

Année: 2023

Thèse N°: 127

Le syndrome de job buckl ey Etude d'un cas et revue de la littérature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Wiam YASSINE
Née le 01 Octobre 1997 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Job Buckley; Abcès froids; Abcès pulmonaire

Membres du Jury :

Monsieur Khalid ENNIBI

Professeur de Médecine Interne

Monsieur Mohamed ELQATNI

Professeur de Médecine Interne

Monsieur Youssef SEKKACH

Professeur de Médecine Interne

Monsieur Jamal FATIHI

Professeur de Médecine Interne

Monsieur Mohamed JIRA

Professeur de Médecine Interne

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ ﴿٣٢﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

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 BOULAAJOUL
- *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
[Pharmacovigilance](#)

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](#)

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
[FMPA](#)
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](#)

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 Noureddine
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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique -[Doyen de la EMPR](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
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 Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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*
Marrakech
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 Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

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

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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie Directeur HM Avicenne-

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

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

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

Cardiologie
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*

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)

Marr.

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

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. AOUFI 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

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

Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 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. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 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
[l'UM6SS](#)

Pharmacologie [Doyen de la Faculté de Pharmacie de](#)

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
Pr. BENSNGHIR Mustapha*

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
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 KORAIKHI 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

JUN 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 Nouredine*

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 Abbas	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

A Allah subhanahu wa ta'ala

L'Unique, le Clément, Le Digne de Louange, Créateur des cieux et de la Terre
L'Omniscient, l'Omnipotent
C'est Vous seul que nous adorons et c'est auprès de Vous que nous cherchons secours.
Rien ne peut s'accomplir sans votre Volonté
En plus du bienfait de la Foi en Vous parmi tant d'autres, Vous me comblez du bienfait
d'avoir mené à bien mes études
Je vous invoque par Vos Noms et Attributs les plus nobles et Vous demande de bénir
ce travail ainsi que tout ce qui viendra par la suite.

A ma très chère mère, Souad Bakhti

Maman chérie, aucun mot ne sera jamais assez fort pour te remercier pour tout ce que tu as fait pour nous trois, depuis tout petits et jusque là. Ta générosité, ta sincérité, ton amour, ton attention, ta passion, ta pureté, ta patience, ta bonne humeur, ta bienveillance, ton indulgence et ta foi en moi ont fait de moi la jeune femme que je suis aujourd'hui.

Tu te rappelles quand je t'ai réveillée à minuit passée pour vous annoncer mon admission à la faculté de médecine ? Nous étions tellement contentes que nous sommes restées éveillées jusqu'au petit matin. Tu as toujours été ma source d'inspiration et je suis tellement fière d'être ta fille. J'espère que je réussirai à exaucer jusqu'au plus fou de tes rêves. Je te dédie ce travail, qui n'aurait jamais eu lieu sans ton soutien, ma première supporter, tes invocations en ma faveur m'ont fait réussir, je t'en demande encore et encore. J'aimerais te dire que je t'aime du fond de mon cœur, mais mon cœur n'a pas de fond pour toi.

Tu es une maman en or.

A mon très cher père, Abdelkhalek Yassine

Papa, tu te rappelles quand on s'est retrouvé dans ton bureau après les concours d'admission ? Tu m'avais dit que tu es fier de moi même quand j'étais sûre d'échouer, tu m'avais promis que peu importe le résultat j'irai à la meilleure université, tu as cru en moi même quand je doutais de tout. Quand tu m'as appris à faire du vélo, tu m'as également appris à garder l'équilibre en traversant les hauts et les bas de la vie.

En m'apprenant à faire de la corde à sauter tu m'as appris à aspirer haut dans mes rêves et à les atteindre.

Quand j'étais petite, j'attendais les soirs avec impatience pour que tu me lises une histoire, aujourd'hui encore je m'enthousiasme à l'idée d'entendre les récits et les anecdotes que tu me racontes.

Merci papa pour tous les sacrifices, pour tout ce que tu nous as donné, pour m'avoir appris la valeur des choses matérielles et immatérielles, pour ton amour, pour toutes les fois où tu as toléré mes singeries.

Papa le mérite de ce travail te revient, il témoigne de ton sens de l'honneur, de ton amour pour le travail bien fait, de tes conseils et de tes qualités humaines.

Je t'aime papa, tu es pour moi ce que le soleil est pour la terre.

Papa, maman

Puisse Allah vous préserver de tout malheur, vous accorder une excellente santé, faire de vous les parents les plus comblés qui soient où vous verrez vos enfants et vos petits enfants briller parmi les plus excellents, et vous comptez parmi ses serviteurs les plus illustres.

A mon très cher petit frère, A ma très chère petite sœur, Adam, Rim

Adam, Rim, mes petits anges, votre venue au monde a changé ma vie. Je ne peux exprimer à travers quelques lignes tous les sentiments d'amour et de tendresse que j'ai envers vous. Aucun mot n'est assez fort pour décrire la chance que j'ai d'avoir deux être si purs dans ma vie. Merci pour la joie que vous me procurez tous les jours. Merci pour votre aide, votre générosité et votre amour. Je vous dédie ce travail en guise de promesse, celle de toujours être à vos côtés, de vous encourager et de vous aimer inconditionnellement, toujours. Puisse Allah préserver votre sourire, vous combler de bonheur, de santé, vous apporter beaucoup de succès et de réussite dans tout ce que vous entreprenez, et vous procurer longue vie.

A mon très cher mari, El Mahdi Afraite

On en a fait du chemin depuis le premier « bonjour ».

Quand je t'ai rencontré j'ai trouvé mon âme sœur, la lumière de mon chemin.

Il n'est pas facile d'exprimer ce que l'on ressent, surtout quand son intensité est indescriptible.

Depuis le temps que nous partageons notre amour sur un petit nuage, je me suis rendue compte de l'importance de ce que tu m'apportes, tu as su me révéler, me sublimer, me transformer.

On a beau se parler souvent, je n'oublie pas le proverbe qui dit que les paroles s'envolent mais les écrits restent, alors je profite de cette occasion pour laisser une trace écrite et te dire que je t'aime éperdument, que je te soutiendrais et que je t'honorerais comme tu le fais chaque jour.

Aujourd'hui je te dédie ce travail, que tu connais presque aussi bien que moi, et qui a vu le jour grâce à ton soutien permanent, ton amour démesuré et ta foi en moi.

Puisse Allah préserver notre bonheur, notre amour, notre union et nous accorder santé et longue vie l'un à côté de l'autre.

A thomas,

Mon petit Tomtom, mon premier bou de chou, lorsque je te regarde je peux lire dans tes yeux de l'amour où nulle part on peut l'apercevoir. Au fond de tes pupilles qui brillent de mille feux, je lis les mots que tu ne sais pas dire, je vois cet immense amour et tendresse que tu me donnes tous les jours.

Dans ton regard, je contemple le reflet de la complicité et la passion qui nous réunis. Nos liens sont exceptionnels et mon amour pour toi est sans limite.

A mes grands-parents paternels,
Qu'Allah vous fasse entrer aux paradis de haut Firdaus.

A mes grands-parents maternels,
*Je vous dédie ce travail en guise de remerciement pour tout l'amour que vous m'avez apporté depuis toute petite, j'espère que votre vie est comblée de bonheur
Qu'Allah vous garde votre santé et vous préserve de tout malheur.*

**A mes beaux-parents, el hajj FathAllah Afraite,
elhajja Halima Laaouina**

J'ai trouvé en vous mes seconds parents. Vous m'avez entouré avec votre affection et votre amour et vous m'avez accueillie à bras ouverts vous êtes toujours aux petits soins avec moi, j'en serai toujours reconnaissante.

Je sais que je peux compter sur vous au meilleur comme au pire et j'espère à travers ce travail vous exprimer ma gratitude et ma fierté d'être votre belle fille.

Je vous aime de tout mon cœur.

Qu'Allah vous préserve votre santé, vous remplisse votre quotidien de joie et vous accorde une vie longue et comblée, entourés de vos enfants et petits-enfants.

A ma belle sœur, Zineb Afraite

Avoir une belle sœur comme toi prouve qu'il n'y a pas besoin d'être liée par le sang pour aimer quelqu'un.

Je te dédie ce travail en guise de remerciement et de gratitude pour ta bonté et ta gentillesse.

Qu'Allah exauce tous tes vœux et remplisse ta vie de bonheur, de santé et de prospérité.

A toute la famille Yassine, toute la famille Bakhti, toute la famille Afraite, toute la famille Laaouina

Avec toute mon estime et mon affection.

Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer.

Que Dieu vous accorde santé et longue vie.

Avec toute mon affection et mon respect.

A ma sœur de cœur, Ouiam Sahi

Cela fait quatorze belles années qu'on est meilleures amies, non plus que ça tu es ma deuxième sœur. Merci d'être toujours là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments, merci pour ta sincérité et ta loyauté. On a commencé cette aventure ensemble, mais la vie avait d'autres plans pour toi, je suis honorée d'avoir une personne si courageuse qui n'a pas peur de tout affronter pour choisir ce qu'il y a de meilleur pour sa vie. Ce n'est pas grave on se retrouvera comme on a toujours su le faire.

Je te dédie ce travail en guise d'encouragement et de remerciement pour ta présence durant toutes ces années. Je tacherai, si Allah le veut, d'être présente à tes côtés le jour de ta soutenance, je t'aime Ouioui.

A mes chères amies et collègues, Salma, Chaimae, Najoua, Yousra, Fatima Zahra

Cette aventure aurait été bien fade et ennuyeuse sans vous, c'est loin d'être fini mais je tenais à vous remercier d'être de si bonnes amies.

A tous ceux que j'ai omis de citer

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent.

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

Je prie Allah pour que notre amitié et fraternité soient éternelles...

Remerciements

A ALLAH :
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE : professeur Khalid ENNIBI
Pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider et de juger ce travail de thèse. Votre sérieux, votre Compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.
Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE : Professeur Mohamed ELQATNI

Il nous est impossible de dire en quelques mots ce que nous vous devons.
Je tenais d'abord à vous remercier pour le soutien dont vous avez fait preuve à notre égard.
Ceci est le fruit de vos efforts, sans vous ce travail n'aurait jamais été possible. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre disponibilité et votre gentillesse méritent toute admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :
Professeur Youssef SEKKAH

Nous tenons à vous remercier d'avoir répondu à notre souhait de vous voir siéger parmi nos membres du jury. En acceptant d'évaluer notre travail, vous nous accordez un très grand honneur. Veuillez accepter, cher maître, l'expression de nos considérations les plus distinguées.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :
Professeur Jamal FATIHI

Nous sommes très honorés de vous avoir parmi nous. Vous avez accepté humblement de juger notre travail de thèse. Ceci nous touche énormément et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de notre estime.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :
Professeur Mohamed JIRA

*Nous vous remercions de la spontanéité et de la gentillesse avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.
Votre dynamisme, votre sens de responsabilité nous impressionnent et sont pour nous un idéal à atteindre.
Nous espérons être dignes de votre confiance, et nous vous prions, cher Maître, d'accepter notre profonde reconnaissance et notre haute considération*

**À tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat**

Une thèse est le fruit de plusieurs années d'études et je ne saurais oublier dans mes dédicaces l'ensemble de mes professeurs et maîtres qui ont contribué de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.

Liste des abréviations

ABRÉVIATIONS

- **APO** : Déclencheur naturel de l'apoptose
- **CD** : Cluster de differentiation
- **CIVD** : Coagulation intraveineuse disséminée
- **CMF** : Cytométrie en flux
- **CMV** : Cytomégalovirus
- **CPK** : Créatine kinase
- **CRP** : Protéine C réactive
- **DEXA** : Absorptiométrie bisystémique de rayons X
- **DI** : Déficit immunitaire
- **DIC** : Déficit immunitaire combiné
- **DICS** : Déficit immunitaire combiné sévère
- **DOCK8** : Deducator of kinocytosis 8
- **DS** : Dérivation standard
- **ETT** : Echographie transthoracique
- **GAJ** : Glycémie à jeun
- **HIES** : Syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie E
- **HIV** : Virus de l'immunodéficience humaine
- **HLA** : Antigènes des leucocytes humains
- **HVB** : Virus de l'hépatite B
- **HVC** : Virus de l'hépatite C
- **IgA** : Immunoglobuline A
- **IgD** : Immunoglobuline D
- **IgE** : Immunoglobuline E
- **IgG** : Immunoglobuline G
- **IgM** : Immunoglobuline M
- **IL** : Interleukine
- **INF** : Interféron
- **LDH** : Lactate déshydrogénase
- **MPO** : Myéloperoxydase
- **NBT** : Nitrobleu de tétrazolium

- **NFS** : Numération de la formule sanguine
- **NIH** : National institute of health
- **NK** : Natural killer
- **ORL** : Otorhinolaryngologie
- **PDC** : Pediatrics positions developement conferences
- **PGM3** : Phosphoacétylglucosamine kinase 3
- **PHA** : Phytohémagglutinine
- **STAT3** : Signal transducer and activator of transcription 3.
- **TTB** : Test de transformation lymphoblastique
- **TYK2** : Tyrosine protéine kinase
- **VS** : Vitesse de sédimentation

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: ontogenèse des cellules immuno- compétentes	7
Figure 2: classification des déficits immunitaires primitifs	11
Figure 3: Les grandes étapes et l'action des différentes voies d'activation du complément	20
Figure 4: Radiographie standard pulmonaire de face :	27
Figure 5: scanner thoracique en incidence coronale	28
Figure 6: et 7 : scanner abdomino-pelvien en incidence transverse	29
Figure 8: Radiographie standard de rachis cervical : Patient âgé de 48 ans atteint du syndrome de job, chez qui on retrouve un degré d'ostéoporose avancé dû au syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E.	49
Figure 9: radiographie panoramique de face : rétention de multiples dents primaires	53
Figure 10: examens de 1 ^{ère} et de 2 ^{ème} intension en cas d'anomalies du bilan initial (N= normal ; ig= immunoglobuline).....	61
Figure 11: radiographie standard de thorax de face : montrant la présence de bronchectasies	71
Figure 12: scanner thoracique en coupe transversale : sur ce scanner nous décelons la présence de dilatations des bronches symétriques.....	72
Figure 13: scanner thoracique coupe transversale : ce scanner mets en évidence la présence d'adénopathies bilatérales et symétrique dans un cas de granulomatose sur syndrome de job Buckley.....	73
Figure 14: scanner thoracique coupe transversale : Granulomatose sarcoïdose like avec la présence de plusieurs nodules de topographie péri lymphatique sur syndrome de job Buckley.	73
Figure 15: Angiographie coronaire CT+ : chez un patient qui porteur du syndrome de job Buckley et qui présente des infections réccurente : L'artère coronaire droite présente une ectasie diffuse. L'artère coronaire descendante antérieure gauche et sa grande branche diagonale présentent des anévrismes.....	74
Figure 16: angiographie coronaire par résonance magnétique : chez un patient porteur du syndrome de job Buckley montrant un segment ectasique de l'artère coronaire droite proximale et un segment anévrisimal de l'artère coronaire gauche descendante.....	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification de déficits immunitaires.....	8
Tableau 2: principaux germes pyogènes incriminés dans les déficits de l'immunité humorale et leur localisation	9
Tableau 3: différents germes incriminés dans les déficits de l'immunité cellulaire.....	10
Tableau 4: numération des lymphocytes en valeur absolue en fonction de l'âge:	17
Tableau 5: âge d'apparition des premiers symptômes dans une étude de 112 patients	30
Tableau 6: sites infectieux par ordre de fréquence chez 212 patients.....	32
Tableau 7: bactéries isolées chez 187 patients par ordre de fréquence toutes localisations confondues.....	33
Tableau 8: Les infections viscérales dans le syndrome de job Buckley	37
Tableau 9: Les infections virales et leurs particularités	40
Tableau 10: Candidoses sévères chez 212 patients	41
Tableau 11: les cryptococcoses chez 8 patients	43
Tableau 12: âge d'apparition de la dermatite eczématiforme (chez 42 patients)	44
Tableau 13: résultat DEXA chez 8 patients :(78).....	48
Tableau 14: grossesse chez 3 patientes atteinte du syndrome de job Buckley :.....	54
Tableau 15: Différentes néoplasies dans le syndrome de job Buckley chez 9 patients :	56
Tableau 16: maladies et syndromes associés au syndrome de job Buckley.....	59
Tableau 17: taux des éosinophiles chez 147 patients à un instant T (éléments /mm ³):.....	62
Tableau 18: concentration des immunoglobulines dans le syndrome de job Buckley chez 224 patients	64
Tableau 19: variation de la concentration des IgE en fonction de l'âge: étude de Grimbacher (107)	65
Tableau 20: taux des igE anti staphylococciques dans différentes affections :.....	67
Tableau 21: taux des IgE anti-candida dans différentes affections	68
Tableau 22: Réponse IgG en post vaccinations :.....	70
Tableau 23: différentes forme cliniques du syndrom d'hyperimmunoglobulinémie E.....	79
Tableau 24: résultats du traitement de 5 patients par ciclosporine A	93

Sommaire

SOMMAIRE

Introduction	1
Les déficits immunitaires :	5
1. DEFINITION :	6
2. L'EPIDEMIOLOGIE :	7
3. RAPPEL :	7
4. CLASSIFICATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES :	8
5. LES DEFICITS IMMUNITAIRES CONGENITAUX/PRIMITIFS :	8
6. LES SIGNES CLINIQUES :	12
7. LES EXAMENS BIOLOGIQUES :	13
7-1) Les examens de première intention :	13
7-1-1) L'hémogramme :	13
7-1-2) dosage pondéral des immunoglobulines sériques :	13
7-1-3) Sérologies post---vaccinales et post---infectieuses :	14
7-2) Les examens de deuxième intention :	15
7-2-1) Le phénotypage des lymphocytes sanguins :	15
7-2-2) L'étude fonctionnelle des lymphocytes :	17
7-2-3) Etude fonctionnelle des polynucléaires :	18
7-2-4) Les examens utiles au diagnostic des déficits en complément :	19
7-3) En cas d'anomalies des examens de première intention :	21
7-4) En cas de lymphopénie associée à une hypogammaglobulinémie et à des sérologies anormales :	21
7-5) En cas de normalité des examens de première intention :	22
Le syndrome de Job Buckley	24
A. L'OBSERVATION :	25
B. DISCUSSION :	30
I. L'épidémiologie :	30
1. L'âge de début :	30
2. Le mode de début :	30

II. Etude clinique :.....	31
1. Les infections :.....	31
a) Les infections bactériennes :.....	31
a-1) Sites préférentiels :.....	31
a-2) Agents bactériens responsables :.....	33
b) Les infections cutanées et sous cutanées :.....	34
c) Les infections pulmonaires :.....	34
d) Les infections de la sphère ORL et stomatologique :.....	36
e) Les infections oculaires :.....	36
f) Les infections osseuses et articulaires :.....	36
g) Les infections viscérales :.....	37
h) les infections urinaires :.....	37
i) Les infections gastro-intestinales :.....	38
j) les lymphadénites :.....	38
k) les infections du système nerveux :.....	38
l) Le syndrome de job et la tuberculose :.....	38
m) Les septicémies :.....	39
n) Les infections parasitaires et virales :.....	39
n-1) Les infections parasitaires :.....	39
n-2) Les infections virales :.....	40
o) Les infections fongiques :.....	40
o-1) Candidose :.....	40
o-2) Aspergillose :.....	41
o-3) Histoplasmoses :.....	42
o-4) Cryptococcoses:.....	42
2. La dermatite eczématiforme :.....	44
3. La dysmorphie faciale :.....	45
4. Les anomalies osseuses de l'appareil locomoteur :.....	46
a) L'ostéoporose et fractures :.....	46
b) La scoliose :.....	50

c) L'hyperlaxité articulaire :	50
d) La craniosténose :	51
e) Le retard staturo-pondéral :	52
f) Autres anomalies osseuses :	52
5. Les anomalies dentaires :	52
6. Syndrome de job et grossesse :	54
7. Maladies ou syndromes associés au syndrome de job Buckley :	55
a) Les néoplasies :	55
b) Autres maladies ou syndromes :	57
b-1) Lupus érythémateux disséminé :	57
b-2) la glomérulonéphrite membrano-proliférative :	58
b-3) le syndrome de dubowitz :	58
III. L'étude biologique :	60
1. La numération et la formule sanguine :	62
2. VS et CRP :	63
3. L'immunité à médiation humorale :	63
a) Généralités :	63
b) les IgE :	64
b-1) Les IgE anti-staphylococciques :	66
b-2) les IgE anti-candida :	67
b-3) Les IgD:	68
b-4) Les IgM :	68
b-5) Les IgA :	68
b-6) les IgG :	69
b-7) réponse anticorps post-vaccinales :	70
IV. Les données de l'imagerie :	71
V. Les formes cliniques du syndrome de job Buckley :	76
1. Forme autosomique dominante du syndrome de job Buckley :	77
VI. Les diagnostics différentiels du syndrome de job Buckley :	80

VII. Le traitement :.....	82
1. Le traitement symptomatique :.....	82
a) les infections bactériennes :.....	82
b) Les infections fongiques :.....	84
c) Les pneumatocèles :	85
d) La dermatite eczématiforme :.....	85
e) L'hygiène cutanée et dentaire :.....	86
f) Les vaccinations :.....	86
g) L'ostéoporose :.....	87
2. Les traitements de fond :.....	88
a) Le lévamisole :.....	88
b) Les antihistaminiques H1 et H2 :.....	89
c) La ciclosporine A :.....	92
d) Les corticoïdes :	94
e) La greffe de moelle osseuse :.....	94
f) Autres traitements :	94
VIII. Le pronostic :.....	96
Conclusion	97
Résumés	99
Bibliographie	103

Introduction

En 1966, Davis et al ont décrit deux jeunes filles atteintes d'une dermatite chronique, d'hyper laxité articulaire, de retard staturo-pondéral, d'onychodystrophies et d'infections ORL, pulmonaires et cutanées récidivantes (1).

« So went Satan forth from the presence of the Lord, and smote Job with sore boils from the sole of his foot unto his crown. » C'est avec cette citation du livre de Job que Davis, Schaller et Wedgwood ont choisi l'appellation syndrome de Job Buckley.

En 1972, Buckley et al ont constaté chez deux patientes des manifestations cliniques semblables à celles du syndrome de Job associées à une dysmorphie faciale, des infections fongiques, une hyper éosinophilie et une hyperimmunoglobulinémie E (2). Cette découverte donna au syndrome de Job son appellation actuelle : Job-Buckley.

Ultérieurement, Clark et al ont identifié en plus des manifestations cliniques une anomalie du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles. C'est une anomalie de l'adhérence des polynucléaires neutrophiles et de leur déplacement vers une cible, ce qui est à l'origine d'une forte prédisposition aux infections bactériennes et fongiques. A l'état normal, les polynucléaires neutrophiles subissent un mécanisme appelé chimiotaxie, leur permettant de migrer vers les sites d'infection ou d'inflammation.

L'hyperimmunoglobulinémie E et le déficit du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles ont été observés chez les patients initialement décrits par Davis et al en 1966.

Le syndrome de job Buckley, également connu sous le nom du syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E est un déficit immunitaire primitif complexe. L'incidence annuelle est de 1/ 1 000 000, touchant autant les hommes que les femmes avec un sexe ratio H/F=1. Ce syndrome est associé à des mutations du gène STAT3 (protéine de transduction et d'activation de la translocation 3), les mutations peuvent être de novo dans les cas sporadiques ou des mutations à transmission autosomique dominante dans les formes familiales.

C'est un déficit rare, découvert exceptionnellement à l'âge adulte, habituellement les symptômes apparaissent dès l'âge de 6 mois. Le pronostic est redoutable.

Les manifestations révélatrices de ce déficit immunitaire sont surtout des infections sévères et/ou récidivantes, ou causées par des germes opportunistes. L'agent infectieux le plus fréquemment mis en cause est le Staphylococcus aureus, cependant on observe également la présence de l'Haemophilus influenzae ou de Streptococcus pyogènes.

Le syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie E est caractérisé par :

- Un taux élevé d'IgE sériques (de l'ordre de plus de 2000 UI/ml) ;
- Des manifestations cliniques cutanées (eczéma, candidose mucocutanée et abcès) ;
- Des infections pulmonaires récidivantes qui sont dues principalement au staphylocoque doré ;

D'autres signes d'appel et d'autres complications sont possibles : des manifestations allergiques sévères, cassure de la courbe staturo-pondérale, manifestations auto-immunes, cancers ou manifestations syndromiques associées. Un interrogatoire complet, un examen physique et des examens biologiques simples permettent habituellement de poser le diagnostic et de préciser le type de déficit immunitaire. Des examens spécialisés sont ensuite réalisés pour préciser les anomalies moléculaires et génétiques.

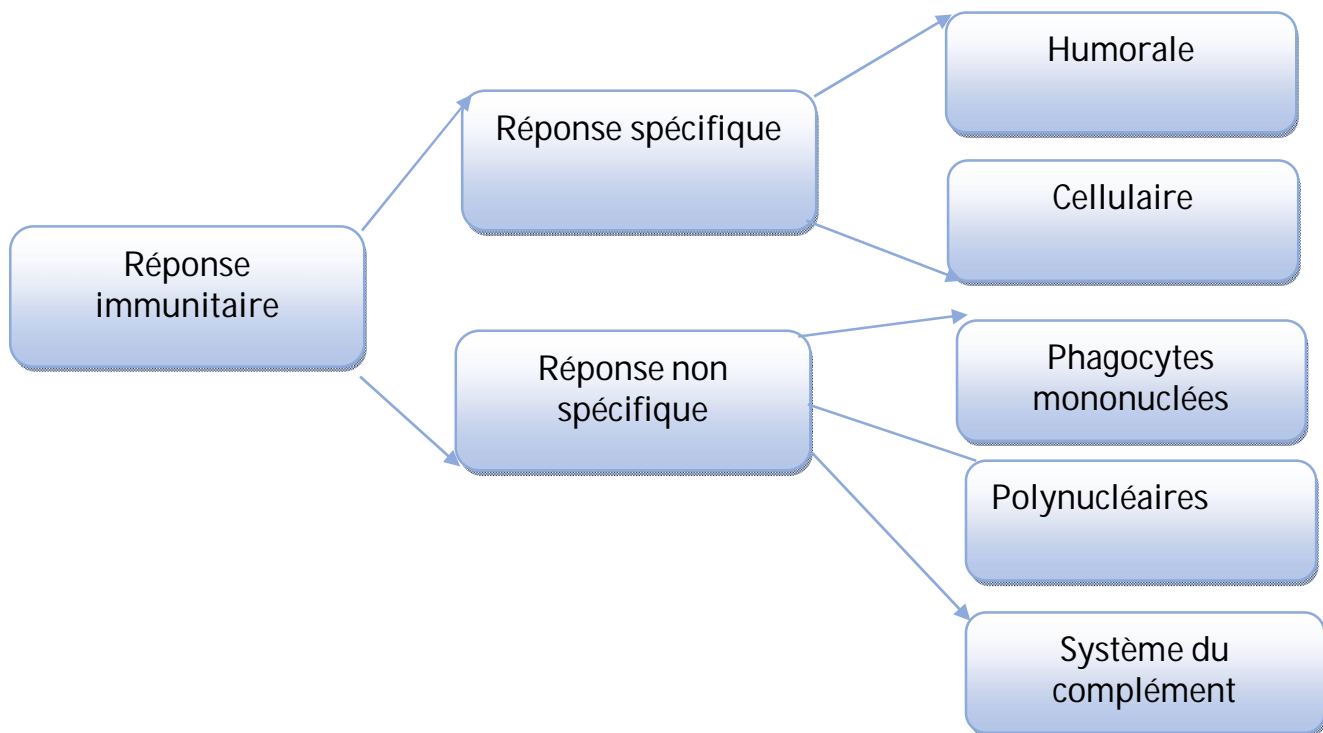
Les déficits immunitaires :

Les déficits immunitaires sont caractérisés par un dysfonctionnement du système immunitaire. Ceci entraîne des infections qui se caractérisent par leur développement particulier, leurs récurrences fréquentes, leur sévérité et leur persistance dans le temps.

1. DEFINITION :

Un déficit immunitaire est défini par toute anomalie qualitative ou quantitative congénitale ou acquise liée à une ou plusieurs lignées cellulaires impliquées dans la réponse immunitaire spécifique et/ou non spécifique.

Ces anomalies fragilisent l'organisme de façon durable ou passagère en favorisant la survenue d'infections et parfois de tumeurs.



2. L'EPIDEMIOLOGIE :

L'incidence des déficits immunitaires congénitaux est en augmentation, en effet on rapporte entre 5000 et 10000 nouveaux cas par an.

La prévalence moyenne des déficits immunitaires est de 1/10000.

Ils sont moins fréquents que l'hypothyroïdie congénitale 1/5000, et plus fréquents que la phénylcétonurie 1/14000.

3. RAPPEL :

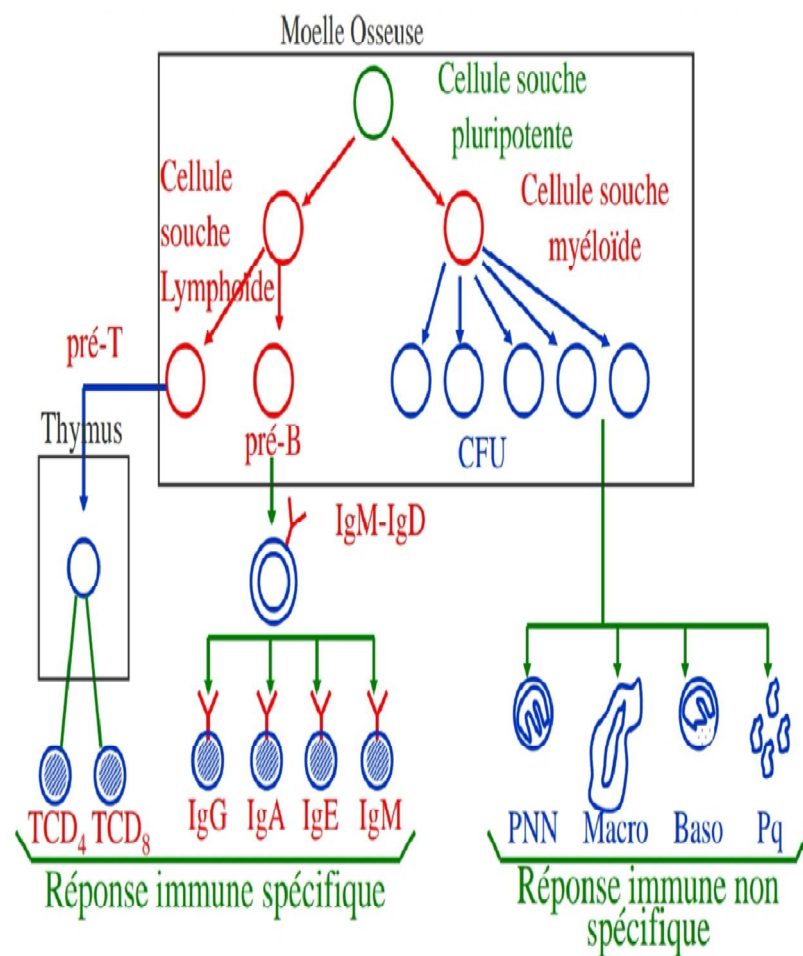


Figure 1: ontogénèse des cellules immuno- compétentes

4. CLASSIFICATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES :

Tableau 1: Classification de déficits immunitaires

Primitifs/congénitaux (héréditaires) :	Secondaires (acquis) :
-Déficits humoraux (B)	..SIDA
-Déficits cellulaires (T)	..Hémopathies malignes
-Déficits combinés (B+T)	..Vieillessement
-Déficits de la phagocytose	..Malnutrition
-Déficits du complément	..Traitement immunosuppresseur

Le syndrome de job fait partie des déficits immunitaires primitifs.

5. LES DEFICITS IMMUNITAIRES

CONGENITAUX/PRIMITIFS :

Les déficits immunitaires primitifs correspondent en règle générale à des anomalies mono ou multigéniques touchant les voies de l'immunité innée ou adaptative avec plus de 300 gènes impliqués (4).

La manifestation clinique évocatrice principale d'un déficit immunitaire est la susceptibilité accrue aux infections avec une augmentation de la fréquence et/ou de la sévérité et/ou de la durée. Les infections peuvent être répétées et sans intervalle libre et peuvent être secondaires à des agents opportunistes. Selon le type d'infection on peut s'orienter vers le type de déficit immunitaire.

On distingue cliniquement :

- syndrome de déficit de l'immunité humorale ;
- syndrome de déficit de l'immunité cellulaire ;
- syndrome de déficit de la phagocytose et de la bactéricidie ;

➤ **Syndrome de déficit de l'immunité humorale :**

Ce sont des déficits primitifs de la lignée B. Ils sont caractérisés par des infections répétées par des germes à parasitisme extracellulaire obligatoire. Ce sont des germes pyogènes.

Tableau 2: principaux germes pyogènes incriminés dans les déficits de l'immunité humorale et leur localisation

germes pyogènes	localisations électives
Pneumocoque, méningocoque,	poumons, méninges,
streptocoque, staphylocoque,	oreilles, sinus,
Pseudomonas, hémophilus	peau, conjonctives,
influenza ;...	septicémies,
	gastro-entérites ;

- Déficients de tous les isotypes :
 - Agammaglobulinémie liée à l'x ;
 - Hypogammaglobulinémie à expression variable ;
 - Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson ;
- Déficients sélectifs :
 - Déficients en IgA ;
 - Déficients en sous classes des IgG ;
 - Déficients en IgM, IgD, IgE ;

➤ **Syndrome de déficit de l'immunité cellulaire :**

Ce groupe de syndromes est caractérisé par des infections répétées par des germes à développement intracellulaire facultatif.

Tableau 3: différents germes incriminés dans les déficits de l'immunité cellulaire

<u>Levures</u>	Pneumocystis carinii
<u>parasites</u>	toxoplasma gondii candida
<u>virus</u>	CMV rougeole, rubéole
<u>bactéries</u>	bacille de koch, salmonella, brucella listeria monocytogene

➤ **Syndrome de déficit de la phagocytose et de la bactéricidie :**

Ils sont caractérisés par la survenue répétée d'infections cutanées, ganglionnaires, pulmonaires et hépatiques.

Les germes responsables sont :

- Staphylocoque
- Les bactéries gram négatif
- Les levures

Les lésions histologiques sont de type granulomateux.

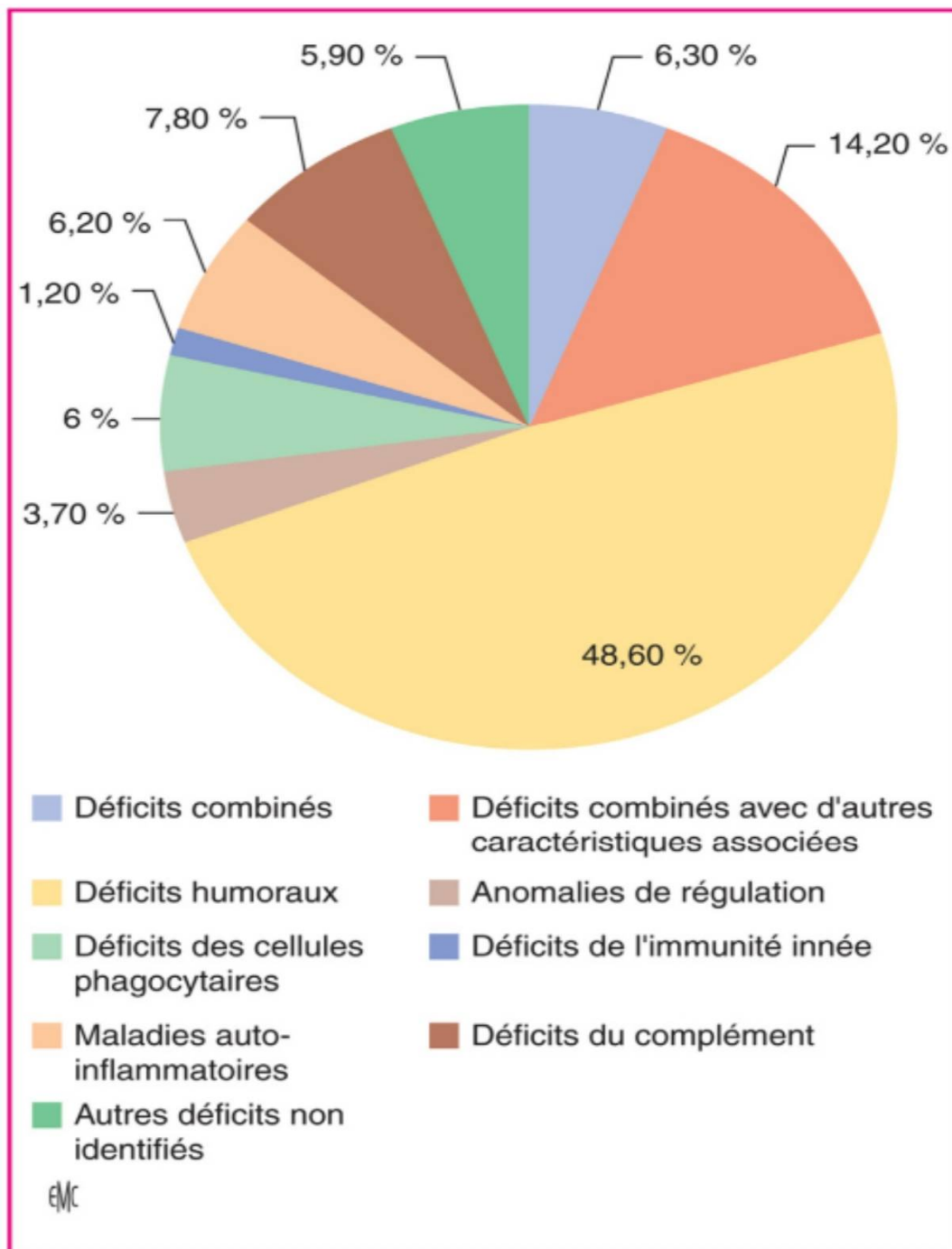


Figure 2: classification des déficits immunitaires primitifs

6. LES SIGNES CLINIQUES :

Devant certains signes, il est impératif de suspecter un déficit immunitaire :

- ❖ Antécédents familiaux de déficits immunitaires ou de signes cliniques similaires.
- ❖ Infections récurrentes :
 - ORL : plus de 8 otites/an (pendant l'automne et l'hiver) avant 4 ans, plus de 4 otites par an (pendant l'automne et l'hiver) après 4 ans, plus de 2 sinusites par an.
 - Pulmonaire : plus de 2 pneumonies par an à bactéries pyogènes avec le même type de pathogène.
 - Infections sévères et/ou d'évolution grave
 - Une méningite ou une septicémie dues à *Streptococcus pneumoniae*, à *Hæmophilus*, et à *Neisseria* doivent alerter.
 - Infections dues à des germes opportunistes, diarrhée infectieuse persistante, muguet ou candidose cutanée récidivante.
 - Une cassure de la courbe staturo-pondérale et/ou une diarrhée persistante.

7. LES EXAMENS BIOLOGIQUES :

7-1) Les examens de première intention :

7-1-1) L'hémogramme :

La formule leucocytaire doit être interprétée en valeur absolue.

La lymphocytose chez l'enfant doit être interprétée en fonction de l'âge.
Une lymphopénie oriente vers un déficit de l'immunité cellulaire.

Une neutropénie isolée inférieure à $500/\text{mm}^3$ peut être responsable du déficit immunitaire.

La neutropénie cyclique doit être recherchée par des hémogrammes successifs hebdomadaires.

Cinq gènes ont été identifiés dans les neutropénies congénitales de transmission autosomique dominante ou récessive (élastase, WASP).

La numération peut aussi révéler : une anémie, une thrombopénie et/ou une neutropénie.

Ces manifestations peuvent résulter de phénomènes auto-immuns qui compliquent certains déficits de l'immunité cellulaire.

Les corps de Jolly évoquent une asplénie ou une hyposplénie.

7-1-2) dosage pondéral des immunoglobulines sériques :

Le dosage pondéral des IgG, des IgA et des IgM par immuno-néphélométrie est un élément essentiel dans le diagnostic des déficits immunitaires de la voie humorale (lymphocytes B) et des déficits immunitaires combinés qui impliquent tant les lymphocytes T que les lymphocytes B.

Ces dosages apprécient la production globale d'anticorps sans tenir compte de leur spécificité et doivent être interprétés en fonction de l'âge.

Les dosages sont interprétables les premiers mois de la vie car les seules IgG que l'enfant présente dans son sérum à la naissance sont d'origine maternelle. Ces IgG maternelles seront éliminées progressivement par l'enfant (demi-vie des IgG1 environ 3 semaines). A l'âge de 21 semaines (environ 5 mois) le taux des IgG maternelles chute d'un facteur 128 par rapport au taux de naissance. A l'âge de 30 semaines (environ 7 mois et demi) le taux des IgG maternelles chez l'enfant n'est plus que le millième du taux le jour de la naissance.

Un dosage des sous-classes des IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4) n'est pas toujours utile et ne doit jamais être réalisé avant l'âge de deux ans.

7-1-3) Sérologies post-vaccinales et post-infectieuses :

Apprécient la capacité de production d'anticorps spécifiques soit de type anti-protéine (antitétanique, anti-diphtérie, antipoliomyélite), soit de type anti-polysaccharidique (anti-Hæmophilus et anti-pneumocoque).

Pendant les premiers mois de vie les anticorps de classe IgG sont en grande partie d'origine maternelle.

Les réponses anticorps anti-protéines sont thymo-dépendantes. Elles requièrent la coopération entre les lymphocytes T et B. Elles sont post-infectieuses ou post-vaccinales (vaccins antitétanique, antidiphtérique, anti-Hæmophilus et anti-pneumocoque conjugués à des protéines).

Les réponses anticorps anti-polysaccharides sont thymo-indépendantes. Elles sont post-infectieuses (par exemple : pneumocoque) ou post-vaccinales (par exemple : vaccins anti-pneumocoque ou anti-méningocoque non conjugués).

Les agglutinines régulières anti-A et anti-B sont des anticorps naturels dirigés contre les antigènes du système ABO que l'individu ne possède pas. Leur apparition est tardive car l'enfant de moins de 2 ans présente un défaut physiologique des réponses thymo-indépendantes contre les polysaccharides microbiens y compris ceux qui miment les antigènes A et B.

Devant toute suspicion de déficit immunitaire chez l'enfant, il faut savoir que la vaccination par des germes atténués est totalement interdite, la transfusion sanguine ne doit être pratiquée qu'avec des produits sanguins irradiés et en cas de déficit de la voie cellulaire, la prévention du risque de pneumocystose est indispensable.

7-2) Les examens de deuxième intention :

Les données amenées par les résultats de l'hémogramme, du dosage pondéral des IgG, IgM, IgA et les sérologies post vaccinales et post infectieuses, associées à l'anamnèse et à l'examen clinique permettent d'orienter les examens de deuxième intention.

7-2-1) Le phénotypage des lymphocytes sanguins :

L'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) avec numération absolue des populations et sous-populations utilise divers anticorps monoclonaux spécifiques de marqueurs de différenciation lymphocytaire (cluster of differentiation ou CD) :

- CD3 est spécifique des lymphocytes T subdivisés en CD3+ CD4 + (lymphocytes T auxiliaires) et CD3+ CD8 + (lymphocytes T cytotoxiques).
- CD19 et CD20 sont spécifiques des lymphocytes B.
- CD56 et CD16 permettent de définir les lymphocytes Natural killer (NK).

La numération des lymphocytes et des sous-populations lymphocytaires doit être interprétée selon l'âge du patient.

Ces numérations de bases seront complétées en fonction du contexte par de multiples marqueurs de différenciation dont l'expression anormale permettra de compléter l'enquête diagnostique.

Sans prétention d'exhaustivité nous citerons:

- Les antigènes de classe I et classe II du CMH (HLA)
- Le CD40 ligand (encore appelé CD154)
- La molécule Fas (encore appelé APO-1 ou CD95) et son ligand FasL
- Les intégrines LFA1 (CD18 et CD11a), CR3 (ou Mac1 : CD18 et CD11b), CR4(CD18 et CD11c)

Tableau 4: numération des lymphocytes en valeur absolue en fonction de l'âge (cellule/ml x 10^{x-3}) :

Numération	0-1 an	1-2 ans	2-6 ans	6-12 ans	12ans-adulte
lymphocytes	3,4-9	3,6-8,9	2,3-5,4	1,9-3,7	1,4-3,3
LT CD3	2,5-5,9	2,1-6,2	1,4-3,7	1,2-2,6	1-2,2
LT CD4	1,4-4,3	1,3-3,4	0,7-2,2	0,65-1,5	0,53-1,3
LT CD8	0,5-1,7	0,62-2	0,49-1,3	0,37-1,1	0,33-0,92
LB CD19	0,3-3	0,72-2,6	0,39-1,4	0,27-0,86	0,11-0,57
LNK CD16/56	0,16-0,95	0,18-0,92	0,13-0,72	0,10-0,48	0,07-0,48

7-2-2) L'étude fonctionnelle des lymphocytes :

Elle est évaluée par les tests de transformation lymphoblastique (TTB) qui mesurent la prolifération des lymphocytes T stimulés par des mitogènes polyclonaux (phytohéماغglutinine ou PHA), antigènes microbiens (tuberculine, anatoxine tétanique, candidine...), allo antigènes.

Ces tests explorent mal les lymphocytes B.

La stimulation par la PHA ne requiert aucune immunisation antérieure.

Les tests de transformation lymphoblastique stimulés par les antigènes microbiens requièrent une sensibilisation antérieure du patient, soit par vaccination (par exemple : anatoxine tétanique, tuberculine, poliovirus), soit par infection (par exemple : Candida albicans, Herpes virus).

Les tests TTB vis-à-vis des antigènes vaccinaux ne sont interprétables que durant l'année qui suit la vaccination, au-delà de ce délai une confirmation après un rappel vaccinal est requise.

Ils ne sont pas interprétables au décours immédiat de la vaccination (ou de l'infection surtout si elle n'est pas guérie).

7-2-3) Etude fonctionnelle des polynucléaires :

Les fonctions des polynucléaires dépendent du mouvement, de l'adhésion, de la phagocytose et de la destruction des particules ingérées (microbicidie).

Le mouvement et l'adhésion sont explorés par l'étude du chimiotactisme spontané et en présence de substances chimio-attractantes. Les fonctions phagocytaires sont explorées par l'étude de l'explosion oxydative (mécanisme mis en jeu dans la microbicidie) font appel à la capacité de production d'ions superoxyde O_2^- – après activation. Le test de réduction du nitrobleu de tétrazolium (NBT) dans les cellules phagocytaires permet l'exploration au microscope optique.

La capacité de réduction des cellules phagocytaires peut également être évaluée par cytométrie en flux avec la dihydro-rhodamine. Cette méthode révèle aussi le déficit en MPO qui est fréquent et le plus souvent asymptomatique.

Le test de chimioluminescence peut également être utilisé, il mesure l'émission d'énergie lumineuse émise par l'explosion oxydative des phagocytes, grâce à un compteur à scintillation.

7-2-4) Les examens utiles au diagnostic des déficits en complément :

La voie classique du complément est explorée par le dosage du CH50. Un défaut d'un des composés du C1 au C9 entraîne une baisse du CH50, et le diagnostic est alors confirmé par le dosage spécifique des divers composants. La voie alterne du complément est étudiée par le dosage de l'AP50. En cas d'anomalie, l'exploration est complétée par le dosage des différents facteurs de la voie alterne (facteurs B, D, H, I et properdine).

Des défauts génétiques de toutes les fractions ont été décrits.

Parmi les déficits du complément, les déficits en C3, C4, C5, C6, C7, C8 et en properdine sont plus particulièrement responsables d'infections à répétition.

Les déficits en protéines H et I, entraînent un déficit en C3 par consommation et peuvent être responsables d'infections récurrentes.

Dans le schéma suivant, nous présentons les grandes étapes et l'actions des différentes voies d'activations du complément :

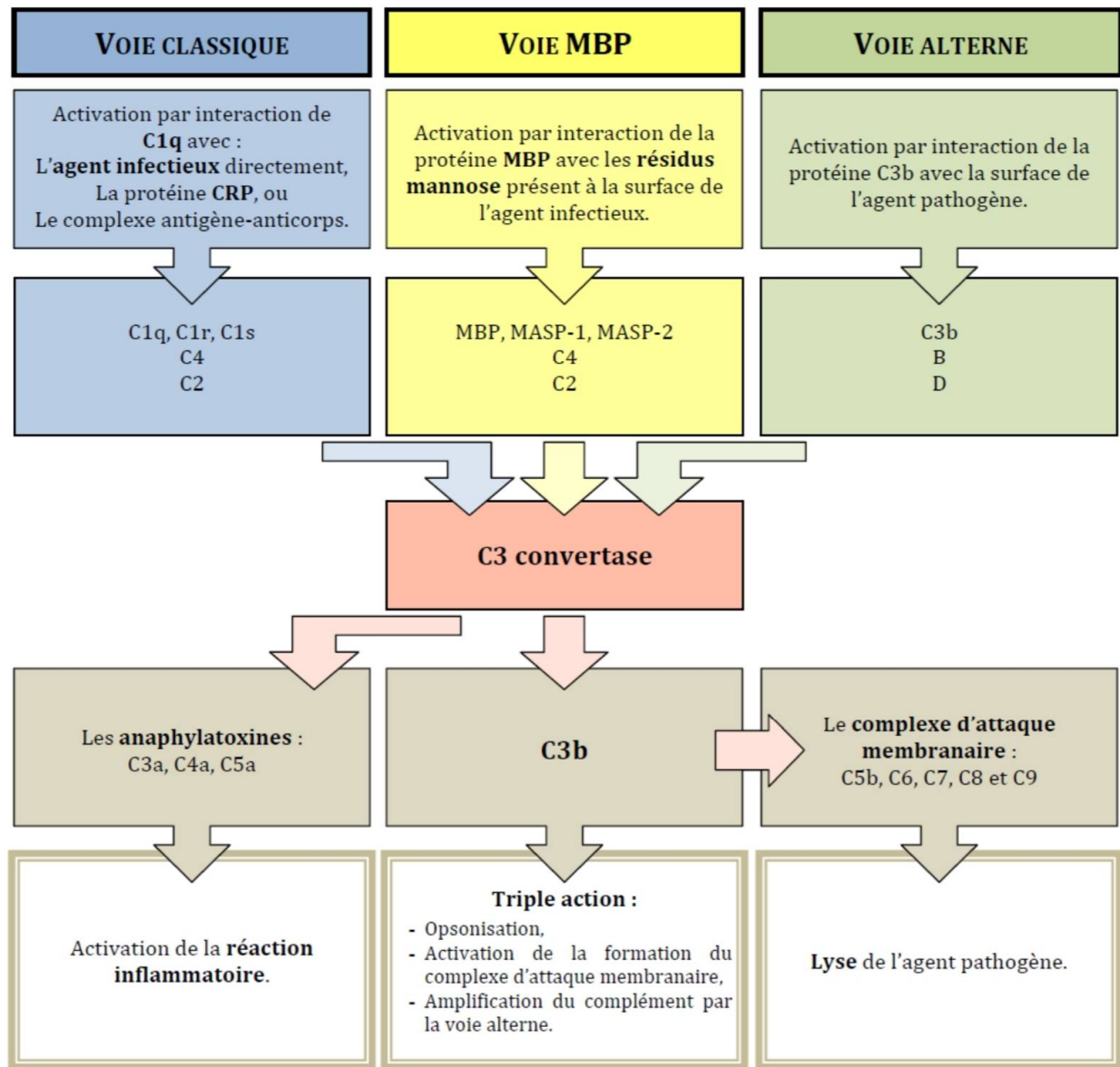


Figure 3: Les grandes étapes et l'action des différentes voies d'activation du complément

7-3) En cas d'anomalies des examens de première intention :

Il faut d'abord compléter le bilan par un immuno-phénotypage lymphocytaire et des TTB.

Si l'immuno-phénotypage lymphocytaire T et/ou les TTB sont anormaux, on évoque le diagnostic de déficit immunitaire combiné (DIC).

Devant un défaut isolé de production d'anticorps post-vaccinaux, il faut revacciner le patient et contrôler le taux d'anticorps 3 à 6 semaines après. En présence d'une lymphopénie isolée, il faut contrôler l'hémogramme quelques jours plus tard.

Dans ce cas on évoque un déficit de la voie cellulaire.

En cas d'hypogammaglobulinémie et de sérologies post-vaccinales et/ou post-infectieuses basses ou nulles il faut explorer les populations lymphocytaires B et pratiquer des études fonctionnelles B. Si les lymphocytes B sont absents de façon isolée, on évoque l'agammaglobulinémie liée à l'X, également appelée maladie de Bruton, touchant les garçons ou une des rares formes autosomiques récessives d'agammaglobulinémie.

Si le taux d'IgM sérique est normal ou élevé, et les taux d'IgG et d'IgA sont effondrés, il faut évoquer le diagnostic de syndrome hyper-IgM.

7-4) En cas de lymphopénie associée à une hypogammaglobulinémie et à des sérologies anormales :

Le bilan est complété par une étude CMF (cytométrie en flux) des populations et sous populations lymphocytaires et des TTB à la recherche :

- D'un déficit immunitaire combiné sévère DICS, (absence de lymphocytes T ou lymphopénie T profonde associée à un défaut de l'immunité humorale) se traduisant dès les premières semaines de vie par des infections récurrentes à tout type de pathogène, en particulier les germes opportunistes. Plus de 12 maladies génétiques responsables de DICS ont été identifiées.

- D'un déficit immunitaire combiné (DIC), lorsque la lymphopénie T est moins profonde avec des TTB anormaux, c'est-à-dire un défaut de l'immunité cellulaire associé à un défaut de l'immunité humorale.

Ce déficit se révèle plus tard dans la vie que le déficit immunitaire combiné sévère et, dans certains cas, le défaut de production d'anticorps peut être moins profond.

Le diagnostic des DICS et des DIC est orienté par le tableau clinique, le type de transmission génétique et les résultats des explorations immunologiques.

Il repose sur la caractérisation des anomalies génétiques et/ou de leurs conséquences.

7-5) En cas de normalité des examens de première intention :

- Devant des infections bactériennes sévères à germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Neisseria meningitidis*), il faut réaliser un dosage de la CH50 et de l'AP50 à la recherche d'un déficit en complément.

- Un déficit en fractions du complexe d'attaque membranaire (C5, C6, C7, C8 ou C9) ou de la properdine (chromosome X) entraîne des infections à *Neisseria*.

- Les déficits en C3, C4, facteurs H et I entraînent des infections bactériennes (pyogènes) récurrentes.

- Devant des infections sévères bactériennes et/ou fongiques (par exemple : abcès cutanés et/ou viscéraux, pneumopathie et autre infection aspergillaire), il faut réaliser une étude fonctionnelle des phagocytes avec étude du chimiotactisme des polynucléaires à la recherche d'un défaut d'adhésion leucocytaire, une étude de l'explosion oxydative (test NBT et test de chimio-luminescence) à la recherche d'une granulomatose septique chronique. Un dosage des IgE recherchera un syndrome hyper-IgE, communément appelé syndrome de job Buckley.

- Devant des infections sévères et/ou récurrentes à un type de pathogène, il faut évoquer un déficit de l'immunité innée après avoir pratiqué tous les examens précédents.

En cas de suspicion de déficit immunitaire, il ne faut pas hésiter à demander un avis auprès d'un immunologiste pour orienter au mieux l'exploration du patient.

Après le diagnostic il faut rechercher des stigmates d'auto-immunité et surveiller le risque de survenue d'une maladie maligne, en particulier un lymphome.

Le syndrome de Job

A. L'OBSERVATION :

Patiente âgée de 18 ans, issue d'un mariage non consanguin et d'une famille à conditions socioéconomiques modestes. Son développement psychomoteur était normal et ses vaccinations étaient à jour. Elle était suivie depuis l'enfance pour un syndrome de job Buckley diagnostiqué devant une dermatite eczématiforme, des infections pulmonaires à répétition compliquées à 2 reprises par des abcès pulmonaires drainés chirurgicalement, et des abcès froids cutanés récurrents avec à l'étude génétique la mutation du gène codant le facteur de transcription STAT3. Admise pour une fièvre à 38,7 °C, associée à une toux productive avec des expectorations purulentes, des douleurs axillaires et myalgies diffuses.

À l'examen, elle était fébrile à 39 °C, pâle, son poids était de 44 kg pour une taille de 149 cm. L'examen clinique mettait en évidence un empâtement douloureux axillaire bilatéral, des douleurs musculaires pectorales gauches et de la ceinture pelvienne. L'examen pleuropulmonaire a montré une fréquence respiratoire à 22 cycles par minute, une diminution du murmure vésiculaire au 2 champs pulmonaires avec une saturation à 94 % à l'air ambiant. Elle était tachycarde à 108 battements par minute, l'examen abdominal était sans anomalies.

La CRP était à 220mg/L et la vitesse de sédimentation était à 90 mm à la première heure. Les globules blancs à 17000/mm³ à prédominance de polynucléaires neutrophiles, une hyper éosinophilie à 1300/mm³, les lymphocytes à 1400/mm³, un taux d'hémoglobine à 10,5 g/dl avec un volume globulaire moyen de 72 et un TCMH à 24. Le dosage des IgE : 2400 UI/ml (valeur normale < 150 UI/mL). Les taux d'IgG, IgA et IgM sont normaux. Les

sérologies HIV, HVC, HVB, CMV et La sérologie aspergillaire étaient négatives. Le reste du bilan : GAJ, LDH, CPK, la fonction rénale, la fonction hépatique, bilan thyroïdien, la calcémie et le bilan immunologique était sans anomalies.

La radiographie du poumon a montré une hyperclarté pulmonaire lobaire supérieure gauche (bulleuse) avec deux lésions nodulaires pulmonaires droites

Excavées (fig. A). L'échographie des tissus mettait en évidence des collections abcédées sous cutanées axillaires bilatérales. Le scanner notait d'autres collections abcédées intramusculaires et des lésions pulmonaires. L'analyse du liquide purulent des crachats mettait en évidence un staphylocoque doré. Les hémocultures étaient négatives et l'ETT était sans anomalies.

La patiente mise sous oxacilline 04 g/jour par voie intraveineuse associée à une kinésithérapie respiratoire. Sous traitement de 03 semaines, l'évolution a été marquée par la disparition des symptômes clinique et la diminution de la CRP à 16 mg/l. Dans les 08 mois suivant, l'évolution a été marquée par la survenue de 03 épisodes de broncho-pneumopathies d'allure simple bien évoluant sous antibiotique par voie orale. Et devant ces épisodes de bronchites à répétition un traitement prophylactique à base de Sulfaméthoxazole, Triméthoprime 800/160 mg à la dose de 03 cp /semaine a été instauré avec une bonne évolution sur le plan clinique.

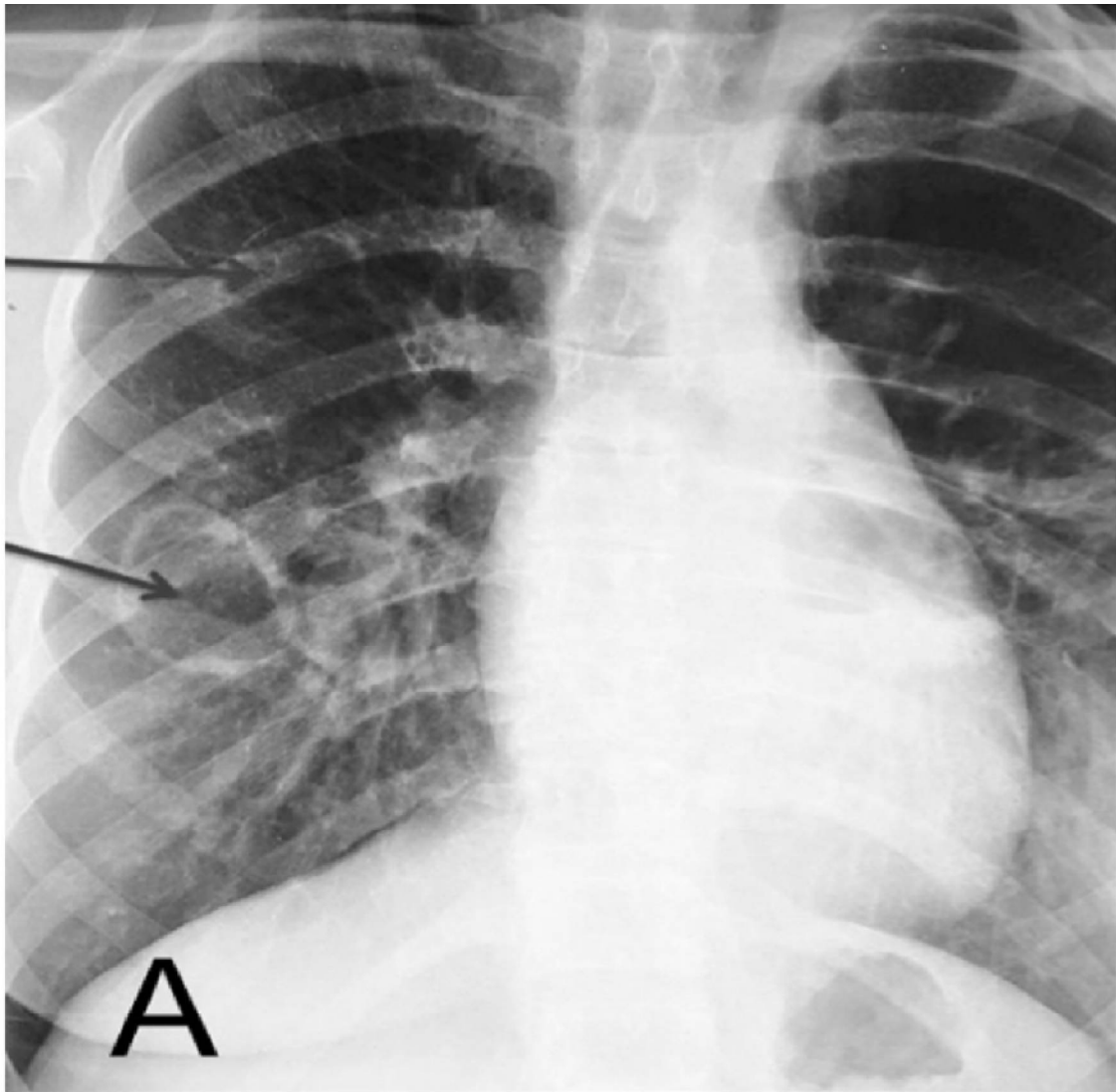


Figure 4: Radiographie standard pulmonaire de face :

Sur la radiographie du thorax de face réalisée chez notre patiente. On note une hyper-clarté pulmonaire lobaire supérieure gauche (bulleuse) associée à deux lésions nodulaires pulmonaires droites excavées.

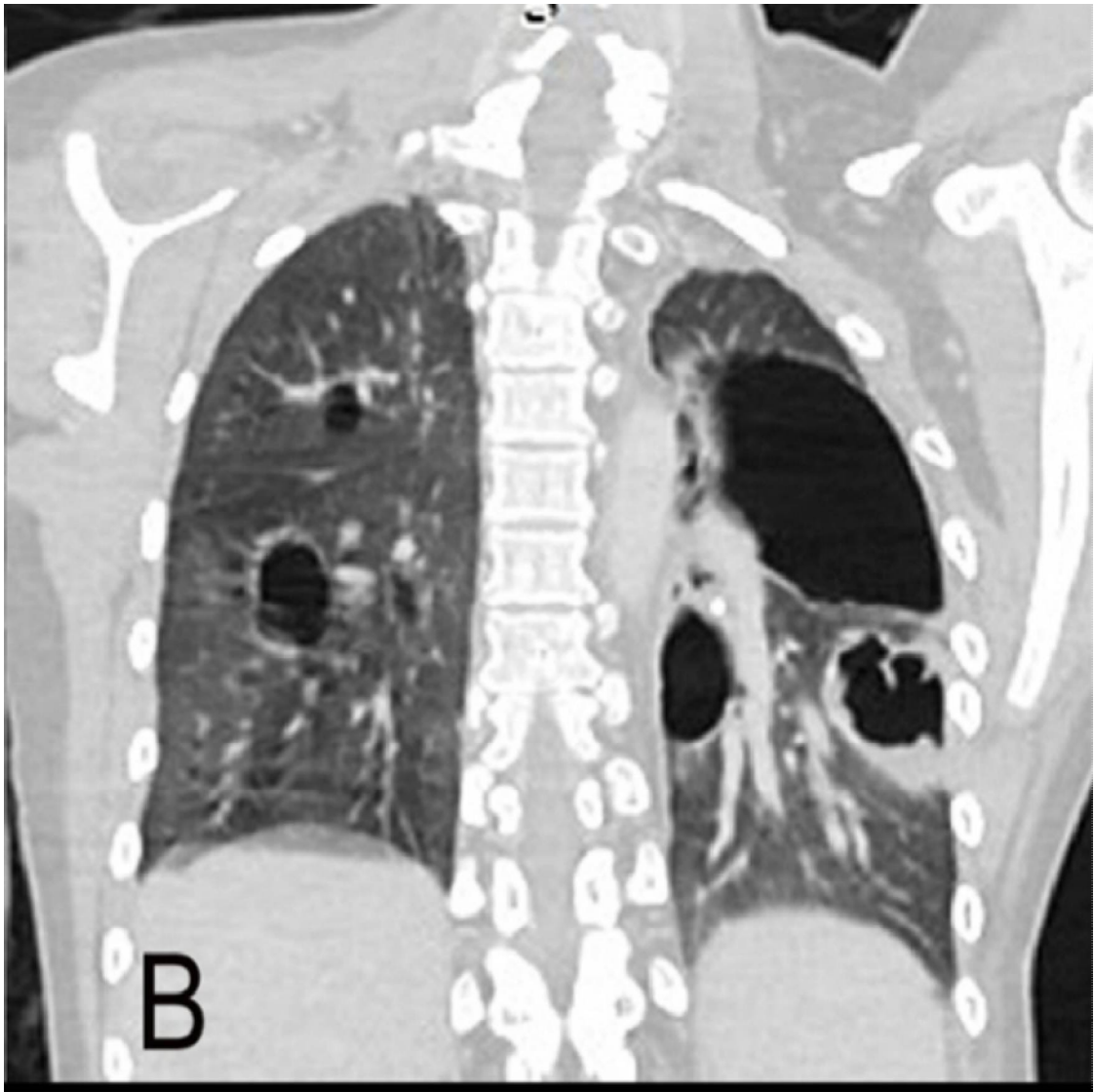


Figure 5: scanner thoracique en incidence coronale

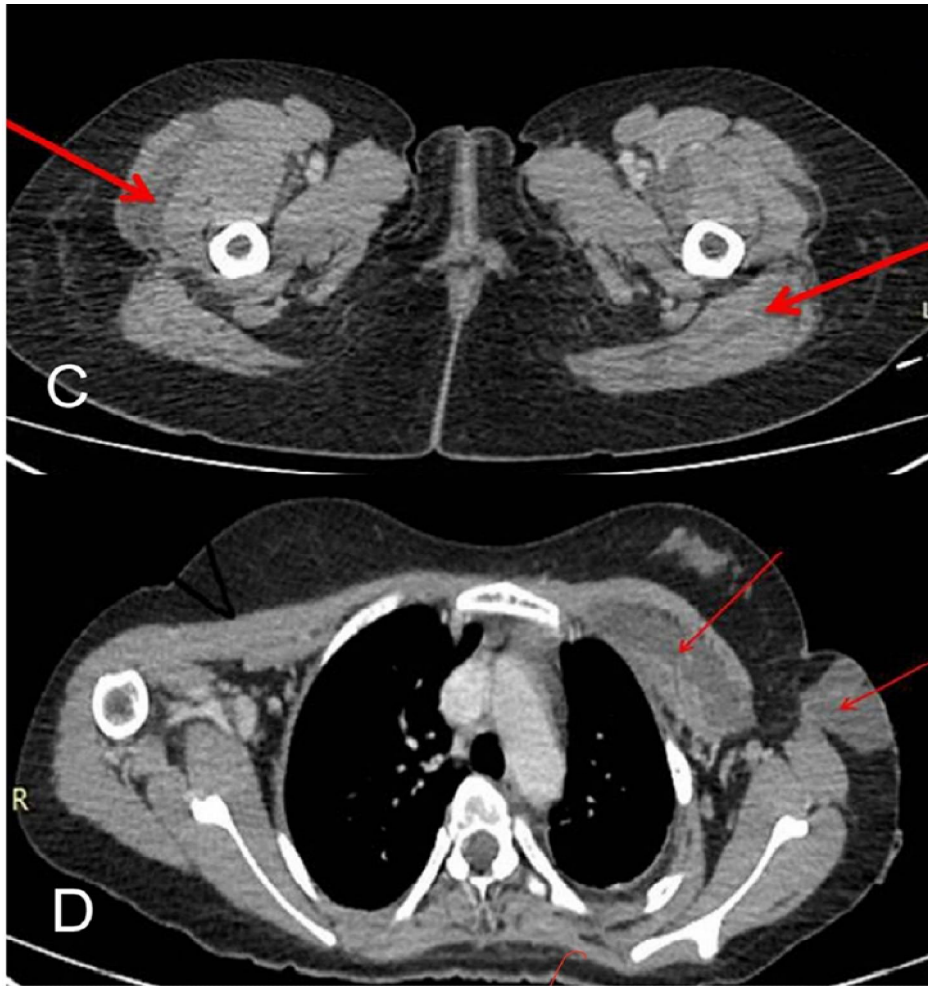


Figure 6: et 7 : scanner abdomino-pelvien en incidence transverse

La patiente a bénéficié d'une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne sans injection sur laquelle on retrouve :

Sur la figure 5 : des lésions pulmonaires bulleuses bilatérales et d'autres excavées avec réduction du volume pulmonaire à gauche.

Sur la figure 6 : des collections abcédées intramusculaires bilatérales au niveau du grand glutéal à gauche et entre les deux muscles tenseurs du fascia lata et du vaste latéral à droite.

Sur la figure 7 : des collections abcédées intramusculaires et axillaires gauches au niveau du muscle petit pectoral.

B. DISCUSSION :

I. L'épidémiologie :

1. L'âge de début :

L'apparition des symptômes débute habituellement avant l'âge de 2 ans, et cela dans 82% des cas, et avant l'âge de 6 ans dans 96% des cas.

Tableau 5: âge d'apparition des premiers symptômes dans une étude de 112 patients (5).

Nouveau-né (moins de 10 jours)	Nourrisson (10j -2 ans)	Jeune enfant (2ans-6ans)	Enfant (6ans- 12 ans)	Adolescent (12ans-18ans)
28 cas	72 cas	7 cas	1 cas	4 cas

2. Le mode de début :

Habituellement, la manifestation clinique la plus souvent rencontrée en premier lieu est la dermatite eczématiforme. En période néonatale, elle est souvent confondue avec une dermatite atopique du nouveau-né.

En effet, les lésions se présentent usuellement sous forme de papules de couleur rosée à rouge, qui deviennent des pustules exsudant de pus et desquament graduellement. La lichénification est modérée à sévère chez la majorité des patients.

II. Etude clinique :

1. Les infections :

a) Les infections bactériennes :

Les principales manifestations cliniques du syndrome de job Buckley sont les infections, le plus souvent d'origine bactérienne, atteignant le tissu conjonctif, le squelette et le développement dentaire.

La première atteinte était chez 36 personnes cutanée, 31 personnes sous-cutanée, chez 4 personnes le foyer initial était pulmonaire, et 1 seule fois au niveau de la sphère ORL sous forme d'une otite moyenne aigue bilatérale (6).

L'eczéma, les abcès cutanés récurrents, les pneumonies avec parfois formation de pneumatocele et les candidoses mucocutanées sont les symptômes les plus souvent rencontrés chez les patients (6).

a-1) Sites préférentiels :

L'agent causal le plus fréquemment incriminé est le staphylocoque doré, touchant préférentiellement la peau, les poumons et la sphère ORL. D'autres localisations oculaires, articulaires, osseuses, neurologiques et viscérales sont plus rares, mais restent, néanmoins possibles. (7)

Tableau 6: sites infectieux par ordre de fréquence chez 212 patients (7)

Peau	205
Pyodermites, abcès	
Cellulite	23
Fascite nécrosante	1
Pyoderma gangrenosum	1
Poumon :	
Pneumonie	170
Abcès, pneumatocele	83
Pleurésie	29
ORL :	
Otite moyenne aigue	88
Stomatite	56
Lymphadénite abcédée	33
Sinusite	29
Amygdalite	20
Otite externe	17
Carries dentaires	10
Mastoidite	9
Parotidite	2
Oculaires :	
conjonctivite	30
Ulcère cornéens	6
Osseuses /articulaire :	
Ostéomyélite	15
Arthrite	11
Sang /viscérales :	
Septicémie	12
Abcès intra abdominal	9
Péritonite	8
Abcès rénaux/péri rénaux	6
Abcès hépatique	5
Myocardite	2
Neurologiques :	
Méningo-encéphalite	4
Myélite	1

a-2) Agents bactériens responsables :

L'agent bactérien le plus fréquemment trouvé est le staphylocoque doré, mais tous les autres germes peuvent être responsables des infections dans le syndrome de Job Buckley.

Tableau 7: bactéries isolées chez 187 patients par ordre de fréquence ·
toutes localisations confondues- (24)

Staphylocoque aureus	184
Haemophilus influenzae	28
Pseudomonas aeruginosa	27
Streptocoque gr A	24
Pneumocoque	13
Autres streptocoques	13
Proteus mirabilis	7
Entérocoque	4
Escherichia coli	3
Moraxella	3
Mycobacterium tuberculosis	3
Klebsiella pneumonia	2
Bacteroides fragilis	2
Stenotrophomonas maltophilia	2
Gonocoque	1
Salmonelle	1
Peptostreptococcus	1
Morganella morganii	1
Serratia marcescens	1
Mycoplasma pneumonia	1
nocardia	1

b) Les infections cutanées et sous cutanées :

Les infections cutanées et sous cutanées sont les manifestations cliniques les plus précoces et les plus fréquemment rencontrées chez les patients porteurs du syndrome d'hyper immunoglobulinémie E. Elles sont particulièrement récidivantes. Tout le corps est atteint avec une prédilection pour le scalp, la tête et le cou. Il s'agit principalement d'abcès chauds ou froids.

D'autres types de lésions cutanées, plus sévères, peuvent être observés, notamment la cellulite, la fascite nécrosante (8) et la pyodermite nécrosante (9).

c) Les infections pulmonaires :

Le second site principal d'infections est les poumons. Les infections y sont d'évolution rapide, mais parfois l'infection est silencieuse.

Notre patiente a été suivie depuis l'enfance pour des infections pulmonaires à répétition, compliquées par des abcès pulmonaires drainés, à 2 reprises. Les signes physiques sont dominés par une toux productive sans fièvre.

En effet, les infections pulmonaires dans le cadre du syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E débutent chez la majorité des patients dès le plus jeune âge avec des récurrences (voir tableaux 1 et 2).

Une pleurésie purulente complique 17% des infections pulmonaires (6). Les germes les plus incriminés, en plus du staphylocoque doré, sont : l'haemophilus influenzae, le Pseudomonas aeruginosa et le pneumocoque (voir tableau 3).

La pleurésie est typiquement compliquée par des abcès pulmonaires, des bronchectasies, des fistules broncho-pulmonaires et par la formation de pneumatocèles. Ces lésions sont des facteurs prédisposants à la colonisation par des microorganismes opportunistes.

Les pneumatocèles sont fréquents, ils peuvent être uniques ou multiples, ils peuvent disparaître sous antibiothérapie ou, au contraire, persister, ou récidiver, comme dans le cas de notre patiente (10).

Leur taille est variable, ils peuvent être volumineux et atteindre jusqu'à une douzaine de centimètres (10).

Quelques patients peuvent présenter des pneumothorax suite soit à :

- Une rupture spontanée de pneumatocèle (11, 12, 13, 14, 15) ;
- Une pneumopathie infectieuse avec fistule broncho pleurale (16, 17, 18, 19, 20, 21) ;
- un seul cas de Pyo pneumothorax a été décrit (18).

Tous ces éléments réunis (pneumopathies infectieuses, pneumatocèles, interventions chirurgicales) entraînent une insuffisance respiratoire restrictive pouvant être létale.

La découverte de nodules ou de cavernomes pulmonaires fait souvent suspecter une tuberculose. Mais il ne faut pas oublier d'évoquer une nocardiose, bien que rare, cette complication reste possible (22, 23, 24).

d) Les infections de la sphère ORL et stomatologique :

Les infections ORL et stomatologiques affectent au moins 76% des patients : Les otites, les gingivostomatites et les sinusites représentent respectivement 49%, 26%, 13% des infections ORL. Les otites moyennes aiguës sont les plus fréquentes et entraînent une mastoïdite dans 9% des cas. D'autres manifestations inhabituelles ont été rapportées notamment 3 cas d'abcès parotidiens (25, 26), 2 ethmoïdites (27, 28), et un abcès retro-pharyngé qui était responsable d'un arrêt respiratoire (29).

e) Les infections oculaires :

Ce sont des conjonctivites et parfois des chalazions et des blépharites

Elles peuvent se compliquer :

- D'opacifications de la cornée avec baisse de l'acuité visuelle secondaire à des ulcérations (30);
- De perforation de la cornée (31);
- D'endophtalmies consécutives à un kératocône (32);

L'examen ophtalmique chez notre patiente était normal.

f) Les infections osseuses et articulaires :

10% des patients présentent des infections articulaires et/ou osseuses, elles se localisent essentiellement au niveau des membres inférieurs. La porte d'entrée est généralement pulmonaire ou cutanée. Parfois un site de fracture peut être une porte d'entrée.

Sur 212 patients, 21 ont présenté 11 arthrites et 15 ostéomyélites (10, 22, 35, 39, 40, 42, 44).

Les ostéomyélites et les arthrites septiques sont responsables du raccourcissement des membres inférieurs, genu valgus et de déformations osseuses (15, 45).

Un seul cas de spondylodiscite tuberculeuse a été rapporté (33).

g) Les infections viscérales :

Les infections viscérales sont peu fréquentes dans le syndrome de job Buckley.

Tableau 8: Les infections viscérales dans le syndrome de job Buckley

	Nb de patients	Remarques
Abcès hépatiques	5 (33, 46, 47, 48)	
Abcès péri rénaux ou rénaux	7 (22, 33, 49, 50)	Néphrectomie
Péritonites	8 (33, 51, 42, 52)	15 péritonites successives suite à une dialyse péritonéale chez un patient. un autre cas suite à une perforation du colon ascendant surnécrose bactérienne .
myocardites	2 (53,54)	L'une à staphylocoque doré et l'autre d'origine bactérienne avec constitution d'un anévrysme
Abcès intra abdominal	1 (55)	

h) Les infections urinaires :

L'incidence des infections urinaires n'est pas plus élevée chez les malades atteints du syndrome de job Buckley par rapport à la population générale. Ce type d'infections est sous déclaré et donc on ne peut pas nier avec certitude l'implication du syndrome de job dans ces affections.

i) Les infections gastro-intestinales :

Les infections gastro-intestinales bactériennes ne sont pas fréquentes. Deux cas de perforations coliques survenant au décours d'une infection pulmonaires à *Staphylococcus aureus* ont été rapportés. 8 cas de péritonites ont également été déclarés (51, 64).

j) Les lymphadénites :

Tous les patients présentent des adénopathies satellites des infections qu'ils présentent, comme dans notre cas, ces adénopathies peuvent se suppurer et, éventuellement, s'abcéder.

k) Les infections du système nerveux :

Les infections bactériennes du système nerveux sont rares, elles sont représentées essentiellement par les méningites :

- 2 cas de méningites à *staphylococcus aureus* ont été rapportés (39)
- 1 cas de méningite à *Pseudomonas aeruginosa*, compliqué par une septicémie au staphylocoque doré avec artérite de l'artère cérébrale moyenne (31).
- 1 cas de myélite (56).

l) Le syndrome de job et la tuberculose :

L'infection tuberculeuse est exceptionnelle dans le syndrome de job Buckley :

- 1 cas de tuberculose péritonéale (33).
- 1 cas de milliaire pulmonaire avec spondylodiscite tuberculeuse (33).

- 1 tuberculose disséminée suite à une vaccination par BCG chez une jeune patiente vaccinée à la naissance a présenté à l'âge de 6 mois des ulcérations au point d'injection et des adénopathies axillaires et cubitales gauches et des adénopathies inguinales droites d'origine tuberculeuse, malgré le traitement adapté une réactivation a été rapportée quand la patiente était âgée de 7 ans (57).

m) Les septicémies :

Sur 212 patients, 14 ont souffert d'une septicémie, l'agent responsable était 7 fois un staphylocoque doré, 1 fois proteus mirabilis, 1 fois salmonelle, 2 fois Pseudomonas aeruginosa (10,13, 53, 58, 63).

Un seul cas de septicémie à staphylocoque méti-R compliqué d'une détresse respiratoire aigüe a été rapporté (63).

Un seul cas de choc septique a staphylocoque meti-S au décours d'une pneumopathie a été rapporté.

n) Les infections parasitaires et virales :

n-1) Les infections parasitaires :

Notre patiente n'a jamais développé jusqu'à présent une quelconque infection parasitaire.

En effet, elles sont rares dans le syndrome de Job Buckley, sauf la pneumocystose qui touche 2% des patients

- 4 cas de pneumocystose sont décrits dans la littérature dont 1 cas s'est déclaré dans un contexte de lymphome histiocytaire et 1 chez un patient à l'âge de 4 mois.
- 2 cas de lambliaose dont 1 s'est manifesté par une diarrhée sévère à 27 semaines de grossesse.

n-2) Les infections virales :

Les infections virales ne sont pas fréquentes dans le cadre du syndrome de job.

Cependant les surinfections cutanées herpétiques ou kératites herpétiques ne sont pas exceptionnelles.

Tableau 9: Les infections virales et leurs particularités

Références	Types d'infections	Remarques
65	varicelle	Infection sévère sans autres précisions cliniques
33	rougeole	Pneumonie
66	Rougeole	Disparition de l'eczéma et de la pyodermite au cours de la rougeole
67	papillomavirus	ORL diffuse
68	papillomavirus	vulvaires récidivants à l'origine d'un carcinome

Il ne semble pas exister de sensibilité particulière aux infections virales et parasitaires.

o) Les infections fongiques :

o-1) Candidose :

Des candidoses apparaissent en dehors de toute antibiothérapie (43), il pourrait s'agir d'une prédisposition au candida albicans spécifique au HIES. En effet, les mutations STAT3 seraient un facteur prédisposant aux infections à candida, donc c'est une infection habituelle touchant 46% des patients.

Sept malades sur 212 ont présenté une candidose sévère.

Tableau 10: Candidoses sévères chez 212 patients

Références	Type d'infection	Particularités
69	septicémie avec CIVD et endocardite	remplacement valvulaire tricuspide.
70	Péritonite sur cathéter de dialyse péritonéale	
30	méningite	Nouveau épisode de candidose à type de pneumonie
30	Oesophagite	
71	Endophtalmite droite	Altération sévère de l'acuité visuelle
72	Granulome médiastinale	
24	Viscéral et lymphatique	

CIVD : coagulation intra vasculaire disséminée

o-2) Aspergillose :

Les infections à aspergillose sont très répandues, elles touchent 9,4% des malades. Les localisations pulmonaires sont les plus fréquentes. L'infection pulmonaire peut être asymptomatique ou symptomatique, mais le point de départ est toujours un pneumatocele.

o-3) Histoplasmoses :

Deux patients dans la littérature ont présenté une histoplasmosse.

Il s'agit de 2 personnes résidentes aux états unis où l'infection à Histoplasma est très répandue.

L'un des patients a présenté une forme colique initialement confondue avec une maladie de Crohn.

L'autre a présenté une forme d'emblée disséminée avec une récurrence colique plus tardivement.

o-4) Cryptococcoses:

C'est une infection fongique qui n'est pas exceptionnelle, elle se présente sous forme grave à cause de sa localisation digestive primitive. La présentation colique peut être initialement confondue avec la maladie de Crohn.

Tableau 11: les cryptococcoses chez 8 patients

Références	Types d'infection	Particularités
73	Pulmonaire et cérébrale	
209	Méningo-encéphalite	Le patient a développé un lupus quelques années plus tard
62	Méningite	- dérivation péritonéale - le patient a développé une aspergillose pulmonaire 2 ans plus tard
11	Colique, rectal	- lésions constrictives du colon ascendant - 1 abcès rectal
75	Méningite et septicémie	Récidive 6 mois après le traitement
50	Méningite	
76	Infection Œsophagienne invasive	Hématémèses

La susceptibilité aux infections fongiques est considérable dans le syndrome de Buckley, des formes graves ne sont pas rares et témoignent d'une immunodépression importante.

Notre patiente n'a, jusqu'à présent, pas présenté d'infection fongique.

2. La dermatite eczématiforme :

La dermatite eczématiforme est une manifestation fréquente touchant un grand nombre de patients. C'est le symptôme révélateur de la pathologie, chez la majorité des patients elle apparaît dès le plus jeune âge, chez le nourrisson, avant 2 mois.

Tableau 12: âge d'apparition de la dermatite eczématiforme (chez 42 patients)

≤ 2 mois	≤ 6 mois	≤ 1 an	> 1 an
34	4	3	1

Cliniquement la présentation habituelle est caractérisée par des lésions d'eczéma sévère localisées notamment au niveau du visage, du cou, du tronc, et des plis axillaires et inguinaux.

La dermatite eczématiforme évolue sur un mode chronique, mais on peut avoir des périodes de rémission où la peau est saine.

Ces lésions sont particulièrement prurigineuses ce qui entraîne des lésions de grattage et augmente le risque de surinfection.

Les lésions surinfectées prennent l'aspect de folliculite chronique après éradication de l'agent infectieux par un traitement systémique.

Belohradsky et al décrivent 2 phases d'évolution (77) :

Avant 5 ans : il y a une grande ressemblance avec la dermatite atopique avec des localisations au niveau du visage et du cuir chevelu.

Au de là de 5 ans, les personnes ayant un syndrome de job Buckley auraient des lésions surtout au niveau de la tête de la nuque et du tronc.

Après plusieurs années d'évolution, la peau est altérée par les cicatrices des lésions de grattage et par une lichénification pouvant être très importante, le préjudice esthétique n'est donc pas négligeable.

Les patients atteints peuvent également développer une alopécie.

3. La dysmorphie faciale :

Asymétrie faciale avec des joues mal proportionnées, front bombant et des arcades sourcilières proéminentes donnant l'impression de yeux enfoncés dans la cavité orbitaire, les oreilles sont mal ourlées, la racine du nez élargie avec une pointe charnue et les ailes du nez sont mal proportionnées, des lèvres charnue et éversées à des degrés différents, dépression du massif facial moyen et un léger prognathisme inférieur.

La peau est épaissie, surtout au niveau du nez et des oreilles et les pores sont proéminents.

Des mesures anthropométriques permettent de diagnostiquer l'atteinte dysmorphique.

Les modifications morphologiques du visage sont à la fois conséquences de malformation du massif osseux et de l'existence d'autres anomalies osseuses notamment l'ostéoporose et les craniosténoses.

L'épaississement de la peau est, quant à lui, secondaire à l'eczéma et aux infections récurrentes.

Dans certaines observations, la dysmorphie faciale, absente dans un premier temps, apparaît effectivement au cours du vieillissement. Borges et al ont remarqué que le faciès caractéristique s'accroît avec le temps. Il se pourrait donc que l'incidence soit sous évaluée car 83 % des 96 patients de la littérature qui n'avaient pas de dysmorphie faciale avaient moins de 76 ans.

4. Les anomalies osseuses de l'appareil locomoteur :

a) L'ostéoporose et fractures :

L'ostéoporose est une atteinte systémique du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration micro architecturale osseuse, ce qui entraîne une fragilité et une sensibilité osseuse accrue aux fractures. On pensait qu'elle se limitait aux adultes, mais il a été prouvé que la faible densité osseuse avec ou sans fragilité peut également survenir chez les enfants ou adolescents atteints de maladie systémiques ou chroniques (78). L'ostéoporose peut être asymptomatique et diagnostiquée par la densitométrie.

Chez les enfants, il est privilégié d'utiliser l'absorptiométrie bi-systémique de rayons X (DEXA) en raison de la rapidité de son exécution, et de la faible dose de rayonnement ionisant.

Le trouble osseux primaire conduisant à l'ostéoporose chez les enfants est l'ostéogénèse imparfaite, elle est caractérisée par une anomalie dans la quantité et la qualité du collagène osseux de type 1 en raison d'un défaut génétique structurel. Mais, la plupart des cas d'ostéoporose à cet âge sont secondaires à la présence d'une maladie systémique, notamment un taux élevé de cytokines inflammatoires, l'utilisation prolongée de corticoïdes, des troubles endocriniens comme l'hyperthyroïdie, l'hyperparathyroïdie, l'insuffisance surrénalienne

chronique, elle peut également être causée par des maladies associées à l'immobilisation et/ou une stimulation osseuse diminuée (infirmité motrice cérébrale), néoplasie (leucémie, lymphomes), l'utilisation d'anticonvulsivants, d'héparine, la malnutrition et un faible apport alimentaire en vit D et calcium.

Une étude actuelle a démontré que les adolescents et adultes jeunes avec un syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E présente une densité osseuse diminuée et une ostéopénie. Ceci a été constaté suite à l'association de HIES à une tendance aux fractures chez les patients atteints du syndrome de job. (78)

La « pediatrics position development conferences » (PDC) de la « international society of clinical densitometry » a indiqué que l'ostéoporose ne peut être diagnostiqué chez les enfants uniquement si 2 critères sont associés : (78)

- contenu minéral osseux ou score Z de la masse osseuse <-2.
- au moins 1 antécédents de fracture.

Le risque de fracture augmenterait de 80% pour chaque réduction de 1DS (dérivation standard) du score Z de la densité minérale de la colonne vertébrale.

La moyenne chez les patients atteints du syndrome de job Buckley est, selon PDC, de -1,7 DS.

Tableau 13: résultat DEXA chez 8 patients :(78)

<u>PATIENT</u>	<u>AGE</u> (premier DEXA)	<u>Atcd defracture</u>	<u>Z scorefémur</u>	<u>Z scorerrachis</u>
1	24	NON	-1,8	-1,66
2	21	NON	0,36	-0,54
3	10	OUI	NORMAL	-1,92
4	22	OUI	-0,83	-0,87
5	13	OUI	-1,79	-1,73
6	16	OUI	-3,22	-2,55
7	13	NON	0,12	-0,74
8	16	NON	-0,12	-0,84

Les sites préférentiels des fractures sont les os longs des membres inférieurs et elles surviennent suite à un traumatisme mineur.



Figure 8: Radiographie standard de rachis cervical :
Patient âgé de 48 ans atteint du syndrome de job, chez qui on retrouve un degré d'ostéoporose avancé dû au syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E.

b) La scoliose :

La scoliose est une déviation permanente de la colonne vertébrale.

Différents degrés de sévérité de scoliose sont observés chez 60% des patients (79).

Son apparition peut débuter durant l'adolescence selon un schéma similaire à la scoliose idiopathique, mais elle est également secondaire à la discordance entre la longueur des deux jambes ou une maladie pulmonaire avec perte de volume et/ou résection pulmonaire. (80)

Le syndrome de Buckley entraîne une maladie dégénérative des articulations en particulier celles de la colonne vertébrale, ceci se manifeste le plus souvent durant la troisième ou quatrième décennie de la vie et nécessite presque toujours une intervention chirurgicale.

c) L'hyperlaxité articulaire :

Le syndrome d'hyper immunoglobulinémie E est un trouble multi systémique avec des anomalies du système immunologique, squelettique et conjonctif.

L'hyperlaxité articulaire correspond à une élasticité excessive des tissus périarticulaires : capsules, ligaments, tendons et muscles qui entourent l'articulation.

Elle entraîne une souplesse exagérée décelable notamment au niveau des doigts auriculaires, des pouces, des coudes et de la colonne vertébrale.

On utilise le score d'hyper mobilité de Beighton pour évaluer l'atteinte du tissu conjonctif, une hyperlaxité est présente si le score est d'au moins 5/9 :

- Dorsiflexion du cinquième doigt de plus de 90°, l'avant-bras étant horizontal.
- Opposition passive du pouce sur la face antérieure de l'avant bras.
- Hyperextension du coude à plus de 10°.
- Hyperextension du genou à plus de 180°.
- Flexion du tronc avec les paumes des mains posées au sol.
- Souplesse inhabituelle de la colonne vertébrale.

L'hyperlaxité entraîne souvent des luxations articulaires.

d) La craniosténose :

Les craniosténoses, aussi appelées craniosynostose, sont des anomalies du développement de la boîte crânienne consécutives à la fusion prématurée d'une ou de plusieurs sutures crâniennes.

Dans le cadre du syndrome de job Buckley, des malformations congénitales telles que la craniosynostose et la malformation d'Arnold Chiari type 1 ont été rapportées, mais leur fréquence est diminuée.

e) Le retard staturo-pondéral :

Un retard staturo-pondéral est constaté chez 23% des enfants et adolescents.

Il résulte des infections récurrentes ou chroniques.

Le retard staturo pondéral est souvent minime et transitoire dans le syndrome de job Buckley car on constate une amélioration considérable au cours des périodes libres de toute infection, et il disparaît à l'âge adulte.

f) Autres anomalies osseuses :

- 1 cas de pieds creux a été rapporté (86).
- Quatre cas de genou valgum (87-88).
- 1 cas d'hémi vertèbre T3 et T5 (87).
- 1 cas de vertèbre en coin congénital (87).
- 1 cas d'hypoplasie du condyle mandibulaire droit avec une vertèbreS1 dont l'arche postérieur est fendue (89).

5. Les anomalies dentaires :

O'connell et al ont été les premiers à faire le lien entre les anomalies de la cavité buccale et le syndrome de job Buckley. Parmi leurs patients, 72% ont présenté une rétention des dents primaires avec soit :

- une absence d'éruption des dents définitives ;
- une éruption des dents définitives adjacente aux dents lactéales ;

En effet, sur le plan bucco-dentaire, les patients, à l'âge adulte ont un faciès prognathe, partiellement édenté. Les 4 dents de sagesse ainsi que 33, 35,43 et 45 sont le plus souvent incluses (90).

En effet, les anomalies de la dentinogénèse sont caractéristiques du syndrome de job Buckley (91).

L'éruption des dents lactéales est sans anomalie, mais leur chute ne se produit pas normalement, et l'éruption des dents permanentes est donc retardée (>1DS chez 5/6 des patients et >2 DS chez 1/6 des patients), ceci est dû au défaut de résorption de la racine des dents primaires ce qui entraîne une rétention prolongée des dents lactéales et donc l'éruption des dents définitives se fait en position vestibulaire ou linguale ce qui entraîne des malocclusions. Ceci nécessite, chez la majorité des patients avec des anomalies bucco dentaires, au moins huit extractions.



Figure 9: radiographie panoramique de face :
rétention de multiples dents primaires

Ces patients présentent souvent une atteinte de la muqueuse buccale : érythème isolé, chéilite et candidose récidivante.

Domingo et al notent une anomalie de la voute palatine qui comporte une profonde fissure médiane. (92)

6. Syndrome de job et grossesse :

Seuls quelques cas de grossesses concernant des femmes atteintes du syndrome de job Buckley ont été répertoriés.

Les enfants nés de mères affectées ont eu un développement intra utérin normal.

Aucune difficulté particulière lors de l'accouchement n'a été documentée.

Tableau 14: grossesse chez 3 patientes atteinte du syndrome de job Buckley :

<u>Grossesse</u>	<u>Particularités durant la grossesse</u>	<u>Particularité après la grossesse</u>
<u>1^{ère} grossesse :</u>		Sa fille a présenté un syndrome de Job Buckley
- 20 semaines	- Bronchite et diarrhée à giardia intestinalis.	
- 32 semaines	- Pneumopathie et abcès gingival -	
<u>2^{ème} grossesse :</u>		Sa fille a présenté un syndrome de Job Buckley
- 38 semaines	Arthrite septique de la hanche droite	
<u>2^{ème} trimestre :</u>	Abcès rétro-pharyngé avec arrêt respiratoire - Cellulite du bras droit	Sa fille a présenté un syndrome de Job Buckley
	- Abcès rétro-pharyngé avec arrêt respiratoire - Cellulite du bras droit	
<u>3^{ème} trimestre :</u>		
-	-	Sa fille a présenté un syndrome de Job Buckley

7. Maladies ou syndromes associés au syndrome de job Buckley :

a) Les néoplasies :

Le syndrome de Buckley est un facteur prédisposant au développement d'un lymphome malin hodgkinien ou non hodgkinien. (37).

Les déficits immunitaires congénitaux (Wiskott Aldrich, l'ataxie télangiectasie) ou acquis (sida, allogreffe d'organes) augmentent la probabilité de développer une néoplasie.

Il ne faut pas oublier que les néoplasies peuvent engendrer un pseudo syndrome de job Buckley. Ceci se manifeste par une hyper IgE, hyper éosinophilie, une diminution de la résistance aux infections bactériennes et une dermatite eczématiforme (53-93).

Tableau 15: Différentes néoplasies dans le syndrome de job Buckley chez 9 patients :

Références	Lymphomes	Autres
24		Patient ethyloabagique : carcinome épidermoïde de la langue à l'âge de 43 ans
37	Lymphome hodgkinien scléronodulaire à 10 ans	
68		Carcinome vulvaire à 47 ans sur des condylomes vulvaires récurrents
94	Lymphome de Burkittchez un patient âgé de 07 ans	
96	Lymphome cérébral à histiocytes chez un patient âgé de 10 ans	
98	Lymphome malin non hodgkiniens chez un patient âgé de 05 ans	
96	Lymphome à cellule Bchez un patient âgé de 46 ans	
95	Lymphome hodgkinien chez un patient âgé de 19 ans	
97	Lymphome à cellularité mixte chez un patient âgé de 24ans	

b) Autres maladies ou syndromes :

La coexistence du syndrome de Buckley avec des maladies rares et très rares démontre la complexité de ce syndrome :

b-1) Lupus érythémateux disséminé :

L'incidence du lupus dans la population générale est comprise entre 15 et 50/100 000.

Trois patientes atteintes du syndrome de Buckley ont présenté un lupus érythémateux disséminé.

Aihara et al ont rapporté le cas d'une patiente qui a présenté en plus du syndrome de Buckley une thrombocytopénie auto-immune suite à un traitement par interféron gamma (98). On retrouve dans ses antécédents familiaux un père porteur de lupus systémique associé à un syndrome de Sjogren.

Selon les auteurs de l'article, la patiente présente un risque accru au développement d'un lupus systémique, à cause de la présence dans son sérum d'anticorps antinucléaires associé à ses antécédents familiaux.

Deux jumelles homozygotes, présentaient l'une un syndrome de Buckley et l'autre un lupus systémique. Celle affectée du syndrome de Buckley a eu un épisode de thrombocytopénie auto-immune. (99) Les infections répétées associées à un déséquilibre entre TH1/TH2 entrainerait la production d'auto anticorps (52-99), ce qui expliquerait la survenue de maladies auto-immunes.

Cependant, on n'a toujours pas de preuves qui confirmeraient ces hypothèses sur la corrélation entre le syndrome de job Buckley et le lupus érythémateux disséminé, et de leur potentielle coexistence.

b-2) la glomérulonéphrite membrano-proliférative :

Le staphylocoque doré provoque des glomérulonéphrites membrano-prolifératives.

En effet, les stimulations antigéniques répétées entraînent des dépôts de complexes immuns au niveau rénal. (52)

b-3) le syndrome de dubowitz :

Le syndrome de dubowitz est un syndrome congénital multiple rare. C'est une maladie à transmission autosomique récessive. Il est caractérisé par un retard de croissance, une microcéphalie, une dysmorphie faciale un eczéma cutané, un déficit intellectuel léger à sévère et des anomalies génitales. Il est également associé à d'autres déficits immunitaires notamment l'hypogammaglobulinémie et l'hypo IgA.

Tableau 16: maladies et syndromes associés au syndrome de job Buckley

Maladie auto-immune	Vascularite	Maladie héréditaires	Autres	Références
2 cas de lupus érythémateux disséminé chez 2 hommes				100-74
1 cas de lupus érythémateux disséminé chez unefille				100
	Maladie de Kawasaki			101
		Syndrome de dubowitz		102
2 cas de thrombocytopénieauto-immune				98-99
1 cas d'arthrite chronique poly articulaire déformante				103
			Anévrisme pulmonaire	50
			Dermatomyosite juvénile	104
			Autisme	88
			Un patient présentant un lymphœdème et une double rangée de cils	24
			Glomérulonéphrite membranoproliférative	55
			3 cas de kératocône	32-52
			Thrombose brutale del'artère cérébrale postérieure	24
			Accident vasculaire cérébral hémorragique avant l'âge de 12 ans	105

III. Etude biologique :

Devant des signes d'alerte, un bilan biologique doit être réalisé pour faire le diagnostic de déficit immunitaire.

Les signes d'alerte qui doivent faire rechercher un déficit immunitaire sont les suivants :

- Des infections récurrentes des voies respiratoires hautes et basses : plus de 8 otites /an chez les moins de 4 ans ; plus de 4 otites /an pendant l'automne chez les plus de 4 ans ;
- 2 pneumonies par an ou > 2 sinusites/an ;
- Des infections sévères avec des germes de type pneumocoque, *haemophilus*, *neisseria* : un seul épisode de méningite ou sepsis se doit d'être exploré ;
- Des infections à bactéries pyogènes récurrentes ;
- Des infections récurrentes avec le même type de pathogène ;

Des infections inhabituelles et/ou d'évolution inhabituelle : infection par un germe opportuniste, diarrhée infectieuse persistante, muguet ou candidose cutanée récidivante ;

- Une cassure de la courbe staturo-pondérale, et/ou une diarrhée persistante;

Autres signes : eczéma, auto-immunité, inflammation chronique ou lympho-prolifération (adénopathie, splénomégalie).

- La présence d'antécédents familiaux de déficit immunitaire ou des mêmes signes cliniques.

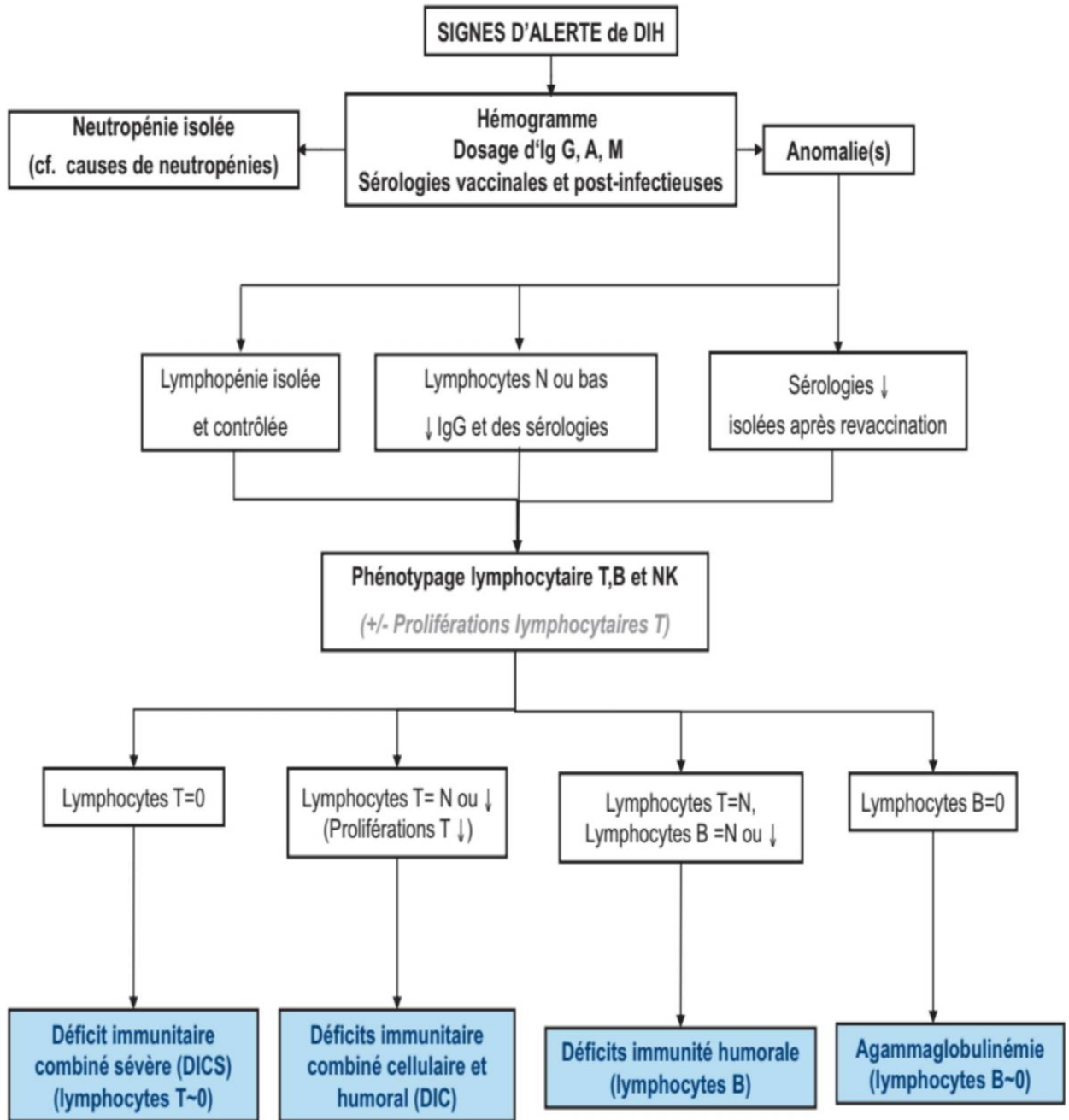


Figure 10: examens de 1^{ère} et de 2^{ème} intention en cas d'anomalies du bilan initial (N= normal ; ig= immunoglobuline)

1. La numération et la formule sanguine :

Devant un ou des signes d'alerte, le premier bilan à réaliser est la numération formule sanguine :

Selon différentes sources de la littérature, les patients ne présentent pas de variations caractéristiques de la NFS.

Une anémie hypochrome microcytaire d'origine inflammatoire est fréquente, elle se normalise quand les infections sont contrôlées (33-106).

Le taux de leucocytes varie en fonction de l'activité inflammatoire.

Les éosinophiles représentent normalement moins de 7% des globules blancs circulants (100 à 500 éosinophiles par microlitre de sang).

L'hyper-éosinophilie est présente chez 80% des patients, c'est le seul élément caractéristique de la numération et de la formule sanguine. Dans la littérature on remarque une prédominance de l'hyper éosinophilie chez la plupart des patients.

Tableau 17: taux des éosinophiles chez 147 patients à un instant T (éléments /mm³):

<u><100 elts/mm³</u>	<u>100-500 elts/mm³</u>	<u>>500 elts/mm³</u>
Diminué	normal	augmenté
3	24	120

On retrouve les mêmes éléments chez notre patiente :

- Pas d'éléments spécifiques dans l'hémogramme ;
- Un taux d'éosinophilie modérément élevé (ne dépassant pas 2000 éléments par microlitre de sang) ;
- Un taux d'éosinophilie normal périodiquement dans les périodes dénuées de toute infection ;
- Les expectorations bronchiques étaient également riches en éosinophiles ;

2. VS et CRP :

Le syndrome inflammatoire est toujours au premier plan avec une vitesse de sédimentation accélérée et une CRP (protéine C réactive) augmentée.

3. L'immunité à médiation humorale :

a) Généralités :

Les concentrations sériques des IgG, IgM, IgA sont normales en général.

Quand les concentrations sont augmentées, elles sont poly clonales et liées à des infections.

Les IgE sont augmentées de façon constante et les IgD le sont dans 40% des cas.

Tableau 18: concentration des immunoglobulines dans le syndrome de job Buckley chez 224 patients

<u>Concentration sérique</u>	IgG (7-16 g/l)	IgM (0,4-2,3 g/l)	IgA (0,7-4 g/l)	IgD (0,05-0,4 g/l)	IgE (<0,00015 g/l)
Normal	109	95	112	32	-
Augmentée	37	19	17	26	224
Diminuée	1	1	4	1	-
Nb total de patients	147	115	133	59	224

b) Les IgE :

Tous les patients atteints du syndrome de job Buckley ont une augmentation des IgE sériques au moins une fois durant l'évolution de leur maladie (>2000 UI/ml).

La concentration des IgE est augmentée dès la naissance, durant les premières semaines de vie. Au-delà d'un an elle est toujours supérieure à 2000 UI/ml.

La concentration sérique en IgE change au cours du temps, plusieurs mesures sont nécessaires car elle peut être inférieure à 2000 ui/ml périodiquement.

La concentration des IgE peut diminuer grâce à certains traitements ou spontanément avec l'âge selon Grimbacher et Al. (107)

Tableau 19: variation de la concentration des IgE
en fonction de l'âge: étude de Grimbacher (107)

N° patient :	Concentration IgE âge 1	Concentration IgE âge 2
Patient n° 13	à 3 ans : 9600	à 27 ans : 71
Patient n° 24	à 12 ans : 4000	à 35 ans : 65
Patient n° 18	à 22 ans : 28572	à 29 ans : 1231
Patient n° 22	à 27 ans : 10500	à 33 ans : 1680
Patient n° 25	à 29 ans : 17815	à 38 ans : 2826
Patient n° 29	à 40 ans : 2392	à 47 ans : 108

Il n'y a pas de corrélation entre la concentration sérique en IgE, les infections et l'hyper éosinophilie. (107)

Le mécanisme moléculaire de l'hyperimmunoglobulinémie E demeure inconnu. L'interleukine 21 agit en synergie avec l'interleukine 4 pour réguler la production d'IgE. Contrairement aux plasmocytes producteurs d'IgG, les plasmocytes producteurs d'IgE sont exclus du centre germinatif. En l'absence de Bcl-6, un facteur de transcription et d'inhibition nécessaire à la formation du centre germinatif, la production d'IgE augmente à cause de l'absence d'inhibition de l'interleukine 4 par STAT 6. (109) L'interleukine 21 est, probablement, impliquée dans le trafic de développement des lymphocytes B dans le centre germinatif (110-111). Le signal STAT3 favorise la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T auxiliaires capables d'assister les lymphocytes B, dans un processus indépendant de la différenciation folliculaire des lymphocytes T auxiliaires (112).

On ne sait pas encore comment toutes ces données s'emboîtent pour expliquer le taux extrêmement élevé des IgE sériques chez les patients HIES.

b-1) Les IgE anti-staphylococciques :

Cinq études (89-113) réalisées sur un groupe de patients porteurs du syndrome de job Buckley en comparaison avec un groupe de patients atteints de pathologies diverses ou sains ont démontrés qu'un pourcentage des IgE anti-staphylococcique >10% n'est observable que dans le syndrome de job Buckley.

Chez les patients sains, les IgE anti-staphylococciques sont toujours indétectables dans le sérum.

La présence des IgE anti-staphylococcique est caractéristique du syndrome de job Buckley, cependant un taux faible ou nul de ces immunoglobulines spécifiques ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

Tableau 20: taux des igE anti staphylococciques dans différentes affections :

Affections	IgE sériques	IgE anti staphylococciques		
		<5%	<ou=10%	>10%
Job Buckley	augmentés	4	3	24
Patients sains	normaux	24		
Granulomatose chronique	normaux	14		
Rhinite allergique	augmentés	8		
Parasitose chronique	augmentés	4	15	
Réaction contregreffon	augmentés	4		

b-2) les IgE anti-candida :

Le taux d'IgE anti-candida est supérieur à 20% chez les patients porteurs du syndrome de job Buckley. En l'occurrence, les patients sains ou qui portent une maladie autre que ce syndrome ont un taux d'immunoglobulines spécifiques <5% (113).

Tableau 21: taux des IgE anti-candida dans différentes affections

Affections	Taux d'IgE anti-candida
4 sujets sains	0%
17 patients porteurs du syndrome de job Buckley	>20%
25 patients avec candidose chronique	0%
4 patients avec parasitoses diverses	<2,4%
1 patient avec aspergillose pulmonaire	5%

b-3) Les IgD:

Elles sont augmentées dans 44% des cas, il n'existe actuellement pas d'explication relative à cette élévation.

L'élévation des IgD est retrouvée également dans d'autres immunodéficiences (117).

b-4) Les IgM :

Le taux sérique est généralement normal.

b-5) Les IgA :

Le taux des IgA sérique est normal dans le syndrome de job Buckley. Mais le taux des IgA salivaires était diminué chez 12 patients parmi 15, et normal chez 3 patients (11-112).

Les patients porteurs du syndrome de job Buckley présentent un déficit en IgA anti-staphylococcique sérique et salivaire. (115)

Selon Dreskin et al (55), la fréquence des infections cutanéomuqueuses avec des adénopathies satellites est d'autant plus élevée que le taux d'IgA anti-staphylococcique est diminué. Ils rapportent également que certains patients présentent un déficit en IgA anti-candida sérique, mais la gravité de ce déficit reste mineure en comparaison avec le déficit en IgA anti-staphylococcique.

b-6) les IgG :

Chez les patients porteurs du syndrome de job Buckley, la concentration sérique des IgG totales est normale. Cependant, la réponse des IgG à certains antigènes polysaccharidiques du staphylocoque doré et de l'haemophilus influenzae et à des antigènes protéiques du tétanos et de la diphtérie est diminuée. (106-113-114-115) La sous classe IgG1 présente une augmentation dans 34% des cas et la sous classe IgG2 présente une diminution dans 32% des cas, mais il n'y a pas de corrélation entre la diminution du taux en IgG2 avec les anomalies de réponse des anticorps (106-119-120).

b-7) réponse anticorps post-vaccinales :

Pour certaines vaccinations, même si elles sont répétées, les réponses des IgG sont souvent faibles (33-43-106).

Tableau 22: Réponse IgG en post vaccinations :

	<u>Réponse anticorps</u>	
	<u>Normale</u>	<u>Diminuée</u>
<u>Tétanos</u>	17	32
<u>Diphtérie</u>	17	30
<u>Poliomyélite</u>	10	6
<u>Coqueluche</u>	10	7
<u>Haemophilus</u>	7	10

IV. Les données de l'imagerie :

Les données de l'imagerie diffèrent d'un patient à un autre selon la localisation et le degré de l'atteinte. Il n'existe pas de signe pathognomonique spécifique à la maladie.

La radiographie de thorax est l'examen de choix devant des signes respiratoires, elle peut être normale ou montrer des bronchectasies. La présence d'emblée de bronchectasies peut être un tournant évolutif dans la maladie du fait de la colonisation rapides par les agents infectieux principalement le staphylocoque doré et le pseudomonas aeruginosa.

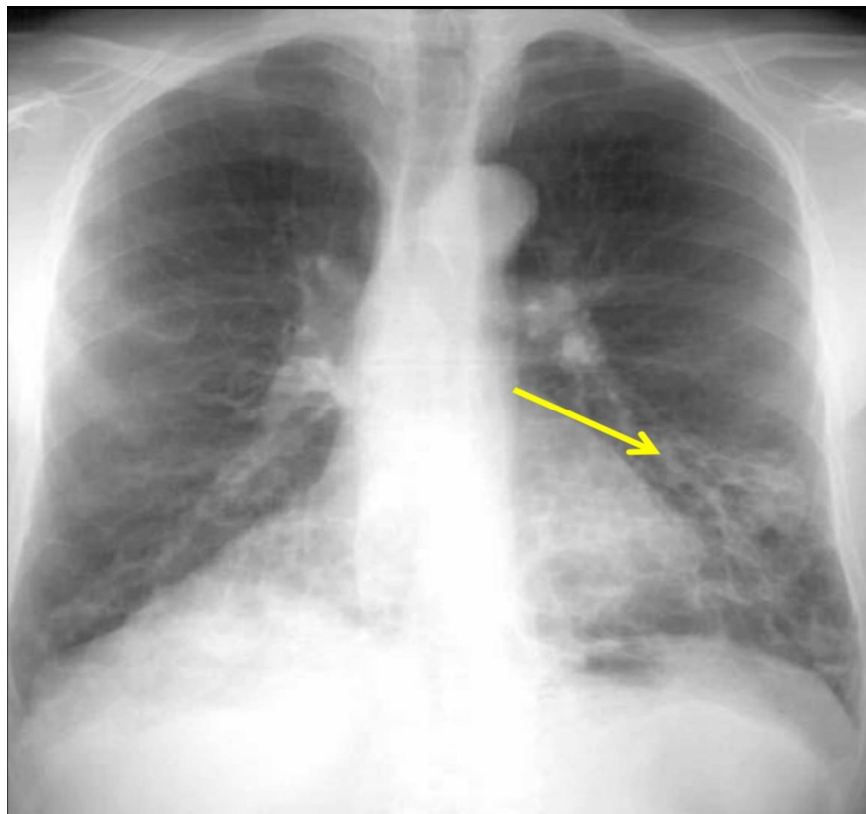


Figure 11: radiographie standard de thorax de face :
montrant la présence de bronchectasies

L'examen de deuxième intention le plus souvent utilisé est le scanner thoracique et abdomino-pelvien. Les résultats diffèrent d'un patient à l'autre, certains présentent des adénopathies bilatérales et symétriques, ou des aspects de granulomatose sarcoïdose-like.

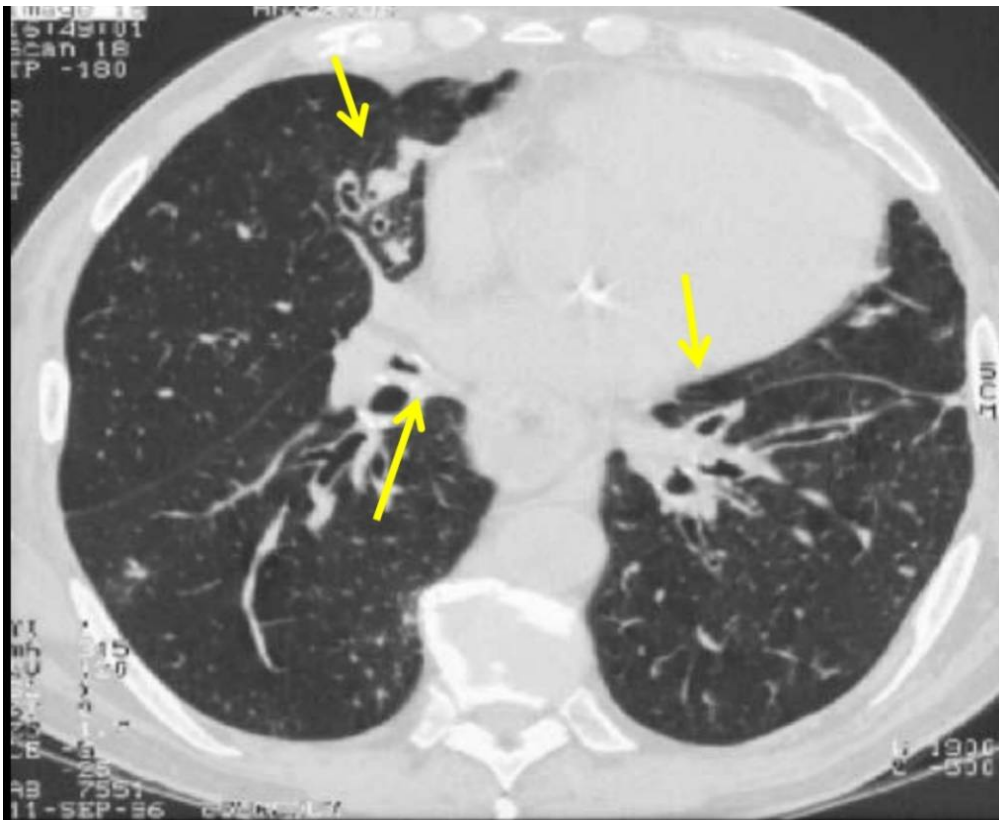


Figure 12: scanner thoracique en coupe transversale :
sur ce scanner nous décelons la présence de dilatations des bronches symétriques.

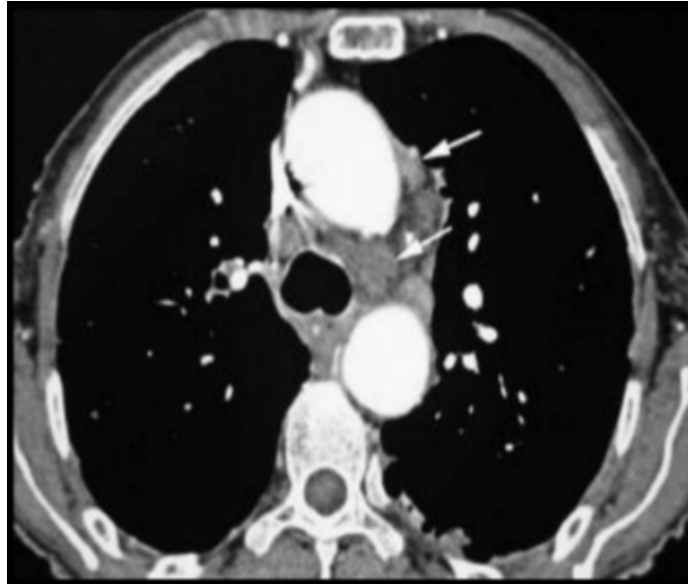


Figure 13: scanner thoracique coupe transversale :
ce scanner mets en évidence la présence d'adénopathies bilatérales et symétrique dans un cas de granulomatose sur syndrome de job Buckley.

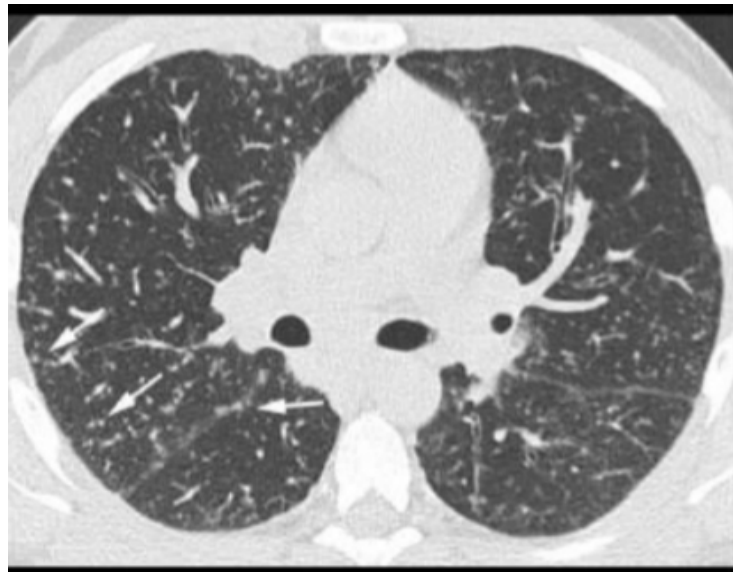


Figure 14: scanner thoracique coupe transversale :
Granulomatose sarcoïdose like avec la présence de plusieurs nodules de topographie péri lymphatique sur syndrome de job Buckley.

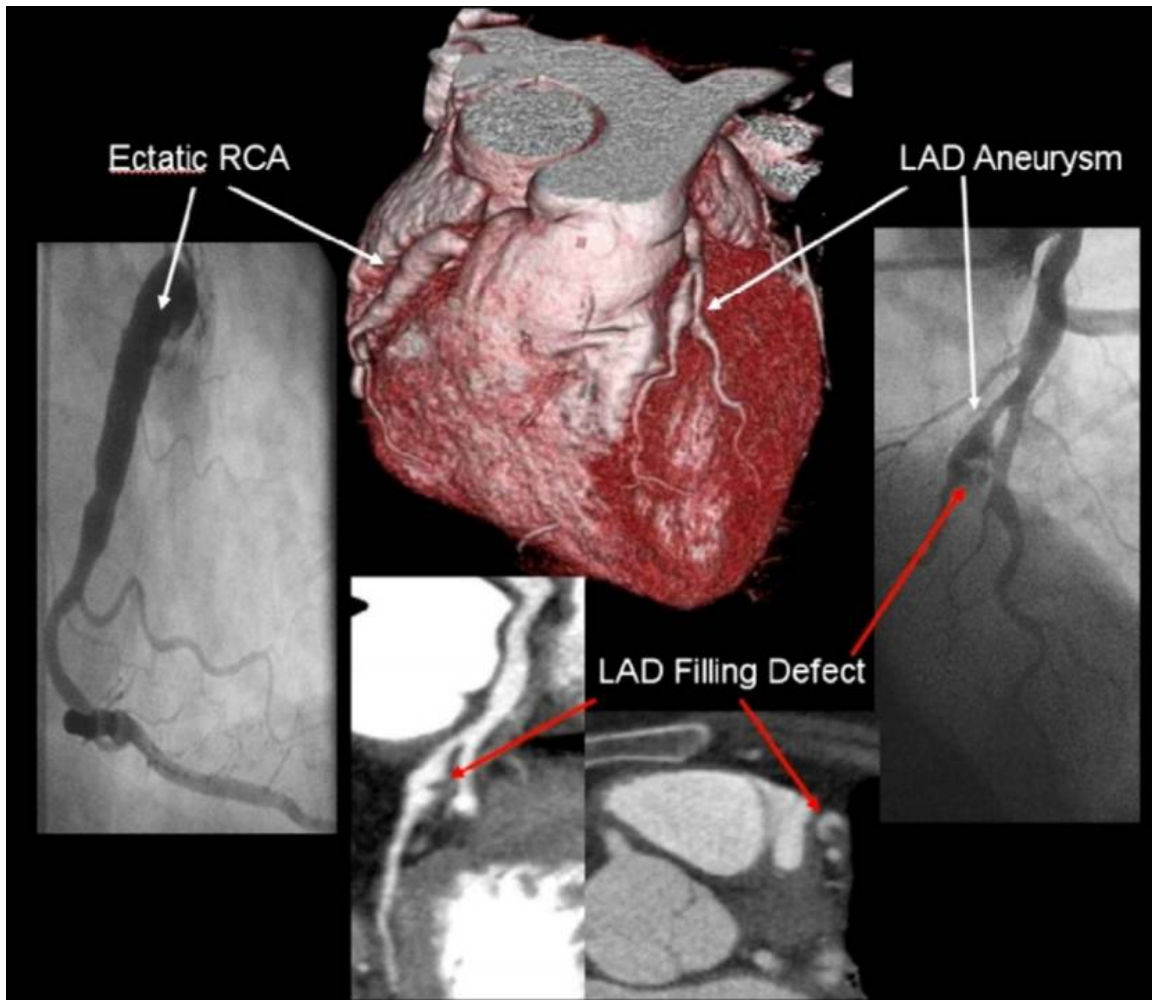


Figure 15: Angiographie coronaire CT+ :
*chez un patient qui porteur du syndrome de job Buckley et qui présente
des infections réccurente : L'artère coronaire droite présente une ectasie diffuse.
L'artère coronaire descendante antérieure gauche et sa grande branche diagonale présentent
des anévrismes (184).*

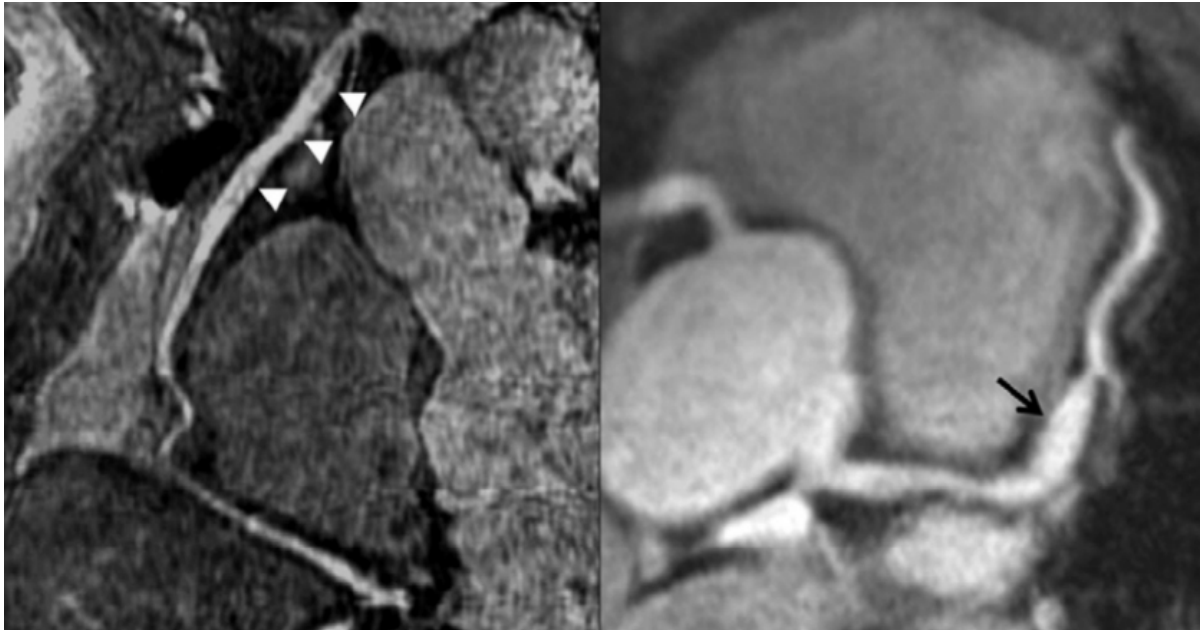


Figure 16: angiographie coronaire par résonance magnétique :
chez un patient porteur du syndrome de job Buckley montrant un segment ectasique de
l'artère coronaire droite proximale et un segment anévrismal de l'artère coronaire gauche
descendante (184).

V. Les formes cliniques du syndrome de job Buckley :

Les syndromes d'hyperimmunoglobulinémie E étaient décrits au départ avec l'identification d'une maladie associant staphylococcie cutanée et pulmonaire avec une dermatite eczématiforme.

Par la suite, Buckley et al ont décrit l'apparition d'infections disséminées dans un contexte d'élévation des immunoglobulines E chez des patients présentant une dysmorphie faciale. (121)

- Une hyper IgE >2000 UI/ml
- Une hyper éosinophilie modérée
- Une dermatite eczématiforme
- Des infections récidivantes, spécifiquement à staphylocoque doré cutanées, pulmonaires et de la sphère ORL
- L'âge de début se fait au plus tard durant la petite enfance.

Ces manifestations ont été rapportées à la même entité clinique qui associe l'hyper IgE à un déficit immunitaire responsable d'infections disséminées, principalement cutanées et pulmonaires, à staphylocoque doré.

Deux formes cliniques ont été déterminées :

- La forme autosomique dominante ;
- La forme autosomique récessive ;

1. Forme autosomique dominante du syndrome de job Buckley :

Cliniquement, le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E se manifeste par la présence d'un rash cutané à la naissance ou lors de la petite enfance, suivi par l'installation d'une dermatite eczématiforme sur un fond d'abcès cutanés et pulmonaires. L'agent infectieux principalement incriminé est le staphylocoque doré. Les infections cutanées sont à type d'abcès froids et les infections pulmonaires à répétition sont suivies de remaniements du parenchyme avec apparition, secondairement, de pneumatocèles et de bronchiectasies.

Les infections broncho-pulmonaires à répétition entraînent l'installation d'une insuffisance respiratoire chronique qui est la principale cause de décès chez ces patients (122-123).

Les explications fournies pour expliquer la survenue d'une hyper IgE sont nombreuses, d'autant plus que les autres classes d'immunoglobulines peuvent être normales. Ceci a été rapporté à l'hyperactivité des IL4 et IL6 et au déficit en BCL-6, ayant pour conséquence de favoriser la commutation de classe avec production d'IgE. Cependant, les IgE ne jouent aucun rôle dans l'apparition des manifestations cliniques de la maladie. (122-124)

Le diagnostic du syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E dominant a été facilité par un score pratique, proposé par le National Institute of Health (NIH), reposant sur plusieurs critères dont le taux total d'IgE, de l'éosinophilie, de la présence d'eczéma, d'abcès cutanés et pulmonaires, et d'anomalies osseuses et dentaires. La maladie est considérée comme probable si le score est $>$ à 40 et peu probable s'il est $<$ 20 (122-125). Ce score n'est plus utilisé.

L'apparition de données récentes a permis d'identifier le rôle important du déficit en TH17 chez les patients porteurs de mutation STAT3. Par conséquent, de nouveaux critères ont été proposés pour le syndrome de job Buckley de type autosomique dominant (122) :

- Diagnostic possible : IgE>1000KUI/L et anomalies cliniques caractéristiques avec un score NIH>30 ;
- Diagnostic probable : critères de diagnostic possible associés à la diminution des TH17 ou à des antécédents familiaux de syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E ;
- Diagnostic certain : critères de diagnostic probable associés à la présence de mutation STAT 3.

1) Forme autosomique récessive du syndrome de job Buckley :

Les formes récessives se manifestent dès la naissance. Elles se caractérisent par l'association d'infections virales cutanées, une aggravation plus rapide et une lymphopénie.

Le diagnostic est confirmé par la présence de la mutation caractéristique DOCK 8.

Il existe d'autres mutations, plus rares, associées au syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E. Ces mutations sont relatives aux gènes porteurs de TYK2 et PGM3 (123-126).

Tableau 23: différentes forme cliniques du syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E

	SHIE dominant	SHIE récessif
Mutations génétiques	STAT3	DOCK8
Transmission	dominante	récessive
Physiopathologie	- déficit en TH17 - déficit d'autres cytokines : IL6, IL10, IL11	- - déficit CD4 et CD8 - - anomalies de laprolifération de cellules B
Âge d'installation	- naissance ou petite enfance	naissance
Âge médian surviede	>20 ans	<20 ans
Début	- rash cutané à la naissance ou durant la petite enfance	- rash cutané naissance à la
Caractéristiques communes	dermatite eczématiforme abcès « froids » cutanés	pneumopathies répétition à
Particularités cliniques	-dysmorphie : faciès caractéristique, anomalies de la dentition, fractures de fragilité, déformations du rachis, hyper laxité articulaire ; -anomalies vasculaires : Anévrismes et tortuosité ; -pneumatocèles ; -candidose mucocutanée ;	-infections virales de la peau : molluscum contagiosum, zona,verrues, herpes ; -rares anévrismes ; -absence de pneumatocèles ; -absence de dysmorphie ;
Biologie	hyper igE>2000 kUI/L hyper éosinophilie	hyper igE>2000 kUI/L hyper éosinophilie lymphopénie
Diagnostic	hyper igE et critères cliniques avec présence de dysmorphie -score NIH -déficit en TH17 -présence du gène STAT	hyper igE et critères cliniques -absence de dysmorphies -infections virales de la peau -présence du gène DOCK8
Germes	Staphylocoque doré, pneumocoque, haemophilus, Pseudomonas, candida	Staphylocoque doré, pneumocoque, haemophilus, pseudomonas, herpes, zona, HPV, molluscum
Allergies	peu d'allergies	Contagiosum -absence de pneumatocèles ; -absence de dysmorphie ;
Complications	-remaniement du parenchyme pulmonaire avec pneumatocèles et insuffisance respiratoire chronique ; -lymphomes ;	-abcès cutanés ; -tumeurs de la peau ;
	-maladies auto immunes	

VI. Les diagnostics différentiels du syndrome de job Buckley :

L'augmentation des immunoglobulines E peut se rencontrer dans différentes pathologies :

- Le syndrome de Sézary (127)
- Le mycosis fungoïde (128)
- Le syndrome de Wiskott Aldrich
- La maladie de Chediak Higashi
- La maladie de Di-George
- Le syndrome d'immunodéficience sévère combiné (syndrome d'Omnen)
- La maladie de Netherton
- Les maladies à éosinophiles
- L'infection à VIH (ou un véritable pseudo-syndrome de Buckley peut se rencontrer) (129-131)
- Les parasitoses (certaines peuvent favoriser les infections à Staphylocoque doré) (130)

Cependant, les tableaux cliniques et biologiques de ces pathologies permettent de faire, aisément, la différence avec le syndrome de job Buckley.

Le diagnostic différentiel est plus difficile avec l'eczéma atopique, la granulomatose septique chronique, le déficit sélectif en immunoglobuline A et les lymphomes.

Pour l'eczéma atopique, des taux élevés d'IgE et des infections cutanées et profondes peuvent être associés. Un déficit du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles peut être présent (132). La prise en charge thérapeutique de l'eczéma atopique et l'éviction des allergènes permettent habituellement une décroissance des IgE.

Dans le syndrome de job Buckley, une décroissance spontanée des IgE peut être rencontrée, mais ces concentrations sont le plus souvent stables (133). Les arguments en faveur du diagnostic du syndrome de Buckley sont des taux élevés des IgE anti-staphylococciques et IgE anti-candida, des infections récidivantes et l'existence d'anomalies osseuses et de dysmorphie faciale.

La distinction avec la granulomatose septique chronique est plus facile. Dans cette affection, il existe un défaut de production des radicaux libres ce qui entraîne une altération de la bactéricidie des polynucléaires neutrophiles. Cette altération est objectivée par les tests au nitrobleu de tétrazolium et la chimioluminescence.

L'association de cette affection à un syndrome de Buckley a été rapportée chez un seul patient (9).

La survenue des symptômes et l'histoire de la maladie au cours des lymphomes avec hyper IgE permettent de faire la différence avec le syndrome de job Buckley.

Le déficit en IgA s'accompagne dans 55% des cas d'une hyper IgE (134). Mais les infections dans cette pathologie touchent préférentiellement les voies digestives et urinaires ce qui permet de faire la différence avec le syndrome de job Buckley.

Un seul cas, d'un patient porteur du déficit en IgA et du syndrome de job Buckley, a été rapporté dans la littérature (56).

VII. Traitement :

Il n'existe toujours pas de traitement médical efficace pour traiter définitivement le syndrome de job Buckley. Cependant le traitement actuel repose principalement sur le traitement symptomatique et des traitements de prophylaxie.

1. Le traitement symptomatique :

L'objectif majeur est le traitement le plus précoce des infections. En effet, les réponses inflammatoires initiales sont faibles ce qui entraîne l'extension rapide des infections.

Les prélèvements au niveau des sites infectieux sont systématiques avant de démarrer tout traitement anti-infectieux.

a) Les infections bactériennes :

L'antibiothérapie de première intention doit cibler le staphylocoque doré, l'haemophilus influenzae, le Pseudomonas aeruginosa, le Pneumocoque et les streptocoques du groupe A, qui sont les agents les plus fréquemment incriminé lors de infections survenant lors du syndrome de job Buckley.

L'antibiothérapie sera adaptée aux données de l'antibiogramme.

La durée du traitement antibiotique est prolongée car, dans le syndrome de Buckley, les infections répondent moins vite aux antibiotiques (60).

Des interventions chirurgicales pour drainage et désinfection des abcès cutanés, sous-cutanés, furoncles, abcès dentaires... sont indispensables à la guérison rapide.

L'antibioprophylaxie au long terme est préconisée. Son efficacité a été démontrée par la diminution de la fréquence des infections bactériennes sur plusieurs années (30 ; 106), et par une détérioration clinique dès l'arrêt de l'antibiothérapie réversible dès que le traitement est rétabli (138 ; 194 ; 140).

Les antibiotiques à visée anti-staphylococcique sont utilisés seuls ou en association (cloxacilline, dicloxacilline, pristinamycine, cotrimoxazole...) en alternance ou non.

Le cotrimoxazole est particulièrement intéressant (133) du fait de certains succès et dans la maladie de Wegener et dans le syndrome de job Buckley (22; 137; 141;142).

Quelques cas d'échecs au long terme ont été rapportés (136, 143, 147).

Il existe également d'effets indésirables secondaires à une antibiothérapie prolongée au cotrimoxazole (147).

Le cotrimoxazole a l'avantage d'être efficace pour la prévention de la pneumocystose. Cependant les avis diffèrent sur la nécessité de cette prévention dans le syndrome de Buckley.

Mais, il est aussi probable que l'antibioprophylaxie ne puisse pas totalement contre balancer le déficit immunitaire. En effet, les patients peuvent présenter, malgré un traitement antibiotique bien mené, des infections récurrentes, potentiellement sévères à type d'abcès pulmonaires, pneumonies, arthrites pyogènes ce qui peut décourager les malades et engendrer une lassitude du traitement au long cours (94, 143,145).

De plus, les antibiotiques au long cours favorisent la survenue d'infections fongiques (33, 41, 146).

b) Les infections fongiques :

Le candida albicans, l'aspergillus fumigatus et le cryptococcus neoformans sont les agents responsables de la plupart des infections. Les candidoses cutanéomuqueuses et phanériennes sont d'emblée résistantes aux traitements locaux (30, 33, 148).

L'instauration d'un traitement par voie générale par kétoconazole ou fluconazole est le plus souvent efficace (30, 60, 148).

Le fluconazole est également très efficace sur les cryptococcoses.

Le traitement des onychomycoses est indiqué pour prévenir les cellulites, pour des raisons esthétiques et pour empêcher un portage bactérien potentiel à travers un péri onyx.

Un traitement par 50 mg / j de fluconazole pendant 1 semaine, tous les 2 à 3 mois, aurait permis la prévention des rechutes d'onychomycose et de candidose chez 2 patients (148) ; mais la durée du traitement prophylactique n'a pas été précisée.

Cependant, les aspergilloses pulmonaires nécessitent, le plus souvent, une intervention chirurgicale car le traitement fongique n'a prouvé aucune efficacité.

Notre patiente n'a pas bénéficié d'un traitement fongique prophylactique.

c) Les pneumatocèles :

Il n'y a pas de conduite à tenir exacte à appliquer devant les pneumatocèles dans le syndrome de Job Buckley.

Une antibiothérapie continue a prouvé son efficacité relative chez certains patients, et ce par la disparition des pneumatocèles.

La résection chirurgicale est impérative devant un pneumatocèle persistant depuis plus de 6 mois, du fait du risque compressif des tissus sains et du risque de surinfection bactérienne et fongique (22, 54, 106).

En l'occurrence, à l'arrêt du traitement antibiotique par voie générale la majorité des patients récidivent : même après lobectomie ou pneumectomie, d'autres pneumatocèles se sont formés (10).

Les limites de la résection chirurgicale doivent être minimales, et le traitement de fond doit être satisfaisant pour s'assurer de la bonne évolution de la maladie et éviter les complications (156).

d) La dermatite eczématiforme :

Le traitement symptomatique de la dermatite eczématiforme repose sur une corticothérapie locale, antihistaminiques H₁ pour le prurit souvent important et sur différentes crèmes émoullientes. Une corticothérapie par voie générale peut améliorer les symptômes cutanés, mais elle peut favoriser les infections bactériennes ou fongiques du fait de l'immunodépression que cette thérapie engendre au long court (99).

e) L'hygiène cutanée et dentaire :

Il faut privilégier une bonne hygiène cutanée et dentaire pour prévenir les infections, car celles-ci sont les portes d'entrée principales des agents infectieux.

Il est impératif de recommander au moins 2 consultations dentaires par an. Le brossage régulier des dents et la supplémentation fluorée sont à instaurer dès la naissance.

f) Les vaccinations :

Les réponses des anticorps secondaires sont faibles après certaines vaccinations.

Mais, il n'y a aucune recommandation particulière quant à la nécessité d'une modification du calendrier vaccinal.

Seule une complication après une vaccination par le BCG a été signalée.

Certaines questions restent donc sans réponse : Faut-il renforcer le protocole vaccinal? Faut-il titrer régulièrement les anticorps puis revacciner au cas par cas ?

Notre patiente n'a pas présenté de complications de ce genre.

g) Le tabac :

L'éviction tabagique est indispensable à la bonne évolution de cette pathologie car il est d'autant plus délétère chez ces malades exposés à de multiples infections pulmonaires, ORL, stomatologiques et au risque d'ostéoporose.

h) L'ostéoporose :

L'ostéoporose constitue une complication majeure et irréversible de l'évolution naturelle de la maladie. Toutefois, dans la littérature, il n'a pas de traitement préventif ou curatif proposé.

i) Les complications relatives aux gestes invasifs :

Les gestes invasifs exposent aux infections :

- un patient a présenté des péritonites répétées suite à des dialyses péritonéales (52)
- 2 cas de pyuries sur sonde urinaire (30, 61)
- 2 cas d'abcès dentaires suite à des extractions (150, 151)
- un cas de cellulite sur cathéter veineux (152)
- 3 cas d'abcès après intervention chirurgicale (51, 153,154)
- un cas d'abcès sur injection intramusculaire (49)
- 2 cas d'endophtalmies bactériennes l'une à staphylocoque aureus et l'autre à streptocoque viridans suite à des greffes cornéennes pour kératocône (32).

L'asepsie est donc indispensable et l'antibioprophylaxie est nécessaire même lors des gestes dentaires.

Les indications de la rachianesthésie sont limitées à cause du risque infectieux accru chez ces patients (38, 155, 156).

2. Les traitements de fond :

a) Le lévamisole :

Le lévamisole est un composé antihelminthique utilisé normalement contre les infections bactériennes, fongiques et parasitaires. Il est également connu pour ses propriétés immuno-modulatrices.

Il avait été proposé comme traitement à cause d'une amélioration du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes in vitro (33, 157,), d'un effet bénéfique sur les fonctions lymphocytaires (33) et sur le taux d'IgE (161).

Cependant, les résultats de certaines études sont faussés par l'adjonction d'antibiotiques concomitante (158, 162).

La controverse a été définitivement close par l'étude menée sur 8 patients par Donabedian et al en comparant l'évolution des patients sous lévamisole versus les patients sous placebo (164). Les résultats de cette étude étaient en défaveur du lévamisole qui suggérait son implication dans l'aggravation des infections et l'utilisation de cette molécule fut, par conséquent, abandonnée.

Cette thérapie n'a jamais été prescrite à notre patiente.

b) Les hormones thymiques :

La prescription de cette thérapie est formellement contre-indiquée car elle majore l'eczéma et les infections (165).

Notre patiente n'a jamais utilisé d'hormones thymiques.

c) Le facteur du transfert :

Six patients de la littérature ont bénéficié de cette thérapie (166,167, 168), sans amélioration clinique.

Il n'a pas été utilisé chez notre patiente.

d) Les antihistaminiques H1 et H2 :

La constatation d'un taux d'histamine supérieur à la normale chez

La majorité des patients, d'un prurit, d'une dermatite eczématiforme et d'un taux de prostaglandines élevés dans certains cas a conduit à la prescription d'antihistaminiques H1 et H2 seuls ou en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Dans la littérature, les infections récidivent dès l'interruption du traitement antibiotique ou lors de l'utilisation d'antihistaminique seuls, mais l'intensité du prurit et de la dermatite eczématiforme ont diminué. On conclut donc que ce n'est pas un traitement de fond efficace.

Notre patiente n'a jamais utilisé ce traitement.

e) Les immunoglobulines :

29 patients ont été traités par des injections d'immunoglobulines dans des indications différentes :

- en traitement de fond (171,172, 173) ;
- traitement ponctuel au décours d'une infection aiguë (103, 174) ;
- pour traiter une maladie de KAWASAKI associée au syndrome de Job Buckley (101) ;
- pour traiter une carence en immunoglobuline durant l'évolution du syndrome de Job Buckley ;

Pour 16 patients parmi les 29, le traitement par immunoglobuline n'a prouvé aucune efficacité ni sur la dermatite eczématiforme, ni comme traitement adjuvant au cours d'une infection aiguë.

Le traitement a engendré la formation d'abcès aux points d'injections chez un patient et a dû être interrompu (23).

Une efficacité du traitement a été évoquée chez 12 patients:

- mais 3 d'entre eux recevaient en même temps des antibiotiques (61,169, 176) ;
- pour un patient, il n'y a pas d'informations suffisantes sur la durée de l'amélioration (177) ;
- seuls 3 patients, soignés ponctuellement par immunoglobulines en raison d'une infection résistante aux antibiotiques, ont présenté un réel succès (106,174).

L'ensemble de ces résultats ne plaide pas en faveur de l'efficacité de ce traitement dans le syndrome de Job Buckley.

Notre patiente n'a jamais utilisé ce traitement.

f) Les interférons :

Les interférons sont des glycoprotéines qui ont comme fonction, comme leur nom l'indique, d'interférer avec le développement des infections. Il existe 2 types d'interférons :

- Les interférons (IFN) de type 1 comprennent essentiellement l'IFN- α et l'IFN- β . Ils sont sécrétés principalement par les macrophages (IFN- α) et les fibroblastes (IFN- β). L'IFN- α et l'IFN- β sont dotés d'une activité antivirale et anti humorale qui s'explique par une action antiproliférative et une activation de l'immunité spécifique à médiation cellulaire.

- L'interféron de type 2 ou IFN- γ est sécrété principalement par les lymphocytes T activés (T_H1 et CD8⁺) et les cellules Natural Killer (cellules NK) dont la synthèse est stimulée par l'IL18. L'IFN- γ est impliqué dans la régulation des réponses immunes et inflammatoires. Il possède des propriétés antivirales et anti-tumorales et potentialise les effets des IFN- α et IFN- β . L'IFN- γ est utilisé en thérapeutique comme immuno- modulateur.

❖ L'interféron- α :

L'interféron alpha a été utilisé chez un patient avec un syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E avec une fréquence de 2 injections par semaines de 3MU (178). Le résultat était impressionnant avec une réduction de 50% du taux d'igE initial au bout d'un mois et une régression totale de l'eczéma. Cependant, l'effet a disparu rapidement avec réapparition des symptômes 8 jours après l'arrêt du traitement.

L'efficacité ou l'inefficacité de l'IFN- α n'est pas évaluable car les traitements sont souvent courts et les patients traités ne sont pas nombreux.

❖ L'interféron γ :

L'interféron gamma permet la normalisation in vitro du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et inhibe la production des igE (179).

5 patients ayant un syndrome de job Buckley ont bénéficié d'injections sous cutanées pendant des durées allant de 2 à 6 semaines.

Le taux d'igE totales a diminué chez 2 patients sur 5, mais, à l'arrêt du traitement, il revient à sa valeur de base élevée. Les 3 autres patients n'ont présenté aucune modification du taux d'igE totales ni sur le plan clinique.

Plus récemment, un traitement par interféron gamma, d'une durée totale de 2 ans, a entraîné une amélioration sur le plan clinique et biologique.

On conclue donc que l'interféron gamma est efficace, mais, quand il est utilisé seul, il reste insuffisant.

g) La ciclosporine A :

La ciclosporine A favorise les réponses immunitaires cellulaires aux dépens de l'immunité humorale en inhibant la synthèse d'IL2.

Elle pourrait également inhiber l'expression du ligand CD40 qui a un rôle important dans la commutation des lymphocytes B vers la production d'IgE (180).

Dans l'eczéma atopique, la ciclosporine A augmente la synthèse in vivo d'IFN- γ . Ces constatations ont incité à son utilisation dans le syndrome de job Buckley.

Tableau 24: résultats du traitement de 5 patients par ciclosporine A

Références	dose et durée	biologie après le traitement	clinique après traitement	évolution après l'arrêt du traitement	évolution après la reprise du traitement
180	3mg/kg/j 6 mois	-Diminution des IgE de 31500 UI/L à moins de 500UI/L -Disparition de l'hyper éosinophilie pendant 6 mois.	guérison de l'eczéma en trois semaineset durant 6 mois.	survenue d'infectionset réapparitionde l'eczéma	Amélioration clinique
181	5mg/kg/j 18 mois	-Diminution du taux des IgE de 60000 UI/Là 499UI/L -Amélioration du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles	pas d'infection et pas de prurit durant toute ladurée du traitement	1 mois après l'arrêt du traitement : adénite suppurée et prurit sévère - augmentation du taux des IgE à 13500 UI/L	-
182	24 mois	Diminution des IgE pendant 24 mois	amélioration clinique nette surtout la dermatite eczématiforme pendant toute la durée du traitement		
177	2,5 à 5mg/kg/ J 3 ans	amélioration de la protéinurie diminution initiale des IgE puis augmentation secondaire	amélioration du prurit, de l'eczéma et plus d'infections bactérienne pendant 3 ans		pas d'arrêt définitif, mais à chaque diminutionde dose il ya une détérioration clinique.
183			pas d'amélioration sur le plan clinique		

Le traitement par ciclosporine A est efficace spécialement sur l'eczéma et le prurit. Cependant il augmente le risque infectieux et surtout lymphoprolifératif.

Notre patiente n'a pas reçu ce traitement.

h) Les corticoïdes :

Des corticoïdes par voie générale ont amélioré l'eczéma de certains patients de Daümling et al (166).

Un jeune homme atteint d'un syndrome de job Buckley, compliqué d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative a été traité par prednisolone. L'eczéma s'est amélioré, le nombre des polynucléaires éosinophiles a diminué, le taux d'IgE est passé de 8700 UI/ml à 950 UI/ml, la concentration de CD 23 soluble a diminué et la protéinurie s'améliorait.

Après 1 an de traitement, il n'y avait pas de nouvelle infection (55).

L'hypothèse avance que les corticoïdes agissent en rééquilibrant la synthèse des cytokines, notamment en inhibant l'expression du CD 23. Mais, la place réelle de ce traitement n'est toujours pas déterminée à cause du risque accru des infections et de l'ostéoporose.

Ce traitement n'a pas été administré à notre patiente.

3. Le traitement chirurgical :

a) La greffe de moelle osseuse :

Ce traitement n'est efficace que pour la forme autosomique récessive du syndrome de job Buckley. En effet il permet une rémission totale et définitive de la maladie.

b) Autres traitements :

Le drainage chirurgical des abcès pulmonaires et/ou cutanés est nécessaire pour pallier aux complications de la maladie.

Parfois il y a recours à des lobectomies ou pneumonectomie devant des pneumatocèles géants.

Notre patiente a subi, à deux reprises, des drainages chirurgicaux d'abcès pulmonaires.

VIII. Pronostic :

La majorité des patients décèdent suite aux complications de la maladie. Les infections pulmonaires et leurs conséquences sur la fonction respiratoire représentent 42 % des décès, c'est la 1ère cause de mortalité.

Les cancers, surtout les lymphomes, sont responsables de 23 % des décès et représentent la 2ème cause de mortalité.

Les septicémies occupent la 3ème place, avec 15 % des décès.

Cinq personnes apparentées (sœur, frère, père) à des patients avec un syndrome de job Buckley et présentant eux-mêmes une forte suspicion de cette pathologie, sont décédées d'infections dont la nature précise n'est pas mentionnée (61, 135, 166, 176).

Les complications ne sont pas négligeables :

- L'insuffisance respiratoire ;
- La surdité ;
- Les extractions dentaires complètes et précoces ;
- Des préjudices esthétiques : dysmorphie faciale, eczéma, lichénification de la peau, cicatrices cutanées, onychodystrophie, alopecie ;
- La scoliose idiopathique ou secondaire ;
- Des fractures à répétition ;
- La diminution de l'acuité visuelle ;
- Des déformations articulaires ;
- Le raccourcissement des membres inférieurs ;
- L'insuffisance rénale ;

Les hospitalisations itératives altèrent la qualité de vie physique, psychique et familiale.

Le pronostic de cette maladie est bon d'autant plus que la prise en charge thérapeutique est rapide et précoce.

Conclusion

Le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E ou syndrome de Job-Buckley est une immunodéficience primaire rare, due au dysfonctionnement du gène STAT3. Cliniquement, la forme dominante se manifeste par une éruption cutanée à la naissance ou la petite enfance, suivi de l'installation progressive d'une dermatite eczématiforme avec des abcès cutanés et pulmonaires. Le principal germe en cause est le staphylocoque doré mais aussi d'autres bactéries (pneumocoque, Haemophilus, Pseudomonas), des infections fongiques (Aspergillus, Candida) et parasitaires (Pneumocystis jiroveci) peuvent être en cause. Les infections cutanées sont des abcès froids et les infections pulmonaires à répétition sont responsables d'un remaniement progressif du parenchyme avec bronchectasies et pneumatocèle. Dans la forme récessive, on note une sensibilité particulière aux infections virales, associée à une auto-immunité et des manifestations allergiques. Cette pathologie est sous diagnostiquée, ceci est dû à l'insuffisance des critères diagnostiques pour établir le diagnostic avec exactitude. Le dépistage génétique pourrait contribuer à dévoiler toutes les formes frustes de cette pathologie.

Le traitement reste symptomatique pour les infections cutanées et pulmonaires et leurs complications. Certains abcès cutanés peuvent nécessiter un drainage chirurgical. La prévention repose sur la vaccination, l'hygiène cutanée et la prophylaxie antifongique et antibiotique au long cours pour les germes le plus souvent incriminés

Le pronostic dépend de la précocité et de la rapidité de la prise en charge de la maladie et de ses complications.

Résumés

RESUME

Titre : le syndrome de job Buckley : à propos d'un cas et revue de la littérature.

Auteur : WIAM YASSINE

Mots clés : Job Buckley ; Abscès froids ; Abscès pulmonaire

Objectifs : Ce travail est réalisé pour mettre en perspective le profil clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif du syndrome de job Buckley, tout en soulignant les difficultés diagnostiques et thérapeutiques.

Le syndrome de job Buckley est un déficit immunitaire primaire rare dû au dysfonctionnement du gène STAT3, il se caractérise par des infections sévères à staphylocoque, des lésions cutanées eczématiformes, une sensibilité accrue aux infections virales et une élévation importante du taux sérique des immunoglobulines E.

Nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 18 ans qui a eu des abcès froids cutanés récurrents et des infections pulmonaires à répétition compliquées à deux reprises par des abcès drainés chirurgicalement. L'étude génétique était en faveur de syndrome de job Buckley.

Le syndrome de job Buckley est une maladie héréditaire qui se présente sous deux formes différentes : la forme autosomique dominante se présente avec des atteintes multi systémiques touchants le système immunitaire, le tissu conjonctif et l'appareil squelettique et la forme autosomique récessive, se caractérise par l'absence de l'atteinte musculaire et squelettique. Cette pathologie est sous diagnostiquée, ceci est dû à l'insuffisance des critères diagnostiques pour établir le diagnostic avec exactitude. Le dépistage génétique permet de contribuer à dévoiler toutes les formes frustes de cette pathologie.

Le diagnostic différentiel se fait avec l'aspergillose bronchopulmonaire, la granulomatose chronique, les lymphomes et la dermatite atopique. Le traitement repose essentiellement sur l'antibioprophylaxie, les immunoglobulines intraveineuses et l'interféron gamma.

Le pronostic dépend de la précocité et de la rapidité de la prise en charge de la maladie et de ses complications.

ABSTRACT

Title : Job Buckley syndrome : case report and literature review.

Author : WIAM YASSINE

Key words : Job Buckley ; cold abscess ; pulmonary abscess

Purpose : This work is carried out to put into perspective the clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary profile of job Buckley's syndrome, while underlining the diagnostic and therapeutic difficulties.

Job Buckley's syndrome is a rare primary immune deficiency due to the dysfunction of the STAT3 gene, it is characterized by severe infections, eczematous skin lesions, increased sensitivity to skin lesions, an increased sensitivity to viral infections and viral infections and a significant increase in serum immunoglobulin levels.

immunoglobulin levels.

We report the observation of an 18-year-old female patient who had recurrent skin abscesses and recurrent pulmonary infections complicated twice by pulmonary abscesses drained surgically.

The genetic study was in favor of job Buckley syndrome. Job Buckley's syndrome is an inherited disease that presents itself in two different forms :

the autosomal dominant form presents itself with multi-systemic attacks affecting the immune system , the connective tissue and the skeletal system and the autosomal recessive form, is characterized by the absence of muscular and skeletal involvement. This pathology is under-diagnosed, this is due to the lack of diagnostic criteria to establish the diagnosis with accuracy. Genetic screening can help to reveal all the frustrated forms of this pathology. The differential diagnosis is made with bronchopulmonary aspergillosis, chronic granulomatosis lymphomas and atopic dermatitis.

The treatment is essentially based on antibiotic prophylaxis, intravenous immunoglobulin and and interferon gamma.

The prognosis depends on how early and how quickly the disease is Managed and its complications.

ملخص

العنوان: متلازمة جوب بوكلاي: عرض حالة حاصلة و مراجعة الدراسات السابقة.

الكلمات الدلالية: جنوب بوكلاي؛ أطفاح باردة؛ أطفاح رئوية.

الكاتب: ونام ياسين.

الهدف: لقد تم إنجاز هذا العمل لتسليط الضوء حول الجوانب السريرية و العلاجية بمتلازمة جنوب بوكلاي.

متلازمة جوب بوكلاي عبارة عن نقص مناعي أولي نادر ناتج عن خلل وظيفي لجينة STAT3، يتميز بعدوى جرثومية ستافيلوكوكسية حادة، أفات جلدية اكزيمية الشكل، حساسية حادة للإصابات الفيروسية، و ارتفاع مستوى الغلوبولين المناعي e في الدم.

في هذا العمل نناقش حالة مريضة ذات 18 سنة تعرضت لأطفاح جلدية و تعففات رئوية مصحوبة بمضاعفات على شكل أطفاح رئوية تم تفرغها جراحيا مرتين.

نتائج الدراسة الجينية كانت لصالح متلازمة جوب بوكلاي .

متلازمة جوب بوكلاي عبارة عن مرض وراثي يتميز بهيئتين مختلفتين حيث أن الجينات قد تكون مهيمنة أو متنحية حسب التعبير المظهري.

في حالة كون الجينات مهيمنة، نشهد تورط أعضاء متعددة مثلا : الجهاز المناعي، النسيج الضام، الجهاز الهيكلي و الرباطي.

عندما تكون الجينات متنحية لا يكون أي خلل في الجهاز العضلي و الهيكلي و الرباطي.

يمكن الفحص الجيني من الكشف عن جميع الحالات الخفية أو الغير الظاهرة لهذا المرض.

يتعذر التشخيص التفريقي لهذا المرض مع عدة أمراض منها : داء الورم الحبيبي المزمن، سرطان الغدد اللمفاوية و التهاب الجلد التأتبي.

يعتمد العلاج على استخدام المضادات الحيوية لغرض وقائي، الغلوبولين المناعي الوريدي و الانترفيرون غاما.

يعتمد تقييم حالة المريض على سرعة الكشف عن المرض، العلاج المبكر و وجود مضاعفات.

Bibliographie

- [1] Erlewyn-Lajeunesse MD. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:133–141.
- [2] Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's Syndrome. Recurrent "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966;1:1013–5.
- [3] Jamila Ait Ikiss, Olaya Medaghri Alaoui. Le syndrome de job Buckley : étude d'un cas et revue de la littérature.
- [4] A.Guffroy, V.Gies, M. Martin, A.S. Kornagow. La revue de la médecine interne.
- [5] Pascal Fégel. Le syndrome de Buckley: revue de la littérature et à propos d'un cas. *Sciences duVivant [q-bio]*. 2002.
- [6] *JRes Med Sci*. 2017; 22: 53. Published online 2017 Apr26. doi: [10.4103/jrms.JRMS_1050_16](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_1050_16)
- [7] Buckley R.H. disorders of the igE system in RES ed. in infants and children , 4nd edn.Philadelphia : saunders WB company 1996 ; 409-422
- [8] Misago N, Tanaka T, Takeuchi M, Oka S.Necrotizing fasciitis in association with hyperimmunoglobulin E syndrome.*J Dermatol*1995;22:9, 673-676
- [9] Robinson MF, Mc Gregor R, Collins R, Cheung K.Combined Neutrophil and T-CeU deficiency.*Am J Med* 1982;73: 63-70
- [10] Merten DF, Buckley RH, Pratt PC, Effmann EL, Grossman H.Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: radiographie observations.*Radiology* 1979 ;132: 71-78
- [11] Shamberger Re, Wohl ME, Perez-Atayde A, Hendren WH.Pneumatocele complicating hyperimmunoglobulin E syndrome (Job's syndrome).*Ann Thorac Surg* 1992;54: 1206-1208
- [12] Tonnel AB, Joseph M, Gosselin B, Gosset P, Fournier E.Pneumatocele surinfectée, éosinophilie et hyperproduction d'IgE révélatrices d'un syndrome de Buckley à l'age adulte.*Poumon Cœur* 1983; 39: 95-100

- [13] Kamei R, Honig P. Neonatal Job's syndrome featuring a vesicular eruption. *Pediatr Dermatol* 1998;5: 75-82
- [14] Fitch SJ, Magill HL, Herrod HG, Moinuddin M. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: pulmonary imaging considerations. *Pediatr Radiol* 1986;16: 285-288
- [15] L'Huillier JP, Thoreux PH, Delaval P, Desrues B, Le Gall E, Kernec J, De Lambre JF. The hyperimmunoglobulinemia E recurrent infections syndrome in an adult. *Thorax* 1990; 45: 707-708
- [16] Kirchner SG, Sivit CJ, Wright PF. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: association with osteoporosis and recurrent fractures. *Radiology* 1985; 156: 362
- [17] Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49: 59-70
- [18] Hutto JO, Bryan CS, Greene FL, White CJ, Gallin JI. Cryptococcosis of the colon resembling Crohn's disease in a patient with the hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection (Job's) syndrome. *Gastroenterology* 1988;94: 808-812
- [19] Pherwani AV, Rodrigues C, Dasgupta A, Bavdekar MA, Rao ND. Hyperimmunoglobulin E syndrome. *Ind Paed* 1994 ;31 : 328-330
- [20] Gorin LJ, Jeha SC, Sullivan MP, Rosenblatt HM, Shearer WT. Burkitt's lymphoma developing in a 7-year-old boy with hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 83: 5-10
- [21] Jhaveri KS, Sahani DV, Shetty PG, Shroff MM. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: pulmonary imaging features. *Australas Radiol* 2000 ; 44: 328-330
- [22] Iyer RK, Joshi JM. (Job's) syndrome or hyperimmunoglobulin E. *J Assoc Physicians India* 1995;43: 652
- [23] Raventos Canet A, Lobera B, Auza MJ, Linan Cortes S, Cobos Banoso N, Espanol Boren T. Hyperimmunoglobulin E syndrome. *An Esp Pediatr* 1992;36: 148-150

- [24] Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HI et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections, an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 692-702
- [25] Hill HR, Quie PG. Raised serum-IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet* 1974;1: 183-187
- [26] Hatori M., Yoshiya M. Kurachi Y, Nagumo M. Prolonged infection of the floor of the mouth in hyperimmunoglobulinemia E (Buckley's syndrome). Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76: 289-293
- [27] Davis SD, Schaller J, Wedgwood RL. Job's syndrome: Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966;1: 1013-1015
- [28] De Cree J, Emmery L, Timmermans J, Eeckels R, De Cook W, Verhaegen R. Defective neutrophil chemotaxis and raised serum IgE levels in a child with recurrent bacterial infections and eczema. Influence of levamisole. *Arch Dis Child* 1978; 53: 144-149
- [29] Van Scoy RE, Hill MR, Ritts RE. Familial neutrophil chemotaxis defect, recurrent bacterial infections, mucocutaneous candidiasis, and hyperimmunoglobulinemia E. *Ann Intern Med* 1975; 82: 766-771
- [30] Leung DYM, Geha RS. Clinical and immunologic aspects of the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 1988;2: 81-100
- [31] Mallory SB, Krafchik BR. What syndrome is this? *Pediatric Dermatology* 1992;9: 410-413
- [32] Strydom B, Peten E.J.G, Polak BCP, Vólker-Dielsen HJM. A lost eye due to hyper IgE syndrome in a post keratoplasty keratoconus patient. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145: 33-36

- [33] Belohradsky BH, Daumling S, Kiess W, Griscelli C. Das hyper-IgE- Syndrom (Buckley oder Hiob-Syndrom) In Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde. Springer-Verlag (Berlin), 1987; 55: 1-39
- [34] Aznar R, Lorente F, Sanmiguel J, ülnos JM, Moro MJ, Munoy M. Recurrent infection syndrome with hyperimmunoglobulinemia E or Job's syndrome: description of a case. Med Clin (Barc) 1986; 22: 292-294
- [35] Yamada H, Nagaoka I, Takamori K, Ogawa H. Double filtration plasmapheresis enhances neutrophil chemotactic responses III Hyperimmunoglobulin E syndrome. ArtifOrgans 1995; 19: 98-102
- [36] Shuttleworth D, Hott P, Mathews A. Hyperimmunoglobulin E syndrome: treatment with isotretinoin. Br J Dermatol 1988; 119: 93-99
- [37] Lin SJ, Huang JL, Hsieh KH. Hodgkin disease in a child with hyperimmunoglobulin E syndrome. Pediatric Hematology and Oncology 1998; 15: 451-454
- [38] Miller FL, Mann DL. Anesthetic management of a pregnant patient with the hyperimmunoglobulin E (Job's) syndrome. Anesth Analg 1990; 70: 454-456
- [39] Gahr M, Allgeier B, Speer CP. Das. Hyper-IgE-Syndrom. Monatschr Kinderheilkd 1987; 135: 329-335
- [40] Tonnel AB, Joseph M, Gosselin B, Gosset P, Fournier E. Pneumatocele surinfectée, éosinophilie et hyperproduction d'IgE révélatrices d'un syndrome de Buckley à l'age adulte. Poumon Cœur 1983; 39: 95-100
- [41] Dahl MY, Greene WH, Quie PG. Infection, dermatitis, increased IgE, and impaired neutrophil chemotaxis. A possible relationship. Arch Dermatol 1976; 1387-1390
- [42] Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. Pediatrics 1972; 49: 59-70

- [43] Donabedian H, Gallin JI. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Jobs) syndrome. A review of the Nili experience and the literature. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 195-208
- [44] Roberts J, Abbs, Searle J, MD. Neonatal diabetes mellitus associated with severe diarrhea, hyperimmunoglobulin E syndrome, and absence of islets of Langerhans. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995;15: 477-483
- [45] Lin SJ, Huang JL, Yan DC, Hsieh KH. Orthopedic manifestation in a child with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Aeta Paed Sin* 1998;39: 330-332
- [46] Hoyer PH, Bolshausen E, Hitzig WH. Craniosynostosis in hyper-IgE syndrome. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 414-417
- [47] Chikazawa S, Nunoi H, Endo F, Matsuda I, Honda M. Hyperimmunoglobulin E associated recurrent infection syndrome accompanied by chemotactic inhibition of polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *Pediatr Res* 1984;18: 365-369
- [48] Mawhinney H, Killen M, Fleming WA, Roy AD. The hyperimmunoglobulin E syndrome: a neutrophil chemotactic defect reversible by histamine H₂ receptor blockade. *Clin Immunol Immunopathol* 1980 ;17 : 483-491
- [49] Church JA, Bellanti JA. Selective food-specific IgE antibodies in a patient with hyperimmunoglobulinemia E recurrent infections and severe eczema. *Ann Allergy* 1977;39: 137-138
- [50] Kojima K, Inoue Y, Katayama Y, Kataoka M, Sunami K, Fukuda T, Omoto E, Harada M. Improvement with disodium cromoglycate of neutrophil phagocytosis and respiratory burst activity in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Allergy* 1998;53: 1101-1103
- [51] Chen CM, Lai HS, Lin CL, Hsieh KS. Colon perforation in a patient with hyperimmunoglobulin E (Job's syndrome). *J Pediatr Surg* 1995;30: 1479-1480

- [52] Khan GA, Bank N. An adult patient with hyperimmunoglobulinemia E (Job's) syndrome, end-stage renal disease and repeated episodes of peritonitis. *Clin Nephrol* 1994; 41: 233-236
- [53] Heim ME, Herz R, Worst P, Queisser W. Hyperimmunoglobulinemia E recurring staphylococcal infections and a defect III granulocyte chemotaxis in adults. A variant of Job's syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110: 1535-1539
- [54] El Noor IB, Venugopalan P, Johnston WJ, Froude JR. Ventricular aneurysm and myocarditis in a child with the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Eur Heart J* 1995 ;16: 714-715
- [55] Tanji C, Yorioka N, Kanahara K, Naito T, Oda H, Ishikawa K, Taguchi T. Hyperimmunoglobulin E syndrome associated with nephrotic syndrome. *Intern Med* 1999;38: 491-494
- [56] Mazzone A, Girola S, Fossati G, Mazuchelli J, Ricevuti G. Job syndrome (hyper-IgE) and hypo-IgA. A rare association of immunodeficiencies. *Recent Prog Med* 1996; 87: 71-74
- [57] Guarda R, Cano F, Welch E, Willshaw ME. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome (Buckley's syndrome). Clinical case associated with mucopolysacchariduria with good therapeutic response to ascorbic acid. *Rev Med Chil* 1985;113: 442-447
- [58] Weston WL, Humbert JR, August CS. A hyperimmunoglobulin E syndrome with normal chemotaxis in vitro and defective chemotaxis in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59: 115-119
- [59] Businco L, Laufenti F, Rossi P, Galli E, Aiuti F. A child with atopic features raised serum IgE and recurrent infection treated with levamisole. *Arch Dis Child* 1981; 56: 60-63

- [60] Donabedian H, Gallin JI. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Jobs) syndrome. A review of the Nlli experience and the literature. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 195-208
- [61] Torre Morin F, Gracia Robaina JC, Bonnet Moreno C, Fonta GL. Hyper-IgE syndrome. Presentation of three cases. *Allergol Immunopathol* 1997; 25: 30-35
- [62] Garty BZ, Wolach B, Ashtrenazi S, Weismart Y, Rachmel A, Vitzan M. Cryptococcal meningitis in a child with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 175-177
- [63] Sato E, Yamamoto H, Honda T, Koyama S, Kubo K, Sediguchi M. Acute respiratory distress syndrome due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis in hyper-IgE syndrome. *Eur Respir J* 1996;9: 386-388
- [64] Hwang EH, Oh JT, Han SJ, Kim H. Colon perforation in hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Pediatr Surg* 1998 33: 1420-1422
- [65] Pasic S, Lilic D, Pejnovic N, Vojvodic D, Simic R, Abichum M. Disseminated *Bacillus Calmette-Guerin* infection in a girl with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Acta Paediatr* 1998; 87: 702-704
- [66] Lee WS, Boey CC, Goh AY. Pulmonary nocardiosis in a child with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Singapore Med J* 1999;40: 278-280
- [67] Seht P, Zielen S, Gerein V, Hermann G, Hofmann D. Hyper-IgE syndrome, two case reports of unusual complications. *Immun Infekt* 1994;22: 156-157
- [68] Clark Tl The development of invasive vulvar cancer in a patient with Job's syndrome, a rare immunodeficient condition. *Br J Obstet Gynaeco* 1998;105: 468-470
- [69] Yates AB, Mehrotra D, Moffitt JE. *Candida* endocarditis in a child with hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ;99: 770-772

- [70] Khan GA, Bank N. An adult patient with hyperimmunoglobulinemia E (Job's) syndrome, end-stage renal disease and repeated episodes of peritonitis. *Clin Nephrol* 1994; 41: 233-236
- [71] Haslett RS, Moriarty AP, Vijayadurai P, McGalliard IN, Chandna A. Candida endophthalmitis in Job syndrome. *Arch Ophthalmol* 1996;114: 617-618
- [72] Buckley RH. The hyper IgE syndrome. In: Immunologic disorders in infants and children. Stiehm ER, Fulginiti VA, eds, 1980. Philadelphia: WB Saunders CO, 1980; 279-285
- [73] Huu Trung P, Oury C, Dâumling S, Buriot D, Belohradsky BH, Griscelli C. Syndrome de susceptibilité aux infections avec hyper IgE. *Arch Fr Pediatr* 1982; 39: 353-358
- [74] Schopfer K, Fedges A, Baerlocher K, Porisot RF, Wilhelm JA, Matter L. Systemic lupus erythematosus in staphylococcal aureus hyperimmunoglobulinemia E-syndrome. *Br J Med* 1983; 287: 524-526
- [75] Stone BD, Wheeler JG. Disseminated cryptococcal infection in a patient with hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Pediatr* 1990;117: 92-95
- [76] Jacobs DH, Macher AM, Handler R, Bennett JE, Collen MJ, Gallin JI. Esophageal cryptococcosis in a patient with the hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome. *Gastroenterology* 1984; 87: 201-203
- [77] M. Hello*, C. Thomas**, S. Barbarot* (* Clinique dermatologique, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes ; ** Service d'onco-hématologie pédiatrique, hôpital Mère-Enfant, CHU de Nantes)
- [78] Oded Scheuerman & Vered Hoffer & Avner Herman Cohen & Cristina Woellner & Bodo Grimbacher & Ben-Zion Garty Springer Science+Business Media New York 2013
- [79] Hafsi W, Yarrarapu SNS. Hafsi W, Yarrarapu SNS. Job Syndrome. [Updated 2021 Aug 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)

- [80] 15alexandra F. Freeman And Steven M. Holland Laboratory Of Clinical Infectious Diseases [A.F.F.], Saic-Frederick, Inc., Frederick, Maryland 27102; Laboratory Of Clinical Infectious Diseases [S.M.H.], National Institutes Of Health, Bethesda, Maryland 20892
- [81] Crdier Jof, Crestani B, Borie R. Maladies Kystiques Multiples Pulmonaires. Emc – Pneumologie 2019;16(4):1-16 [Article 6-039-K-20].
- [82] Cappell Ms, Manzione Nc.Recurrent Colonie Histoplasmosis After Standard Therapy With Amphotericin B In A PatientWith Job's SyndromeAm J Gastroentero 1991 ;86: 119-120
- [83] Charon Ja, Mergentragen Se, Gallin Ji.Gingivitis And Oral Ulceration In Patients With Neutrophil Dysfunction.J Oral Pathol1985; 14: 150-155
- [84] Lixin Xie,¹ Xiaoxiang Hu,² Yang Li,² Weihua Zhang,¹ And Liang'an Chen¹department Of Respiratory Medicine, Chinese Pla General Hospital, 28th Fuxing Road, Beijing 100853, China
- [85] Dr Bodo Grimbachermedical Schooluniversity Of Freiburg
- [86] Gauchat Jf, Aversa G, Gascan H, Devries Je.Modulation Of Il-4 Induced Germline Rna Synthesis In Human B Cells By Tnf-Oc ANTI-CD40 MABS OR TGF-~ Correlates With Levels Ofige Production.Int Immun011992;4: 397-406
- [87] Donabedian H, Allin Dw, Gallin Ji.Levamisole In Job's Syndrome.N Engl Med 1982; 307: 1529
- [88] Gauchat Jf, Gascan H, Roncarolo Mg, Rousset F, Pene J, De Vries Je.Regulation Of Human Ige Synthesis: The Role Of Cd4+ Cd8+ T- Cells And The Inhibitory Effects Ofinterferon- Alpha.Eur.Respir J 1991; 4: 31-38
- [89] Geha Rs, Reinherz E, Leung D, Mckee Kt, Sclossman S, Rosen Fs.Deficiency Of suppressor T Cells In The Hyperimmunoglobulin E Syndrome.J Clin Invest 1981; 68: 783-791
- [90] Geha Rs, Leung Dym.Hyperimmunoglobulin E Syndrome.Immunodeficiency Reviews 1989; 1: 155-172

- [91] Gennery Ar, Flood Tj, Abinun M, Cant Al Bonne Marrow Transplantation Does Not Correct The Hyper Ige Syndrome. *Bonne Marrow Transplant* 2000; 25: 1303-1305
- [92] Dr Bodo Grimbacher Medical School University Of Freiburg
- [93] Ehrlich A, Mattison Td. A Serum Inhibitor Of Neutrophil Chemotaxis Associated With Hyperimmunoglobulinemia E In A Patient With Lymphoma, And Recurrent Skin Infection. *Br J Dermatol* 1984; 110: 709-715
- [94] Gorin LJ, Jeha SC, Sullivan MP, Rosenblatt HM, Shearer WT. Burkitt's lymphoma developing in a 7-year-old boy with hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 83: 5-10
- [95] Bale JF, Wilson JF, Hill BR. Fatal histiocytic lymphoma of the brain associated with hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *Cancer* 1977; 39: 2386-2390
- [96] . Nester TA, Wagnon AH, Reilly WF, Spitzer G, Kjeldsberg CR, Hill HR. Effects of allogeneic peripheral stem cell transplantation in a patient with job syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *Am J Med* 1998; 105: 162-164
- [97] 97. Kowalchuk RM. Case of season. Job's syndrome with superimposed lymphoma. *Semin Roentgenol* 1996; 31: 254-256
- [98] Aihara Y, Mori M, Katakura S, Yokota S. Recombinant IFN-gamma treatment of a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome triggered autoimmune thrombocytopenia. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18: 561-563
- [99] Brugnoli D, Franceschini F, Airo P, Cattaneo R. Discordance for systemic lupus erythematosus and hyper IgE syndrome in a pair of monozygotic twins. *Br J Rheumatol* 1998 ; 37: 807-808
- [100] North J, Kotecha S, Houtman P, Whaley K. Systemic lupus erythematosus complicating hyper IgE syndrome. *Br Rheumatol* 1997; 36: 297-298

- [101] Kimata H. High-dose intravenous gamma-globulin treatment for hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 771-774
- [102] Antoniadou K, Hatzistilianou M, Pitsavas G, Agouridaki C, Athanassiadou. Co-existence of dubowitz and hyper-IgE syndrome: a case report. *Eur J Pediatr* 1996 ;155: 390-392
- [103] Raventos Canet A, Lobera B, Auza MJ, Linan Cortes S, Cobos Banoso N, Espanol Boren T. Hyperimmunoglobulin E syndrome. *An Esp Pediatr* 1992;36: 148-150
- [104] Min JK, Cho ML, Kim SC, Lee YS, Lee SH, Park SR, Hong YS, Chen, Kim HY. Hyperimmunoglobulin E-recurrent infection syndrome in a patient with juvenile dermatomyositis. *Korean J Inter Med* 1999 ;14: 95-98
- [105] Berger M, Kirkpatrick CH, Goldsmith PK, Gallin JI. IgE antibodies to staphylococcus aureus and candida albicans III patients with the syndrome of hyperimmunoglobulin E and recurrent infections. *J Immunol* 1980 ; 125: 2437-2443
- [106] Buckley RH. Disorders of the IgE system. In: RES ed. *Immunologic disorders in infants and children*, 4th edn. Philadelphia: Saunders WB Company. 1996; 409-422
- [107] Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HI Et Al. Hyper-IgE Syndrome With Recurrent Infections, An Autosomal Dominant Multisystem Disorder.
- [108] Church JA, Bellanti JA. Selective food-specific IgE antibodies in a patient with hyperimmunoglobulinemia E recurrent infections and severe eczema. *Ann Allergy* 1977;39: 137-138
- [109] Ye BH, Cattoretti G, Shen Q, Zhang J, Hawe N, De Waard R, Leung C, Nourishirazi M, Orazi A, Chaganti RS Et Al.: The Bcl-6 Proto-Oncogene Controls

- Germinal-Centre Formation And Th2-Type Inflammation. *Nat Genet* 1997, 16:161-170.
- [110] Urieva Ri, Chung Y, Hwang D, Yang Xo, Kang Hs, Ma L, Wang Yh, Watowich Ss, Jetten Am, Tian Q Et Al.: Generation Of T Follicular Helper Cells Is Mediated By Interleukin-21 But Independent Of T Helper 1, 2, Or 17 Cell Lineages. *Immunity* 2008,29:138-149.
- [111] King C, Tangye Sg, Mackay Cr: T Follicular Helper (Tfh) Cells In Normal And Dysregulated Immune Responses. *Annu Rev Immunol* 2008, 26:741-766.
- [112] Eddahri F, Denanglaire S, Bureau F, Spolski R, Leonard Wj, Leo O, Andris F: Interleukin-6/Stat3 Signaling Regulates The Ability Of Naive T Cells To Acquire The Ability To Help B Cells. *Blood* 2009,113:2426-2433.
- [113] Berger M, Kirkpatrick Ch, Goldsmith Pk, Gallin Ji. Ige Antibodies To Staphylococcus Aureus And Candida Albicans Iii Patients With The Syndrome Of Hyperimmunoglobulin E And Recurrent Infections. *J Immunol* 1980 ; 125: 2437-2443
- [114] Matter L, Wilhelm Ja, Schopfer K. Abnormal Humoral Response To Staphylococcus Aureus In Patients With A Hyper Ige Syndrome. *Clin Exp Immunol* 1986;66: 450-456
- [115] Dreskin Sc , Goldsmith Pk, Gallin Ji. Immunoglobulins In The Hyperimmunoglobulin E And Recurrent Infection (Job's Syndrome). Deficiency Of Anti-Staphylococcus Aureus Immunoglobulin A. *J Clin Invest* 1985;75: 26-34
- [116] Schopfer K, Baerlocher K, Priebe P, Krech D, Quiee Pg, Douglas Sd. Staphylococcal Ige Antibodies Hyperimmunoglobulinemia E And Staphylococcus Aureus Infections. *N Engl J Med* 1979;300: 835-838
- [117] Serum Igd Elevation Is An Early Marker Of B Cell Activation During Infection With The Human Immunodeficiency Viruses. H Mizuma, S Zolla-Pazner, S Litwin, W el-Sadr, S Sharpe, B Zehr, S Weiss, W C Saxinger, and M Marmor

- [118] Souillet G, Rousset F, De Vries Je. Alpha Interferon Treatment Of patient With Kyper-Ige Syndrome. *Lancet* 1989;1: 1384
- [119] World Health. Organization Scientific Group .Primary Immunodeficiency Diseases. Report Of A Who Scientific Group. *Clin Exp Immuno* 1995;99: 1-24
- [120] Leung Dym, Ambrosino Dm, Arbeit Rd, Newton JI, Geha Rs. Impaired Antibody Responses In The Hyperimmunoglobulin E Syndrome. *J Allergy Clin Immuno* 1988;81: 1082-1087
- [121] Buckley Rh, Wray Bb, Belmaker Ez. Extreme Hyperimmunoglobulinemia E And Undue Susceptibility To Infection. *Pediatrics* 1972;49:59–70.
- [122] Yong PFK, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther* 2012;14:228.
- [123] Freeman AF, Olivier KN. Hyper-IgE Syndromes and the Lung. *Clin Chest Med* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.04.2016.016>.
- [124] Szczawinska-Poplonyk A, Kycler Z, Pietrucha B, Heropolitanska-Pliszka E, Bre-borowicz A, Gerreth K. The hyperimmunoglobulin E syndrome – clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:76.
- [125] Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65:735–44.
- [126] Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol* 2009;21:487–92.
- [127] Spinozzi E, Cernetti C, Gerli R, Bertotto A, Rambotti P. Sezary's syndrome; a case with blood T-lymphocytes of helper phenotype, elevated IgE levels and circulating immune complexes. *Int Arch Allergy Appel Immunol* 1985 ;76: 282-285

- [128] Palermo A, Moretti S, Difonzo EM, Fattorossi A. Mycosis fungoides with monoclonal gammopathy, hypereosinophilia, and hyper-IgE. *Dermatologica* 1984;169: 194-196
- [129] Domingo P, Ris J, Puig M, Lopez Contreras I. Job's syndrome associated with HIV infection with immunoglobulin therapy. *AIDS* 1996;10: 1449-1450 130.
- [130] Lambertucci JR. Hyperimmunoglobulinemia E, parasitic diseases and staphylococcal infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996 ;29: 407-410
- [131] Blanche P, Bachmeyer C, Buvry C, Sicard D. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome in HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 106-107
- [132] Ring J, Landthaler M. Hyper-IgE syndrome. *Curr Probl Dermatol* 1989; 18: 79-88
- [133] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Thinus G. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome with recurrent infections. *Rev Med Interne* 1999 ;20: 133-140
- [134] Katchourine I, Pradalier A. Hyperimmunoglobulinémies E rares. *Rev Med Interne* 1998;19: 185-191
- [135] Gahr M, Allgeier B, Speer CP. Das. Hyper-IgE-Syndrom. *Monaatsschr kinderheilkd* 1987; 135: 329-335
- [136] Van Eendenburg JO, Sillecris Smitt JM, Weening RS. Hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome. *Br J Dermatol* 1991;125: 397
- [137] Salaria M, Singh S, Kumar L. Hyperimmunoglobulin E syndrome. *Indian Pediatr* 1997;34: 827-829
- [138] Dupont JL, Humbert P, de Wazieres B, Vuitton D. Syndrome de Buckley.
- [139] Tanaka H, Ito R, Onedera N, Waga S. Efficacy of long-term sulfamethoxazole-trimethoprim therapy for boy with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Tohoku J Exp Med* 1998;186: 61-66
- [140] Church JA, Frenkel LD, Wright DG, Bellanti JA. T- lymphocyte dysfunction, hyperimmunoglobulinemia E, recurrent bacterial infections, and defective neutrophil chemotaxis in a negro child. *J Pediatr* 1976; 88: 982-985

- [141] Aihara Y, Mori M, Yokota S. Successful treatment of onychomycosis with fluconazole III two patients with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatr Dermatol* 1996;13: 493-495
- [142] Hattori K, Hasui M, Masuda K, Masuda M, Ogino H, Kobayashi Y. Successful trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Acta Paediatr* 1993; 82: 324-326
- [143] Fanconi S, Seger RA, Willi D, Otto R, Spiess H, Kayser FH, Hitzig WH. Oral Chloramphenicol therapy for multiple liver abscesses in hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *Eur J Pediatr* 1984; 142 :292-295
- [144] Lee WS, Boey CC, Goh AY. Pulmonary nocardiosis in a child with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Singapore Med J* 1999;40: 278-280
- [145] Hall RA, Salhany ICE, Lebel E, BaVarla JE, Kaiser LR. Fungal pulmonary abscess in an adult secondary to hyperimmunoglobulin E (Job's) syndrome. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 759-761
- [146] . Stanley J, Perez D, Gigli I, Goldstein I, Baer RL. Hyperimmunoglobulin E syndrome. *Arch Dermatol* 1978;114: 765-767
- [147] Pincus SH, Thomas IT, Clark RA, Ochs RD. Defective neutrophil chemotaxis with variant ichthyosis, hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *J Pediatr* 1975;87: 908-911
- [148] Aihara Y, Mori M, Yokota S. Successful treatment of onychomycosis with fluconazole III two patients with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatr Dermatol* 1996;13: 493-495
- [149] Lui RC, Inculet RI. Job's syndrome: a rare cause of recurrent lung abscess in childhood. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 992-994
- [150] Gorin LJ, Jeha SC, Sullivan MP, Rosenblatt HM, Shearer WT. Burkitt's lymphoma developing in a 7-year-old boy with hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 83: 5-10

- [151] Perraudin ML, Larregue M, Huu Trung P, Desbois JC, Herrault A. Infections récidivantes avec hypergammaglobulinémie E syndrome de Buckley. *Nouv Presse Med* 1980;9: 1571-1575
- [152] Clark TI The development of invasive vulvar cancer in a patient with Job's syndrome, a rare immunodeficient condition. *Br J Obstet Gynaeco* 1998;105: 468-470
- [153] Kamei R, Honig P. Neonatal Job's syndrome Featuring a vesicular eruption. *Pediatr Dermatol* 1998;5: 75-82
- [154] Blum R, Geller G, Fish LA. Recurrent severe staphylococcal infections, eczematoid rash, extreme elevations of IgE, eosinophilia, and divergent chemotactic responses in two generations. *J Pediatr* 1977; 90: 607-609
- [155] Tapper ID, Giesecke AH. Spinal anaesthesia in a child with Job's syndrome, pneumatoceles and empyema. *Anaesthesia* 1990;45: 378-380
- [156] Guzzi LM, Stamatatos JM. Job's syndrome: an unusual response to a common drug. *Anesth Analg* 1992;75:139-140
- [157] Donabedian H, Gallin JI. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Jobs) syndrome. A review of the NII experience and the literature. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 195-208
- [158] Rebora A, Nunzi E, Pezzuolo M, Patrone F, Dallegri F, Sacchetti C. Buckley's syndrome *Br J Dermatol* 1978; 99: 569-572
- [159] Wright DG, Kirpatrick CH, Gallin JI. Effects of Levamisole on normal and abnormal leukocyte locomotion. *J Clin Invest* 1977;59: 941-950
- [160] Friedenberg WR, Marx II, Hansen RL, Haselby RC. Hyperimmunoglobulin E syndrome: Response to transfer factor and ascorbic acid therapy. *Clin Immunol Immunopathol* 1979; 12: 132-142
- [161] Businco L, Laufenti F, Rossi P, Galli E, Aiuti F. A child with atopic features raised serum IgE and recurrent infection treated with levamisole. *Arch Dis Child* 1981; 56: 60-63

- [162] De Cree J, Emmery L, Timmermans J, Eeckels R, De Cook W, Verhaegen R. Defective neutrophil chemotaxis and raised serum IgE levels in a child with recurrent bacterial infections and eczema. Influence of levamisole. *Arch Dis Child* 1978; 53: 144-149
- [163] Vanheule R, De Cree J, Adriaenssens H, De Hauverer R. Levamisole therapy for cellular immunologic deficiency with high IgE values. *Acta Paediatr Belg* 1976; 29: 41-46
- [164] Donabedian H, Alling DW, Gallin JI. Levamisole is inferior to placebo in the hyperimmunoglobulin E recurrent, infection (Job's) syndrome. *N Engl Med* 1982; 307: 290-292
- [165] Pigatto PD, Polenghi MM, Atomare GF, Brugo AM, Tadini GL. Hyper IgE syndrome: four case report. *Boil Inst Sieroter Milan* 1984; 63: 378-82
- [166] Daumling S, Buriot D, Huu Trung P, Griscelli C, Lalama MC, Belohradsky BR. Das Buckley-Syndrom: Rezidivierende schwere staphylokokkeninfektionen ekzem und hyperimmunoglobulinämie E. *Infection* 1980; 8: 248-254
- [167] Ishikawa r, Fukuda Y, Kitada H. Plasma exchange in a patient with hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy* 1982; 49: 295-297
- [168] Pincus SH, Thomas IT, Clark RA, Ochs RD. Defective neutrophil chemotaxis with variant ichthyosis, hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *J Paediatr* 1975; 87: 908-911
- [169] Shamberger Re, Wohl ME, Perez-Atayde A, Hendren WH. Pneumatocele complicating hyperimmunoglobulin E syndrome (Job's syndrome). *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1206-1208
- [170] Maxwell S, Kumararatne DS, Iles PE, Honeybourne D. Two cases of chronic pulmonary disease associated with the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Thorax* 1990; 40: 822
- [171] Honeybourne D, Maxwell S. The hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections syndrome in an adult *Thorax* 1991; 46: 223

- [172] Waldfahrer F, Pahl S, Federspil PA, Iro H. Das hyper IgE-syndrom mit HNO-manifestationen. *HNO* 1999; 47: 1063-1068
- [173] . Wakim M, Alazard M, Yayuna A, Speights D, Saxon A, Steehun ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 153-158
- [174] . Bilora F, Petrobelli F, Boccioletti V, Porneni F. Moderate-dose intravenous immunoglobulin treatment of Job's syndrome. *Minerva Med* 2000; 91: 113-116
- [175] Kimata H. High-dose intravenous gamma-globulin treatment for hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 771-774
- [176] El Noor IB, Venugopalan P, Johnston WJ, Froude JR. Ventricular aneurysm and myocarditis in a child with the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Eur Heart J* 1995 ; 16: 714-715
- [177] Lagrue G, Robeva R, Laurent J. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with Buckley's syndrome treated with cyclosporin. *Press Med* 1987; 16: 619-621
- [178] Eppinger T R, Greenberger PA, White DA, Brown AE, Cunningham, Rundles A. Sensitization to aspergillus species in the congenital neutrophil disorders chronic granulomatous disease and hyper IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104: 1265-1272
- [179] King CL, Gallin JJ, Malech HL, Abramson SL, Nutman TB. Regulation of immunoglobulin production in hyperimmunoglobulin E recurrent-infection syndrome by interferon gamma. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1989 ; 86 : 1085-9.
- [180] Etzioni A, Shehadeh N, Brecher A, Yorman S, Pollack S. Cyclosporin A in hyperimmunoglobulin E syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 7: 413-414
- [181] Wolach B, Eliakim A, Pomeroy A, Cohen AM, Nusbacher J, Metzker A. Cyclosporin treatment of hyperimmunoglobulin E. *Lancet* 1996 ; 6: 347-367

- [182] Harfi HA, Parhar RS, Al Sedairy S. Long term remission of hyper IgE syndrome after treatment with cyclosporin A: Clinical and immunological correlations. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91: 323
- [183] Sehrt P, Zielen S, Gerein V, Hermann G, Hofmann D. Hyper-IgE syndrome, two case reports of unusual complications. *Immun Infekt* 1994;22: 156-157
- [184] Coronary artery aneurysms in patients with hyper IgE recurrent infection syndrome Jennifer C. Ling a, Alexandra F. Freeman a,*, Ahmed M. Gharib b, Andrew E. Arai b, Robert J. Lederman b, Douglas R. Rosing b, Steven M. Holland a a National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA b National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

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:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة 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



أطروحة رقم: 127

سنة : 2023

متلازمة جوب بوكلاي: دراسة حالة واحدة ومراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة وئام ياسين

المزدادة في 01 أكتوبر 1997 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : جوب بوكلاي؛ أطفاح باردة؛ أطفاح رئوية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة
مدير الأطروحة
عضو
عضو
عضو

السيد خالد النبيبي
أستاذ في الطب الباطني
السيد محمد القطني
أستاذ في الطب الباطني
السيد يوسف سكاش
أستاذ في الطب الباطني
السيد جمال فتحي
أستاذ في الطب الباطني
السيد محمد جيرا
أستاذ في الطب الباطني