

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
Université Saad Dahlab –Blida 1



Faculté De Médecine

Département De pharmacie

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de docteur  
en pharmacie

## Auto-immunité et déficit immunitaire

Présenté et soutenu le 20 /07/2022 par :

- *CHERIET Affaf aida*
- *MOHAMMEDI Souhila nour el houda*
- *ZENIKRI Kawthar*

**Promoteur** : Dr. CHERGUELAIN KHALED : maître-assistant en immunologie

**Co-Promoteur** :Pr. BOUDJELLA M.L : professeur en immunologie

Devant le jury composé de :

**Présidente**: Pr. BENAZIZ OURDA : professeur en pharmacie

galénique

**Examinatrices**: DR. SALAH KHADIDJA : assistante en immunologie

DR. DERMOUCHE IMENE : assistante en immunologie

Année universitaire : 2021-2022

# REMERCIEMENTS

---

*Avant tout, Merci à **Dieu** de nous avoir donné le courage, la patience, et la volonté d'aller jusqu'au bout et de terminer ce modeste travail.*

*Notre connaissance et notre gratitude vont à **nos parents** qui ont réuni toutes les conditions pour nous permettre d'effectuer et de terminer nos études sereinement, ce qui nous a été d'un apport psychologique certain.*

*Nos vifs remerciements vont à notre promoteurs, **Dr. CHERGUELAIN ET Pr .BOUDJELLA**, Un grand honneur pour nous est le fait que vous avez accepté de nous encadrer et de diriger notre travail. On vous remercie pour tous vos efforts, et les progrès que vous nous avez permis de réaliser. Merci pour vos conseils avisés, pour votre disponibilité et pour la confiance que vous nous avez témoignés.*

*Nos sentiments de respect et de reconnaissance sont voués à notre **corps enseignant**, et à tous ceux qui ont contribué de près et de loin à l'élaboration de ce modeste travail.*

*Nous tenons à exprimer notre gratitude et nos remerciements aux membres du jury: **Pr BENAZIZ, Dr SALAH et Dr DERMOUCHE**. Désignés pour notre soutenance.*

*Enfin, aux personnes qui nous ont aidés de près ou de loin et soutenus tout au long de notre cursus.*

# Sommaire

INTRODUCTION	
I. Partie théorique	3
Chapitre I: Auto-immunité et déficit immunitaire	4
1. Définition	5
2. Epidémiologie	5
3. Physiopathologie	7
3.1. Mécanismes impliqués dans la rupture de tolérance au cours de DIPs	7
3.1.1.2. Tolérance Périphérique	8
3.1.1.2.3. Déficit immunitaire variable commun DICV	10
3.1.4.1. -Déficit sélectif en IgA	18
4. Classification des MAI	23
4.1. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	23
4.2. Maladies auto-immune non spécifiques d'organes	24
5. Diagnostic de l'auto-immunité au cours du déficit immunitaire	31
5.1. Diagnostic des maladies auto-immune	31
5.2. diagnostic des facteurs favorisant l'auto-immunité	43
6. Prise en charge thérapeutique des DIPs avec auto-immunité	45
6.1. Particularités liées à la prise en charge d'un patient immunodéprimé avec auto-immunité	45
6.2. Perspectives thérapeutiques des manifestations auto-immunes associées aux déficits immunitaires	47
II. La Partie pratique	49
Chapitre II: Méthodes et matériels	50
1. Patients	51
1.1. Matériel biologiques	51
1.2. Matériels	52
2. Etude immunologique	53
2.1. Détection d'AAN	53
2.2. Dépistage et identification d'AAN	54
2.3. Mode opératoire	54
2.4. Détection anticorps anti-ADN natifs	59
3. Protéinogramme	62
3.1. Electrophorèse des protéines sériques	62
3.2. Dosage pondéral des immunoglobulines par immuno-néphélométrie Laser	64
3.3. Turbidimétrie	65

3.4.	Immunophénotypage des sous population lymphocytaires par cytométrie en flux : .....	66
3.5.	Dosage du complément :.....	69
Chapitre III: Résultat et discussions.....		72
1.	RESULTAT.....	73
1.1.	Caractéristiques démographiques :.....	73
1.2.	Etude sérologique :.....	74
2.	DISCUSSION.....	81
3.	ANALYSE D'ARTICLE.....	82
CONCLUSION		

## Liste des abréviations

APECED : polyendocrinopathie auto-immune, candidose et dystrophie ectodermique

AID : activation-induced cytidine deaminase

AIRE : régulateur auto-immun

ALPS : autoimmune lymphoproliferative syndrome

AAN: anticorps AntiNucléaires

AHA: l'anémie hémolytique auto-immune

BTK: Bruton Tyrosine Kinase

CBP: cirrhose biliaire primitive

CTLA: antigène des lymphocytes cytotoxiques

CRP: C-Reactive Protein

CAI : cytopénies auto-immunes

CGD: chronic granulomatous disease

CEF: La cytométrie en flux

DIP: deficit immunities primitive

DICV: deficit immunities commun variable

DICS : deficit immunitaire combiné sévère

DT1: diabète de type 1eb

DSIGA: Déficit sélectif en IgA

EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid

FOXP3: Forkhead box P3

FAS: TNF receptor superfamily member 6

IG A, E, : Immunoglobulines A ,E

IFN: interféron

ICOS: inducible T-cell costimulatory

IL: interleukines

IPEX: immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked:

LRBA: : lipopolysaccharide-responsive and Beige-like anchor

LED: lupus érythémateux disséminé

MG: myasthénie grave

MAI: Maladies auto-immunes

NK: cellules tueuses naturelles

PTI: thrombocytopénie idiopathique

PR: polyarthrite rhumatoïdes

STAT: signal transducer and activator of transcription

SGS: syndrome de Gougerot Sjögren

TACI: transmembrane activator and CAML interactor

TBA: Thyroid Binding Antibody

TGI: Thyroid Growth-stimulating Immunoglobulins

WAS: Wiskott-Aldrich Syndrome

XLA: X-Linked Agammaglobulinemia

## Liste des figures

Figure 1: Distribution des DIH en Europe (adapté de Hoernes et al.2011).....	6
Figure 2: les lymphocytes T régulateurs, une population à multiples facette .....	12
Figure 3: Principaux mécanismes physiopathologiques à l'origine d'auto-immunité dans les déficits immunitaires primitifs .....	18
Figure 4:Pathogénie de l'auto-immunité dans les troubles de l'immunodéficiência .....	20
Figure 5: Stratégie de détection d'AAN au niveau du laboratoire d'immunologie Hassiba BENBOUALI.....	53
Figure 6: microscope fluorescent .....	57
Figure 7: Les différents aspects de fluorescence .....	58
Figure 8: Protéinogramme normal .....	64
Figure 9: Automate SPA PLUS de The Binding sit.....	66
Figure 10: Lecture sur cytomètre en flux .....	68
Figure 11: Répartition des patients selon l'âge.....	73
Figure 12: Répartition des patients selon le sexe. ....	74
Figure 13:Répartition des patients selon le service .....	74
Figure 14:Répartition des patients selon le l'hypogamma.....	74
Figure 15:Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG.....	75
Figure 16:Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgM.....	76
Figure 17:Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgA.....	76
Figure 18: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux de C3. ....	77
Figure 19:Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux de C4. ....	77
Figure 20: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'ALB .....	78
Figure 21: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'TRANS.....	78
Figure 22: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'HAPTO .....	79
Figure 23: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux de protide.....	80

## Liste des tableaux

Tableau 1: Principaux mécanismes proposés de l'auto-immunité dans les immunodéficiences primaires (41). ...	21
Tableau 2:Principaux déficits immunitaires primitifs (DIPs) associés à des manifestations auto-immunes.(62).....	25
Tableau 3: Les différents tests réalisé dans l'étude .....	54
Tableau 4: Valeurs normales des immunoglobulines, des sous classes de l'immunoglobuline G (g/L) et des leucocytes et des sous populations lymphocytaires (Elts/mm3) selon l'âge.....	68



# **INTRODUCTION**

---

Le système immunitaire assure la protection contre les pathogènes, tout en assurant le maintien de l'intégrité de l'organisme par l'induction d'une tolérance vis-à-vis des composés du soi. Cette tolérance met en jeu différents mécanismes régulés et coordonnés. L'éducation des lymphocytes à ne pas reconnaître des composants du soi dans les organes lymphoïdes primaires est maintenue en périphérie par des mécanismes hautement régulés. Cependant en cas de rupture de tolérance souvent liée à une inflammation, des lymphocytes auto-réactifs sont activés par la reconnaissance de composés du soi, ce qui peut conduire à des pathologies auto-immunes. Comme il peut devenir trop sensible à certains constituants exogènes et déclencher des allergies.

Lorsque le système immunitaire ne répond pas adéquatement à l'infection, on parle d'immunodéficience, le déficit immunitaire et auto-immunité sont deux manifestations d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui peuvent être associés, avec des liens physiopathologiques communs. Exemple De nombreux DIPs s'accompagnent de manifestations auto-immunes. Ainsi au cours du déficit immunitaire commun variable (DICV), première cause de déficit immunitaire symptomatique de l'adulte, les manifestations auto-immunes sont retrouvées pour 25 % des patients. Ces patients développent paradoxalement des phénomènes auto-immuns plus fréquemment que la population générale. (1-2)

La tolérance centrale entraîne la suppression de la majorité des cellules T et B auto-réactives. Même chez les individus sains, quelques-unes de ces cellules échappent probablement au thymus, mais les mécanismes périphériques empêchent normalement la réactivité. De la même manière que les défauts génétiques peuvent contribuer à l'immunodéficience et au développement et au maintien anormaux des cellules T et B, ces défauts peuvent prédisposer les patients atteints d'immunodéficience primaire à des phénomènes auto-immuns. À l'heure actuelle, les théories acceptées de l'auto-immunité dans le cadre de l'immunodéficience primaire sont centrées sur l'échec des mécanismes de tolérance, mais elles s'étendent également aux mécanismes d'apoptose ou aux défauts de prolifération, aux défauts de voies de signalisation ou de clairance à médiation immunitaire, ou aux aberrations des mécanismes cellulaires innés. Souvent, plus d'un mécanisme peut être responsable des manifestations auto-immunes présentes dans une même immunodéficience primaire. (3-4)

Bien qu'une grande partie de nos connaissances proviennent de données recueillies dans des modèles expérimentaux, il existe plusieurs PID bien caractérisés qui ont amélioré notre connaissance des voies qui conduisent à l'auto-immunité.

L'objectif de notre travail est de discuter de ces immunodéficiences et de comprendre comment on peut développer des maladies auto-immunes secondairement à un déficit immunitaire et de passer en revue aux mécanismes proposés pour l'auto-immunité dans chacune d'elles (voir **le tableau 1** pour un résumé de ces mécanismes).

# I. Partie théorique

---

# **Chapitre I: Auto-immunité et déficit immunitaire**

## 1. Définition :

**Les syndromes de déficit immunitaire primitif** sont des déficits immunitaires génétiquement déterminés associés à des anomalies immunitaires et non immunitaires. Les manifestations non immunitaires sont souvent plus facilement identifiées que les manifestations liées à un déficit immunitaire. Les exemples sont l'ataxie-télangiectasie, l'hypoplasie cartilage-cheveux, le syndrome de DiGeorge, le syndrome d'hyper-IgE, et le syndrome de Wiskott-Aldrich. Malgré la présence de déficits immunitaires, certains patients développent également des troubles auto-immuns. (5)

**Les troubles auto-immuns** se définissent par l'activation des systèmes immunitaire du patient contre ses propres antigènes. Lymphocytes T et B auto-réactifs activés vont entraîner la destruction des propres constituants de l'individu via plusieurs mécanismes, sont directement par les lymphocytes T cytotoxiques par les dépôts d'anticorps activant le système du complément, soit indirectement via l'activation d'autres cellules impliquées dans la réponse inflammatoire comme au cours des atteintes rénales du lupus. (6-7)

Si les auto-antigènes contre lesquels est dirigée la réaction immunitaire sont exprimés dans un seul organe, un seul organe sera atteint exemple : thyroïdite, diabète. Si ces auto-antigènes sont exprimés de façon systémique, la maladie auto-immune sera systémique. Cette classification est discutable.

En effet, malgré une expression ubiquitaire de l'auto-antigène, l'atteinte clinique est parfois relativement localisée à certains organes dans certaines pathologie exemples : antigènes ribonucléoprotéiques SSA et SSB dans le syndrome de Sjögren ou ARNt-synthétases dans la poly-myosite. (6-7)

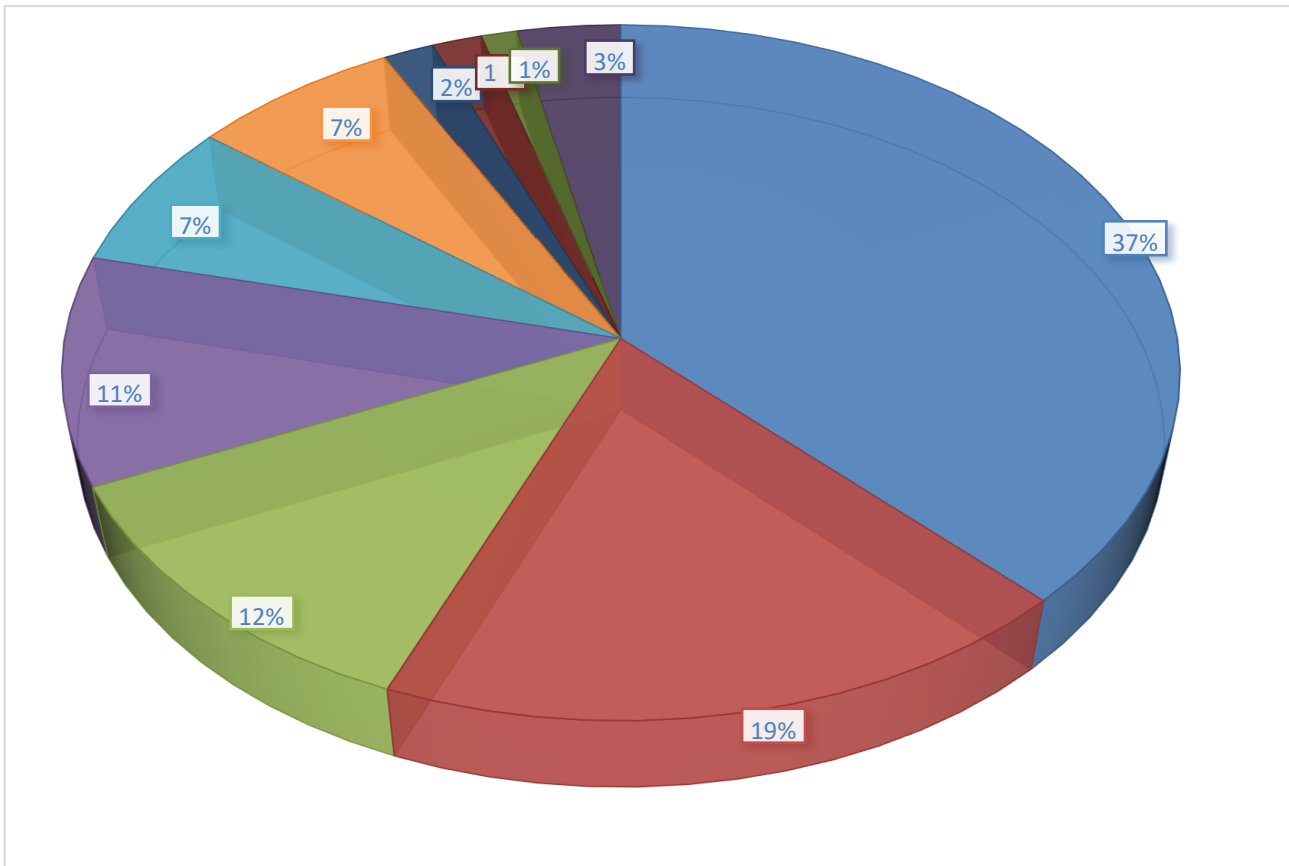
Des problèmes d'accessibilité à l'antigène et/ou de migration des cellules du système immunitaire, en fonction des différentes molécules d'adhésion exprimées à leur surface, expliquent probablement ces atteintes cliniques préférentielles. (6-7)

## 2. Epidémiologie :

Différentes études ont montré que les DIH sont les plus fréquents des DIP et comptent pour 50-70% des DIP. Le déficit immunitaire commun variable (DICV) semble être le plus commun des DIP symptomatique avec 20% des cas, suivi par l'agammaglobulinémie lié à l'X. Cependant, la prévalence

de ces maladies peut varier entre les différentes régions géographiques, En Europe par exemple les plus fréquents des DIP et y représentent 55% dont 45% sont des DICV alors que dans des régions où le taux de consanguinité est élevé les DIH semblent être moins fréquents : 38.4% en Iran, 29% au Maroc et 21% en Tunisie où ils sont classés seconds après les déficits immunitaire combinés. (8)

De nombreux DIPs s'accompagnent de manifestations auto-immunes. Ainsi au cours du déficit immunitaire commun variable (DICV), première cause de déficit immunitaire symptomatique de l'adulte, les manifestations auto-immunes sont retrouvées pour 25 % des patients (1-2)



**Figure 1: Distribution des DIH en Europe (adapté de Hoernes et al.2011)**

le DICV est le plus fréquent avec un pourcentage de 37,51%, suivi du déficit sélectif en IgA (18,72%), le déficit sélectif en sous-classes d'IgG (11,97%), l'agammaglobulinémie (10,65%), l'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant (6,79%), l'hypogammaglobulinémie (6,70%), les déficits de commutation isotypique avec une étiologie génétique inconnue (1,63%), le déficit en CD40L (1,59%), le déficit spécifique en IgG (1,16%) et les autres DIH(3,28%) (8)

### **3. Physiopathologie :**

#### **3.1. Mécanismes impliqués dans la rupture de tolérance au cours de DIPs :**

##### **3.1.1. DÉFAUTS DE TOLÉRANCE :**

##### **3.1.1.1. La tolérance centrale :**

La tolérance centrale est la suppression des cellules T auto-réactives qui reconnaissent les auto-peptides présentés sur l'épithélium thymique principalement sous la direction du gène du régulateur auto-immun (AIRE). Ainsi, les mécanismes auto-immuns qui peuvent impliquer des défauts dans la tolérance centrale sont surtout observés dans l'immunodéficience primaire polyendocrinopathie auto-immune, candidose et dystrophie ectodermique (APECED) qui résulte d'une mutation dans AIRE. (3-4)

##### **3.1.1.1.1. POLYENDOCRINOPATHIE AUTOIMMUNE, CANDIDOSE ET DYSPLASIE ECTODERMALE :**

Dans le thymus, AIRE contrôle l'expression d'un large éventail d'auto-peptides que l'on retrouve dans les organes périphériques, tels que l'insuline, la peroxydase thyroïdienne, la thyroglobuline, la 21-hydroxylase et la protéine basique de la myéline, et il est responsable du maintien des cellules progénitrices épithéliales thymiques.(3-4) Le domaine doigt de zinc de l'AIRE sert de médiateur pour le transfert de l'ubiquitine à des protéines spécifiques, les dirigeant ainsi vers diverses voies telles que la dégradation .(9-10) Certains auto-peptides périphériques, tels que la protéine C-réactive et la décarboxylase de l'acide glutamique, sont également exprimés dans le thymus mais ne sont pas contrôlés par AIRE ; le processus de leur expression n'est pas bien compris (4). Bien que l'on pense que son rôle et sa fonction principaux résident dans la régulation de la tolérance centrale, AIRE est également présente à un degré moindre dans la rate, le pancréas, le cortex surrénalien et les ganglions lymphatiques, ce qui suggère également un rôle dans la tolérance périphérique (11-12)

Les manifestations auto-immunes comprennent l'hépatite, la cirrhose biliaire primitive (CBP), la thyroïdite, l'hypogonadisme, l'anémie hémolytique auto-immune (AHA), l'anémie pernicieuse, le diabète de type 1 (DT1), le vitiligo, l'alopecie, la kératoconjonctivite et la dysplasie ectodermique (10-12-13-14-15)

On pense que l'auto-immunité dans l'APECED résulte de l'échec de la suppression des cellules T auto-réactives lors de la sélection thymique. La preuve en est fournie par les travaux récents de Su et al.

Qui ont montré dans un modèle murin que l'échec de l'expression thymique de la protéine zéro de la myéline (contrôlée par AIRE) conduit à une infiltration de cellules T CD4+ dans les nerfs périphériques, avec production ultérieure d'IFN- $\gamma$  et démyélinisation (16). Dans ce modèle, les cellules T CD4+ étaient suffisantes pour transférer la maladie et médiatiser cette réponse Th1 contre les nerfs périphériques (16)

L'échec de la tolérance centrale semble être la principale force motrice de ces manifestations auto-immunes, bien que des travaux supplémentaires sur les mécanismes de tolérance périphérique puissent changer notre compréhension de ces manifestations à l'avenir. Teh et al. ont également exploré la possibilité d'une deuxième atteinte de la tolérance périphérique qui pourrait conduire à une manifestation plus rapide de l'auto-immunité dans les modèles APECED (15)

L'hypothèse est que cette maladie rapide résulte d'une combinaison de cellules T auto-réactives s'échappant du thymus et de l'incapacité de ces cellules à subir une anergie en raison de l'absence de CBL-B (17). En outre, il a été suggéré, chez les patients atteints de candidose cutanéomuqueuse chronique et présentant un déficit en AIRE, qu'il existe un défaut de différenciation des Th17 (dû à des mutations STAT 1/3), de fonction des récepteurs et de production de cytokines (perte de fonction IL17-F), ainsi que le développement d'auto-anticorps contre les interférons de type 1 et les cytokines Th17 qui contribuent à la pathogenèse de la maladie (18)

### **3.1.1.2. *Tolérance Périphérique :***

Comme indiqué ci-dessus, l'absence de mécanismes de tolérance périphérique qui induisent une anergie dans les cellules T par la force de la signalisation du TCR peut également contribuer à l'activation des cellules auto-réactives. Bien que cela ne soit pas bien connu, on pense également que le système immunitaire inné contribue également à la tolérance périphérique. Les maladies pour lesquelles on suppose qu'un ou plusieurs de ces mécanismes sont en jeu comprennent le syndrome hyper IgM (HIgM), l'agammaglobulinémie liée au chromosome X (XLA), l'immunodéficience variable commune (CVID), qui résulte de défauts génétiques variés, et l'immunodysrégulation, polyendocrinopathie, entéropathie, liée à l'X (IPEX), qui résulte d'un défaut de la protéine boîte à fourche P3 (FoxP3).

### **3.1.1.2.1. *-SYNDROME HYPER IgM Le syndrome HigM :***

Est un groupe d'anomalies de la recombinaison de classe qui se traduit par des taux normaux/élevés d'IgM, de faibles taux d'IgA et d'IgG, et une incapacité à produire des cellules B mémoire (11-14-19). Il existe sept sous-ensembles moléculaires identifiés : Défaut lié au X du ligand CD40 (type 1, 70 %), défaut autosomique récessif/dominant de la cytidine désaminase induite par l'activation (AID)



(type 2, <1 %), défaut autosomique récessif du CD40 (type 3, 10 %), défaut autosomique récessif de l'uracile-ADN-glycosylase (UDG) (type 5, 5 %), défaut lié au chromosome X du modulateur essentiel du facteur nucléaire kappa B (NEMO) (type 6, 1-2 %), et défaut de l'IkBa (type 7) ; Le type 4 est un défaut inconnu (19-20).

Les manifestations auto-immunes surviennent le plus souvent chez les patients présentant un défaut de l'AID (25 %), du NEMO (23 %) et du CD40L (20 %). Ces patients peuvent développer une AHA, une IBD et une polyarthrite (11-14-21). En outre, ceux qui présentent des défauts de AID et de CD40L peuvent développer une thyroïdite et des cytopénies (PTI dans le cas de AID et neutropénie dans le cas de CD40L), tandis que ceux qui présentent des défauts de AID ont uniquement développé une hépatite, une uvéite et un DT1 (11-14- 21).

Les protéines décrites ci-dessus sont des composants essentiels des voies de signalisation et de recombinaison de l'ADN qui entraînent un changement de classe d'immunoglobulines et une activation cellulaire. Normalement, la liaison du CD40 (présent sur les cellules B et les cellules présentatrices d'antigènes) au ligand CD40 (CD40L) exprimé de manière transitoire (présent sur les cellules T activées) incite un domaine cytoplasmique à se lier aux protéines TRAF (TNF-receptor-associated-factor), ce qui entraîne à son tour des effets de transcription en aval médiés par le facteur nucléaire (NF)-kB. Ce signal entraîne la croissance et la différenciation des cellules B, la formation de centres germinaux et le changement de classe d'immunoglobulines, ainsi que l'élimination des cellules B auto-réactives dans la moelle osseuse ou la périphérie (comme on l'a vu dans les modèles murins) (11-19- 22-23). Le CD40-CD40L fournit également un signal costimulateur pour l'activation des cellules T et prépare les lymphocytes T à la présentation de l'antigène (19-20). L'activation des lymphocytes T est également influencée par la sécrétion de cytokines par les cellules innées (telles que les cellules présentatrices d'antigènes, les plaquettes, les cellules endothéliales et les cellules endothéliales) exprimant le CD40 ; par conséquent, une altération du fonctionnement et de la maturation de ces types de cellules due à des défauts du CD40 peut également avoir un impact sur la régulation des lymphocytes T(19-20-24). En outre, une perte de la signalisation CD40L affecte les cellules épithéliales thymiques, entraînant ainsi une perte potentielle du développement des cellules régulatrices T (19-23-25).

#### **3.1.1.2.2.**

#### **- AGAMMAGLOBULINEMIE LIÉE À L'X L'agammaglobulinémie liée à l'X (XLA) :**

Résulte d'une mutation de la tyrosine kinase de Bruton (Btk), une molécule de transduction du signal nécessaire au processus de développement, de prolifération et de signalisation de la survie des

cellules B (26). Ces patients ont peu ou pas de cellules B circulantes en raison de l'arrêt du développement des cellules B au stade pro-B (25-27). Les manifestations cliniques comprennent l'infection sinopulmonaires bactérienne, l'eczéma et la diarrhée, le diagnostic étant généralement posé au cours des premières années de vie (12). Les manifestations auto-immunes comprennent l'AHA, l'arthrite, l'alopécie, la sclérodermie, la dermatomyosite, les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) et le DT1 (11-12-27-32).

Les mécanismes de l'auto-immunité peuvent être similaires à ceux du HIgM. Par ailleurs, des anomalies dans la signalisation des récepteurs des cellules B (BCR) peuvent également fournir une explication possible. Les travaux antérieurs de Ng et al. Suggèrent que l'absence de Btk contribue à un mécanisme d'édition continue inappropriée des récepteurs par les cellules B (alors que la recombinaison des récepteurs est généralement régulée à la baisse par la signalisation par le BCR) (26). Cela permet aux cellules B, y compris les cellules B auto-réactives, de surmonter les défauts de maturations liées à Btk et de s'échapper vers la périphérie (26). Étant donné que les cellules B dépendent de la signalisation de survie par le biais d'un mécanisme Btk, la théorie veut que les cellules dotées de récepteurs auto-réactifs soient capables de survivre en périphérie grâce à la signalisation par des auto-antigènes (26).

### **3.1.1.2.3.**

#### ***Déficit immunitaire variable commun DICV:***

DCIV est une maladie hétérogène dont l'hérédité et la pathogénie ne sont pas claires et qui entraîne une perte de cellules B à mémoire et de cellules B à commutation d'isotype, ce qui conduit à une hypogammaglobulinémie ainsi qu'à des phénotypes de lymphocytes T variés. Les manifestations cliniques comprennent principalement une infection sino-pulmonaire, des troubles prolifératifs lymphoïdes ou granulomateux, une maladie gastro-intestinale et une auto-immunité. (14-15)

Le DICV se manifeste le plus souvent de façon sporadique chez 80 à 90 % des patients au cours de leur deuxième ou troisième décennie de vie (28) . Cinq défauts génétiques ont été décrits, dont les suivants : activateur transmembranaire et modulateur de calcium et inter-acteur du ligand de la cyclophiline (TACI), costimulateur inductible (ICOS), récepteur du facteur d'activation des cellules B (BAFF), CD19 et homologue mutS 5 (MSH5) (11-14) , mais la majorité des patients ont une cause moléculaire inconnue. La mutation TACI est présente chez 10 % des patients atteints de DICV et peut être transmise sur un mode autosomique dominant (12). Ce groupe moléculaire particulier est associé à une incidence plus élevée d'auto-immunité, en particulier de cytopénies auto-immunes, bien que la mutation du récepteur TACI ait également été trouvée chez des témoins normaux (23).

Des manifestations auto-immunes sont observées chez environ 25 % de tous les patients atteints de DICV et peuvent constituer la présentation la plus précoce de la maladie <sup>(21)</sup>. Les troubles auto-immuns comprennent les cytopénies (11 %), la thrombocytopénie idiopathique (PTI)/AHA (5-8 %), l'anémie pernicieuse (1-9 %), la thyroïdite, la polyarthrite rhumatoïde (PR) (1-10 %), les MICI ou la maladie d'atrophie villositaire (6-10 %), l'hépatite, la CBP, l'alopécie, la dermatomyosite et le vitiligo (14-15-28-21-27-25-33).

Bien que les mécanismes qui sous-tendent le DICV et la susceptibilité auto-immune ne soient pas bien définis, plusieurs théories ont été proposées. Celles-ci incluent des anomalies des cellules B dans la tolérance périphérique, la signalisation et la maturation, ainsi que la perte de cellules régulatrices T (T regs). Il est suggéré que l'élimination des cellules B auto-réactives dans le DICV dépend d'une signalisation BCR appropriée et qu'elle peut également être affectée par une altération de la signalisation calcique, comme on le constate dans certaines populations de cellules B dans le DICV (31-33). De plus, les complexes immuns et la signalisation FcγRIIB fournissent un retour négatif sur les cellules B par le biais de récepteurs inhibiteurs ; certains émettent l'hypothèse que des niveaux réduits d'IgG peuvent contribuer à l'échec de cet effet régulateur (31). Par ailleurs, l'altération des facteurs de survie des cellules B, comme on le voit dans le DICV avec le facteur d'activation des cellules B (BAFF) et un ligand induisant la prolifération (APRIL), peut contribuer à la survie des cellules B auto-réactives (31-33).

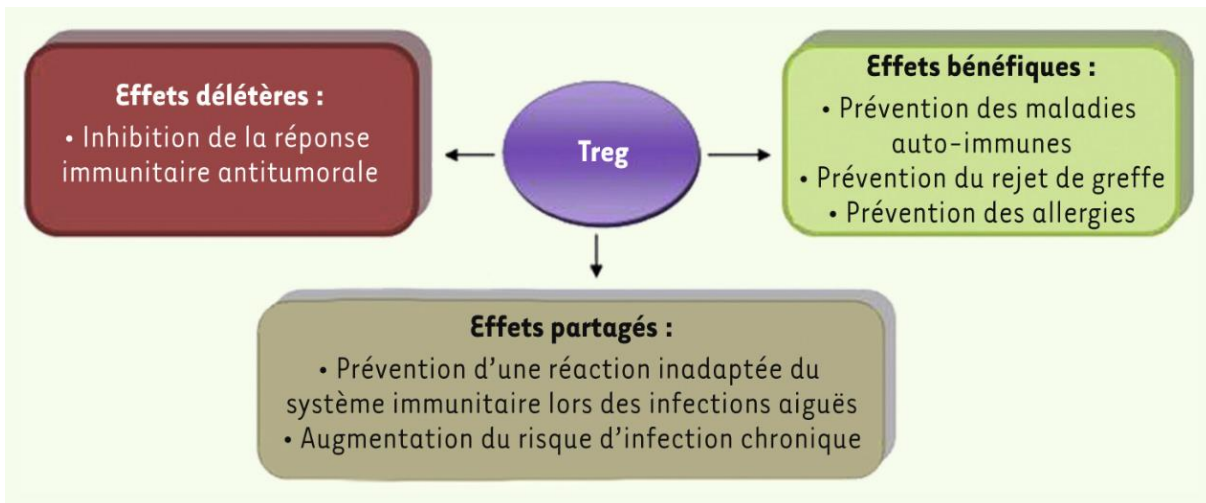
Les patients atteints de DICV peuvent également présenter des anomalies dans la maturation des sous-populations de cellules B (telles que les cellules B à mémoire et à mémoire commutée par classe) (21-28). Une population accrue de cellules B immatures a été associée à des maladies granulomateuses et auto-immunes, comme les cytopénies (23-33). Il a été démontré que ce sous-ensemble élargi CD21<sup>low</sup> exprime un répertoire BCR poly-clonal et non muté et présente un pourcentage plus élevé de clones auto-réactifs qui produisent des auto-anticorps contre des structures cytoplasmiques (33). Le déclenchement complet de ces mécanismes est encore à l'étude.

Les anomalies des cellules T en matière de prolifération, de différenciation et de signalisation sont également présentes chez les patients atteints de DICV et peuvent affecter directement la fonction immunitaire humorale par le biais d'effets sur la maturation, la survie et la fonction des cellules B (27). De plus, les T regs sont moins nombreux chez les patients atteints de DICV, ce qui peut être dû à des modifications de la force de la signalisation du TCR qui sont importantes dans le développement de la tolérogénicité (23-24-29). Les aberrations en matière de cytokines, telles que les déficiences en IL-2 et

12, peuvent également contribuer à l'absence d'élimination des cellules auto-réactives ou d'autres voies de suppression telles que celles observées dans l'influence des cellules dendritiques sur les T regs (23).

#### **3.1.1.2.4. Les LT régulateurs dans les maladies auto-immunes :**

Chez l'homme, de nombreuses maladies auto-immunes seraient associées à un déficit quantitatif ou qualitatif des Treg (34). Le nombre de Treg est un facteur essentiel au maintien de l'homéostasie, et une quantité inadaptée de ces cellules peut faire pencher la balance en faveur des Teff auto-réactifs. De manière intéressante, une augmentation de Treg a été observée dans les tissus cibles de patients atteints de sclérose en plaques, de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, suggérant que le défaut de régulation dans les tissus inflammatoires serait lié à un déficit fonctionnel des Treg. L'activité et la fonctionnalité des Treg sont difficiles à évaluer et reposent le plus souvent sur des expériences de cocultures *in vitro* de Treg et de Teff. La fonction des Treg est analysée par l'inhibition de la prolifération des Teff et par la production de cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-10 et le TGF- $\beta$ . Ces déficits fonctionnels des Treg sont encore mal compris et relèvent probablement de facteurs intrinsèques (contacts cellulaires insuffisants, défauts de transduction du signal ou des mécanismes de suppression), mais également extrinsèques (balance inadaptée entre cytokines pro- et anti-inflammatoires, résistance des Teff à l'action des Treg). (34)



**Figure 2: les lymphocytes T régulateurs, une population à multiples facettes**

#### **3.1.1.2.5. IMMUNODYSREGULATION, POLYENDOCRINOPATHIE, ENTEROPATHIE, X-LINKED L'IPEX :**

X-LINKED L'IPEX Résulte d'un défaut du facteur de transcription FoxP3, qui est crucial pour le développement des cellules régulatrices T (Tregs) (14-25-35-36-37) La maladie se manifeste

généralement par un diabète, une thyroïdite, une diarrhée aqueuse sévère, un retard de croissance et de l'eczéma au cours des premiers mois de vie (37-38). Dans la plupart des cas, l'IPEX est une maladie mortelle et entraîne le décès avant l'âge de deux ans (39). Les autres manifestations auto-immunes qui surviennent chez 100 % des patients sont l'entérite, l'urticaire, le DT1, l'AHA, les cytopénies, la néphropathie membraneuse, la pemphigoïde nodulaire, la dermatite psoriasiforme et l'alopecie (4-11-14-21-25-36-37-38). Plus rarement, les patients peuvent développer une vascularité, une sarcoïdose, une hépatite, un vitiligo et une insuffisance surrénale (38).

Les Tregs forment des synapses durables avec les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes pour inhiber les réponses des cellules T effectrices et induire une tolérance périphérique (11). La mutation de FoxP3 entraîne une réduction du nombre et de la diversité des cellules régulatrices, ce qui permet aux épitopes antigéniques normalement "cachés" de rester exposés. La stimulation et la prolifération des cellules T CD4+ qui en résultent entraînent une surproduction de cytokines inflammatoires et la production potentielle d'auto-anticorps (11-36). De plus, les Tregs dépendent de la signalisation de l'IL-2 pour leur survie ; par conséquent, des défauts dans la signalisation de l'IL-2 (c'est-à-dire STAT5b, défauts du récepteur de l'IL-2, défauts de l'IL-2) peuvent conduire à un syndrome de type IPEX malgré une expression normale de FoxP3 (18-21-40).

Les mutations des gènes de signature des Tregs provoquent des maladies auto-immunes graves, comme c'est le cas pour les mutations de FOXP3. Une maladie auto-immune mortelle se développe chez les individus présentant des mutations d'IL2RA (CD25) (41). Des maladies auto-immunes / inflammatoires se développent également dans des groupes familiaux présentant des mutations hétérologues de CTLA-4 qui empêchent l'expression de CTLA-4 par les Tregs à l'état de repos comme à l'état activé (41). Les patients présentant un déficit en LRBA (lipopolysaccharide – responsive and beige-like anchor protein), qui est indispensable au trafic de CTLA-4 par les Tregs (41) Ces résultats confirment le rôle important de CTLA-4 et de CD25 exprimés par les Tregs dans l'immunité humaine. D'autres maladies monogénique accompagnant les anomalies des Tregs sont causées par des mutations de BACH2 et STAT3, qui produisent une entéropathie et d'autres anomalies immunologiques avec une réduction fréquente des Tregs dans la circulation (41). Ces Tregopathies peuvent inclure d'autres maladies monogénique auto-immunes et immuno-déficientes telles que le syndrome de DiGeorge (délétion 22q11.2) et le syndrome d'Omenn avec déficit immunitaire combiné sévère, qui accompagnent fréquemment la réduction des Tregs thymique et circulants (41). Notamment, le syndrome APECED (auto-immune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy) avec diverses maladies auto-

immunes spécifiques d'organes dues à des mutations de perte de fonction du gène AIRE à un nombre réduit de Tregs naïfs dans la circulation (41)

### **3.1.2. DÉFAUTS DE CROISSANCE CELLULAIRE ET DE SURVIE :**

#### **3.1.2.1. APOPTOSE :**

La mort cellulaire est importante dans le contrôle de la réponse immunitaire. Lorsque la mort cellulaire ne se produit pas comme elle le devrait, une activation immunitaire inappropriée et la persistance de réponses cellulaires aberrantes peuvent se produire, ce qui pourrait prédisposer à l'auto-immunité. Ce concept est parfaitement observé dans le syndrome lymphoprolifératif auto-immun de l'immunodéficience primaire (ALPS) qui résulte de la mutation de protéines impliquées dans la signalisation de la mort cellulaire programmée : Fas [CD95, ALPS 0 (autosomique récessif) et ALPS 1a (autosomique dominant)], Fas ligand (ALPS 1b), caspase 10 (ALPS IIa) ou caspase 8 (ALPS IIb) (41). Il existe un autre sous-ensemble d'ALPS (ALPS III) pour lequel il n'y a pas encore de défaut moléculaire connu (42).

#### **3.1.2.1.1. -SYNDROMES D'IMMUNODÉFICIENCE COMBINÉE:**

L'ALPS est un exemple prototypique d'apoptose dérégulée avec une prédisposition à l'auto-immunité ; cependant, un DIP récemment décrit indique également des défauts dans la survie et la fonction des cellules qui sont en dehors de la voie Fas. Lopez-Herrera et al. ont identifié une hypogammaglobulinémie (d'au moins deux classes - IgA, IgG, IgM), une auto-immunité [PTI, AHA, thyroïdite, myasthénie grave (MG), gastrite atrophique], et une MICI ou une entéropathie chez quatre patients présentant une mutation homozygote de la protéine d'ancrage beige sensible aux lipopolysaccharide (LRBA). Il est intéressant de noter que la LRBA se trouve principalement dans les cellules immunitaires et contient des motifs importants pour la compartimentation des enzymes de signalisation, la transduction du signal, le trafic vésiculaire, l'assemblage du cytosquelette, l'apoptose, le cycle cellulaire et la régulation de la transcription (43)

### **3.1.3. DÉFAUTS DES VOIES DE SIGNALISATION :**

Les cellules du système immunitaire dépendent de nombreuses voies de signalisation intracellulaires qui permettent d'assurer une fonction immunitaire appropriée. Lorsque les voies de signalisation sont anormales, l'altération de la production de cytokines, de l'activation immunitaire et de la migration cellulaire peut entraîner de larges défauts dans la fonction des cellules immunitaires T, B et innées

### 3.1.3.1.

### ***SYNDROME DE WISKOTT-ALDRICH :***

Le syndrome WAS se caractérise cliniquement par une thrombocytopénie avec hémorragie, de l'eczéma et des infections sinopulmonaires récurrentes. Il survient chez 1 à 10 hommes par million . Des manifestations auto-immunes surviennent chez 40 à 72 % des patients et comprennent des cytopénies (généralement une neutropénie), une AHA, une vasculite, une arthrite, un œdème de Quincke, une myosite, une dermatomyosite, une MICI, une hépatite, une uvéite et une maladie rénale . Jusqu'à 25 % des patients atteints de WAS présentent plusieurs maladies auto-immunes , et l'auto-immunité est associée à un risque accru de malignité et de mortalité . Il est intéressant de noter que la forme de WAS liée au chromosome X, plus légère, a été associée de manière prédominante à des manifestations auto-immunes (14-15-21-44-45-46-47-48).

Les cellules T sont affectées par la WASp défectueuse. En raison de l'altération de la fonction du cytosquelette, les patients atteints de WAS ont des synapses immunitaires instables et une signalisation sous-optimale par le récepteur des cellules T (TCR) (4). L'activation du TCR dépend du recrutement du facteur nucléaire des cellules T activées (NFAT 1 et (2), qui sont tous deux réduits chez les patients atteints de WAS et corrélés à une diminution de la production de cytokines Th1 . Les cellules effectrices T, normalement éliminées après une exposition prolongée à l'antigène (y compris l'auto-antigène), ne subissent pas le même degré d'apoptose médiée par le TCR lorsqu'elles sont dépourvues de WASp , et le nombre et la fonction des Tregs sont déficients, probablement en raison d'une libération défectueuse de cytokines et d'une altération du mouvement intracellulaire des granules (44-12-18-21-25-46-47-49).

Les interactions et la signalisation des récepteurs des cellules B (BCR) sont également altérées ; ceci est dû à l'échec de l'interaction de WASp avec les tyrosines kinases, y compris la tyrosine kinase de Bruton (Btk) . Par conséquent, il y a moins de centres germinaux et une diminution de la migration, de la prolifération et de la survie des cellules B . Les cellules B déficientes en WASp expriment également moins de récepteurs du complément (CD21), ce qui contribue à une incapacité à capturer et à présenter efficacement les antigènes et à une éventuelle rupture de la tolérance périphérique (46-49-50-47)

De même, un dysfonctionnement des cellules innées se produit également chez les patients atteints de WAS . Par exemple, les cellules tueuses naturelles (NK) présentent une fonction cytolytique défectueuse et, dans des modèles de souris, la restauration d'une population normale de cellules T tueuses naturelles (NKT) peut prévenir l'apparition du diabète, ce qui suggère un rôle dans l'auto-immunité . La fonction des macrophages est également altérée et l'on suppose qu'elle contribue à l'auto-immunité par son incapacité à éliminer les débris apoptotiques . En outre, les cellules dendritiques dépourvues de WASp peuvent contribuer à l'auto-immunité en raison d'une cascade pro-inflammatoire résultant d'une

incapacité à réguler négativement la production d'interféron de type 1 après stimulation du récepteur 9 de type péage. Ces types de déficiences sont probablement des facteurs contribuant au développement de l'auto-immunité dans le cas du WAS.(25-47-51-44-46-52)

### **3.1.3.2. Gain de fonction de STAT3 :**

Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) 3 appartient à une famille de facteurs de transcription impliqués dans la transmission de signaux de cytokines, notamment IL-6, IL-10 et IL-23, de la membrane cellulaire au noyau via des Janus kinases .Les variantes autosomiques dominantes de GOF STAT3 entraînent une augmentation de l'activité transcriptionnelle, une altération de la signalisation des cytokines par d'autres molécules STAT et une réduction du nombre et de la fonction des Tregs. Cliniquement, cette maladie se caractérise par une poly-auto-immunité et une lymphoprolifération précoces, le déficit immunitaire étant une caractéristique moins importante . Le phénotype clinique est diversifié avec une pénétrance incomplète et, bien que la maladie apparaisse dans l'enfance, l'âge de la présentation initiale est variable. Les paramètres immunologiques sont également variables et peuvent inclure une lymphocytopenie T, une hypogammaglobulinémie, une diminution des Tregs et une augmentation des lymphocytes T doublement négatifs . Le traitement ciblé par les Jakinibs (tofacitinib et ruxolitinib), de petites molécules (53-54)

### **3.1.3.3. Polymorphisme des gènes de cytokine anti-inflammatoires dans les MAIT:**

Le polymorphisme dans la région régulatrice de l'IL-6 -174 C/G a été impliqué pour moduler le risque de maladies auto-immunes, éventuellement en influençant l'expression de la protéine et pourrait être critique pour l'étiologie de l'HT (55).

### **3.1.3.3.1. Interleukine-10 (IL-10):**

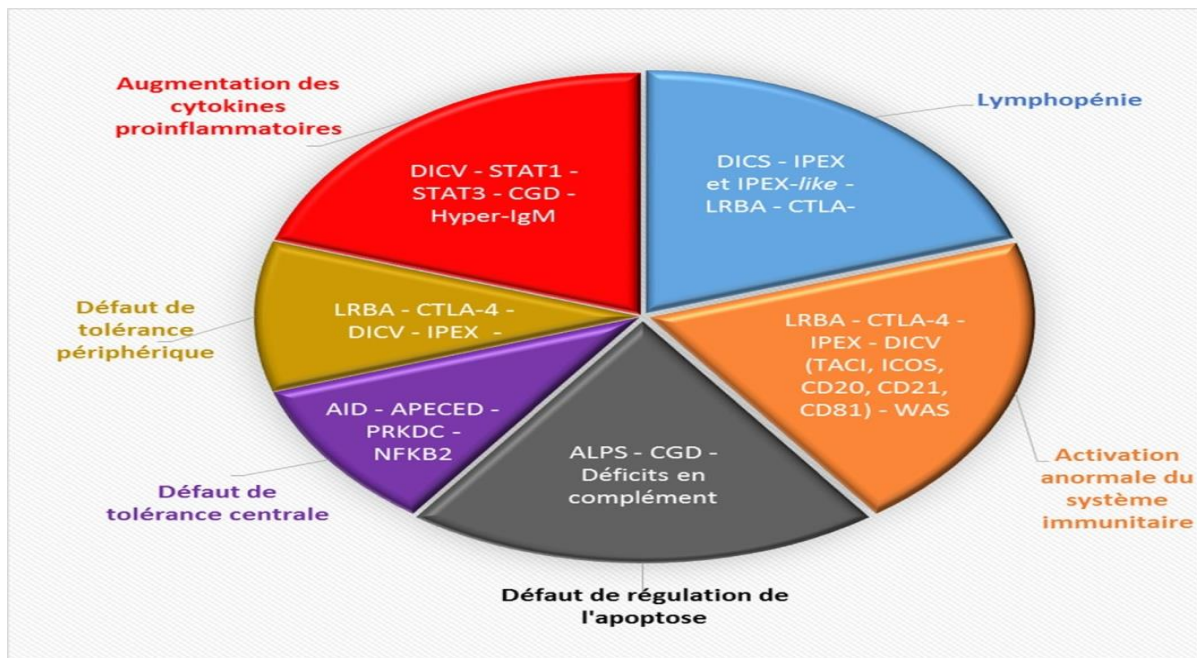
Le gène de l'IL-10 contient cinq exons qui sont séparés par quatre introns et occupe environ 5,1 kb sur le chromosome 1, entre 1q31 et 1q32. Trois polymorphismes bialléliques de type SNP ont été décrits dans la région du promoteur : -1082 (G / A), -819 (C / T) et -592 (C / A). Il existe un déséquilibre de liaison entre les SNP -819 et -592 parce que l'allèle C de -819 est toujours présent quand il existe un allèle C -592, tandis que l'allèle T est toujours présent dans -819 lorsque l'allèle A est en -592 (56). Le polymorphisme dans les régions régulatrice de l'IL-10 -1082 A/G a été impliqué dans la modulation du risque de maladies auto-immunes, éventuellement en influençant l'expression de la protéine et pourrait être critique dans la susceptibilité à la HT (55).



L'IL-10 est produite par les monocytes, les lymphocytes Th2 et les cellules B. Cette cytokine inhibe la production des cytokines des lymphocytes Th1 et des cellules T CD8+, mais pas celle des lymphocytes Th2. Néanmoins, l'IL-10 n'affecte pas la prolifération des lymphocytes Th1 et T CD8+, mais induit la prolifération des cellules B et la production d'immunoglobulines. IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire qui joue un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire (56).

### **3.1.3.3.2. Transforming Growth Factor $\beta$ (TGF- $\beta$ ):**

Le gène humain TGF $\beta$ 1, situé sur le chromosome 19q13, contient sept exons qui donnent naissance à une protéine précurseur de 390 acides aminés. À ce jour, plusieurs SNP dans le gène TGF- $\beta$ 1 ont été identifiés [14]. Parmi ceux-ci, deux sont situés dans l'exon 1 changeant la séquence d'acides aminés du peptide signal (aux positions + 869 à + 915) résultant en des substitutions Leucine/ Proline en position 10 et Arginine/Proline en position 25, respectivement. Plusieurs chercheurs ont rapporté que ces polymorphismes sont liés à des niveaux plus élevés de TGF- $\beta$ 1 et sont liés à diverses maladies auto-immunes. Sur la base des effets modulateurs du TGF- $\beta$ 1 dans le système immunitaire et en particulier sur les cellules thyroïdiennes et le récepteur de la TSH, nous avons cherché à déterminer si les polymorphismes au niveau des positions 10 et 25 sont des facteurs de risque pour le développement de GD et HT (57)



**Figure 3: Principaux mécanismes physiopathologiques à l'origine d'auto-immunité dans les déficits immunitaires primitifs**

### 3.1.4. DÉFAUTS DE LA CLAIRANCE À MÉDIATION IMMUNITAIRE:

Une autre théorie de la pathogenèse auto-immune dans les salpingites est celle des défauts de la clairance des antigènes. Dans certains cas, il a été proposé qu'elle soit secondaire à un mimétisme moléculaire où une susceptibilité accrue et une infection récurrente entraînent finalement une destruction des tissus, une activation cellulaire et une altération de la clairance des débris qui peuvent conduire au ciblage des auto-protéines et à des ruptures de tolérance. Ce concept est l'un des mécanismes potentiels théoriquement pertinents dans le déficit sélectif en IgA et les déficiences de la voie classique du complément.

#### 3.1.4.1. -Déficit sélectif en IgA (DslgA) :

Le déficit sélectif en IgA est la forme la plus fréquente de déficit immunitaire primaire PID, survenant chez environ 1 caucasien sur 500. Bien que la plupart des personnes atteintes d'un déficit sélectif en IgA soient asymptomatiques et sont diagnostiqués lorsque les taux sériques d'IgA sont  $\leq 7$  mg/dl chez un patient de plus de 4 ans présentant des taux normaux d'IgG et d'IgM. Les déficits en IgA IgAD sont associés à des manifestations auto-immunes à la fois spécifiques à un organe et systémiques chez 7 à 36 % des patients (27-45-58-59-46). Ces manifestations (comprennent le LED (1-5 %), la PR (2-4 %) et

**la maladie cœliaque** (10-20 %), La manifestation hématologique auto-immune la plus fréquente est le **PTI**, qui survient chez 1 patient sur 200 (58).

L'anomalie génétique responsable du déficit sélectif en IgA n'a pas été mise en évidence. Une susceptibilité génétique liant le déficit en IgA et la DICV à l'auto-immunité est suggérée par un locus de susceptibilité partagé sur le chromosome 6 (DQ-DR) avec le LED, le DT1, la thyroïdite, la MG et **la maladie cœliaque**. Une étude d'association pan-génomique a révélé deux signaux génétiques non HLA supplémentaires, IFIHI (MDA-5) (également associé de manière significative au DT1 et au LED) et CLEC16A (également associé de manière significative au DT1 et à la sclérose en plaques) (32-60-61).

À l'heure actuelle, on suppose que les maladies auto-immunes liées aux IgAD résultent d'un manque d'élimination des antigènes des surfaces muqueuses, ce qui entraîne un dépôt de complexes immuns. Cela entraîne des lésions tissulaires et une inflammation continue avec une exposition ultérieure aux auto-antigènes et une rupture de la tolérance périphérique (15-61). Il a été proposé que ces lymphocytes réactifs puissent proliférer en répondant aux auto-antigènes présentés par les cellules dendritiques (44).

Selon une deuxième théorie, l'absence de clairance des antigènes intra-luminaux (provenant de l'alimentation ou d'agents pathogènes) présentant un mimétisme moléculaire avec les tissus normaux ou l'exposition à des super-antigènes entraîne une rupture de la tolérance périphérique (11-60).

Une troisième hypothèse, n'impliquant pas de défaut de clairance mais s'inscrivant dans la lignée du DICV, est l'absence de signalisation inhibitrice par le Fc $\alpha$ R1 exprimé de manière constitutive chez les patients présentant un déficit en IgA (58).

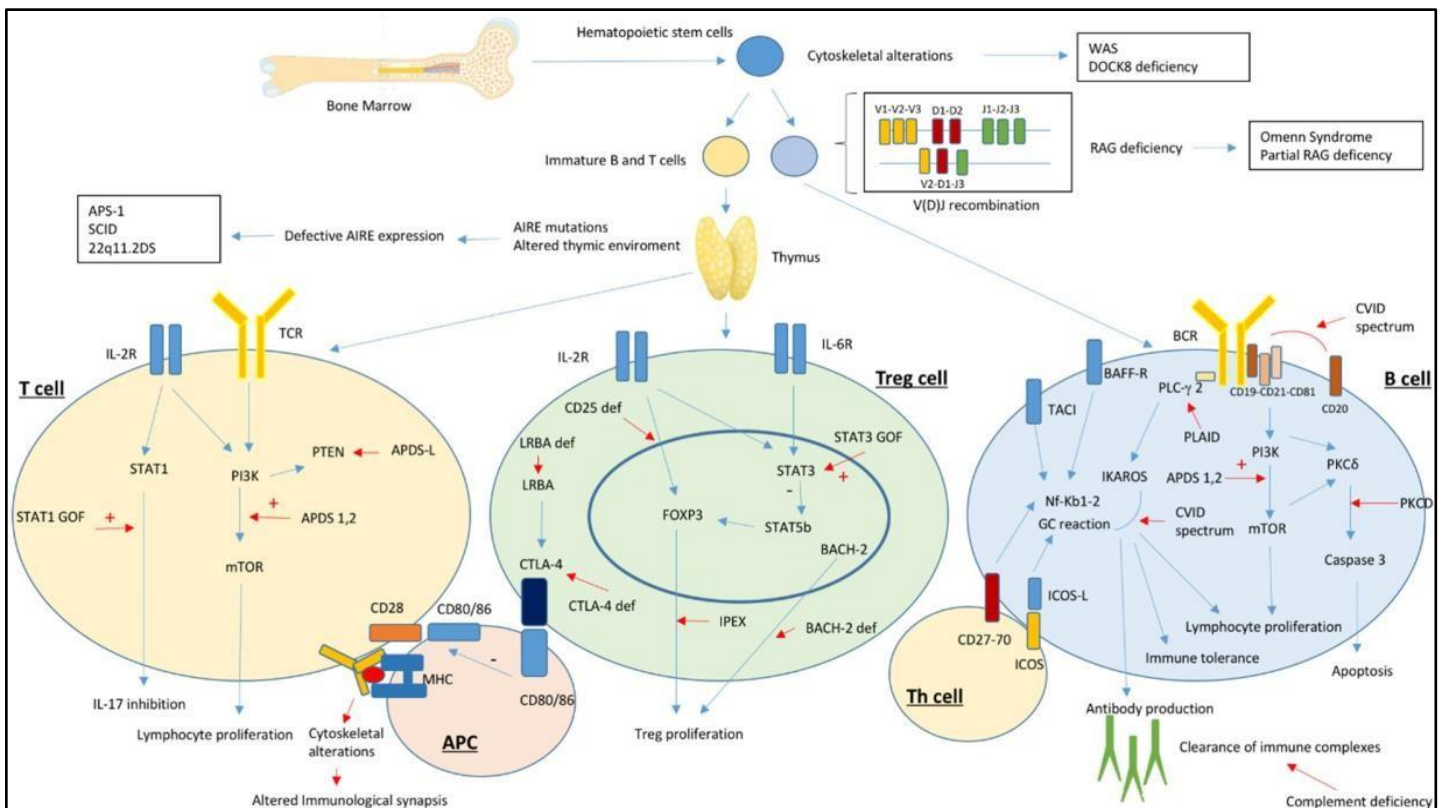
#### **3.1.4.2. Déficit du Complément :**

L'association la plus couramment observée entre les troubles de l'immunité innée et un risque accru de développement de l'auto-immunité concerne les individus présentant des défauts héréditaires dans la cascade du complément (32). Les faibles taux sériques de complément trouvés chez les patients atteints de maladies auto-immunes reflètent généralement à la suite d'une inflammation médiée par un complexe immunitaire. Les manifestations cliniques des déficiences héréditaires des composants du complément comprennent à la fois une incidence accrue d'infection et d'auto-immunité (37).

Les déficiences classiques du complément sont héritées sur un mode autosomique récessif et entraînent un risque accru de développement d'un lupus érythémateux systémique (LES) en fonction du composant affecté. Le LED est présent chez 90 % des patients présentant une déficience en C1q, 75 % des patients présentant une déficience complète en C4, 50-65 % des patients présentant une déficience en

C1r/s et 10-30 % des patients présentant une déficience homozygote en C2 (16-13-18). Parmi ces déficiences des composants du complément, la déficience C2 homozygote est la plus fréquente, se produisant chez 1 sur 10 000 à 1 sur 30 000 Caucasiens, et est causée par un codon stop prématuré . Ni le déficit hétérozygote en C2 ni le déficit homozygote en C4B n'ont été associés à une augmentation de l'auto-immunité ( 16).

Chacun de ces composants joue un rôle important dans l'élimination des complexes immuns et autres corps apoptotiques. Si ces débris ne sont pas éliminés, on suppose qu'il y a une exposition accrue des antigènes intranucléaires conduisant à la formation d'anticorps antinucléaires (ANA) . D'autres soutiennent que les anticorps antinucléaires sont le résultat de lésions tissulaires dues à un dépôt de complexes immuns (en raison d'un manque d'élimination), comme cela a été démontré chez les grands brûlés qui produisent des anticorps antinucléaires (13).



**Figure 4:Pathogénie de l'auto-immunité dans les troubles de l'immunodéficience**

Légende des figures : 22q11.2DS : syndrome de délétion du chromosome 22q11.2 ; APC : cellules présentatrices d'antigènes ; APDS : syndrome de la phosphoinositide 3-kinase d activée ; APS-1 : syndrome polyendocrinien auto-immun 1 ; CTLA-4 : antigène des lymphocytes cytotoxiques 4 ; CVID : immunodéficiency variable commune ; LRBA : LPS-responsive beige-like anchor protein ; PI3K : Phosphoinositide 3-kinase ; PKCD : protein kinase C  $\delta$  deficiency ; PKC $\delta$  : protein kinase C  $\delta$  ; RAG : Recombinase activating genes ; SCID : severe combined immunodeficiency ; STAT : Signal Transducers and Activator of Transcription ; WAS : Wiskott-Aldrich syndrome ; XLA : X-linked agammaglobulinemia.(1-2)

**Tableau 1: Principaux mécanismes proposés de l'auto-immunité dans les immunodéficiences primaires (41).**

<b>PID</b>	<b>Défaut(s) génétique(s)</b>	<b>Principaux mécanismes proposés de l'auto-immunité</b>
<b>Défauts de tolérance</b>		
APECED	AIRE2	Échec de la suppression des lymphocytes T auto-réactifs ; échec de l'anergie due à la perte des signaux inhibiteurs
HlgM	CD40, CD40L, AIC1, UDG, NEMO, I $\kappa$ B $\alpha$	Échec de la suppression des lymphocytes B auto-réactifs ; perte de développement de Treg ; activation dérangée des lymphocytes T par le système inné
XLA	Btk	Similaire à HlgM (voir ci-dessus); édition BCR continue avec avantage de survie périphérique pour les lymphocytes B auto-réactifs
CVID	TAC1, ICOS, BAFF-R, CD19, MSH5, autres	Prolifération de cellules B auto-réactives en raison d'interactions BCR-TCR altérées, de la perte de la signalisation inhibitrice Fc $\gamma$ RIIB ou de la signalisation de survie BAFF/APRIL altérée ; diminution de la population de

<b>PID</b>	<b>Défaut(s) génétique(s)</b>	<b>Principaux mécanismes proposés de l'auto-immunité</b>
	inconnus	Treg en raison d'aberrations de cytokines ou d'une altération de la signalisation du TCR
IPEX	RenardP3	Diminution du nombre et de la diversité des cellules Treg ; stimulation aberrante des cellules T CD4 + avec production ultérieure d'auto-anticorps
<b>Défauts de croissance et de survie cellulaires</b>		
SE	RAG1/RAG2, +/-AIRE	Échappement et prolifération de lymphocytes auto-réactifs ; production de Treg défectueuse
Syndrome de Di George	Suppression du chromosome 22q11	Échec du développement des lymphocytes T avec échappement des lymphocytes T auto-réactifs ; diversité Treg restreinte; lésions tissulaires ou cellulaires avec exposition aux auto-antigènes et formation d'auto-anticorps et de lymphocytes T auto-réactifs
ALPES	Fas, FasL, caspase 8 & 10	Persistance des lymphocytes B et T auto-réactifs en raison d'un échec de l'apoptose ; altération de la clairance des débris avec exposition aux auto-antigènes et formation d'auto-anticorps et de lymphocytes T auto-réactifs
<b>Défauts des voies de signalisation</b>		
WAS	Guêpe	Altération du mouvement/migration du cytosquelette, des voies de signalisation et de la production de cytokines nécessaires à l'inhibition de la cascade inflammatoire, de la stimulation Treg, de l'apoptose et des interactions TCR/BCR ; dégagement de débris altéré (voir ci-dessus)
<b>Défauts de clairance à médiation immunitaire</b>		

<b>PID</b>	<b>Défaut(s) génétique(s)</b>	<b>Principaux mécanismes proposés de l'auto-immunité</b>
IgAD	Inconnu, possible TACI	Dégagement des débris altéré (voir ALPS ci-dessus); activation du spectateur ; signalisation inhibitrice altérée
Carences en complément	C1q, C1r/s, C4, C2	Dégagement des débris altéré et lésions tissulaires (voir ALPS ci-dessus)
<b>Défauts des mécanismes cellulaires innés</b>		
CGD	Composants du complexe NADPH oxydase	Production défectueuse d'espèces réactives de l'oxygène contribuant à une production altérée de Treg et à l'apoptose des lymphocytes T ; dégagement des débris avec facultés affaiblies (voir ci-dessus, ALPS)

polyendocrinopathie APECED , candidose et dystrophie ectodermique ; Cytidine désaminase induite par 111 l'activation de l'AID, régulateur auto-immun AIRE ; ALPS syndrome lymphoprolifératif auto-immun ; APRIL un ligand induisant la prolifération ; BAFF - récepteur du facteur d'activation des cellules R B; la tyrosine kinase de Btk Bruton; CD40L CD40 ligand ; Maladie granulomateuses chronique CGD ; Immunodéficience variable commune CVID ; FasL Fas ligand; protéine de boîte de tête de fourche FoxP3 P3; Syndrome d'hyper-IgM HigM ; SICOcostimulateur inductible; déficit sélectif en IgAD IgA ; Immunodysrégulation IPEX , polyendocrinopathie, entéropathie, liée à l'X ; MSH5 homologue mutS 5; NADPH nicotinamide adénosine dinucléotide phosphate; Modulateur essentiel NEMO kappa B ; Syndrome d' OS Omenn ; activateur transmembranaire TACI et modulateur du calcium et interacteur du ligand de la cyclophiline ; UDG uracile-ADN-glycosylase ; WAS(p) Syndrome de Wiskott-Aldrich (protéine); Agammaglobulinémie XLA liée à l'X

#### **4. Classification des MAI :**

##### **4.1. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes :**

Plusieurs types d'auto-immunité spécifique d'organe sont classiquement rencontrés au cours des DIPs (**Tableau : 02**). Il peut s'agir :

- **D'entéropathie Et De Colites Inflammatoires** : Elles sont quasiment constantes au cours des syndromes immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy-X-linked syndrome (IPEX) et IPEX-like, et jusqu'à 10 % au cours du DICV. Elles peuvent aussi s'observer dans les déficits en LRBA ou CTLA-4 (chez 80 % des patients), les mutations gains de fonction de PI3KCD, les syndromes d'Omenn ou de Wiskott-Aldrich (WAS) ;

- **De Pseudo-Maladie Cœliaque**, avec absence d'auto-anticorps, observée dans 5 à 10 % des DICV ;

- **D'hépatite Auto-immune Ou De Glomérulonéphrites** s'associant au syndrome Hyper-IgM et au DICV ;

- **D'endocrinopathie Auto-immune (Thyroïdite, Diabète De Type 1)**, particulièrement dans le syndrome auto-immune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED), mais aussi au cours du syndrome IPEX et du DICV. Au cours du déficit en CTLA-4, une thyroïdite est rencontrée chez près d'un tiers des patients et un diabète de type 1 chez 15 % des patients.

- d'atteintes d'organes plus rares telles que **des uvéites ou des pathologies neurologiques centrales inflammatoires ou granulomateuses**. Le diagnostic différentiel avec une lymphoprolifération (hémopathie maligne) ou une infection opportuniste (LEMP due au virus JC par exemple), ne devra pas être méconnu <sup>(10)</sup> et la réalisation d'une ponction lombaire avec colorations spéciales ainsi que des examens infectieux généraux et ciblés (PCR) en fonction du DIP sous-jacent pourront être utiles (62-63-64).

## **4.2. Maladies auto-immune non spécifiques d'organes :**

### **4.2.1. Atteintes granulomateuses et pseudo-sarcoïdose :**

Des atteintes granulomateuses, limitées à un organe (poumon, foie, rate, ganglions) ou systémiques pseudo-sarcoïdiques peuvent se rencontrer, au cours du DICV en particulier (histologiquement prouvée chez 10 à 15 % des patients). Une étiologie infectieuse (mycobactéries, brucellose) sera toujours évoquée et recherchée, là encore grâce à des colorations spécifiques sur biopsies, des cultures et des PCR spécifiques (les sérologies pouvant être prises en défaut chez les patients ayant un déficit humoral ou substitués en immunoglobulines). Ces granulomatoses posent parfois un problème de diagnostic différentiel avec la sarcoïdose. Néanmoins, la sarcoïdose présente habituellement des taux d'Ig normaux ou élevés. L'atteinte sarcoïdiques pulmonaire associe classiquement plus d'adénopathies hilaires non compressives, une atteinte micronodulaire prédominant dans la partie supérieure des poumons et une fréquence plus rare de bronchiectasies associées. La présence de cytopénies auto-immunes (jusqu'à 50 % des patients DICV avec granulomatose), d'épisodes infectieux respiratoires récurrents ou une



hypogammaglobulinémie doivent alerter le clinicien sur la possibilité d'un DICV associé à la granulomatose (63-65-66-67). À l'inverse, la découverte d'une granulomatose systémique, en particulier si elle est pulmonaire, sévère et associée à une atteinte interstitielle lymphoproliférative (groupe des GLILD pour granulomatous – lymphocytic interstitial lung disease) doivent faire craindre une évolution péjorative du DICV (risque d'évolution vers un lymphome de 31 % et médiane de survie globale abaissée à 13,7 ans versus 28,8 ans pour les DICV sans granulomatose) . Ces granulatoses associées aux DICV ne se compliquent habituellement pas d'hypercalcémie et les atteintes ophtalmologiques (uvéïtes) ou cardiaques sont exceptionnelles (68).

#### 4.2.2. **Connectivites et rhumatismes inflammatoires :**

Les manifestations articulaires inflammatoires sont un symptôme fréquent au cours des déficits immunitaires, en particulier au décours du DICV (15 % des patients ) et du syndrome HyperIgM. Il peut s'agir d'authentiques rhumatismes inflammatoires (arthrite juvénile idiopathique ou polyarthrite rhumatoïde), mais il convient toutefois de ne pas méconnaître une cause infectieuse associée au déficit immunitaire (réplication EBV ou CMV, parvovirus B19, infection à mycoplasme). Par ailleurs, certaines maladies systémiques comme le LES, le syndrome de Sjögren, ou la sarcoïdose, peuvent se présenter avec des lymphopénies T profondes persistantes ou s'associer à d'authentiques déficits immunitaires humoraux (type DICV), suggérant une interface physiopathologique entre maladies auto-immunes et DIPs . Un âge de début précoce de la symptomatologie auto-immune, la présence d'une transmission familiale mendélienne, l'association à des manifestations atypiques (infections, granulomatose, lymphoprolifération) ou sévères (neurologiques) devra faire évoquer la possibilité d'un déficit immunitaire sous-jacent (exemples du déficit génétique en fraction du complément et LES ou des interféronopathies par anomalies des composants de la voie de l'interféron pour certains lupus pédiatriques ou familiaux)(62-69)

**Tableau 2:Principaux déficits immunitaires primitifs (DIPs) associés à des manifestations auto-immunes.(62)**

DIP	Gènes	Transmission	Auto-immunité	Fréquence	Âge de début des symptômes
Début pédiatrique					
Omenn	RAG1,	AR	Érythrodermie,	1/5 000 000	< 1 an

Syndrome, DICS	RAG2, LIG4, DCLRE1 C, PRKDC		entéropathie, CAI, infiltration d'organe, granulomes, splénomégalie, alopécie	(au moins 70 cas)	
STIM1	STIM1	AR	Cytopénies auto- immunes	3 familles et 6 patients décrits	Naissance (< 2 ans)
Syndrome du lymphocyte nu (type II)	Gènes de régulation du CMH II (CIITA, RFXAN K, RFX5, RFXAP)	AR	Cytopénies auto- immunes	Environ 100 patients décrits	< 1 an
ITK	ITK	AR	Cytopénies auto- immunes, glomérulonéphrites,	5 familles et 8 patients décrits	Entre 3 et 14 ans
LCK	LCK	AR	Cytopénies auto- immunes, vasculites rétiniennes	NC	Nouveau-nés
BENTA syndrome	CARD11	AR	Adénomégalie, splénomégalie Neutropénie auto- immune	2 familles et 4 patients décrits	Dans l'enfance
APECED/AP S1	AIRE	AR » AD	Endocrinopathie auto-immune, anticorps anti- cytokines (IL-17, IL-22, IFN), vitiligo	De 1/1 000 000 à 1/25 000 selon les groupes ethniques	Dans l'enfance
WAS	WASP	Lié à l'X	Anémie hémolytique auto-	1 à 9/1 000 000	Dans l'enfance

			immune, inflammation de l'intestin, arthrites, eczéma, vascularites, néphropathie IgA		
IPEX	FOXP3	Lié à l'X	Cytopénies auto-immunes, Endocrinopathies auto-immunes, eczéma, allergies sévères, diarrhée et entéropathies inflammatoires	< 1/1 000 000	Nouveaux-nés
Défaut de la chaîne alpha de l'IL2R (CD25)	CD25	AR	Maladie inflammatoire de l'intestin, eczéma, cytopénies auto- immunes	< 1/1 000 000	Dans l'enfance
XLA	BTK	Lié à l'X	Arthrite juvénile, PR	1/100 000 à 1/200 000	6–12 mois
CGD	CYBB, CYBA, NCF2, NCF4	Lié à l'X (CYBB, 70 %) ou AR (autres mutations, 30 %)	Maladie inflammatoire de l'intestin, granulomatose (sarcoïdose-like), lupus chez les femmes porteuses de mutations CYBB	1/200 000 à 1/250 000	Enfance (entre 2 et 5 ans). Parfois plus tardif (formes AR)
STAT1 GOF	STAT1 (gain-de- fonction)	AD	Thyroïdite, hépatites auto- immunes, CAI	NC	De l'enfance à l'âge adulte

			candidose		
STAT3 GOF	STAT3 (gain-de-fonction)	AD	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, cytopénies auto-immunes, diabètes précoces, maladie cœliaque	NC	De l'enfance à l'âge adulte
PI3K delta	PIK3CD (gain-de-fonction)  PIK3R1	AD  AR	Cytopénies auto-immunes, eczéma, arthrites, hépatites auto-immunes, diabète de type 1, glomérulonéphrites	Une centaine de cas rapportés	De l'enfance à l'âge adulte (médiane autour de 17 ans)
PLAID	PLCG2 (gain-de-fonction)	AD	Urticaire au froid, atopie, thyroïdite auto-immune, présence d'anticorps antinucléaires	Quelques cas rapportés (3 familles)	Enfance
NF-B2	NFKB2	AD ou sporadique	Alopécie, vitiligo, psoriasis, thyroïdite	NC	Enfance/adolescence
Syndrome Hyper-IgM	CD40L (CD154 ou TNFSF5), CD40 (TNFRSF5), AID	X, AR (AID)	CAI, lupus, hépatites auto-immunes	1/500 000	Enfance
STIM1 Début à l'âge adulte	STIM1	AR	Cytopénies auto-immunes	NC	Enfance

DICV	TACI, CTLA-4, LRBA, ICOS, BAFF-R, CD19, CD20, CD21, CD81	AR » AD Ou sporadique	Cytopénies auto- immunes, entéropathies inflammatoires, thyroïdite, lupus, uvéïte, maladie cœliaque, vitiligo	1/20 000 à 1/50 000	Variable entre 15 et 40 ans
ALPS	TNFSF6 (FAS) TNFRSF6 (FASL) CASP8, CASP10	AD ou sporadique	CAI (syndromes d'EVANS), maladies auto- immunes d'organes (thyroïdites, colites), lupus.  Auto-anticorps : ANAs, FR	NC	Enfance (âge médian : 3 ans), mais parfois à l'âge adulte (18–35 ans)

Tableau 2 (suite)

DIP	Gènes	Transmission	Auto-immunité	Fréquence	Âge de début des symptômes
Défaut des composants du complément	C1qA, C1qB, C1qC, C2, C4A, C4B	AR	Lupus	NC	Âge adulte
Syndrome de Good	NC	Sporadique	Myasthénie, PTI (AHAI, Neutropénie), colite inflammatoire, diabète de type 1,	0,15/100 000	40–60 ans

			Lichen plan oral, alopécie, uvéite		
Lymphopénie CD4 dite idiopathique	NC ou RAG1 hypomorphe, MAGT1, UNC119	AD, sporadique	Lupus, sarcoïdose, Sjögren, thyroïdite, vitiligo, SAPL, psoriasis, vascularite, maladie inflammatoire de l'intestin	NC	Adulte

DIP : deficit immunités primitive ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; CAI : cytopénies auto-immunes ; DICS : deficit immunitaire combiné sévère ; RAG : recombination activating gene ; LIG4 : DNA ligase 4 ; DCLRE1C : DNA cross-link repair 1C ; PRKDC : protein kinase, DNA-Activated, Catalytic Polypeptide ; CIITA : Class II, major histocompatibility complex, transactivator ; RFXANK : regulatory factor X associated ankyrin containing protein ; RFX5 : regulatory factor X5 ; RFXAP : regulatory factor X associated protein ; ITK : interleukin-2-inducible T-cell kinase ; LCK : lymphocyte cell-specific protein-tyrosine kinase ; AID : activation-induced cytidine deaminase ; CARD11 : caspase recruitment domain family member 11 ; BENTA : B cell expansion with NF-B and T-cell anergy ; APECED : autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy ; AIRE : Auto-Immune REgulator ; STIM1 : Stromal interaction molecule 1 ; WAS : Wiskott-Aldrich Syndrome ; WASP : Wiskott–Aldrich Syndrome protein ; IPEX : immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked ; FOXP3 : Forkhead box P3 ; XLA : X-Linked Agammaglobulinemia ; BTK : Bruton Tyrosine Kinase ; CGD : chronic granulomatous disease ; CYBB : cytochrome b-245, beta chain ; CYBA : cytochrome b-245, alpha chain ; NCF : neutrophil cytosolic factor ; STAT : signal transducer and activator of transcription ; GOF : gain of function (gain-de-fonction) ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; PLAID : PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation ; PLCG2 : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase gamma-2 ; NFkB2 : nuclear factor-kappa-2 ; AID : activation-induced cytidine deaminase ; STIM1 : stromal interaction molecule 1 ; DICV : deficit immunités commun variable ; TACI : transmembrane activator and CAML interactor ; CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 ; LRBA : lipopolysaccharide-responsive and Beige-like anchor ; ICOS : inducible T-cell costimulatory ; ALPS : autoimmune lymphoproliferative syndrome ;

FAS : TNF receptor superfamily member 6 ; CASP : Caspase gene ; FR : facteur rhumatoïde ; RAG1 : recombination activating gene 1 ; MAGT1 : magnesium transporter 1 ; UNC119 : Unc-119 lipid binding

## **5. Diagnostic de l'auto-immunité au cours du déficit immunitaire :**

### **5.1. *Diagnostic des maladies auto-immune :***

#### **5.1.1. Diagnostic immunologique des maladies auto immunes non spécifiques d'organes :**

##### **5.1.1.1. *Connectivites :***

On peut distinguer les examens biologiques permettant de poser le diagnostic de LES et ceux qui permettent d'apprécier l'évolutivité de la maladie Les examens complémentaires permettant de déceler les complications viscérales sont propres à chaque atteinte et ne sont pas envisagés ici. Le premier examen biologique qui a permis de caractériser la maladie lupique est la formation in vitro de cellules LE. Bien que cet examen soit aujourd'hui obsolète et remplacé par la détection des anticorps antinucléaires (AAN), les cellules LE reflètent un phénomène physiopathologique probablement à l'origine des poussées de LES. Le phénomène LE représente en effet la phagocytose de cellules en apoptose, qui déclenche la réaction auto-immunitaire aboutissant à la production d'autoanticorps antinucléaires et aux manifestations cliniques de la maladie. (70)

##### **5.1.1.1.1. *Les Auto-anticorps Anti-nucléaires (AAN) :***

Les AAN sont les marqueurs sériques les plus caractéristiques du LES. Ce sont des

immunoglobulines spécifiques de différents composants nucléaires : acides nucléiques, histones, ribonucléoprotéines. Leur détection globale est réalisée en général par un test d'immunofluorescence indirecte sur un frottis cellules HEp-2, cellules malignes humaines possédant un noyau volumineux et donc particulièrement propices à la détection des AAN. Les résultats sont rendus en titres d'anticorps.

L'interprétation d'une recherche d'AAN peut être difficile: d'une part, la présence d'AAN ne traduit pas toujours une maladie auto-immune. L'auto-immunité ne procède pas du mode « tout ou rien », et certains AAN (surtout lorsqu'ils sont de l'isotype IgM) peuvent être détectés chez des sujets ayant un syndrome inflammatoire non auto-immun. D'autre part, l'interprétation peut être rendue difficile par la faiblesse d'un titre d'anticorps. Un taux bas d'AAN peut n'avoir aucune signification pathologique chez un adulte, surtout s'il a plus de 70 ans. Un faible taux d'AAN peut cependant traduire dans certains cas une maladie débutante et, chez l'enfant, il est rarement dépourvu de signification pathologique. La présence d'AAN dans un sérum doit donc être interprétée en fonction de la clinique car, si des AAN sont détectés chez 99 % des patients ayant une poussée de LES, de nombreuses autres maladies inflammatoires auto-immunes ou non peuvent aussi en comporter. Pour permettre une interprétation du résultat des AAN, la confrontation clinico-biologique doit être doublée d'une détermination des spécificités de ces anticorps. Seules certaines spécificités permettent d'affirmer presque à tout coup le diagnostic de LES : ce sont les anticorps anti-ADN natif (AANn) ou à double brin, et les anticorps anti-Sm.

L'aspect de la fluorescence nucléaire des cellules HEp-2 peut être évocatrice: les anticorps anti-désoxyribonucléoprotéines (notamment anti-histones) confèrent une fluorescence homogène, les anticorps anti-ADNn une fluorescence périphérique et les anticorps



antiribonucléoprotéines (dont les anticorps anti-Sm) une fluorescence mouchetée. D'autres aspects ont été décrits mais aucun aspect, même typique, ne dispense de la réalisation de tests complémentaires qui, seuls, permettent de caractériser avec certitude la spécificité des anticorps. (70)

#### **5.1.1.1.2. Les anticorps anti-phospholipides :**

Le syndrome des anticorps anti-phospholipides a été initialement décrit par Soulier et Boffa en 1981. Il se caractérise par des avortements à répétition, des thromboses veineuses et artérielles centrales et périphériques.

L'association possible de ce syndrome à un LES, explique en partie les complications obstétricales observées au cours du lupus.

Cette association explique ce que l'on appelait autrefois la « fausse positivité » de la sérologie syphilitique. Au cours du syndrome des anticorps anti-phospholipides apparaissent en effet des anticorps anti-cardiolipine responsables de la positivité des réactions sérologiques de la syphilis utilisant la cardiolipine comme substrat. Ces anticorps peuvent, en outre, reconnaître d'autres phospholipides comme la phosphatidylsérine (proche de la cardiolipine), la phosphatidyléthanolamine, l'acide phosphatidique et le phosphatidylositol. Ce sont cependant les anticorps anti-cardiolipine qui sont les plus constamment présents au cours du syndrome des anti-phospholipides, et c'est eux qu'il convient de rechercher à des fins diagnostiques.

Les anticorps anti-phospholipides peuvent, en outre, se fixer sur certaines enzymes de la coagulation et exercer in vitro une activité anticoagulante. L'anticoagulant de type lupique se définit par un allongement du temps de céphaline-kaolin ou du test au venin de vipère

dilué, et cet allongement n'est pas corrigé par l'addition de plasma normal. Les phospholipides en phase hexagonale II neutralisent cet anticoagulant. L'expression « anticoagulant du lupus » est d'ailleurs erronée puisqu'in vivo, ces anticorps entraînent au contraire des thromboses. Les anticorps anti-phospholipides peuvent aussi se fixer sur les plaquettes et entraîner une thrombopénie. Ils sont dosés par ELISA en présence d'un cofacteur, la bêta 2-GP1 apportée par le sérum utilisé pour saturer les puits de la plaque de microtitration. En présence de la bêta 2-GP1, la cardiolipine forme un complexe reconnu par des anticorps polyclonaux de spécificité variable. Certains ne reconnaissent que la cardiolipine. Ils ne sont pas spécifiques du syndrome des anticorps anti-phospholipides et peuvent apparaître au cours de syndromes inflammatoires variés comme les infections virales, la cirrhose, la sarcoïdose et certains cancers. En revanche, les anticorps qui reconnaissent un épitope conformationnel du complexe cardiolipine-bêta 2-GP1 sont très spécifiques du syndrome des anticorps anti-phospholipides associé ou non à un LES. (70)

#### **5.1.1.1.3.**

#### ***Le complément sérique :***

Au cours du LES, le CH50 peut être abaissé de façon permanente à cause d'un déficit congénital en C2 ou en C4, ou de façon transitoire à cause d'une consommation de certaines fractions du complément lors des poussées de la maladie.

Un patient sur deux a un déficit hétérozygote en C2 ou en C4. Dans ces cas, le CH50 est constamment abaissé, généralement autour de la limite inférieure de la normale. Ces déficits sont associés aux gènes HLA A1, B8 et DR3. En l'absence d'un déficit congénital, le CH50 est normal en dehors des poussées.

En revanche, le LES est la seule connectivite où le CH50 est abaissé pendant les poussées.

L'abaissement du CH50 est dû à une consommation de C3, de C4, et souvent de facteur B, traduisant l'activation du complément par les deux voies directe et alterne.

Lorsque le LES est évolutif, on observe donc simultanément une diminution du taux sérique de CH50, C3, de C4 et de facteur B. (71)

#### **5.1.1.1.4. La Vitesse de Sédimentation globulaire (VS) :**

Elle est accélérée pendant les poussées et revient, en principe, à la normale pendant les phases de rémission. Une accélération de la VS n'est nullement caractéristique du LES, mais peut traduire un syndrome inflammatoire de n'importe quelle origine.

La concentration plasmatique de la « C-Reactive Protein » (CRP), n'est jamais augmentée au cours du LES, même pendant les poussées. Une augmentation de la CRP au cours d'un LES doit faire suspecter une complication infectieuse. (71)

#### **5.1.1.1.5. .Numération formule sanguine :**

On constate très souvent une anémie au cours de la maladie. Elle peut avoir plusieurs causes :

normochrome, normocytaire et hyposidérémique, l'anémie reflète le syndrome

inflammatoire, mais elle peut être aussi, dans ce cas, hypochrome et microcytaire.

hypochrome, microcytaire et hyposidérémique, l'anémie peut traduire un

saignement d'origine digestive consécutif aux traitements anti-inflammatoires. Elle

est généralement modérée. Le diagnostic entre anémie d'origine inflammatoire peut

être difficile. Il peut être résolu grâce au dosage de la transferrine (diminuée au

cours de l'inflammation, normale ou élevée en cas de carence en fer) et de la ferritine

(normale au cours de l'inflammation, basse en cas de carence en fer).

normochrome, normocytaire, normosidérémique ou hypersidérémique et associée à une réticulocytose, elle suggère une hémolyse et doit faire prescrire un test de Coombs. En fait, les anémies hémolytiques sont rares au cours du LES, ou alors elles se manifestent d'emblée, dans le cadre d'un syndrome d'Evans. En revanche le test de Coombs direct est positif dans 20 à 25 % des cas, même en l'absence d'hémolyse, révélant la fixation d'IgG autologues et de complément sur les hématies.

Une leucopénie, portant sur les lignées granuleuse et lymphocytaire, est très fréquemment observée. Son origine n'est pas univoque et peut être centrale ou périphérique, liée dans ce dernier cas à la production d'auto-anticorps anti-polynucléaires et anti-lymphocytes. De même, des anticorps anti-plaquettes peuvent expliquer la survenue d'un purpura thrombopénique parfois inaugural. (71)

#### **5.1.1.1.6. .Protidogramme :**

Il montre, surtout pendant les poussées, une hypergammaglobulinémie polyclonale qui n'a rien de spécifique du LES. (70)

#### **5.1.1.2. -De polyarthrite Rhumatoïde :**

##### **5.1.1.2.1. Les anticorps anti-CCP :**

sont présents dans le sérum de patients qui vont développer une PR, souvent plusieurs années avant le premier signe clinique, et les taux augmentent au fur et à mesure qu'on se rapproche du début des symptômes. Cette constatation a peut être faite à partir des serotheques nationales constituées annuellement par les autorités de sante

scandinaves et néerlandaises.

La très grande spécificité de ces anticorps (98 %) doit permettre un dépistage préclinique et lorsque cela sera possible la mise en place d'un traitement préventif et des mesures hygiéno-diététiques appropriées tel que l'arrêt du tabac, lequel est associé et la survenue d'une PR. (72)

La présence d'un ou deux allèles de susceptibilité DRB1 \* porteur de l'épitope partage augmente de 25 à 67 l'odds ratio de voir survenir une PR (72). Sans aller vers ces grands programmes de médecine préventive, des auteurs néerlandais ont tenté de regrouper les arguments prédictifs d'une évolution persistante d'un rhumatisme inflammatoire débutant et de dégager les arguments prédictifs d'une évolution persistante et érosive. Il s'agit d'un ensemble de critères cliniques, biologiques et radiographiques dont l'addition aboutit à un score de probabilité .

Les anti-CCP figurent parmi les critères biologiques du diagnostic de polyarthrite persistante et érosive. Il ne peut s'agir d'une condition suffisante et nécessaire puisque les anti-CCP2 (de 2<sup>e</sup> génération), bien que plus sensibles que les premières trousse commercialisées (CCP1), 65 à 80 % de positivité dans les PR avérées (tableau II), ne dépistent que 45 à 55 % des PR débutantes (tableaux III et IV) et peuvent être présents chez un nombre faible mais appréciable d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques. La spécificité des anti-CCP pour le diagnostic de PR est cependant de 98 %, ce qui est remarquable. Le risque relatif de développer une PR lorsqu'on a des anti-CCP, exprimé en odds-ratio, varie de 25 à 38 selon les séries alors qu'il n'est que de 2 pour la présence de facteurs rhumatologiques. Rares sont les situations rhumatologiques où on rencontre des anti-CCP en dehors de la PR de l'adulte

(tableau V)~ Devant un tableau clinique suspect de polyarthrite rhumatoïde débutante, la présence d'anti-CCP a une valeur prédictive positive de 55o/0 et celle des facteurs rhumatoïdes de 45 % dans une étude allemande récente [4]. Si on ajoute simplement aux anti-CCP l'existence d'une raideur articulaire matinale, la sensibilité diminue de 43 à 29%, mais la spécificité augmente de 86 à 99 %.

Ajoutée à la présence de facteurs rhumatoïdes, la raideur matinale diminue la sensibilité de 46 % à 30 % et augmente la spécificité de 78 % à 97 %.

La combinaison de 2 tests immunologiques est encore plus performante dans la prédiction d'une évolution rhumatoidale ultérieure : ainsi pour Jansen [5], l'association de FR IgM à plus de 40 UI/ml et d'anti CCP à plus de 50 U/ml a une sensibilité de 55,4 % et une spécificité de 96 % chez les patients ayant une polyarthrite débutante. Ces chiffres sont très proches de ceux de Saraux pour la positivité de 2 des 3 tests suivants anti-CCP/FR IgM en Elisa/FR IgM latex : sensibilité 57 %, spécificité 95 %.(73)

## **5.1.2. Diagnostic immunologique des maladies auto immunes spécifiques d'organes :**

### **5.1.2.1. Thyroïdite auto-immune :**

Les dosages biologiques s'attachent à mettre en évidence une hypo- ou hyperthyroïdie et l'auto-immunité thyroïdienne, qui est mise en évidence par la présence d'auto-anticorps antithyroïdiens.

#### **5.1.2.1.1. Dosage des auto-anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg) :**

La thyroglobuline présente un degré d'hétérogénéité élevée dû à des différences apportées par ses modifications post-traductionnelles (glycosylation, iodation, sulfatation). Pendant le processus de synthèse et de libération des hormones thyroïdiennes, la Tg est polymérisée et dégradée. Par conséquent, la structure immunologique de la Tg est extrêmement complexe. Les caractéristiques des préparations de Tg peuvent varier largement selon l'origine du tissu thyroïdien humain et le procédé de purification utilisé. C'est le premier indice expliquant pourquoi les dosages des Ac anti-Tg et de la Tg sont si difficiles à standardiser (73).

Les principes de dosage des Ac anti-Tg ont évolué de l'immunofluorescence sur coupes de tissu thyroïdien à des méthodes par agglutination passive de globules rouges tannés jusqu'aux plus actuels dosages immunologiques compétitifs et non compétitifs.

Cette évolution technique a amélioré la sensibilité et la spécificité des dosages des anticorps anti-Tg sériques. Cependant, parce que les dosages plus anciens sont encore utilisés concurremment aux plus récents dans les laboratoires cliniques.

Les dosages sont étalonnés avec des préparations brutes ou purifiées d'Ac anti-Tg en mélangeant les sérums de patients ou des préparations d'immunoglobulines de donneurs.

D'autres raisons entraînant des différences entre méthodes sont en rapport avec l'hétérogénéité des Ac anti-Tg eux-même (74-75-76). La variabilité inter-essais des taux sériques des anticorps anti-Tg peut également, refléter des différences qualitatives dans l'affinité et la spécificité épitopique des Ac anti-Tg présents dans différents échantillons sériques de patients présentant diverses conditions thyroïdiennes et immunologiques.

Une autre raison pour expliquer les différences inter-essais est l'interférence de taux élevés d'antigène circulant (Tg) dans le principe même du dosage, comme déjà observé souvent dans les cas de maladie de Basedow avec métastases de carcinome thyroïdien différencié (76)

#### 5.1.2.1.2.

#### ***Dosage des auto-anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO) :***

La thyroperoxydase est impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdiennes et elle se situe au pôle apical de la cellule folliculaire. Plusieurs isoformes correspondant à des épissages différentiels de l'ARN de la TPO ont été décrits. Les molécules de TPO peuvent aussi différer au niveau de leur structure tri-dimensionnelle, de leur glycosylation et de leur liaison à l'hème. La plupart des molécules de TPO n'arrivent pas à la membrane apicale et sont dégradées dans la cellule (73)

Les auto-anticorps anti-TPO ont été décrits initialement comme les auto-anticorps antimicrosomaux puisqu'ils réagissaient avec des préparations brutes de membranes de cellules thyroïdiennes.

L'antigène microsomal était ultérieurement identifié comme étant la TPO. Des dosages plus anciens de ces auto-anticorps anti-microsomaux, par immunofluorescence ainsi que par agglutination passive de globules rouges tannés, sont encore utilisés en plus des nouveaux dosages immunologiques, compétitifs et non compétitifs, des Ac anti-TPO qui sont plus sensibles. Ces nouvelles méthodes immunologiques remplacent actuellement l'ancien dosage par agglutination des auto-anticorps anti-microsomaux parce qu'ils sont quantitatifs, plus sensibles et peuvent être automatisés facilement. Cependant, il y a de grandes variations dans la sensibilité et la spécificité des nouveaux dosages des Ac anti-TPO. Pour partie, ces variations proviennent de différences dans les préparations de TPO utilisées dans les différentes trousse de dosage. Lorsqu'elle est extraite du tissu thyroïdien humain, la TPO peut être utilisée comme une préparation brute de membrane ou bien être purifiée par différentes méthodes. La spécificité du dosage peut également différer à cause de la



contamination par d'autres antigènes thyroïdiens, particulièrement la Tg, et/ou à cause des variations dans la structure tri-dimensionnelle de la TPO. L'utilisation de TPO humaine recombinante élimine le risque de contamination mais ne résout pas le problème des différences dans la structure de la TPO qui dépend de la technique utilisée pour la purifier. La plupart des dosages des Ac anti-TPO actuels sont quantifiés en unités internationales .(77)

### **Dosages conseillés pour les Ac anti-TPO :**

- Des dosages immunologiques des Ac anti-TPO sensibles, spécifiques, utilisant des préparations appropriées de TPO humaine native ou recombinante très pures comme antigène, devraient remplacer les anciens tests d'agglutination peu sensibles et semi-quantitatifs des anticorps anti-microsomaux.
- La signification clinique d'une faible concentration des Ac anti-TPO exige plus d'étude [6]

#### **5.1.2.1.3.**

#### ***Dosage des auto-anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac anti-R-TSH) :***

Il y a trois grands types des Ac anti-R-TSH qui sont dosés soit par dosage biologique, soit par dosage des récepteurs. Les dosages d'immunoglobulines anti-récepteur ou inhibitrice de la fixation de la TSH (TBII, Thyroid Binding Inhibitory Immunoglobulins) ne mesurent pas directement l'activité biologique, mais évaluent si l'échantillon contient des immunoglobulines qui peuvent bloquer in vitro la liaison de la TSH à une préparation de récepteurs. Les anticorps stimulant le récepteur de la TSH (TSI, Thyroid Stimulating Immunoglobulins) paraissent lier la portion N-terminale du domaine extra-cellulaire du récepteur et imitent les actions de la TSH en induisant la transduction du signal post-récepteur

et la stimulation de la cellule. Par contre, la région C-terminale du récepteur de cette hormone est plus importante pour les anticorps qui bloquent le récepteur (TBAAb, Thyroid Binding Antibody) ce qui empêche la stimulation par les TSI ou la TSH et provoque l'hypothyroïdie.

Les immunoglobulines stimulant la croissance de la thyroïde (TGI, Thyroid Growth-stimulating Immunoglobulins) sont moins bien caractérisées. Aujourd'hui, le manque de corrélation entre les taux des Ac anti-R-TSH et le statut clinique des patients est, pour une grande part, dû à l'hétérogénéité de ces anticorps circulants. Le fait que des Ac anti-R-TSH différents peuvent coexister chez un patient donné et changer avec le temps explique pourquoi il a été difficile de développer des dosages de ces anticorps d'une grande fiabilité diagnostique (78-79-80)

#### **5.1.2.2. *l'hépatite auto-immune :***

Le diagnostic des HTAI repose sur la présence d'une hypergammaglobulinémie, d'une cytolyse, d'une cholestase, d'auto-anticorps caractéristiques d'HAI (anti-F actine, anti-LKM1, anti-LC1, ANA) ou de CBP (anti-M2, anti-Sp100, anti-Gp210), et de lésions histologiques inflammatoires et nécrotiques. L'apport des anticorps anti-F actine, anti-LKM1, anti-LC1 est déterminant d'autant plus qu'ils permettent de distinguer l'HAI de type 1 et celle de type 2.

Les Ac anti-SLA/LP, plutôt associés à une hépatite plus sévère sont particulièrement utiles pour le diagnostic des HAI séronégatives pour les auto-Ac courants.

Grâce à la valeur diagnostique quasi-certaine des Ac anti-M2, anti-Sp100, et anti-gp210, le diagnostic de la CBP est plus facilement abordable que celui de la CSP et de la CAI.

Orientée par les données cliniques, la démarche du diagnostic immunologique des HTAI tire

profit des différentes techniques spécialisées de laboratoire incluant l'immunofluorescence, l'immunodot ou blot, et l'Elisa, sous condition d'une étroite collaboration clinico-biologique.

## **5.2.            *diagnostique des facteurs favorisant l'auto-immunité***

### **5.2.1.            Déficit en Complément :**

#### **5.2.1.1.            - *Dosage fonctionnel global : complément hémolytique 50% (CH50)***

Le CH 50 est un test hémolytique qui explore l'activité fonctionnelle de la voie classique et de la voie finale commune. Le CH50 est la plus petite quantité de sérum frais capable d'entraîner la lyse de 50 % d'une suspension d'hématies de mouton sensibilisées de façon optimale par des anticorps anti-hématies. Les résultats peuvent être exprimés en pourcentage par rapport à la lyse obtenue en présence d'un pool de plasmas provenant de sujets normaux. Le laboratoire doit toujours indiquer les normes de ses résultats.

- L'élévation du CH50 traduit l'existence d'un syndrome inflammatoire, quelle que soit son étiologie.
- L'abaissement du CH50 signifie :
  - Soit une pré-activation in vivo dans le sérum du patient avant le prélèvement : par exemple au cours d'une connectivite comme le lupus érythémateux disséminé ; la consommation de certaines fractions résulte alors en une inefficacité in vitro.
  - Soit un déficit quantitatif (fonctionnel) ou quantitatif d'une ou plusieurs fractions.

Le CH50 est un test très utile pour le dépistage des déficits homozygotes en composant du complément. Dans ce cas, le CH50 est nul ou très abaissé. Le déficit en C1 inhibiteur est évoqué devant une baisse du CH50, du C4 et du C2 avec un C3 normal. Le C1 inhibiteur peut être dosé par méthode immunochimique (néphélométrie ou immun-diffusion radiale) et par un test fonctionnel d'inhibition de C 1.

Dans des circonstances expérimentales où l'on ne souhaite pas que l'activation du complément interfère avec d'autres mécanismes, on peut inactiver le complément en chauffant le sérum à 56°C pendant 30 mn.

### **5.2.1.2.                    *Dosage pondéral des fractions***

La détection d'une diminution quantitative d'une ou plusieurs fractions se fait par dosage pondéral par immuno-diffusion radiale, en néphélométrie, ou par ELISA. Cette diminution peut traduire l'activation in vivo de la voie si C2, C4 et C3. sont abaissés L'activation isolée de la voie alterne induit une diminution des taux de C3 et de facteur B sans modification des taux de C2 et C4. . Cependant, une activation majeure de la voie classique peut s'accompagner d'un recrutement de la voie alterne, amplifiant la consommation de C3.

Le dosage systématique de C4, C2 et du facteur B, associé au dosage du CH50, permet non seulement d'étudier les fractions les plus souvent déficitaires ( C4 et C2) , mais aussi de contrôler le CH50.

### **5.2.1.3.                    *Etude du polymorphisme***

L'étiologie du déficit quantitatif d'une peut être précisée grâce à l'étude du polymorphisme génétique de cette fraction. Avant d'entreprendre cette étude, il convient de vérifier par des dosages répétés, la constance de la diminution de la fraction..

### **5.2.1.4.                    *Dosage fonctionnel individuel des fractions***

C'est un dosage complexe auquel on ne recourt que dans les cas rares où le CH50 est abaissé à plusieurs reprises sans diminution quantitative des fractions.

L'activité fonctionnelle de chaque composant peut être mesurée individuellement par des tests hémolytiques qui reposent sur un principe commun : les globules rouges de mouton recouverts des composants précédant le composant à doser, par exemple EAC1-4 pour le dosage de C2 , sont incubés en présence du sérum à tester. On ajoute ensuite les composants C3 à C9 en excès en excès. Le degré d'hémolyse sera directement proportionnel à l'activité de C2 (83)

### **5.2.2.                    *Déficit immunitaire commun variable DICV :***

Le diagnostic de DICV ne peut être porté qu'après exclusion des autres causes d'hypogammaglobulinémie tels que l'entéropathie exsudative, le syndrome néphrotique, un état de dénutrition grave...Le bilan nécessaire pour poser le diagnostic d'un DICV comporte une électrophorèse des protides, un dosage pondéral des Ig, une numération des lymphocytes B circulants et un phénotypage lymphocytaire (Lym T( CD3, CD4, CD8) et Lym B (CD19 ,CD20, CD27)). En cas de normalité du taux des Ig et/ou en cas d'infections à répétition, un dosage des sous-classes d'IgG est recommandé, car le

déficit peut ne concerner que les IgG2, dont la baisse pourrait passer inaperçue lors d'un dosage global des IgG . Le retentissement de la maladie est évalué par la recherche de foyers infectieux chroniques, surtout dentaires, oto-rhino-laryngés, bronchopulmonaires et digestifs, mais aussi urinaires, cutanés, articulaires, neurologiques ou septicémiques. La répétition des épisodes infectieux pulmonaires peut évoluer vers la dilatation des bronches et l'insuffisance respiratoire chronique (81-82).

## **6. Prise en charge thérapeutique des DIPs avec auto-immunité :**

### **6.1. Particularités liées à la prise en charge d'un patient immunodéprimé avec auto-immunité :**

La prise en charge thérapeutique d'une maladie auto-immune associée à un DIP amène immédiatement la problématique de la prévention du risque infectieux (vaccinations, substitution, complications liées aux traitements de fond comme à une éventuelle allogreffe) et de l'aggravation de ce risque infectieux en rapport avec le traitement de la maladie auto-immune.

#### **6.1.1. Principes généraux :**

Dans le cas d'émergence de manifestations auto-immunes au décours d'un DIP, il faut toujours évaluer la balance bénéfique/risque des thérapeutiques envisagées et prendre des précautions particulières concernant la majoration du risque infectieux. Le haut conseil de santé publique a émis des recommandations auxquelles on peut se référer concernant la prise en charge vaccinale chez les patients atteints de DIPs. De façon générale, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de déficit cellulaire sévère. Au préalable à l'introduction d'un traitement immunosuppresseur, il ne faut pas méconnaître une infection chronique qui peut entretenir certaines manifestations, comme des cytopénies ou des manifestations digestives par exemple, et qui peuvent bénéficier d'une prise en charge spécifique. En fonction du DIP sous-jacent, il faudra être particulièrement attentif à certains risques spécifiques surajoutés par l'utilisation de certaines biothérapies ou vaccins. Par exemple, chez les patients atteints de CGD ou dans les déficits de la voie IL-12/IFN- $\gamma$ , la vigilance devra être encore plus grande à l'égard du risque de réactivation tuberculeuse en cas d'utilisation d'anti-TNF- $\alpha$  et le vaccin anti-BCG est contre-indiqué du fait du risque de BCGite généralisé. La vaccination antigrippale annuelle est recommandée après l'âge de 2 ans dans la plupart des DIPs et la vaccination anti-pneumococcique (schéma primeboost avec le vaccin 13 valences/Prévenar13<sup>®</sup> suivi 2 mois plus tard du vaccin 23 valences/Pneumo23<sup>®</sup>) est recommandée dans les déficits de l'immunité humorale et cellulaire même en cas de substitution en immunoglobulines. De plus, le vaccin antiHaemophilus de type b et anti-méningocoque est recommandé en cas d'anomalies de la voie du complément ou d'asplénie. Concernant l'antibioprophylaxie, le

cotrimoxazole (800 mg/j) est recommandé au long court en cas de neutropénie chronique profonde ( $< 500/\text{mm}^3$ ), de CGD ou de lymphopénie CD4 profonde.(84-85-86)

Dans DICV avec dilatations des bronches et infections récurrentes, une antibioprophylaxie par azythromycine 250 mg 3 fois par semaine est parfois proposée Le traitement de la maladie rhumatologique dans CVID est presque le même que celui de la maladie auto-immune primaire. Les glucocorticoïdes représentent la première ligne de traitement pour toutes les complications de CVID associées à un dérèglement immunitaire. D'autres stratégies de traitement, administrées en association avec l'IgRT (87-88-89)

### **6.1.2. Cytopénies auto-immunes :**

Des doses supérieures d'IgIV (de l'ordre de 1 g/kg) peuvent être nécessaires en cas de PTI ou d'AHAI. Par ailleurs, le taux résiduel d'immunoglobuline cible, pour éviter les infections chez ces patients, est également supérieur (87). 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/m<sup>2</sup> hebdomadaire) a aussi été utilisé dans les formes réfractaires et/ou récurrentes avec efficacité(88). Cependant le traitement par rituximab au cours de l'ALPS est fréquemment compliqué d'hypogammaglobulinémie profonde et persistante (8-90) et expose à des complications infectieuses graves en dehors de substitution par IgIV.

En cas de splénectomie ou en cas d'utilisation du rituximab, la protection anti-infectieuse doit être accrue par une majoration des doses d'IgIV, du fait du risque augmenté d'infection bactérienne à germes encapsulés (en plus des mesures habituelles) (91)

### **6.1.3. Manifestations rhumatologiques :**

La prise en charge thérapeutique des arthrites associées au DIPs fait appel aux antibiotiques en cas d'arguments pour une étiologie infectieuse et un traitement ciblant les germes intracellulaires (doxycycline) est facilement proposé. Par ailleurs, la substitution par immunoglobulines polyvalentes apporte fréquemment une amélioration des douleurs (91). Dans le cas contraire, le traitement recourt en première ligne aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou stéroïdiens puis aux traitements immunomodulateurs (méthotrexate, salazopyrine). Enfin, il existe d'authentiques rhumatismes inflammatoires qui nécessitent le recours aux thérapies ciblées, selon les mêmes modalités que dans la polyarthrite rhumatoïde (anti-TNF abatacept, rituximab).

#### **6.1.4. Granulomatoses :**

La prise en charge des complications granulomateuses associées au DIP ne nécessite que rarement une prise en charge thérapeutique spécifique. Les IgIV ou SC sont habituellement inefficaces sur la granulomatose. En cas de complications (hypersplénisme, compression liée à une adénomégalie, hépatite, lymphoprolifération), le traitement pourra recourir à la splénectomie, à une chirurgie de décompression ou exceptionnellement à un traitement immunosuppresseurs. Là encore, les complications infectieuses surajoutées à ces thérapies devront être prévenues et le rapport bénéfice/risque soigneusement pesé.

#### **6.1.5. Phénotypes complexes à risque évolutif sévère**

La meilleure connaissance du profil évolutif péjoratif de déficits immunitaires complexe avec auto-immunité (défaut de CTLA-4 et LRBA, activation de PI3KCD, IPEX), les succès de l'emploi de thérapies ciblées dans certains DIPs, mais aussi les meilleurs taux de réussite en cas de réalisation précoce de l'allogreffe dans les DIPs à risque de complications sévères, plaident pour une identification précoce des patients sur la base de la reconnaissance syndromique et génétique de leur DIP, afin de pouvoir envisager rapidement le mode de prise en charge adapté.

### **6.2. *Perspectives thérapeutiques des manifestations auto-immunes associées aux déficits immunitaires :***

La précision des anomalies génétiques dans certains DIP avec manifestations auto-immunes a permis de d'ouvrir des perspectives thérapeutiques avec des traitements ciblés sur le mécanisme physiopathologique sous-jacent.

#### **6.2.1. Thérapies immunomodulatrices**

L'hydroxychloroquine, en inhibant la dégradation lysosomiale, permet de restaurer la fonction de LRBA chez certains patients mutés pour LRBA et prévient la perte de CTLA-4 à la surface des LTrégs (93). Ce traitement pourrait être envisagé chez ces patients.

La rapamycine ou le sirolimus, en inhibant mTOR, permet de restaurer en partie le phénotype (lymphoprolifération) des patients atteints de mutations gains de fonction de PI3K (94). Par ailleurs, le sirolimus, autre inhibiteur de mTOR, a aussi montré son efficacité dans les cytopénies auto-immunes associées au syndrome ALPS (95) Du fait de sa bonne tolérance, ce type de traitement pourrait être considéré comme un traitement d'épargne cortisonique de premier choix en cas de cytopénies auto-immunes associées à l'ALPS.

L'IL-7 recombinante est une thérapeutique envisagée dans les lymphopénies CD4 idiopathiques (96). Dans un essai de phase I/IIA, cette thérapeutique a conduit à une élévation du nombre absolu de LT CD4+ et CD8+ circulants.

Le G-CSF pourrait augmenter la sécrétion d'IL-17 et améliorer le phénotype des patients atteints de déficits immunitaires avec anticorps anti-IL-17 (gains de fonction de STAT1, syndrome APECED) (97).

### **6.2.2. Thérapies ciblées :**

La découverte des défauts de fonction de CTLA-4 et LRBA a naturellement conduit à l'utilisation de CTLA-4-Ig (abatacept) pour restaurer le phénotype de ces patients. Cela a eu pour effet de réduire la lymphoprolifération d'organe (en particulier pulmonaire) (98)

Par ailleurs, l'utilisation d'anti-IL-17, en restaurant l'apoptose médiée par FAS dans les LB auto-réactifs, pourrait être un traitement des manifestations auto-immunes dans l'ALPS (99)

### **6.2.3. Allogreffe de cellule souches hématopoïétique chez l'adulte :**

Les données publiées (100-101) retrouvent un taux de mortalité élevé (proche de 50 %) lié au terrain de déficit immunitaire sous-jacent et aux comorbidités (traitements, infections). L'avenir de la thérapie cellulaire des déficits immunitaires de l'adulte serait, outre le recours à des protocoles de conditionnement atténués spécifiques aux DIPs, de mieux cibler les indications sur la base de la corrélation génotype/phénotype, et d'envisager plus précocement cette option thérapeutique sur la base de facteurs pronostics évolutifs (sur l'exemple des mutations de GATA2 dans le syndrome myélodysplasique) (102).



## II. La Partie pratique

---

## **Chapitre II: Méthodes et matériels**

## **Objectif de l'étude :**

L'objectif de ce travail était de déterminer le profil clinique et immunologique des maladies auto-immunes au cours du déficit immunitaire.

## **Type et lieu d'étude :**

Il s'agit d'une étude de cohort descriptive rétrospective menée au laboratoire d'immunologie de l'unité HASSIBA BENBOUALI -Blida allant de janvier 2021 jusqu'au mai 2021.

### **1. Patients :**

#### **1.1. Matériel biologiques :**

## **- Population étudiée :**

L'étude a concerné des patients atteints des maladies auto-immunes au cours d'un déficit immunitaire diagnostiqués selon les critères de l'ACR 1997, explorés sur le plan immunologique au niveau du laboratoire d'immunologie de l'unité Hassiba BENBOUALI BLIDA.

## **Critères d'inclusion :**

Tous les Patients atteints des maladies auto-immunes au cours d'un déficit immunitaire diagnostiqués selon les critères de l'ACR 1997 et patients ayant bénéficié d'un bilan immunologique au niveau de l'unité d'immunologie Hassiba BENBOUALI, adressées par les différents services du CHU de Blida notamment les services de CAC et de pédiatrie, ainsi que les patients externes pendant la période de l'étude, était incluses dans notre étude.

## **Critères d'exclusion :**

Les patients dont les sérums étaient insuffisants ou non pas étaient trouvé et les patients dont le bilan immunologique n'a pas été réalisé ou incomplet.

Les patients qui présentent des maladies auto-immunes uniquement.

**Critères de non inclusion :** Aucun.

## **Échantillons :**

Le sang du patient était recueilli par ponction veineuse sur tube sec et acheminé au laboratoire où il a été centrifugé à 3200 tours par minute pendant 10 min pour récupérer le sérum conservé à une température de 4C°.

## **Recueil de données :**

Les données, avec les résultats de l'exploration immunologique effectuée chez ces patients (une recherche d'anticorps antinucléaires, dosage de l'anticorps anti-DNA et recherche des anticorps anti antigènes nucléaires solubles, TTG, DGP , dosage du complément , dosage d'immunoglobulines ), ont été recueillies et traités dans un fichier Excel.

### **1.2. Matériels:**

#### **Appareillage :**

- Microscope à fluorescence type Jenamed 2 Carl Zeiss.
- Lecteur ELISA type MRX Magellane bioscience.
- Centrifugeuse Jouan type CR3i.

#### **Réactifs**

##### **1 Réactifs de la technique IFI :**

**-Dépistage :** NOVA Lite HEp-2.

##### **2 Réactifs de la technique ELISA :**

**-Dépistage :** QUANTA Lite ANA ELISA.

**-Identification :** QUANTA Lite ENA 6 ELISA, QUANTA Lite Histone ELISA, QUANTA Lite ENA profile EIA, QUANTA Lite dsDNA SC ELISA, AESKUELISA Nucleo-h.



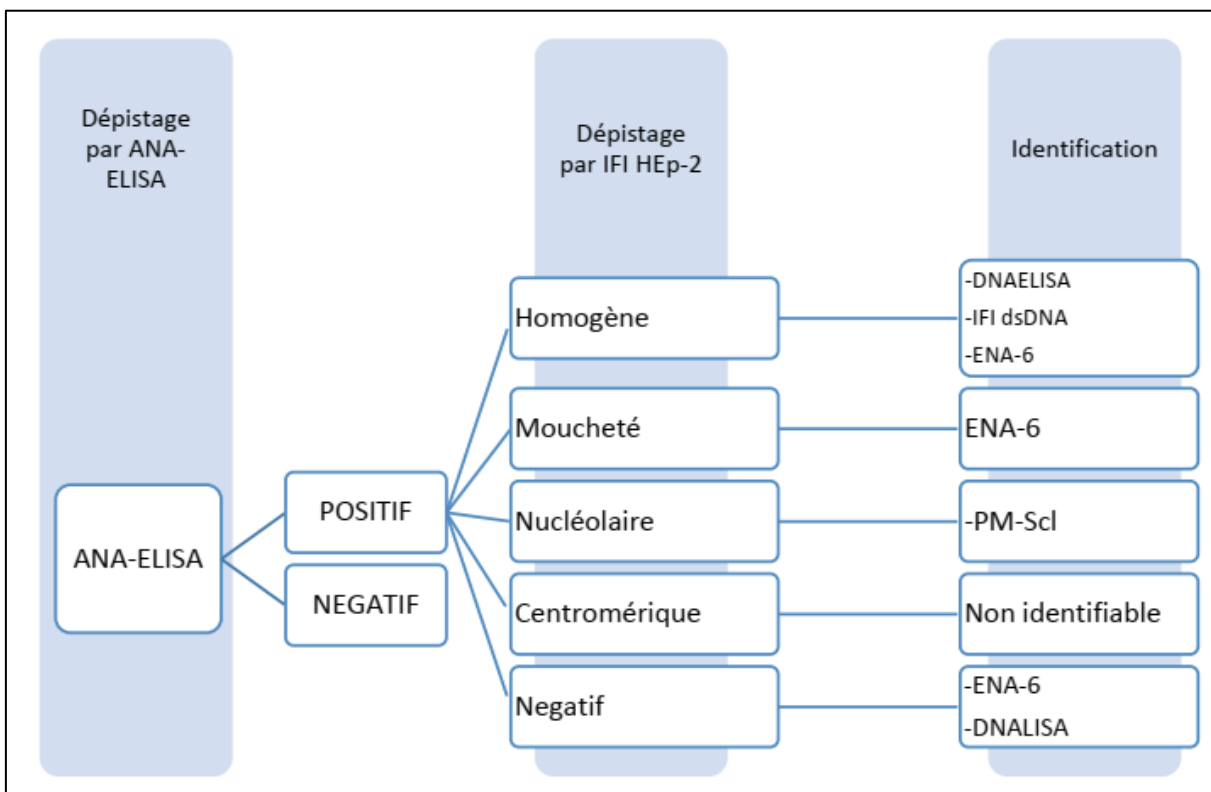
**Autres :**

- Tubes et consommables de prélèvement.
- micropipettes 5, 10, 100 et 1000 µL.
- tubes en plastiques pour la dilution des échantillons.
- bocal coplin et chambres humides.
- eau distillée.
- bleu d’Evans.

**2. Etude immunologique**

**2.1. Détection d’AAN:**

Les AAN sont détectés au niveau du laboratoire d’immunologie Hassiba benbouali en deux étapes : Dépistage puis identification. Un screening initial par ANA-ELISA est suivi en cas de positivité par un screening IFI pour orienter le test d’identification selon l’aspect de fluorescence. L’identification se fait par IFI sur Crithidia luciliae et par technique immunoenzymatique. Les spécificités identifiées sont les anticorps anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anti-Sm, anti-Sc170, anti-Jo1 selon les étapes représentées dans le schéma (Figure V.1).



**Figure 5: Stratégie de détection d’AAN au niveau du laboratoire d’immunologie Hassiba BENBOUALI**

## 2.2. *Dépistage et identification d'AAN :*

*Tableau 3: Les différents tests réalisés dans l'étude*

	TEST	TECHNIQUE	COFFRET	SPECIFICITE RECHERCHE
Dépistage	ANA	ELISA	QUANTA Lite	Nucleosome, centromere, PCNA, Mitochondrial M2, Ribosome P, Sm, RNP, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo-1
	FAN	IFI sur Hep-2	NOVA Lite	Tous les AAN
Identification	ENA-6	ELISA	QUANTA Lite	Sm, RNP, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo-1
	DNALISA	ELISA	QUANTA Lite	ADN double brin
	Histone	ELISA	QUANTA Lite	Histone
	Nucleo-h	ELISA	AUESKU	Nucleosome (ADN + histone)

## 2.3. *Mode opératoire :*

### 2.3.1. ELISA :

- Préparation du test :

-Tous les réactifs et échantillons étaient portés à température ambiante et bien mélangés.

-Dilution la solution de lavage.

-Préparation les sérums en diluant dans le diluant échantillon ANA HRP.

-Placement le nombre nécessaire de micro puits sur le portoir.

- Exécution de test-Distribution des contrôles ELISA fortement, faiblement positifs en AAN et négatif prédilués et les sérums dilués des patients.

-incubation 30 minutes à température ambiante.

-Lavage : versement du contenu des puits et ajout du tampon dilué dans tous les puits qui est ensuite reversé, opération répétée 3 à 5 fois puis la plaque est retournée en la tapotant sur du

papier absorbant, pour enlever le liquide de lavage résiduel.

-Distribution du conjugué HS HRP IgG dans chaque puits.

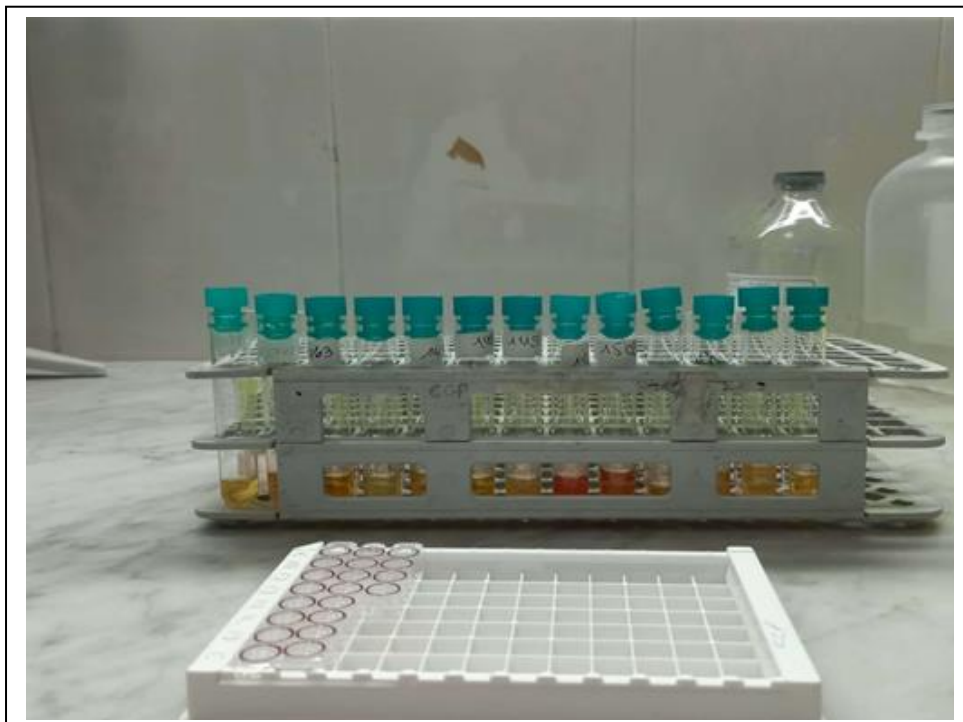
-Incubation 30 minutes à température ambiante.

-Lavage.

-Distribution de chromogène tétraméthyl benzidine (TMB) dans chaque puits et incubation à l'obscurité 30 minutes à température ambiante.

-Ajout de la solution d'arrêt HRP (acide sulfurique) dans chaque puits.

- Lecture : La densité optique (DO) de chaque puits était lue à 450nm.



- **Interprétation :**

La valeur seuil de positivité était prise selon les recommandations du fabricant à 20 UI.

Négatif	< 20UI
Modérément positif	20-60UI
Fortement positif	>60UI

- **Limites du test :**

-La présence de Complexes Immuns ou d'autres agrégats d'Immunoglobulines dans le sérum humain peut entraîner l'augmentation d'une liaison non spécifique et des résultats faussement positifs.

-Tous les patients atteints de connectivites ne sont pas nécessairement ANA positifs.

-Les résultats obtenus à l'aide de ce test devront être corrélés avec les signes cliniques et d'autres tests sérologiques.

-La spécificité d'un sérum positif ne peut pas être déterminée à l'aide de ce test. Il est recommandé d'utiliser d'autres tests pour déterminer la spécificité.

- Les sérums de contrôle de ce coffret sont RNP positifs. Cet antigène est l'un des plus sensibles à la dégradation. De ce fait, ces contrôles permettent une mesure sensible de l'intégrité de l'antigène.

D'autres contrôles peuvent être utilisés en plus pour suivre le niveau des différents antigènes selon le choix du laboratoire

-Les performances du coffret pour les échantillons autres que les sérums n'ont pas été établies.

### **2.3.2. IFI :**

- **Préparation du test :**

-Tous les réactifs et échantillons sont amenés à température ambiante (20-25°C).

-Préparation de solution de dilution en diluant avec l'eau distillé

-Préparation des échantillons des patients en diluant à 1/80 par solution de dilution

- **Exécution du test :**

-Etiquetage des lames.



-Addition d'une goutte de control positifs, négatif non dilué et les dilutions des échantillons patients respectivement sur les puits.

-Incubation 30 minutes dans la chambre humide à température ambiante.

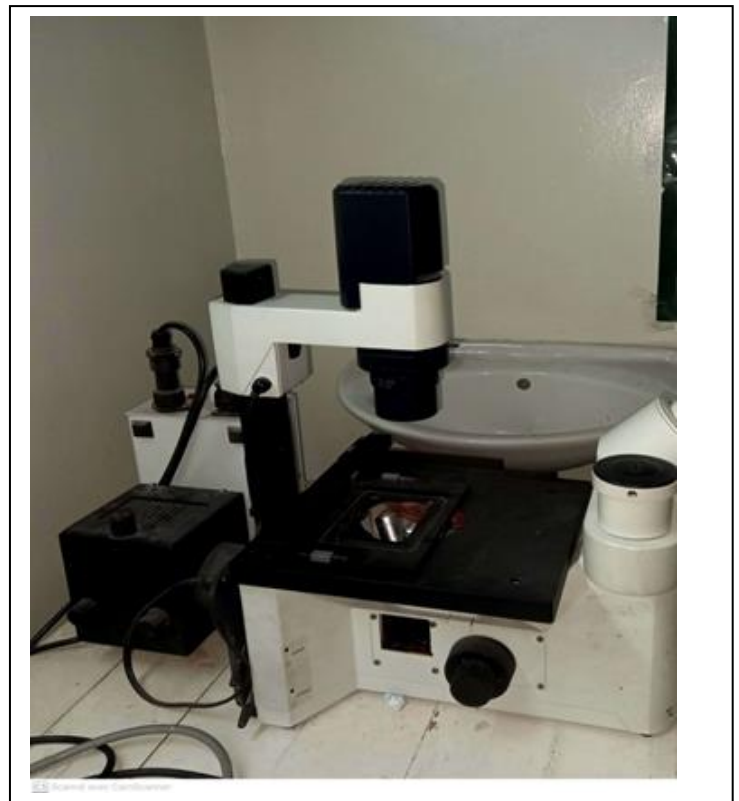
-Rinçage des lames à l'aide d'une pissette rempli avec solution de lavage, placés ensuite dans une fiole de Coplin d'amortisseur dilué pendant jusqu'à 5 minutes.

-Addition du conjugué fluorescent après élimination de l'excès de solution de lavage en secouant la lame et ré-incubation les lames pendant 30 minutes.

-Lavage : Placer les lames dans fiole de Coplin remplie par solution de lavage diluée, deux fois 5 minutes, séparées par une fois dans une fiole de Coplin remplis cette fois par solution de lavage additionnée de contre colorant (Bleu d'Evans) pendant 5 minutes.

### Montage de la Lame

- Lecture : à l'aide du microscope fluorescent



**Figure 6: microscope fluorescent**



**Figure 7: Les différents aspects de fluorescence**

• **Interprétation :**

La limite de positivité était une dilution de 1/80. Les lames sont lues après validation du test selon l'aspect des témoins positif et négatifs. Les différents aspects de fluorescence étaient observés : L'aspect homogène, moucheté, nucléolaire, centromérique, cytoplasmique.

• **Limites du test :**

-Des titres élevés en ANA sont généralement associés à des connectivites mais avant d'établir un diagnostic, il est recommandé de vérifier les autres marqueurs et signes cliniques du patient.

-Les autoanticorps anti SS-A ne sont pas détectables par IFI sur Hep-2

-Un faible pourcentage de LES peut présenter un résultat négatif pour la recherche des ANA par technique d'immunofluorescence indirecte bien que l'on puisse mettre en évidence des ANA par d'autres méthodes

-Les patients avec un LES médicalement induit peuvent présenter un aspect homogène ou périphérique lors de la recherche des ANA. Lors de corticothérapie, les sérums de patients peuvent donner des résultats négatifs

-Plus d'un auto-anticorps peut être présent dans un échantillon de patient. La dilution du sérum permet de discerner plus facilement tous les marquages. De même, à des titres très élevés, un effet de zone peut masquer le vrai titre/résultat. Tous les échantillons suspectés comme donnant des résultats à un titre faible doivent être redilués.

-La qualité des filtres, des optiques et de la source lumineuse peut influencer la sensibilité du test. Les performances du microscope sont dépendantes du bon entretien et plus particulièrement du centrage et du changement de la lampe.

-Des taux bas d'ANA peuvent être détectés chez des patients ayant des signes cliniques autres que pour la maladie rhumatoïde ou les connectivites. Le taux d'incidence des résultats positifs en ANA augmente avec l'âge chez les sujets normaux.

-Au moment de l'interprétation des aspects, la possible présence de plusieurs autoanticorps spécifiques doit être prise en compte. L'association d'autoanticorps différents peut induire un aspect homogène ou moucheté et il est recommandé d'effectuer la recherche des anti-ADN double brin et des antigènes nucléaires solubles (ENA) à partir de tous les échantillons présentant un aspect homogène.

-Bien qu'une dilution 1/80 de sérum patient soit habituellement employée pour le dépistage, il est possible que de la fluorescence faible, non spécifique au niveau des noyaux puisse se produire chez quelques échantillons à de faibles dilutions.

-La recherche des ANA n'apporte qu'une aide au diagnostic et ne constitue pas un diagnostic en soit. Les résultats du test doivent être interprétés en tenant compte du contexte clinique. Les lames vendues séparément sont classées comme « réactifs spécifiques d'analyte ».

Les caractéristiques analytiques et de performances ne sont pas établies, sauf comme élément de la trousse.

#### **2.4. Détection anticorps anti-ADN natifs :**

\*Principe de la technique ELISA appliquée au dosage des anticorps anti-DNA natif

- Les micro-puits sont recouverts de l'antigène ADN db de thymus de veau ;
- Les sérums dilués sont déposés dans les puits permettant ainsi la liaison spécifique de l'anticorps à l'ADN db fixé ;
- Après lavage, un anticorps anti IgG humaines conjugué est déposé ;
- Au cours de l'incubation, le conjugué enzymatique se lie aux IgG ayant reconnu l'ADN db ;
- L'excès de conjugué marqué non accroché est éliminé par des lavages ;
- Visualisation du conjugué par l'ajout du chromogène TMB ;
- En présence de peroxydase, on obtient une coloration bleue qui vire au jaune après l'ajout d'une solution d'arrêt ;

- Le produit final induit est coloré et la densité optique est lue à 450 nm.

### **Protocole :**

- Dépôt de l'échantillon : Déposer 100µl de chaque calibration, contrôle et échantillon dilué (1/101) dans les puits appropriés suivant le plan de la plaque. Incuber pendant 30min dans un incubateur agitateur à température ambiante.

- Lavage de la plaque : Après incubation laver 3 fois la plaque avec 200µl à 300µl de tampon de lavage en utilisant un laveur automatique. Après lavage final, renverser la plaque et sécher les puits en tapant la plaque sur du papier absorbant.

- Addition du conjugué : Déposer 100µl de conjugué par puits. Incuber dans un incubateur agitateur pendant 30min à température ambiante.

- Lavage de la plaque : de même façon que précédemment.

- Addition du substrat TMB : Déposer 100µl de TMB dans chaque puits. Incuber dans l'obscurité pendant 30min dans un incubateur agitateur à température ambiante.

- Arrêt de la réaction : Ajouter 100µl de solution d'arrêt dans chaque puits ; ceci induit un changement de couleur du bleu au jaune. Incuber et agiter pendant 30 min à température ambiante.

- Mesure de la densité optique : La DO de chaque puits est lue à 450nm à l'aide d'un lecteur de plaques.

### • **Calcul des résultats :**

Le calcul de la concentration en autoanticorps anti-ADN db, des contrôles et des échantillons dilués se fait par une lecture à partir de la courbe de calibration. Les valeurs des contrôles doivent être comprises dans les limites indiquées sur le certificat de contrôle qualité.

### • **Interprétation des résultats :**

- Négatif : < 30 UI/ml
- Douteux : 30-75 UI/ml
- Positif : sup 75 UI/ml

#### **2.4.1. Histone ELISA :**

### **Interprétation :**

La limite de positivité est une concentration de 1,5 UI/ml.

Négatif < 1.0UI

Faiblement positif 1.0-1.5UI

Modérément positif 1.5-2.5UI

Fortement positif >2.5UI

**Limite du test :**

-La présence de complexe immuns ou d'autres agrégats d'immunoglobulines dans le sérum humain peut entraîner une augmentation de liaison non spécifique et des résultats faussement positifs.

-Les résultats obtenus doit être corrélés avec les signes clinique et d'autres tests sérologiques.

-Les performances du coffret pour les échantillons autres que les sérums n'ont pas été établies

- Remarque : Tous les LES ou Lupus induit par les médicaments ne sont pas positifs pour les anticorps anti-histones.

**2.4.2. ENA 6 ELISA :**

• **Interprétation :**

Les recommandations du fabricant était suivi pour un seuil de positivité de 20 UI.

Négatif < 20UI

Faiblement positif 20-39UI

Modérément positif 40-80UI

Fortement positif >80UI

• **Limite du test :**

-La présence de complexe immuns ou d'autres agrégats d'immunoglobulines dans le sérum humain peut entraîner une augmentation d'une liaison non spécifique et des résultats faussement positifs.

-Tous les patients atteints de LES ou présentant le SGS ne sont pas anti SM, SS-A, SS-B, Scl-70 ou Jo-1 positifs.

-Les résultats devront être corrélés avec les signes cliniques et d'autre test sérologique.

-Certains échantillons pourraient avoir un taux d'anticorps indivisuel anti Sm, RNP, SS-A, SS-B, Scl-70 ou anti Jo-1 inférieurs au seuil pour chacun des tests spécifiques mais ils sont positifs pour le test ENA6-ELISA par un effet cumulatif.

- Les performances du coffret pour les échantillons autres que les sérums n'ont pas été établies.

### 2.4.3. ENA Profile :

#### • Interprétation :

La limite de positivité était de 12 UI selon le fabricant.

Négatif < 8.0UI

Douteux 8.0-12UI

Positif >12UI

#### • Limite du test :

- Le kit est utilisé uniquement comme aide au diagnostic. Un résultat positif suggère certaines maladies devraient être confirmées par des résultats cliniques.

-Les résultats obtenus à partir de ce test ne constituent pas une preuve diagnostique de la présence ou de l'absence de maladie.

## 3. Protéinogramme

### 3.1. *Electrophorèse des protéines sériques :*

#### Principe :

L'EPS est un examen simple, réalisé en routine qui permet de dépister et participe au suivi de nombreuses pathologies. Elle consiste à faire migrer les protéines sérique sur une membrane d'acétate de cellulose ou en gel d'agarose où elles se séparent en fonction de leur PM et leur charge électrique. Différentes fractions protéiques sont identifiées selon leur vitesse de migration électrophorétique: albumine, puis  $\alpha$ 1-globuline,  $\alpha$ 2-globuline,  $\beta$ -globuline et enfin  $\gamma$ -globuline.

Protocol

#### Mode opératoire :

L'électrophorèse des protéines sérique sur gel est réalisée par une technique semi automatisée utilisant l'automate HELENA SAS-1 et HELENA SAS-1 Urine analysis (figure voir l'annexe 1).

L'électrophorèse par le SAS -1 permet la migration et la séparation des protéines sériques en tampon alcalin (PH=8) sur un gel d'agarose prêt à l'emploi « Electrophoresis Gel ».

HELENA SAS-1 sépare les protéines sériques selon leur charge moléculaire en gel d'agarose

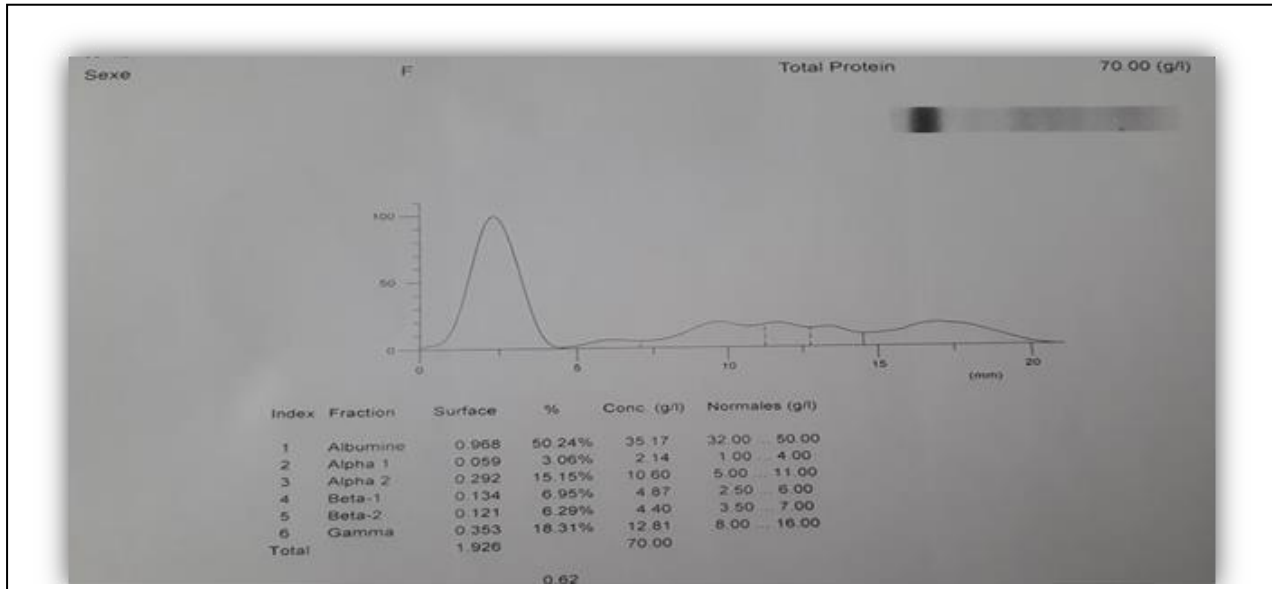
L'électrophorèse par SAS-2 permet la coloration, la décoloration et le séchage des gels d'électrophorèse.

- ✓ Pipeter 35 µL le sérum dans les puits correspondants sur le porte échantillon du SAS1 ou dans les cupules échantillons jetables (voir l'annexe 2)
- ✓ Placer avec précaution le porte-échantillon sur le chariot applicateur du SAS-1 ou à l'aide des ergots de guidage de l'embase du SAS-1. S'assurer qu'il est solidement mis en place.
- ✓ Sortir le gel de son emballage protecteur, retirer le film en plastique.
- ✓ Placer le guide d'alignement sur les picots de SAS-1.
- ✓ Déposer 2 ml de REP-prep au centre de la chambre SAS1.
- ✓ Placer le gel dans la chambre agarose vers le haut en respectant les polarités et en veillant à ce qu'il n'y ait pas de bulles d'air sous le gel.
- ✓ Sécher la surface du gel à l'aide d'un buvard C, jeter le buvard.
- ✓ Fixer les électrodes sur la partie supérieure des plots de sorte qu'elles soient en contact avec les ponts d'agarose.
- ✓ Mettre en place 2 applicateurs dans l'instrument SAS-1 : encoche A et 10.
- ✓ Réaliser l'électrophorèse.
- ✓ Une fois la migration terminée enlever les électrodes et les ponts d'agarose à l'aide de la raclette.
- ✓ Fixer le gel sur le support de la chambre de coloration SAS-2 ou SAS-4.
- ✓ Sélectionner le programme protéine sérique du module de coloration puis, en suivant les messages, colorer, décolorer et sécher le gel.
- ✓ Une fois le cycle de coloration terminé, enlevé le gel du support de la Chambre de Coloration.
- ✓ Sécher dans une étuve ventilée entre 60 et 70°C.
- ✓ La membrane est alors prête pour être examiné.

### **Résultats :**

Les résultats obtenue après le placement de la membrane dans le scanner EPSON PERFECTION V700 PHOTO ensuite analysé par le logiciel **Platinum** qui peut être directement relié au système LIMS (Laboratory Information Management System ) via une interface bidirectionnelle garantissant ainsi la sécurité des résultats du patient et des téléchargement de la liste de travail afin de permettre une quantification rapide et précise des bandes identifiées .les résultats de cet examen se présentent sous deux formes :

- Un graphique, résultat de l'intégration par sensitométrie de la bande électrophorétique.
- Des valeurs chiffrées, pour chacune des fractions en pourcentage et en concentration g/l calculée à partir de la protidémie totale.



**Figure 8: Protéinogramme normal**

### **Interprétations:**

L'analyse initiale à l'œil nu permet de déterminer l'aspect qualitatif de la membrane et permet de trancher entre l'absence et la présence du composant monoclonal. L'usage du densitomètre permet non seulement de déterminer l'aspect qualitatif, mais encore l'aspect semi-quantitatif, puisque il convertit l'intensité de la coloration en pourcentage à partir duquel on peut déduire les concentrations des différentes fractions en connaissant le taux de protéides totaux.

### **3.2. Dosage pondéral des immunoglobulines par immunonéphélométrie Laser :**

nous avons réalisé un dosage pondéral des IgG, IgA et IgM pour tous les patients et des sous classes d'immunoglobuline G (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4) chez certains patients avec une orientation diagnostique d'un déficit en sous classes d'immunoglobuline G en effectuant un prélèvement sanguin sur tube sec. Le dosage a été fait par néphélométrie laser sur un appareil de type BN prospec de Siemens®.

### **Principe :**

La néphélométrie laser est une technique de dosage des protéines qui se base sur l'émission d'une lumière monochromatique par une source laser ensuite la mesure de sa dispersion, entraînée par la formation des complexes immuns dans un milieu liquide dans une direction différente de celle du faisceau incident et selon un angle ouvert ou fermé. L'intensité des rayons dispersés est proportionnelle à la quantité des complexes immuns formés et donc à la



protéine à doser. L'évolution de la formation de tels complexes et les dosages se font dans la partie courbe en excès d'anticorps. La néphélométrie laser permet le dosage de nombreuses protéines dans le sérum humain, elle est automatisée, ce qui permet le dosage de nombreux échantillons simultanément.

### **Interprétation :**

Les concentrations des immunoglobulines sont interprétées selon l'âge du patient. Le tableau 3 résume les valeurs normales des Ig selon l'âge.

### **3.3. Turbidimétrie :**

Elle effectuée par l'automate **SPAPLUS\*** de **Bindingsite\*** (pour la réaction d'une protéine comprenant les paramètres suivants :

- Les Ig résiduelles VN = IgG = 7-16 g / IgA = 0.7-4 g/l IgM = 0.4- 2.3g/l
- La  $\beta_2m$  VN = 0.7- 1.8 mg/l
- L'albumine VN = 32- 50 g/l
- La CRP VN = 0-10mg/L
- Dosage des CLL sériques VN : **CLL.SériquesKappa** = 3.3 à 19.4 mg/l  
VN : **CLL.Sériqueslambda** = 5.7 à 26.3 mg/l
- Ration (CLL K/L) = 0.26- 1.65

### **Principe :**

**SPAPLUS\*** de **Bindingsite\*** (voir l'annexe1) mesure l'intensité de la lumière dispersée sous un angle fixe de 13-24 degrés.

La turbidimétrie est une technique utilisée en laboratoire qui permet de doser des substances ou particules dans une suspension



*Figure 9: Automate SPA PLUS de The Binding sit*

**Dosage d'IgA :** ( voir Annexe)

### **3.4. *Immunophénotypage des sous population lymphocytaires par cytométrie en flux :***

L'immunophénotypage des sous populations lymphocytaires du sang périphérique a été réalisé sur des tubes avec un anticoagulant EDTA. Il a été réalisé par cytométrie en flux sur un cytomètre FACS Canto de BD qui possède trois lasers différents et a la capacité de lire 8 couleurs.

#### **Principe :**

La cytométrie en flux (CEF) est l'analyse multiparamétrique d'une suspension de cellules entraînées dans un flux liquide et qui défilent à grande vitesse devant le faisceau d'un ou de plusieurs lasers. La taille des cellules (FSC : forward scatter) et leur granulosité (SSC : side scatter) sont les paramètres qui permettent une première séparation des cellules. La figure 16 représente la distribution des cellules sanguines (sang total lysé) selon ces deux paramètres. La fluorescence est un troisième paramètre qui permet une séparation plus précise des cellules. En effet, les fluorochromes sont couplés à des anticorps spécifiques de cellules, ils absorbent

l'énergie émise par le laser et émettent des photons d'une longueur d'ondes spécifique pour chaque fluorochrome. L'intensité de la fluorescence serait donc proportionnelle aux sites de liaisons avec l'anticorps et représenterait le taux de cellules ayant ces sites (par exemple un anticorps anti CD3 donnerait le taux des cellules T).

Le cytomètre possède un système fluide qui focalise les cellules dans la chambre de mesure, un système optique qui permet la collecte des différents signaux optiques émis par chaque cellule analysée, leur séparation puis leur acheminement vers des systèmes de détection appelés photomultiplicateurs qui transforment le signal optique en signal électronique. Après traitement de ces signaux, les informations sont représentées en une ou plusieurs dimensions selon le nombre des paramètres analysés.

**a. Réactifs** : les solutions et réactifs nécessaires pour cette technique sont :

- Les anticorps fluorescents spécifiques des marqueurs cellulaires des lymphocytes T, B et NK : anti-CD45 couplé au PerCP, anti-CD3 couplé au PerCP, anti-CD4 couplé au FITC, anti-CD8 couplé au PE, anti-CD19 couplé au PE, anti-CD20 couplé au APC et anti-CD16/56 couplé au PE.
- La solution de lyse des globules rouges
- Le PBS pour suspendre les cellules

**b. Mode opératoire** : nous avons ciblé les marqueurs de surfaces des LT, LB et NK tout en s'assurant que les différents AC utilisés sont couplés à des fluorochromes différents :

- Mettre 100µl de sang total dans un tube en verre avec 10µl de chaque anticorps, agiter au vortex.
- Incuber 10 à 15min à température ambiante et à l'abri de la lumière.
- Ajouter 2ml de solution de lyse des globules rouges (versalyse), agiter au vortex immédiatement.
- Incuber 15 mn à température ambiante et à l'abri de la lumière.
- Centrifuger à 1200 T/min pendant 5mn.
- Eliminer le surnageant et suspendre le culot dans 500µl de PBS.
- **Lecture sur cytomètre en flux** : la lecture sur le cytomètre en flux se fait en suivant les étapes suivantes :
  - Se baser sur la taille et la granulosité pour délimiter la population des lymphocytes
  - Utiliser le marquage anti-CD45 pour se focaliser sur les lymphocytes matures (leuco -gâte).
  - Une lecture bi paramétrique pour lire le taux des LT et des LB : respectivement

anti-CD45 anti-CD3 et anti-CD45 anti-CD19

Une lecture bi paramétrique pour définir le taux des T CD4 et T CD8

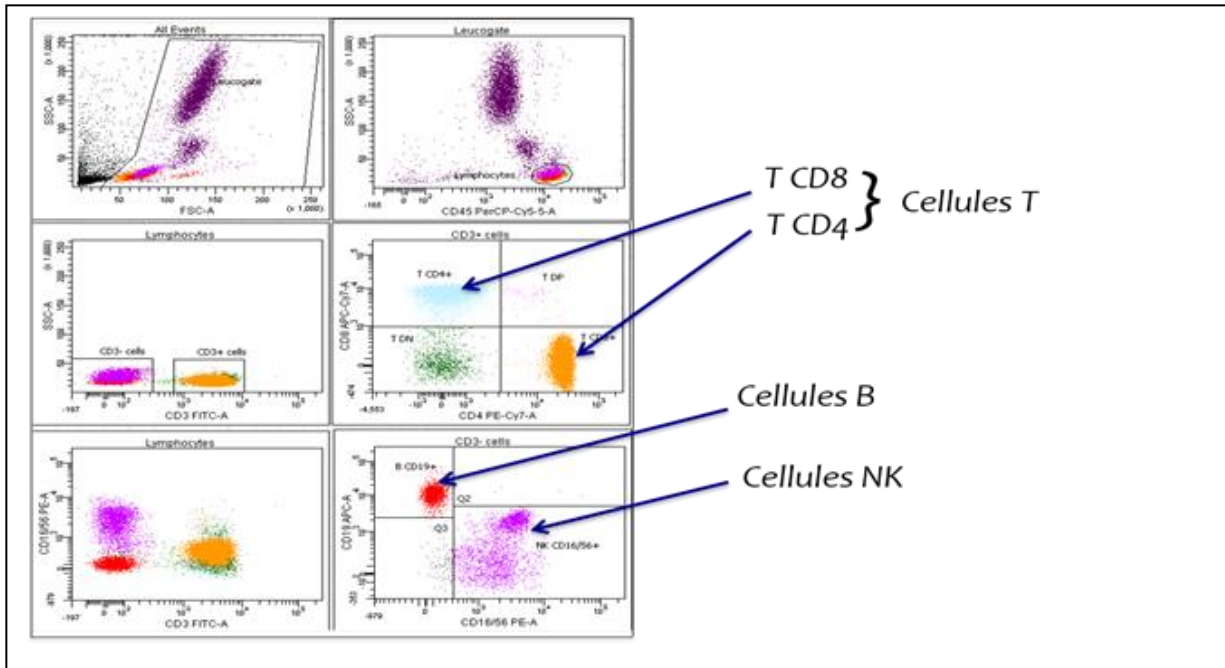


Figure 10: Lecture sur cytomètre en flux

**Interprétation :**

les pourcentages ainsi que les valeurs absolues des sous populations lymphocytaires sont interprétées selon l'âge. Les valeurs normales sont mentionnées sur le tableau 4.

**Tableau 4: Valeurs normales des immunoglobulines, des sous classes de l'immunoglobuline G (g/L) et des leucocytes et des sous populations lymphocytaires (Elt/mm<sup>3</sup>) selon l'âge.**

Taux	Tranches d'âge							
	0 - 3 mois	3 - 6 mois	6 - 12 mois	13- 24mois	2 - 6 ans	6 - 12 ans	12- 16ans	adultes
IgG (g/L)	2 – 6	3.2 – 5.2	4.6 – 8.6	5,6-9,6	6.8– 11.8	6.9 – 11.5	8.3 – 10.7	7 à 16
IgA (g/L)	0.08 – 0.34	0.1 – 0.46	0.19 – 0.55	0,26- 0,74	0.7– 1.9	0.68 – 1.94	0.85 – 2.11	0,7-4
IgM (g/L)	0.12 - 0,48	0.2 - 0,66	0.31 - 0,77	0,35- 0,81	0.32– 0.98	0.39 – 0.79	0.62 – 1.09	0,4-2,3
IgG1 (g/L)	1,94- 8,42	1,94- 8,42	1,94- 8,42	1,94- 8,42	3,15- 9,45	2,88- 10,60	3,42- 11,50	3,15- 8,55
IgG2 (g/L)	0,255- 3,00	0,255- 3,00	0,255- 3,00	0,255- 3,00	0,36- 3,45	0,44- 3,75	0,76- 3,55	0,64- 4,95
IgG3 (g/L)	0,186- 0,853	0,186- 0,853	0,186- 0,853	0,186- 0,853	0,1- 1,22	0,155- 1,75	0,283- 1,25	0,23- 1,96
IgG4 (g/L)	0,01- 0,537	0,01- 0,537	0,01- 0,537	0,01- 0,537	0,01- 1,18	0,04- 1,15	0,037- 1,36	0,11- 1,57
Leuco (élément/mm <sup>3</sup> )	7200 - 18000	7201 - 18000	7202 - 18000	7203 - 18000	7204 - 18000	7205 - 18000	7206 - 18000	7207 - 18000

<b>Lympho</b> (élément/mm <sup>3</sup> )	<b>3400 –</b> <b>7600</b>	<b>3900 –</b> <b>9000</b>	<b>3400 –</b> <b>9000</b>	<b>3600 –</b> <b>8900</b>	<b>2300</b> – <b>5400</b>	<b>1900 –</b> <b>3700</b>	<b>1400 –</b> <b>3300</b>	<b>1600</b> - <b>2400</b>
<b>CD3</b> (élément/mm <sup>3</sup> )	<b>2500 –</b> <b>5500</b>	<b>2500 –</b> <b>5600</b>	<b>1900 –</b> <b>5900</b>	<b>2100 –</b> <b>6200</b>	<b>1400</b> – <b>3700</b>	<b>1200 –</b> <b>2600</b>	<b>1000 –</b> <b>2200</b>	<b>1100</b> - <b>1700</b>
<b>CD3CD4</b> (élément/mm <sup>3</sup> )	<b>1600 –</b> <b>4000</b>	<b>1800 –</b> <b>4000</b>	<b>1400 –</b> <b>4300</b>	<b>1300 –</b> <b>3400</b>	<b>700 –</b> <b>2200</b>	<b>650 –</b> <b>1500</b>	<b>530 –</b> <b>1300</b>	<b>1000</b> - <b>1800</b>
<b>CD3CD8</b> (élément/mm <sup>3</sup> )	<b>560 –</b> <b>1700</b>	<b>590 –</b> <b>1600</b>	<b>500 –</b> <b>1700</b>	<b>620 –</b> <b>2000</b>	<b>490 –</b> <b>1300</b>	<b>370 –</b> <b>1100</b>	<b>330 –</b> <b>920</b>	<b>500</b> - <b>900</b>
<b>CD4/CD8</b>	<b>1.5 –</b> <b>2.9</b>	<b>1.5 –</b> <b>2.9</b>	<b>1.5 –</b> <b>2.9</b>	<b>1.5 –</b> <b>2.9</b>	<b>1.5 –</b> <b>2.9</b>	<b>1.5 –</b> <b>2.9</b>	<b>1.5 –</b> <b>2.9</b>	<b>1.5 – 2.9</b>
<b>CD19</b> (élément/mm <sup>3</sup> )	<b>300 –</b> <b>2000</b>	<b>430 –</b> <b>3000</b>	<b>610 –</b> <b>2600</b>	<b>720 –</b> <b>2600</b>	<b>390 –</b> <b>1400</b>	<b>270 –</b> <b>860</b>	<b>110 –</b> <b>570</b>	<b>200</b> - <b>400</b>
<b>CD16/56</b> (élément/mm <sup>3</sup> )	<b>170 –</b> <b>1100</b>	<b>170 –</b> <b>830</b>	<b>160 –</b> <b>950</b>	<b>180 –</b> <b>920</b>	<b>130 –</b> <b>720</b>	<b>100 –</b> <b>480</b>	<b>70 –</b> <b>480</b>	<b>200</b> - <b>400</b>

### **3.5. Dosage du complément :**

Toutes les explorations in vitro du complément doivent être réalisées sur du sérum frais ou du sérum conservé à – 70°C à cause de la thermolabilité de certaines fractions. La concentration plasmatique des protéines du complément traduit l'équilibre entre leur production et leur consommation.

- des dosages fonctionnels permettant de mesurer l'activité des protéines du complément comme le dosage du CH50, AP50, MBL50 par ELISA.
- des dosages antigéniques quantitatifs comme les fractions C3, C4 réalisés par immunonéphélométrie.
- des dosages des protéines régulatrices: - de la voie Classique C1 inhibiteur plus dosage fonctionnel; - de la voie Alterne B, H, I par ELISA
- des dosages des fragments d'activation systémique du complément sC5b-9 et Bb par ELISA

Le test fonctionnel CH50 explore les composés de la voie classique (C1QRS, C4 et C2), le C3 et les composés de la voie finale commune (C5-C9).

#### **3.5.1. Méthode immunoenzymatique colorimétrique :**

Méthode immunoenzymatique colorimétrique pour la détermination qualitative de la fonctionnalité du complément dans le sérum humain.

#### **.PRINCIPE DU DOSAGE :**

Le complexe précipité  $\beta$ -galactosidase/anti- $\beta$ -galactosidase est solubilisé par le sérum par dépôt des molécules de C3b. La formation de la quantité de C3b pour la solubilisation est médiée par la voie alternative, mais elle est accélérée par l'activité de la C3-convertase de la voie classique. La quantité du complexe  $\beta$ -galactosidase dissociée de l'anticorps détectable dans le surnageant en fin de réaction et pouvant être relevée à travers l'activité enzymatique constitue une mesure de la capacité du sérum à former de la C3b. L'O-nitrophényl-galactopyranoside (o-NPG) sert de substrat enzymatique et la mesure du produit (O-nitrophénol) est effectuée à 420 nm (405 nm).

**Étape 1** dans les pipettes d'Eppendorf :

1. Dispenser les échantillons sériques, le contrôle non solubilisant et le calibrateur de référence dans une éprouvette Eppendorf
2. Utiliser le vortex et inverser plusieurs fois en s'assurant que la solution est bien mélangée.
3. Laisser à incuber pendant 2 heures à 37°C.
4. Centrifuger à 10000-13500 xg « RCF » pendant 15 minutes.
5. Transférer avec soin, en évitant de toucher la pastille, 50 µl de surnageant de chaque éprouvette d'Eppendorf dans le puits de la microplaque.

	Calibrateur de référence	Echantillon et contrôles	Contrôle non solubilisant
Tampon d'incubation	100 µl	100 µl	150 µl
Calibrateur de référence	50 µl	---	---
Echantillon et contrôles	----	50 µl	---
Immunocomplexe	50 µl	50 µl	50 µl

**Important :**

- éviter la re-suspension de la pastille; la pastille est souvent pas très visible, mais il est sur le fond du tube; par conséquent, ne pastoucher le fond du tube avec la pointe. - ne pas agiter le produit centrifugé. - prendre le surnageant délicatement afin d'éviter les turbulences qui pourraient provoquer une re-suspension de la pastille La pastille est constituée d'immunocomplexe non solubilisé avec une grande activité enzymatique ( $\beta$ -galactosidase) ; la présence d'une petite quantité de pastille dans le surnageant peut donner de faux positifs ou altérer les valeurs des contrôles.

**Étape 2** dans la microplaque :

	Blanc	Calibrateur de référence	Echantillon ou contrôles	Contrôle non solubilisant
Tampon d'incubation	50 µl			
Surnageant		50 µl	50 µl	50 µl
Substrat ONPG	100 µl	100 µl	100 µl	100 µl
Laisser incuber pendant 15 minutes à 37°C à l'abri de la lumière.				
Solution d'arrêt	50 µl	50 µl	50 µl	50 µl
Agiter doucement la microplaque. Lire l'absorbance avec le blanc à 420 (405/420) nm.				

<b>% de référence</b>	<b>Valeur CH50</b>	<b>Interprétation</b>
0 – 50	0 – 100	Absent ou faible
51 – 150	101 – 300	Normal
> 151	151 > 301	Élevé

### **LIMITES DE LA TECHNIQUE :**

Le résultat exprimé par le dosage NovaTec CH50 n'a pas valeur diagnostique en soi. Ce résultat doit être interprété en conjonction avec d'autres tests et le tableau clinique du patient doit être dûment évalué. Le test NovaTec CH50 permet d'évaluer l'activité fonctionnelle du complément total. Ce test peut déterminer des taux anormaux de complément, mais sans identifier le ou les composants anormaux. La méthode traditionnelle pour la détermination de l'activité fonctionnelle du complément est la méthode de l'hémolyse totale. Cette méthode NovaTec CH 50 exploite la capacité du complément à solubiliser les immunocomplexes et elle est en complète corrélation avec les autres méthodes commerciales. Cette réaction permet de mesurer l'activation des composants du complément de la voie classique et de la voie terminale. L'activité totale du complément est habituellement anormale en cas de déficit de l'un ou l'autre des composants. L'évaluation de la CH 50 est utile pour le dépistage génétique des carences du système de complément et dans le suivi des progrès de la maladie chez des patients affectés de troubles des immunocomplexes. (Voir ANNEX)

## **Chapitre III: Résultat et discussions**



# 1. RESULTAT

## 1.1. Caractéristiques démographiques :

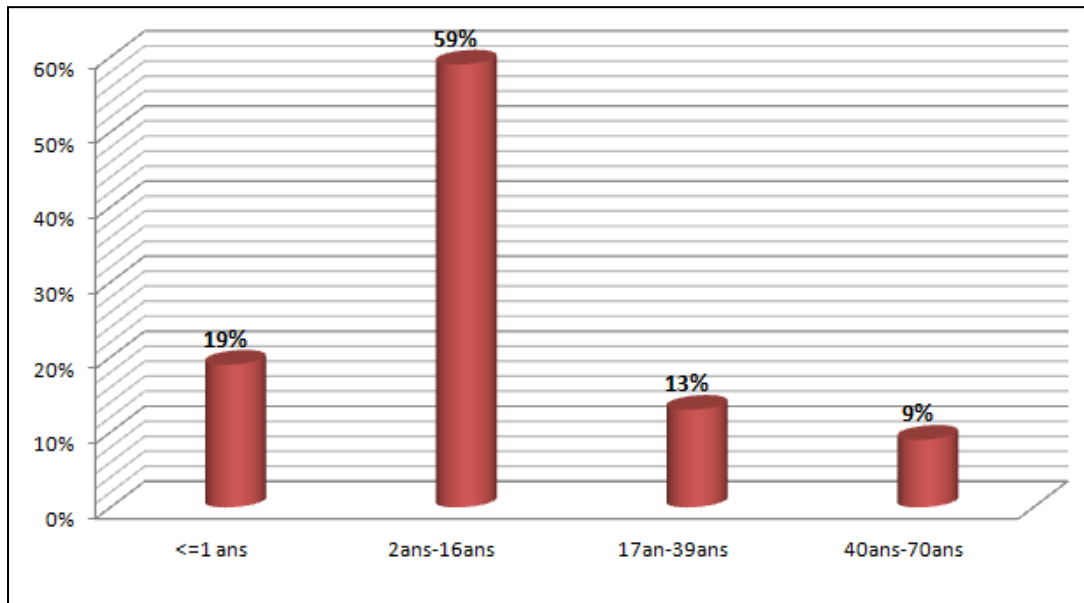
### 1.1.1. Age :

La tranche d'âge la plus représentée dans notre population est de 17ans à 40 ans

L'âge moyen dans cette population est 40

La médiane d'âge est 51

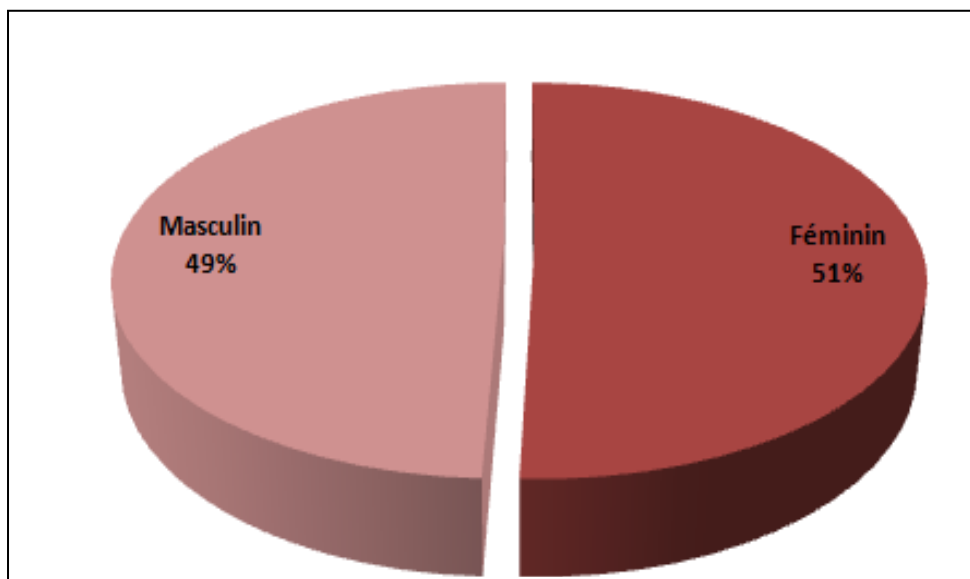
Les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.



*Figure 11: Répartition des patients selon l'âge.*

### 1.1.2. Sexe :

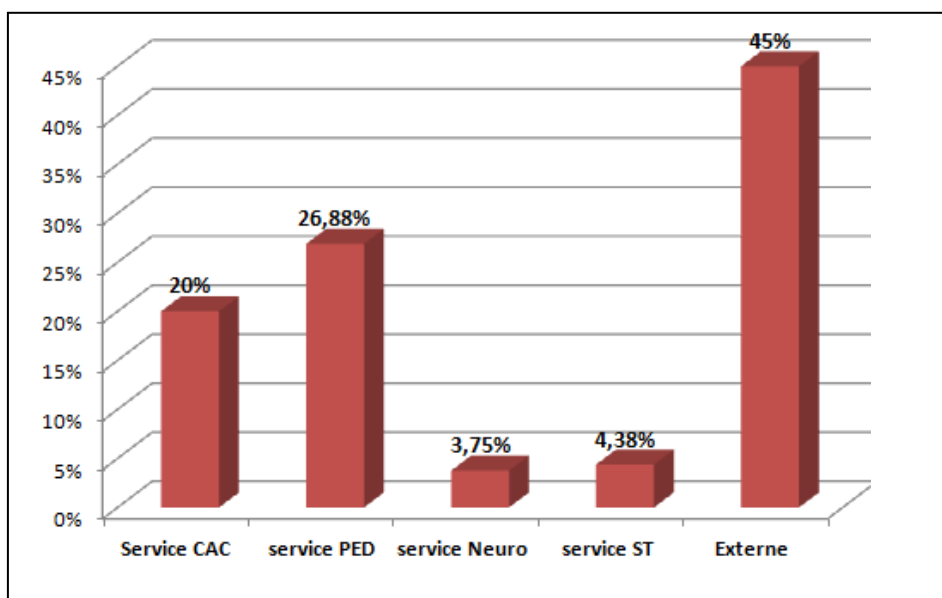
L'étude de la répartition de nos patients selon le sexe montre que les filles sont plus touchées que les garçons. Le sexe ratio H/F de 0.97. Les résultats sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous.



**Figure 12: Répartition des patients selon le sexe.**

**1.1.3. Service :**

On remarque que la provenance des patients est surtout des consultations externes qui représentent 45% ; alors que les consultations de service ST représentent seulement 4.38%



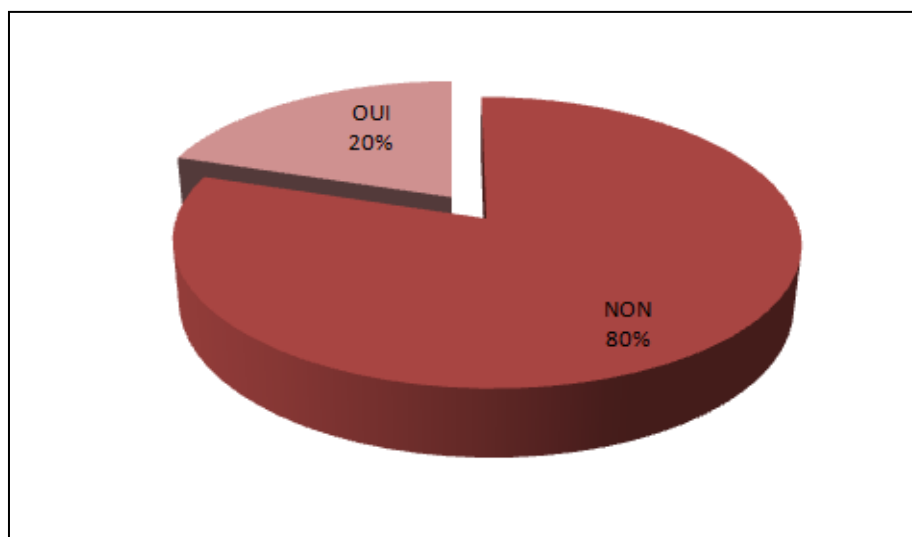
**Figure 13: Répartition des patients selon le service**

**1.2. Etude sérologique :**

**1.2.1. l'hypogammaglobulinémie :**

**Selon** les résultats ; on a 20% des patients avaient de l'hypogamma .

Alors que 80% ne l'avaient pas .



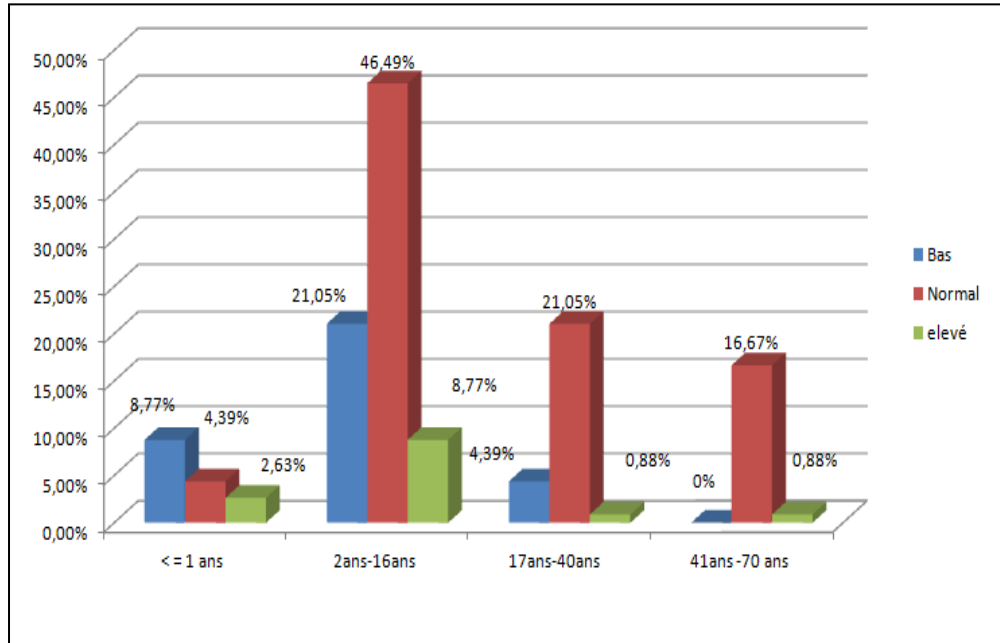
**Figure 14: Répartition des patients selon le l'hypogamma**

### 1.2.2. Répartition des patients selon le taux d'IgG :

Le taux d'IgG est retrouvé élevé chez 39% de nos patients à tout âge confondue.

15% de nos patients ayant un taux d'IgG bas.

Les résultats sont représentés dans le graphe ci-dessous.



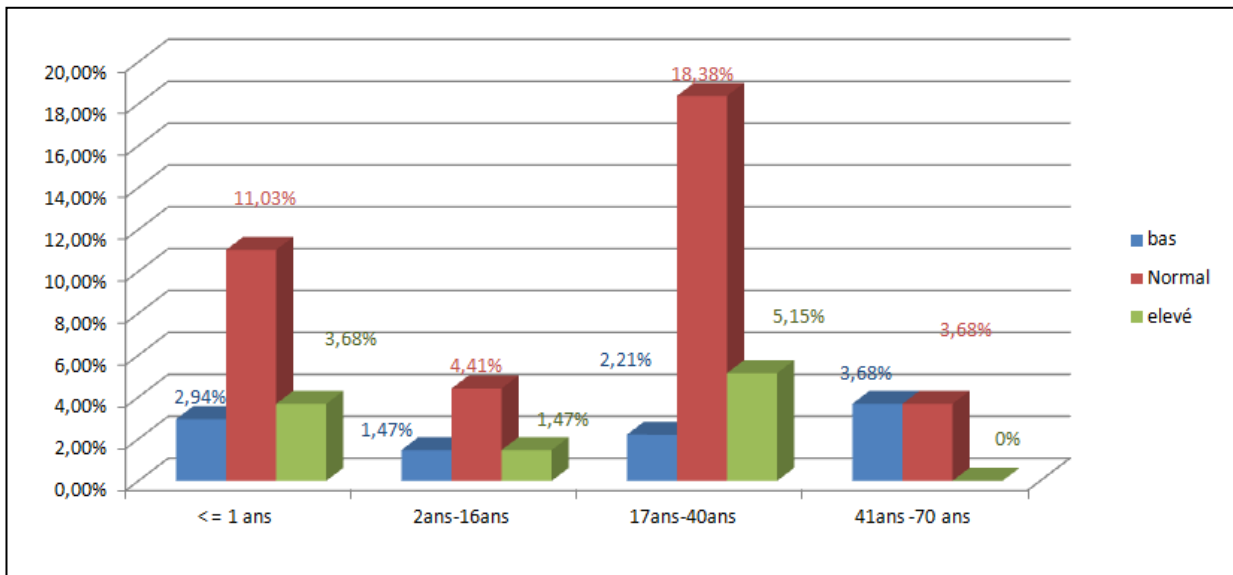
**Figure 15: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgG**

### 1.2.3. Répartition des patients selon le taux d'IgM :

Le taux d'IgM est retrouvé élevé chez 9.92 % de nos patients à tout âge confondu.

10.30% de nos patients ayant un taux d'IgM bas.

Les résultats sont représentés dans le graphe ci –dessous.



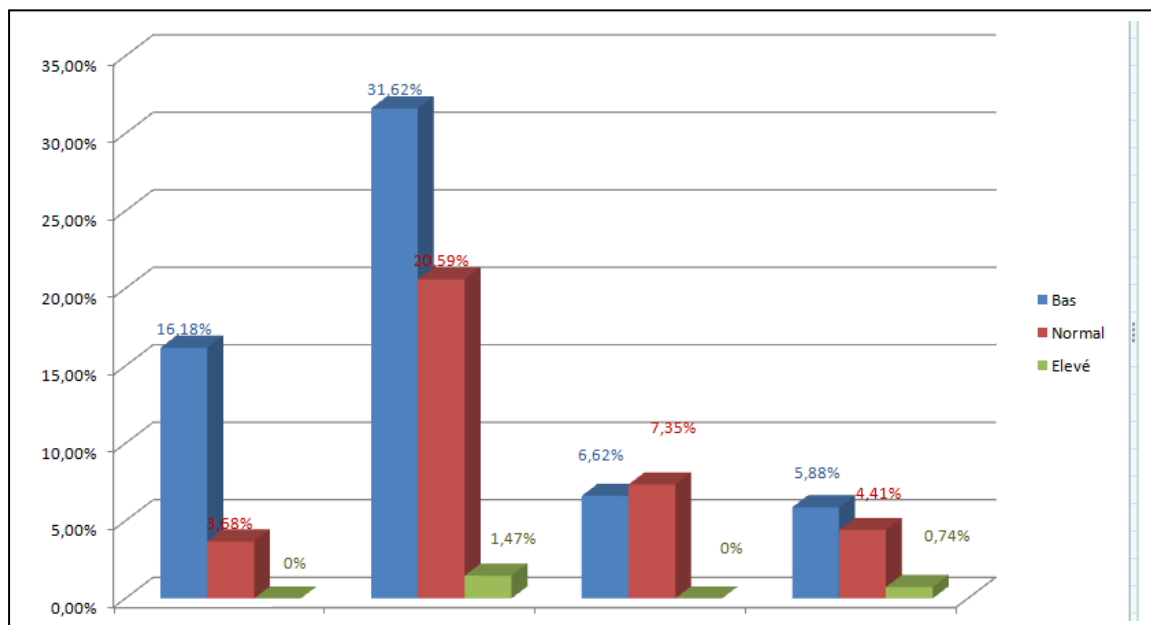
**Figure 16: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgM.**

#### 1.2.4. Répartition des patients selon le taux d'IgA :

Le taux d'IgA est retrouvé élevé chez 1.94 % de nos patients à tout âge confondu.

60.30% de nos patients ayant un taux d'IgA bas.

Les résultats sont représentés dans le graphe ci –dessous.



**Figure 17: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'IgA.**

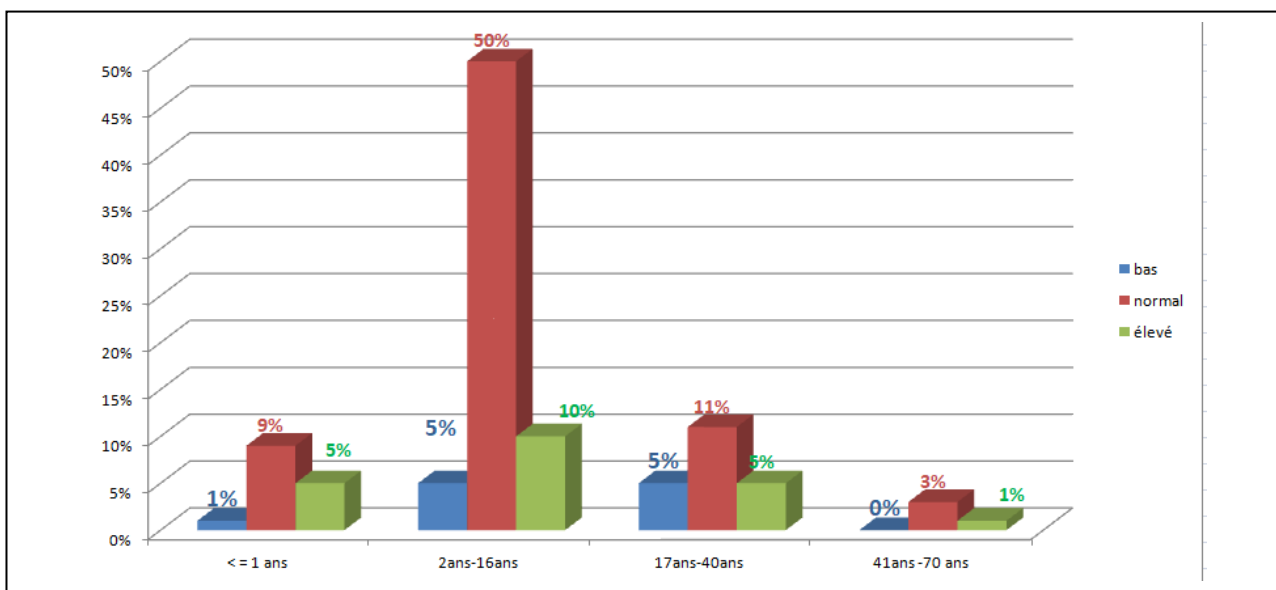
#### 1.2.5. Répartition des patients selon le taux de C3 :

Le taux de C3 est retrouvé élevé chez 21 % de nos patients à tout âge confondu.

11% de nos patients ayant un taux de C3 bas.

(Ces résultats sont obtenue pour 60 patients parmi 160 cas qui ont testés)

Les résultats sont représentés dans le graphe ci –dessous.



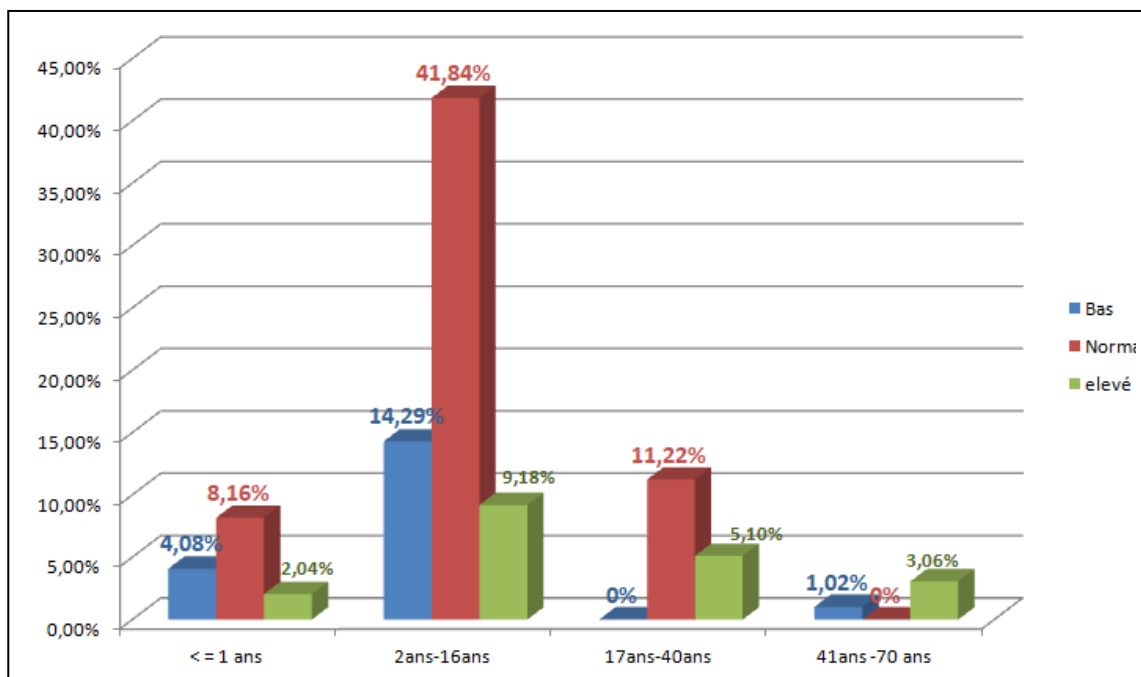
**1.2.6. Répartition des patients selon le taux de C4 :**

Le taux de C4 est retrouvé élevé chez 21 % de nos patients à tout âge confondu.

19% de nos patients ayant un taux de C4 bas.

(Ces résultats sont obtenue pour 98 patients parmi 160 cas qui ont testés)

Les résultats sont représentés dans le graphe ci –dessous.



**Figure 19: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux de C4.**

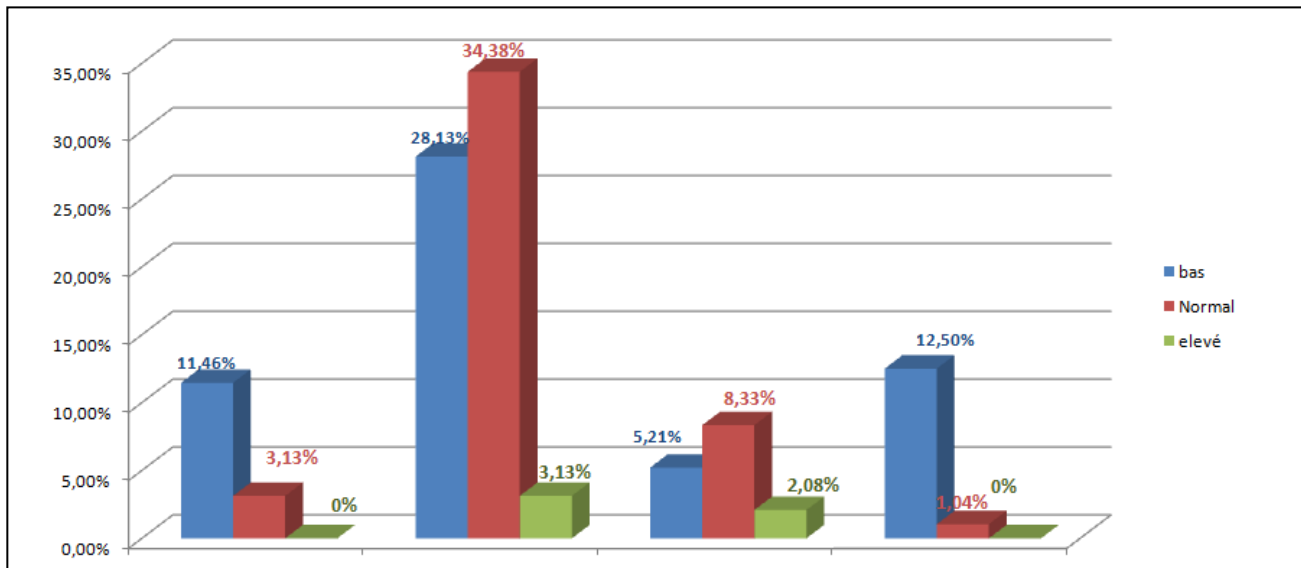
**1.2.7. Répartition des patients selon le taux d' ALB :**

Le taux d'ALB est retrouvé élevé chez 5 % de nos patients à tout âge confondu.

55% de nos patients ayant un taux de C4 bas.

(Ces résultats sont obtenue pour 98 patients parmi 96 cas qui ont testés)

Les résultats sont représentés dans le graphe ci –dessous.



**Figure 20: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'ALB**

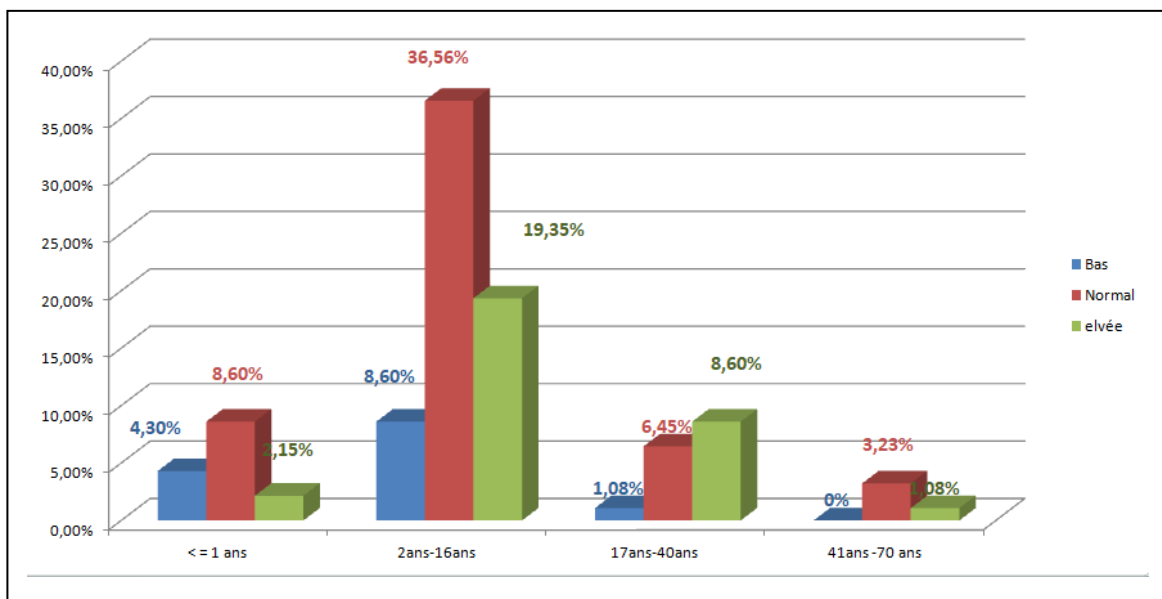
### 1.2.8. Répartition des patients selon le taux d'TRANS:

Le taux d'TRANS est retrouvé élevé chez 29 % de nos patients à tout âge confondu.

13% de nos patients ayant un taux d'TRANS bas.

(Ces résultats sont obtenue pour 98 patients parmi 93 cas qui ont testés)

Les résultats sont représentés dans le graphe ci –dessous.



**Figure 21: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'TRANS**

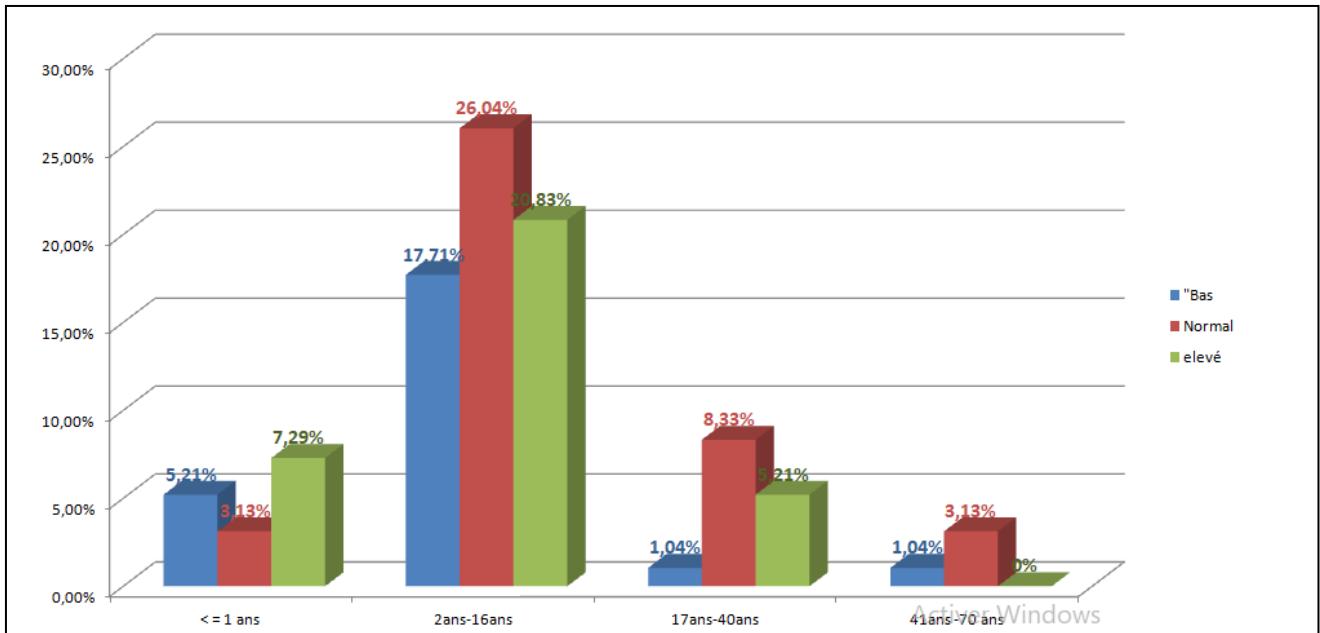
### 1.2.9. Répartition des patients selon le taux d'HAPTO:

Le taux d'HAPTO est retrouvé élevé chez 32 % de nos patients à tout âge confondu.

24% de nos patients ayant un taux d'HAPTO bas.

(Ces résultats sont obtenue pour 98 patients parmi 96 cas qui ont testés)

Les résultats sont représentés dans le graphe ci –dessous.



**Figure 22: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux d'HAPTO**

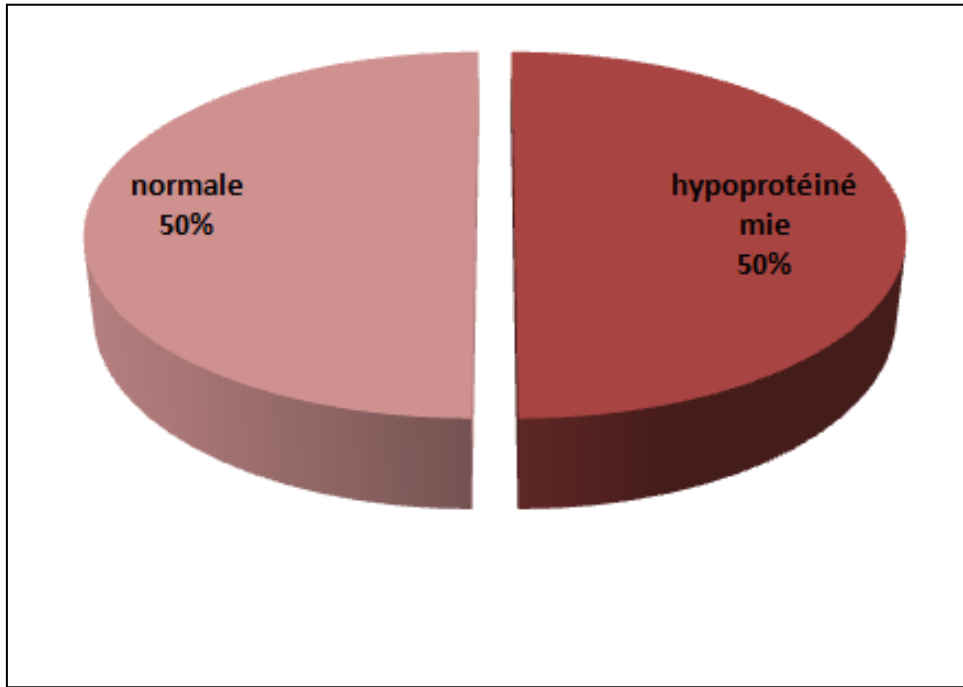
### 1.2.10. Répartition des patients selon le taux de protide :

Le taux de protide est retrouvé élevé chez 50 % de nos patients à tout âge confondu.

50% de nos patients ayant un taux d'HAPTO normal.

(Ces résultats sont obtenue pour 98 patients parmi 160 cas qui ont testés)

Les résultats sont représentés dans le graphe ci –dessous.



*Figure 23: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le taux de protide*



## 2. DISCUSSION

Après l'analyse des résultats représentés nous avons constaté que Parmi 160 on a trouvé :

- 56% patients qui ont un déficit immunitaire (humoral et cellulaire)
- 15% patients qui ont des maladies auto-immunes
- 4 cas qui ont des déficits immunitaires associés à des maladies auto-immunes

Donc vu l'insuffisance de notre petit échantillonnage nous avons introduit un article dans notre mémoire pour l'analyser.



Alt

PDF



# Common Variable Immunodeficiency and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study of 95 Adult Patients in a Single Tertiary Care Center

Ilaria Mormile, Alessandra Punziano, [...],  
and Francesca Wanda Rossi

[Additional article information](#)

---

## Associated Data

---

# Introduction

Le déficit immunitaire commun variable (DICV) est le déficit immunitaire primaire (DIP) cliniquement significatif le plus courant à l'âge adulte. Le diagnostic de CVID est établi après l'âge de 4<sup>ans</sup> (mais les symptômes peuvent être présents plus tôt) et repose sur les critères suivants: diminution marquée des immunoglobulines (Ig)G, IgA et/ou IgM par rapport à l'âge- standard connexe, production d'anticorps altérée ou absente, exclusion des causes secondaires d'hypogammaglobulinémie et absence de preuve d'un déficit profond en lymphocytes T.

Plus de 90 % des patients atteints de CVID souffrent d'infections bactériennes graves, récurrentes et parfois chroniques, principalement des voies respiratoires et gastro-intestinales; les autres présentations cliniques courantes sont les maladies granulomateuses et la lymphoprolifération polyclonale inexplicée .

Ces dernières années, la qualité de vie et le pronostic des patients atteints de CVID se sont améliorés grâce aux progrès de la prise en charge et de la prophylaxie des infections par des agents antibactériens et la thérapie de remplacement des immunoglobulines (IgRT). Simultanément, il y a eu une prise de conscience accrue de l'auto-immunité en tant que cause émergente de morbidité et de mortalité.

L'auto-immunité survient chez jusqu'à 30 % des patients atteints de CVID et c'est souvent la manifestation qui se présente au début de l'immunodéficience .De plus, dans une étude de Quinti et al. une auto-immunité a été trouvée chez 17,4 % des 224 patients atteints de DICV, et chez 2,3 % de ces patients, il s'agissait de la seule manifestation clinique au moment du diagnostic de DICV. Les cytopénies sont les conditions auto-immunes les plus courantes décrites dans CVID. La thrombocytopénie immunitaire (PTI) est la cytopénie auto-immune la plus fréquente, avec une prévalence de 7 % à 14 %, tandis que la proportion de patients atteints de DICV atteints d'anémie hémolytique auto-immune (AIHA) et de neutropénie auto-immune est de 4-7 % et 1 %, respectivement .Les maladies rhumatologiques observées chez les patients CVID sont la polyarthrite rhumatoïde (2,6-3,6%), le syndrome de Sjögren (<1-4,2%) et le lupus érythémateux disséminé (<1%) .Les autres affections auto-immunes liées au CVID sont le vitiligo (<1-3,9 %), la thyroïdite auto-immune (<1-3,9 %), le diabète sucré (<1-3,9 %), la sclérose en plaques (<1-3,9 %), l'alopecie (1,1-3,9 %). 1,6 %) et anémie pernicieuse (<1-1,2 %).

Notre étude vise à caractériser le phénotype clinique et les résultats immunologiques des patients atteints de CVID avec des complications auto-immunes associées. CVID peut en effet présenter un large spectre

clinique, donc prévenir le retard de diagnostic peut parfois être très difficile .notamment en raison du manque de sensibilisation des médecins à certaines manifestations atypiques de cette maladie.

# Matériaux et méthodes

## Les patients

Un total de 95 patients adultes (42 hommes et 53 femmes) diagnostiqués avec CVID à la Division d'allergie et d'immunologie clinique de l'Université de Naples Federico II, Naples, Italie, ont été inscrits dans cette étude de cohorte rétrospective. Les données cliniques et de laboratoire ont été recueillies rétrospectivement jusqu'en décembre 2020, les données disponibles sur le sexe, la date de naissance, l'âge d'apparition, l'âge du diagnostic CVID, les taux sériques d'immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) au moment du diagnostic et la signature du consentement éclairé écrit. Les patients de moins de 18 ans ont été exclus. Les causes secondaires d'hypogammaglobulinémie (p. ex., médicaments, tumeurs malignes) ont été exclues. Nous avons également exclu quatre patients CVID traités par rituximab pour une maladie pulmonaire interstitielle granulomateuse et lymphocytaire (GLILD). Les patients diagnostiqués avec CVID développant des tumeurs malignes en rémission clinique au moment de l'inscription ont été inclus.

Moins de 20% des cas de patients atteints de CVID ont une cause génétique sous-jacente connue .Dans notre cohorte, six patients ont subi des tests génétiques, chez quatre patients aucun défaut génétique n'a été trouvé et deux patients présentent des mutations TACI.

## Phénotype clinique

Les phénotypes cliniques ont été établis selon Chapel 2012: i) aucune autre complication liée à la maladie, ii) cytopénies (thrombocytopénie/anémie hémolytique auto-immune/neutropénie), iii) lymphoprolifération polyclonale (granulome/pneumonie interstitielle lymphoïde/lymphadénopathie persistante inexplicée ), et iv) entéropathie persistante inexplicée.

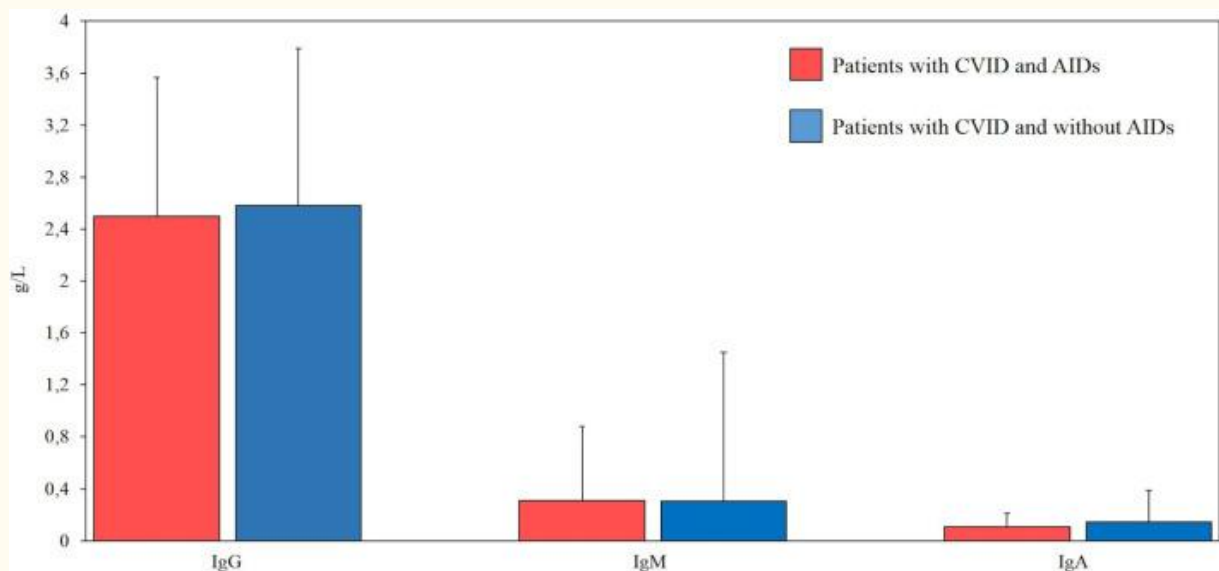
La splénomégalie et les tumeurs malignes ont été exclues des critères de phénotypage selon Chapel 2012et décrites séparément. En effet, l'hypertrophie splénique peut être due à diverses causes plutôt qu'à une relation avec la maladie sous-jacente . de même, l'immunodéficiência pourrait se développer comme un événement clinique secondaire des tumeurs malignes (c'est-à-dire, les tumeurs malignes lymphoïdes) .

De plus, nous avons décrit d'autres caractéristiques cliniques importantes dans notre cohorte, telles que le psoriasis, le vitiligo, la thyroïdite, la maladie coeliaque, l'érythème noueux, le phénomène de Raynaud, l'alopecie, les ulcères buccaux récurrents, la gastrite auto-immune et la cholangite biliaire primitive.

## Études de laboratoire

Les données de laboratoire comprenaient les taux sériques d'IgG, d'IgM et d'IgA lors du diagnostic et de l'analyse par cytométrie en flux (BD FACS Canto II, Erembodegem, Belgique) des lymphocytes périphériques [CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD4+CD25highCD127low T régulateur (Treg), nombre de lymphocytes B CD19hiCD21loCD38lo, lymphocytes T auxiliaires folliculaires].

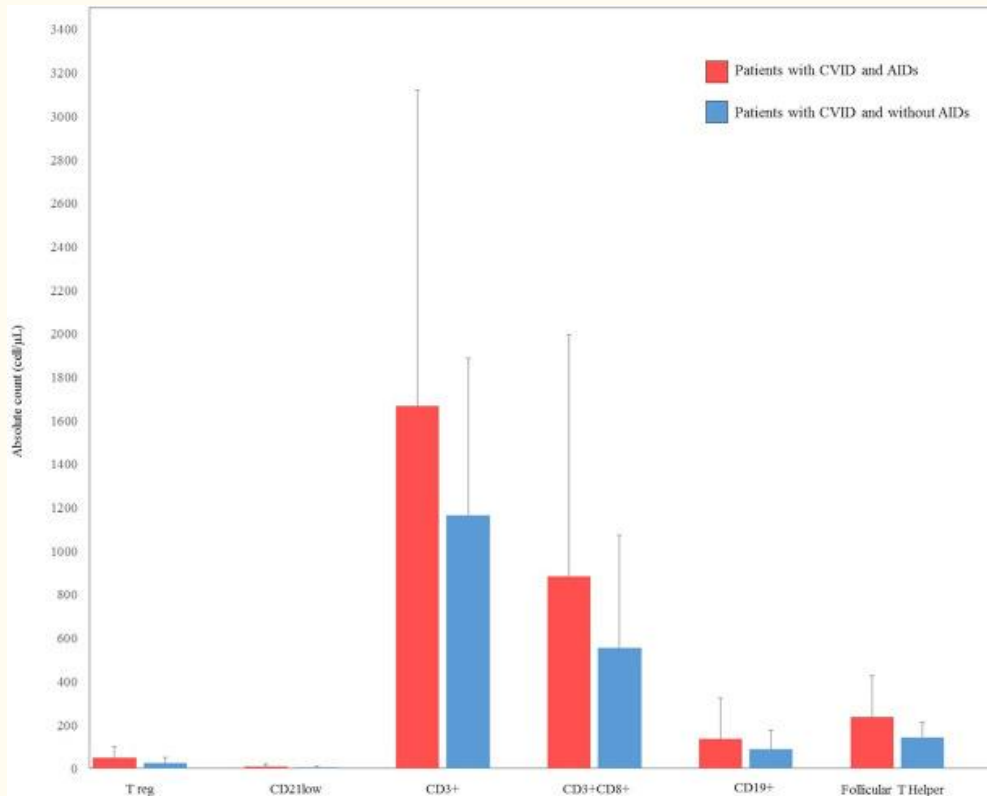
Tous les patients avaient des données disponibles sur le sexe, la date de naissance, l'âge d'apparition et l'âge du diagnostic de CVID. De plus, les taux sériques d'immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) au moment du diagnostic, avant le traitement IgRT, étaient disponibles pour les 95 patients atteints de CVID (**Figure 1**).



**Figure 1**

Comparaison entre les taux sériques d'immunoglobulines (g/L) au moment du diagnostic dans notre cohorte de patients atteints de déficit immunitaire commun variable (DICV) et de maladies auto-immunes (SIDA) (barre rouge, n = 39) et CVID sans SIDA (barre bleue, n = 56 ). Plages normales (g/l) pour IgG (7,37-16,07), IgM (0,40-2,30), IgA (0,70-4).

Certaines données manquaient dans le comptage des sous-ensembles de lymphocytes. Les CD3+ étaient disponibles pour 26 (66 %) patients présentant des complications auto-immunes et pour 25 (44 %) patients atteints de CVID sans complications auto-immunes. Les lymphocytes T CD8+ et les lymphocytes CD19+ étaient disponibles pour 26 (66 %) patients présentant des complications auto-immunes et pour 23 (41 %) patients atteints de CVID sans complications auto-immunes. Les Treg CD4+CD25highCD127low étaient disponibles pour 20 (51 %) patients présentant des complications auto-immunes et pour 22 (39 %) patients atteints de CVID sans complications auto-immunes. Les cellules CD19hiCD21loCD38lo B étaient disponibles pour 19 (48 %) patients avec complications auto-immunes et pour 18 (32 %) patients CVID sans complications auto-immunes. Des cellules folliculaires auxiliaires T étaient disponibles pour 15 (28 %) patients présentant des complications auto-immunes et pour 13 (23 %) patients atteints de CVID sans complications auto-immunes. **Figure 2**).



**Figure 2**

Comparaison entre les sous-ensembles de numération lymphocytaire au moment du diagnostic dans notre cohorte de patients atteints de déficit immunitaire variable commun (DICV) et de maladies auto-immunes (SIDA) (barre rouge) et de CVID sans SIDA (barre bleue). Cellules CD4+CD25highCD127low T régulatrices (Treg), CD19hiCD21loCD38lo B (CD21low).

En raison de l'état hypogammaglobulinémique et du défaut de réponse des anticorps spécifiques chez les patients atteints de CVID, les auto-anticorps ont été considérés comme non significatifs pour établir le diagnostic de maladies auto-immunes .

## L'analyse des données

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 8. Les valeurs ont été présentées sous forme de fréquence (nombre et pourcentage) et moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne (SEM). Les comparaisons des variables continues entre les groupes ont été effectuées avec un test t non apparié, le cas échéant. Un niveau de signification de  $p \leq 0,05$  a été supposé pour toutes les évaluations statistiques.

# Résultats

## Données démographiques

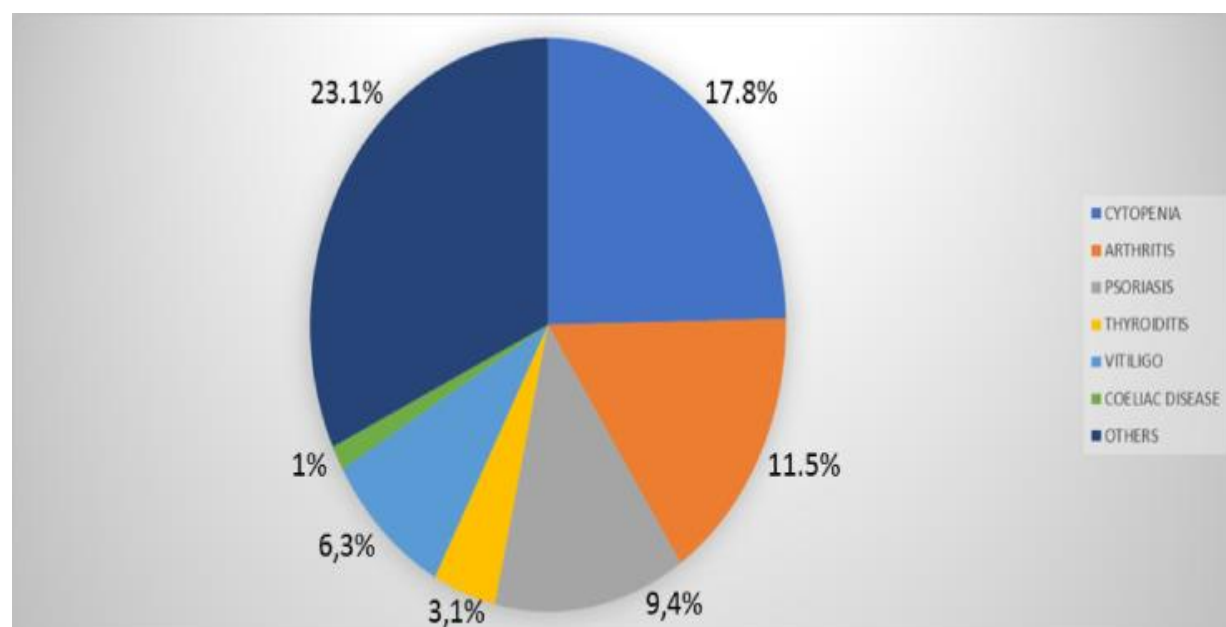
95 patients CVID, 42 hommes (44,2 %) et 53 femmes (55,8 %), ont été inscrits à cette étude. La cohorte était blanche-caucasienne. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 52 ans (24–83). Les patients ont été suivis pendant une durée moyenne de 11,56 ans (1–35). 10 patients sont décédés au cours du suivi.

## Évaluation clinique

Trente-neuf patients (41 %) ont présenté des complications auto-immunes. Parmi eux se trouvaient 21 femmes (53,8 %) et 18 hommes (46,2 %). La fréquence des manifestations auto-immunes les plus fréquentes dans notre cohorte est résumée dans [Tableau 1](#) et [figure 3](#). Les autres complications auto-immunes comprenaient la maladie coeliaque, l'érythème noueux, le phénomène de Raynaud, l'alopecie, les ulcères buccaux récurrents, la gastrite auto-immune et la cholangite biliaire primitive ([Tableau 1](#) et [figure 3](#)).

**Tableau 1**

Répartition des maladies auto-immunes chez 95 patients CVID.



Manifestations auto-immunes	Patient (Nombre)	La fréquence (%)
Cytopénie	17	17,8 %
Arthrite	11	11,5 %
Psoriasis	9	9,4 %
Vitiligo	6	6,3 %
Thyroïdite	3	3,1 %
La maladie coeliaque	1	1 %
Les autres	22	23,1 %
<b>Total</b>	<b>39 sur 95</b>	<b>41%</b>

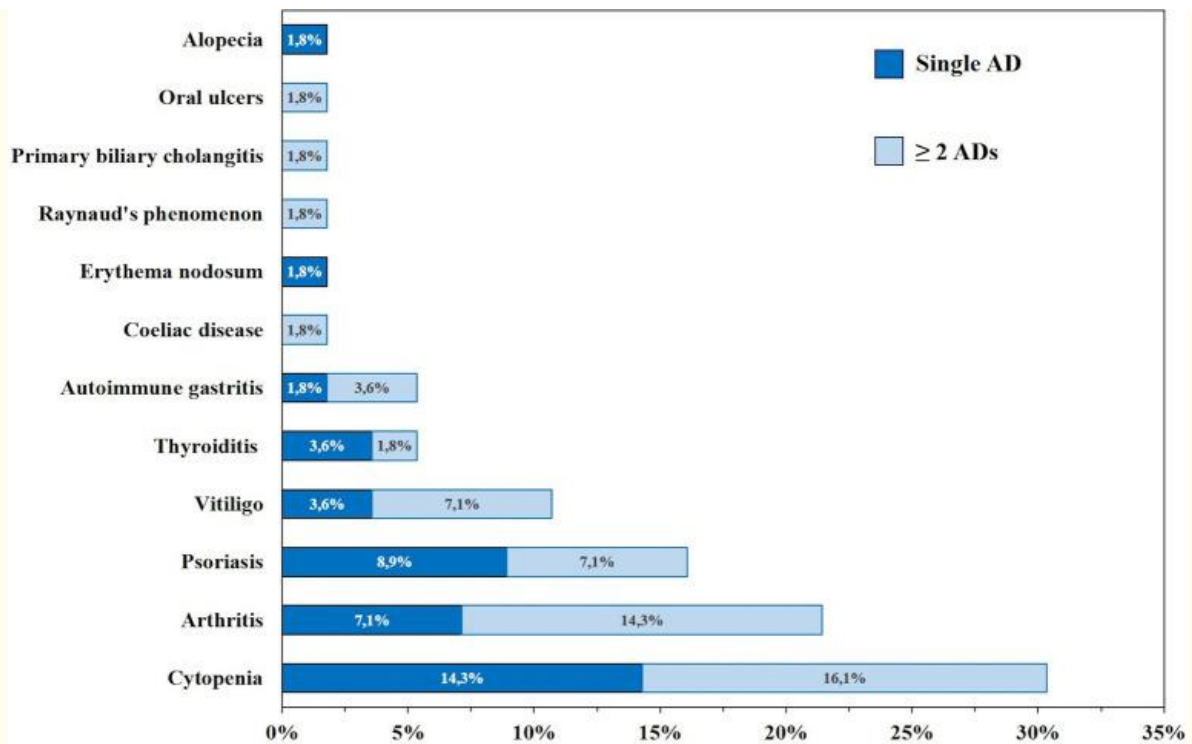


figure 3

Fréquence (%) des manifestations auto-immunes se présentant seules (bleu foncé) ou en association (bleu clair) chez les patients atteints de déficit immunitaire commun variable (DICV) (n=95).

La quasi-totalité des patients (7 sur 9 ; 7 %) concernés par le psoriasis présentaient une forme bénigne. Deux patients présentaient une atteinte cutanée diffuse, avec psoriasis unguéal. Un patient a présenté une forme sévère de psoriasis érythrodermique touchant toute la surface corporelle avec psoriasis palmoplantaire et onycholyse ([Figure 4](#)).





**Figure 4**

Psoriasis sévère chez un patient présentant un déficit immunitaire commun variable. **(A–D)** Psoriasis érythrodermique diffus sur tout le corps avec une éruption cutanée rouge et desquamante. **(B)** Le psoriasis des ongles est évident au niveau des ongles, provoquant des piqûres, une décoloration et une onycholyse. **(C)** Plaques érythémateuses symétriques à arêtes vives et couvertes d'écailles nacrées, situées sur la face postérieure des pattes. **(D)** Psoriasis palmoplantaire impliquant symétriquement la paume des mains et la plante des pieds ; les squames sont les lésions prédominantes.

Parmi 11 patients présentant de l'arthrite (11,5 %), neuf patients présentaient un phénotype de type rhumatoïde et deux patients ont reçu un diagnostic de rhumatisme psoriasique, sur la base de résultats cliniques, de laboratoire et radiologiques .Nous avons inclus dans cette étude uniquement des patients atteints d'arthrite inflammatoire aseptique.

Nous avons également comparé la prévalence des manifestations auto-immunes dans notre cohorte et la prévalence générale sur la population italienne . Les phénotypes cliniques ont été établis selon la classification Chapel 2012 .

## Tableau 2

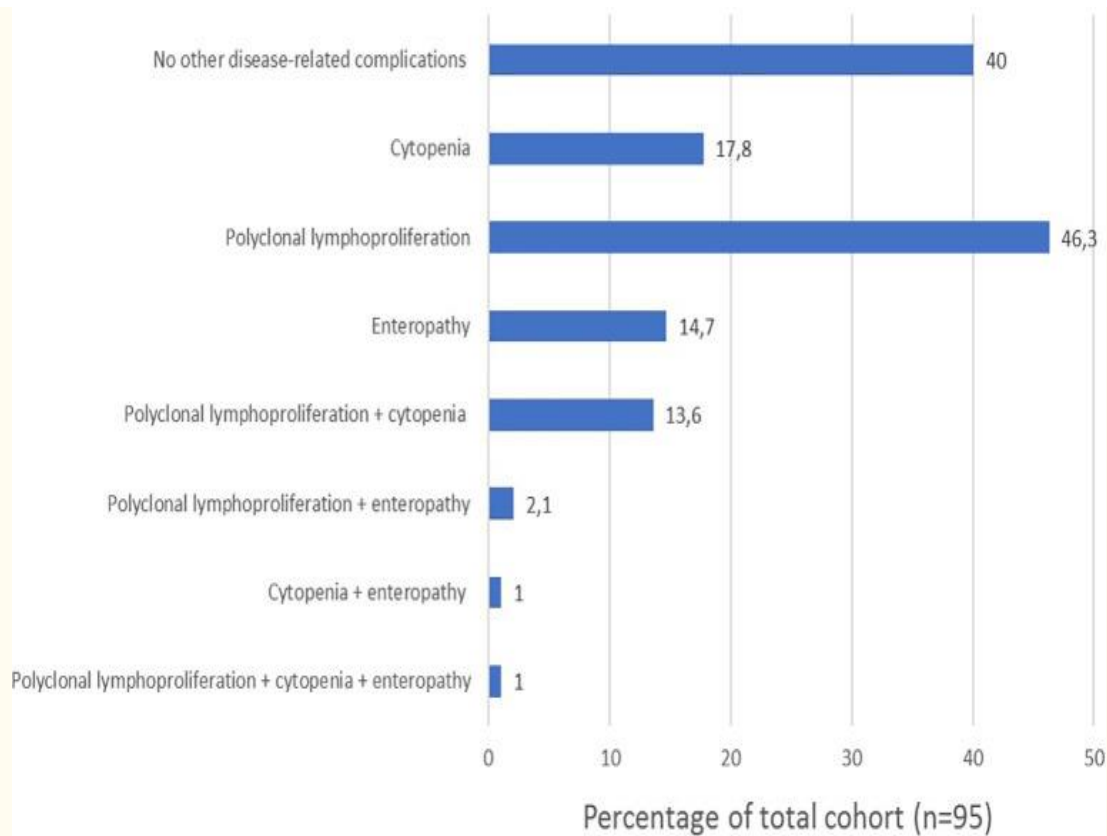
Prévalence des manifestations auto-immunes dans notre cohorte CVID (n = 95) par rapport à la population générale italienne.

Manifestations auto-immunes	Prévalence (%) chez les patients atteints de DICV (n=95)	Prévalence (%) dans la population générale italienne (référence des données)
Cytopénie	17.8	6.8 ( <a href="#">18</a> )
La polyarthrite rhumatoïde	9.4	0,5 ( <a href="#">19</a> )
Rhumatisme psoriasique	2.1	4.7-47.1 ( <a href="#">20</a> )
Psoriasis	9.4	1.8-3.1 ( <a href="#">20</a> )
Vitiligo	6.3	0,17 ( <a href="#">21</a> )
Thyroïdite	3.1	3 ( <a href="#">22</a> )
La maladie coeliaque	1	0,4 ( <a href="#">23</a> )
Gastrite auto-immune	3.1	2-5 <sup>a</sup> ( <a href="#">24</a> )
Alopécie	1	1-2 ( <a href="#">25</a> )
Cholangite biliaire primitive	1	0.03 ( <a href="#">26</a> )
Phénomène de raynaud	1	3.4 <sup>b</sup> ( <a href="#">27</a> )

<sup>a</sup> Prévalence dans les pays occidentaux.

<sup>b</sup> Prévalence du phénomène de Raynaud chez les femmes.

Les phénotypes ne sont pas mutuellement exclusifs comme le montre [Figure 5](#). Parmi les patients atteints d'auto-immunité, 13 patients (13,6 %) présentaient le phénotype aucune autre complication liée à la maladie ; 17 (17,8 %) présentaient le phénotype cytopénie ; 22 (22,9 %) présentaient le phénotype de lymphoprolifération polyclonale ; 7 (7,3%) présentaient le phénotype entéropathie.



**Figure 5**

Fréquence des phénotypes cliniques et leur chevauchement dans notre cohorte (n=95).

Parmi les patients atteints d'arthrite, sept n'avaient pas d'autres complications liées à la maladie (63,6 %), trois patients présentaient une cytopénie, trois patients une lymphoprolifération polyclonale et un patient avait une entéropathie. Les manifestations cliniques associées aux cytopénies auto-immunes étaient la lymphoprolifération polyclonale (n = 14, 82,3 %), l'entéropathie (n = 5, 29,4 %), l'arthrite (n = 3, 17,6 %), la thyroïdite (n = 1, 5,8 %), la maladie cœliaque. (n = 1, 5,8 %), gastrite auto-immune (n = 1, 5,8 %), vitiligo (n = 1, 5,8 %) et cholangite biliaire primitive (n = 1, 5,8 %). 14 patients sur 95 (14,7%) ont présenté une malignité au cours du suivi. La tumeur maligne la plus fréquente dans notre cohorte était le lymphome non hodgkinien (n = 4, 4,2 %), suivi du cancer de la peau (n = 3, 3,15 % ; deux patients atteints d'un carcinome basocellulaire et un patient atteint d'un carcinome épidermoïde).

La prévalence globale de la splénomégalie dans notre cohorte était de 47,3 % (n = 45) et elle a été retrouvée chez 21 patients sur 39 (53,8 %) atteints de CVID et d'auto-immunité ; la plupart des patients atteints de splénomégalie avaient des cytopénies auto-immunes (15 sur 21 ; 71,4 %). D'autre part, presque tous les patients atteints de cytopénie auto-immune avaient une splénomégalie (15 sur 17 ; 88 %), conformément à l'observation selon laquelle la splénomégalie est plus fréquente chez les patients atteints de cytopénie, bien que cette association ne soit pas clairement comprise. Une pneumopathie interstitielle granulomateuse et lymphocytaire (GLILD) a été observée chez 12 patients (12,6%).

## Traitement

Tous les patients ont été traités par IgRT intraveineuse (76 patients) ou sous-cutanée (19 patients) Pour gérer les complications rhumatologiques, quatre patients ont été traités avec des doses moyennes-faibles de glucocorticoïdes ( $\leq 10$  mg/jour), deux patients avec de l'hydroxychloroquine (200-400 mg/jour), deux patients avec de la sulfasalazine (2 g/jour) et un patient, qui a échoué au traitement par hydroxychloroquine et cyclosporine (140 mg/jour), a été remplacé par le méthotrexate (7,5 mg/semaine) qui a entraîné une amélioration des symptômes.

Quatre patients atteints de thrombocytopénie auto-immune ont commencé un traitement par des glucocorticoïdes jusqu'à 1 mg/kg d'équivalent prednisone. De plus, un patient qui présentait une corticodépendance a subi une splénectomie et une forte dose d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) (1 à 2 g/kg en 5 jours) a été administrée, avec de bons résultats cliniques.

## Enquêtes immunologiques

Les concentrations sériques d'immunoglobulines et le nombre de CD3+, CD8+, CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>, CD19, CD19<sup>hi</sup>CD21<sup>lo</sup>CD38<sup>lo</sup> et de cellules T auxiliaires folliculaires ont été comparés entre les patients CVID avec et sans troubles auto-immuns. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les taux d'immunoglobuline entre les deux groupes de patients. Il n'y avait aucune différence statistique dans les CD3+, CD8+, CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup> T reg, CD19, CD19<sup>hi</sup>CD21<sup>lo</sup>CD38<sup>lo</sup> et les cellules T auxiliaires folliculaires chez les patients CVID avec ou sans troubles auto-immuns.

## Discussion

La coexistence de l'immunodéficience avec l'auto-immunité peut sembler oxymorique, en particulier on ne sait pas comment les auto-anticorps peuvent être produits dans un état de déficience en anticorps .D'une part, la production d'anticorps des patients atteints de CVID est gravement altérée ou complètement absente et, d'autre part, les patients atteints de CVID peuvent présenter des caractéristiques compatibles avec un système immunitaire hyperactif. Pour comprendre cette relation, il faut considérer que le système immunitaire est en équilibre constant avec des facteurs stimulants et inhibiteurs qui affectent les cellules immunitaires communes. De plus, il a été montré que le développement de l'auto-immunité chez ces patients est la conséquence d'une moindre efficacité des mécanismes d'auto-tolérance, elle-même liée à des altérations des mécanismes immuno-régulateurs. Sur la base de ce mécanisme pathogénique suggéré, plusieurs groupes de recherche ont tenté d'identifier certaines caractéristiques immunophénotypiques

communes chez les patients atteints de CVID associées à des manifestations auto-immunes. La composition du compartiment des cellules B avait déjà été utilisée pour classer les patients CVID afin de prédire le phénotype clinique et les complications. Une expansion des lymphocytes B CD21low a été trouvée dans un sous-groupe de patients CVID avec auto-immunité par plusieurs groupes de recherche, comme on le trouve dans d'autres maladies auto-immunes. Rakhmanov et al. ont démontré que dans CVID, les cellules B CD21low sont une population de cellules B polyclonales, préactivées, partiellement autoréactives et fonctionnellement atténuées avec un enrichissement préférentiel dans les tissus périphériques, comme l'espace bronchoalvéolaire de CVID ou la synoviale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. De plus, les cellules CD21low B produisent des quantités significativement plus élevées d'IgM par rapport aux cellules B naïves lors de la stimulation avec CD40L, IL-2 et IL-10, et des niveaux d'IgM plus élevés ont été associés au développement de l'auto-immunité chez les patients CVID. Plusieurs études ont démontré que les lymphocytes T jouent un rôle important dans la pathogenèse du CVID, dépassant le concept démodé selon lequel le CVID est exclusivement dû à des défauts des lymphocytes B .et leurs anomalies ont été analysées chez des patients atteints de maladies auto-immunes associées. Les patients CVID avec auto-immunité présentent généralement des cellules T totales inférieures à celles sans auto-immunité .Parmi les sous-types de lymphocytes T, l'auto-immunité a notamment été corrélée à une diminution des cellules Treg et à une augmentation des lymphocytes T auxiliaires folliculaires CD4+ .En effet, les patients atteints de CVID et de cytopénie auto-immune présentent des centres germinatifs hyperplasiques de forme irrégulière avec un nombre accru de cellules auxiliaires folliculaires T circulantes, qui jouent probablement un rôle dans le développement de cellules B autoréactives .Dans notre cohorte, nous avons comparé les niveaux d'Ig ou les sous-ensembles de lymphocytes entre les patients CVID avec ou sans troubles auto-immuns ou arthrite, mais nous n'avons trouvé aucune différence statistique entre ces groupes. Cependant, il y avait une grande quantité de données manquantes pour le nombre de sous-ensembles de lymphocytes, ce qui pourrait représenter une limite importante de notre analyse et devrait être pris en compte dans l'interprétation de nos données. Malgré cela, il convient de souligner que d'autres analyses précédemment rapportées des paramètres immunophénotypiques chez les patients atteints de maladies auto-immunes associées au CVID ont conduit à des résultats controversés. Par exemple, Gutierrez et al. n'ont pas mis en évidence de différences significatives concernant les taux d'IgA et d'IgM, le nombre de lymphocytes B CD19+ et le rapport CD4/CD8 entre les groupes de patients atteints de CVID associés à des manifestations rhumatologiques et de patients atteints de CVID sans complications auto-immunes.

La prévalence des maladies auto-immunes dans notre population d'étude était de 41% Fischer et al. ont démontré que les maladies auto-immunes et inflammatoires sont beaucoup plus fréquentes chez les patients atteints de PID que dans la population générale. Les données du registre ESID analysant une cohorte de 2 700 patients CVID ont rapporté que la cytopénie auto-immune en particulier était 700 fois plus répandue chez les patients CVID que dans la population générale .De plus, il s'agit souvent de la manifestation initiale au début de l'immunodéficience précédant le diagnostic de DICV de plusieurs années chez jusqu'à 60 % des patients .Le PTI est la cytopénie auto-immune la

plus courante dans le CVID avec une prévalence de 7 % à 14 %, tandis que l'AIHA et la neutropénie auto-immune surviennent respectivement chez 7 % et 1 % des patients atteints de CVID . La cytopénie a été signalée comme la seule affection auto-immune associée à une diminution de la survie. Par conséquent, le phénotypage des patients atteints de CVID est considéré séparément de l'auto-immunité en général .

L'ensemble de notre cohorte a été classée selon les phénotypes cliniques Chapel 2012 .Le chevauchement des phénotypes que nous avons décrit correspond à ceux observés par Chapel et al. Les auteurs ont analysé les données de 334 patients atteints de CVID de 7 centres européens pour distinguer les phénotypes cliniques et ont observé que 83% des patients n'avaient qu'un seul phénotype clinique.

Cependant, d'autres groupes de recherche ont étudié l'association des caractéristiques cliniques du CVID et ont signalé que le chevauchement des phénotypes pourrait être plus courant. Les résultats les plus contrastés ont été obtenus par Selenius et al. analysant une cohorte finlandaise de 132 patients (106 diagnostiqués avec une CVID « probable » et 26 avec une CVID « possible ») et décrivant la concomitance de plusieurs phénotypes chez 73 % des patients avec une CVID probable .Le chevauchement de phénotype le plus courant que nous avons observé était l'association entre la lymphoprolifération polyclonale et le phénotype de cytopénie. Feuille et al. ont analysé les données du registre du United States Immunodeficiency Network (USIDNET) pour caractériser les phénotypes associés aux cytopénies auto-immunes chez 990 patients atteints de CVID. Les auteurs ont constaté que les patients atteints de CVID avec cytopénie auto-immune étaient plus susceptibles d'avoir d'autres complications non infectieuses associées au CVID (OR = 2,9 ; IC à 95 % : 1,9 à 4,6, P <0,001), y compris la lymphoprolifération, les lymphomes, la maladie granulomateuse, l'hépatite pulmonaire, les maladies pulmonaires interstitielles, l'entéropathie et l'auto-immunité spécifique à un organe. Ces résultats rejoignent ceux observés dans notre étude.

En conclusion, les manifestations auto-immunes, notamment la cytopénie, et les maladies inflammatoires sont beaucoup plus fréquentes chez les patients atteints de PID que dans la population générale. Pour cette raison, les patients atteints d'anémie auto-immune, de thrombocytopénie ou des deux doivent toujours être dépistés pour les PID, y compris CVID. La reconnaissance précoce et les traitements adaptés des maladies auto-immunes sont essentiels pour assurer une meilleure qualité de vie et la réduction des complications associées au CVID. En effet, grâce aux découvertes moléculaires et génétiques récentes dans ce déficit immunitaire, des approches plus ciblées sont disponibles grâce à la thérapie de médecine de précision. Pour cette raison, les médecins doivent les sensibiliser à la manifestation auto-immune des PID afin d'éviter les retards de diagnostic et d'assurer des thérapies pharmacologiques adéquates.

# Conclusion

---

Les déficiences immunitaires primaires sont généralement associées à des manifestations auto-immunes. Celles-ci peuvent être liées à un organe ou à un tissu et sont difficiles à traiter d'un point de vue médical, car une immunodépression prolongée, indésirable chez ces patients, peut être nécessaire. La pathogénie de l'auto-immunité dans les déficits immunitaires n'est pas claire pour la plupart, mais la dissection minutieuse des mécanismes immunitaires dans certains cas a permis de mieux comprendre l'auto-immunité en général. Les meilleurs exemples sont les mutations du CD95, et les mutations du récepteur de l'interleukine (IL)-2, du signal transduisant Activator of transcription 5 (STAT 5) et de FoxP3, qui entraînent une perte des Tregs fonctionnels. Pour d'autres défauts immunitaires génétiques, dont le DICV, la pathogénèse de l'auto-immunité reste plus obscure, bien que des études génétiques récentes aient apporté un certain éclairage. Cependant, l'hétérogénéité de la pathogénèse et des complications cliniques du DICV rend ces recherches difficiles. Ces dernières années, la qualité de vie et le pronostic des patients atteints de CVID se sont améliorés grâce aux progrès de la prise en charge et de la prophylaxie des infections par des agents antibactériens et la thérapie de remplacement des immunoglobulines (IgRT). Simultanément, il y a eu une prise de conscience accrue de l'auto-immunité en tant que cause émergente de morbidité et de mortalité.

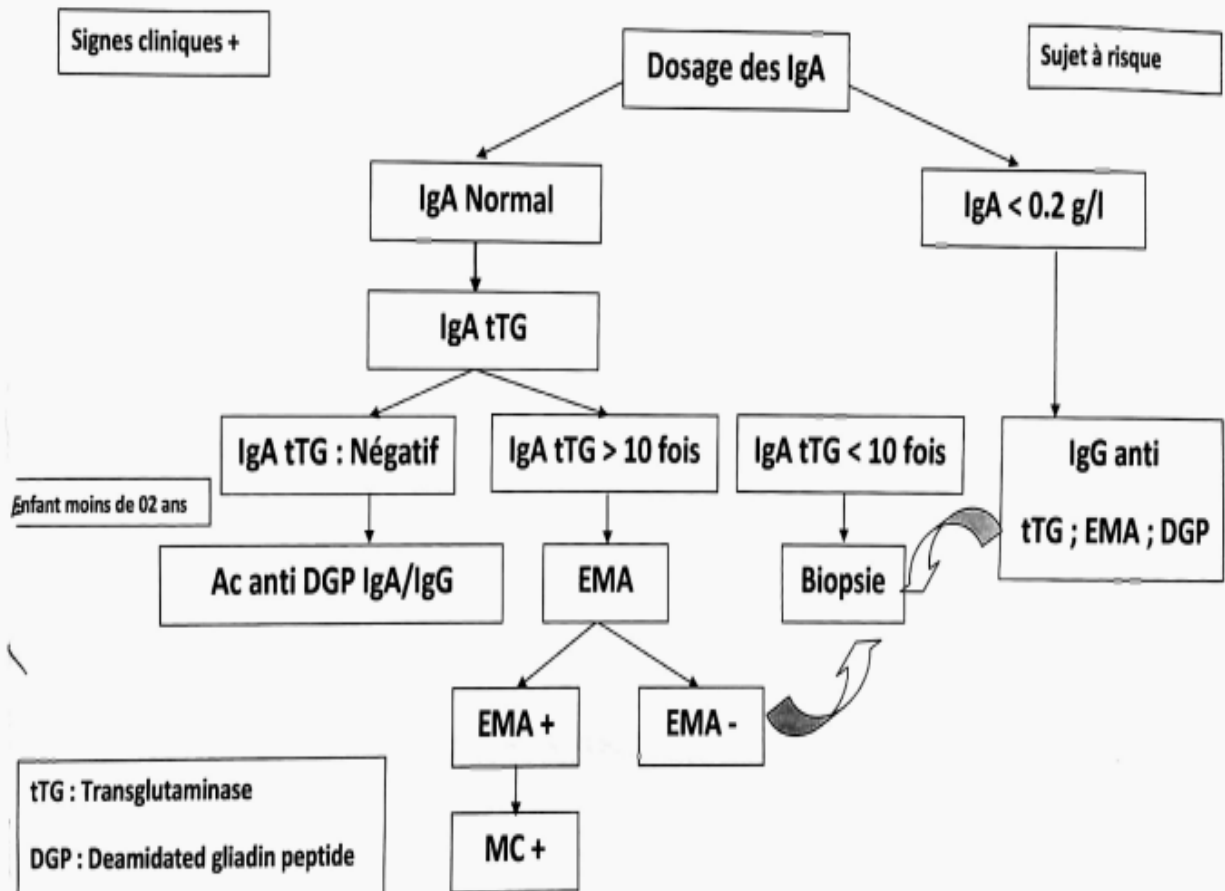
Actuellement La compréhension de l'auto-immunité dans les PID a fait de grands progrès au cours des dernières années, en grande partie grâce à l'amélioration des connaissances sur les mécanismes des PID. Ainsi, les PID décrits ci-dessus mettent en évidence les théories actuellement acceptées de l'auto-immunité dans ces conditions (défauts de tolérance, apoptose, immun -prolifération, voies de signalisation, clairance à médiation immunitaire et mécanismes cellulaires innés). L'exploration en cours et future fera certainement avancer cette frontière, améliorant notre compréhension de la pathogénèse de l'auto-immunité, révélant de nouveaux domaines d'étude et, finalement, fournissant des cibles pour le traitement des patients qui souffrent des conséquences d'un système immunitaire dérégulé.



# Annexe

## Schéma de diagnostic de la Maladie Cœliaque ESPGHAN 2019

(Société Européenne de Gastroentérologie d'Hépatologie et de Nutrition Pédiatrique)



Scanné avec CamScanner

Suspecter un déficit en C1 inh devant :

- Un angioedème récurrent (sans urticaire)
- Des douleurs abdominales et vomissements à répétition
- Un œdème laryngé
- Une histoire familiale positive d'angioedème

Dosage du C4, C1 inh antigenique et C1q



Démarche diagnostique devant un AOI selon le consensus Européen et canadien (1994)

# **SOURCES**

# **BIBLIOGRAPHIQUE**

---

1. [Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. \*Blood\* 2012;119:1650–7.](#)
2. Boileau J, Mouillot G, Gérard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun* 2011;36:25–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2010.10.002>.
3. Marrella V, Poliani P, Fontana E, et al. Le mAb anti-CD3epsilon améliore l'architecture thymique et prévient les manifestations auto-immunes dans un modèle murin du syndrome d'Omenn : implications thérapeutiques. *Sang*. 2012 ; 120 (5):1005–1014. [ [Article PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
4. Westerberg LS, Klein C, Snapper SB. Répartition de la tolérance des cellules T et de l'auto-immunité dans l'immunodéficience primaire - leçons tirées des troubles monogéniques chez la souris et l'homme. *Curr Opin Immunol*. 2008 ; 20 (6):646–654. [ [Article PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
5. [Leonardi L, Rivalta B, Cancrini C, et al](#): Update in primary immunodeficiencies. *Acta Biomed* 91(11-S):e2020010, 2020. doi: 10.23750/abm.v91i11-S.10314
6. Von Andrian UH, Mackay CR. T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000;343:1020–34.
7. Austrup F, Vestweber D, Borges E, Lohning M, Brauer R, Herz U, et al. P- and E-selectin mediate recruitment of T-helper-1 but not T-helper-2 cells into inflamed tissues. *Nature* 1997;385:81
8. Boileau J, Mouillot G, Gerard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun* 2011;36: 25-32
9. Kraaij MD, Savage ND, van der Kooij SW, et al. L'induction de cellules T régulatrices par les macrophages dépend de la production d'espèces réactives de l'oxygène. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2010; 107 (41):17686–17691. [ [Article PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
10. Rizzi M, Ferrera F, Filaci G, et al. rupture de la tolérance immunologique : rôle du gène AIRE dans l'auto-immunité. *Autoimmun Rev*. 2006;(2):145–147. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
11. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR. Immunodéficience primaire et auto-immunité : leçons des maladies humaines. *Scand J Immunol*. 2010 ; 71 (5):317–328. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ] Cet article traite de l'auto-immunité dans les déficits immunitaires primaires en tant que troubles monogéniques et polygéniques. Il met également en contraste cette discussion avec d'autres immunodéficiences primaires qui ne sont pas fortement associées à l'auto-immunité.
12. Goyal R, Bulua AC, Nikolov NP, et al. Manifestations rhumatologiques et auto-immunes des troubles d'immunodéficience primaire. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 ; 21 (1):78–84. [ [Article PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
13. Ramsey C, Wingvist O, Puhakka L, et al. Les souris déficientes en Aire développent de multiples caractéristiques du phénotype APECED et présentent une réponse immunitaire altérée. *Hum Mol Genet*. 2002 ; 11 (4):397–409. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
14. Bussone G, Mouthon L. Manifestations auto-immunes dans les déficits immunitaires primaires. *Autoimmun Rev*. 2009 ; 8 (4):332–336.
15. Papiroglu T, Gungor HE, Unal E. Maladies auto-immunes détectées chez les enfants atteints de maladies d'immunodéficience primaire: résultats d'un centre de référence en Anatolie moyenne. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2012 ; 59 (3):343–353
16. Atkinson TP. Déficit immunitaire et auto-immunité. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 ; 24 (5):515–521. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ] Cet article traite du nouveau concept de fonction de régulation insuffisante des lymphocytes T dans le cadre d'un développement aberrant des lymphocytes T effecteurs

17. Teh CE, Daley SR, Enders A, et al. La régulation des lymphocytes T par le lymphome casitas de la lignée B (Cblb) est une sécurité intégrée critique contre les maladies auto-immunes dues à un déficit en régulateur auto-immun (Aire). *Proc Natl Acad Sci US A*. 2010; 107 (33):14709–14714.
18. Atkinson TP. Déficit immunitaire et auto-immunité. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 ; 24 (5):515–521. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ] Cet article traite du nouveau concept de fonction de régulation insuffisante des lymphocytes T dans le cadre d'un développement aberrant des lymphocytes T effecteurs
19. Jésus AA, Duarte AJ, Oliveira JB. Auto-immunité dans le syndrome hyper-IgM. *J Clin Immunol*. 2008 ; 28 (Suppl 1):S62–S66
20. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs, et al. Le syndrome hyper-IgM lié à l'X : caractéristiques cliniques et immunologiques de 79 patients. *médecine (Baltimore)* 2003 ; 82 (6):373–384
21. Coutinho A, Carneiro-Sampaio M. Les immunodéficiences primaires dévoilent des aspects critiques de la physiopathologie de l'auto-immunité et de la génétique des maladies auto-immunes. *J Clin Immunol*. 2008 ; 28 (Suppl 1):S4–S10
22. Quartier P, Bustamante J, Sanal O, et al. Analyse clinique, immunologique et génétique de 29 patients atteints du syndrome d'hyper-IgM autosomique récessif dû à un déficit en cytidine désaminase induit par l'activation. *Clin Immunol*. 2004 ; 110 (1):22–29
23. Cunningham-Rundles C. Auto-immunité dans le déficit immunitaire primaire : tirer les leçons de nos patients. *Clin Exp Immunol*. 2011 ; 164 (Suppl 2):6–11. [ [Article PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ] Cet article résume succinctement les théories actuelles de l'auto-immunité dans les immunodéficiences primaires en mettant l'accent sur les défauts des cellules B et le CVID.
24. Davies EG, Thrasher AJ. Mise à jour sur les syndromes d'hyper immunoglobuline M. *Br J Haematol*. 2010 ; 149 (2):167–180
25. Pessah IM, Notarangelo LD. Immunodéficiences primaires liées à l'X comme pont pour mieux comprendre l'auto-immunité liée au chromosome X. *J Autoimmun*. 2009 ; 33 (1):17–24.
26. Ng YS, Wardemann H, Chelnis J, et al. La tyrosine kinase de Bruton est essentielle pour la tolérance des cellules B humaines. *J Exp Méd*. 2004 ; 200 (7):927–934
27. Etzioni A. Déficit immunitaire et auto-immunité. *Autoimmun Rev*. 2003 ; 2 (6):364–369
28. Brandt D, Gershwin ME. Déficit immunitaire variable commun et auto-immunité. *Autoimmun Rev*. 2006 ; 5 (7):465–470.
29. Lopes-da-Silva S, Rizzo LV. Auto-immunité dans le déficit immunitaire commun variable. *J Clin Immunol*. 2008 ; 28 (Suppl 1):S46–S55.
30. Cunningham-Rundles C. Manifestations auto-immunes dans le déficit immunitaire variable commun. *J Clin Immunol*. 2008 ; 28 (Suppl 1):S42–S45.
31. Warnatz K, Voll RE. Pathogénèse de l'auto-immunité dans le déficit immunitaire variable commun. *Immunol avant*. 2012 ; 3 : 210.
32. Grammatikos AP, Tsokos GC. Déficit immunitaire et auto-immunité : leçons du lupus érythémateux disséminé. *Tendances Mol Med*. 2012 ; 18 (2):101–108.
33. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Auto-immunité dans le déficit immunitaire variable commun. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009; 9 (5):347–352.
34. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2010 ; 10 : 849–859
35. Michels AW, Gottlieb PA. Syndromes polyglandulaires auto-immuns. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 ; 6 (5):270–277.
36. Bacchetta R, Passerini L, Gambineri E, et al. Fonctions défectueuses des cellules T régulatrices et effectrices chez les patients porteurs de mutations FOXP3. *J Clin Invest*. 2006 ; 116 (6):1713–1722.
37. Lehman HK, Ballow M. Troubles d'immunodéficiences avec auto-immunité et anomalies de la régulation immunitaire - maladies auto-immunes monogéniques. *Clin Rev Allergie Immunol*. 2008 ; 34 (2):141–145.
38. Moraes-Vasconcelos D, Costa-Carvalho BT, Torgerson TR, et al. Déficiences immunitaires primitives se présentant comme des maladies auto-immunes : IPEX et APECED. *J Clin Immunol*. 2008 ; 28 (Suppl 1):S11–S19.
39. Su MA, Davini D, Cheng P, et al. La tolérance centrale dépendante du régulateur auto-immun défectueuse à la protéine zéro de la myéline est liée à la neuropathie périphérique auto-immune. *J Immunol*. 2012 ; 188 (10):4906–4912.
40. Mackay IR, Leskovsek NV, Rose NR. L'étrange couple : un nouveau regard sur l'auto-immunité et l'immunodéficiences. *J Autoimmun*. 2010 ; 35 (3):199–205. Cet article met en lumière une discussion récapitulative interdisciplinaire de l'Association américaine des maladies auto-immunes (AARDA) sur l'auto-immunité et l'immunodéficiences
41. odoric K, Koontz JB, Mattox D, Tarrant TK. Autoimmunity in immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*.

42. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, et al. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2002;86(6):422–425. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Baccala R, Theofilopoulos AN. The new paradigm of T-cell homeostatic proliferation-induced autoimmunity. *Trends Immunol*. 2005;26(1):5–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(4):446–453. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Turvey SE, Bonilla FA, Junker AK. Primary immunodeficiency diseases: a practical guide for clinicians. *Postgrad Med J*. 2009;85(1010):660–666. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Catucci M, Castiello MC, Pala F, et al. Autoimmunity in wiskott-Aldrich syndrome: an unsolved enigma. *Front Immunol*. 2012;3:209. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Cleland SY, Siegel RM. Wiskott-Aldrich Syndrome at the nexus of autoimmune and primary immunodeficiency diseases. *FEBS Lett*. 2011;585(23):3710–3714. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Mackay IR, Leskovsek NV, Rose NR. The odd couple: a fresh look at autoimmunity and immunodeficiency. *J Autoimmun*. 2010;35(3):199–205. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] This paper highlights a cross-disciplinary summary discussion of the American Autoimmune Related Disease Association (AARDA) on autoimmunity and immunodeficiency.
49. Thrasher AJ, Burns SO. WASP: a key immunological multitasker. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):182–192. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Zhang L, Radigan L, Salzer U, et al. Transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor mutations in common variable immunodeficiency: clinical and immunologic outcomes in heterozygotes. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1178–1185. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Snapper SB, Meelu P, Nguyen D, et al. WASP deficiency leads to global defects of directed leukocyte migration in vitro and in vivo. *J Leukoc Biol*. 2005;77(6):993–998. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Prete F, Catucci M, Labrada M, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein-mediated actin dynamics control type-I interferon production in plasmacytoid dendritic cells. *J Exp Med*. 2013;210(2):355–374. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, Caswell R, Allen HL, De Franco E, et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet*. 2014;46(8):812–4.
54. Milner JD, Vogel TP, Forbes L, Ma CA, Stray-Pedersen A, Niemela JE, et al. Lymphoprolifération et auto-immunité à apparition précoce causées par des mutations germinales à gain de fonction STAT3 sur . *Blood*. 2015;125(4):591–9
55. Baki, M., Fevziye E. Akman , Pervin Vural , Semra Dođru-Abbasođlu , Ayşenur Özderya, Berrin Karadađ , Müjdat Uysal ., (2012). The combination of interleukin-10 -1082 and tumornecrosis factor  $\alpha$  -308 or interleukin-6-174 genes polymorphisms suggests an association with susceptibility to Hashimoto's thyroiditis .*International Immunopharmacology* 12 543–546
56. Oliveira da Silva, N.M., Fabiana Nunes Germano Beatris Mari Vidales Braz, Ricardo do Carmo Zanella , Deise Machado dos Santos , Rubens Lobato , Ana Maria Barral de Martinez .(2015). Polymorphisms of IL-10 gene in patients infected with HCV under antiviral treatment in southern Brazil. *Cytokine* 73 253–257
57. Vural, P., Deđirmenciođlu, S., Dođru-Abbasođlu, S., Merve Baki , Ayşenur Özderya , Berrin Karadađ , Müjdat Uysal.(2015) . Arg25Pro (c.915GNC) polymorphism of transforming growth factor  $\beta$ 1 gene suggests an association with increased risk for Hashimoto's thyroiditis. *International Immunopharmacology* 28 521–524
58. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, et al. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*. 2008;28(Suppl 1):S56–S61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Marrella V, Poliani P, Fontana E, et al. Anti-CD3epsilon mAb improves thymic architecture and

prevents autoimmune manifestations in a mouse model of Omenn syndrome: therapeutic implications. *Blood*. 2012;120(5):1005–1014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

60. Jorgensen GH, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, et al. Familial aggregation of IgAD and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2009;131(2):233–239. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Ferreira RC, Pan-Hammarstrom Q, Graham RR, et al. Association of IFIH1 and other autoimmunity risk alleles with selective IgA deficiency. *Nat Genet*. 2010;42(9):777–780. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012;119:1650–7.
63. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008;112:277–86, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-11-124545>.
64. Verbsky JW, Routes JM. In: Sullivan, Stiehm, editors. Management of autoimmunity and inflammation. *Stiehms Immune Defic*. Elsevier; 2014. p. 931–42.
65. Boileau J, Mouillot G, Gérard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI
66. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008;111:77–85, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-091744>.
67. Pavic M, Pasquet F, Fieschi C, Malphettes M, Sève P. Granulomatoses au cours des déficits immunitaires primitifs de l'adulte. *Rev Med Interne* 2013;34:154-8 , <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2012.02.005>.
68. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:415–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.05.057>.
69. Khoruts A, Fraser JM. A causal link between lymphopenia and autoimmunity. *Immunol Lett* 2005;98:23–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2004.10.022>.
70. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: Measures of overall disease activity. *Arthritis and Rheumatism*. 2004 ; 50 : 3418-3426.
71. Aggarwal N, Rabin B. : Antibodies to dsDNA – Clinical Immunology. University of Pittsburgh School of Medicine – Department of Pathology.
72. Berg[in Ei, Padyukov L., Sundin U., Hallmans G., StenlundH et al., A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res. Ther.* 6 (2004) R303-308.
73. CARAYON P. L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde. National Academy of Clinical Biochemistry, Washington, USA, 2002, 30, 5-85.
74. RUF J, CARAYON P, LISSITZKY S. Various expression of a unique anti-human thyroglobulin antibody repertoire in normal state and autoimmune disease. *Eur J Immunol*, 1985, 15, 268-272.
75. RUF J, TOUBERT ME, CZARNOCKA B, DURAND-GORDE JM, FERRAND M, CARAYON P. Relationship between immunological structure and biochemical properties of human thyroid peroxidase. *Endocrinol*, 1989, 125, 1211-1218.
76. FELD-RASMUSSEN U, RASMUSSEN AK. Serum thyroglobulin (Tg) in presence of thyroglobulin autoantibodies (TgAb). Clinical and methodological relevance of the interaction between Tg and TgAb in vivo and in vitro. *J Endocrinol. Invest*, 1985, 571.
77. CZARNOCKA B, RUF J, FERRAND M, et al. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Lett*, 1985, 190, 147-152.

78. 125: KUNG C, LAU K, KOHN L. Epitope mapping of TSH Receptor-blocking antibodies in Graves' disease that appear during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 3647-3653.
79. 253: UETA Y, FUKUI H, MURAKAMI M, YAMANOUCHI Y, YAMAMOTO R, MURAO A, et al. Development of primary hypothyroidism with the appearance of blocking-type antibody to thyrotropin receptor in Graves' disease in late pregnancy. *Thyroid*, 1999, 9, 179-182.
80. GUPTA MK. Thyrotropin-receptor antibodies in thyroid diseases: advances in detection techniques and clinical application. *Clin Chem Acta*, 2000, 293, 29.
81. Cadranel J, Bouvry D, Wislez M. Manifestations respiratoires au cours du déficit immunitaire commun variable de l'adulte. *Rev Mal Respir*. 2003 Feb;20(1 Pt 1):126–33.
82. Karoui S, Bibani N, Serghini M, Boubaker J, Filali A. Les manifestations gastro-intestinales au cours du déficit immunitaire commun variable. *J Afr Hépatol Gastroentérol*. 2010;4(1):11–16.
83. 253: UETA Y, FUKUI H, MURAKAMI M, YAMANOUCHI Y, YAMAMOTO R, MURAO A, et al. Development of primary hypothyroidism with the appearance of blocking-type antibody to thyrotropin receptor in Graves' disease in late pregnancy. *Thyroid*, 1999, 9, 179-182.
84. Uzel G, Orange JS, Poliak N, Marciano BE, Heller T, Holland SM. Complications of tumor necrosis factor- blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clin Infect Dis* 2010;51:1429–34, <http://dx.doi.org/10.1086/657308>.
85. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova J-L. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- immunity. *Semin Immunol* 2014;26:454–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.008>.
86. Salgado E, Gómez-Reino JJ. The risk of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:329–40, <http://dx.doi.org/10.1586/eci.11.6>.
87. Gathmann B, Mahlaoui N, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al.. Tableau clinique et traitement de 2212 patients atteints d'immunodéficience variable commune . *J Allergy Clin Immunol* (2014) 134 :116–26.
88. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Mise à jour dans Comprendre les troubles d'immunodéficience variable commune (Cvids) et la gestion des patients atteints de ces conditions . *Br J Haematol* (2009) 145 : 709–27. 10.1111/j.1365-2141.2009.07669.x [ [Article PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
89. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Résultats de l'infection chez les patients atteints de troubles d'immunodéficience variable courants : relation avec le traitement par immunoglobulines sur 22 ans . *J Allergy Clin Immunol* (2010) 125 :1354–60
90. Lucas M, Lee M, Oksenhendler E, Chapel H. The ratio of mean daily IgG increment/mean daily dose in immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:998–1000, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.001>
91. Sève P, Bourdillon L, Sarrot-Reynauld F, Ruivard M, Jaussaud R, Bouhour D, et al. Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency: a case-control study of 18 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:177–84, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e31817a90ba>.
92. Neven B, Magerus-Chatinet A, Florkin B, Gobert D, Lambotte O, Somer LD, et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. *Blood* 2011;118:4798–807, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-04-347641>.
93. Shah S, Wu E, Rao VK, Tarrant TK. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an update and review of the literature. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:462, <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-014-0462-4>.
94. Wong GK, Goldacker S, Winterhalter C, Grimbacher B, Chapel H, Lucas M, et al. Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Outcomes of splenectomy in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a survey of 45 patients. *Clin Exp Immunol* 2013;172:63–72, <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12039>.



95. [Webster AD, Loewi G, Dourmashkin RD, Golding DN, Ward DJ, Asherson GL. Polyarthriti s in adults with hypogammaglobulinaemia and its rapid response to immunoglobulin treatment. Br Med J 1976;1:1314–6.](#)
96. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therap Science 2015;349:436–40, <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaa1663>.
97. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, Niemela JE, Deenick EK, Palendira U, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 result in T cell senescence and human immunodeficiency. Nat Immunol 2014;15:88–97, <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2771>.
98. Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K, Lambert MP, Bleesing JJ, Seif AE, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. Blood 2016;127:17–28, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-07-657981>.
99. Sheikh V, Porter BO, DerSimonian R, Kovacs SB, Thompson WL, Perez-Diez A, et al. Administration of interleukin-7 increases CD4T cells in idiopathic CD4 lymphocytopenia. Blood 2016;127:977–88, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-05-645077>.
100. Wildbaum G, Shahar E, Katz R, Karin N, Etzioni A, Pollack S. Continuous G-CSF therapy for isolated chronic mucocutaneous candidiasis: complete clinical remission with restoration of IL-17 secretion. J Allergy Clin Immunol 2013;132:761–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.018>.
101. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. Science 2015;349:436–40, <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaa1663>.
102. Shah S, Wu E, Rao VK, Tarrant TK. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an update and review of the literature. Curr Allergy Asthma Rep 2014;14:462, <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-014-0462-4>.
103. Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, et al. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;135:988–97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.029>
104. Slatter MA, Engelhardt KR, Burroughs LM, Arkwright PD, Nademi Z, SkodaSmith S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CTLA4 deficiency. J Allergy Clin Immunol 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.045>.
105. Saida S, Umeda K, Yasumi T, Matsumoto A, Kato I, Hiramatsu H, et al. Successful reduced-intensity stem cell transplantation for GATA2 deficiency before progression of advanced MDS. Pediatr Transplant 2016;20:333–6, <http://dx.doi.org/10.1111/ptr.12667>.