

Année: 2021

Thèse N°: 323

**HYPOGAMMAGLOBULINEMIE EN MEDECINE INTERNE
A PROPOS DE 102 CAS
A L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION
MOHAMMED V DE RABAT**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Siham MASMOUDI Ep AMESKOUR

Née le 20 Juin 1996 à Meknès

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Hypogammaglobulinémie; Électrophorèse des protéines sériques;
Hémopathies ; Immunoglobulines intraveineuses

Membres du Jury :

Monsieur Abdellah DAMI
Professeur de Biochimie et Chimie
Monsieur Youssef SEKKACH
Professeur de Médecine Interne
Monsieur Jamal FATIHI
Professeur de Médecine Interne
Madame Wafa AMMOURI
Professeur de Médecine Interne
Monsieur Driss EL KABBAJ
Professeur de Néphrologie

Président
Rapporteur
Juge
Juge
Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

سورة البقرة : آية 31 :

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

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

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique

**Enseignant militaire*

Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

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

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia

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

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

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

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

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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 FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
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 - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie

****Enseignant militaire***

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. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
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

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

****Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUCSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

****Enseignant militaire***

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

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

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

Octobre 2007

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale

****Enseignant militaire***

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
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

Anesthésie réanimation
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

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 *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie

****Enseignant militaire***

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
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 [Directeur ERSSM](#)
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie

****Enseignant militaire***

Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV

****Enseignant militaire***

Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

****Enseignant militaire***

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique

****Enseignant militaire***

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

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 <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***

****Enseignant militaire***



Dédicaces

A Dieu,

*louange à Dieu de m'avoir toujours
guidé vers le bon chemin.*

*A mes parents pour tout ce que vous aviez fait
pour moi ,votre amour, vos douaas*

A mon père Monsieur le Pacha et Docteur Masmoudi ,

*Je perds les mots quand il s'agit de vous, tout ce que je suis aujourd'hui
est grâce à vous, tu es le père, le frère, le meilleur ami et le confident que
j'ai jamais eu.. tu m'as toujours encouragé et poussé à aller
au-delà du parfait .. tu m'as éduqué à être une femme indépendante,
de caractère, que l'ambition et la persévérance sont le moteur de tout
rêve .. la perfection était toujours ton slogan dans notre éducation moi
et mes frères .. Me voilà cher père je suis aujourd'hui Docteur
en médecine*

*j'ai réalisé ton souhait car vous êtes tous pour moi
et je remercie dieu de vous avoir toujours obéit. Aujourd'hui, j'aime mon
métier et mes patients plus que tout .. Je vous remercie pour votre
tendresse inconditionnelle, votre confiance en moi, votre amitié,
votre éducation et surtout vos prières illimités.*

*Bref que Dieu vous garde pour nous ; on ne sait pas quoi faire
sans vous et je vous promet aujourd'hui
que je vais continuer sur tout ce que vous m'aviez appris..*

A ma maman Salima,

*Merci pour tes Douaas, ta bienveillance
permanente sur moi, mes frères et ton grand amour...
T'est une maman douce et magnifique. Aujourd'hui, je reconnais
l'ampleur de tout ce que tu m'as donné.
Merci beaucoup*

A mes frères Hamza et Med Yassine,

*Hamza, tu sais combien je suis fière de toi et
de ton cœur qui vaut de l'or, ton visage souriant et ta sympathie
vaut beaucoup pour moi mon petit frère ... J'espère pour toi beaucoup
de succès notre futur ingénieur de notre petite famille ...*

*Yassine t'es le plus petit de nous mais le plus intelligent. J'apprends
beaucoup de toi malgré ton petit âge .. tu es une source de joie et
d'humour pour nous tous.*

A mon Amour Ahmed,

Heureusement que t'es là sans toi je ne pourrai pas tenir, t'es venu dans ma vie et tu l'as rendu tellement encore plus belle. Merci d'avoir illuminé ma vie d'amour et de bienveillance sans limites ..

Je suis tellement fière de toi, de l'homme que tu es, du mari que tu es ..

T'as menu un combat de guerre toi également dont je m'inspire beaucoup ..j'espère que Dieu nous donne sa bénédiction pour continuer et réaliser tous nos rêves ensemble ..

Je t'aime beaucoup ..

A ma grande mère hajja ,

*Tes prières et tes douaas étaient ma source de continuité
je t'aime tellement
ta forte personnalité nous a toujours inspiré je t'aime beaucoup..
t'est une colombe sur terre avec ton odeur ton quran
à la main et tes habits traditionels en blanc..*

A la mémoire de mon grand père Hadj boumedién,

*A toute ma famille Masmoudi
qui était toujours là pour moi ..*

A ma belle-famille,

*vous m'avez accueilli bras ouverts je vous dois beaucoup
de respect et beaucoup d'amour ..*

à mes amis,

Ismail, Sofia, Ikram.

*Nos moments ensemble durant le cursus médical étaient tellement
magnifiques que je me rappelle d'eux tous .. c'était un mélange terrible
de nuits blanches, de fatigue, de stress interminable mais aussi de
réussite d'excellence et de persévérance .. Vous êtes des médecins très
surdoués avec beaucoup d'humanisme et je vous souhaite une très bonne
continuité pour le reste car ce n'est que le début .. Merci également pour
tout ce que vous avez fait pour moi comme soutien moral, d'agréable
compagnie et d'amitié sincère ...*

*À tous mes chers confrères de la faculté de médecine
et pharmacie de Fès .*

*Merci pour tous les moments partagés pendant
mes trois premières années de médecine.*

*Au personnel soignant du Centre hospitalier
Jeanne Navarre à Château Thierry ,
notamment celui de la cardiologie médicale.*



Remerciements

A notre maître et président de thèse
Monsieur le Professeur Dami, chef de Service :
Professeur de médecine interne, Chef de pôle de médecine
interne à l'hôpital militaire de
Rabat.

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'être le président de cette
thèse. Votre compétence, votre dynamisme, et votre rigueur et
réputation marque le passage de tout étudiant en médecine dans votre
service .Veuillez accepter Professeur, mes respects les plus sincères.

*A mon Rapporteur de thèse,
Professeur Youssef Sekkachi médecine interne
à l'hôpital militaire de Rabat.*

*j'ai choisi que vous soyez mon rapporteur de thèse vu mon passage dans
votre service en sixième année de médecine pendant laquelle j'ai admiré
votre humanisme attachement au métier et votre savoir-faire. Je vous
remercie infiniment pour le temps consacré pour encadrer ce travail.*

A notre maitre et juge de thèse

Professeur Wafae Ammouri

Médecine interne :

Monsieur le professeur Fathi Jamal de médecine interne

A monsieur le professeur El Kabbaj,



Abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

ADK	: Adénocarcinome
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathies
Ag	: Antigène
ARN	: Acide ribonucléique
ATCD	: Antécédents
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BCR	: B-cell receptor
CLL	: Chaînes légères libres
CMV	: Cytomégalovirus
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
CRP	: Protéine C réactive
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
DDB	: Dilatation de bronches
DICV	: Déficit immunitaire commun variable
DIP	: Déficit immunitaire primitif
EBV	: Virus d'Epstein-Barr
ECBC	: Examen cytobactériologique des crachats
EPS	: Électrophorèse des protéines sériques
EPU	: Électrophorèse des protides urinaires
HAS	: Haute autorité de santé
HSV	: Virus herpès simplex

HTSMG	: hépato-splénomégalie
IFP	: Immunofixation des protéines urinaire
Ig IV	: Immunoglobulines Intraveineuses
IR	: Insuffisance rénale
IS	: Immunosuppresseurs
LB	: lymphocyte B
LDH	: lactate déshydrogénase
LEMP	: La leucoencéphalopathie multifocale progressive
LLC	: leucémie lymphoïde chronique
LT	: lymphocyte T
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MM	: Myélome multiple
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
SMG	: Splénomégalie
SMX	: Sulfaméthoxazole
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	: Virus de la stomatite vésiculaire
AMM	: Autorisation de mise au marché



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des patients selon le sexe	12
Figure 2: Antécédents pathologiques et habitudes toxiques	14
Figure 3: Répartition selon le mode de recrutement dans notre série	15
Figure 4 : Circonstances de découvertes d'hypogammaglobulinémie	16
Figure 5: Histogramme illustrant les principaux signes cliniques d'hypogammaglobulinémie	20
Figure 6 : Secteur illustrant les signes cliniques motivant la réalisation de l'EPS	20
Figure 7 : Aspect clinique d'une hypogammaglobulinémie à l'EPS de l'un de nos patients .	21
Figure 8: Données du myélogramme dans notre série	26
Figure 9 : Secteurs illustrant les différentes pathologies causales de l'hypogammaglobulinémie dans notre série	30
Figure 10: Secteurs illustrant les complications induites par l'hypogammaglobulinémie dans notre série	31
Figure 11: Réponse humorale spécifique	36
Figure 12: Schéma de la structure globale de l'immunoglobuline [5]	37
Figure 13 : Différents classes d'immunoglobulines [6]	39
Figure 14: Fonctions des anticorps [6]	39
Figure 15 : Profil normal d'électrophorèse de protéines obtenu par Capillarys [12]	40
Figure 16: Aspects électrophorétiques des anomalies des gammaglobulines [14]	41
Figure 17: Immunofixation des protéines sériques [9]	42
Figure 18: lésions ostéolytiques à l'emporte de pièce spécifique au myélome [39]	64
Figure 19: Image de plasmocytome sur IRM rachidien [39]	65
Figure 20: classification des lymphomes selon gravité OMS [41]	68
Figure 21: Scanner thoracique montrant : - A : masse médiastinale antéro-supérieur évoquant un thymome . – B : dilatation de bronches du lobe moyen et inférieur droit [44]	72
Figure 22: âge d'apparition des symptômes	74
Figure 23: Différents type de déficit	74

Tableau 1: les principaux signes cliniques d'hypogammaglobulinémie en %	18
Tableau 2: Immunoglobulines monoclonales dans notre série	22
Tableau 3: Données de l'hémogramme dans notre série.....	25
Tableau 4: Concentrations normales en immunoglobulines chez l'adulte [18].....	44
Tableau 5: Valeurs de référence des populations lymphocytaires (en valeur absolue : cellules par microlitre/10 ³) [19].....	45
Tableau 6: principaux médicaments responsables d'hypogammaglobulinémie [23]	59
Tableau 7: étiologies d'hypogammaglobulinémie [20] [21].....	64
Tableau 8: Signes cliniques orientant vers un déficit immunitaire primitif [48]	76
Tableau 9: Indications reconnues des IgIV : contexte réglementaire européen [59]	82
Tableau 10: Maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques au cours desquelles l'usage de l'Ig IV est autorisé	83



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. TYPE DE L'ÉTUDE	5
II. POPULATION CIBLE	5
1. Critères d'inclusion :	5
2. Critères d'exclusion :	5
III. RECUEIL DES DONNÉES :	6
IV. PARAMÈTRES ÉTUDIÉS :	6
1. Les paramètres sociodémographiques :	6
2. Les paramètres cliniques :	7
3. Les paramètres biologiques :	7
4. Les paramètres hématologiques et morphologiques :	7
5. Les paramètres anatomopathologiques :	8
6. Les modalités thérapeutiques :	8
7. Les paramètres évolutifs :	8
V. ANALYSE STATISTIQUE :	9
VI. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES :	9
RESULTATS ET ANALYSES	10
I. DONNÉES GÉNÉRALES :	11
II. POPULATION ÉTUDIÉE :	11
III. PARAMÈTRES DÉMOGRAPHIQUES :	11
1. Âge :	11
2. Sexe :	11
3. Antécédents pathologiques :	13
4. Habitudes toxiques :	13
IV. PARAMÈTRES CLINIQUES :	15
1. Mode de recrutement :	15
2. Circonstances de découverte :	16

3.Manifestations cliniques.....	17
a.Manifestations générales :.....	19
b.Manifestations ostéo-articulaires :.....	19
c.Manifestations hématologiques :.....	19
d.Manifestations infectieuses :.....	19
e.Manifestations neurologiques :.....	19
V. PARAMÈTRES BIOLOGIQUES :	21
1.Électrophorèse des protéines sériques :.....	21
2.Immunofixation des protéines sériques :.....	22
3. Dosage des chaînes légères libres :	22
4.Bilan rénal :	22
a. Fonction rénale :.....	22
b.Protéinurie :.....	23
c.Immunofixation des protéines urinaires :.....	23
5.Autres paramètres biologiques :.....	23
a.Bilan calcique.....	23
b.Bilan inflammatoire	24
c.LDH et B2 microglobuline	24
6. Paramètres Hématologiques.....	24
a.Hémogramme.....	24
b. Myélogramme	26
VI. PARAMÈTRES RADIOLOGIQUES :	27
1. Radiographies standards :.....	27
2. Tomodensitométrie (TDM) et Imagerie par résonance magnétique (IRM) :.....	27
VII. PARAMÈTRES HISTOLOGIQUES :	28
VIII. PARAMÈTRES ÉTIOLOGIQUES :.....	29
IX.PARAMÈTRES ÉVOLUTIFS :	31
X.PARAMÈTRES THÉRAPEUTIQUES ET PRONOSTIQUES :	32

DISCUSSION	33
I. PHYSIOLOGIE DE L'IMMUNITÉ HUMORALE	34
1. Définition de l'immunité humorale.....	34
2. Le lymphocyte B (LB):	34
3. L'immunoglobuline :.....	37
a. Différentes classes de l'immunoglobuline	37
b. Fonctions d'immunoglobulines :	39
c. Méthodes d'exploration d'immunoglobulines	40
II. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	45
1. L'âge.....	45
2. Le sexe.....	47
III. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE HYPOGAMMAGLO-BULINÉMIE :48	
A. Circonstances de découverte :	49
1. Clinique.....	49
2. Anomalies biologiques.....	53
2-1 Electrophorèse des protéines sériques	53
2-2 Anomalies de numération formule sanguine.....	53
2-2 Myélogramme.....	54
2-3 le bilan calcique	54
2-4 VS et CRP.....	55
2-5 LDH , b2 microglobulines	55
2-6 Les anomalies biochimiques.....	55
2-7 Dosage des chaînes légères libres	56

B.Diagnostic Étiologique.....	58
1.Causes secondaires.....	58
a. Causes Médicamenteuses.....	58
b. Hémopathies lymphoprolifératives.....	63
c. Les hypogammaglobulinémies par fuite rénale ou digestive.....	70
d. Syndrome de good.....	71
e. Hypogammaglobulinémie par défaut de production.....	72
2.Causes primitives.....	73
C.Prise en Charge d’hypogammaglobulinémie.....	79
1.Prise en charge d’hypogammaglobulinémie primaire.....	79
a. Déficit immunitaire primitif.....	79
a.1 Vaccinations.....	79
a.2 Traitement prophylaxique :.....	80
a.3 Traitement par immunoglobulines IV.....	81
b. Syndrome de Good.....	88
2. Prise en charge d’hypogammaglobulinémie secondaire.....	88
CONCLUSION.....	88
RESUMES.....	90
ANNEXE.....	95
BIBLIOGRAPHIE.....	98



Introduction

L'hypogammaglobulinémie est une entité biologique dépistée par l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) caractérisée par un taux de Gammaglobulines inférieur à **6 g/dl confirmée sur deux prélèvements.**

Les étiologies de l'hypogammaglobulinémie sont diverses pouvant aller d'une simple cause médicamenteuse à une hémopathie maligne voire un déficit immunitaire méconnu qui peut apparaître à n'importe quel âge.

Les circonstances de découverte de l'hypogammaglobulinémie sont très hétérogènes: découverte fortuite à l'occasion d'un examen biologique systématique, signes infectieux (fièvre au long cours, infections récidivantes), signes d'auto-immunité (cytopénie auto-immune, syndrome sec, polyarthrite), syndrome tumoral (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie), diarrhée chronique.

la PEC thérapeutique est basée sur le traitement de la pathologie causale essentiellement. L'usage des immunoglobulines intraveineuses reste réservé au déficit immunitaire primitif mais peut être prescrit également en dehors de causes primitives selon des indications particulières.

Peu d'études ont été réalisées chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie. Nous avons mené une étude descriptive au sein du Service de Médecine Interne A de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat entre Janvier 2018 et décembre 2020. A la lumière de ce travail, nous insistons sur le profil épidémiologique, clinique, biologique, étiologique, ainsi que les maladies associées, les complications et la stratégie thérapeutique adoptée pour ces patients.

Le but de cette étude est de montrer l'importance de la prescription et de l'interprétation d'un examen peu ou pas demandé par les médecins généralistes et les autres spécialistes alors qu'il est peu coûteux, simple et permet de montrer des anomalies pouvant orienter parfois vers des pathologies assez graves et dont le diagnostic précoce améliore le pronostic.



Matériels et méthodes

I. TYPE DE L'ÉTUDE

La série est une étude descriptive et analytique, fait en service de Médecine Interne A de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat et étalée sur une période de trois ans allant de janvier 2018 à décembre 2020.

II. POPULATION CIBLE

1. Critères d'inclusion :

Cette étude comporte tous les patients présentant une hypogammaglobulinémie avec un taux de gammaglobulines < 6 g/l et confirmé sur deux prélèvements, ainsi que tous les patients d'un âge ≥ 18 ans.

2. Critères d'exclusion :

Les patients ayant une fausse hypogammaglobulinémie en rapport avec la présence d'une cryoglobulinémie, et les patients dont les dossiers ont été perdus ou inexploitable.

III. RECUEIL DES DONNÉES :

La collecte des données a été effectuée à partir des dossiers médicaux, et à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie comportant toutes les variables étudiées (Annexe 1).

Les ressources de notre travail, étaient les dossiers des patients, admis dans le service, de Médecine Interne A et ceux émanant des services de néphrologie, d'hématologie clinique, de Rhumatologie, de gastro-entérologie et d'oncologie.

Toutes les données cliniques et thérapeutiques ont été recueillies après consultation des dossiers médicaux des patients hospitalisés au niveau des différents services sus cités. Les données biologiques ont été ensuite recueillies à partir de la base de données du laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

IV. PARAMÈTRES ÉTUDIÉS :

1. Les paramètres sociodémographiques :

L'âge, le sexe, les comorbidités, les antécédents, les expositions professionnelles ,et les habitudes toxiques.

2. Les paramètres cliniques :

Les circonstances de découverte majeure de l'hypogammaglobulinémie ont été recueillies ainsi que tous les signes orientant la demande d'une électrophorèse des protéines sériques notamment, une altération de l'état général un syndrome tumoral , des douleurs osseuses ,les infections récidivantes, une atteinte cutanée ou neurologique, une atteinte ostéoarticulaire ou digestive.

3. Les paramètres biologiques :

- L'électrophorèse des protéines sériques
- L'immunofixation des protéines urinaires (IFU)
- L'immunofixation des protéines sérique
- La protidémie et l'albuminémie
- protéinurie de 24h
- La cryoglobulinémie
- L'immunophénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux
- L'urée et la créatinine sérique
- L'ECBU
- Taux d'hémoglobine
- La calcémie
- La $\beta 2$ microglobuline, (CRP), les lactates déshydrogénase (LDH)

4. Les paramètres hématologiques et morphologiques :

Ces examens sont à but diagnostique surtout, et afin d'évaluer le pronostic du point de vue hématologique, à savoir les données biologiques de numération formule sanguine, myélogramme. Et aussi la recherche de

lésions osseuses pour l'imagerie de l'os qu'on peut compléter par TDM ou IRM pour une meilleure exploration.

5. Les paramètres anatomopathologiques :

Un examen histologique a été réalisé chez tous les patients qui ont bénéficié d'une biopsie ostéo- médullaire.

6. Les modalités thérapeutiques :

Traitement symptomatiques, étiologiques, traitement des complications, le traitement par Immunoglobulines intraveineuses IgIV (date du début de traitement, nombre de cures et taux d'Ig à la fin du traitement).

7. Les paramètres évolutifs :

Cette étude a été réalisée en respectant les règles d'éthique liées au respect du secret médical.

V. ANALYSE STATISTIQUE :

Les données ont été collectées et analysées avec le logiciel IBM SPSS V20. Cette étude statistique a été réalisée avec l'équipe du laboratoire de Biochimie dans la même structure hospitalière

VI. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES :

Cette étude a été réalisée en respectant les règles d'éthique liées au respect du secret médical.



Résultats et analyses

I. DONNÉES GÉNÉRALES :

Dans notre série, la constatation essentielle était la nette prédilection du Myélome multiple qui avait constitué la principale étiologie des hypogammaglobulinémies, puisqu'il a été recensé 22 cas d'hypogammaglobulinémie en rapport avec le myélome multiple parmi les 102 patients inclus dans l'étude, faisant une incidence de 21,5%.

II. POPULATION ÉTUDIÉE :

Dans notre étude, nous avons inclus les 102 patients présentant une hypogammaglobulinémie.

III. PARAMÈTRES DÉMOGRAPHIQUES :

1. Âge :

L'étude comporte 102 patients, dont 49 hommes et 53 femmes.

Le sexe ratio F/H=1,08.

L'âge moyen égal à 60 ans, avec un intervalle d'âge allant de 18 ans à 90 ans.

Le maximum de fréquence a été retrouvé dans la tranche de 57 ans.

2. Sexe :

Notre série a été constituée de 53 femmes et 49 hommes soit respectivement 51,9 % et avec un sexe ratio F/H de 1,08. Nous avons noté ainsi une légère prédominance féminine (Figure 1).

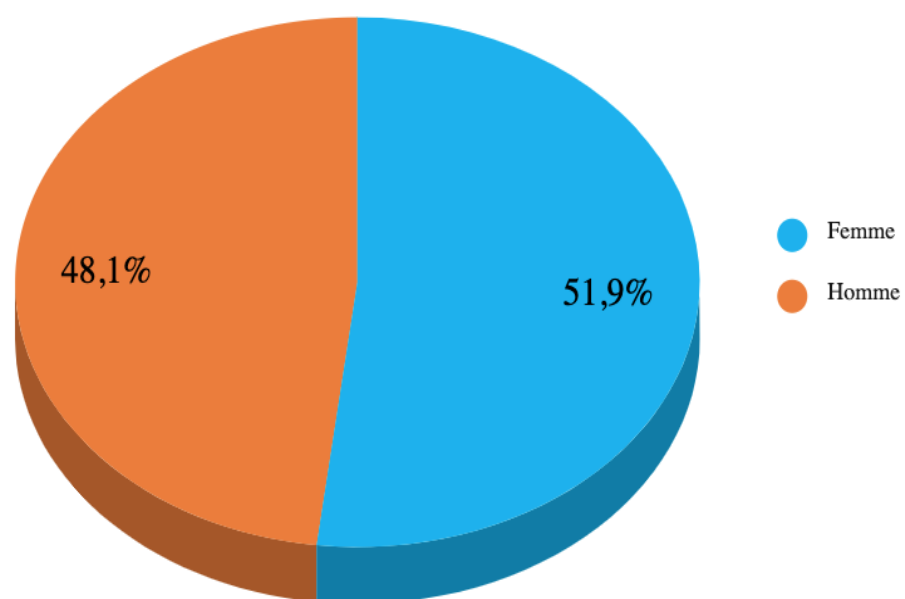


Figure 1: Répartition des patients selon le sexe

3. Antécédents pathologiques :

Les maladies associées retrouvées chez nos patients étaient :

- Hypertension artérielle (28%)
- Cardiopathie ischémique (8%)
- Néoplasies : poumon (2%), sein (2%), côlon (1%), kaposi (2%), Cavum (1%), mycosis fongoïde (2%)
- Leucémie myéloïde chronique (1%), syndrome myélodysplasique(2%)
- Adénome à prolactine (2%)
- Maladies auto immunes : Polyarthrite Rhumatoïde (7%), Lupus systémique (2%), connectivite mixte(1%), Wegener (1%), Hashimoto (3%), Sclérose en Plaques (1%), Horton (1%), hépatite autoimmune (1%), dermatomyosite (2%), maladie de Biermer (1%), sclérodermie (1%)
- Maladies métaboliques et endocriniennes : diabète (19%), goutte (4%), oxalose systémique (1%), hyperparathyroïdie (1%)

4. Habitudes toxiques :

Notre série a été constituée de 53 femmes et 49 hommes soit respectivement 51,9 % et avec un sexe ratio F/H de 1,08. Nous avons noté ainsi une légère prédominance féminine (figure 1).

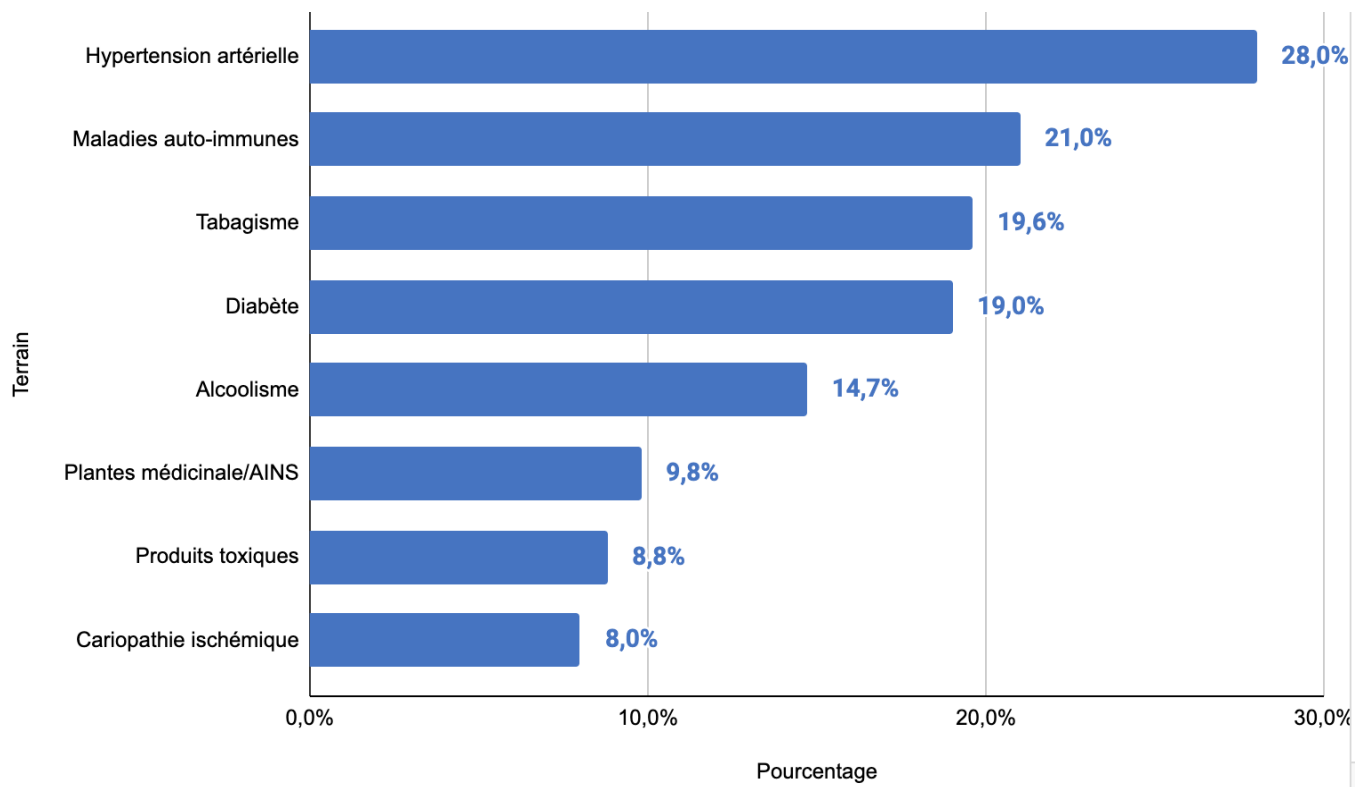


Figure 2: Antécédents pathologiques et habitudes toxiques

IV. PARAMÈTRES CLINIQUES :

1. Mode de recrutement :

Nous avons sélectionné 102 patients au niveau du service de Médecine Interne A de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, dont 30% ont été recrutés via le service des urgences, 40% patients référés des autres services et 30% adressés du Centre de diagnostic et des consultations spécialisées.

(Figure 3)

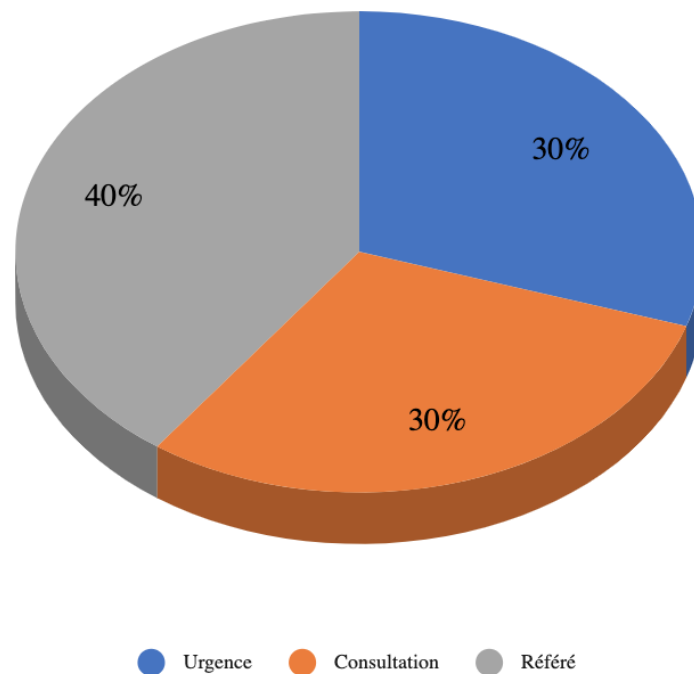


Figure 3: Répartition selon le mode de recrutement dans notre série

2. Circonstances de découverte :

Parmi les 102 cas d'hypogammaglobulinémie recensés dans notre étude, 77,4% étaient de découverte fortuite contre 22,6% de découverte symptomatique (Figure 4).

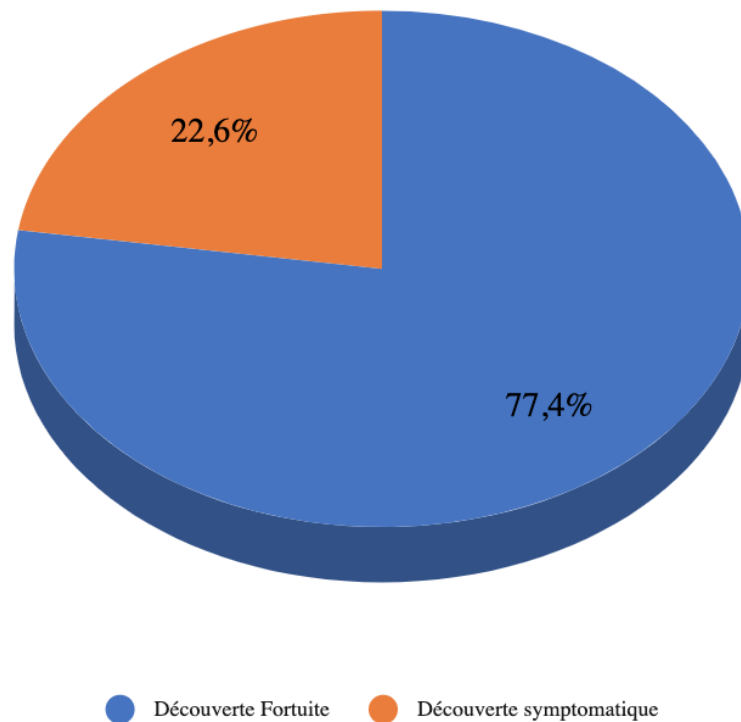


Figure 4 : Circonstances de découvertes d'hypogammaglobulinémie

Le syndrome tumoral et les douleurs osseuses sont les principales circonstances de découverte devant une hypogammaglobulinémie avec des fréquences atteignant respectivement 15,6% et 14,7%.

3. Manifestations cliniques

- Parmi les signes ayant motivé la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques, nous dénombrons (Tableau 1) :

- syndrome tumoral avec fréquence de 15,6 % ;
- douleurs osseuses à 14,7 %
- altération de l'état général à 11,6 %
- infections récidivantes à 10,7%
- polyarthrite inexpliquée à 5 %
- diarrhée chronique à 3 %
- fracture pathologique à 3 %
- neuropathie inexpliquée à 1 %
- purpura vasculaire dans 1 % des cas
- syndrome d'hyperviscosité dans 1 % des cas.

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome tumoral	16	15,60%
Douleurs osseuses	15,0	14,70%
Altération de l'état général	12	11,60%
Infections récidivantes	11	10,70%
Polyarthrite inexpliquée	5	5,00%
Diarrhée chronique	3	3,00%
Fracture pathologique	3	3,00%
Neuropathie inexpliquée	1,0	1,00%
Purpura vasculaire	1,0	1,00%
Syndrome d'hyperviscosité	1,0	1,00%
Autres	34	33,40%

Tableau 1: les principaux signes cliniques d'hypogammaglobulinémie en %

a. Manifestations générales :

Les signes généraux ont été illustrés fondamentalement par une altération de l'état général (AEG) chez 11,6 % des cas.

b. Manifestations ostéoarticulaires :

Les signes ostéoarticulaires ont été objectivés et dominés essentiellement par les douleurs osseuses dans 14,7%. 5% avaient une polyarthrite inexpliquée, et 3% une fracture pathologique

c. Manifestations hématologiques :

Le syndrome anémique constitue la manifestation clinique hématologique la plus observée, présente chez 15 % de nos patients et comme manifestations cliniques : la pâleur cutanéomuqueuse, l'asthénie.

d. Manifestations infectieuses :

Les signes infectieux représentent 10,7 % des cas. Le syndrome infectieux était marqué majoritairement par une fièvre associée à des signes urinaires ou pulmonaires.

e. Manifestations neurologiques :

L'atteinte neurologique a été recensée chez 1% des patients sous forme d'une neuropathie périphérique inexpliquée.

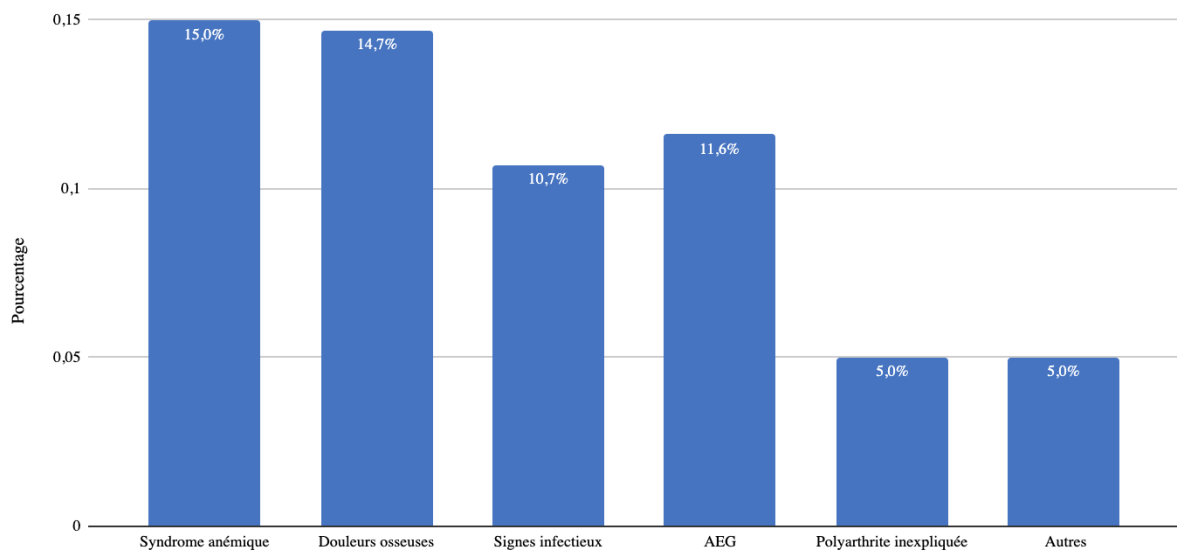


Figure 5 : Histogramme illustrant les principaux signes cliniques d’hypogammaglobulinémie

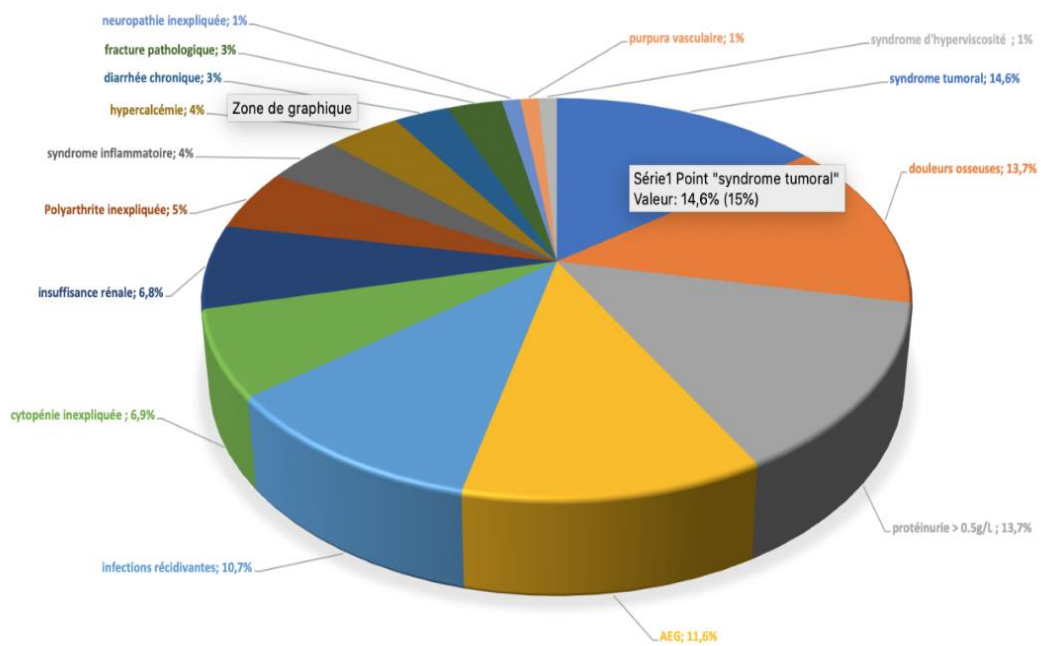


Figure 6 : Secteur illustrant les signes cliniques motivant la réalisation de l’EPS

V. PARAMÈTRES BIOLOGIQUES :

1. Électrophorèse des protéines sériques :

Le pourcentage moyen des gammaglobulines était de 4,2 g/l. Une hypoalbuminémie était retrouvée dans 70 % des cas et une hypoprotidémie dans 61,7 % des cas

Un déficit global des IgG, IgA et IgM était noté dans 6 % des cas.

(Figure 7)

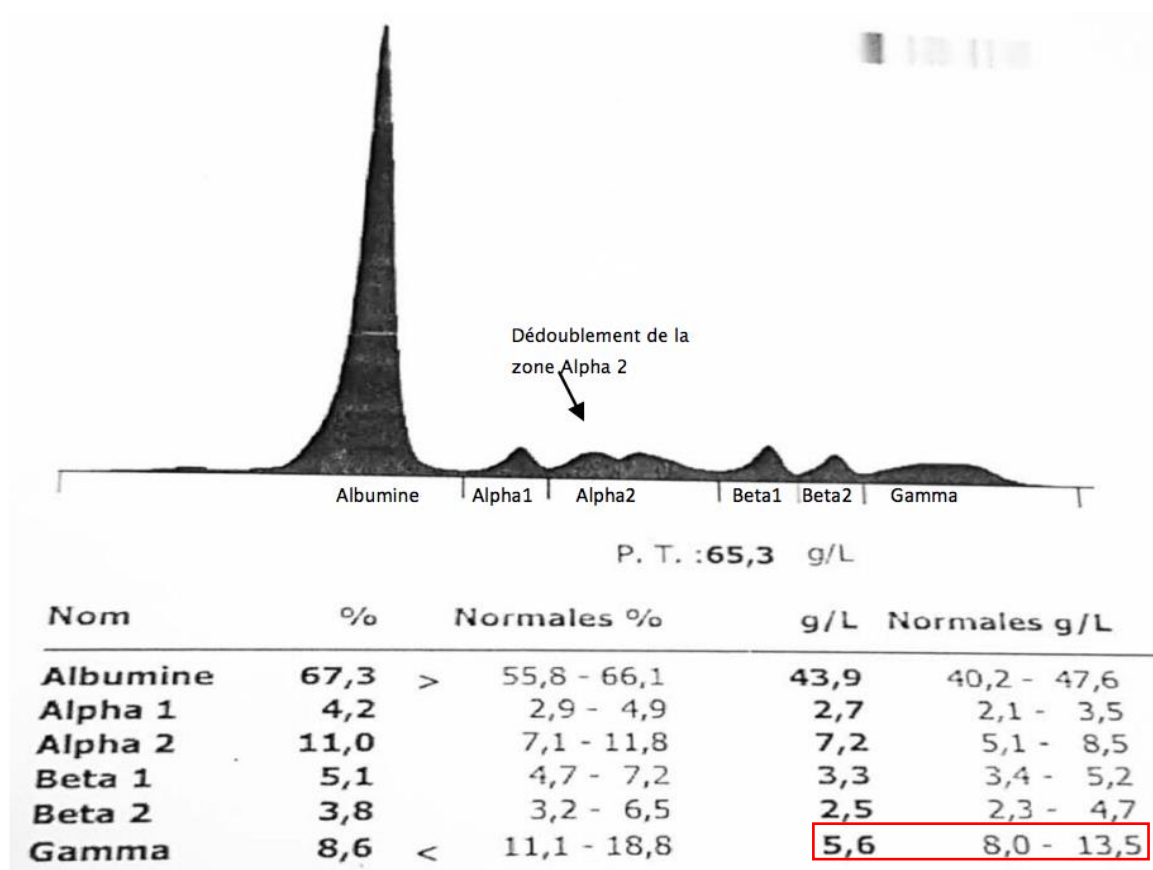


Figure 7 : Aspect clinique d'une hypogammaglobulinémie à l'EPS de l'un de nos patients

2. Immunofixation des protéines sériques :

Un déficit global des IgG, IgA et IgM était noté dans 6 % des cas.

L'IMF a été effectué chez la totalité des malades (100 %)

L'immunoglobuline monoclonale a été trouvée chez 32 cas soit 31 %. L'Ig G est le principal isotype identifié, chez 27 patients soit 26,4 % puis l'isotype IgA chez 9 cas soit 8,8 % (tableau 2).

Paramètres	nombre des cas	pourcentages
CLL	32	31,00%
IgG	27	26,40%
IgA	9	8,80%
Autres	34	33.8%

Tableau 2: Immunoglobulines monoclonales dans notre série

3. Dosage des chaînes légères libres :

. Le dosage des CLL plasmatiques a été réalisé chez 30 % de nos patients, montrant une élévation simultanée des deux types des CLL, avec un Rapport CLL kappa/lambda élevé dans 18 % des cas et normal dans 9 % des cas.

4. Bilan rénal :

a. Fonction rénale :

Sept patients avaient une insuffisance rénale, avec une fréquence de 6,8 %.

Le taux moyen de créatinine sérique était de 78+/-36 mg/l, avec un DFG médian de 31 ml/min/1,73 m².

b. Protéinurie :

La protéinurie pathologique était de fréquence de 35,3 %.

Vingt de nos patients, soit 19,6 %, ont eu un dosage de la protéinurie de 24h, qui était positive chez 25 patients avec une fréquence de 24,5 % (tableau XIII). Aucun syndrome néphrotique n'a été présent dans notre étude.

c. Immunofixation des protéines urinaires :

L'immunofixation a été effectuée chez tous les patients (100 %). La protéinurie de Bence Jones était positive dans les urines de 18 patients avec une fréquence de 17,6 % dont (à chaîne légère a été de type κ chez 12 % malade et de type λ chez 5 % patients)

5. Autres paramètres biologiques :

a. Bilan calcique

Une hypercalcémie > 105 mg/l était chez 24 cas soit 23,5 %, une hypocalcémie dans 16,6 % des cas. Une normocalcémie était présente chez 57,9 % des cas.

b. Bilan inflammatoire

La vitesse de sédimentation a été calculé à 100 % dans notre étude. Sa valeur moyenne a été de 78 +/- 35 mm. Elle a été accélérée chez 85 %, avec une valeur maximale de 130 mm à la 1ère heure. Tous nos patients ont eu un dosage de la CRP, avec une valeur moyenne de 58 +/- 10 mg/l et une valeur maximale de 170 mg/l. Elle a été augmentée avec une fréquence de 68 %

Le syndrome inflammatoire a été inexplicable dans 4 % des cas de notre série.

c. LDH et B2 microglobuline

Le dosage des LDH a été réalisé chez tous nos patients (100%), une augmentation de leur taux sérique a été notée chez 32 patients soit 31,3%. Le dosage des β 2-microglobulines a été effectué chez 55 patients (54%), élevée chez 29 patients avec une valeur maximale de 23 mg/L.

6. Paramètres Hématologiques

a. Hémogramme

- Le taux moyen d'hémoglobine (Hb) dans notre étude était de 8,9 g/dl, avec une valeur minimale de 5 g/dl. L'anémie était chez 49 cas avec une fréquence de 48 %, de type normochrome normocytaire chez 28 patients et hypochrome microcytaire chez 21 patients.

- Le taux moyen des leucocytes (GB) était de 7700 éléments/mm³. L'hyperleucocytose a été observée chez 32 cas soit 31,3 %. La polynucléose neutrophile a été notée chez 27 cas soit 26,5 % , la neutropénie a été notée chez cas soit 7 %, et la lymphopénie chez 14 patients soit 13,7 %.

- Le taux moyen de plaquettes était de 182000/mm³
- la thrombopénie a été observée chez 35 malades soit 34,3 %

un tableau résumant les données de l'hémogramme chez nos patients avec comme paramètres (Hb, GB, PNN, Lympho, Plaquettes) avec le nombre de cas ayant un taux normal et pathologique et le% . (Tableau 3)

Hémoglobine	Normal	48,0%	53
	Anémie	52,0%	49
Leucocytes	Normal	68,7%	70
	Hyperleucocytose	31,3%	32
PNN	Normal	66,5%	68
	Polynucléose nucléose neutrophile	26,5%	27
	Neutropénie	7,0%	7
Lymphocytes	Normal	86,3%	88
	Lymphopénie	13,7%	14
Plaquettes	Normal	34,3%	35
	Thrombopénie	65,7%	67

Tableau 3. Données de l'hémogramme dans notre série

b. Myélogramme

Le myélogramme était réalisé chez 45 patients de notre série soit 44 %. Parmi ces patients, 14,5 % avaient une plasmocytose médullaire importante $> 30\%$, 6,5% avait une plasmocytose entre 10 et 30 %, 2% avaient une plasmocytose médullaire $\leq 10\%$ avec des éléments dystrophiques. (Figure 8)

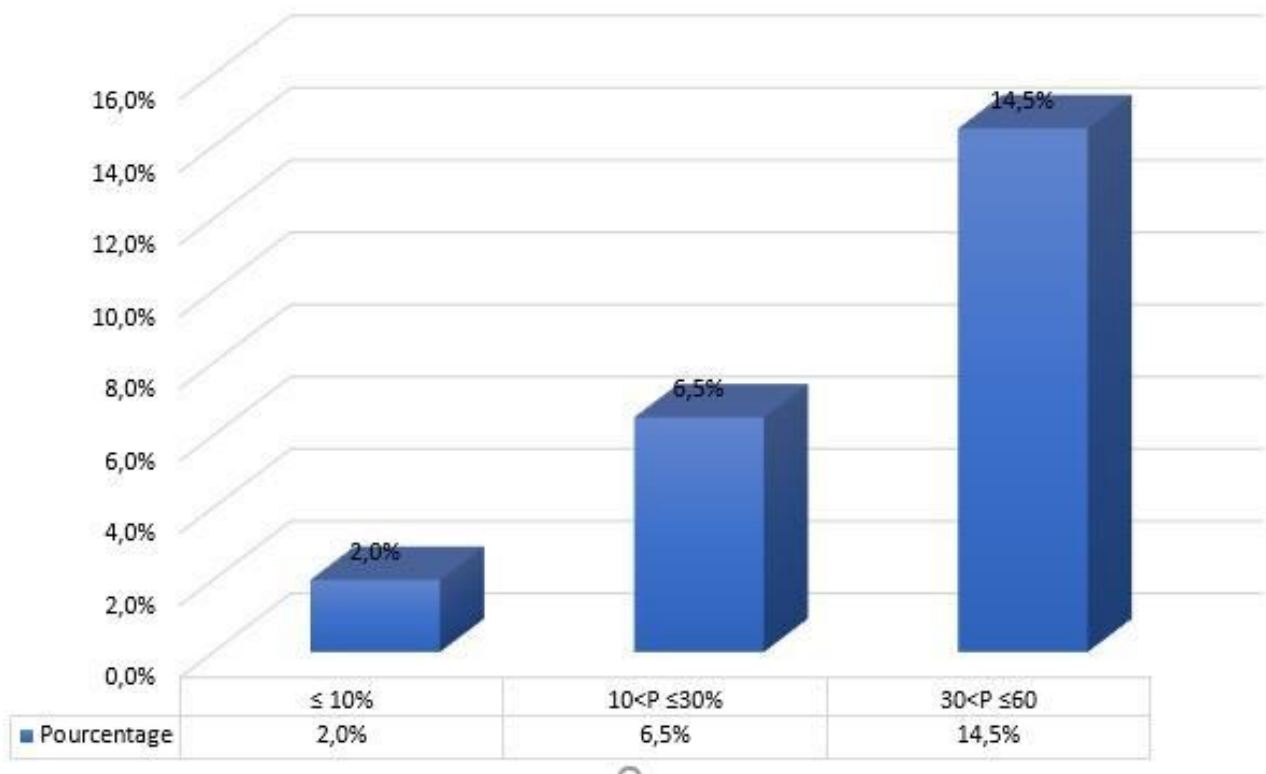


Figure 8: Données du myélogramme dans notre série

VI. PARAMÈTRES RADIOLOGIQUES :

1. Radiographies standards :

La présence de lésions ostéolytiques était objectivée chez 20 de nos patients soit 19,6 % des cas. Les lésions radiologiques typiques étaient ostéolytiques, le plus souvent diffusées à l'emporte-pièce et localisées majoritairement à la voûte crânienne, le bassin et le rachis.

Les lésions ostéocondensantes étaient observées chez 12 patients, soit 12 %, associée parfois à des tassements vertébraux. Les autres lésions osseuses étaient d'origine dégénérative.

2. Tomodensitométrie (TDM) et Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Ces deux examens avaient recensé :

- Des signes radiologiques d'infiltration ganglionnaire chez 15 de nos patients soit 14,7 %.
- Des localisations secondaires dans 7 % des cas.
- Une atteinte multifocale avec infiltration rachidienne diffuse sévère chez 12 % de nos patients atteints de myélome multiple avec une forte masse tumorale.

PARAMÈTRES HISTOLOGIQUES :

1. Biopsie ostéo-médullaire :

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) était réalisée chez 42 de nos patients soit 41 % des cas. Elle avait constaté une infiltration médullaire plasmocytaire allant jusqu'à 21,5 % confirmant ainsi le diagnostic de Myélome multiple.

La BOM avaient recensé également un envahissement ostéo-médullaire par un lymphome non hodgkinien chez 11 patients soit 10,7% des cas.

2. Biopsie des glandes salivaires accessoires :

La BGSA a été effectuée chez 13 patients soit 12,7%, objectivant une sialadénite grade 2 chez 5 patients soit 4,9% des cas, et une infiltration amyloïde immuno-histochimiquement compatible avec une Amylose AL chez 1 patient soit 1% des cas.

3. Ponction Biopsie rénale (PBR) :

La PBR a été réalisée chez 15 de nos patients soit 15% des cas, devant une atteinte glomérulaire, et complétée par une immunofluorescence directe (IFD) avec Immunomarquage. Les principales lésions histologiques observées, ont été l'amylose AL présente sus-décrite chez 1 cas. Une atteinte myélomateuse était identifiée chez 8 de nos patients soit 9,8%.

4. Ponction Biopsie Hépatique (PBH) :

La biopsie hépatique était effectuée chez 2 patients soit 2% des cas. Elle avait objectivé un aspect d'hépatopathie chronique non spécifique

VII. PARAMÈTRES ÉTIOLOGIQUES :

Dans notre série, les hémopathies malignes représentent l'étiologie la plus fréquemment retrouvée, dominées par le myélome multiple avec une fréquence de 21,5% , le lymphome non hodgkinien à 10,7% des cas, la leucémie lymphoïde chronique à 5% , une maladie de Waldenström à 1% , une leucémie à plasmocytes à 1% , un POEMS à 1% et une amylose AL à 1%.

L'origine toxique a été également recensée parmi nos patients, dévoilant une cause médicamenteuse avec un taux de 24,5% , impliquant la corticothérapie systémique dans 10,5% , le Rituximab dans 3,8%, le Méthotrexate dans 2,5%, l'Azathioprine dans 2.2%, la Sulfasalazine dans 2% , le Cyclophosphamide dans 1.5% , le Mycophénolate Mofétil dans 1% et l'Imatinib dans 1%

Les autres causes de l'hypogammaglobulinémie étaient marquées par une perte rénale dans 22,5% .

La néphropathie diabétique a été observée chez 12% de nos patients. Le Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes dans 6% et une néphropathie lupique dans 2%.

Une perte digestive était notée dans 4% des cas, parmi laquelle nous dénombrons une entéropathie exsudative chez 2% des patients, une MICI dans 1% et une maladie coeliaque dans 1%.

Une cause infectieuse a été observée par contre dans 4% de nos patients (2% EBV et 2% VIH), ainsi qu'un déficit immunitaire commun variable dans 4% des cas. (Figure 9)

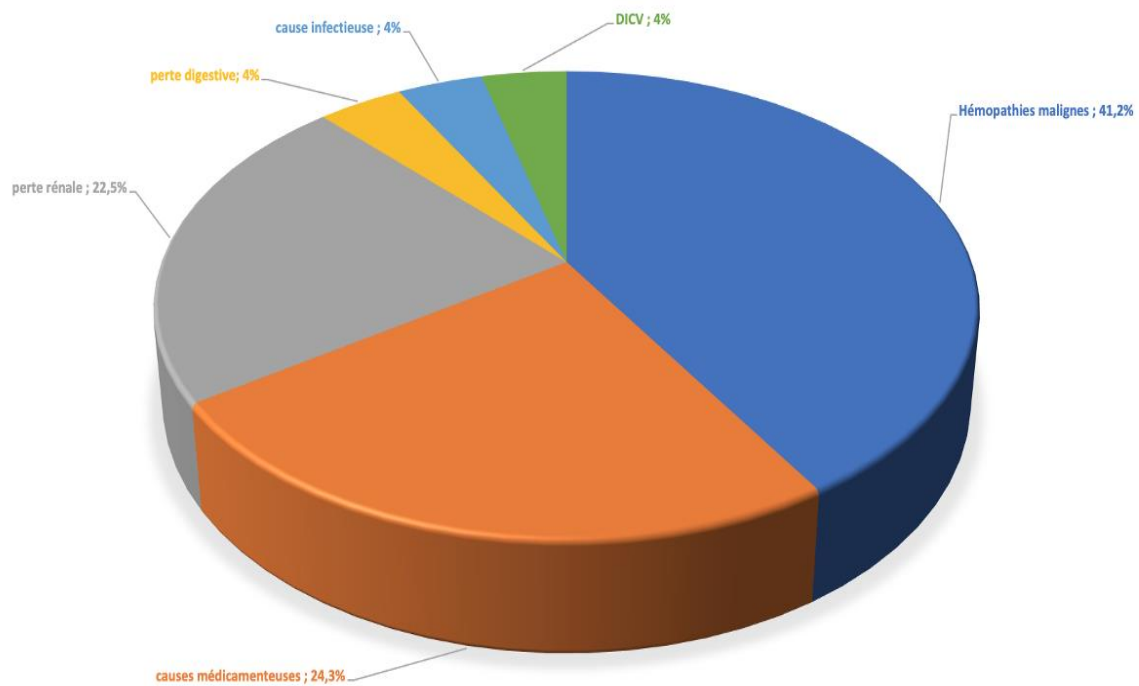


Figure 9 : Secteurs illustrant les différentes pathologies causales de l'hypogammaglobulinémie dans notre série

VIII. PARAMÈTRES ÉVOLUTIFS :

L'évolution était émaillée par la survenue d'infections respiratoires dans 21,5% , d'infections urinaires dans 20,5% , de septicémies dans 7,8% , d'endocardite infectieuse dans 1% des cas, de polyarthrite septique dans 1% et d'angiocholite dans 1% . (Figure 10)

Les germes les plus fréquemment isolés étaient dominés par le **Streptocoque pneumoniae** et l'**Escherichia coli**.

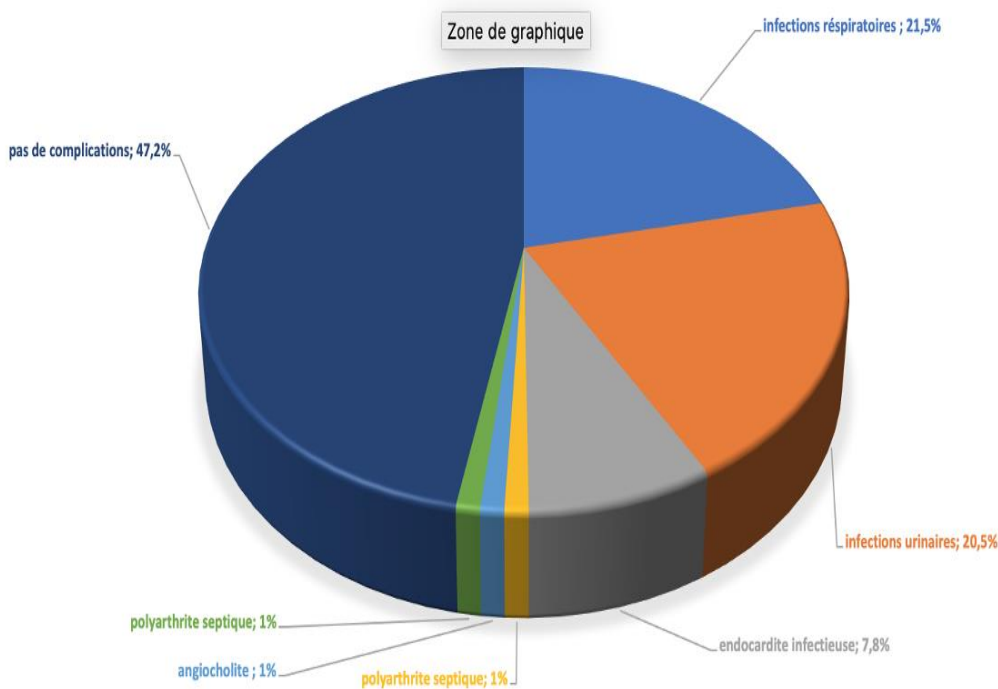


Figure 10: Secteurs illustrant les complications induites par l'hypogammaglobulinémie dans notre série

IX. PARAMÈTRES THÉRAPEUTIQUES ET PRONOSTIQUES :

8,8% des patients avaient bénéficié d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses, et un traitement étiologique a été instauré chez 55% des patients.

La normalisation du taux des gammaglobulines a été notée chez 17,6% des patients et une stabilisation dans 67,6% des cas.

Dans cette étude, le pourcentage de mortalité était de 14 %.



Discussion

I. PHYSIOLOGIE DE L'IMMUNITÉ HUMORALE [1][2][3] [4]

1. Définition de l'immunité humorale

L'immunité humorale est une immunité spécifique par les lymphocytes B via des anticorps synthétisés par les plasmocytes lorsqu'ils sont différenciés. Les immunoglobulines (Ig) ont une activité anticorps. Celle-ci correspond à une capacité de reconnaissance d'un élément étranger à l'organisme puis à sa destruction. Les Ig sont des glycoprotéines retrouvées soit sous forme soluble dans les liquides biologiques soit sur la membrane des lymphocytes B .

L'immunité humorale constitue le principal moyen de défense spécifique contre les agents pathogènes à savoir virus , bactéries, champignons (bactéries, virus et les toxines).

2. Le lymphocyte B (LB):

a. Maturation des LB :

Au niveau de la moelle osseuse à partir d'un précurseur lymphoïde et indépendamment de toute stimulation antigénique. Le réarrangement des gènes des chaînes lourdes puis ceux des chaînes légères kappa et lambda de la cellule pro-B (1ère cellule de la lignée B) donne la cellule pré-B puis la cellule B immature qui exprime à sa surface un IgM.

La phase finale est l'apoptose des cellules contenant une forte affinité pour les antigènes du soi.

b. Migration des LB en périphérie :

Les LB, une fois matures expriment des IgM et IgD de surfaces et migrent par le biais du sang vers les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT))

c. Activation et différenciation des LB : (Figure 11)

Le récepteur d'Ag du LB s'appelle le BCR c'est une Immunoglobuline membranaire capable de reconnaître un seul épitope dans un Ag, en solution ou à la surface des cellules présentatrices d'antigènes.

Le BCR permet l'internalisation de l'Ag et sa présentation par les molécules HLA II et offre au LB le statut de cellule présentatrice de l'antigène.

L'activation du LB est différente en fonction de l'Ag :

- **Pour les Ag thymodépendants** : Elle nécessite la collaboration du LT helper ou auxiliaire Th2 préalablement Sensibilisé à ce même Ag par une CPA (macrophage, cellule dendritique, LB). Th2 agit, soit grâce aux cytokines qu'il sécrète ,soit par contact direct avec le LB .

- **Pour les rares Ag thymoindépendants** : Ils sont capables d'activer directement les LB qu'ils reconnaissent

L'activation du lymphocyte conduit à sa prolifération et donc la formation du clone de LB ayant le même réarrangement de la cellule d'origine. Ainsi, les LB obtenus se différencient en plasmocytes sécrétant les IgM. Au fur et à mesure que la réponse immunitaire avance dans le temps, le LB subit une commutation

isotypique ou Switch, c'est-à-dire un remplacement des IgM par les IgG (ou IgA).

Certains LB ne se différencient pas en plasmocytes mais ils constituent des LB mémoire capables de déclencher une réponse secondaire vis-à-vis du même Ag.

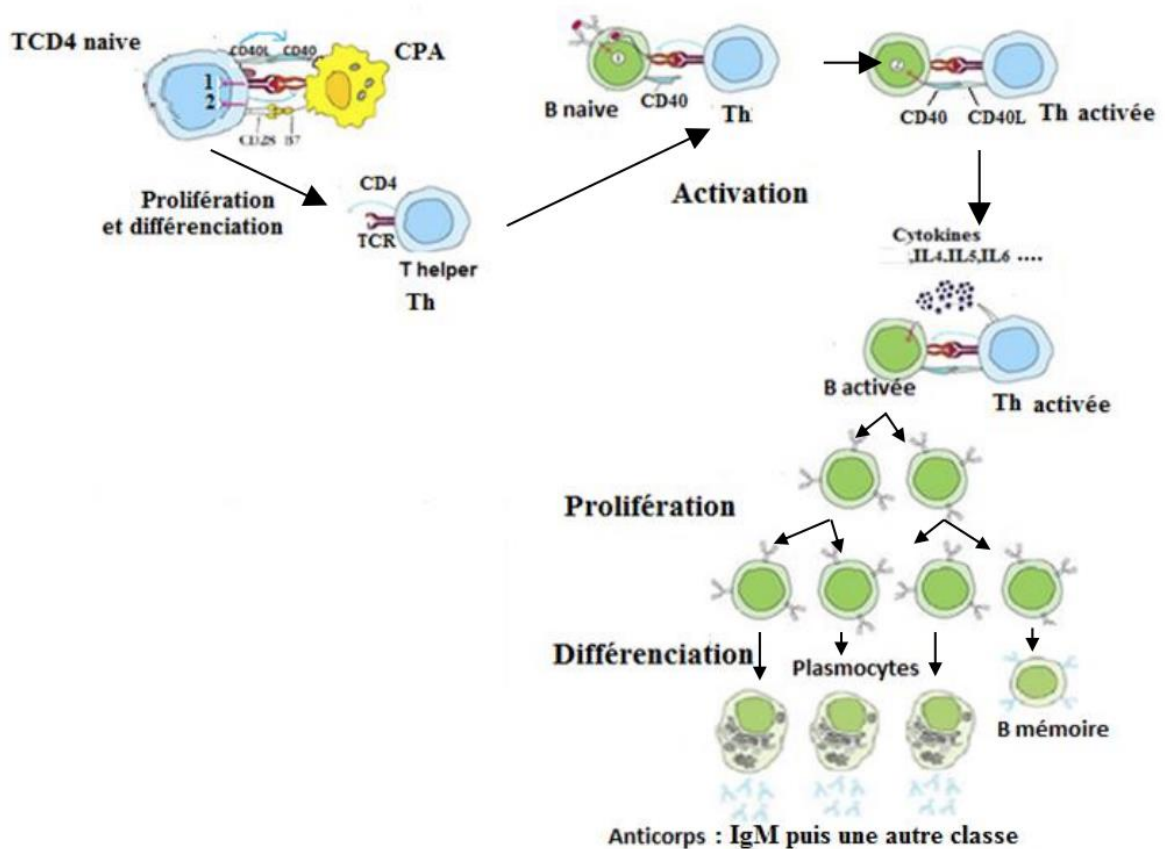


Figure 11: Réponse humorale spécifique [4]

3. L'immunoglobuline :

Les immunoglobulines sont des hétéro-tétramères sous forme de Y, qui sont constitués de deux chaînes identiques : 2 lourdes H (Heavy) et 2 légères L (Light) liées par des ponts disulfures. Il y a deux types de chaînes légères kappa et Lambda.

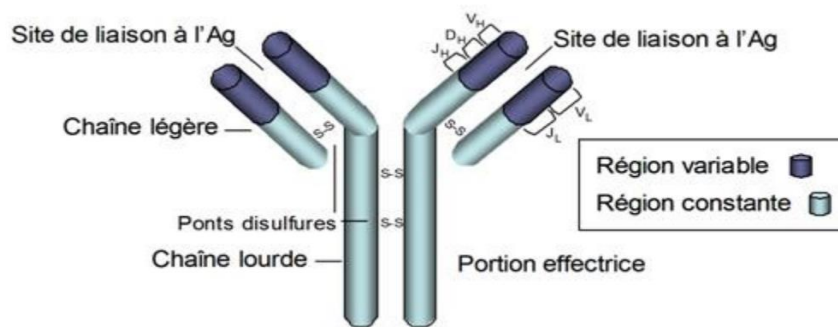


Figure 12: Schéma de la structure globale de l'immunoglobuline [5]

Chaque chaîne est composée d'une partie constante, nécessaire à la reconnaissance des autres composants de l'immunité, et d'une partie variable en fonction de la spécificité de chaque anticorps.

- **Les régions constantes** sont relativement semblables dans une même classe d'immunoglobulines ; elles permettent la reconnaissance biologique :
 - CH « *Constant domain from Heavy chain* »

- CL « *Constant domain from Light chain* »
- **Les régions variables** contiennent le CDR (complementary **determining** region) qui est le site de liaison de l'antigène avec l'immunoglobuline :
 - VH « *Variable domain from Heavy chain* »
 - VL « *Variable domain from Light chain* »

a. Différentes classes de l'immunoglobuline

- Les **IgM** (5-10 %) les premiers exprimé lors d'une PI. elles traverse pas le placenta.
- Les **IgD** (< 1%) sont co-exprimées avec les IgM à la surface des lymphocytes B.
- Les **IgG** (75 à 85 %) ils assurent la défense immunitaire au fœtus et active le compléments
- Les **IgA** (10-15%) ils sont présents au niveau des muqueuses (colostrum, lait maternel...),
- Les **IgE**(< 1%)leur rôle est fondamental la réponse allergique, via les mastocytes et PNN.

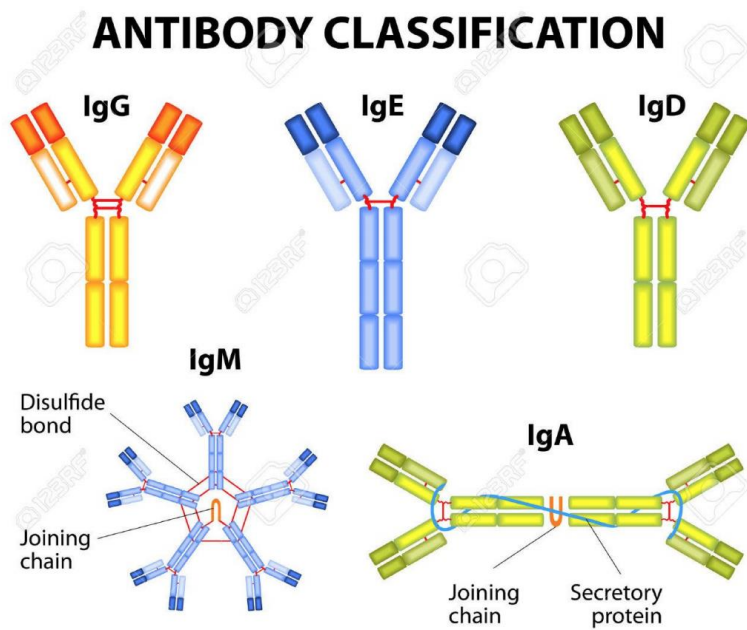


Figure 13 : Différents classes d'immunoglobulines [6]

b. Fonctions d'immunoglobulines : (Figure 14)

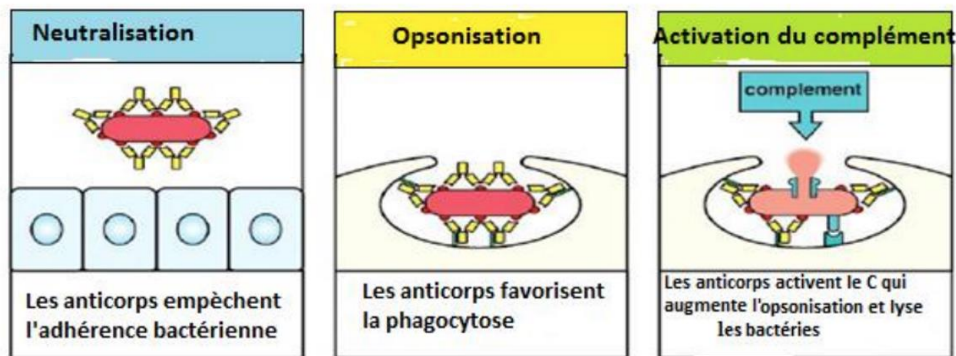


Figure 14: Fonctions des anticorps [6]

c. Méthodes d'exploration d'immunoglobulines

❖ Électrophorèse des protéines sériques

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est un examen biologique simple permettant une mesure quantitative et qualitative des principales composantes protéiques du plasma (supérieure au gramme/litre en quantité). Initialement réalisée sur acétate de cellulose et techniquée manuellement, elle a été remplacée par l'électrophorèse sur gel d'agarose. [7][8]

Il s'agit d'une méthode automatisée, analytique, très rapide, reproductible et permet en seulement quelques minutes l'analyse de l'échantillon. [9] [10]

Ainsi, elle représente, aujourd'hui, la technique de référence, comme l'a démontré, en 2013, un rapport de l'ANSM [11].

La figure ci-dessous illustre Profil normal d'électrophorèse de protéines obtenu par Capillarys . (Figure 15)

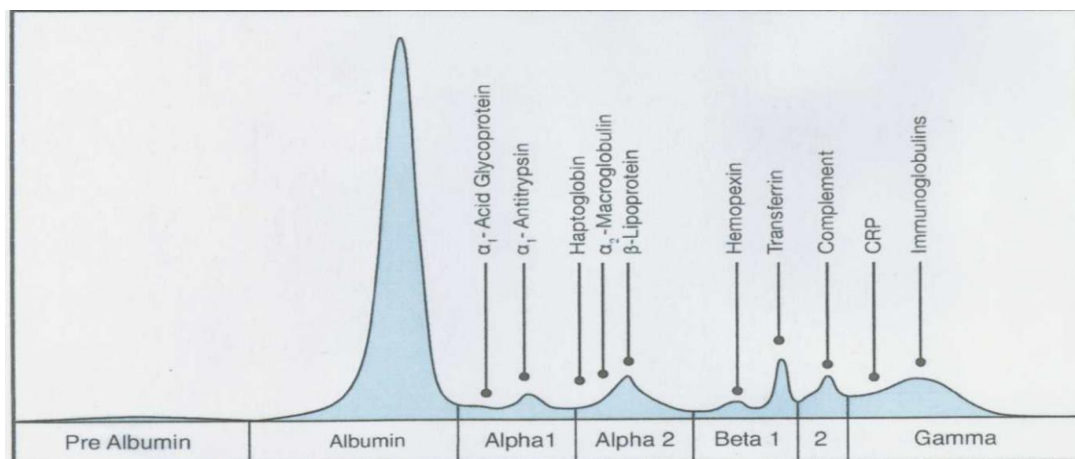


Figure 15 : Profil normal d'électrophorèse de protéines obtenu par Capillarys [12]

Cet examen est prescrit dans les situations suivantes : [13]

- Infections à répétition ;
- Douleurs osseuses normal à n radiologique standard ;
- Polyarthrite ;
- Syndrome tumoral ;
- Neuropathie périphérique inexplicée ;
- NFS non significative ;
- VS élevée avec CRP normale
- Hypercalcémie ;
- Insuffisance rénale sans obstacle ;
- Protéinurie significative pathologique ;
- Fracture vertébrale suspecte, géodes ;
- le syndrome d'hyperviscosité ;
- Purpura vasculaire

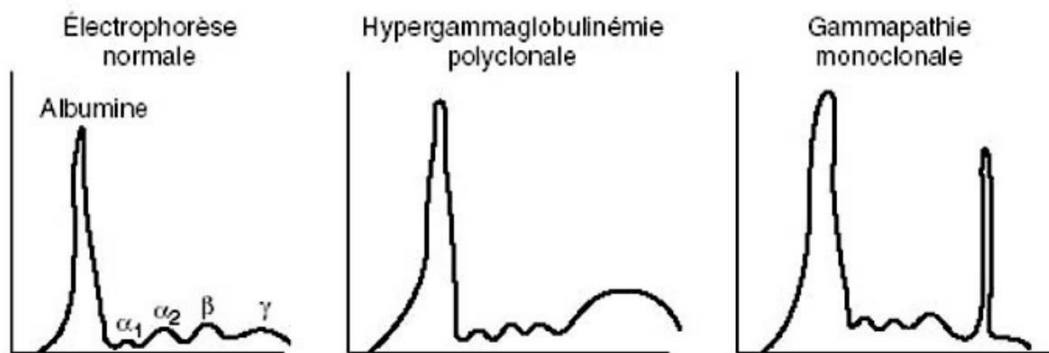
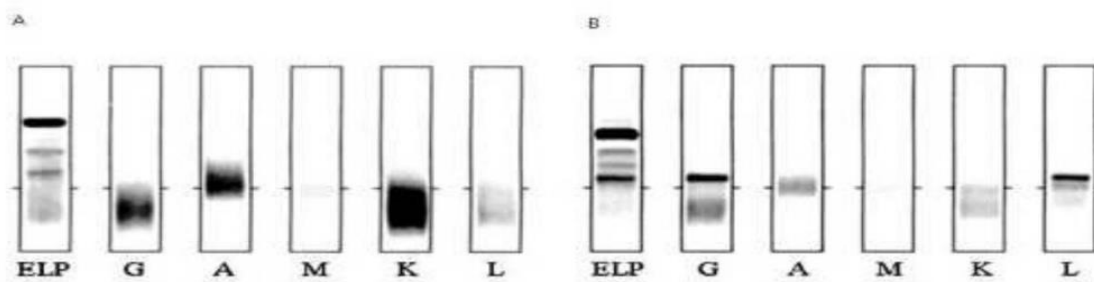


Figure 16: Aspects électrophorétiques des anomalies des gammaglobulines [14]

❖ Immunofixation des protéines sériques :

L'immunofixation est une technique d'immunoprécipitation en gel réalisée sur les protéines sériques ou urinaires. Il permet de dépister la dysglobulinémie monoclonale. Elle confirme la clonalité du pic visualisé sur l'électrophorèse en déterminant l'isotype de la chaîne lourde (G, A, M, D, E, rare pour les deux derniers) et/ou de la chaîne légère (kappa ou lambda) [15]. (Figure 17)



(<http://formathon.fr/fr/spip.php?article144>)

A : immunofixation normale

B : présence d'une gammopathie monoclonale IgG lambda

Figure 17: Immunofixation des protéines sériques [9]

❖ Dosage pondéral des immunoglobulines

Le dosage pondéral d'Ig permet de dépister la diminution des Ig polyclonales dites « normales ». par méthode néphélométrique ou turbidimétrique. [15]

❖ Immunofixation des protéines urinaires

Les CLL urinaires proviennent de l'excrétion urinaire des CLL du sérum, et constituent la protéinurie de Bence Jones (PBJ) classiquement recherchée sur les urines de 24 h dans le myélome. Cette dernière est effectuée par électrophorèse des protides urinaires (EPU) et IFP. [16]

❖ Phénotypage des lymphocytes du sang périphérique

L'immunophénotypage par cytométrie en flux avec numération absolue des populations et sous-populations utilisant plusieurs anticorps monoclonaux spécifiques de marqueurs de différenciation lymphocytaire : -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). [17]

❖ Valeurs usuelles d'immunoglobulines et valeurs de populations lymphocytaires(Tableau 4) (Tableau 5)

Immunoglobulines	Concentration sérique normale
IgG	6 – 15 g/L
IgG1	4 – 10 g/L
IgG2	0,6 – 6 g/L
IgG3	0,18 – 0,8 g/L
IgG4	1.35-1,6 g/L
IgA	1 – 3,8 g/L
IgA1	0,7 – 3,8 g/L
IgA2	0,1 – 1,4 g/L
IgM	0,55 – 3,5 g/L
IgD	20 – 50 µg/L
IgE	0 – 100 ng/L

Tableau 4: Concentrations normales en immunoglobulines chez l'adulte [18]

	Numération				
	0-1 an	1-2 ans	2-6 ans	6-12 ans	12 ans-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

Tableau 5: Valeurs de référence des populations lymphocytaires
(en valeur absolue : cellules par microlitre/103) [19]

II. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

1. L'âge

L'hypogammaglobulinémie peut survenir à n'importe quel âge en fonction de la pathologie causale. Chez le sujet adulte qui est l'objectif de notre étude, l'hypogammaglobulinémie survient surtout chez le sujet âgé.

L'âge moyen de malades était de 60 ans avec des extrêmes de 18 et 90 ans dans cette étude. Les résultats de cette étude sont proches de ceux rapportés dans la littérature. Ainsi, diverses publications décrivent les hypogammaglobulinémies comme anomalie biologique des personnes âgées.

Une étude réalisée au niveau du service de médecine interne au CHU Farhat-Hached, Sousse en Tunisie a montré un âge moyen de 55.7 ans correspondant ainsi quasiment à l'âge retrouvé dans notre étude. [20]

Une autre étude réalisée sur 47 cas en service de médecine interne au CHU Habib Thameur en Tunisie a objectivé un âge moyen de 64.02. [21]

Dans une autre étude menée service de médecine interne- gériatrie de l'hôpital Charles Foix, l'âge moyen était de 85.7 ans. [22]

En effet, la survenue d'une hypogammaglobulinémie à un âge >60 ans peut être expliqué par vieillissement du système humoral mais également par les comorbidités ainsi que le terrain polymédication d'où l'intérêt de l'importance de l'EPS chez ces patients devant toute symptomatologie douteuse de déficit immunitaire.

2. Le sexe

Dans notre étude, le sexe ratio F/H=1,08. Donc, on note une légère prédominance féminine.

Dans d'autres publications, il a été démontré aussi une prédominance féminine en hypogammaglobulinémie :

- En service gériatrique de l'hôpital Charles Foix: sexe ratio F/H= 2.29. [22]
- En au service de médecine interne au CHU Habib Thameur : sexe ratio F/H= 1.11 [21]

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE :

La découverte d'une hypogammaglobulinémie lors d'un dosage de gammaglobulines par **un l'électrophorèse de protéines sériques** peut être : [23]

- Fortuite
- L'évaluation ou le suivi d'un syndrome inflammatoire, d'une maladie auto-immune, d'une granulomatose.
- L'exploration ou le suivi d'une hémopathie lymphoïde.
- La suspicion d'un déficit immunitaire surtout humoral.

L'hypogammaglobulinémie est une diminution de taux de Gammaglobulines à **6 g /dl sur 2eme dosage d'électrophorèses de protéines sériques, taux normal : 8-12 g/dl.** [24]

La démarche diagnostique est orientée par l'interrogatoire, l'examen clinique et des examens paracliniques (biologie, imagerie) de réalisation habituelle. Le diagnostic étiologique nécessite un avis spécialisé. [24]

A. Circonstances de découverte :

1. Clinique

▪ Fortuite :

La découverte fortuite reste le mode de découverte le plus fréquent. [24]

Dans notre série, la découverte des symptômes est souvent fortuite à 77,4% des cas contre 22,6% de découverte symptomatique ce qui concorde avec les données de la littérature.

▪ Manifestations infectieuses :

Il s'agit de la principale conséquence des déficits en Ig, qu'ils soient primitifs ou secondaires.

On note les infections bactériennes en premier lieu. Il s'agit essentiellement d'infections touchant les voies respiratoires hautes et basses ainsi que les voies urinaires ; les germes incriminés sont majoritairement des bactéries encapsulées (*streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenza*). [24] [25]

Les patients présentent également des diarrhées aiguës infectieuses, avec comme agent pathogène : giardia, campylobacter et salmonella. Moins fréquemment les patients peuvent présenter des bactériémies ou une méningite. [24]

Enfin chez certains patients, il existe des complications infectieuses vraisemblablement révélatrices d'un défaut de l'immunité cellulaire T. Ainsi il existe d'autres types d'infections à type de Zona récidivant, verrues, infections opportunistes à type de parasitoses digestives (cryptosporidiose), virales (EBV,CMV), infections à mycobactéries atypiques, pneumocystoses, ou autres infections fongiques. [24]

Dans notre série, les infections récidivantes étaient parmi 10,7% des cas chez les patients symptomatiques.

Dans la série de l'hôpital Farhat Hached, la fièvre est à 25.5 %. [20]

Ainsi, le contexte infectieux est le terrain le plus évocateur d'hypogammaglobulinémie rejoignant ainsi les données de la littérature.

▪ **Altération de l'état général (AEG)**

Dans notre série, une AEG est recensée chez 11,6 % des cas symptomatiques ce qui rejoint les données de littérature.

▪ **Manifestations auto immunes**

Il s'agit fréquemment de cytopénies auto-immunes essentiellement un purpura thrombopénique immunologique et une anémie hémolytique auto-immune. [26]

Il existe également d'autres manifestations auto-immunes à savoir : Polyarthrite rhumatoïde vitiligo, Syndrome de Sjögren, lupus érythémateux systémique, arthrites, thyroïdite, anémie de Biermer, diabète de type 1...

Dans notre série, les maladies auto-immunes constituent 21% de l'ensemble des ATCD, et la polyarthrite inexplicée constitue 5% de l'ensemble des cas.

Dans la série de l'hôpital Farhat Hached [20], les maladies systémiques étaient présentes dans 14,5 % des cas.

▪ Granulomatose et lymphoprolifération

La granulomatose systémique peut se développer chez 10-15 % des patients, touchant préférentiellement le poumon (sarcoïdose-like) mais pouvant atteindre tous les organes..

Devant toute sarcoïdose ou des infections à répétitions, il faut réaliser une électrophorèse des protéines sériques. [27]

On peut avoir également un syndrome tumoral par lymphoprolifération : adénopathies (souples non douloureuses, splénomégalie, hépatomégalie). [28]

Dans notre série, le syndrome tumoral était dans 15,6% des cas qui est un symptôme très évocateur. Nos résultats rejoignent ceux de l'étude de l'hôpital Farhat Rached [20] dont le syndrome tumoral représente 17,76 % .

La granulomatose systémique peut se développer chez 10-15 % des patients, touchant préférentiellement le poumon (sarcoïdose-like) mais pouvant atteindre tous les organes..

Devant toute sarcoïdose ou des infections à répétitions, il faut réaliser une électrophorèse des protéines sériques. [27]

On peut avoir également un syndrome tumoral par lymphoprolifération : adénopathies (souples non douloureuses, splénomégalie, hépatomégalie). [28]

Dans notre série, le syndrome tumoral était dans 15,6% des cas qui est un symptôme très évocateur. Nos résultats rejoignent ceux de l'étude de l'hôpital Farhat Rached [20] dont le syndrome tumoral représente 17,76 % .

▪ Autres types d'atteintes organiques

Au niveau pulmonaire [27], l'existence d'une dystrophie bronchique (broncheectasies)[29] est fréquente, l'apparition d'une pleurésie, ou une pneumopathie à répétition. Au niveau du tube digestif, des diarrhées chroniques ou un tableau de malabsorption peuvent révéler une entéropathie non infectieuse caractérisée par une infiltration lymphocytaire et une atrophie villositaire.

- **Manifestations néoplasiques**

. L'hypogammaglobulinémie peut se manifester également par une hémopathie lymphoïde : LLC, myélome, mais plus rarement un cancer solide.

- **Manifestations générales**

- des Œdèmes par hypoalbuminémie [24].
- une fièvre longue cours [30]

2. Anomalies biologiques

2-1 Electrophorèse des protéines sériques

Notre étude est la seule ayant calculé le taux de déficit de chaque classe d'immunoglobulines ainsi que le taux moyen de l'hypogammaglobulinémie : Déficit isolé d'une classe d'Ig 15% suivi d'un déficit global 6% puis déficit en 2 classes d'Ig a 3% .

Taux moyen de gammaglobulines est chiffré à 4.2g/l.

2-2 Anomalies de numération formule sanguine

▪ Anémie

L'anémie est l'anomalie biologique la plus fréquente en hypogammaglobulinémie. Elle a été notée chez 49 patients avec une fréquence estimée à 48%, de type normochrome normocytaire chez 28 patients et hypochrome microcytaire chez 21 patients. Ces données sont similaires à celles de la littérature et des publications.

L'anémie résulte de l'infiltration plasmocytaire dans le contexte de myélome multiples le plus souvent, par diminution de synthèse d'érythropoïétine en cas IR et aussi dans un contexte inflammatoire chronique.

Dans l'étude de l'hôpital Farhat Hached [20], l'anémie majore les anomalies biologiques dans 70,1 % des cas.

▪ **Autres anomalies de l'hémogramme**

L'hyperleucocytose a été observée chez 32 patients soit 31,3% des cas qui peut être expliqué par les complications infectieuses qui constituent la conséquence majeure de déficit humoral.

Autres : Dans notre étude, une neutropénie a été notée chez 7 patients soit 7% des cas, et la lymphopénie chez 14 patients soit 13,7% la thrombopénie a été observée chez 35 patients soit 34,3% des cas.

Dans notre série, la cytopénie est à 53% des cas ce qui est quasi similaire à l'étude réalisée à l'hôpital Habib où la cytopénie est à 94 %. [21]

Ces anomalies sont consécutives à l'insuffisance médullaire induite par les hémopathies malignes.

2-2 Myélogramme

Dans notre série, une plasmocytose médullaire importante $> 30\%$ à $14,5\%$ des cas suite à l'infiltration médullaire induite par le myélome multiple.

2-3 le bilan calcique

Une hypercalcémie > 105 mg/l a été constatée chez 24 patients soit 23,5% des cas suite le plus souvent au MM, une hypocalcémie dans 16,6% des cas qui peut être induite par une IRC. Une normocalcémie a été retrouvée chez 57,9% des cas.

Notre étude est la seule à avoir étudié le bilan calcique de ces patients, mettant ainsi en lumière l'importance de ce bilan surtout dans le cadre de MM.

2-4 VS et CRP

Elle a été accélérée chez 85%, avec une valeur maximale de 130 mm à la 1ère heure ceci peut être lié au syndrome inflammatoire ou au MM qui prend des valeurs maximales le plus souvent. La CRP avec une valeur moyenne était de 58 +/- 10 mg/l et une valeur maximale de 170 mg/l. L'élévation de la CRP peut être liée aux complications infectieuses et également syndrome inflammatoire chronique. Elle a été élevée chez 68 % des cas. L'ensemble de ces données sont conformes aux données de la littérature et aux publications .

2-5 LDH , b2 microglobulines

Les LDH sont augmentés chez 32 patients soit 31,3%. Le dosage des β 2-microglobulines est élevée chez 29 patients avec une valeur maximale de 23 mg/L. Ces valeurs sont augmentées dans un contexte inflammatoire chronique le plus souvent

2-6 Les anomalies biochimiques

▪ Albuminémie :

Dans notre étude, on a une hypoalbuminémie à 70 % des cas ce qui est proche des résultats de l'hôpital Habib [21] ayant objectivé une hypoalbuminémie à 91.1 %.

▪ Protidémie

- Dans notre étude, le dosage des chaînes légères libres plasmatiques a été réalisé chez 30% de nos patients, montrant une élévation simultanée des deux types des CLL, avec un rapport CLL kappa/lambda élevé dans 18 % des cas.
- Dans l'hôpital Habib Thameur [21], une immunoélectrophorèse sanguine était faite chez 60 % cas. Elle était contributive dans 29 % de ces cas. L'immunoélectrophorèse urinaire pratiquée chez 52 % des patients révélait une sécrétion de chaîne monoclonale dans 25 % de ces cas.

2-7 Dosage des chaînes légères libres

Dans notre étude, le dosage des chaînes légères libres plasmatiques a été réalisé chez 30% de nos patients, montrant une élévation simultanée des deux types des CLL, avec un rapport CLL kappa/lambda élevé dans 18 % des cas.

Dans l'hôpital Habib Thameur [21], une immunoélectrophorèse sanguine était faite chez 60 % cas. Elle était contributive dans 29 % de ces cas. L'immunoélectrophorèse urinaire pratiquée chez 52 % des patients révélait une sécrétion de chaîne monoclonale dans 25 % de ces cas.

- NFS : leucopénie, neutropénie, anémie.
- VS, CRP
- Protéinurie de 24H , l'albuminémie
- Répéter électrophorèses des protéines sériques avec immunofixation.
- Dosage pondérales des immunoglobulines (interprétation varie en fonction d'Age)
- Dosage des sous classes d'immunoglobulines réalisé à partir du 18eme mois.
- Immunophénotypage lymphocytaire.
- Sérologies virales : EBV, CMV, VHC, VHB VIH (après accord du patient)
- Sérologie post vaccinale (moyen peu coûteux pour évaluer la réponse de l'immunité adaptative en particulier les LT mémoires) : Vaccins anti tétanique, anti-pneumocoque, anti diphtérique, anti polio, anti haemophilus.
- Signes d'auto-immunité : Test de coombs, auto-AC, bilan thyroïdien
- Bilan de complications : TDM thoracique : sarcoïdose, DDB, TDM TAP : organomégalie à savoir SMG et ADP, Fibroscopie avec biopsie duodénale et gastrique : ADK de l'estomac ou atrophie villositaire , Myélogramme : si suspicion d'hémopathie

**EXAMENS PARACLINIQUES À RÉALISER SYSTÉMATIQUEMENT DEVANT UNE
HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE [24]**

B. Diagnostic Étiologique

On distingue deux entités étiologiques qu'il faut rechercher en première intention chez l'adulte par un interrogatoire minutieux :

1. Causes secondaires

a. Causes Médicamenteuses

Si l'hypothèse iatrogène est retenue comme étant la cause d'hypogammaglobulinémie, il est nécessaire de faire une enquête de pharmacovigilance pour juger l'imputabilité de la molécule.

Les principaux médicaments pouvant porter la responsabilité de l'hypogammaglobulinémie sont cités dans le tableau ci-dessous (tableau 6) avec la fréquence d'hypogammaglobulinémie provoquée par ces traitements.

Fréquent	Assez fréquent	Rare
Cyclophosphamide (Endoxan [®])	Carbamazépine (Tégréto [®])	Valproate de sodium (Dépakine [®])
Corticoïdes	Phénytoïne (Di-hydan [®] , Dilantin [®])	Levetiracetam (Keppra [®])
Rituximab (Mabthera [®])	Sulfasalazine (Salazopyrine [®])	Clonazepam (Rivotril [®])
Imatinib (Glivec [®])	Sels d'or	Phénobarbital (Gardéna [®])
	D-pénicillamine (Trolovol [®])	Acide acétylsalicylique (Aspirine [®])
		Azathioprine (Imurel [®])
		Ciclosporine (Neoral [®] , Sandimmun [®])
		Captopril (Lopril [®])
		Thyroxine (Lévothyrox [®] , L-thyroxine [®])
		Chlopromazine (Largactil [®])

Tableau 6: principaux médicaments responsables d'hypogammaglobulinémie [23]

➤ **Les antiépileptiques :**

Les antiépileptiques et en particulier la carbamazépine (Tegretol®), la phénytoïne (Dihydan®, Dilantin®) et le clonazépan (Rivotril®).

Le déficit peut toucher toutes les classes, l'arrêt du traitement permet la normalisation du taux d'immunoglobulines [24]. Les complications infectieuses sont classiquement rares. [31]

➤ les traitements de fond des rhumatismes inflammatoires chroniques :

En particulier la D-pénicillamine (Trolovol®), les sels d'or et la sulfasalazine (Salazopyrine®). Ils provoquent particulièrement des déficits en IgA, qui seront neutralisés via les autres classes d'immunoglobulines. Par conséquent, il y aura moins de symptomatologie clinique. [32]

➤ Corticoïdes [33][34] [35]

Mécanisme d'action :

- inhibition des cytokines pro-inflammatoires bactéricidie des PNN
- lymphopénie surtout sur les LT CD4 mais peuvent aussi entraîner une hypogammaglobulinémie .

Cette diminution est en règle générale (entre 4 et 5 g/l) et inclut essentiellement la classe IgG.

Ceci concerne n'importe quel schéma thérapeutique de la corticothérapie.

Faible posologie avec une durée prolongée ou plus forte dose sur une courte durée.

➤ Méthotrexate [34]

Risque infectieux sous :

- A doses élevées : effet immunosuppresseur puissant
- A doses faibles : effet minime , diminution de PNN possible

➤ **RITUXIMAB**

Anticorps monoclonal chimérique anti CD20 : biothérapie révolutionnaire employées en oncohématologie et plus récemment dans le traitement de maladies dysimmunitaires

- Mécanisme d'action : CD20 se trouve sur la surface de tous les LB, d'où la Lymphopénie prolongée Hypogammaglobulinémie persistante à l'arrêt du ttt [35].
- Conséquences infectieuses :

Infections bactériennes récidivantes mais aussi virales, parfois sévères, en particulier à cytomégalovirus et au virus varicelle-zona, réactivation du VHB et plus rarement LEMP. [36]

Toutefois, le risque d'hypogammaglobulinémie passe de moins de 10 % lors de la première cure à 30% à la quatrième cure. [34]

Particularité de traitement immunosuppresseurs chez le sujet âgé : [34]

Au cours du vieillissement le système immunitaire subit des modifications quantitatives et qualitatives sous le terme d'immunosénescence favorisant ainsi une diminution de la population lymphocytaire et aussi un syndrome inflammatoire à bas bruit suite à une modification de la balance entre cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Ainsi les effets secondaires des immunosuppresseurs viennent s'ajouter à ces effets physiologiques d'où la nécessité d'une prise en charge globale englobant les médecins généralistes, internistes, gériatres afin de gérer les comorbidités et étudier de manière permanente l'apport bénéfice risque du traitement.

La prise en charge des patients traité par IS doit contenir :

- Une mise à jour du calendrier vaccinal et l'éducation du patient.
- Traitement préventif anti-tuberculeux
- Recherche systématique d'une exposition au VHB
- La prise en charge de foyer infectieux dentaire occulte (panoramique dentaire, consultation spécialisée) pour limiter les infections respiratoires.
- Vaccin anti grippe et vaccin anti pneumocoque même si les IS minimise l'efficacité du vaccin mais ça reste un moyen de prévention surtout chez le personnel soignant qu'est la première barrière de propagation
- Dépistage de dénutrition aggrave davantage par le traitement IS +++++ car elle favorise la perte d'autonomie et l'infection
- Dépistage de Néoplasie repose sur l'examen clinique, l'interrogatoire (recherche d'anorexie, amaigrissement), examens complémentaires : NFS TDM -TAP, ENDOSCOPIE DIGESTIVES, MARQUEURS TUMORAUX ...

Activité physique raisonnée optimisation des apports nutritionnelle, pec des comorbidités et la lutte contre la polymédication

Dans notre série, la cause iatrogène est dans 24,5% des cas, impliquant la corticothérapie systémique dans 10,5% des cas, le Rituximab dans 3,8% des cas, le Méthotrexate dans 2,5% des cas, l'Azathioprine dans 2.2% des cas, la

Sulfasalazine dans 2% des cas, le Cyclophosphamide dans 1.5% des cas, le Mycophénolate mofétil dans 1% des cas et l'Imatinib dans 1% des cas.

Les deux autres études ont montré respectivement un taux de 6 % et 0.48 % d'étiologies médicamenteuses. Par conséquence, notre série a pu mettre en relief les étiologies médicamenteuse par rapport aux autres séries vu la taille de notre échantillon tirant ainsi la sonnette d'alarme sur l'importance du bilan pré-thérapeutique et le suivi obligatoire et régulier après la prescription de ce type de médicaments ainsi que de mener un interrogatoire minutieux de prise médicamenteuse devant chaque découverte fortuite d'hypogammaglobulinémie.

b. Hémopathies lymphoprolifératives

Une fois la cause iatrogène éliminée par le biais d'une enquête pharmacologique minutieuse, le clinicien doit s'orienter à chercher une cause maligne, même étant asymptomatique. En effet, l'hémopathie maligne constitue une urgence diagnostique du fait de leur caractère rapidement évolutif. Il s'agit essentiellement d'hémopathies de type lymphoïde de type :

- Leucémie lymphoïde chronique (LLC) 20-30%
- Myélome multiple (MM),
- Maladie de Waldenström ou lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH).

Dans notre étude, les hémopathies malignes représentaient l'étiologie la plus fréquente, présentée essentiellement par le myélome multiple dans 21,5% des cas. Ces résultats sont identiques à la littérature et aux reste des publications qui affirment que l'étiologie la plus fréquente d'hypogammaglobulinémie était l'hémopathie maligne .

Études	%Hémopathies malignes
Hôpital Habib [21]	15%
Hôpital Farhat [20]	34%
Notre étude	41.2%

Tableau 7: étiologies d'hypogammaglobulinémie [20] [21]

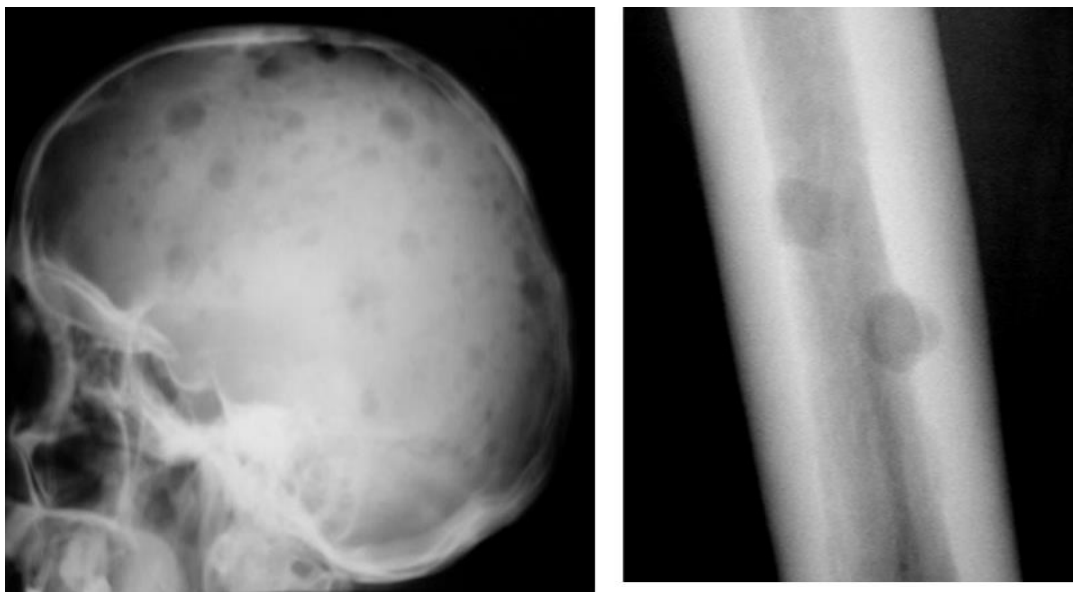


Figure 18: lésions ostéolytiques à l'emporte de pièce spécifique au myélome [39]



Figure 19: Image de plasmocytome sur IRM rachidien [39]

Examens à visés pronostiques :

Bilan métabolique : Calcémie, phosphorémie, créatinémie, protéinurie 24H.

Complications :

Osseuses : Fractures pathologiques, hypercalcémie entraînant le coma, tassement vertébral responsable d'une paraplégie.

Hématologiques : Insuffisance médullaire.

Rénale : Insuffisance Rénale aiguë soit par précipitations des Immunoglobulines au niveau des tubules rénales entraînant une nécrose tubulaire soit par dépôt d'amylose AL donnant des glomérulopathies.

Traitement :

Symptomatique :

- Douleurs osseuses : antalgiques, bisphosphonates.
- Transfusions si anémie profonde et antibiothérapie en cas d'insuffisance médullaire.

Étiologique :

- Abstention thérapeutique si patient asymptomatique.
- Si patient symptomatique : prendre en compte l'âge, les comorbidités, score de fragilité, le caractère polymédicamenté ; le traitement est basé sur polychimiothérapie : agent alkylants, cyclophosphamide, glucocorticoïdes plus particulièrement la dexaméthasone, immunomodulateur et immunothérapie en cours d'évolution. La chimiothérapie de référence est : bortézomib J1, J4, J8, J11, thalidomide, dexaméthasone ;
- Autogreffe de cellules souches : patients <65 ans

❖ **Leucémie lymphoïde chronique** [40]

Définition

C'est le syndrome lymphoprolifératif le plus fréquent chez le sujet âgé : prolifération monoclonale à point de départ médullaire de lymphocytes B matures.

Dans notre série, les LLC représentent 5% des cas.

Diagnostic positif

- Terrain :

- adulte souvent > 40 ans, +/- facteur favorisant (benzène, chimio, radiations, adulte > 50 ans
- Clinique :
- Souvent asymptomatique
- syndrome tumoral : polyadénopathies bilatérales et symétriques +/- SMG, HMG ...
- Paraclinique :
- NFS: **hyperlymphocytose (> 4 x 10⁹/L) chronique > 3-4 semaines**
- Frottis sanguin : lymphocytes petits, matures, monomorphes
- immunophénotypage : indispensable au diagnostic : score de Matutes ;;: 4/5 (CD5+, CD23+, Ig de surface
- < 10%, FMC7-, CD79b-)

Complications :

Syndrome d'insuffisance médullaire : anémie, neutropénie responsable d'infections à répétition et thrombopénie entraînant un syndrome hémorragique.

Anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie auto-immune, érythroblastopénie auto-immune.

Passage au syndrome de Richter : transformation en lymphome non hodgkinien de haut grade caractérisé par une augmentation de LDH et une hyperfixation au TEP scan confirmé par biopsie ganglionnaire.

Traitement :

Chimiothérapie et immunothérapie, **la référence actuelle étant l'association**

FCR :

- Fludarabine : antimétabolite antipurique peut favoriser la survenue d'une anémie hémolytique auto-immune, ce qui impose son arrêt
- Cyclophosphamide : agent alkylant
- Rituximab : anticorps anti-CD20

❖ **Lymphomes malins [40]**

Les lymphomes sont des syndromes lymphoprolifératifs chroniques

La maladie correspond à une prolifération monoclonale de lymphocytes B ou T/NK (Natural killer)

Dans notre série, le lymphome non hodgkinien représente 10,7% des cas .

CLASSIFICATION DES LYMPHOMES (OMS-REAL) selon gravité

<ul style="list-style-type: none"> ■ Lymphome B Faible grade : <ul style="list-style-type: none"> ■ Lymphocytaire (LLC) ■ Zone Marginale: Malt ... ■ Folliculaire ■ Lymphome B Agressif: <ul style="list-style-type: none"> ■ Manteau ■ Diffus grandes cellules ■ Burkitt ■ Lymphome T (agressif): <ul style="list-style-type: none"> ■ Anaplasique ■ Périphérique, LAI, NK/T ■ Lymphoblastique (LAL) ■ Hodgkin: <ul style="list-style-type: none"> ■ Scléro nodulaire ■ Cellularité mixte 	<p>immuno</p> <p>CD19/CD5+/CD23+</p> <p>CD20+/CD5- /CD10-</p> <p>CD20+/CD5- /CD10+</p> <p>CD20+ CD5+/CyclineD1+</p> <p>CD20+</p> <p>CD20+/CD10+/bcl2-</p> <p>CD30/ALK+</p> <p>CD 3+</p> <p>CD 3+ TDT+</p> <p>} CD30/CD15+</p> <p> LMP +/-</p>
---	--

Figure 20: classification des lymphomes selon gravité OMS [41]

La symptomatologie clinique regroupe les signes cliniques suivant :

- Syndrome tumoral : polyadénopathies, hépatosplénomégalie.
- Signes B : fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes.

Le tableau clinique peut se compliquer par un syndrome de lyse tumorale, ou syndrome de cave supérieur.

Le diagnostic se fait par biopsie ganglionnaire et analyse anatomopathologique.

Le traitement est basé essentiellement sur la polychimiothérapie et les corticoïdes à fortes doses, immunothérapie ,radiothérapie, intensification de la polychimiothérapie et autogreffe.

En pratique : [42]

- L'association d'une hypogammaglobulinémie et lymphopénie doit faire rechercher un lymphome.
- Toute hyperlymphocytose et hypogammaglobulinémie est un LLC jusqu'à preuve du contraire.
- Une protéinurie sans albuminurie est un myélome jusqu'à preuve du contraire.

Par ailleurs, il a été prouvé qu'une élévation des chaînes légères ou une hypogammaglobulinémie pouvait précéder de plusieurs années le diagnostic de LLC. Ainsi, devant toute hypoglobulinémie chez l'adulte, il faut craindre l'origine néoplasique et le rechercher de manière rigoureuse.

Cependant, une hypogammaglobulinémie est découverte au moment du diagnostic.

De l'hémopathie ne doit pas éliminer l'éventualité d'un déficit immunitaire.

c. Les hypogammaglobulinémies par fuite rénale ou digestive [24] [43]

Ces causes sont plus rares et s'accompagnent en général d'éléments cliniques d'orientation comme des diarrhées ou un syndrome Œdémateux.

Cette entité étiologique d'hypogammaglobulinémie est associée souvent à une hypoalbuminémie sévère <30g/L.

Une protéinurie positive traduit une perte d'origine rénale. En cas de syndrome néphrotique, il existe une fuite prédominante au niveau de la classe des IgG.

En l'absence de protéinurie significative, l'enquête étiologique s'orienterait vers une entéropathie exsudative L'entéropathie exsudative est une entité clinico biologique dont l'étiologie peut être digestive ou extra-digestive.

Signes cliniques : œdèmes, ascite, diarrhées ou complication à savoir : Déshydratation, perte de poids, asthénie.

Diagnostic d'entéropathie exsudative sera confirmée par le dosage de la clairance fécale l' α 1 antitrypsine.

Complications : Dénutrition, infections, néoplasie, thromboses artério- veineuse.

Les étiologies d'entéropathie se regroupent en :

- causes lymphatiques ex : curage ganglionnaire, infiltration lymphome, fistule entéro lymphatique, hypertension portale, compression cave ;

- Causes épithéliales : MICI, gastro-entérite et colite, atrophie villositaire

Dans notre série, les causes rénales étaient à 22.5 % des cas dont 6,8% avaient une insuffisance rénale. la protéinurie pathologique étaient à 35,3% des cas ;

Dans la série de l'hôpital Farhat Hached, elle représente 3.84% des cas.

d. Syndrome de good [44] [24][45]

Il s'agit d'une forme particulière d'hypogammaglobulinémie de l'adulte, décrite en 1956 par Robert Good. La symptomatologie clinique est quasi similaire au DICV mais à un âge plus tardif entre 40 à 50 ans.

Le tableau associe une hypogammaglobulinémie profonde, et un thymome. un syndrome cave supérieur est possible .

Les symptômes inauguraux peuvent être également résumés en des infections bactériennes surtout rhino-sinusienne et broncho-pulmonaire responsable d'un tableau de dilatation de bronches, une diarrhée chronique est également possible. Les autres types d'infections sont cutanées urinaires et osseuses érythroblastopénie (35%), myasthénie(16%), lichen plan buccal (12%), aplasie médullaire (8%), anémie de Biermer (6%), anémie hémolytique (3%).

Les manifestations auto-immunes sont présentes également : Anémie hémolytique, polyarthrite rhumatoïde, lichen plan buccal, anémie de Biermer, Le pronostic et l'espérance de vie sont moins bons que dans le DICV.

Le diagnostic est confirmé par la découverte d'un thymome à l'imagerie thoracique et l'électrophorèse des protéines sériques. (Figure 21)

Le diagnostic du syndrome de good nécessite l'élimination des causes secondaires .

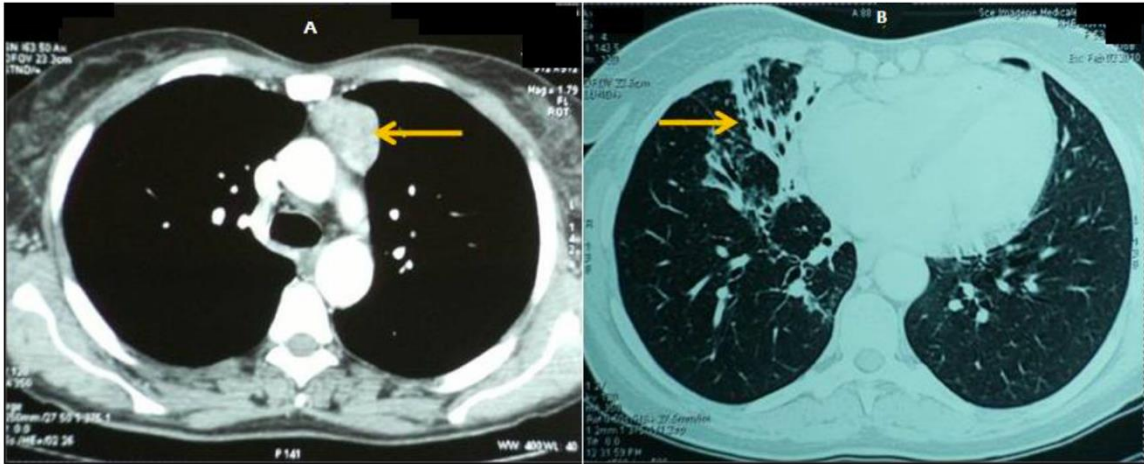


Figure 21: Scanner thoracique montrant : - A : masse médiastinale antéro-supérieur évoquant un thymome . – B : dilatation de bronches du lobe moyen et inférieur droit [44]

e. Hypogammaglobulinémie par défaut de production

- Dénutrition
- Inflammation chronique
- Sepsis

Autres étiologies secondaires :

Infection virale ex : VIH (lymphopénie) ou bactérienne, tuberculose.

Asplénie, splénectomie

Greffe de la moelle osseuse

N'oublier d'éliminer une fausse hypogammaglobulinémie par la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques doit être réalisée à 37 °C Et à température ambiante qui va montrer un taux de gammaglobulines normale [31]

2. Causes primitives

Définition du déficit Immunitaire primitif : [37] [46] [47]

Les déficits immunitaires primitifs sont des maladies génétiques qui touchent l'immunité adaptative ou innée. Donc l'étude de l'arbre génétique est fondamentale dans la démarche diagnostic.

Ce sont des anomalies génétiques généralement autosomiques ou récessif lié à l'X. Actuellement, environ 300 gènes impliqués sont connus. Les déficits immunitaires primitifs sont classés en fonction des cellules atteintes en déficits combinés, humoraux, anomalies des cellules phagocytaires, déficits de l'immunité innée, défauts de régulation de la réponse immune.

Le diagnostic du dip ne peut être retenu qu'à après avoir éliminé les causes secondaires.

Le diagnostic de DIP doit être évoqué devant : la survenue d'infections récidivantes , granulomatose, des manifestations auto-immunes, un syndrome d'activation lymphohistiocytaire, symptômes d'hémopathie lymphoïde , voire certaines tumeurs solides.

Les DIP peuvent parfois avoir une révélation tardive, c'est-à-dire à L'âge adulte le plus souvent.

Chez l'adulte, le DCIV est la forme la plus fréquente de DIP.

(Figure 22) (Figure 23)

Dans notre série, le déficit immunitaire commun variable était peu fréquent à 4% des cas ce qui rejoint les données de la littérature par rapport au fait qu'il est le déficit immunitaire primitif le plus fréquemment diagnostiqué à l'âge adulte.

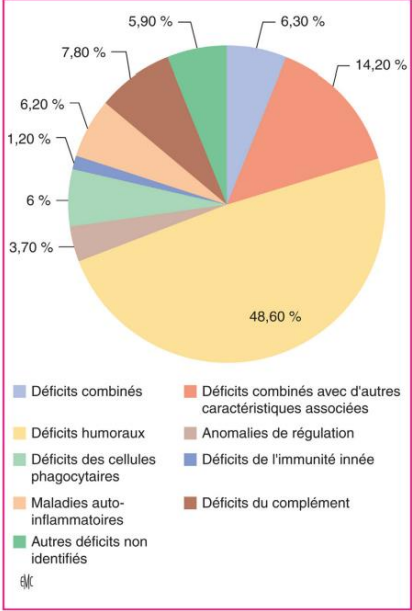
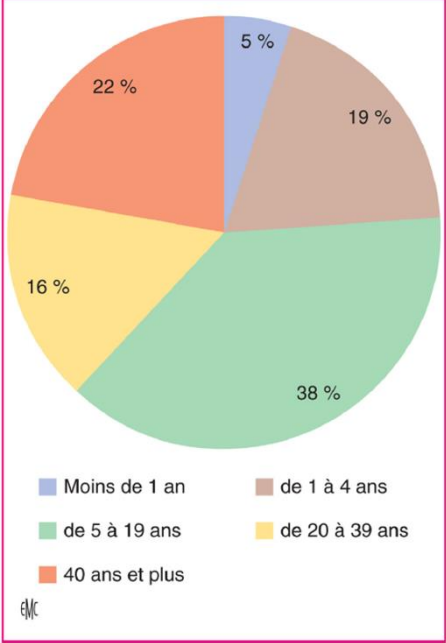


Figure 22: âge d'apparition des symptômes [47] **Figure 23:** Différents type de déficit immunitaire [47]

- Causes de déficit immunitaire primitif [37] (Figure 23)
 - Déficit immunitaire commun variable (DICV)
 - Déficit immunitaire combiné sévère
 - Agammaglobulinémie liée à l’X
 - Syndrome hyper- IgM
 - Syndrome lymphoprolifératif lié à l’X
 - Agammaglobulinémie liée à l’X avec déficit en hormone de croissance
 - Syndrome de Wiskott- Aldrich
 - Ataxie- télangiectasie

Enfants	Adultes
<p>1. Des infections récurrentes des voies respiratoires hautes et basses, plus de 8 otites par an (pendant l'automne et l'hiver) chez les moins de 4 ans ; plus de 4 otites par an (pendant l'automne et l'hiver) chez les plus de 4 ans ; Plus de 2 pneumonies par an ou plus de 2 sinusites par an.</p> <p>2. Des infections sévères avec des germes de type pneumocoque, Hæmophilus, Neisseria : un seul épisode de méningite ou sepsis se doit d'être exploré.</p> <p>3. Des infections à bactéries pyogènes récurrentes (cutanée, invasive, tissulaire, etc.).</p> <p>4. Des infections récurrentes avec le même type de pathogène.</p> <p>5. Des infections inhabituelles et/ou d'évolution inhabituelle (p. ex. infection par un germe opportuniste, diarrhée infectieuse persistante, muguet ou candidose cutanée récidivante).</p> <p>6. Une cassure de la courbe staturo-pondérale et/ou une diarrhée persistante.</p> <p>7. Antécédents familiaux de déficits immunitaires ou de signes cliniques similaires.</p>	<p>1. Plus de 2 otites par an, Plus de 2 sinusites aiguës ou sinusites chroniques; Plus de 2 mois de traitement antibiotique par an et/ou nécessité d'un traitement antibiotique par voie intraveineuse ; 2 pneumopathies dans l'année, Diarrhée chronique avec perte de poids, Episodes de fièvre importante inexplicée ; Mycose cutanéomuqueuse persistante ; 2 infections graves dans l'année</p> <p>2. Cas d'immunodéficience connu dans la famille</p> <p>3. Manifestations autoimmunes et/ou granulomatose</p> <p>4. Infections virales répétées ou chroniques (Herpès, zona, verrues, aphtes, condylome, infections génitales chez la femme)</p> <p>5. Dilatations des bronches et/ou bronchites répétées sans cause connue</p>

Tableau 8: Signes cliniques orientant vers un déficit immunitaire primitif [48]

A ce niveau, on va se limiter à décrire uniquement le déficit immunitaire commun variable vu que c'est le seul type de déficit immunitaire primitif figurant comme étiologie dans notre étude.

❖ **Déficit immunitaire commun variable [37] [49]**

Le DICV est le plus fréquent des déficits immunitaires symptomatiques de l'adulte. Les symptômes débutent le plus souvent dans la 2^e ou 3^e décennie . La symptomatologie clinique est très riche : des infections ORL et broncho-pulmonaire, symptomatologie auto-immune, granulome : sarcoïdose like auto-immunes, signes lymphoprolifératives , une atteinte digestive à savoir diarrhée chronique infectieuse ou pas.

Critères diagnostiques du déficit immunitaire commun variable (DICV) [49]

3 Au moins une des situations suivantes :

- susceptibilité accrue aux infections
- manifestation auto-immune
- maladie granulomateuse
- lymphoprolifération polyclonale inexpliquée
- un membre de la famille présentant un déficit en anticorps

Et une diminution marquée des immunoglobulines G (IgG) (souvent ≤ 5 g/l) et une diminution marquée des IgA avec ou sans baisse des IgM (mesures contrôlées au moins à deux reprises ; > 2 écarts-types de la normale pour l'âge)

Et la présence d'au moins un des éléments suivants :

- faible réponse vaccinale (et/ou absence d'iso hémagglutinines) caractérisée par l'absence d'un niveau d'anticorps considéré comme protecteur en dépit d'une vaccination effective
- baisse des cellules B mémoires « switchés » (LB smB) **a** (< 70 % des valeurs normales pour l'âge)

Et exclusion des causes d'hypogammaglobulinémies secondaires

Et le diagnostic ne peut être établi qu'après la 4e année de vie

Et absence de déficit profond en lymphocytes T, défini par la présence d'au moins 2 des anomalies suivantes :

- nombre de lymphocytes T CD4+ : $< 300/\text{mm}^3$ entre 2 et 6 ans ; $< 250/\text{mm}^3$ entre 6 et 12 ans ; $< 200/\text{mm}^3$ après 12 ans
- pourcentage de lymphocytes T CD4+ naïfs : < 25 % entre 2 et 6 ans ; < 20 % entre 6 et 16 ans ; < 10 % après 16 ans
- absence de prolifération lymphocytaire T

C. Prise en Charge d'hypogammaglobulinémie

1. Prise en charge d'hypogammaglobulinémie primaire

a. Déficit immunitaire primitif

Les déficits immunitaires primitifs exposent à des complications infectieuses de sévérité variable. Ces complications sont la majeure cause de mortalité chez ces patients. La PEC regroupe la chimioprophylaxie par antibiotiques et/ou antifongiques, substitution en immunoglobulines, vaccinations, mesures environnementales. [50]

a.1 Vaccinations [42] [51] [53] [54]

La vaccination est l'une des mesures préventives les plus fonctionnelles contre les maladies infectieuses.). En revanche, la vaccination est moins prescrite par certains. En effet, la réponse immune à la vaccination est par définition moins efficace surtout chez toute personne souffrant d'un déficit de l'immunité humorale, ce qui peut justifier l'utilisation de vaccins renforcés et effectuer un dosage de sérologies post vaccinales à distance dans certains types de déficit immunitaire.

Cependant, la vaccination est limitée dans les DIP caractérisés par un défaut de réponse humorale.

ex : déficit immunitaire commun variable dont l'échec de la vaccination constitue un critère diagnostic.

Vaccins recommandés :

- vaccin anti grippale pour le patient/entourage familiale /professionnel de santé ;
- vaccin anti-pneumocoque : la HAS recommande l'administration de Prevenar 13 efficace contre 13 sérotypes puis au moins 8 semaines après par Pneumo23 . Cette double vaccination permet d'avoir une protection contre le pneumocoque plus efficace chez les patients ayant une réponse vaccinale inadaptée ;
- vaccin anti-méningocoque ;
- vaccin anti-Haemophilus :
- vaccin Coronavirus (covid19) ;

Vaccins contre indiqués : BCG sauf en en cas de déficit en IgA Vaccins vivant atténués à savoir : ROR, varicelle rotavirus , fièvre jaune.

a.2 Traitement prophylaxique :

- Antibiothérapie [51] [55]

En cas d'infections ORL ou bronchiques récidivantes ou chroniques après avoir recherché une dilatation des bronches par un TDM thoracique :

- en l'absence de DDB : Cotrimoxazole à dose prophylactique
- en présence de DDB : Azithromycine (kinésithérapie associée si dilatation de bronches, par ailleurs si patients atteints de sinusite chronique : Lavage au sérum salé et corticoïdes inhalés + ECBC réguliers)
- Une diarrhée prolongée à *Cryptosporidium* nécessite un traitement à base de l'azithromycine (voie orale, 250 mg/jour), et rééquilibrage nutritionnel.
- Antifongique : à base de itraconazole ou fluconazole.
si déficit de l'immunité cellulaire assez profond : par aciclovir

Par ailleurs, l'une des principales préoccupations liées à l'utilisation d'antibiotiques à long cours est l'émergence d'agents pathogènes plus virulents et une résistance antimicrobienne accrue au niveau du tractus respiratoire .

a.3 Traitement par immunoglobulines IV

❖ Définition

Les immunoglobulines sont des préparations d'IgG humaines normales faites à partir d'un pool de plasmas issus de plus de 1000 individus sains. Les Ig ont été instaurées au début des années 1980 pour remplacer le Ig par IM .

La préparation contient quasiment que des IgG , ayant une demi-vie de 3 - 4 semaines et de répartition en sous-classes semblable à celle observée dans le sérum humain normal. ces IgG agissent sur beaucoup d'agents pathogènes, des auto-Ac ...

Leur voie d'utilisation classique est intraveineuse, récemment un mode d'administration est de plus en plus utilisé en Europe c'est la voie sous cutanée pas encore instaurée au Maroc. [56]

❖ Mode d'action des immunoglobulines [57] [58]

- Modulation directe de la prolifération lymphocytaire
- Neutralisation des AC circulants
- une inhibition de clones B et T
- Modulation de la maturation des cellules dendritiques
- Modulation des interactions avec les autres lymphocytes et cellules monocytaires
- Modulation de la sécrétion des cytokines

❖ Indications du traitement par immunoglobulines

Les immunoglobulines IV sont des molécules chères dont l'usage doit être validé par l'AMM. (Tableau 9) (Tableau 10)

Traitement substitutif	Immunomodulation
Déficit immunitaire primitif tels que : - Agammaglobulinémie liée à l'X / hypogammaglobulinémie constitutionnelle ; - Déficit immunitaire commun variable ; - Déficit immunitaire combine sévère ; - Syndrome de Wiskott-Aldrich	Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes
Myélome multiple ou leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie profonde et infections récurrentes	Syndrôme de Guillain-Barré
Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH	Maladie de Kawasaki
Allogreffe de moelle osseuse	

Tableau 9: Indications reconnues des IgIV : contexte réglementaire européen [59]

Indications AMM
<p>Groupe I (indications AMM)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte en cas de syndrome hémorragique important, prévention en cas d'acte médical ou chirurgical exposant à un risque hémorragique et/ou pour corriger le taux de plaquettes* <ul style="list-style-type: none"> * Indication prioritaire : en cas de syndrome hémorragique viscéral important * Indication à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques dans les autres cas - Maladie de Kawasaki* <ul style="list-style-type: none"> * Indication prioritaire - Syndrome de Guillain-Barré* <ul style="list-style-type: none"> * Indication à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques - Neuropathie motrice multifocale <ul style="list-style-type: none"> * Indication à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques* - Polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante* <ul style="list-style-type: none"> * Indication à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques - Rétinopathie de Birdshot <ul style="list-style-type: none"> * Indication non prioritaire
<p>Groupe II (Protocoles Thérapeutiques Temporaires et/ou indications pertinentes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myasthénie aiguë dans les phases de poussées* <ul style="list-style-type: none"> * Indication à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques* - Dermatomyosite cortico-résistante* <ul style="list-style-type: none"> * Indication à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques* - Vasculites systémiques associées à la présence d'anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA)* <ul style="list-style-type: none"> * Indication à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques* - Polymyosite cortico-résistante en 2^e intention en cas d'échec, de dépendance, d'intolérance et/ou de contre-indication aux corticoïdes <ul style="list-style-type: none"> * Indication à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques* - Myosite à Inclusions avec atteinte œsophagienne* <ul style="list-style-type: none"> * Indication à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques* - Syndrome primaire des antiphospholipides après échec d'un traitement par warfarine <ul style="list-style-type: none"> * Le traitement de première intention est un traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes et la plasmaphérèse. En l'absence d'efficacité, un traitement de deuxième intention plasmaphérèse et/ou IgIV doit être envisagé rapidement ou même d'emblée en cas de risque vital. - Syndrome de Willebrand acquis et inhibiteurs acquis du facteur VIII <ul style="list-style-type: none"> * IgIV en dernière intention après échec de la desmopressine et/ou des concentrés de vWF pour contrôler les saignements qui engagent le pronostic vital. - Syndrome de Miller Fischer <ul style="list-style-type: none"> * le traitement par IgIV est temporairement acceptable dans cette situation. - Syndrome de Lambert-Eaton : formes auto-immunes non paranéoplasiques sous réserve de l'avis d'un centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires. <ul style="list-style-type: none"> * les IgIV peuvent avoir un effet bénéfique transitoire en alternative à la 3,4 aminopyridine. - Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anti-convulsivants ou insuffisamment contrôlés par les anti-épileptiques* <ul style="list-style-type: none"> * Indication à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques* - Pemphigus en troisième intention, après un traitement bien conduit en première intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs, et, en seconde intention par du rituximab <ul style="list-style-type: none"> * Indication non prioritaire - Pemphigoïde cicatricielle avec une atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire ne répondant pas à l'association dapsone ou corticoïdes et immunosuppresseurs bien conduite (3 à 6 mois d'immunosuppresseurs) ou en cas d'intolérance à ces traitements <ul style="list-style-type: none"> * Indication non prioritaire - Greffe rénale : Traitement curatif du rejet humoral de greffe <ul style="list-style-type: none"> * Indication à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques* - Greffe rénale : Désimmunisation des patients en attente de greffe <ul style="list-style-type: none"> * Indication non prioritaire - Greffe rénale : Prophylaxie du rejet de greffe humoral <ul style="list-style-type: none"> * Indication à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques*

*Indication ayant fait l'objet d'au moins une étude prospective randomisée

Tableau 10: Maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques au cours desquelles l'usage de l'Ig IV est autorisé

Effets indésirables

Céphalées, frissons, nausées, asthénie, douleurs musculaires, arthralgies, hypertension artérielle, flush. Elles régressent généralement avec la diminution du débit de perfusion.

- IRA par atteinte tubulaires, réversible dans 85% des cas
- Méningite aseptique dans les 48-72 heures qui suivent la perfusion. Il est alors conseillé de changer de lot ou de spécialité pour les administrations ultérieures
- complications thromboemboliques : AVC, embolie pulmonaire, thrombophlébite

- infarctus du myocarde.
 - -Choc anaphylactique, surtout chez les patients déficitaires en IgA
 - Modification des tests biologiques (fausses hyponatrémies, augmentation de la vitesse de sédimentation, modification des sérologies)
- . Chez les patients à risque vasculaire, il est recommandé de majorer l'hydratation et de diminuer les débits de perfusion dans le but de réduire le risque d'accidents thrombotiques liés à la variation de la viscosité sanguine.

❖ Différentes voies d'utilisations [60] [61] [62] [63] [64]

- La voie intraveineuse :

Cette a été approuvée pour la première fois en 1979 et la seul pratiqué au Maroc.

La dose standard est entre 400 et 600 mg/kg toutes les 3-4 semaines pour atteindre un taux minimal d'IgG sériques d'environ 6-8 g/l avant la perfusion suivante .

- La voie sous-cutanée : L'utilisation de la sous cutanée a été approuvée pour la première fois en 2006 . La dose recommandée pour l'administration sous-cutanée est de 100 mg/kg par semaine. Les doses doivent être ajustées en fonction de la clinique. La voie sous-cutanée permet une substitution de qualité voisine de celle obtenue par voie intraveineuse préférable par la patient vu que c'est à domicile minimisant ainsi les déplacements . Ainsi, les doses sous-cutanées peuvent être administrées à n'importe quel endroit et ne nécessitent généralement pas de réfrigération, ce qui simplifie les besoins des voyageurs mais nécessite un livret de surveillance et une éducation au préalable.

Ce traitement n'est pas indiqué en cas de déficit isolé en IgA, vu qu'il ne contient que très peu d'IgA .

❖ Greffe de cellules souches hématopoïétiques.[65] [66]

Le traitement par allogreffe de CSH est discuté chez les patients enfant ou adultes ayant des infections répétées recevant une chimioprophylaxie bien menée notamment en cas de de DIP sévères

La mortalité due à la greffe de CSH est liée à la présence des comorbidités, à la pathologie de base, à l'incompatibilité d'HLA. L'amélioration des résultats est liée à l'amélioration du typage tissulaire, à la prophylaxie contre les infections virales et fongiques, et l'optimisation des immunosuppresseurs.

❖ Thérapie génique. [65]

La majorité des DIP a sont monogénique, de transmission mendélienne. Ils sont alors des cibles de choix pour ce traitement. C'est une technique toujours en cours de recherche clinique

❖ Traitement de l'auto-immunité

La corticothérapie à forte dose (bolus IV relayé par des doses modérées per os) pour plusieurs semaines, est généralement efficace. Le rituximab (4 cures, 375 mg/m² hebdomadaire) est prescrit dans les formes réfractaires et/ou récurrentes qui est également efficace. Par ailleurs, il faut étudier le rapport bénéfice/risque et prendre des précautions particulières concernant la majoration du risque infectieux. [67]

Autres mesures :

Sepsis rigoureuse des foyers infectieux (lavage antiseptique : Chlorhexidine) , traitement de dermatite eczématiforme pour évitera la suppuration microbienne .

Chirurgie : abcès sous cutanés, Cellulite, drainage abcès profonds . [64]

b. Syndrome de Good

Le traitement est basé sur la résection chirurgicale du thymome [68] [69] .

Malgré la résection, il persiste risque d'infections accrues. Ainsi, les immunoglobulines intraveineuses peuvent être indiquées pour traiter les infections souvent sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital [70] Le pronostic du syndrome de Good est souvent sombre

2. Prise en charge d'hypogammaglobulinémie secondaire

Repose sur le traitement de la pathologie causale

- Cause médicamenteuse :

Le temps de correction de l'hypogammaglobulinémie est très variable : quelques mois pour la carbamazépine [71] une période allant jusqu'à deux ans pour les corticoïdes, parfois plusieurs années pour les anti-CD20 [72] [73].

- Traitement de l'Hémopathie maligne causale : chimiothérapie, immunothérapie etc. .. ;
- Entéropathie exsudative

Mesures hygiéno-diététiques : régime hyper-protidique, supplémentation de vitamines ADEK

Traitement étiologique

Ig IV (1g/kg) si hypog γ profonde

lopéramide si associé à une diarrhée profuse

Dans notre série, La stratégie thérapeutique adoptée chez nos patients correspond aux recommandations des experts (AMM) (voir tableau 9) . En revanche, la fréquence d'usage d'immunoglobulines intraveineuse est diminuée au Maroc par manque de ressources financières ce qui impacte directement le taux de morbidité et mortalité.

Une étude réalisée au CHU MOHAMED VI de MARRAKECH à travers une série de 41 cas en service pédiatrique a montré un taux d'usage de l'antibioprophylaxie a 65.8% suivie d'immunoglobulines IV a 14.6%

Puis la greffe de la moelle osseuse concerne 4.87% des patients. [74]

En Europe 26.8% des patients atteints de DIP reçoivent une antibiothérapie, puis immunoglobulines intraveineuses concernent 45.1%, et 8% ont été transplantés de moelle osseuse. [75]

Dans notre étude , 8,8% des patients avaient bénéficié d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses, et un traitement étiologique a été instauré chez 55% des patients. Le taux de mortalité était de 14%.

La stratégie thérapeutique adoptée chez nos patients correspond aux recommandations des experts (AMM) (voir tableau 9) . En revanche, la fréquence d'usage d'immunoglobulines intraveineuse est diminuée au Maroc par manque de ressources financières ce qui impacte directement le taux de morbidité et mortalité.

Une étude réalisée au CHU MOHAMED VI de MARRAKECH à travers une série de 41 cas en service pédiatrique a montré un taux d'usage de l'antibioprophylaxie a 65.8% suivie d'immunoglobulines IV a 14.6% puis la greffe de la moelle osseuse concerne 4.87% des patients. [75]

En Europe 26.8% des patients atteints de DIP reçoivent une antibiothérapie, puis immunoglobulines intraveineuses concernent 45.1%, et 8% ont été transplantés de moelle osseuse. [76]

Avantages et inconvénients

- Avantage de notre étude :
 - Le nombre important des patients.
 - Le caractère hétérogène des profils étiologiques dépistés.
 - Terrain ou bien maladies associés énumérées donc pouvant être par la suite confirmées par d'autres objets de recherches comme facteurs prédisposant .
- Inconvénients :
 - Malade perdu de vue ce qui diminue la taille d'échantillon.



L'hypogammaglobulinémie est une entité biologique souvent fréquente en médecine interne dépistée via un examen biologique simple et peu coûteux : l'électrophorèse des protéines sériques. Les étiologies sont le plus souvent secondaires associant : les hémopathies malignes plus fréquemment le myélome multiple, causes médicamenteuses (immunosuppresseurs , corticoïdes ..) , pertes rénales ou digestives... ou causes primaires dont la plus fréquente est le déficit commun immunitaire variable.

La découverte peut être fortuite ou par complications souvent infectieuses de sévérité variable pouvant aller d'une simple infection respiratoire ou urinaire à une bactériémie des, des signes d'auto-immunité et un syndrome tumoral : ADP, hépto-splénomégalie..

Le traitement est souvent étiologique (antibiothérapie /antibioprophylaxie) , chimiothérapie , radiothérapie (si Hémopathies malignes), greffes de cellules souches ..

Parfois on a recours au traitement par immunoglobulines intraveineuses essentiellement dans les DIP et quelques fois dans les étiologies secondaires.

Cependant , il est recommandé au clinicien de prescrire l'EPS aux patients présentant des signes de déficit immunitaire en particulier chez le sujet âgé, ce qui va permettre une meilleure prise en charge globale et une amélioration du pronostic vital de certaines maladies qui peut être grave.



Résumés

RÉSUMÉ

Titre : Hypogammaglobulinémie en médecine interne

Auteur : Siham Masmoudi

Mots clés : Hypogammaglobulinémie, hémopathies , EPS, immunoglobulines intraveineuses.

C'est une étude descriptive menée à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V à Rabat, entre Janvier 2018 et Décembre 2020. .

RÉSULTATS :

On a 102 patients avec H/F a 0.92 .L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans. Les signes motivant la réalisation d'une EPS étaient plus fréquemment un syndrome tumoral :15,6%, des douleurs osseuses :14,7%, une protéinurie > 0,5g/l : 13,7%, AEG:11,6% des cas, des infections récidivantes :10,7%, une cytopénie inexpliquée 7,8%, une insuffisance rénale récente :6,8%, une polyarthrite :5%,

Le taux moyen des gammaglobulines était 4,2g/l .Un déficit isolé en une classe d'Ig était à 15% des cas. Une hypoalbuminémie :70%, une hypoprotidémie: 61,7%,

une protéinurie pathologique:35,3%,

une hypercalcémie: 25,5%, une hypocalcémie :16,6%, une cytopénie:53%. Les hémopathies malignes représentaient l'étiologie la plus fréquemment retrouvée dont myélome multiple à 21.5%, Une cause médicamenteuse : 24,5% : corticothérapie systémique :10,5%,Une perte rénale à 22,5% avec prédominance d'étiologies glomérulaires à 6% ,Une perte digestive : 4% , une cause infectieuse : 4% ,un déficit immunitaire commun variable : 4% . Le terrain est hétérogène : maladies cardiovasculaires : 36% diabète : 19% maladies auto-immunes 21% néoplasies :13%.

les complications étaient majoritairement infectieuses à 52.8%.

8,8% des patients ont eu un traitement par immunoglobulines intraveineuses et un traitement étiologique a été instauré chez 55% des patients.

Une normalisation du taux des gammaglobulines a été notée chez 17,6% des patients et une stabilisation dans 67,6% des cas. Le taux de mortalité était de 14%.

Conclusion : L'hypogammaglobulinémie est un paramètre biologique facilement dépisté par l'EPS . Faut toujours penser aux hémopathies malignes surtout chez sujet âgé après avoir éliminé causes médicamenteuses.

SUMMARY

Title: Hypogammaglobulinemia in internal medicine

Author: Siham Masmoudi

Keywords: Hypogammaglobulinemia, electrophoretic serum protein, intravenous immunogammaglobulins.

This is a descriptive study conducted at the Mohamed V Military Training Hospital in Rabat, between January 2018 and December 2020. ..

RESULTS:

We have 102 patients with sex ratio at 0.92. The average age at diagnosis is 60. The signs that led to an EPS were more frequently tumor syndrome: 15.6%, bone pain: 14.7%, proteinuria > 0.5g/l: 13.7%, AEG:11.6% of cases, recurrent infections:10.7%, unexplained cytopenia 7.8%, recent renal failure:6.8%, polyarthritis:5%, The average gammaglobulin rate was 4.2g/l. An isolated deficiency in one class of Ig was 15% of cases.

Hypoalbuminemia: 70%, hypoprotidemia: 61.7%, pathological proteinuria: 35.3%, hypercalcemia: 25.5%, hypocalcemia: 16.6%, cytopenia: 53%.

Hematological malignancies were the most frequently found etiology of which multiple myeloma at 21.5%, A drug cause: 24.5%: systemic corticosteroids: 10.5%, 22.5% renal loss with 6% glomerular etiology predominance, Digestive loss: 4%, an infectious cause: 4%, a common variable immune deficit: 4%. The terrain is heterogeneous: cardiovascular disease: 36% diabetes: 19% autoimmune diseases 21% neoplasia: 13%.

The complications were mostly 52.8% infectious.

8.8% of patients had intravenous immunoglobulin therapy and etiologic treatment was implemented in 55% of patients.

Standardization of gammaglobulin levels was observed in 17.6% of patients and stabilization in 67.6% of cases. The death rate was 14 percent.

Conclusion:

Hypogammaglobulinemia is a biological parameter easily detected by electrophoretic serum protein. Always think about Hematological malignancies especially in the elderly subjects after eliminating drug causes.

ملخص

العنوان: نقص تركيز نسبة الجلوبيولين المناعية في الطب الداخلي
المؤلف: سهام مصمودي
الكلمات الأساسية: نقص تركيز نسبة الجلوبيولين المناعية ، الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل ، الجلوبيولين الوريدي.

هذه دراسة وصفية أجريت في مستشفى محمد الخامس للتدريب العسكري في الرباط، بين كانون الثاني/يناير 2018 وكانون الأول/ديسمبر 2020.

النتائج:

يوجد 102 مريض، معدل النسبة بين الجنسين هو 0.92، متوسط العمر عند التشخيص هو 60 عاما.

وكانت الأعراض التي دفعت إلى التشخيص هي الأورام النخاعية بنسبة 15.6٪، ألم العظام بنسبة 14.7٪، البروتينورية > 0.5 جرام /لتر بنسبة 13.7٪، تدهور الوضع العام بنسبة 11.6٪ من الحالات، الالتهابات المتكررة بنسبة 10.7٪، السيتوبينيا غير المبررة بنسبة 7.8٪، فشل الكلوي الحديث بنسبة 6.8٪، التهاب المفاصل بنسبة 5٪.

وبلغ متوسط معدل الجلوبيولين 4.2 غرام/لتر. وكان النقص في فئة واحدة من الجلوبيولين 15٪. نقص الألبومينيا 70٪، نقص البروتينيميا 61.7٪، البروتينورية المرضية 35.3٪، إرتفاع نسبة الكالسيوم 25.5٪، نقص الكالسيوم 16.6٪، السيتوبينيا 53٪. الأورام النخاعية تمثل أكثر مسبب ، بما في ذلك النقيوم المتعدد بنسبة 21.5٪، و الأدوية بنسبة 24.5٪: العلاج الشامل بالكورتيكوستيرويد في 10.5٪، الخسارة الكلوية في 22.5٪ مع هيمنة الأسباب الكبيبية في 6٪، الخسارة الهضمية في 4٪، مرض تعفني 4٪، العجز المناعي المشترك في 4٪ من الحالات.الأرضية المرضية: أمراض القلب والأوعية الدموية 36٪ داء السكري: 19٪ أمراض المناعة الذاتية 21٪ سرطانات: 13٪.

المضاعفات التعفننية في الغالب بنسبة 52.8٪.

8.8٪ من المرضى خضعوا لعلاج بالجلوبيولين المناعي عن طريق الحقن الوريدي وعلاج المرض المسبب 55٪ من المرضى.

نسبة إستقرار معدل الغلوبيلين : % 67.6، نسبة الاعتدال 17.6% ونسبة الوفيات 14٪.

الخاتمة:

النقص في الجلوبيولين مؤشر بيولوجي سهل الكشف.وجب دائما التفكير في الأورام النخاعية بعد إبعاد الاسباب الناتجة عن الأدوية .



ANNEXE 1:
ETUDE HYPOGAMMAGLOBULINEMIE

Numéro :

Nom du patient :

Sexe :

Âge :

Antécédents :

Prise médicamenteuse :

DCI :

Durée de consommation :

Délai entre début de consommation et hypogammaglobulinémie :

Signes motivant la réalisation de l'EPP :

Date de découverte :

Taux des gammaglobulines :

1^{ère} détermination :

2^{ème} détermination :

Dosage pondéral des Ig :

IgA :

IgG :

IgM :

IgE :

IgD :

Immunofixation des protéines sériques:

Immunofixation des protéines urinaires:

Cryoglobulinémie :

Albuminémie :

Protidémie :

Protéinurie :

NFS

Bilan phosphocalcique :

Signes de malabsorption :

TDM :

Myélogramme : / BOM :

Immunophénotypage lymphocytaire :

Diagnostic retenu :

Pathologies associées :

Complications de l'hypogammaglobulinémie :

Traitement des complications :

Traitement par IgIV :

Date de début :

Nombre de cures :

Taux d'Ig à la fin du traitement

Traitement étiologique

Evolution :



Bibliographie

- [1] **Blancher A.** 39ème Colloque National des Biologistes des Hôpitaux Lille, 4 au 8 oct 2010.
- [2] **Drouet C.** Les immunoglobulines 16 nov 2017.
- [3] **Homberg J.** Immunologie fondamentale : 2e cycle des études de médecine et 1. 2. p 1999.
- [4] **Sherwood L.** physiologie humaine 2015
- [5] **Fecteau J.F.** – Bibliothèque – [en ligne] - <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24431/ch01.html> - consulté le 23/02/2014
- [6] **Bergeron D.** Les anticorps et leurs fonctions Les anticorps et leurs fonctions.28/07/21
- [7] **Lissoir B, Wallemacq P, Maisin D.** [Serum protein electrophoresis: comparison of capillary zone electrophoresis Capillarys (Sebia) and agarose gel electrophoresis Hydrasys (Sebia)]. Ann Biol Clin (Paris). oct 2003;61(5):557-62.
- [8] **Carrer DL, Bach-Ngohou K.** L'électrophorèse capillaire automatisée en biologie clinique. 2005;6.
- [9] **Abouamal S.** profil étiologique des gammopathies monoclonales au sein du service de médecine interne « b » hmimv. 2021.
- [10] **Carrer DL, Bach-Ngohou K.** L'électrophorèse capillaire automatisée en biologie clinique. 2005;6.

- [11] **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search/\(sort\)/meta_publiched_dt?SearchText=PARAGON](https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search/(sort)/meta_publiched_dt?SearchText=PARAGON)
- [12] **Thomas C.** Interprétation de l'électrophorèse des protéines sériques. FMC TOURCOING.12/2015.
- [13] **HAS.** Fiche mémo Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale Janvier 2017
- [14] Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Item 126 : Immunoglobuline monoclonale COFER.2011
- [15] **Bidet A, Marit G, Bérard A,** intérêt de dosage des immunoglobulines service d'hématologie chu de bordeaux service.
- [16] Précis de Biopathologie | Eurofins Biomnis [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur : <https://www.eurofinsbiomnis.com/ressources/precis-de-biopathologie/>
- [17] **Rigollet L,** Immunophénotypage : techniques et applications en biologie département cytologie et immunophénotypage Biomnis.12/2015.
- [18] **Héry D.** thèse impact d'immunosuppresseurs sur l'hypogammaglobulinémie,2014.
- [19] **Dumonet E , Osman J , Picard C ,**Que faire en cas de découverte fortuite d'une lymphopénie à l'hémogramme chez l'enfant 11/2014.

- [20] **Ghriss N, Hajjem A, Atig A, Jaouadi S, Bouker A, Ben Haj Ali E, Akkari I, Ben Jazia E.** L'hypogammaglobulinémie dans un service de médecine interne : à propos de 48 cas - 06/06/18 Médecine interne, CHU Farhat-Hached, Sousse, Tunisie
- [21] **Fekih Y, Daoud F, Aydi Z, Rachdi L, Zoubeidi H, Ben Dhaou B, Boussema F.** Hypogammaglobulinémie en médecine interne : quelle stratégie diagnostique? - Médecine interne, hôpital Habib Thameur, université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie.05/2017.
- [22] **Sené T, Gatey M, Chaibi P, Bornand A, Piette F.** Hypogammaglobulinémie du sujet âgé en gériatrie aiguë : étude rétrospective de prévalence sur 5 ans Médecine interne gériatrie, hôpital Charles-Foix, Ivry-sur-Seine, France. 11/2008.
- [23] **Korganow A.** CAT devant une hypogammaglobulinémie Anne-Sophie.2009.
- [24] **Samsona M, Audiaa S, Lakomyb D, Bonnottea B, Tavernierd C, Ornettid P.** Stratégie diagnostique devant une hypogammaglobulinémie en Rhumatologie.03/2011.
- [25] **Cabanillas F, Liboy I, Pavia O.** High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. *AnnOncol* 2006;17:1424–7.
- [26] **Michel M, Chanet V, Galicier L, et al.** Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:254–63.

- [27] **Kerjouan M, Monnier D, Corre R, Jouneau S, Desrues B, Delaval P.** Manifestations pulmonaires des déficits immunitaires primitifs de l'adulte, 05/2015.
- [28] **Fieschi C.** Immunodeficiencies and lymphoma 2007.
- [29] **Ruffner M, Timothy R, Byron T, Radmila C, DiMango A, Turino M.** Frequency of untreated hypogammaglobulinemia and bronchiectasis ,07/2017
- [30] **Dupond J.** Fever of unknown origin: Diagnostic strategies and tactical approaches,2008.
- [31] **Pereira L, Sanchez J.** Reversible panhypogammaglobulinemia associated with phenytoin treatment. Scand J Infect Dis 2002;34:785–7.
- [32] **Burns H, Klimiuk P, Hilton R, et al.** Gold-induced hypogammaglobulinemia.Br J Rheumatol 1987;26:53–5.
- [33] **Klauster W, Gianos M, Kurohara M, et al.** IgG subclass deficiency associated with corticosteroids in obstructive lung disease. Chest 1992;102:1137–42.
- [34] **Martinez-Pourcher V.** Risques Infectieux Et Immunomodulateur . 2015 . Hôpital Pitié-Salpêtrière SMIT Paris.
- [35] **Catrouxa M, Lauda-Maillena M, M. Pathea, Ruolz A-C, Cazenave-Roblota F, Roblota P, Souchaud-Debouverie O.** Infectious events during the course of autoimmune diseases treated with rituximab: A retrospective study of 93 cases , 2017.

- [36] **Cabanillas F, Liboy I, Pavia O.** High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia : a frequently unrecognized and easily treatable complication. *Ann Oncol* 2006;17:1424–7.
- [37] **Guillevin L.** le livre de l'interne médecine interne 01/2014.
- [38] **Manier S,** Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. *Presse Med.* (2019)
- [39] **Moreau P,** Hématologie clinique, centre hospitalier universitaire Nantes Myélome multiple des os. 03/2014
- [40] **Herbaux J,** Hémato-oncologie iKB 2016.
- [41] **Garidi,** les Lymphomes. service de maladies du sang CHU Amiens.10/2005
- [42] **Frenzel L.** 2017 Hypogammaglobulinémie que faut-il retenir L.Frenzel 2017.
- [43] **Cohen L.** Entéropathies exsudatives, 02/2015.
- [44] **Aouadi S, Ghrairi N, Braham E, Kaabi M, Maâlej S, Elgharbi L.** **Service de pneumologie D** Faculté de Médecine de Tunis *PanAfrican journal* Acquired hypogammaglobulinemia associated with thymoma: Good syndrome, 2017.

- [45] **Tiendrebeogo Z, Khaled Laoubi, Kemiche F, Cerf-Payraastre I, Pertuis E** , Polyarthrite septique à streptocoque B révélant un syndrome de Good .Service de rhumatologie, centre hospitalier René-Dubos, 6, avenue de l'Île-de-France, BP 79, 95303 Cergy-Pontoise cedex, France. 01/2013.
- [46] **Thomas C, Audrain M.** Exploration des déficits immunitaires primitifs . Juin 2019.
- [47] **Bussone G, Mouthon L** , Déficits immunitaires primitifs de révélation tardive. 2010.
- [48] **Lefevre G** , DIP et vaccinations . 11/2019.
- [49] **European Society for Immune Deficiencies.** Critères diagnostiques du déficit immunitaire commun variable (DICV), 2015.
- [50] **Touraine L** , Déficits immunitaires primitifs 07/2015
- [51] **Aguilar C,** Recommandation Sur Les Prophylaxies Anti-Infectieuses Au Cours Des Déficits Immunitaires Hérités. 2014.
- [52] Guide canadien d'immunisation : Immunisation des sujets immunodéprimés 16/03/2021.
- [53] **Infovac centre de vaccinologie** : Liste des vaccins recommandés pour les personnes souffrant de certains déficits immunitaires congénitaux ou acquis affectant la production d'anticorps. 2021
- [54] **Colin de Verdière N.** Vaccination and immunosuppression. 2015
- [55] **Kuruvilla M, Morena M.** Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders 2013.

- [56] **Guillevin L.** Revue presse médicale:Indications et perspectives d'immunoglobulines IV 2008.
- [57] **Crabot Y, Terrier B, Rozenberg F, et al.** intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection : a retrospective study of 10 patients and review of the literature. Clin Infect Dis, 2013, 56 : 968-977.
- [58] **Dhainaut F, Gillaumat P, Dib H et al.** In vitro and in vivo properties differ among liquid intravenous immunoglobulin preparations. Vox Sang, 2012, 104 : 115-126.
- [59] **European Medicines agency.** Note for Guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). 07/2018.
- [60] **Eijkhout H, van Der Meer J, Kallenberg C, et al.** The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, doubleblind, multicenter crossover trial. Ann Intern Med. 2001;135(3):165–174.
- [61] **Orange J, Hossny E, Weiler C, et al.** Use of intravenous immunoglobulin in human disease : A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(4 SUPPL.):S525–53.

- [62] **Abolhassani H, Sadaghiani M, Aghamohammadi A, Ochs H, Rezaei N.** Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol.* 2012;32(6):1180–1192.
- [63] **Pettit S, Bourne H, Spickett G.** Survey of infection in patients receiving antibody replacement treatment for immune deficiency. *J Clin Pathol.* 2002.
- [64] **Mahlaoui N,** International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI). *Déficits immunitaires primitifs: — Les traitements des déficits immunitaires primitifs (DIP) : Un guide à l'intention des patients et de leur famille, (1ère édition), janvier 2012 ©.*
- [65] **Mahlaoui N.** *Déficits Immunitaires Héritaires (ou Primitifs) Unité d'Immuno-Hématologie et Rhumatologie pédiatrique CEREDIH: Centre de Référence Déficits Immunitaires Héritaires Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Paris, France 2019/12.*
- [66] **Hatzimichael E, Tuthill M.** Hematopoietic stem cell transplantation. 2010 Aug 26;3:105-17.
- [67] **Guffroy A , Gies V, Martin M, Korganow A-S.** Déficit immunitaire primitif de l'adulte et auto-immunité 17 May 2017.
- [68] **Yamazaki Y, Watanabe N, Hasagawa A et al.** Good's syndrome with a block in the early stage of B cell differentiation and complicated campylobacter fetus sepsis. *Intern Med.*1994; 33:496-500. Google Scholar.

- [69] **Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ et al.** Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome): report of 5 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Mar;80(2):123-33. PubMed | Google Scholar.
- [70] **Kitamura A, Takiguchi Y, Tochigi N et al.** Durable hypogammaglobulinemia associated with thymoma (Good syndrome). *Intern Med*. 2009;48:1749-52. Google Scholar.
- [71] **Moreno-Ancillo A, Cosmes Martin PM, Dominguez-Noche C, et al.** Carbamazepine induced transient monoclonal gammopathy and immunodeficiency *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:86–8.
- [72] **Nishio M, Endo T, Fujimoto K, et al.** Persistent pain hypogammaglobulinemia with selected loss of memory B cells and impaired isotype expression after rituximab therapy for post-transplant EBV-associated autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol* 2005;75:527–9.
- [73] **Walker AR, Kleiner A, Rich L, et al.** Profound hypogammaglobulinemia 7 years after treatment for indolent lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26
- [74] **Alaoui Z.** Déficit immunitaire chez l'enfant 2017.
- [75] **B. Gathmann** The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011.

Serment d'Hippocrate

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله



مملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 323

سنة : 2021

نقص تركيز نسبة الجلوبيولين
المناعية في الطب الباطني
بصدد 102 حالات بالمستشفى العسكري التعليمي
محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة سهام مصمودي

المزودة في 20 يونيو 1996 بمكناس

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : نقص تركيز نسبة الجلوبيولين المناعية؛ الرحلان الكهربائي لبروتينات
المصل؛ سرطانات الدم؛ الجلوبيولين الوريدي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء

مشرف

السيد يوسف سكاش

أستاذ في الطب الباطني

عضو

السيد جمال فاتحي

أستاذ في الطب الباطني

عضو

السيدة وفاء عموري

أستاذ في الطب الباطني

عضو

السيد أدريس القباج

أستاذ في أمراض الكلي