI** : Purpura thrombopénique idiopathique
- **Pyr** : Pyrine
- **RGO** : Reflux gastro œsophagien
- **Sa** : Saturation en oxygène
- **SAA** : Sérum amyloïde A
- **SDLR** : Signes de lutte respiratoires
- **T** : Température
- **TCMH** : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
- **TDM** : Tomodensitométrie
- **TLR** : Toll like receptors
- **TMP-SMX** : Triméthoprim- sulfaméthoxazole
- **TNF α** : tumor necrosis factor (facteur de nécrose tumorale)
- **TP** : Temps de prothrombine
- **TRAPS** : Tumor necrosis factor Receptor Associated Periodic Syndrome
- **TSH** : Hormone stimulant la thyroïde
- **USIDNET**: The United States Immunodeficiency Network
- **VGM** : Volume globulaire moyen
- **VS** : Vitesse de sédimentation

- **WAO** : Organisation mondiale des allergies
- **XLA** : X-linked agammaglobulinemia (Agammaglobulinémie liée à l’X)



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les critères pédiatriques de Yalçinkaya.	7
Figure 2: Site des mutations du gène BTK	10
Figure 3: Les différents domaines de la protéine de la BTK	12
Figure 4: Algorithme décisionnel des déficits immunitaires selon le CEREDIH (Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héritaires).....	14
Figure 5: Inflammasome pyrine activé	16
Figure 6: Inactivation de l'inflammasome pyrine grâce à la Rho A GTPase	16
Figure 7: Activation constitutionnelle de la pyrine mutée par impossibilité de phosphorylation	17
Figure 8: Principales mutations du gène MEFV	18
Figure 9: Les principaux signes cliniques de la Fièvre méditerranéenne familiale	20
Figure 10: Algorithme diagnostic de la FMF.....	21
Figure 11: Principales manifestations cliniques en pourcentage au moment du diagnostic.	43
Figure 12: Clichés de radiographies thoraciques face après traitement ATB chez nos deux patients	47
Figure 13: BTK requis pour la signalisation pré-BCR	68

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Résumé des différents éléments du bilan immunologique de nos patients.....	45
Tableau 2: Bilan infectieux effectué chez nos patients.....	46
Tableau 3: Récapitulatif des observations cliniques.....	51
Tableau 4: Prévalence de FMF et fréquence des hétérozygotes dans les ethnies les plus touchées et au Maroc.....	53
Tableau 5 : Les principales manifestations de la FMF dans différentes populations, adapté de Benchetrit et Touitou.....	60
Tableau 6 : L'évaluation des faibles taux d'immunoglobuline.....	67



Sommaire



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	5
I. MATERIELS D’ETUDE :	6
1. Patients :	6
2. Recueil de donnes :	6
II. METHODES D’ETUDE :	7
1. Historique :	9
2. Physiopathologie :	9
3. Etiopathogénie :	11
4. Génétique :	11
5. Manifestations cliniques :	13
6. Diagnostic :	14
7. Définition :	15
8. Physiopathologie :	15
9. Génétique :	17
10. Clinique :	18
11. Diagnostic :	20
RESULTATS.....	22
<u>OBSERVATION CAS 1</u>	<u>23</u>
I. IDENTITE :	23
II. MOTIF D’HOSPITALISATION :	23
III. ANTECEDENTS :	23
IV. HISTOIRE DE LA MALADIE :	25
V. EXAMEN CLINIQUE:	26
VI. CONCLUSION CLINIQUE:	28
VII. DIAGNOSTICS A EVOQUER :	28
VIII. BILANS REALISES:	28
IX. DIAGNOSTIC RETENU :	30
X. TRAITEMENT :	31
XI. EVOLUTION :	32

<u>OBSERVATION CAS 2</u>	33
I. IDENTITE :.....	33
II. MOTIF D'HOSPITALISATION :.....	33
III. ANTECEDENTS :.....	33
IV. HISTOIRE DE LA MALADIE :.....	34
V. EXAMEN CLINIQUE :.....	34
VI. CONCLUSION CLINIQUE :.....	36
VII. DIAGNOSTICS A EVOQUER :.....	36
VIII. BILANS REALISES :.....	37
IX. DIAGNOSTIC RETENU :.....	39
X. TRAITEMENT :.....	40
XI. EVOLUTION :.....	40
RECAPITULATIF DES RESULTATS	41
I. EPIDEMIOLOGIE :.....	42
II. CLINIQUE :.....	42
a- Antécédents personnels :.....	42
b- Antécédents familiaux :.....	42
a- L'âge d'apparition des premiers symptômes :.....	43
b- Motif d'hospitalisation :.....	43
c- Manifestations cliniques :.....	43
III. PARACLINIQUE :.....	44
a- Hémogramme :.....	44
b- Bilan inflammatoire :.....	44
c- Bilan rénal :.....	44
d- Bilan immunologique :.....	45
e- Bilan infectieux :.....	46
a- Radiographie thoracique :.....	46
b- TDM thoracique :.....	47

c-	Echographie abdominale :.....	47
d-	Fibroskopie œso-gastro duodenale (FOGD):.....	47
e-	Echographie trans-thoracique (ETT) :	48
f-	Autres :.....	48
IV.	TRAITEMENT :.....	49
V.	EVOLUTION :.....	50
a-	Evolution à court terme :.....	50
b-	Evolution à long terme :.....	50
VI.	TABLEAU RECAPITULATIF :	51
	DISCUSSION	52
I.	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	53
1.	La fréquence :	53
2.	L'âge:.....	54
3.	Le sexe:.....	55
II.	DONNEES CLINIQUES :	56
III.	DONNEES PARACLINIQUES :.....	65
1.	Manifestations biologiques :.....	65
a-	Syndrome inflammatoire biologique :	65
b-	Bilan immunologique :	66
c-	Etude génétique:.....	68
2.	Manifestations radiologiques:.....	70
a-	Radiographie thoracique :	70
b-	Radiographie des articulations :	70
c-	Echographie abdominale et rénale :.....	70
IV.	TRAITEMENT :	71
1.	FMF :	71
2.	Agammaglobulinémie :	72
a-	L'antibiothérapie :.....	72

b- Immunoglobulines polyvalentes :	72
c- Vaccination :	75
V. EVOLUTION ET PRONOSTIC :	76
VI. PROBLEMATIQUE :	78
CONCLUSION	80
RESUMES	82
BIBLIOGRAPHIE.....	86



Introduction



Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont un groupe d'affections, définies par une inflammation systémique ou localisée sans causes identifiables, telles qu'une infection. Contrairement aux immunodéficiences primaires (PID) classiques qui se manifestent par des réponses immunitaires altérées.

Ces troubles sont dus à des défauts dans les gènes qui régulent l'immunité innée conduisant à l'activation constitutive de la signalisation pro-inflammatoire. Ces défauts peuvent être génétiquement déterminés ou déclenchés par un facteur endogène (1).

Souvent héréditaires, parfois acquis, les syndromes auto-inflammatoires sont distingués cliniquement par des épisodes de fièvre récurrents, de durée variable, associant de façon variable des sérites, des inflammations cutanées, et parfois des déficits neurosensoriels. Le syndrome biologique inflammatoire est constant (2).

La plus fréquente de ces MAI est la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ; associée à la présence de deux mutations du gène MEFV (MEditerranean FEver). C'est la MAI en cause, décrite chez nos patients. Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive répandue dans les populations issues du bassin méditerranéen qui se caractérise par des poussées de fièvre avec douleur abdominale. La première description de la FMF est apparue dans la littérature médicale dès le début du 20ème siècle (3,4) .

Un autre groupe de maladies dont la description est relativement récente : ce sont les immunodéficiences primaires (PID) ; regroupant les déficits innés du système immunitaire avec une susceptibilité accrue aux infections. Il s'agit d'affections rares et par conséquent difficiles à étudier. Elles représentent par contre un domaine de progrès rapide et spectaculaire (5,6).

La première PID à être décrite fut l'Agammaglobulinémie (AG) par le pédiatre Bruton en 1952. L'Agammaglobulinémie liée à l'X (XLA), parfois appelée agammaglobulinémie de Bruton, est une déficience immunitaire héréditaire rare qui représente 85% des cas d'agammaglobulinémie congénitale. Elle est caractérisée par l'absence de cellules B circulantes avec une réduction sévère de tous les taux d'immunoglobulines sériques.

Elle est due à des mutations du gène codant pour la BTK (tyrosine kinase de Bruton). Cette maladie est due à une carence en BTK qui entraîne un blocage précoce du développement des cellules B dans la moelle osseuse, causant l'absence (ou presque) des lymphocytes B du sang périphérique et les tissus lymphoïdes périphériques.

En conséquence, la production de tous les isotypes des immunoglobulines, y compris la réponse à la vaccination, est fortement diminuée. Les caractéristiques de la maladie sont des infections respiratoires et/ou gastro-intestinales bactériennes récurrentes, bien que certains patients puissent rester asymptomatiques pendant les premières années de la vie (7).

Le sujet de cette thèse sera l'association de l'Agammaglobulinémie et la fièvre méditerranéenne familiale. Une association qui n'a pas encore été décrite dans la littérature, à notre connaissance. En étudiant des patients atteints de ces deux maladies rares, de nouveaux mécanismes d'inflammation peuvent être révélés, ce qui nous permettra une meilleure compréhension non seulement de la signalisation de base dans les cellules inflammatoires, mais également de la pathogenèse se déroulant au cours de cette association intéressante.

L'objectif de cette recherche sera de déterminer les particularités épidémiologiques, étiopathogéniques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de cette association. Celle-ci sera illustrée par 2 observations concernant 2 cas familiaux colligés au service de pédiatrie P4 de l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER).



Matériels et méthodes



I.MATERIELS D'ETUDE :

1. Patients :

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique qui a porté sur deux cas d'enfants Marocains colligés au service de Pédiatrie IV de l'Hôpital d'Enfants de Rabat.

Ce travail consiste dans un premier temps en une description de deux cas cliniques familiaux pris en charge pour FMF (diagnostic retenu par Pr B.CHKIRATE) associée à une Agammaglobulinémie (diagnostic retenu par Pr N.EL HAFIDI au service Pédiatrie I) au sein du service de Pédiatrie IV, avec analyse détaillée de leurs observations cliniques. Une revue de littérature vient dans un second temps pour enrichir la discussion de cas.

2. Recueil de données :

Nous avons recueilli à partir de l'exploitation du registre des archives du service de Pédiatrie IV à l'HER et des dossiers médicaux, pour les deux patients, les données concernant le sexe, l'âge, les antécédents personnels et familiaux, l'histoire de la maladie, les facteurs de risque, les signes cliniques, les résultats des examens complémentaires et la prise en charge médicale effectuée.

II.METHODES D'ETUDE :

Nous avons retenu les deux diagnostics en se basant sur :

- ❖ Les critères pédiatriques de Yalçinkaya pour la FMF.

CRITÈRES PÉDIATRIQUES	
Critères	Description
Fièvre	T° axillaire > 38° C 6-72 heures et ≥ 3 attaques
Douleur abdominale	6-72 heures et ≥ 3 attaques
Douleur thoracique	6-72 heures et ≥ 3 attaques
Arthrite	6-72 heures et ≥ 3 attaques
Histoire familiale de FMF	

Suspicion diagnostique si au moins 2 critères

Yalçinkaya. *Rheumatology* 2009

Figure 1: Les critères pédiatriques de Yalçinkaya (8).

- La présence d'au moins 2 critères permettra de retenir le diagnostic de FMF avec une spécificité de 93.6% et une sensibilité de 86.5%
- ❖ Les critères élaborés par l'European Society for Immunodeficiencies (ESID) pour l'Agammaglobulinémie (9) :
 - Le diagnostic de l'Agammaglobulinémie est définitif :

Chez les sujets de sexe masculin avec moins de 2 % de cellules B CD19+ et au moins l'un des éléments suivants :

- Mutation dans le gène BTK.

- Absence d'ARNm de Btk lors de l'analyse par Northern Blot de neutrophiles ou de monocytes.
- Absence de protéine Btk dans les monocytes ou les plaquettes.
- Cousins, oncles ou neveux maternels avec moins de 2 % de cellules B CD19+.

➤ Le diagnostic de l'Agammaglobulinémie est probable :

Chez les sujets de sexe masculin avec moins de 2 % de cellules B CD19+ et les éléments suivants :

- Apparition d'infections bactériennes récurrentes au cours des 5 premières années de la vie.
- IgG, IgM et IgA sériques plus de 2 DS en dessous de la normale pour l'âge.
- Absence d'isohémagglutinines et/ou mauvaise réponse aux vaccins.
- Exclusion des autres causes d'hypogammaglobulinémie.

➤ Le diagnostic de l'Agammaglobulinémie est possible :

Chez les sujets de sexe masculin avec moins de 2 % de cellules B CD19+ chez qui les autres causes d'hypogammaglobulinémie ont été exclues et qui présentent au moins l'un des éléments suivants :

- Apparition d'infections bactériennes récurrentes au cours des 5 premières années de la vie.
- IgG, IgM et IgA sériques plus de 2 DS en dessous de la normale pour l'âge.
- Absence d'isohémagglutinines.

Avant d'entamer l'analyse des observations cliniques, il nous a paru intéressant de faire un rappel succinct des deux pathologies en question :

- Agammaglobulinémie :

L'agammaglobulinémie est un déficit immunitaire primaire lié à des déficits de l'immunité humorale. Elle se caractérise par un faible niveau ou une absence des Ig et des lymphocytes B, ce qui induit des infections récidivantes par des bactéries encapsulées (10).

1. Historique :

Le premier patient atteint d'agammaglobulinémie a été décrit par le colonel Ogden Bruton en 1952. Cette maladie, parfois appelée agammaglobulinémie de Bruton ou agammaglobulinémie congénitale, fut l'un des premiers déficits immunitaires identifiés.

L'agammaglobulinémie liée à l'X (XLA) est la maladie génétique la plus courante entraînant un blocage précoce du développement des cellules B dans la moelle osseuse, causant l'absence (ou presque) des lymphocytes B du sang périphérique et les tissus lymphoïdes périphériques. Cette maladie résulte d'une mutation de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) (11).

2. Physiopathologie :

Différentes interruptions ou altérations de cette voie complexe peuvent conduire à un arrêt de la maturation dans les premiers stades du développement des cellules B, entraînant une immunodéficience humorale avec une production d'anticorps réduite ou absente (11).

L'anomalie de base dans l'Agammaglobulinémie (AG) est une incapacité du

patient à produire des anticorps. Les anticorps sont des protéines qui sont produites par des cellules spécialisées du corps, appelées *plasmocytes*. Les plasmocytes se développent de manière ordonnée à partir des *cellules souches* situées dans la moelle osseuse. Les cellules souches donnent lieu à des lymphocytes immatures appelés *lymphocytes pro-B*. Les lymphocytes pro-B se développent en *lymphocytes pré-B*. Les cellules pré-B expriment le complexe récepteur pré-BCR qui nécessite le BTK pour l'initiation de la cascade de signalisation en aval, nécessaire pour une maturation ultérieure (12).

Les mutations dans le BTK entraînent un blocage du développement des cellules B dans la moelle osseuse au stade pro-B à pré-B. (figure ci-dessous)

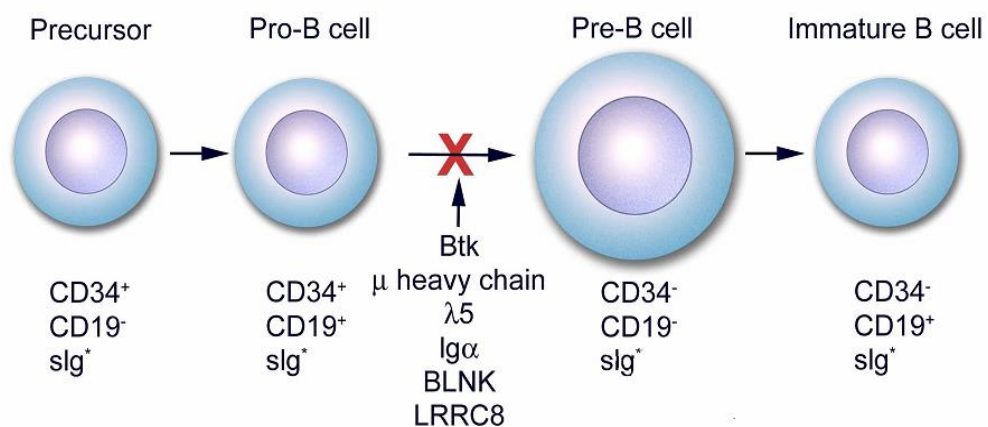


Figure 2: Site des mutations du gène BTK (13)

L'immunophénotype et la présentation clinique de ces affections varient largement d'un patient à l'autre même lorsqu'une même altération génétique est détectée, ce qui met en évidence le caractère multifactoriel de ces maladies (14).

3. Etiopathogénie :

La cause génétique la plus fréquente d'agammaglobulinémie est la *XLA*, qui représente environ 85 % des cas d'agammaglobulinémie. De plus, plusieurs mutations génétiques provoquant une agammaglobulinémie autosomique *récessive* (ARAG) ont été décrites, ainsi que trois mutations génétiques entraînant une forme autosomique *dominante* d'agammaglobulinémie (14).

La formation du complexe récepteur des cellules pré-B (pré-BCR) à la surface des cellules pré-B est nécessaire à la survie et à la maturation de ces cellules. Un défaut génétique affectant le développement du complexe pré-BCR peut stopper le développement des lymphocytes B et conduire à une immunodéficience primaire des lymphocytes B.

Les bactéries pyogéniques encapsulées, telles que *Streptococcus Pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, sont les agents pathogènes les plus couramment isolés chez les patients atteints d'AG (14).

4. Génétique :

L'agammaglobulinémie, est une immunodéficience héréditaire causée par des mutations du gène codant pour la Bruton tyrosine kinase (BTK). La maladie a été élucidée pour la première fois par Bruton en 1952, dont le gène porte le nom. La BTK est essentielle à la maturation des cellules pré-B pour différencier les cellules B matures. Le gène concerné, qui code pour la BTK, étant situé sur le bras long du chromosome X et se transmettant sur le mode récessif, il n'atteint pratiquement que les garçons.

Le défaut du gène *BTK* a été cartographié sur le bras long du chromosome X au niveau de la bande Xq21.3 à Xq22, avec 19 exons formant 659 acides aminés pour compléter la tyrosine kinase cytosolique (BTK).

Une étude plus récente, qui comprenait 168 patients atteints de XLA, a rapporté des mutations faux-sens représentant le type de mutation le plus courant dans BTK (49 %) suivi de l'insertion ou de la suppression (18 %), des mutations non-sens (17 %), des mutations du site d'épissage (12 %), et grandes délétions (4 %) (15).

La protéine BTK est composée de 5 domaines structuraux : (14)

- Pleckstrin homology domain (PH)
- Tec homology domain (TH)
- Src homology domain 3 (SH3)
- Src homology domain 2 (SH2)
- SH1 qui est le domaine responsable pour l'activité kinase.

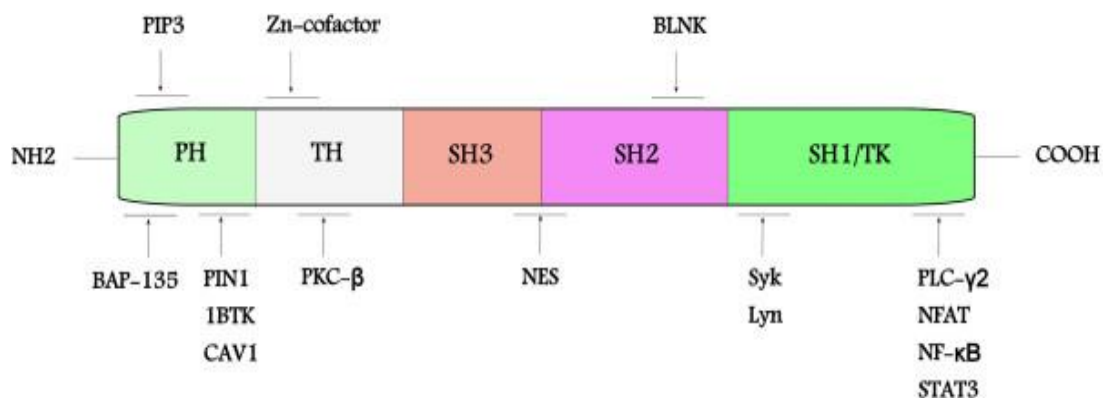


Figure 3: Les différents domaines de la protéine de la BTK (16)

Il a été noté que la majorité des mutations de BTK identifiées dans cette cohorte ont eu lieu dans le domaine SH1 (45,3 %). Les autres domaines ont également été trouvés avec des mutations moins fréquentes, le domaine SH2 représentant (22,3 %), le domaine SH3 à (7,3 %) et le domaine TH à (6,3 %) (14).

5. Manifestations cliniques :

Au cours des premiers stades de la vie, les IgG maternelles passivement transférées offrent une protection contre diverses infections. De 6 à 12 mois, ces anticorps commencent à s'épuiser, provoquant chez les enfants atteints d'Agammaglobulinémie des infections récurrentes (17).

Ces infections se produisent souvent à la surface ou près de la surface des membranes muqueuses, telles que l'oreille moyenne, les sinus et les poumons.

De ce fait, les patients atteints de l'Agammaglobulinémie présentent des manifestations cliniques qui comprennent des infections respiratoires, des infections des voies urinaires, des infections des tissus mous, des inflammations chroniques des poumons, une malabsorption des graisses et des nutriments, ainsi que des symptômes non spécifiques tels que la fatigue, la perte de poids et les douleurs articulaires.

Les bactéries qui causent le plus d'infections sont le pneumocoque, le streptocoque, le staphylocoque et Haemophilus influenzae. Les patients atteints courent un risque plus élevé de développer des infections bactériennes à diffusion hémotogène. Environ 3 % à 4 % des patients atteints d'AG ont développé une méningite bactérienne. L'arthrite septique et l'ostéomyélite sont d'autres associations fréquemment rapportées (18).

La maladie, cependant, semble avoir une hétérogénéité clinique, en ce sens que certains patients présentent une apparition tardive de la maladie et des taux d'immunoglobulines plus élevés que prévu (11). Cette hétérogénéité peut être due au domaine de BTK qui est affecté.

6. Diagnostic :

Le diagnostic d'AG doit être envisagé chez tout garçon souffrant d'infections bactériennes récidivantes ou sévères, débutant avant l'âge de cinq ans, particulièrement s'il présente des amygdales et/ou ganglions lymphatiques cervicaux petits ou absents (12).

(Voir critères de diagnostic selon l'ESID).

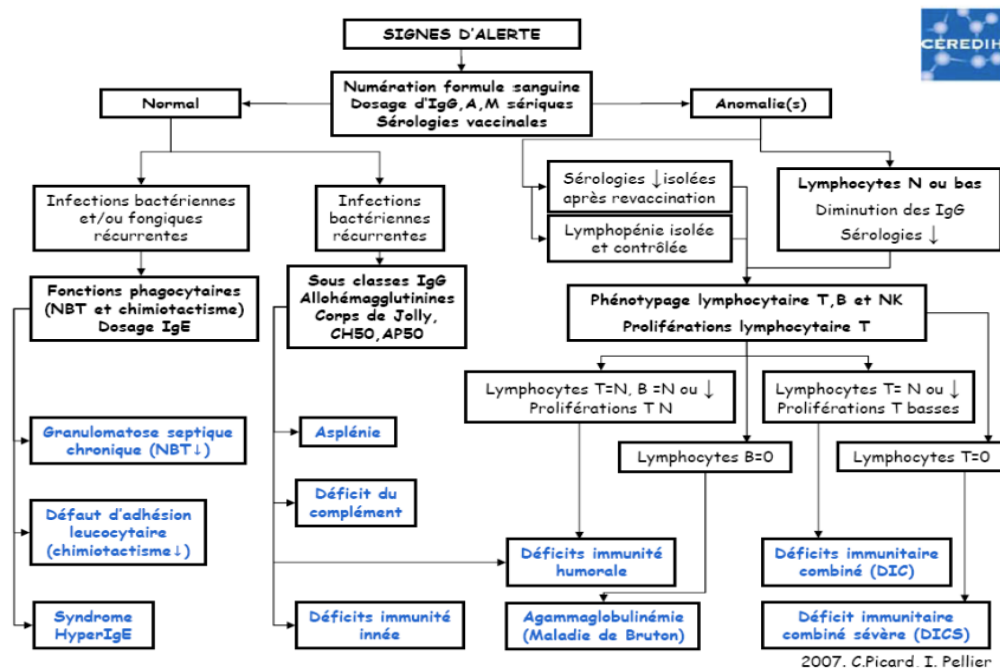


Figure 4: Algorithme décisionnel des déficits immunitaires selon le CEREDIH (Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héréditaires) (19)

- Maladies auto-inflammatoires :

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) monogéniques sont des épisodes inflammatoires récurrents non infectieux, caractérisées par des anomalies génétiques codant des protéines intervenant dans l'immunité innée (20–23). Les plus fréquentes de ces MAI sont la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), le syndrome de Marshall, le déficit en mévalonate kinase (MKD), Le syndrome périodique associé au récepteur du tumor necrosis factor (TRAPS), les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS). Plus récemment le syndrome de DIRA et le syndrome lié aux mutations de NLRP12 ont été décrits.

Dans cette revue, une attention considérable sera accordée à la FMF, car il s'agit de la maladie décrite chez les patients de notre série.

7. Définition :

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF), anciennement appelée maladie périodique est la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires, répandue chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen. Elle se manifeste par des accès brefs et récurrents de fièvre accompagnée d'une inflammation des séreuses, à l'origine de douleurs abdominales, thoraciques et articulaires (24).

8. Physiopathologie :

La protéine pyrine, codée par le gène MEFV, régule l'activité de l'inflammasome en inhibant sa formation. Les mutations dans le gène MEFV peuvent entraîner une diminution de l'activité inhibitrice de la pyrine, ce qui conduit à une activation excessive de l'inflammasome et à une production accrue d'interleukine-1 β (IL-1 β) et d'autres cytokines pro-inflammatoires (25).

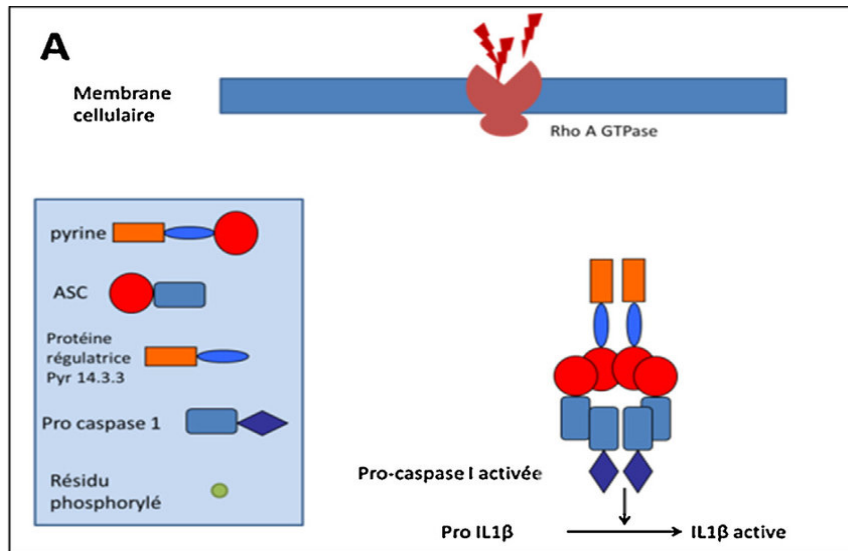


Figure 5: Inflammasome pyrine activé (26)

En l'absence de stimulation, la pyrine est inhibée grâce à une protéine régulatrice dénommée Pyr 14.3.3 qui se fixe à la pyrine via un résidu phosphorylé lui-même dépendant de la protéine transmembranaire RhoA GTPase.

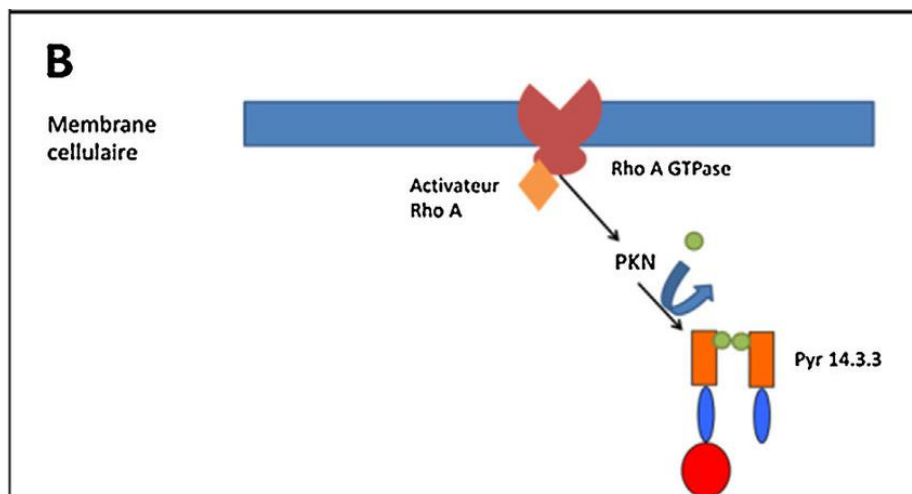


Figure 6: Inactivation de l'inflammasome pyrine grâce à la Rho A GTPase (27)

En cas de mutation de la pyrine, la phosphorylation ne peut pas s'effectuer, on observe donc une activation constitutionnelle de l'inflammasome pyrine responsable d'une sécrétion accrue d'interleukine 1 (27).

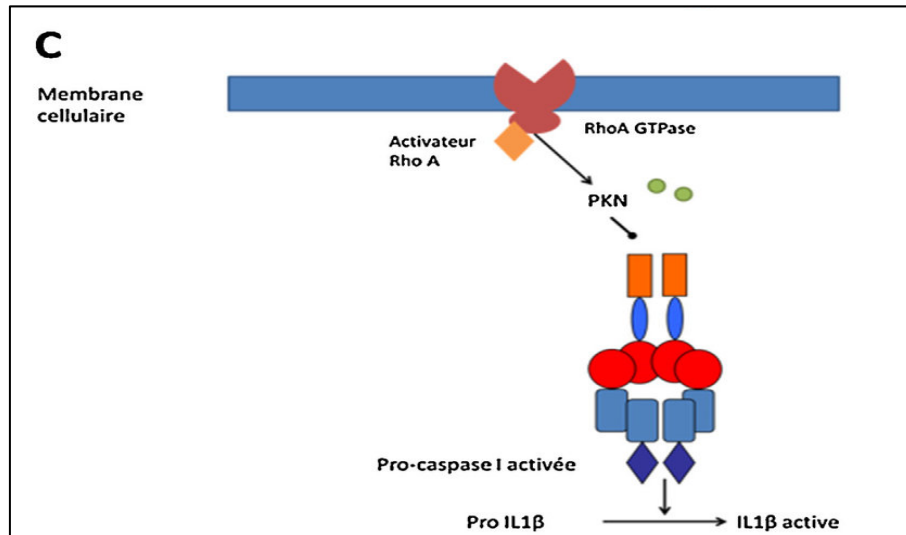


Figure 7: Activation constitutionnelle de la pyrine mutée par impossibilité de phosphorylation(27)

9. Génétique :

La FMF est considérée comme une maladie de transmission récessive autosomique. Le risque pour un couple porteur d'avoir un enfant atteint est donc de un quart.

Le gène responsable de la FMF, appelé MEFV (Mediterranean Fever), est localisé sur le chromosome 16 (16p13.3) (28).

Des mutations de ce gène ont été découvertes en 1997 comme associées à la FMF (FIG). (29,30) Le gène MEFV code la protéine pyrine qui, activée entraîne le clivage de la pro-interleukine (IL)-1 et pro-IL-18 via la caspase 1 vers les IL-1 et 18.

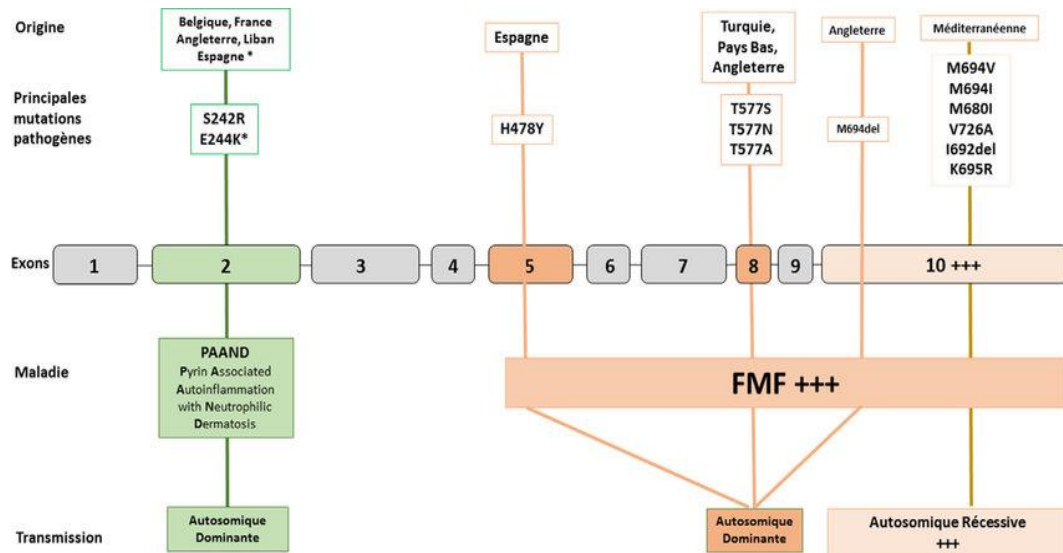


Figure 8: Principales mutations du gène MEFV (26)

Plus de 300 variants de MEFV ont été décrits mais tous ne sont pas pathogènes. Les mutations considérées comme pathogènes sont situées dans *l'exon 10* et sont les suivantes : M680I, M694V, M694I, V726A, I692del, K695R, R761H (31).

10. Clinique :

La FMF se manifeste par des accès inflammatoires intermittents, récurrents et de rémission spontanée. Les patients sont le plus souvent asymptomatiques entre les accès. Les premiers symptômes apparaissent en moyenne à l'âge de 4 ans. L'accès aigu dure entre 1 et 4 jours, en moyenne 36 heures. Il existe parfois des facteurs déclenchants comme le stress psychologique, les émotions, la fatigue, la pratique inhabituelle d'une activité physique, les menstruations, les changements de température (32–34).

- La moitié des malades décrit des **prodromes** dans les heures qui précèdent l'accès inflammatoire, à type de : asthénie, céphalées, irritabilité, endolorissement abdominal, altération de l'appétit ...
- **La fièvre** est souvent au premier plan, parfois isolée, accompagnée de frissons.
- **Les douleurs abdominales** liées à une inflammation du péritoine constituent le symptôme le plus fréquent (> 90 %). À l'examen clinique, il existe une défense voire une contracture pouvant faire évoquer un abdomen chirurgical. On peut noter l'association de nausées/vomissements, un arrêt transitoire du transit ou au contraire un épisode de diarrhée.
- **Les arthrites et les arthralgies** sont présentes dans 40 à 70% des cas de FMF. L'atteinte articulaire se traduit le plus souvent par une mono arthrite ou oligo-arthrite, dans les grandes articulations du membre inférieur : genou, cheville ou la hanche.
- Environ 20% des patients présentent des tableaux de **myalgies** au cours de la FMF, peuvent être de plusieurs types. Le tableau le plus fréquent est celui de myalgies survenant après un exercice physique.
- **Les douleurs thoraciques** peuvent être en rapport avec une pleurésie (45 à 60 % des malades) et beaucoup plus rarement avec une péricardite.
- **L'atteinte cutanée** la plus fréquente et pathognomonique de la FMF est le pseudo-érysipèle. Cette lésion est de 10 à 35 cm, dure généralement de 1 à 3 jours, et accompagne habituellement la fièvre et l'atteinte articulaire.
- **Autres atteintes :** neurologique (méningite), oculaire (rare), néphrologique (néphropathie non amyloïde), testiculaire (orchite), ...

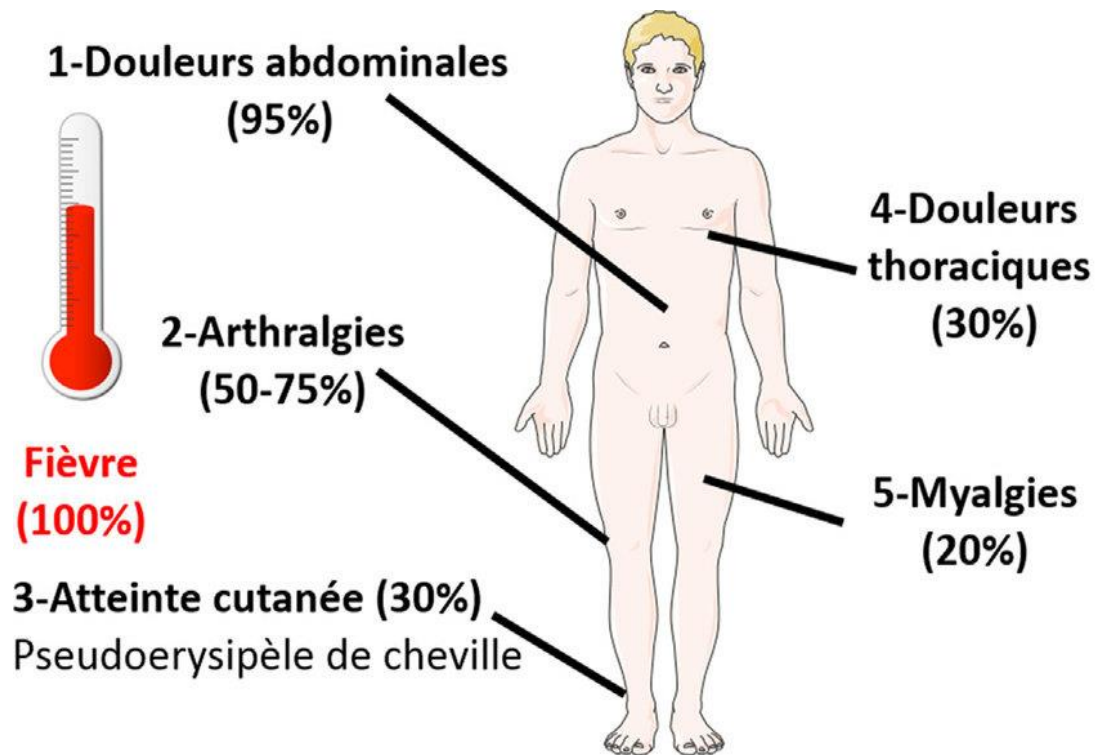


Figure 9: Les principaux signes cliniques de la Fièvre méditerranéenne familiale (26)

11. Diagnostic :

Le diagnostic de la FMF est basé sur des critères cliniques. Des critères pédiatriques ont été élaborés par une équipe turque en 2009, les critères de Yalçinkaya (35,36). La présence d'au moins 2 critères permettra de retenir le diagnostic de FMF avec une spécificité de 93.6% et une sensibilité de 86.5% (8).

Les éléments d'anamnèse à recueillir sont l'origine ethnique, l'âge de début des symptômes, l'histoire familiale, la récurrence stéréotypée des accès.

Ensuite, le caractère inflammatoire des symptômes doit être documenté par le dosage des protéines de la phase aiguë de l'inflammation : CRP, fibrinogène, protéine SAA.

La conférence de consensus européenne a conclu que le diagnostic de FMF est clinique, qui peut être soutenu mais pas nécessairement exclu par une analyse génétique (31).

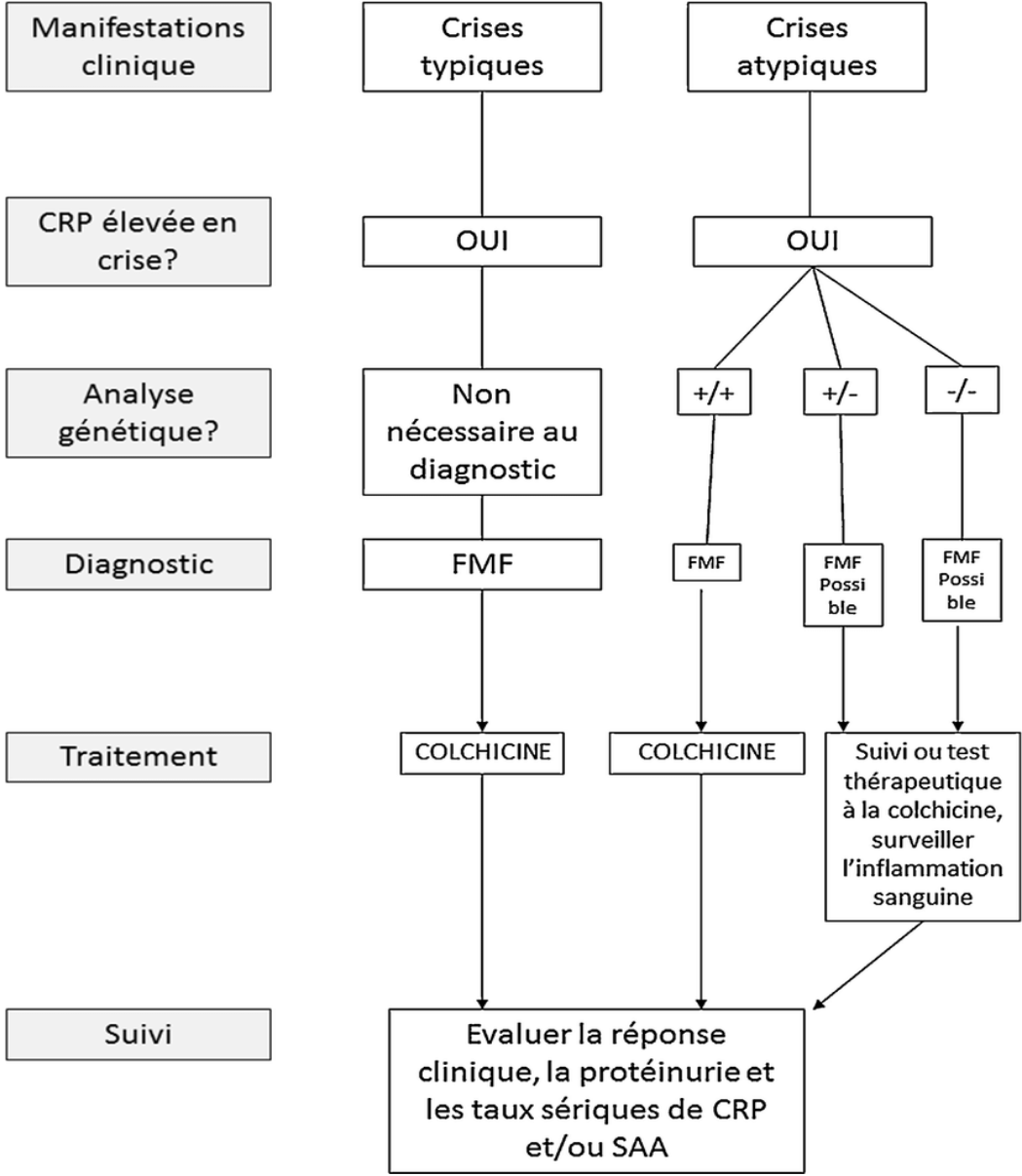


Figure 10: Algorithme diagnostique de la FMF (27)



Résultats



OBSERVATION CAS 1

I.IDENTITE :

Il s'agit de l'enfant I.A, âgé de 7 ans, l'aîné d'une fratrie de deux, habitant à Larache, Ramediste.

II.MOTIF D'HOSPITALISATION :

Fièvre récurrente et infections à répétition.

III.ANTECEDENTS :

- Mariage non consanguin.
- Mère âgée de 38ans – Père âgé de 44ans, chauffeur, tabagique.
- Pas de pathologie particulière chez les parents : pas de pathologie rhumatismale, ni de psoriasis ou pathologie héréditaire.
- Vaccination à jour selon PNI.
- Antécédant d'anémie carencielle traitée.
- Biopsie exérèse d'une ADP sous-mandibulaire à l'âge de 1an et 8mois.

Grossesses : G7P4 : 3 Avortements, 2 enfants décédés et 2 enfants vivants.

- 1^{ère} grossesse: 03/10/2010
 - grossesse suivie, à terme PDN= 4kg
 - souffrance néonatale
 - décès le 2ème jour de vie
- 2^{ème} grossesse: 03/03/2013
 - grossesse suivie, à terme PDN = 4kg
 - malformation urinaire

- limitation de la mobilité du membre inférieur
- décès à 1 an
- 3^{ème} grossesse: 01/09/2015 (notre patient)
 - grossesse mal suivie à terme PDN=4kg
 - accouchement par ventouse
 - inhalation du liquide amniotique, fracture de la clavicule : hospitalisation pdt 7j, bonne évolution sous O2 et traitement orthopédique
 - pas de retard de chute du cordon ombilical.
 - allaitement maternel (1an et 5mois)
 - anémie sous traitement depuis l'âge de 4 ans
- 4^{ème} grossesse: 26/10/2018
 - grossesse mal suivie menée à terme
 - accouchement par ventouse, PDN=4kg

IV.HISTOIRE DE LA MALADIE :

La symptomatologie remonte à l'âge d'1mois de vie par l'apparition d'infections récurrentes :

- **A partir de l'âge d'un mois** : fièvre, otorrhées purulentes, rhinorrhée purulente à caractère récurrent : amélioration provisoire sous traitement.
- **4 mois** : lésion pustuleuse dans un contexte d'apyrexie.
- **7 mois** : gêne respiratoire fébrile --> bonne évolution sous traitement.
- **8 – 10 mois** :
 - Diarrhée chronique glaireuse 5-7 selles/j
 - Eruption faciale vésiculo-pustuleuse unilatérale fébrile
 - Hospitalisé pdt 8j à Larache.
- **11 mois** : lésions pustuleuses sur le menton, multiples, d'âges différents, dans un contexte fébrile.
- **15 mois** :
 - 2 lésions pustuleuses au niveau du cuir chevelu dans un contexte de fièvre avec plaque d'alopecie cicatricielle.
 - Perte de poids estimé à 3kg (12kg → 9kg) entre l'âge de 10 mois et 14 mois.
- **16 mois** : lésion pustuleuse abdominale. Poids = 10kg
- **19 mois** : 2 lésions cutanées au niveau de la marge anale et au niveau scrotal.

NB : les lésions tégumentaires guérissent sous traitement avec lésion cicatricielle.

- **20 mois** : boiterie puis œdème et douleurs des genoux.
- **2 ans** : arthrite unilatérale du membre inférieur : hospitalisation à Larache.
- **2 ans et demi** : Polyarthrite bilatérale et symétrique des MI et MS intéressant les grosses et petites articulations.
- **3 ans et 8 mois** : fracture fémorale médio diaphysaire droite, suite à un traumatisme sévère avec bonne évolution sous traitement orthopédique.
- **4 ans** : diarrhée glairo-sanglante aiguë à raison de 11 selles/j accompagnée d'une douleur abdominale diffuse + vomissement et fièvre.
- Notion d'autres épisodes de fièvre de 3-4 jours sans foyer infectieux identifié.

V.EXAMEN CLINIQUE :

- Examen général:

- Enfant conscient, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. Conjonctives normocolorées.

FR= 32c/mn FC=97b/mn Sa=98% TA= 90/40 T= 39°

Poids=22,5kg Taille=132,5cm (+1DS)

- Examen abdominal :

- Abdomen souple, douleur abdominale diffuse.
- Orifices herniaires libres.
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

- Examen cutanéomuqueux :
 - Lésions pustuleuses multiples dans un contexte fébrile, d'âges différents, au niveau du menton, de l'abdomen et du cuir chevelu, avec plaque d'alopecie cicatricielle.
 - Lésions cutanées au niveau de la marge anale et au niveau scrotale.
- Examen pleuro-pulmonaire :
 - Thorax symétrique sans déformation.
 - Râles ronflants à l'auscultation sans SDLR.
- Examen cardio-vasculaire:
 - B1, B2 bien perçus.
 - Pas de souffle à l'auscultation.
- Examen ostéo-articulaire :
 - Boiterie, tuméfaction et douleur à la mobilisation des genoux.
 - Genu varum avec flexum des 2 genoux.
 - Polyarthrite bilatérale et symétrique des MI et MS intéressant les grosses et les petites articulations.
- Examen ganglionnaire:
 - Aires ganglionnaires libres.
- Examen ophtalmologique:
 - Fond d'œil et lampe à fente : normaux.

2. Bilan infectieux:

- *PCR du BK dans les crachats/ GeneXpert* : Négatifs.
- *Sérologie HIV*: Négative.
- *PCR covid 19*: Négatif.
- *Hépatites A, B et C* : Négatives.
- *Autres sérologies (EBV, CMV, ECBU)* : Négatives.

3. Bilan rénal:

- *Fonction rénale normale* :
 - Urée= 0.14 -Créatinine= 3.9
- *Protéinurie de 24h* = 0.05mg/24h

4. Bilan immunologique :

- *Typage des sous populations lymphocytaire* : lymphocytes B=0
- *Dosage pondéral des immunoglobulines* :
 - IgA < 0.25 -IgG <1.08 -IgM < 0.25
- *Dosage des IgD* : Normal à 9.3.
- *C3 et C4* sont normaux.
- *Test de Coombs* : Négatif
- *Anticorps anti-nucléaires* : Négatifs
- *Anticorps anti SSA(R0)* : Négatif

5. Bilan génétique et enzymatique :

- **Analyse génétique** à la recherche de mutation du gène MEFV :
-aucune des mutations recherchées n'a été détectée.
- **Dosage de l'acide mévalonique urinaire** : Normal à 3.6 µmol
- **HLA B51** : négatif.

6. Bilan radiologique :

- **Radio du thorax** : foyer de pneumopathie basale droite.
- **TDM thoracique** : en faveur d'une broncho-pneumopathie du LID avec calcifications surrenaliennes, évoquant une origine tuberculeuse en 1^{er}.
- **Echographie abdominale** : aspect hyperéchogène au niveau du pôle supérieur du rein droit en rapport avec des calcifications surrenaliennes décrite sur la TDM.

IX. DIAGNOSTIC RETENU :

- Diagnostic d'*Agammaglobulinémie* retenu en 2018 (Pr EL HAFIDI) ;
 - Lymphocytes B=0.
 - Dosage pondéral des immunoglobulines plus de 2DS en dessous de la normale.
 - Infections bactériennes récurrentes au cours des 5 premières années de vie.
- ➔ Diagnostic probable d'AG selon les critères de l'ESID.

- Et le diagnostic de *FMF* retenu en 2019 (Pr CHKIRATE) : 3 critères de Yalçinkaya ;
- Fièvre > 38 d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes.
 - Douleur abdominale de FMF d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes.
 - Arthrite d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes.

X.TRAITEMENT :

Le patient a été mis sous :

- Antibio prophylaxie (TMP-SMX)
- Colchicine à la dose de 0.5mg/j puis 1mg/j
- AINS à la dose de 2 à 3mg/kg de Diclofénac
- Corticoïdes à la dose de 1mg/kg/j
- Perfusion d'Immunoglobulines 0,8g/kg/3semaines
- Kinésithérapie respiratoire

XI.EVOLUTION :

Bonne évolution sous le traitement mentionné dessus.

L'évolution à court terme (un mois après IgIV) était favorable avec régression des signes cliniques et diminution du nombre et intensité de poussées.

A long terme l'évolution est défavorable à cause de l'inaccessibilité de perfusion d'immunoglobulines toutes les 3 semaines, ce qui empêche la diminution de la fréquence des infections récurrentes et par conséquent l'amélioration de la qualité de vie.

OBSERVATION CAS 2

I. IDENTITE :

Il s'agit de l'enfant A.A, âgé de 4 ans, le cadet d'une fratrie de deux, habitant à Larache, Ramediste.

II. MOTIF D'HOSPITALISATION :

Fièvre récurrente et infections à répétition.

III. ANTECEDENTS :

- Mariage non consanguin.
- Mère âgée de 38ans – Père âgé de 44ans, chauffeur, tabagique.
- Pas de pathologie particulière chez les parents : pas de pathologie rhumatismale, ni de psoriasis ou pathologie héréditaire.
- Vaccination à jour selon PNI.
- Grossesse mal suivie, AVB avec ventouse, PDN=4kg, APGAR=NP.
- **G7P4 :**
 - 3 Avortements.
 - 2 enfants décédés : 1^{er} décédé par souffrance néonatale à j2 de vie, et 2eme décédé à 1an (notion de malformation rénal).
 - Frère I.A de 07ans suivi au service de Pédiatrie IV pour Agammaglobulinémie avec maladie auto inflammatoire sous perfusion d'immunoglobuline IV/3semaines avec colchicine 1mg/j.

IV. HISTOIRE DE LA MALADIE :

La symptomatologie remonte à l'âge de 20mois de vie par l'apparition de fièvre récurrente :

- **2 ans** : tableau pseudo appendiculaire ;
 - Douleur abdominale diffuse + défense FID
 - Vomissements alimentaires
 - Contexte d'apyrexie
- **2ans 4mois** :
 - Fièvre + toux grasse
 - Arthralgies des genoux, chevilles et coudes avec raideur matinale
- **2ans 6mois** :
 - Arthralgies d'allure inflammatoire avec raideur matinale
 - Pas de signe d'arthrite ni de déformation
 - Présence de fissure anale et aphtoses buccales

V. EXAMEN CLINIQUE :

- Examen général :
 - Enfant conscient, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire.
 - Pâleur cutanéomuqueuse.

FC=97bts/mn FR=35c/mn TA=10/6 Sa=99% T=40°

Poids=20,9kg (+1DS) Taille=114cm (+1DS)

- Examen abdominal :

- Abdomen distendu, souple avec une sensibilité diffuse.
- Orifices herniaire libres.
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.
- Présence de fissure anale avec érythème fessier et érythème des OGE.

- Examen cutanéomuqueux :

- Présence de lésions d'impétigo diffuses.
- Lésions d'aphtose buccales diffuses sur fond érythémateux.
- Pseudo-érysipèle de la jambe droite, au cours d'une hospitalisation.
- Présence d'OMI ne prenant pas le godet.

- Examen cardiovasculaire :

- B1, B2 bien perçus.
- Pas de souffle à l'auscultation.

- Examen pleuropulmonaire :

- Thorax symétrique sans déformation.
- Pas de signes de lutte respiratoire ni de râles à l'auscultation.

- Examen ostéoarticulaire :

- Articulations libres mais douloureuses à la mobilisation.
- Pas de déformation ni de signes d'arthrite.

- Examen ganglionnaire :
- Aires ganglionnaires libres.
- Examen ophtalmologique :
- Fond d'œil et lampe à fente : normaux.

VI. CONCLUSION CLINIQUE :

Il s'agit d'un enfant âgé de 4ans avec ATCD de 3avortements, 2 frères décédés (1^{er} par SNN et le 2^{ème} cause non précise) et un frère aîné suivi pour Agammaglobulinémie et FMF. Admis pour fièvre récurrente et infections à répétition depuis l'âge de 2ans. A l'examen clinique, l'enfant est fébrile avec sensibilité abdominale et articulaire (douleur à la mobilisation), fissure anale avec érythème fessier, érythème des OGE et des lésions cutanées à type de ; impétigo, aphtoses buccales et pseudo-érysipèle.

VII. DIAGNOSTICS A EVOQUER :

Devant ce tableau clinique, les principaux diagnostics évoqués sont :

- Déficit immunitaire.
- Maladie auto- inflammatoire.
 - Fièvre méditerranéenne familiale
 - Syndrome d'hyper Ig D
 - Autres MAI: TRAPS, CAPS, ...
- Maladie auto-immune.

VIII. BILANS REALISES :

1. Bilan inflammatoire :

- **NFS :** -Hb= 5.7 -VGM=59 -CCMH=29.5 -GB= 32470
-PNN=190 -Lym=920 -PLQ= 206000
- **CRP= 193,46 VS =18 mm Ferritine = 1051**

2. Bilan infectieux:

- **Sérologies virales :** sérologies hépatiques virales A, B, C, VIH, EBV et CMV → Négatives.
- **GeneXpert:** Négatif.
- **Sérologie SARS cov2:** Négative
- **ECBU=** Négatif

3. Bilan rénal / hépatique :

- **ALAT= 11 ASAT= 29 GGT=19**
- **Lipasémie <0.4**
- **Urée, créatinine:** normales.

4. Bilan immunologique:

- **Typage des sous populations lymphocytaires :**
Lym B CD3 et CD19 = 0.06 (↓)
- **Dosage pondéral des immunoglobulines :**
-Ig A<0.25 -Ig M< 0.25 -Ig G <3.2 -Ig D < 7
- **Les complements: C3=0.38 C4= 0.13**
- **Test de Coombs** Négatif.

5. Bilan génétique / enzymatique:

- **Analyse génétique** à la recherche de mutation du gène MEFV :
 - aucune des mutations recherchées n'a été détectée.
- **HLA B51:** négatif
- **TP= 37% TSH=0.68 PTH=8.02**
- **Ionogramme:** normal

6. Bilan radiologique:

- **Radio du thorax :** -foyer de pneumopathie basale gauche.
 - cœur étalé ICT=0.54
- **ETT:** discret épanchement péricardique.
- **FOGD avec biopsies:**
 - Biopsie gastrique : gastrite antrale chronique folliculaire sévère très active avec présence d'HP sans atrophie ni métaplasie ou dysplasie, gastrite fundique chronique modérée active avec présence d'HP
 - Biopsie œsophagienne : aspect morphologique d'un RGO
 - Biopsie jéjunale : aspect morphologique compatible avec une immunodéficience comme variable (CVID) absence de granulome ni d'atrophie villositaire
- **Médullogramme :** Absence de cellules blastiques ou tumorales, pas d'images d'hémophagocytose observées.

IX. DIAGNOSTIC RETENU :

- Et le diagnostic de *FMF* retenu en 2019 (Pr CHKIRATE) : 4 critères de Yalçinkaya ;
 - Fièvre > 38 d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes.
 - Douleur abdominale de FMF d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes.
 - Arthrite d'une durée de 6 à 72 heures avec présence d'au moins 3 épisodes.
 - Histoire familiale (frère suivi pour FMF).
 - Diagnostic retenu en 2020 d'*Agammaglobulinémie* (Pr EL HAFIDI) ;
 - Lymphocytes B=0
 - Dosage pondéral des immunoglobulines plus de 2DS en dessous de la normale
 - Infections bactériennes récurrentes au cours des 5 premières années de vie
- ➔ Diagnostic probable d'AG selon les critères de l'ESID.

X. TRAITEMENT :

Le patient a été mis sous :

- Antibioprophylaxie (TMP-SMX)
- Colchicine à la dose de 0.5mg/j puis 1mg/j
- AINS à la dose de 2 à 3mg/kg de Diclofénac
- Corticoïdes à la dose de 1mg/kg/j
- Perfusion d'Immunoglobulines 0,8g/kg/3semaines
- Kinésithérapie respiratoire

XI. EVOLUTION :

Bonne évolution sous le traitement mentionné dessus.

A court terme, l'évolution est favorable avec régression des signes cliniques et diminution de nombre de poussées, en cas de disponibilité de perfusion d'immunoglobulines.

A long terme l'évolution est défavorable à cause de l'inaccessibilité de perfusion d'immunoglobulines toutes les 3 semaines, ce qui empêche la diminution de la fréquence des infections récurrentes et par conséquent l'amélioration de la qualité de vie.



Récapitulatif des résultats



I. EPIDEMIOLOGIE :

1. Age des patients:

La moyenne d'âge des patients dans notre série au moment du diagnostic de l'Agammaglobulinémie était de : 2 ans et 1 mois.

2. Sexe :

Les deux patients sont de sexe masculin.

II. CLINIQUE :

1. Antécédents :

a- Antécédents personnels :

- Les patients de notre série sont issus de grossesses mal suivies, menées à terme, accouchement par ventouse chez les deux patients.
- ATCD de 3 avortements et 2 frères décédés (1^{er} par SNN et 2^{ème} cause non précise).
- A la naissance, inhalation du liquide amniotique et fracture de la clavicule chez un patient.

b- Antécédents familiaux :

- Pas de consanguinité retrouvée chez les parents de nos patients.
- Pas de cas similaires dans la famille. (Hormis les 2 frères de notre série)

2. Manifestations cliniques :

a- L'âge d'apparition des premiers symptômes :

L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes était de : 10,5 mois.
Extrémités [1 mois – 20 mois].

b- Motif d'hospitalisation :

Le motif d'hospitalisation des deux patients était : fièvre récurrente et infections à répétition.

c- Manifestations cliniques :

Les principales manifestations cliniques de nos patients sont résumées dans l'histogramme suivant :

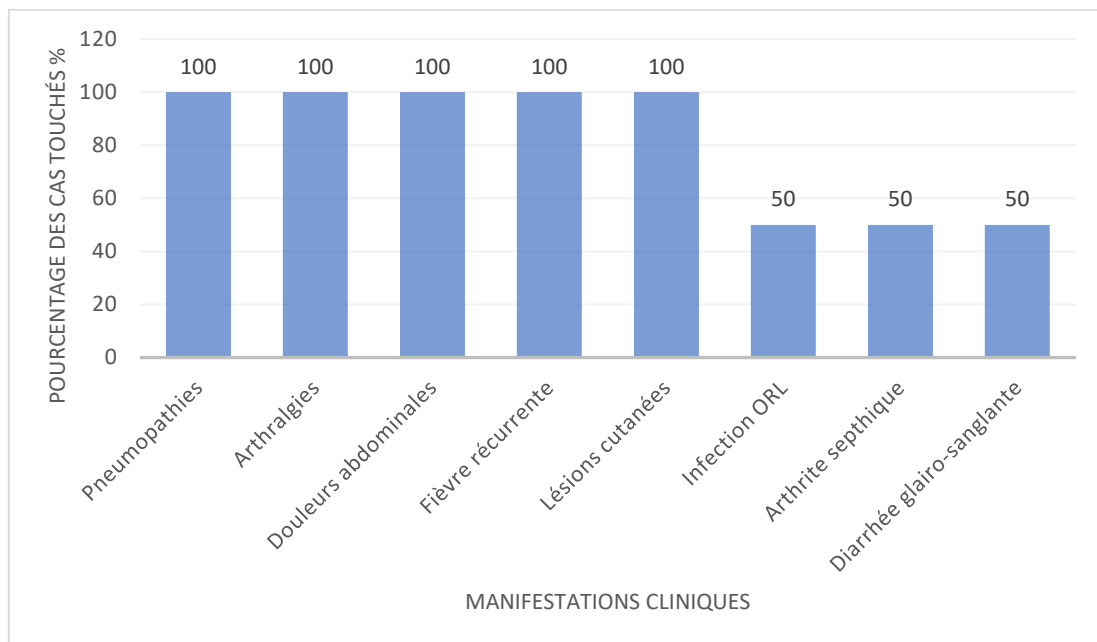


Figure 11: Principales manifestations cliniques en pourcentage au moment du diagnostic.

III. PARACLINIQUE :

1. Manifestations biologiques :

a- Hémogramme :

L'hémogramme a mis en évidence, chez les deux patients :

- Une anémie ; normochrome normocytaire chez un patient et hypochrome microcytaire chez l'autre.
- Une hyperleucocytose à prédominance polynucléaires neutrophiles.
- Une thrombocytose chez un patient.
- Une neutropénie.

b- Bilan inflammatoire :

Un syndrome inflammatoire biologique était présent chez les deux patients.

- VS : élevée avec des extrêmes allant de 18mm à 84mm.
- CRP : élevée avec des extrêmes allant de 77 à 193.
- Protéine SAA : réalisée chez les patients, elle était élevée avec une valeur de 38.8 mg/l. (valeur de référence <6.4mg/l)

c- Bilan rénal :

- Le bilan rénal (sanguin) a été fait systématiquement chez nos malades et a mis en évidence une fonction rénale normale.
- Protéinurie de 24h a été faite chez un patient et est revenue négative.

d- Bilan immunologique :

Tableau 1: Résumé des différents éléments du bilan immunologique de nos patients.

	Patient 01	Patient 02
<i>Dosage des Immunoglobulines:</i>	Diminution des Ig A, G et M Ig D normal	Diminution des Ig A, G, M et D
<i>Typage des sous populations lymphocytaires :</i>	Lymphocytes B=0	Lymphocytes B CD3 et CD19 diminués (0.06)
<i>Dosage des compléments C3 et C4 :</i>	Normaux	Normaux
<i>Test Coombs direct :</i>	Négatif	Négatif
<i>Recherche des anticorps :</i>	-Ac antinucleaires negative -Ac anti SAA (Ro) negative	Non faite
<i>Médullogramme :</i>	Non fait	-Absence de cellules blastiques ou tumorales -il n'a pas été observé d'images d'hémophagocytose
<i>Dosage de l'acide mévalonique urinaire :</i>	Normal	Normal
<i>HLA B51 :</i>	Négatif	Négatif
<i>Etude génétique à la recherche de mutation MEFV :</i>	-aucune des mutations recherchées n'a été détectée	-aucune des mutations recherchées n'a été détectée

e- Bilan infectieux :

Devant la fièvre récurrente, un bilan infectieux a été fait chez les deux patients selon le contexte clinique :

Tableau 2: Bilan infectieux effectué chez nos patients.

	Patient 01	Patient 02
VIH	-	-
Covid 19	-	-
BK crachats/GeneXpert	-	-
EBV	-	-
CMV	-	-
Hépatites A, B et C	-	-
ECBU	-	-
Parasitologie des selles	Non fait	-

[- : sérologie négative]

2. Manifestations radiologiques :

a- Radiographie thoracique :

Des clichés thoraciques de face et profil ont été réalisés systématiquement chez nos patients et ont montré des foyers infectieux bien clairs (clichés perdus malheureusement). Ainsi, d'autres clichés ont été effectués après traitement ATB et ont montré :

- Syndrome alvéolaire modéré sous traitement ATB chez patient 01 (cliché à gauche Figure 12).
- Syndrome alvéolaire modéré avec une cardiomégalie ICT=0.65 chez patient 02 (cliché à droite Figure 12).

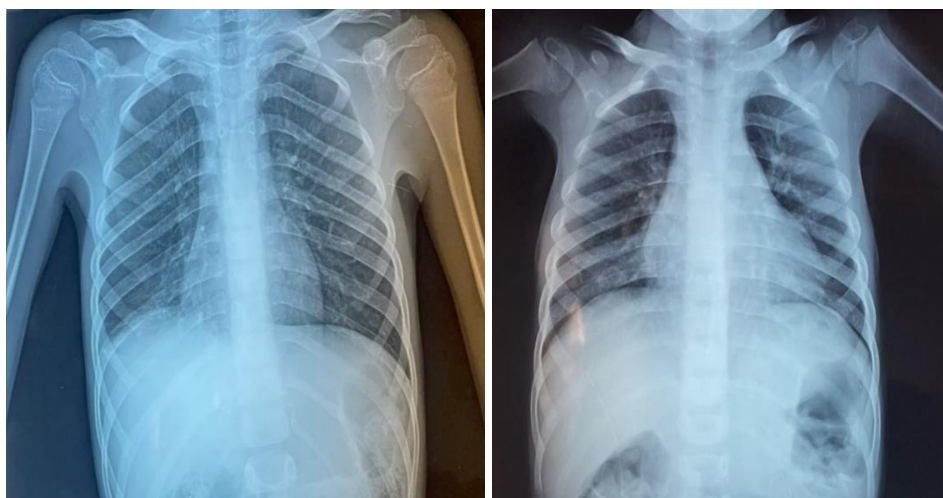


Figure 12: Clichés de radiographies thoraciques face après traitement
ATB chez nos deux patients

b- TDM thoracique :

Une TDM thoracique a été faite chez patient 01 et était en faveur d'une broncho-pneumopathie du LID avec calcifications surrenaliennes, évoquant une origine tuberculeuse en 1^{er}.

c- Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez le patient 01 et a mis en évidence un aspect hyperéchogène au niveau du pôle supérieur du rein droit en rapport avec des calcifications surrenaliennes décrites sur la TDM.

d- Fibroscopie œso-gastro duodenale (FOGD):

Une FOGD a été effectuée chez patient 02 avec biopsies gastrique, œsophagienne et jéjunale. Le résultat des biopsies est le suivant :

- Biopsie gastrique : gastrite antrale chronique folliculaire sévère très active avec présence d'HP sans atrophie ni métaplasie ou dysplasie, gastrite fundique chronique modérée active avec présence d'HP.
- Biopsie œsophagienne : aspect morphologique d'un RGO.
- Biopsie jéjunale : aspect morphologique compatible avec une immunodéficience commune variable (CVID), absence de granulome ni d'atrophie villositaire.

e- Echographie trans-thoracique (ETT) :

Une ETT a été réalisée chez patient 02 et a mis en évidence un discret épanchement péricardique.

f- Autres :

- **Une Radiographie des 2 genoux** a été faite chez patient 01 qui a montré un aspect radiologique faisant évoquer une arthrite bilatérale des genoux.
- **Une échographie du genou droit** a été réalisée (comparativement au genou gauche) chez patient 01, qui a objectivé un épaississement des parties molles périarticulaires sans visualisation de collection profonde ou d'épanchement articulaire.

IV. TRAITEMENT :

1. Les antalgiques :

Le paracétamol a été utilisé chez les deux patients.

2. Les antispasmodiques :

Ils ont été utilisés chez les deux patients en cas de douleurs abdominales.

3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Ce traitement a été utilisé en raison de l'atteinte articulaire à la dose de 2 à 3 mg/kg de Diclofénac.

4. La corticothérapie :

La corticothérapie par voie orale a été prescrite chez les deux patients à la dose de 20mg/j.

5. Les immunoglobulines :

Les immunoglobulines par voie intraveineuse ont été prescrits toutes les 3 semaines chez les deux patients à la dose 0,8g/kg.

6. La colchicine :

La colchicine était prescrite chez les deux patients à la dose 0.5 à 1mg/j.

7. L'antibiothérapie :

L'antibioprophylaxie a été prescrite chez nos deux patients.

V. EVOLUTION :

Nos patients ont reçu depuis leur diagnostic :

- 15 séances de perfusion d'Ig (TEGELINE 50MG/ML) pour patient 01 et 10 séances pour patient 02 à la dose 0,8g/kg/4semaines.
- Colchicine avec une dose de 1mg/j.
- AINS à la dose de 2 à 3mg/kg de Diclofénac.
- Corticoïdes à la dose de 1mg/kg/j.
- Antibio prophylaxie.

a- Evolution à court terme :

- Bonne évolution clinique avec : régression des signes généraux et respiratoires, diminution significative de l'incidence des pneumonies et du nombre de jours passés à l'hôpital et espacement des crises (de 2 à 3 poussées/mois à environ une poussée/2-3mois)
- Bonne évolution biologique : augmentation significative des taux résiduels d'IgG sériques
- Aucune manifestation infectieuse grave n'a été notée durant le suivi.

b- Evolution à long terme :

- Evolution défavorable à cause de l'inaccessibilité au traitement d'Immunoglobulines tous les 3 semaines.
- Aucun patient n'a présenté des complications liées au traitement.
- Le développement staturopondéral et psychomoteur est normal par rapport à l'âge.

VI. TABLEAU RECAPITULATIF :

Tableau 3: Récapitulatif des observations cliniques

N°		01	02
Nom		I. A	A. A
Sexe		M	M
Age au diagnostic		3ans	2ans
Age de début		1mois	2ans
Antécédents		- SNN - Fracture clavicule - ADP sous-mandibulaire	- Frère suivi pour FMF
Signes cliniques	Fièvre récurrente	+	+
	Douleurs abdominales	+	+
	Signes articulaires	+	+
	Signes respiratoires	+	+
	Lésions cutanées	+	+
	Autres	- Myalgies - Asthénie	- OMI ne prenant pas le godet - Fissure anale
Bilan biologique	Syndrome inflammatoire	+	+
	Bilan immunologique	- LB=0 - IgA, IgG, IgM diminuées - IgD normales	- LB=0.06 - IgA, IgG, IgM, IgD diminuées
	Bilan rénal	Normal	Normal
	Autres	- Anémie - Thrombocytose - Neutropénie	- Anémie - Neutropénie
Etude génétique		Négative	Négative
Bilan radiologique		- Broncho-pneumopathie du LID avec calcifications surrenaliennes (TDM)	- Cœur étalé ICT=0.54 - Discret épanchement péricardique (Radio thorax)
Traitement	Antalgiques	+	+
	Anti-spasmodiques	+	+
	AINS	+	+
	Corticoïdes	+	+
	Colchicine	+	+
	Immunoglobulines IV	+	+
	Antibioprophylaxie	+	+
Evolution		Bonne	Bonne
Recul		4ans	2ans



Discussion



I.DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. La fréquence :

➤ FMF :

La FMF est une maladie génétique fréquente chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen. Sa prévalence a été estimée à 1-5 sur 10 000 (37).

La FMF est assez fréquente dans les populations de l'est du Bassin méditerranéen, notamment chez les Juifs sépharades, les Arméniens, les Arabes et les Turcs.

Le Maroc, pays du Bassin méditerranéen, fait partie des populations à risque de la FMF. La fréquence des hétérozygotes au pays du Maghreb dont le Maroc fait partie a été estimée à 1% par Belmahi et al. (38).

Tableau 4: Prévalence de FMF et fréquence des hétérozygotes dans les ethnies les plus touchées et au Maroc.

Pays/Population	Prévalence de FMF	Fréquence des hétérozygotes	Référence
Arménie	1/500	1/5	(39) (40)
Turquie	1/1000	1/5	(41) (42)
Juifs sépharades	entre 1/250 et 1/1000	1/5	(43) (44)
Arabes	ND	ND	(45)
Maroc	**	1 %	(38)

*¹ : Pendant les 20 dernières années, le diagnostic de la FMF a été confirmé chez 110 enfants, selon les données du registre de l'institut national d'hygiène (INH).

*² : Selon les travaux réalisés à l'HER : 56 cas de FMF ont été enregistrés (registre Pr CHKIRATE).

➤ Agammaglobulinémie :

La fréquence de la maladie de Bruton (la plus fréquente des agammaglobulinémies) a été estimée à 1 pour 200.000 naissances vivantes.

La prévalence est d'environ 1 pour 10 000. Elle varie selon les pays. D'après les registres nationaux, la prévalence variait entre 0,09 et 11,25 pour 100 000 habitants (46–50) .

La prévalence la plus faible a été rapportée en Allemagne (48), alors que la forte prévalence a été rapportée aux États-Unis (50). La prévalence de l'AG dans les pays d'Europe orientale et centrale (ECE) s'est avérée être de 1 pour 1399000 individus.

Durant la période de janvier 1997 à décembre 2014, selon une étude réalisée au CHU Ibn Rochd à Casablanca, sur 502 DIP, 111 cas de DIH ont été recensés dont 32 cas d'agammaglobulinémies (soit 6.37% des DIP) (51).

➤ Association des deux pathologies :

A ce jour, et à notre connaissance, nous n'avons pas trouvé de cas d'association des deux maladies ni dans notre population ni dans le monde, à part un cas étudié en 1999, d'une femme de 20ans avec FMF associée à un déficit immunitaire en sous-classe d'IgG3 (52).

2. L'âge:

La FMF est une maladie à début pédiatrique. Elle débute avant l'âge de 20 ans dans 80% des cas, en moyenne à l'âge de 4 ans (53). Elle est rare avant l'âge de 2 ans.

Chez les patients atteints d'AG, les manifestations cliniques deviennent évidentes autour de la fin de la première année de vie, lorsque les IgG maternelles sont catabolisées et leur effet protecteur (de 6 à 12 mois) n'est plus présent (54).

La moyenne d'âge de nos patients est de 02 ans et 01 mois avec des extrêmes allant de 20 mois à 02 ans et 7 mois, ce qui est conforme à celle retrouvée dans les différentes études.

3. Le sexe:

La FMF est une maladie autosomique récessive. Elle affecte théoriquement les deux sexes de manière égale (33). Cependant, plusieurs études semblent montrer que les garçons sont plus atteints que les filles, dans un rapport approximatif de 3/2, ce qui laisse supposer, soit une pénétrance plus faible du phénotype chez les femmes, soit une plus grande fréquence d'avortements spontanés des fœtus de sexe féminin porteurs de deux allèles mutés (55).

Concernant l'XLA ; Comme son nom l'indique, c'est une maladie autosomique liée à l'X. Seuls les garçons sont affectés et les filles sont porteuses asymptomatiques.

Dans notre série, les deux patients sont de sexe masculin.

II.DONNEES CLINIQUES :

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et l'Agammaglobulinémie sont deux maladies distinctes, mais peuvent parfois présenter des manifestations cliniques similaires, telles que de la fièvre et des douleurs. Cependant, ces manifestations puissent avoir des caractéristiques différentes.

En effet, la FMF qui est une maladie héréditaire caractérisée par des *épisodes* récurrents de fièvre, douloureuses et inflammatoires, qui peuvent durer entre 1 et 4 jours, en moyenne 36heures. Les attaques reviennent périodiquement entre une fois par semaine et une fois par an avec des intervalles libres asymptomatiques entre les poussées (56). La moitié des malades décrit des *prodromes* dans les heures qui précèdent l'accès inflammatoire, à type de gêne au site de l'accès inflammatoire, des signes généraux (asthénie) plus rarement des troubles de l'humeur ou du comportement alimentaire (27).

L'Agammaglobulinémie, quant à elle, est une maladie génétique rare caractérisée par une absence ou une diminution sévère des anticorps dans le sang empêchant la production normale d'anticorps, qui sont nécessaires pour combattre les infections. Bien que certains patients puissent rester asymptomatiques pendant les premières années de la vie (57).

Les deux pathologies présentent certains symptômes communs avec des particularités différentes ; tels que la fièvre, les douleurs abdominales, thoraciques et articulaires, ainsi que les atteintes cutanées.

La fièvre dans la FMF est récurrente, elle s'installe souvent au premier plan, parfois isolée surtout chez les petits enfants ; son degré est variable d'un patient à l'autre, accompagnée de frissons et de symptômes en rapport avec une

inflammation d'une ou plusieurs séreuses (27). Toutefois dans l'AG la fièvre est prolongée et d'origine infectieuse par déficit en anticorps, rarement isolée, évoquant surtout une origine bactérienne.

Les douleurs abdominales constituent le symptôme le plus fréquent pendant les épisodes aigus de la FMF (>93% au Maroc) (Tableau 5). Elles peuvent être localisées au début de l'accès, puis se généralisent à tout l'abdomen. À l'examen clinique, il existe une défense voire une contracture pouvant faire évoquer chez un malade dont le diagnostic de FMF n'est pas déjà établi un abdomen chirurgical (le cas d'un de nos patients). Il peut s'y associer un tableau de sub-occlusion avec nausées ou vomissements et des troubles de transit (27). De même, dans l'AG, les douleurs abdominales représentent un fardeau clinique important (moins fréquent que dans la FMF), dans le cadre des infections du tractus gastro-intestinal, entraînant une diarrhée (gastro-entérite) et parfois une colite inflammatoire (proche de la maladie de Crohn) (58). L'un des agents infectieux les plus fréquemment isolés est la *Giardia lamblia*, dont, malheureusement, l'éradication n'est pas toujours couronnée de succès, conduisant à une diarrhée prolongée et/ou récurrente associée à un syndrome de malabsorption (7). Des adénocarcinomes gastriques (59–61) ont également été rapportés chez les patients AG.

Viennent ensuite *les douleurs thoraciques* en rapport avec les infections respiratoires, qui représentent la manifestation la plus fréquente chez les patients AG. L'étude la plus large sur les patients avec XLA a été conceptualisée par la WAO en 2018, et a démontré que 92% des patients XLA au Maroc ont rapportés des pneumonies (62). Les douleurs thoraciques sont fréquentes aussi dans la FMF, peuvent être en rapport avec une pleurésie (45 à 60 % des malades) et beaucoup plus rarement avec une péricardite (1 % des malades). Le syndrome pleural

clinique est typique avec une douleur latéro-thoracique unilatérale (ou scapulaire), augmentée par l'inspiration et les changements de position, et à l'examen une polypnée superficielle (27).

L'atteinte articulaire concerne 50 à 70 % des malades FMF (65% au Maroc), généralement mono-articulaire elle peut se manifester, soit par des arthralgies, soit par une arthrite, le plus souvent des grosses et moyennes articulations des membres inférieurs. L'épanchement articulaire peut être très abondant et est de type inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles, aseptique et sans cristaux. De même, l'atteinte articulaire a type d'arthrite est une manifestation clinique importante chez les patients atteints d'AG (37% au Maroc) (62). Les grosses articulations sont les plus fréquemment touchées, bien que l'atteinte des petites articulations ait également été décrite. Elle peut être infectieuse ; un épanchement purulent est souvent présent dans les cas d'étiologie bactérienne et les patients sont généralement gravement malades, cependant, dans l'arthrite mycoplasmique l'infection se produit sans provoquer de symptômes systémiques ou de purulence dans l'articulation (nodules sous-cutanés associés)(62,63). L'atteinte peut aussi être non infectieuse, imitant dans ce cas l'arthrite juvénile idiopathique (64).

Dans notre série, la fièvre récurrente, les douleurs abdominales, thoraciques et articulaires étaient présentes chez nos patients.

L'atteinte cutanée survient chez 25–30 % des malades atteints de FMF. La plus caractéristique est la survenue d'un placard inflammatoire très douloureux en regard de la cheville appelé « pseudo-érysipèle » du fait de sa ressemblance avec l'affection cutanée aiguë infectieuse, localisée le plus souvent au niveau du membre inférieur (27). Cette lésion est de 10 à 35 cm, dure généralement de 1 à 3

jours, et accompagne habituellement la fièvre et l'atteinte articulaire (65). Plus rarement, il peut s'agir de lésions purpuriques des membres inférieurs et d'œdèmes sous-cutanés. En revanche, l'atteinte cutanée n'est pas très fréquente dans l'AG. Des infections invasives avec fièvre et cellulite des membres, provoquées par des organismes comme l'*Helicobacter*, peuvent évoluer vers une lésion cutanée « d'apparence ligneuse » et nécessitent donc une antibiothérapie prolongée par voie intraveineuse (7). A noter qu'une infection systémique peut être révélée par des manifestations atypiques, notamment dermatologiques (66). Des lymphomes cutanés à grandes cellules T ont également été rapportés chez des patients atteints de XLA (67).

L'atteinte cutanée a été observée dans notre série à type de lésions pustuleuses, éruption vésiculo-pustuleuse, pseudo-érysipèle, lésions tégumentaires, impétigo, aphtoses buccales sur fond érythémateux...

Bien que les deux pathologies aient des manifestations semblables, il existe d'autres signes distinctifs à chacune. Dans la FMF, d'autres séreuses outre la péritonite, la pleurésie et la péricardite, peuvent être touchées. Chez les garçons une inflammation scrotale peut imiter une torsion. Cette douleur s'observe chez 9% des sujets (68,69). Ainsi, environ 20% des patients présentent des tableaux de myalgies au cours de la FMF qui surviennent souvent en dehors des accès inflammatoires habituels et peuvent être de plusieurs types ; elles peuvent aussi faire partie de l'accès inflammatoire (27,61). Concernant l'AG, les manifestations ORL ; notamment l'otite moyenne aiguë et la sinusite, se manifeste chez près de deux tiers des patients atteints (70), elle est donc la manifestation la plus fréquente dans l'AG. De plus, il existe des infections relativement fréquentes au cours de l'AG ; bactériennes (conjonctivite bactérienne touchant près de 6 à 8%) ou virales (poliomyélite associée au vaccin oral vivant atténue, méningite ou méningo-encéphalite, hépatite C) (71–76).

Il est important de noter les différences dans les manifestations cliniques de la FMF qui ont été observées dans diverses populations. (Tableau 5)

Tableau 5 : Les principales manifestations de la FMF dans différentes populations, adapté de Benchetrit et Touitou (45)

	Arménie	Turquie	Juifs	Arabes	Italie	Crète	Japan	Maroc
Fièvre	94%	92%	100%	100%	92%	80%	98%	87%
Douleur abdominale	91%	93%	96%	93%	91%	76%	55%	93%
Douleur thoracique	84%	31%	43%	32%	52%	21%	61%	40%
Arthrites	39%	47%	70%	33%	63%	38%	27%	65%
Pseudoérysipèle	15%	21%	40%	3%	22%	11%	10%	14%
Nb total des patients	335	2838	576	175	71	71	80	100

Les différences de présentation clinique de la FMF dans les groupes ethniques reflètent la différence des profils mutationnels caractéristiques de chacune de ces ethnies. De plus, L'influence des facteurs environnementaux et des gènes modificateurs est considérable dans l'expression de la maladie chez les patients (77). Un certain nombre de facteurs déclenchants ont été rapportés dans la littérature : infections, certains aliments, toxiques, stress, ...

Après avoir évoqué ces points sur la clinique des deux pathologies intéressant notre étude, il sera convenable d'aborder brièvement l'association de l'Agammaglobulinémie aux maladies auto-inflammatoires ;

L'association de certains syndromes aux MAI, a fait l'objet de plusieurs publications dans la littérature. Dans cette revue nous allons accorder une attention considérable à la FMF, car il s'agit de la pathologie en cause chez nos patients.

La FMF est la maladie auto inflammatoire monogénique la plus fréquente. Elle se caractérise par des poussées de fièvre récurrente avec des douleurs articulaires et/ou abdominales et/ou thoraciques. Tandis que l'Agammaglobulinémie est un déficit de l'immunité humorale qui se caractérise par un faible niveau ou une absence des Ig et des lymphocytes B, ce qui induit des infections récidivantes par des bactéries encapsulées.

Nous avons examiné la littérature à la recherche d'une association documentée de ces deux pathologies, mais les données bibliographiques sont insuffisantes pour conclure à une association non fortuite entre FMF et l'Agammaglobulinémie, d'autant plus que cette dernière (AG) peut causer des infections récurrentes en plus des douleurs abdominales.

La particularité chez nos patients correspond au fait que les infections fréquentes de l'AG peuvent être des facteurs déclenchants les poussées de la FMF.

Bien que cela puisse sembler paradoxal, les troubles de l'immunodéficience primaire sont souvent compliqués par des anomalies auto-immunes et inflammatoires. Ces anomalies posent des défis diagnostiques et thérapeutiques importants aux cliniciens qui s'occupent de ces patients (78).

En outre, des preuves convaincantes sont venues de modèles animaux montrant que l'immunodéficience sous-jacente peut directement prédisposer à une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire en perturbant les mécanismes qui régulent normalement négativement les réponses immunitaires (79,80).

Les maladies auto-immunes, en particulier les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les cytopénies auto-immunes telles que la thrombocytopénie et l'anémie hémolytique, et la polyarthrite rhumatoïde sont

fréquentes chez les patients atteints de DICV (81,82).

Ainsi, en 2014, une enquête a été élaborée conjointement par l'Immune Deficiency Foundation (IDF) et par les membres du United States Immune Deficiency Network (USIDNET) auprès de 128 patients (44 adultes et 84 enfants) qui a permis de mieux comprendre l'association entre les maladies inflammatoires et l'XLA. 69 % des cas présentaient un ou plusieurs symptômes évocateurs d'une affection inflammatoire ; 53 % d'entre eux ont signalé plusieurs symptômes, avec une moyenne de 3,6 symptômes : 21 % ont signalé une diarrhée chronique ou des éruptions cutanées, 20 % des douleurs articulaires et 11 % des gonflements articulaires. Seuls 28 % d'entre eux avaient été officiellement diagnostiqués comme souffrant d'une maladie inflammatoire (83).

Les lymphocytes T sont considérés comme fonctionnellement normaux dans l'XLA, en revanche, les cellules myéloïdes ont présenté des déficits fonctionnels démontrables en raison du rôle de la BTK dans la transduction des signaux TLR (84,85). Il a été postulé que cela contribuait à la fois à la susceptibilité aux infections et à la prédisposition aux maladies inflammatoires.

Certains auteurs ont estimé que l'auto-immunité et l'inflammation étaient uniquement associées au DICV (86–89).

Dans cet échantillon de patients atteints de XLA, les cas de colite de Crohn, d'anémie, de thrombocytopenie et de neutropénie dépassent la prévalence attendue de ces troubles dans la population générale. Cette étude souligne l'importance de prendre en compte la présence de troubles inflammatoires chez les patients atteints de XLA, dont le traitement devrait permettre de réduire la morbidité et d'optimiser les résultats pour les patients (83).

En 2016, Azizi et al. (90) sont arrivés à la conclusion que bien que les patients atteints de XLA soient généralement considérés comme présentant un faible risque de maladies auto-immunes ou inflammatoires par rapport à d'autres patients atteints de DIP, des études suggèrent que certains patients atteints de XLA présentent des symptômes dont les caractéristiques diagnostiques sont similaires à celles de la PR, des MICI ou d'autres affections, notamment l'alopecie, l'entéropathie, l'AIHA, le PTI, la neutropénie et la maladie de Kawasaki (83,91,92).

En 2017, une étude rétrospective était la première à rapporter la fréquence et la distribution des manifestations auto-immunes et inflammatoires dans un groupe de patients souffrant de PID ; l'auto-immunité/inflammation a été observée chez une large minorité (26,2 %) de patients atteints de PID. Bien que la présence d'auto-immunité dans diverses formes de PID (93–95) ait été largement rapportée, à notre connaissance, l'incidence et les types de manifestations auto-immunes et inflammatoires chez les patients atteints de PID n'ont jamais fait l'objet d'une étude. Selon Fischer et al. toutes les PID sont pratiquement associées à un risque accru d'auto-immunité/inflammation, et les manifestations auto-immunes/inflammatoires ont une signification pronostique (96).

Néanmoins, nous tenons à mentionner la description, dans la littérature, du cas d'un patient de 38ans atteint de la maladie de *Bruton* (depuis l'âge de 3ans) et de bronchectasie (depuis l'âge de 21ans) qui a développé une *amylose rénale AA*, une découverte rarement rapportée (97) (sachant que l'étude génétique à la recherche de mutation MEFV n'a pas été réalisée). Ainsi, une étude de cas réalisée en 1999, intéressant une femme de 20ans avec *FMF* et une longue histoire d'IVRS répétées depuis l'enfance, dont l'évaluation immunologique a révélé un *déficit en sous-classe d'IgG3*. Il y a eu une amélioration marquée des IVRS et des attaques de FMF sous perfusion d'IGIV (400mg/kg) au bout de 8 mois (98).

III.DONNEES PARACLINIQUES :

1. Manifestations biologiques :

a- Syndrome inflammatoire biologique :

Il n'existe aucun examen biologique spécifique de la FMF. Les maladies auto-inflammatoires se caractérisent par une sécrétion anormale de certaines cytokines de la phase précoce de la réponse immunitaire (IL-1, IL-6, et TNF α essentiellement). Il en résulte une polynucléose sanguine ainsi qu'une élévation de toutes les protéines de la phase aiguë de l'inflammation (65).

En pratique, toutes les maladies auto-inflammatoires se caractérisent par un syndrome inflammatoire non spécifique mais obligatoire au moment d'un accès aigu. Par ailleurs, dans l'AG le syndrome inflammatoire reste élevé si on ne traite pas l'infection.

Les anomalies les plus constantes sont l'élévation de la CRP, fibrinogène et vitesse de sédimentation. La leucocytose peut atteindre 20 000/mm³, mais elle est inconstante et de durée brève (< 24h). La SAA est un marqueur inflammatoire d'une grande importance, est souvent élevé durant les poussées. Les autres résultats biologiques concernant la FMF peuvent inclure une thrombocytose ou une anémie (99).

Dans notre cohorte, la VS et la CRP et la protéine SAA étaient accélérées chez nos malades, soit 100%. L'hyperleucocytose a été détectée chez 100% de nos patients.

Une neutropénie a été observée dans certains déficits immunitaires primaires. La neutropénie a été soupçonnée d'être secondaire à l'infection grave concomitante au moment de la présentation dans certains cas, comme avec AG. 10 à 25% des patients AG présentent une neutropénie (100–103).

Elle a été identifiée chez nos patients.

b- Bilan immunologique :

❖ Le dosage pondéral des immunoglobulines :

La caractéristique de l'Agammaglobulinémie est l'absence de cellules B périphériques (<2%) en présence de taux sériques d'immunoglobulines très faibles voire absents (104,105).

Dans notre série, les deux patients ont des taux effondrés d'IgA, IgG et IgM. Le taux d'IgD est normal chez l'un des patients et diminué chez l'autre.

Dans la FMF, certains cas peuvent présenter une hyperglobulinémie, souvent associée à d'autres signes cliniques (99). Évidemment, ce n'est pas le cas de nos malades.

Par ailleurs, dans une étude récente de Hangül et al. qui a été réalisée en 2022, 50 patients atteints de *FMF* et un groupe témoin de 20 enfants en bonne santé, sans FMF chez leurs proches et sans aucun symptôme ou signe de FMF, ont participé à l'étude. La période moyenne de suivi de $4 \pm 2,2$ ans.

Les deux groupes ont été suivis pour IVRS pendant un an après le début de l'étude. L'immunoglobuline A (IgA), l'IgM et l'IgG des patients ont été évalués parmi d'autres paramètres biologiques spécifiques à l'étude (CRP, lectine liant le mannose...) (98).

Les valeurs moyennes des IgA, d'IgG et d'IgM sériques étaient similaires dans les groupes de patients et de contrôle. Les résultats du laboratoire ont montré des faibles taux d'immunoglobulines dans les deux groupes. (Tableau 6)

Tableau 6 : L'évaluation des faibles taux d'immunoglobuline (98)

	Groupe de patients (n=50)	Groupe témoin (n=20)
Age	11,0 ± 4,6	11,9 ± 4,2
Sexe	33/17 (66 %/34 %)	7/13 (35 %/65 %)
IgA sériques (mg/dl)	144.154±73	167.995±87
IgA sérique bas *	11 (22 %)	1 (5%)
I g G sérique (mg/dl)	913,9±222	979.55±244
IgG sérique bas*	23 (46%)	2 (10%)
IgM sérique (mg/dl)	108.354±49	114.26±49
Ig M sérique bas *	14 (28 %)	4 (20%)

Selon Hangül et al. il existe des patients avec une évolution clinique légère et des *niveaux légèrement inférieurs d'immunoglobulines*. En revanche, des maladies graves existent comme l'Agammaglobulinémie, où toutes les immunoglobulines sont basses. Dans cette étude, aucune corrélation significative entre les faibles taux sériques des Ig avec les IRVS fréquentes n'a été trouvée (98).

Dans une autre étude de cas réalisée en 1999, intéressant une femme blanche de vingt ans avec FMF et une longue histoire d'IRVS répétées depuis l'enfance qui a nécessité des antibiotiques prolongés. L'évaluation immunologique a révélé les valeurs suivantes : IgG 1200 mg/dl, IgA 50 mg/dl, IgM 150 mg/dl, IgG1 895 mg/dl (nl 422-1292), IgG2 343 mg/dl (nl 117-747), IgG3 29,9 mg/dl (nl 41-129), IgG4 46,9 mg/dl (nl 1-291). La survenue d'une infection semblant déclencher des crises de FMF ainsi que la présence d'un déficit en sous-classe d'IgG3, la patiente a commencé une cure mensuelle de perfusion d'IgIV (400 mg/kg) au cours des 8 derniers mois. Avec cette thérapie, il y a eu une réduction marquée des IRVS et ses attaques de FMF ont été considérablement diminuées (52).

❖ La numération de sous populations lymphocytaires :

La différenciation des lymphocytes B est bloquée au stade pro- à pré-cellule B et partiellement bloquée au stade pré-mature à immature des cellules B (Figure 13). La majorité des cellules CD19 + dans la moelle osseuse des patients AG montreront des cellules pro-B et la minorité sera des cellules pré-B avec une population encore plus réduite de cellules, qui représentent une étape entre la pro- et la pré-cellule B.

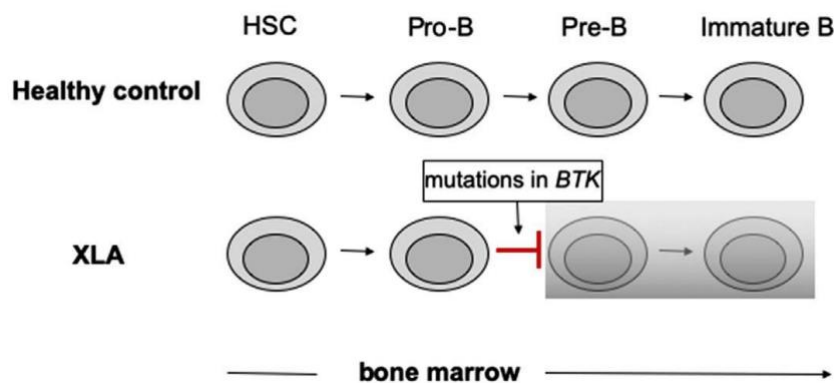


Figure 13: BTK requis pour la signalisation pré-BCR (106)

Chez nos patients le taux de lymphocytes B était effondré et CD19 était diminué chez un patient (0,06).

c- Etude génétique:

❖ FMF:

La FMF est une maladie autosomique récessive secondaire à des mutations dans le gène MEFV.

Les mutations les plus fréquemment détectées chez les patients atteints de FMF sont :M694V, M680I, M694I et V726A (107). Les variantes génétiques qui se trouvent dans les exons 2 et 3 sont souvent associées à des manifestations

inflammatoires non spécifiques et ont une signification clinique incertaine. La mutation E148Q au niveau de l'exon 2 du gène MEFV est considérée comme une mutation vraie ou un polymorphisme bénin, sa fréquence est de 0,5 à 5% chez les caucasiens et jusqu'à 23% chez les japonais (108).

La confirmation génétique de la FMF repose sur la présence de deux mutations indépendantes dans le gène MEFV car la maladie est récessive.

Dans les formes typiques, la génétique permet de confirmer la FMF dans 60% des cas. Cependant pour environ 30% de ces patients la génétique ne mettra en évidence qu'une seule mutation (109). En 2017, une étude génétique a été faite concernant 21 patients, au sein du service P4 de l'HER, par Fikrat et al., et n'a pas décelé les mutations recherchées dans 08 cas (38%) et donc n'a pas été contributive (110).

Dans notre série, une analyse génétique a été réalisée chez nos patients à la recherche de mutation du gène MEFV, mais aucune des mutations n'a été détectée dans la limite des mutations recherchées.

❖ Agammaglobulinémie :

L'analyse génétique doit toujours suivre les tests d'expression de la protéine BTK, étant considérée comme le gold standard pour un diagnostic définitif de l'agammaglobulinémie.

Dans le cas où une mutation du gène BTK est retrouvée chez le patient, le statut de porteur de la mère doit être examiné.

Enfin, le diagnostic prénatal peut également être réalisé une fois la mutation dans le gène BTK a été identifiée (111).

L'étude génétique à la recherche de mutation du gène BTK n'a pas été réalisée chez nos malades.

2. Manifestations radiologiques:

a- Radiographie thoracique :

La radiographie standard peut montrer une lame d'épanchement pleural minime et/ ou bande d'atélectasie persistante (112,113). Parfois, elle peut objectiver un élargissement de la silhouette cardiaque. Chez nos patients des clichés thoraciques de face et profil ont été systématiquement réalisés, et ont mis en évidence des foyers de pneumopathie chez les deux et une cardiomégalie chez un seul.

b- Radiographie des articulations :

La radiographie des articulations (les 2 genoux) qui a été réalisée chez un patient ayant des arthralgies importantes, a montré une tuméfaction des parties molles en rapport avec l'arthrite.

Dans la FMF, Les lésions les plus fréquentes décrites dans la littérature sont les images de déminéralisation et destruction cartilagineuse (114). Aucune de ces lésions n'a été décrite dans notre série.

c- Echographie abdominale et rénale :

Elle offre un apport considérable pour éliminer une urgence chirurgicale, et dans le cadre du diagnostic différentiel.

Pour notre série, l'échographie abdominale et rénale a été réalisée chez 1 patient soit 50% et a décelé un aspect hyperéchogène au niveau du pôle supérieur du rein droit en rapport avec des calcifications surrénaliennes décrite sur la TDM.

IV.TRAITEMENT :

1. FMF :

Le but ultime du traitement est d'améliorer la qualité de vie des patients. Il y a deux objectifs principaux dans le traitement de la FMF ; Le premier est d'obtenir la rémission par la prévention des attaques cliniques. Le second est de supprimer l'inflammation infraclinique chronique entre les attaques et l'élévation des protéines de l'inflammation en particulier la protéine SAA, pour éviter l'amylose et les autres complications (coxite, péritonite chronique, qualité de vie...) (115,116).

Le traitement doit être instauré dès que le diagnostic clinique est posé (117). La colchicine reste le traitement de première ligne pour la FMF. Dans de nombreux cas, elle induit une rémission complète ou diminue la fréquence, la durée ou la sévérité des poussées (56,118–120).

Une dose initiale de 0,5 à 2mg / jour selon l'âge. Pour les patients présentant des complications préexistantes (comme l'amylose) ou une plus grande activité de la maladie, des doses plus élevées peuvent être initiées et/ou biothérapie (117).

Dans notre série, la colchicine a été utilisé chez les malades atteints de FMF à la dose de 0.5mg/j.

Ces dernières années, des agents biologiques ont été utilisés dans le traitement de patients atteints de FMF qui ne tolèrent pas ou ne répondent pas à la colchicine tels : l'Anakinra, Canakinumab, riloncept, ...etc , avec excellents résultats (121,122).

Le traitement anti IL-1 a montré son efficacité en supprimant l'inflammation chez les patients atteints de FMF résistant à la colchicine. *L'Anakinra*, un antagoniste du récepteur IL-1 humain inhibe de manière compétitive la liaison de IL-1 α et IL-1 β au récepteur IL-1. *Canakinumab*, un anticorps monoclonal IgG1 humain dirigé contre IL-1 β . Et *rilonacept*, une protéine de fusion dimérique entièrement humaine qui se lie aux domaines extracellulaires de IL-1 α et IL-1 β ont été utilisés chez les patients FMF (123).

2. Agammaglobulinémie :

a- L'antibiothérapie :

Tout épisode infectieux dans l'agammaglobulinémie doit être traité immédiatement par antibiothérapie par voie intraveineuse et pendant une longue durée (46,48–50).

Une antibioprofylaxie est nécessaire afin de contrôler le nombre d'infections même lorsque le traitement par Ig IV est adéquat.

La molécule la plus utilisée est le cotrimoxazole. En effet, ce traitement permet de diminuer la fréquence des infections ORL et des pneumopathies [86]. Une autre piste intéressante pourrait être l'utilisation de macrolides au long cours chez les patients présentant des infections bactériennes des voies respiratoires inférieures et/ou supérieures (111).

b- Immunoglobulines polyvalentes :

La place des immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse est fondamentale dans l'Agammaglobulinémie comme dans toutes les immunodéficiences humorales.

➤ Voies d'administration :

Les premiers cas d'agammaglobulinémie (124,125) ont été traités à la fois par des préparations intramusculaires puis sous-cutanées.

À partir de 1981, les immunoglobulines intraveineuses sont devenues le traitement de routine pour tous les patients avec des déficits immunitaires humoraux (48–50) (126–129).

La voie d'administration sous-cutanée d'origine était encore utilisée dans certains pays (130–133) démontrant une efficacité similaire dans la prévention des épisodes infectieux chez les patients présentant un déficit en anticorps.

En effet, dans de nombreux pays, les préparations sous-cutanées sont actuellement ceux préférés par les patients atteints de déficits immunitaires humoraux (134).

➤ Posologies :

Le maintien des taux d'IgG avant la perfusion $> 5\text{g/L}$ assure une réduction notable du nombre d'infections, réduisant la nécessité d'hospitalisations.

Étant la pierre angulaire du traitement, les immunoglobulines sont remplacées toutes les 3 à 4 semaines par voie intraveineuse (à la dose 400mg/kg) ou toutes les 1 à 2 semaines par voie sous-cutanée (100mg/kg).

Les patients peuvent nécessiter une dose de charge (p. ex., 1 dose de 1 g/kg de poids corporel ou divisée en doses séparées), suivie d'un traitement d'entretien (400 à 600 mg/kg/mois) (17).

Ainsi, si le taux résiduel idéal est difficile à établir de façon formelle, celui-ci étant très variable d'un patient à l'autre, il paraît en revanche utile d'augmenter les doses d'immunoglobulines chez un patient souffrant d'infections sévères malgré la substitution afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG supérieur à 10g/l (50).

Il semble que certains patients atteints peuvent nécessiter des doses plus élevées d'immunoglobulines afin de contrôler les épisodes infectieux. Cette éventualité doit toujours être prise en considération (117).

Cependant, le traitement substitutif par immunoglobulines présente certaines limites. D'une part, il ne contient que des IgG qui ne sont pas sélectionnées sur la spécificité de l'antigène. En revanche, le déficit en anticorps sécrétés (Ig A) n'est pas remplaçable.

En outre, différentes études ont montré qu'après près de 2 décennies de suivi, les patients régulièrement traités par IVIG développent encore des complications pulmonaires à type de dilatation de bronches (127).

Le développement de la maladie pulmonaire chronique est un facteur qui compromet à la fois la qualité de vie et le pronostic chez les patients atteints d'AG (128).

Puisque le traitement de substitution par immunoglobulines et les antibiotiques ne sont apparemment pas suffisants pour empêcher le développement de cette complication, il est évident que la physiothérapie des voies respiratoires doit être considérée comme une mesure thérapeutique de soutien (126,135,136) .

Nos malades bénéficient de séances de perfusion d'immunoglobulines IV toutes les 4 semaines à la dose 0,8g/kg.

c- Vaccination :

➤ DTP et vaccins contre les germes encapsulés :

L'efficacité de ces vaccins est probablement très faible à nulle, la réponse attendue étant essentiellement humorale, mais ils ne sont en tout cas pas contre-indiqués.

➤ Vaccins vivants:

L'utilisation du vaccin antipoliomyélitique oral est formellement contre-indiqué en cas d'agammaglobulinémie en raison du risque d'infection à entérovirus vaccinal.

Pour les autres vaccins vivants, il n'existe pas de données sur des effets indésirables chez ces patients, ils ne sont pas réalisés en pratique (58).

➤ Vaccination anti-grippale:

Le vaccin de la grippe pourrait avoir un intérêt en induisant une réponse cellulaire, comme cela a été suggéré dans une étude en cours du DICV (137).

V.EVOLUTION ET PRONOSTIC :

Les deux maladies décrites dans cette revue sont des maladies à évolution chronique. La survenue des poussées est imprévisible ; à savoir, le stress émotionnel, la fatigue, la chirurgie, la consommation de certains aliments (chocolat, oignons, choux), l'exercice physique intense ou l'exposition au froid peuvent déclencher une attaque, mais aucun de ces facteurs n'est clairement prouvé (112).

Le pronostic est principalement lié à la survenue de l'amylose rénale, la complication la plus sévère de FMF. Cette atteinte peut se traduire par : une protéinurie, un syndrome néphrotique conduisant à une insuffisance rénale chronique. L'amylose secondaire est causée par le dépôt de protéine amyloïde sérique A (SAA). La prévalence de l'amylose secondaire à la FMF n'a pas été rapportée dans la littérature, sauf par des patients turcs où la prévalence était de 13% (56,138,139). Le traitement par colchicine permet de prévenir le développement de l'amylose secondaire, et améliorer la qualité de vie des patients en réduisant la fréquence et l'intensité des attaques. La biothérapie constitue l'alternative en cas de résistance au traitement de référence (140).

D'un autre côté, la maladie pulmonaire chronique constitue la complication à long terme la plus fréquente chez les patients atteints d'Agammaglobulinémie, la bronchectasie étant une affection courante (45%) (54). Le traitement de substitution par immunoglobulines est le principal traitement pour la plupart des personnes atteintes de PID. La thérapie de remplacement des Ig pour les personnes atteintes d'Agammaglobulinémie reconstitue certains anticorps qui leur manquent. Ces Ig sont particulièrement efficaces pour prévenir la propagation des infections dans la circulation sanguine et dans les tissus ou organes profonds du

corps. Certaines personnes peuvent avoir besoin d'antibiotiques oraux quotidiens pour se protéger des infections ou pour traiter une sinusite chronique ou une bronchite chronique.

Nos patients ont été mis sous :

- Perfusion d'Immunoglobulines à la dose 0,8g/kg/3semaines
- Colchicine à la dose de 0.5mg/j puis 1mg/j
- AINS à la dose de 2 à 3mg/kg de Diclofénac
- Antibio prophylaxie (TMP-SMX)
- Corticoïdes à la dose de 1mg/kg/j
- Kinésithérapie respiratoire

L'évolution à court terme était favorable avec régression des signes cliniques et biologiques, et diminution significative du nombre et intensité de attaques de FMF. A long terme l'évolution était défavorable vu la pénurie des immunoglobulines que le Maroc, à l'instar d'autres pays, a rencontré ces deux dernières années.

L'approvisionnement en immunoglobulines connaît des perturbations qui inquiètent les parents. Ces médicaments, déjà connus pour leurs prix extrêmement élevés, sont indispensables pour la survie des patients, particulièrement les enfants souffrant de problèmes immunitaires et de maladies infectieuses.

Tout cela a donc empêché chez nos patients la diminution de la fréquence des infections récurrentes et par conséquent l'amélioration de la qualité de vie. Aucun cas d'atteinte rénale n'a été identifié, ni de manifestations auto-immunes. Le développement staturo-pondéral et psychomoteur était optimal.

VI.PROBLEMATIQUE :

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est une maladie auto-inflammatoire transmise génétiquement avec le trait autosomique récessif. Dans la présente étude, nous avons constaté que nos patients atteints de FMF ont des infections à répétition fréquentes par rapport à la population normale, ceci est dû à l'AG associée. Les troubles de la synthèse des anticorps sont les maladies d'immunodéficience primaire les plus courantes parmi toutes les immunodéficiences primaires ; le spectre de la maladie varie considérablement. Sur un spectre, il existe des patients avec une évolution clinique légère et des niveaux légèrement inférieurs d'immunoglobulines. En revanche, sur l'autre spectre, des maladies graves existent comme l'Agammaglobulinémie (le cas de notre étude). Une étude récente de Hangül et al. a évalué les taux sériques d'IgA, d'IgG et d'IgM des patients atteints de FMF. Ils ont trouvé des taux sériques normaux d'IgA chez les patients atteints de FMF par rapport au groupe témoin (98). Une autre étude de Isaacs et al. a rapporté que les enfants avec de faibles taux d'IgA avaient des IRVS plus fréquentes ; néanmoins, il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre les IgA sériques, les IgG et les IVRS fréquentes dans leur étude(141). De même, aucune corrélation significative entre les faibles taux sériques d'IgA et d'IgG avec des IVRS fréquentes n'a été trouvée dans l'étude de Hangül et al.

Les déficits en anticorps primaires (PAD), les immunodéficiences primaires héréditaires (PID) les plus répandues, sont associés à un large éventail d'altérations génétiques (à la fois monogéniques ou polygéniques) dans les gènes spécifiques aux cellules B. Cependant, les corrélations entre le génotype et les manifestations cliniques ne sont pas évidentes dans tous les cas, ce qui indique

que les interactions génétiques, les facteurs environnementaux et épigénétiques peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse de la PAD. L'identification récente de défauts clés de la méthylation de l'ADN dans le déficit immunitaire variable commun ainsi que les multiples preuves du rôle du contrôle épigénétique lors de la différenciation, de l'activation et de la formation des anticorps des cellules B soulignent l'importance d'investir des efforts de recherche pour disséquer la participation des défauts épigénétiques dans ce groupe de maladies.

Cependant, l'association franche de la FMF et l'Agammaglobulinémie n'a jamais été décrite en littérature, ce qui pose plusieurs questions : est-ce que la coexistence de ces deux pathologies est une coïncidence ? Est-ce qu'il y a vraiment une explication physiopathologique pouvant expliquer ce genre d'association ?

A priori ce n'est pas du hasard, probablement il y a des bases scientifiques pour expliquer cela, peut être des études plus prospectives avec de nombreux patients pourront apporter une explication scientifique, immunologique ou génétique à ce type d'association de pathologies comme celle entre la FMF et le déficit immunitaire type Agammaglobulinémie.



Conclusion



Les maladies auto-inflammatoires (MAI) et les immunodéficiences primaires (PID) sont deux groupes d'affections rares, dus à des défauts dans les gènes qui régulent l'immunité innée.

Dans cette revue, nous nous sommes concentrés sur l'association, intéressante, qui n'a jamais été décrite dans la littérature, selon notre connaissance, de deux sous-ensembles des groupes de maladies précédemment décrites ; il s'agit de la fièvre méditerranéenne (FMF) et l'Agammaglobulinémie.

Notre étude a intéressé deux cas familiaux colligés au service de pédiatrie IV du HER. Le diagnostic a été posé en se basant sur les critères pédiatriques de Yalçinkaya (3 critères pour un patient et 4 pour l'autre) et sur les données biologiques (cellules B=0 et les dosages effondrés de tous les types d'Ig). Sur le plan épidémiologique ; nos malades sont de sexe masculin, issus de parents non consanguins, et aucun cas similaire dans la famille. Sur le plan clinique ; il s'agit principalement de poussées de fièvre récurrente et d'infections (surtout respiratoires, cutanées, digestives et articulaires...), souvent dans un contexte fébrile. Sur le plan thérapeutique ; la thérapie de substitution en immunoglobulines, la colchicine, les AINS, les corticoïdes et l'antibioprophylaxie ont été administrés chez nos patients.

Au terme de ce travail, une attention considérable a été accordé à cette association entre la FMF et l'AG, car il s'agit de troubles graves et chroniques. Cependant, grâce au diagnostic précoce, aux traitements adaptés et à certaines précautions de bon sens, ces patients peuvent aboutir à la rémission avec une bonne qualité de vie.

Plusieurs inconnues persistent encore concernant les mécanismes étiopathogéniques pouvant lier ces deux pathologies, d'où l'intérêt d'études multicentriques pour mieux éclairer cette association.



Résumés



RESUME

Titre : Maladie auto-inflammatoire associée à une Agammaglobulinémie : à propos de 2 cas familiaux et revue de littérature

Auteur : AFAILAL Yousra

Mots clés : Maladies auto-inflammatoires, Agammaglobulinémie, déficit immunitaire, association

Introduction : Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont caractérisées par des épisodes inflammatoires récurrents non infectieux qui résultent d'une activation incontrôlée du système immunitaire inné.

L'Agammaglobulinémie est un déficit immunitaire héréditaire se manifestant par des infections récidivantes.

L'association des maladies abordées ci-dessus n'as pas encore été décrite dans la littérature, à notre connaissance.

Objectifs: Déterminer les particularités épidémiologiques, étiopathogéniques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de cette association.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive et analytique de deux cas familiaux (frères) pris en charge pour FMF et Agammaglobulinémie au sein des service de Pédiatrie IV et PI de l'Hôpital d'Enfants de Rabat.

Résultats : Il s'agissait de 2 frères, d'origine Marocaine ; l'âge moyen du diagnostic était de 10mois et demi. Pas de notion de consanguinité chez les parents. Le tableau clinique comprend typiquement une fièvre récurrente chez les patients, des manifestations infectieuses à savoir des infections récurrentes (pulmonaires, ORL, digestives en premier lieu). Le bilan biologique a objectivé un syndrome inflammatoire important, une diminution de taux d'Ig et de cellules B et une anémie chez nos malades. Le bilan rénal est normal. L'étude génétique des 2 patients n'a pas révélé de mutations parmi celles recherchées du gène MEFV.

Le traitement a consisté en : immunoglobulines, colchicine, AINS, corticoïdes et antibioprofylaxie qui sont actuellement les principales thérapeutiques permettant de diminuer la morbidité et la mortalité de cette association.

Conclusion : Les MAI et AG sont des maladies rares mais peuvent être graves et souvent méconnues. Leur association n'a pas encore été décrite dans la littérature, à notre connaissance. Plusieurs inconnues persistent encore concernant l'étiopathogénie de cette association, d'où l'intérêt d'études multicentriques pour mieux éclairer celle-ci.

ABSTRACT

Title: Autoinflammatory disease associated with Agammaglobulinemia: about 2 family cases and review of the literature

Author: AFAILAL Yousra

Key words: Autoinflammatory diseases, Agammaglobulinemia, immune deficiency, association

Introduction: Auto-inflammatory diseases (AIDs) are characterized by recurrent non-infectious inflammatory episodes that result from uncontrolled activation of the innate immune system.

Agammaglobulinemia is an inherited immune deficiency manifested by recurrent infections.

The combination of the above diseases has not yet been described in the literature, to our knowledge.

Objectives: To determine the epidemiological, etiopathogenic, clinical, therapeutic and evolutionary particularities of this association.

Materials and methods: This is a descriptive and analytical study of two family cases (brothers) treated for FMF and Agammaglobulinemia in the Pediatric departments of the Children's Hospital of Rabat IV and PI.

Results: Two brothers, of Moroccan origin, with an average age of 10.5 months at diagnosis. There was no evidence of consanguinity in the parents. The clinical presentation typically includes a recurrent fever in the patients, infectious manifestations, namely recurrent infections (pulmonary, ENT, digestive in the first place). The biological evaluation showed a significant inflammatory syndrome, a decrease in Ig and B cell levels and anemia in our patients. The renal workup was normal. The genetic study of the 2 patients did not reveal any mutations among those sought in the MEFV gene.

The treatment consisted of: immunoglobulins, colchicine, NSAIDs, corticosteroids and antibiotic prophylaxis which are currently the main therapies allowing to decrease the morbidity and mortality of this association.

Conclusion: AID and AG are rare diseases but can be dangerous and often unrecognized. Their association has not yet been described in the literature, to our knowledge. Several unknowns still remain concerning the etiopathogenesis of this association, hence the interest of multicenter studies to better clarify it.

ملخص

العنوان: مرض الالتهاب الذاتي المرتبط بفقد غاماغلوبولين الدم: حوالي حالتين عائلتين ومراجعة الأدبيات

المؤلف: أفيلال يسرا

الكلمات المفتاحية: الأمراض الالتهابية الذاتية، فقد غاماغلوبولين الدم، نقص المناعة، الارتباط

مقدمة: تتميز الأمراض الالتهابية الذاتية بنوبات التهابية متكررة غير معدية تنتج عن التنشيط غير المنضبط لجهاز المناعة الفطري.

فقد غاماغلوبولين الدم هو نقص مناعي وراثي يتجلى في حالات العدوى المتكررة.

لم يتم وصف ارتباط الأمراض التي نوقشت أعلاه في الأدبيات، على حد علمنا.

الأهداف: تحديد الخصائص الوبائية، المسببة للأمراض، السريرية، العلاجية والتطورية لهذه الرابطة.

الوسائل والمنهجيات: هذه دراسة وصفية وتحليلية لحالتين عائلتين (أخوين) تم علاجهما من حمى المتوسط المتضخمة وغاماغلوبولين الدم في أقسام طب الأطفال 4 و 1 في مستشفى الأطفال بالرباط.

النتائج: هما شقيقان من أصل مغربي. كان متوسط عمر التشخيص 10.5 شهرًا. لا وجود لقرابة بين الوالدين. تشمل الصورة السريرية عادة الحمى المتكررة في المرضى، المظاهر المعدية، أي الالتهابات المتكررة (الرئوية، الأنف والأذن والحنجرة، الجهاز الهضمي في المقام الأول). أظهر التقييم البيولوجي وجود متلازمة التهابية كبيرة، وانخفاض في مستويات الخلايا B و في مستويات الغلوبولين المناعي، و فقر الدم لدى مرضانا. تقييم الكلى طبيعي. لم تكشف الدراسة الجينية للمرضيين عن أي طفرات بين أولئك المطلوبين في جين MEFV.

العلاج يتكون من الغلوبولين المناعي، الكولشيسين، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، الكورتيكوستيرويدات والمضادات الحيوية الوقائية التي تعد حاليًا العلاجات الرئيسية التي تسمح بتقليل المراضة والوفيات الناجمة عن هذه العلاقة.

الخلاصة: إن الأمراض الالتهابية الذاتية وفقد غاماغلوبولين الدم هم من الأمراض النادرة ولكن يمكن أن تكون خطيرة وغير معترف بها في كثير من الأحيان. لم يتم وصف ارتباطهم بعد في الأدبيات، على حد علمنا. لا تزال العديد من الأمور المجهولة قائمة فيما يتعلق بالسبب المرضي لهذه العلاقة، ومن هنا تأتي مصلحة الدراسات متعددة المراكز لتسليط الضوء عليها بشكل أفضل.



Bibliographie



1. Beck DB and Aksentijevich I (2019) Biochemistry of Autoinflammatory Diseases: Catalyzing Monogenic Disease. *Front. Immunol.* 10:101. doi: 10.3389/fimmu.2019.00101.
2. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, et al. Efficacy of interleukin-1- targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:1855–1859] [B. Bader-Meunier, B. Florkin, J. Sibilia, C. Acquaviva, E.Hachulla, G. Grateau, et al., Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients, *Pediatrics* 128 (1) (2011) :152–159] [Galeotti C, Piram, I.Koné-Paut M. *Maladies auto-inflammatoires chez l'enfant.* EMC- Pédiatrie 2013;8(13):1–12].
3. Heller H. [Familial Mediterranean fever (FMF).]. *Rev Invest Clin* 1961; 13: 325-34.
4. F. Rodrigues, S. Georjgin Lavialle, L. Savey, C. Bachmeyer, V. Hentgen, G. Grateau, Association entre fièvre méditerranéenne familiale et maladie inflammatoires chroniques de l'intestin : données du centre de référence français sur 603 adultes et revue de la littérature sur 887 patients, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 39, Supplement 2, 2018, Page A101. In.
5. Jandus DP, Grange E. Comprendre les immunodéficiences primaires : utilité d'un registre. *REVUE MÉDICALE SUISSE.* 2016;
6. Buckley CR. Agammaglobulinemia, by Col. Ogden C. Bruton, MC, USA, *Pediatrics*, 1952;9:722-728. *Pediatrics* 1998;102:213-5.
7. LAARIF Y.(2022) AGAMMAGLOBULINEMIE LIEE A L'X OU MALADIE DE BRUTON: A PROPOS DE 2 CAS ET REVUE DE LITTERATURE.
8. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, Kasapçopur O, Elhan AH, Doğanay B, Ekim M, Kara N, Uncu N, Bakkaloğlu A. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology.* 2009;48:395–8.
9. Zwebb, www.zwebb.com. (s. d.). ESID - European Society for Immunodeficiencies.
10. Fernandez, J. (2023, 24 mars). Agammaglobulinémie liée à l'X. Édition professionnelle du Manuel MSD.
11. Gaspar HB, Conley ME. Anomalies précoces des lymphocytes B. *Clin Exp Immunol.* 2000 ; 119 (3):383–389. doi : 10.1046/j.1365-2249.2000.01192.x.PMID :10691907 ;PMCID :PMC1905597.
12. Slack M, Lawrence M. Antibody Deficiency with Absent B Cells. Chapter 2 Agammaglobulinemia: X-Linked and Autosomal Recessive. *IDF Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases 5th Edition.* 2013.
13. Donald A, Windle ML, Jyonouchi H (2019). Agammaglobulinemia: background, physiopathology, epidemiology.
14. Cardenas-Morales, M., Hernandez-Trujillo, VP Agammaglobulinémie : des formes liées à l'X aux formes autosomiques de la maladie. *Clinique Rev Allerg Immunol* 63 , 22–35 (2022).

15. Lougaris V, Soresina A, Baronio M, Montin D, Martino S, Signa S, Volpi S, Zecca M, Marinoni M, Baselli LA, Dellepiane RM, Carrabba M, Fabio G, Putti MC, Cinetto F, Lunardi C, Gazzurelli L, Benvenuto A, Bertolini P, Conti F, Consolini R, Ricci S, Azzari C, Leonardi L, Duse M, Pulvirenti F, Milito C, Quinti I, Cancrini C, Finocchi A, Moschese V, Cirillo E, Crescenzi L, Spadaro G, Marasco C, Vacca A, Cardinale F, Martire B, Trizzino A, Licciardello M, Cossu F, Di Matteo G, Badolato R, Ferrari S, Giliani S, Pession A, Ugazio A, Pignata C, Plebani A. Le suivi à long terme de 168 patients atteints d'agammaglobulinémie liée à l'X révèle une morbidité et une mortalité accrues. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 ; 146 (2):429–437. doi : 10.1016/j.jaci.2020.03.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
16. Akinleye, Akintunde & Chen, Yamei & Mukhi, Nikhil & Song, Yongping & Liu, Delong. (2013). Ibrutinib and novel BTK inhibitors in clinical development. *Journal of hematology & oncology*. 6. 59. 10.1186/1756-8722-6-59.
17. Mazhar M, Waseem M. Agammaglobulinémie. Dans : StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022. PMID : 32310401.
18. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Ochs HD. Agammaglobulinémie liée à l'X : rapport sur un registre américain de 201 patients. *Médecine (Baltimore)*. juil. 2006 ; 85 (4):193-202.
19. A-S Deleplancque, G Lefevre, S Dubucquoi. Les déficits immunitaires : Diagnostic Biologique - Chu Lille [Internet]. 2007.
20. Ciccarelli F, Martinis MD, Ginaldi L. An Update on Autoinflammatory Diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2013;21(3):261-269.
21. TerHaar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:678–685.
22. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, et al. Efficacy of interleukin-1- targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:1855–1859.
23. B. Bader-Meunier, B. Florkin, J. Sibilia, C. Acquaviva, E.Hachulla, G. Grateau, et al., Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients, *Pediatrics* 128 (1) (2011) :152–159.
24. The International FMF Consortium (1997) Ancient missense mutations in a new member of the Ro-Ret gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 90:787–807.
25. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, Gumucio DL, Shoham NG, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood*. 2008 Apr 1;111(7):3656-64. doi: 10.1182/blood-2007-10-119438. Epub 2008 Jan 29. PMID: 18230753.
26. S. Georgin-Lavialle, V. Hentgen, K. Stankovic Stojanovic, C. Bachmeyer, F. Rodrigues, L. Savey, S. Abbara, P.-L. Conan, T. Fraise, M. Delplanque, A. Rouet, N. Sbeih, I. Koné-Paut, G. Grateau, La

fièvre méditerranéenne familiale, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 39, Issue 4, 2018, 240-255, ISSN 0248-8663.

27. Georgin-Lavialle S, et al. La fièvre méditerranéenne familiale. *Rev Med Interne* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.02.005>.
28. Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel-Ghodsian N, Koeffler HP. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood*. 2000 Feb 15; 95(4):1451-5.
29. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 1997;90:797–807.
30. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25–31.
31. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74:635–41.
32. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res* 2016;9:13–20.
33. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227–53.
34. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;74:799–805.
35. Kondi A, Hentgen V, Piram M, Letierce A, Guillaume-Czitrom S, Koné-Paut I. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2200–3.
36. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:395–8.
37. Raffaele MANA. Familial Mediterranean fever. http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=342 (consulté le 16-03-2016).
38. Belmahi L, Sefiani A, Fouveau C, Feingold J, Delpech M, Grateau G, et al. Prevalence and distribution of MEFV mutations among Arabs from the Maghreb patients suffering from Familial Mediterranean fever. *CR Biol* 2006; 329: 71-4.

39. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News* 2008: 105-11.
40. Cécile Cazeneuve, Tamara Sarkisian, Christophe Pêcheux et al. MEFV- Gene Analysis in Armenian Patients with Familial Mediterranean Fever: Diagnostic Value and Unfavorable Renal Prognosis of the M694V Homozygous Genotype—Genetic and Therapeutic Implications. *Am. J. Hum. Genet.* 1999. 65:88–97.
41. Haluk Akin, Huseyin Onay, Emre Turker, Ozgur Cogulu, Ferda Oz kinay. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever from the Aegean region of Turkey. *Molecular Biology Reports*. January 2010, Volume 37, Issue 1, pp 93-98.
42. Yilmaz G, Senes M, Kayalp D, Yucel D. Is Turkish MEFV Mutations Spectrum Different Among Regions? *J Clin Lab Anal*. 2016 Feb 18. doi: 10.1002/jcla.21915.
43. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 268- 97.
44. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet*. 2001 Aug;9(8):634-7.
45. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15; 61(10):1447-53.
46. Tóth B, Volokha A, Mihas A, Pac M, Bernatowska E, Kondratenko I, Polyakov A, Erdos M, Pasic S, Bataneant M, Szaflarska A, Mironska K, Richter D, Stavrik K, Avcin T, Márton G, Nagy K, Dérfalvi B, Szolnoky M, Kalmár A, Belevtsev M, Guseva M, Rugina A, Kriván G, Timár L, Nyul Z, Mosdósi B, Kareva L, Peova S, Chernyshova L, Gherghina I, Serban M, Conley ME, Notarangelo LD, Smith CI, van Dongen J, van der Burg M, Maródi L. Genetic and demographic features of X-linked agammaglobulinemia in Eastern and Central Europe: a cohort study. *Mol Immunol*. 2009 Jun;46(10):2140–2146.
47. Stonebraker JS, Farrugia A, Gathmann B. ESID Registry Working Party, Orange JS. Modeling primary immunodeficiency disease epidemiology and its treatment to estimate latent therapeutic demand for immunoglobulin. *J Clin Immunol*. 2014 Feb;34(2):233–244.
48. Gathmann B, Goldacker S, Klima M, Belohradsky BH, Notheis G, Ehl S, Ritterbusch H, Baumann U, Meyer-Bahlburg A, Witte T, Schmidt R, Borte M, Borte S, Linde R, Schubert R, Bienemann K, Laws HJ, Dueckers G, Roesler J, Rothoefl T, Krüger R, Scharbatke EC, Masjosthusmann K, Wasmuth JC, Moser O, Kaiser P, Groß-Wieltsch U, Classen CF, Horneff G, Reiser V, Binder N, El-Helou SM, Klein C, Grimbacher B, Kindle G. The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). *Clin Exp Immunol*. 2013 Aug;173(2):372–380.
49. Hashimoto S, Tsukada S, Matsushita M, Miyawaki T, Niida Y, Yachie A, Kobayashi S, Iwata T, Hayakawa H, Matsuoka H, Tsuge I, Yamadori T, Kunikata T, Arai S, Yoshizaki K, Taniguchi N, Kishimoto T. Identification of Bruton’s tyrosine kinase (Btk) gene mutations and characterization

of the derived proteins in 35 X-linked agammaglobulinemia families: a nationwide study of Btk deficiency in Japan. *Blood*. 1996 Jul 15;88(2):561–573.

50. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol*. 2007 Sep;27(5):497–502.
51. N. Ech-Charii, G. Benbrahim, S. Elatiqui, Z. Aadam, F. Ailal, A. A. Bousfiha (2015)P-329 – Les agammaglobulinémies au Maroc .Archives de Pédiatrie Vol 22 - Numéro 5 Supplément 1 - mai 2015 Doi : 10.1016/S0929- 693X(15)30509-1.
52. Mendez-Inocencio, J., MacDowell-Carneiro, A., Cotronei-Cascardo, C. et al. Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et déficit en IgG 3 sous-classe. *Pediatr Res* 45 (Suppl 5), 771 (1999).
53. I.Koné paut. Fièvre méditerranéenne familiale « Maladie périodique ». *mt pédiatrie*, vol. 11, n° 3, mai-juin 2008.
54. Lederman HM, Winkelstein JA (1985) X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 64:145–156.
55. Livneh A, Drenth JPH, Klasen IS, et al. Familial Mediterranean fever and hyperimmunoglobulinemia D syndrome : two diseases with distinct clinical, serologic, and genetic features. *J Rheumatol* 1997; 24: 1558-63.
56. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations. *Clinical Immunology* 2013 ; 155–74.
57. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato G, Assari C, Cardinale F, Cazzola G, Consolini R, De Mattia D, Dell’Erba G (2002) Clinical, immunological and molecular analysis of a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 104:221–230.
58. Mahlaoui N, Agammaglobulinémie liée à l’X, Association IRIS de patients déficits immunitaires primitifs, 2021.
59. Bachmeyer C, Monge M, Cazier A, et al. Gastric adenocarcinoma in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* September 2000;12(9):1033e5.
60. Lavilla P, Gil A, Rodriguez MC, et al. X-linked agammaglobulinemia and gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1993;72:1528e31.
61. Van de Meer JW, Weening RS, Schellekens PT, et al. Colorectal cancer in patients with X-linked agammaglobulinemia. *Lancet* 1993;341:1439e40.
62. Zeinab A. El-Sayed, Irina Abramova, Juan Carlos Aldave, Waleed Al-Herz, Liliana Bezrodnik, Rachida Boukari, Ahmed Aziz Bousfiha, Caterina Cancrini, Antonio Condino-Neto, Ghassan Dbaibo, Beata Derfalvi, Figen Dogu, J.David M. Edgar, Brian Eley, Rasha Hasan El-Owaidy, Sara Elva Espinosa-Padilla, Nermeen Galal, Filomeen Haerynck, Rima Hanna-Wakim, Elham Hossny,

Aydan Ikinciogullari, Ebtihal Kamal, Hirokazu Kanegane, Nadia Kechout, Yu Lung Lau, Tomohiro Morio, Viviana Moschese, Joao Farela Neves, Monia Ouederni, Roberto Paganelli, Kenneth Paris, Claudio Pignata, Alessandro Plebani, Farah Naz Qamar, Sonia Qureshi, Nita Radhakrishnan, Nima Rezaei, Nelson Rosario, John Routes, Berta Sanchez, Anna Sediva, Mikko R.J. Seppanen, Edith Gonzalez Serrano, Anna Shcherbina, Surjit Singh, Sangeetha Siniah, Guiseppe Spadaro, Mimi Tang, Ana Maria Vinet, Alla Volokha, Kathleen E. Sullivan, X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world, *World Allergy Organization Journal*, Volume 12, Issue 3, 2019.

63. Verbruggen G, De Backer S, Deforce D, Demetter P, Cuvelier C, Veys E, Elewaut D. X linked agammaglobulinaemia and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):10.
64. Rawat A, Jindal AK, Suri D, Vignesh P, Gupta A, Saikia B, Minz RW, Banday AZ, Tyagi R, Arora K, Joshi V, Mondal S, Shandilya JK, Sharma M, Desai M, Taur P, Pandrowala A, Gowri V, Sawant-Desai S, Gupta M, Dalvi AD, Madkaikar M, Aggarwal A, Raj R, Uppuluri R, Bhattad S, Jayaram A, Lashkari HP, Rajasekhar L, Munirathnam D, Kalra M, Shukla A, Saka R, Sharma R, Garg R, Imai K, Nonoyama S, Ohara O, Lee PP, Chan KW, Lau YL et Singh S (2021) Profil clinique et génétique de l'agammaglobulinémie liée à l'X : une expérience multicentrique de l'Inde. *Devant. Immunol*. 11:612323. doi : 10.3389/fimmu.2020.612323.
65. Mbarki M; La fièvre méditerranéenne familiale au CHU Hassan II de Fès, thèse de doctorat en médecine encadrée par Pr Ouldin K, FMPF, 2017.
66. F. Poizeau, C. Droitcourt, C. Saillard, M. Poirot, T. Le Gallou, A. Perlat, A. Dupuy, Dermo-hypodermite bactérienne « à bascule » chez un patient atteint d'hypogammaglobulinémie liée à l'X, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 143, Issues 6–7, 2016, Pages 453-456, ISSN 0151-9638.
67. Park JY, Kim YS, Shin DH, et al. Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Br J Dermatol* March 2011;164(3):677e9.
68. Pepper, R.J. & Lachmann, H.J. Autoinflammatory Syndromes in Children *Indian J Pediatr* 2016; 83(3): 242-247.
69. Majeed HA, Ghandour K, Shahin HM. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatric surgery international*. 2000; 16(1-2):72–4.
70. Bardelas JA, Winkelstein JA, Seto DS, Tsai T, Roqol AD (1977) Fatal ECHO 24 infection in a patient with hypogammaglobulinemia: relationship to dermatomyositis-like syndrome. *J Pediatr* 90:396–404.
71. Wilfert CM, Buckley RH, Mohanakumar T, et al. Persistent and fatal central-nervous-system ECHOvirus infections in patients with agammaglobulinemia. *N Engl J Med* June 30, 1977;296(26):1485e9.
72. Mamishi S, Shahmahmoudi S, Tabatabaie H, et al. Novel BTK mutation presenting with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *Eur J Pediatr* November 2008;167(11):1335e8.

73. Fiore L, Plebani A, Buttinelli G, et al. Search for poliovirus long-term excretors among patients affected by agammaglobulinemia. *Clin Immunol* April 2004;111(1):98e102.
74. Andronikou S, Siamopoulou-Mavridou A, Pontikaki M, et al. Poliovirus vaccination in an infant with hypogammaglobulinemia. *Lancet* February 28, 1998;351(9103):674.
75. Hara M, Saito Y, Komatsu T, et al. Antigenic analysis of polioviruses isolated from a child with agammaglobulinemia and paralytic poliomyelitis after Sabin vaccine administration. *Microbiol Immunol* 1981;25(9):905e13.
76. Quinti I, Pierdominici M, Marziali M, et al. European surveillance of immunoglobulin safety—results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. *Clin Immunol* September 2002;104(3):231e6.
77. Ozen S, Aktay N, Lainka E et al. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):246-8.
78. Goyal R, Bulua AC, Nikolov NP, Schwartzberg PL, Siegel RM. Rheumatologic and autoimmune manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 Jan;21(1):78-84. doi: 10.1097/BOR.0b013e32831cb939. PMID: 19077721; PMCID: PMC2760066.
79. Elhasid R, Bergman R, Etzioni A. Autoimmunity in severe combined immunodeficiency (SCID). *Blood* 2002; 100:2677–2678; author reply 2678–2679.
80. Lee AH, Levinson AI, Schumacher HR Jr. Hypogammaglobulinemia and rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 22:252–264.
81. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92:34–48.
82. Uluhan A, Sager D, Jasin HE. Juvenile rheumatoid arthritis and common variable hypogammaglobulinemia. *J Rheumatol* 1998; 25:1205–1210.
83. Hernandez-Trujillo VP, Scalchunes C, Cunningham-Rundles C, Ochs HD, Bonilla FA, Paris K, Yel L, Sullivan KE. Autoimmunity and inflammation in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2014;34(6):627–32.
84. Gonzalez-Serrano ME, Estrada-Garcia I, Mogica-Martinez D, Gonzalez-Garay A, Lopez-Herrera G, Berron-Ruiz L, et al. Increased pro-inflammatory cytokine production after lipopolysaccharide stimulation in patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2012;32(5):967–74.
85. Liu X, Zhan Z, Li D, Xu L, Ma F, Zhang P, et al. Intracellular MHC class II molecules promote TLR-triggered innate immune responses by maintaining activation of the kinase Btk. *Nat Immunol*. 2011;12(5): 416–24.

86. Cunningham-Rundles C, Radigan L. Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency. *Clin Immunol*. 2005;115(2):147–53. *J Clin Immunol*.
87. Cunningham-Rundles C, Radigan L, Knight AK, Zhang L, Bauer L, Nakazawa A. TLR9 activation is defective in common variable immune deficiency. *J Immunol*. 2006;176(3):1978–87.
88. Park J, Munagala I, Xu H, Blankenship D, Maffucci P, Chaussabel D, et al. Interferon signature in the blood in inflammatory common variable immune deficiency. *PLoS One*. 2013;8(9):e74893.
89. Yu JE, Knight AK, Radigan L, Marron TU, Zhang L, Sanchez Ramon S. Toll-like receptor 7 and 9 defects in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):349–56.
90. Azizi G, Ahmadi M, Abolhassani H, Yazdani R, Mohammadi H, Mirshafiey A, Rezaei N, Aghamohammadi A. Autoimmunity in primary antibody deficiencies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3–4):180–93.
91. Jacobs ZD, Guajardo JR, Anderson KM: XLA-associated neutropenia treatment: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:631–634.
92. Behniafard N, Aghamohammadi A, Abolhassani H, Pourjabbar S, Sabouni F, Rezaei N: Autoimmunity in X-linked agammaglobulinemia: Kawasaki disease and review of the literature. *Exp Rev Clin Immunol* 2012;8:155– 159.
93. Warnatz K, Voll RE. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Front Immunol* 2012;3:210.
94. Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:116-26.
95. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR. Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. *Scand J Immunol*. 2010 May;71(5):317-28. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02386.x. PMID: 20500682.
96. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1388–1393.e1388.
97. Gonzalo-Garijo, M.A., Sánchez-Vega, S., Pérez-Calderón, R. et al. Renal Amyloidosis in a Patient with X-linked Agammaglobulinemia (Bruton’s Disease) and Bronchiectasis. *J Clin Immunol* 34, 119–122 (2014).
98. Hangül M, Akman S, Koyun M, Akbas SH. High Respiratory Tract Infection Rate in Patients With Familial Mediterranean Fever. *Cureus*. 2022 Sep 28;14(9):e29700. doi: 10.7759/cureus.29700. PMID: 36321013; PMCID: PMC9616174.

99. F. Caso, D.Rigante, A.Vitale, O.M. Lucherini, L.Costa, M.Atteno, A.Compagnone, P.Caso, B.Frediani, M.Galeazzi, L.Punzi and L.Cantarini. Monogenic Autoinflammatory Syndromes: State of the Art on Genetic, Clinical, and Therapeutic Issues. *International Journal of Rheumatology* 2013.
100. Cham B, Bonilla MA, Winkelstein JA (2002) Neutropenia associated with primary immunodeficiency diseases. *Semin Hematol* 39:107–115.
101. Farrar JE, Rohrer J, Conley ME (1996) Neutropenia in X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol Immunopathol* 81:271–276.
102. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, Futatani T, Miyawaki T (2005) Severe neutropenia in Japanese patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 25:491–495.
103. Plo Rodriguez F, Garcia Rodriguez M, Ferreira Cerdan A, Fontan Casariego G (1999) Neutropenia as early manifestation of X-linked agammaglobulinemia. Report on 4 patients. *An Esp Pediatr* 51:235–240.
104. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan K, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014 Apr 22;5:162.
105. Conley ME, Notarangelo LD, Etzione A (1999) Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 93:190–197 Rodríguez PF, Garcia Rodriguez MC, et al. Neutropenia as early manifestation of XLA: Report on 4 patients. *An Esp Pediatr*. 1999;51(3):235–240.
106. Alessandro Plebani, Vassilios Lougaris, Chapter 13 - Agammaglobulinemia. Richard Stiehm, *Stiehm's Immune Deficiencies*, Academic Press, 2014, Pages 329-346.
107. J.J. Chae, I. Aksentijevich, D.L. Kastner, Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy, *Br. J. Haematol* 2009; 146 (5): 467–478.
108. D. Marek-Yagel, I. Bar-Joseph, E. Pras, Y. Berkun, Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation? *J. Rheumatol* 2009; 36 (10): 2372.
109. Kone Paut I, Hentgen V, Guillaume-Czitrom S, Compeyrot-Lacassagne S, Tran TA, Touitou I, the clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated MEFV allele, *Rheumatology* 2009; 48: 840-2.
110. Fikrat FZ, *Les Maladies Auto-inflammatoires (a propos de 31cas)*, thèse de doctorat en médecine encadrée par Pr Chkirate B, FMPR, 2017.

111. Laarif Y, Agammaglobulinémie liée à l'X ou maladie de Bruton: à propos de 2 cas et revue de littérature, thèse de doctorat en médecine encadrée par Pr Abilkacem R, FMPPR, 2022.
112. S Padeh, Y Berkun, Familial Mediterranean fever, *Current Opinion in Rheumatology*, 2016;28(5):523–529.
113. Padeh S, Berkun Y. Autoinflammatory fever syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33:585–623.
114. V. Devauchelle-Pensec. Le CINCA ou NOMID, une pathologie encore méconnue, *La Lettre du Rhumatologue*, Suppl. 1 au n° 350, 2009.
115. Akar S, Yuksel F, Tunca M, et al. Familial Mediterranean fever: risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine* 2012;91:131–6.
116. Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314:1001–5.
117. Ozen S, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever *Ann Rheum Dis* 2016; 0:1–8.
118. Demirkaya E, Erer B, Ozen S, et al. Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean Fever: a systematic review. *Rheumatol Int* 2015.
119. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:477–98.
120. Berkun Y, Wason S, Brik R, et al. Pharmacokinetics of colchicine in pediatric and adult patients with familial Mediterranean fever. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:1121–30.
121. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1994; 21(9):1708–9.
122. C. Moser, G. Pohl, I. Haslinger, S. Knapp, D. Rowczenio, T. Russel, et al., Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation, *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009; 24 (2): 676–678.
123. R. Goldbach-Mansky, N.J. Dailey, S.W. Canna, A. Gelabert, J. Jones, B.I. Rubin, et al., Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition, *N. Engl. J. Med*. 2006; 355 (6): 581–592.
124. Gaspar HB, Lester T, Levinsky RJ, Kinnon C. Bruton's tyrosine kinase expression and activity in X-linked agammaglobulinemia (XLA): the use of protein analysis as a diagnostic indicator of XLA. *Clin Exp Immunol*. 1998;111:334–338.

125. Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, et al. Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood*. 1998;91:595–602.
126. Janeway CA. The development of clinical uses of immunoglobulins: a review. Washington, DC: National Academy of Science; 1970. p. 3e14.
127. Gitlin D, Janeway DC. Agammaglobulinemia: congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol* 1956;1:318e29] [Barandun S. Die gammaglobulin-therapie: chemische, immunologische und klinische grundlagen. *Bibl Haematol* 1964;17:1e138.
128. Garbett ND, Currie DC, Cole PJ. Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinemia. *Clin Exp Immunol* 1989;76:1e7.
129. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltim)* July 2006;85(4):193e202.
130. Sigmon JR, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. X-linked agammaglobulinemia diagnosed late in life: case report and review of the literature. *Clin Mol Allergy* June 2, 2008;6:5.
131. Qin X, Jiang LP, Tang XM, et al. Clinical features and mutation analysis of X-linked agammaglobulinemia in 20 Chinese patients. *World J Pediatr* January 18, 2013;9:273e7.
132. Wang Y, Kanegane H, Wang X, et al. Mutation of the BTK gene and clinical features of X-linked agammaglobulinemia in mainland China. *J Clin Immunol* May 2009;29(3):352e6.
133. Aghamohammadi A, Fiorini M, Moin M, et al. Clinical, immunological and molecular characteristics of Iranian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141(4):408.
134. Berger M, Cupps TR, Fauci AS. Immunoglobulin replacement therapy by slow subcutaneous infusion. *Ann Intern Med* 1980;93:55e6.
135. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LA, Strengers PF, Nienhuis H, Schellekens PT. 2001. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, doubleblind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 135:165– 74.
136. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. 2010. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A metaanalysis of clinical studies. *Clin. Immunol.* 137:21–3.
137. deVries E, Noordzij JG, Kuijpers TW, van Dongen JJ. Flow cytometric immunophenotyping in the diagnosis and follow-up of immunodeficient children. *Eur J Pediatr.* 2001 Oct;160(10):583–591.

138. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 2007; 56(5):1706–12.
139. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005; 84(1):1–11.
140. Yilmaz S, Cinar M, Simsek I, Erdem H, Pay S. Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar; 54(3):564-5.
141. Isaacs D, Webster AD, Valman HB. Immunoglobulin levels and function in pre-school children with recurrent respiratory infections. *Clin Exp Immunol*. 1984 Nov;58(2):335-40. PMID: 6094057; PMCID: PMC1577062.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاع علاصحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 225

سنة : 2023

مرض الالتهاب الذاتي المرتبط بفقد غاماغلوبولين الدم: بصدد حالتين عائليتين ومراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرف

السيدة يسرا أفيلال

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الأمراض الالتهابية الذاتية؛ فقد غاماغلوبولين الدم؛ نقص المناعة؛ الارتباط

أعضاء لجنة المناقشة:

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو

السيد عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

السيدة بشرى شكيرات

أستاذة في طب الأطفال

السيدة نعيمة الحافظي

أستاذة في طب الأطفال

السيد رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال