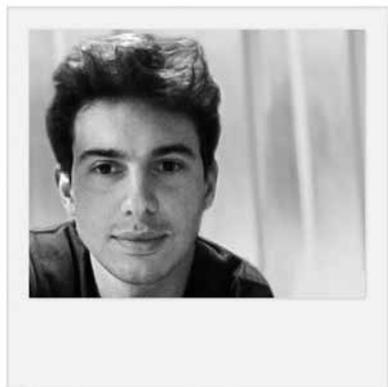


# Que doit savoir le dermatologue à propos des déficits immunitaires héréditaires ?

**RÉSUMÉ:** Les déficits immunitaires héréditaires (DIH) sont des maladies génétiques rares qui ont une fréquence estimée à 1 naissance sur 4 000 dans la population générale. Il existe actuellement plus de 270 DIH décrits dont la majorité ont une cause moléculaire identifiée. Seuls les DIH sont détaillés dans ce chapitre. Les déficits immunitaires acquis ne seront pas traités. La majorité des DIH sont symptomatiques au cours de l'enfance, mais de plus en plus de patients adultes sont identifiés avec des DIH.

Le clinicien doit suspecter un DIH chez un patient présentant des infections récurrentes même banales, mais aussi des infections sévères et/ou inhabituelles dans leur survenue, leur localisation ou leur évolution. Certains DIH peuvent se révéler ou s'accompagner de manifestations cutanéomuqueuses. Le dermatologue doit savoir reconnaître ces signes cliniques pour contribuer au diagnostic des patients atteints de DIH.



→ R. LÉVY<sup>1, 2</sup>, C. PICARD<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de Génétique humaine des Malades infectieuses, Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, UMR 1163, Faculté de Médecine Paris Descartes, Institut Imagine, PARIS.

<sup>2</sup> Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, PARIS.

<sup>3</sup> Centre d'Étude des Déficiences immunitaires, Hôpital Necker-Enfant malades, PARIS.

Le spectre clinique, biologique et génétique des déficits immunitaires héréditaires (DIH) s'est considérablement élargi sous l'impulsion récente d'avancées technologiques majeures, et principalement celle de l'accès au séquençage complet de l'exome et du génome humain [1]. Ainsi, entre novembre 2011 et avril 2014, plus de trente nouveaux défauts génétiques ont été identifiés [2], s'additionnant à plus de 240 maladies déjà décrites. Ces découvertes, riches d'enseignement, représentent un défi toujours plus grand pour le clinicien.

Classiquement, les DIH se manifestent par des infections précoces et récurrentes à des agents infectieux multiples et opportunistes, traduisant un défaut du développement et/ou de la fonction d'un ou de plusieurs compartiments du système immunitaire. Les manifestations dermatologiques, d'ordre infectieuse ou inflammatoire, sont fréquentes. Le dermatologue est susceptible d'être consulté

en première ligne, lorsque la peau est le seul organe touché ou lorsque l'atteinte cutanée domine le tableau clinique.

Dans cet article, nous traiterons principalement des manifestations infectieuses cutanée et/ou muqueuse associées aux DIH. D'autres manifestations dermatologiques plus rares, granulomateuses ou inflammatoires sont possibles, et seront résumées ensuite (**tableau I**).

## Manifestations cutanées infectieuses

### 1. La susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes (*Mendelian susceptibility to mycobacterial disease* [MSMD])

Le syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes est un syndrome rare et hétérogène au plan génétique. Depuis la description en 1996 de mutations

# REVUES GÉNÉRALES

## Génétique

DIH	Infections virales	Infections bactériennes	Infections fongiques	Granulome	Eczéma	Autres
MSMD	Non	Mycobactéries environnementales BCGite Salmonelle	CCMC*	Non	Non	Vascularite**
Déficit AD en STAT3	VZV	<i>S. aureus</i>	CCMC	Non	Oui	Dysmorphie faciale Hyperlaxité ligamentaire
Déficit AR en IRAK4 et MyD88	Non	<i>S. aureus</i>	Non	Non	Non	-
Granulomatose septique chronique	Non	<i>S. aureus</i> BCGite	Non	Oui	Non	-
Gain de fonction AD en STAT1	Non	<i>S. aureus</i>	CCMC	Non	Non	-
Déficit AR en CARD9	Non	Non	CCMC Dermatophyte	Non	Non	-
Déficit AR en DOCK8	VZV, HSV, MSV, HPV	<i>S. aureus</i>	CCMC	Non	Oui	Carcinome épidermoïde
Déficit AR en EVER1 et EVER2	β-HPV	Non	Non	Non	Non	Carcinome épidermoïde
DICS	VZV	BCGite	CCMC possible	Non	Non	Syndrome d'Omenn
Déficit partiel en RAG1 et RAG2	Non	Non	Non	Oui	Non	Auto-immunité

\* pour 25 % des patients avec un déficit en IL12β ou IL12Rβ1; \*\* association aux infections à *Salmonella* chez les patients avec un déficit en IL12Rβ1; DIH: déficit immunitaire héréditaire; AR: autosomique récessif; AD: autosomique dominant; CMC: candidose cutanéomuqueuse chronique; DICS: déficit immunitaire combiné sévère.

TABLEAU I : Manifestations dermatologiques des DIH.

autosomiques récessives dans le gène *IFNGR1*, codant une chaîne du récepteur à l'IFN-γ, 17 autres défauts génétiques ont été rapportés (11 défauts autosomiques récessifs [AR], 4 autosomiques dominants [AD] et 2 défauts liés à l'X[\*]). Ces défauts génétiques sont causés par des mutations dans 10 gènes, tous impliqués soit dans la réponse à l'IFN-γ (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *IRF8*, *CYBB*, \*) , soit dans la production d'IFN-γ (*IL12B*, *IL12RB1*, *IRF8*, *ISG15* et *NEMO*\*).

Les patients présentent des infections localisées ou disséminées à mycobactéries peu virulentes soit environnementales, soit par le bacille vaccinal de Calmette et Guérin (BCG), souche vivante atténuée de *Mycobacterium*

*bovis*. La moitié des patients rapportés dans la littérature présentent également des infections à *Salmonella* (le plus souvent des souches non *typhi*). Enfin, une susceptibilité plus large à d'autres micro-organismes est suggérée par la description faite de patients avec des infections à bactéries intramacrophagiques (*Listeria*, *Nocardia*, *Klebsiella*), champignons dimorphiques (histoplasmosse, paracoccidioïdomycose, coccidioïdomycose). Généralement, les premiers symptômes sont précoces, et la sévérité des signes est variable selon la forme allélique (défaut complet ou partiel en IFNγR1 par exemple). En dehors des infections mycobactériennes disséminées directement, évocatrices d'un DIH et qui justifient d'une prise en charge urgente en milieu spécialisé, le

dermatologue peut être consulté dans le contexte d'une BCGite localisée ou d'extension locorégionale ganglionnaire et d'évolution chronique, inhabituelle ou extensive. Enfin, une vascularite leucocytoclastique, satellite d'infection invasive à *Salmonella*, est parfois observée chez les patients avec un défaut complet en IL12Rβ1 [3].

### 2. Susceptibilité mendélienne aux infections bactériennes

#### ● Le syndrome hyper-IgE AD (autosomal dominant hyper-IgE syndrome [AD-HIES])

Ce déficit immunitaire, décrit historiquement par S.D. Davis en 1966 puis par R.H. Buckley en 1972, est un syndrome

complexe de transmission autosomique dominante, pour lequel des mutations hétérozygotes du gène codant le facteur de transcription STAT3 ont été mises en évidence en 2007 [4]. Ces mutations ont un effet dominant négatif. Une étude française portant sur 60 patients a permis d'en préciser les caractéristiques cliniques, cellulaires et moléculaires [5]. Ces patients se présentent avec un taux élevé d'IgE par des infections pulmonaires récurrentes bactériennes (90 %) se compliquant souvent de pneumotocèles et d'infections secondaires à *Aspergillus*, des anomalies du tissu conjonctif avec une dysmorphie faciale caractéristique, une ostéopénie, une hyperextensibilité, une rétention des dents de lait, enfin des manifestations cutanées et muqueuses qui ont fait l'objet précis d'une étude en 2011 [6].

Classiquement, on observe :

- une éruption papulopustuleuse et croûteuse néonatale du visage et du scalp régressant en quelques jours ;
- un eczéma papuleux (*prurigo-like*) ou papulopustuleux (*folliculitis-like*) précoce (95 %), prédominant au niveau du visage, du scalp, des épaules, du tronc, et qui se complique constamment d'infection secondaire à staphylocoque ;
- des abcès froids sous-cutanés à staphylocoque ;
- une candidose cutanéomuqueuse chronique touchant la muqueuse orale et les ongles ;
- des infections cutanées virales herpétiques peu sévères.

Le pronostic est globalement favorable, à la faveur d'une prise en charge spécialisée et de nombreuses prophylaxies infectieuses.

#### ● Les déficits en IRAK4 et MyD88

Les déficits AR en IRAK4 et MyD88 ont été décrits en 2003 et 2008, respectivement. Les mutations bi-alléliques décrites sont responsables d'un défaut de signalisation des *Toll-like* récepteurs (TLR), récepteurs de l'immunité innée

reconnaissant des motifs conservés de micro-organismes, de l'IL1R et de l'IL18R, récepteurs de cytokines pro-inflammatoires. Ces patients souffrent d'infections à début précoce, avec un spectre étroit de susceptibilité aux bactéries pyogènes. Il s'agit d'abord d'infections invasives sévères (méningites, bactériémie, abcès profonds, arthrites, ostéomyélites) documentées par ordre décroissant à pneumocoque, staphylocoque ou *Pseudomonas aeruginosa*.

Ce groupe de patients présente également des infections non invasives, principalement cutanées, causées par *S. aureus* à type de cellulite localisée, de furoncles, de folliculite et des infections ORL (amygdalite, sinusite).

Ces infections ont la particularité d'être associées à un syndrome inflammatoire et une fébricule modérée au début de l'infection. La gravité des infections diminue classiquement avec l'âge [7].

#### ● La granulomatosose septique chronique (*chronic granulomatous disease [CGD]*)

La CGD est un DIH dans lequel des mutations touchent un des gènes codant pour l'une des cinq protéines composant l'enzyme NADPH oxydase phagocytaire ; ils sont responsables d'un défaut de l'explosion oxydative, dans les monocytes, les macrophages et les polynucléaires, essentielle pour l'élimination des micro-organismes intracellulaires.

Les mutations du gène *CYBB* représentent environ 65 % des patients (transmission récessive liée à l'X), les autres formes génétiques sont AR (*NCF1*, *NCF2*, *NCF4* et *CYBA*) [2, 8]. Les patients présentent une susceptibilité particulière aux champignons (*Aspergillus fumigatus* et *nidulans*) et bactéries intracellulaires (*Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Actinomyces* et *Nocardia*) mais aussi au staphylocoque et aux entérobactéries.

L'atteinte pulmonaire domine sur le plan infectieux, la peau étant le deuxième site touché avec, chez 50 % des patients environ, des manifestations à type d'abcès sous-cutanés (le plus souvent à staphylocoque), de folliculite, plus rarement des lésions granulomateuses (2 %). Des BCGites localisées ont également été rapportées. D'autres atteintes d'organe sont possibles et font la gravité de la maladie, notamment au niveau du cerveau, de l'œil, du tube digestif, du foie ou du cœur [9].

### 3. Susceptibilité mendélienne aux infections fongiques

#### ● La candidose cutanéomuqueuse chronique

La candidose cutanéomuqueuse chronique (CCMC) se caractérise par des infections superficielles persistantes ou récurrentes de la peau (intertrigo, perlèche), des muqueuses (buccale, œsophagienne, génitale) et des ongles (onychomycose) par *Candida* (principalement *C. albicans*). Elle est fréquente dans le contexte d'une lymphopénie T profonde quantitative ou qualitative, héréditaire (déficits immunitaires combinés sévères SCID ou les déficits immunitaires combinés CID) ou acquise (infections par le VIH, immunosuppresseurs, corticothérapie). La CCMC s'associe alors à une susceptibilité large à d'autres micro-organismes. La CCMC est, en revanche, au premier plan (voire la seule manifestation d'ordre infectieuse) dans certains DIH pour lesquels il existe un défaut de l'immunité impliquant l'interleukine 17 (IL17).

Ainsi, la CCMC est présente chez 85 % des patients HIES-AD, 25 % des patients avec un déficit en IL12 $\beta$  ou IL12R $\beta$ 1 (qui présentent également une susceptibilité aux mycobactéries) et l'ensemble des patients avec des mutations gain de fonction dans le gène *STAT1*.

## REVUES GÉNÉRALES

### Génétique

Dans ces quatre DIH, la CCMC est secondaire à un défaut en lymphocytes producteurs d'IL17, dits Th17.

Il existe également des DIH dans lesquels les mutations découvertes sont responsables d'un défaut, non pas de production d'IL17, mais de réponse aux cytokines IL17, comme dans les déficits AR en IL17RA, ACT1 et AD en IL17F. Enfin, chez les patients APS-1 (*auto-immune polyendocrinopathy syndrome type 1*) qui ont des mutations perte de fonction dans le gène AIRE (*auto-immune regulator gene*) et qui souffrent de manifestations auto-immunes au premier plan, la CCMC est l'unique manifestation infectieuse, étant attribuée à la présence d'auto-anticorps neutralisants anti-IL17 et IL22, soulignant encore une fois le rôle crucial de l'IL17 pour la protection cutanéomuqueuse contre *Candida* [10].

#### ● Déficit en CARD9

Exceptionnellement (moins de 100 cas publiés), il a été rapporté des patients avec une infection invasive à dermatophyte, un champignon filamenteux cosmopolite, habituellement responsable d'infections banales de la peau, des ongles, du cuir chevelu. Ces patients présentent des infections au niveau du derme, de l'hypoderme et parfois une extension ganglionnaire ou systémique (digestive, cérébrale ou osseuse) en dehors de tout contexte d'immunodéficience acquise, comme une infection par le VIH ou traitement suppressif.

En 2013, un déficit AR en CARD9 (une molécule adaptatrice en aval de récepteurs impliqués dans la reconnaissance de motifs exprimés sur les parois de certains champignons) a été retrouvé chez 17 patients originaires d'Algérie et de Tunisie souffrant d'infection sévère à dermatophyte et parfois d'une candidose orale. Sur le plan histologique, les biopsies du derme et/ou des ganglions atteints retrouvent un atteinte granu-

lomateuse avec parfois le pathogène (*Trichophyton rubrum* le plus souvent) au centre des granulomes [11].

#### 4. Susceptibilité mendélienne aux infections virales

##### ● Déficit autosomique récessif en DOCK8

Les mutations AR dans le gène DOCK8 (*dedicator of cytokinesis 8*) sont responsables d'un déficit immunitaire combiné avec hyper-IgE, qui partage avec le syndrome HIES-AD certaines manifestations cliniques comme l'eczéma, les abcès sous-cutanés à staphylocoque, les pneumonies, la candidose cutanéomuqueuse, l'hyperéosinophilie et l'hyper-IgE. Cependant, une caractéristique propre au déficit en DOCK8 est la susceptibilité que présentent les patients aux infections cutanées virales, principalement à *herpes simplex virus* (HSV), HPV, *molluscum contagiosum virus* (MCV) et *varicella zoster virus* (VZV). Ces infections sont sévères, mutilantes, extensives et difficiles à contrôler.

On retrouve également un risque augmenté de développer des complications néoplasiques comme des carcinomes épidermoïdes dans l'enfance ou chez le jeune adulte, ou des hémopathies (lymphome de Burkitt, lymphome T) [12].

##### ● Épidermodysplasie verruciforme (EV) et verrues

L'EV, décrite depuis 1922, se caractérise par une susceptibilité extrême aux  $\beta$ -papillomavirus (une souche habituellement responsable d'infections asymptomatiques dans la population générale). Des mutations homozygotes dans *EVER1* et *EVER2* (codant des protéines transmembranaires impliquées dans l'homéostasie du zinc) ont été rapportées chez environ 75 % des patients atteints d'EV, qui se caractérisent par l'apparition de verrues dès les premières années de vie.

Les lésions habituelles sont des verrues planes du tronc, du cou ou des extrémités, confluentes en plaques, hypo ou hyperpigmentées, parfois verruqueuses ou hyperkératosiques. Les traitements conventionnels sont peu efficaces sur les lésions qui peuvent évoluer vers d'authentiques carcinomes épidermoïdes chez près d'un tiers des patients.

En dehors de ce cadre de susceptibilité étroite à HPV, les verrues sont présentes dans de nombreux DIH, touchant fonctionnellement les lymphocytes T et/ou NK, et s'associent alors à d'autres manifestations comme par exemple dans le déficit AR en DOCK8, le syndrome WHIM (*warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome*) secondaire à des mutations gain de fonction hétérozygotes dans CXCR4, ou encore le déficit AD en GATA2 responsable d'infections mycobactériennes, d'une myélodysplasie et d'un déficit cellulaire incluant lymphocytes B, NK, cellules dendritiques et monocytes. En règle générale, la présence de verrues sévères ou résistantes à plusieurs traitements doit faire évoquer un DIH. La présence d'autres manifestations infectieuses, hémato-logiques ou l'histoire familiale permettent alors d'orienter le diagnostic génétique [13].

### Manifestations inflammatoires et granulomes

#### 1. Le syndrome d'Omenn

Le syndrome d'Omenn se réfère à un sous-ensemble de nourrissons atteints de déficit immunitaire combiné sévère (*severe combined immunodeficiency* [SCID]), chez lesquels il existe une prolifération oligoclonale de lymphocytes T auto-logues, par opposition aux SCID "classiques" se caractérisant par une absence de lymphocytes T. En pratique, les principaux défauts génétiques responsables de SCID avec absence de lymphocytes T

peuvent se compliquer de syndrome d'Omenn [14].

Cette hétérogénéité, en termes de présentation initiale, s'explique en partie par une activité résiduelle mesurable de la protéine mutée dans le syndrome d'Omenn. Cliniquement, on observe une érythrodermie généralisée, une desquamation de la peau, une lymphadénopathie, une splénomégalie et une hépatomégalie avec, sur le plan biologique, une éosinophilie et une augmentation des IgE sériques.

## 2. Granulomes

En 2008, il a été rapporté chez 3 patients pédiatriques avec, au premier plan, une atteinte granulomateuse cutanée et parfois systémique (poumon, rate, ganglions) l'existence de mutations bi-alléliques et hypomorphiques dans le gène *RAG1* ou *RAG2*, codant pour des protéines impliquées dans la recombinaison des gènes des immunoglobulines et des TCR (*T-cell receptor*) [15]. Les mutations dans ce gène sont habituellement responsables soit de SCID avec absence de lymphocytes T, soit de syndrome d'Omenn.

Sur le plan histologique, il s'agit d'un granulome épithélioïde sans argument pour une cause infectieuse. Depuis cette publication, d'autres auteurs ont rapportés des patients avec des mutations hypomorphiques dans *RAG1* ou dans *RAG2* et une granulomatose isolée (cutanée ou systémique) ou associée à des manifestations auto-immunes (cytopénies, myasthénie, vitiligo, Guillain-Barré), inflammatoires (ostéomyélite multifocale), ou infectieuses dans le contexte d'un DICV pédiatrique (déficit immunitaire commun variable) [16-18].

Enfin, le spectre clinique des mutations dans *RAG1* s'est encore élargi avec l'observation faite de patients ayant une lymphopénie T CD4 isolée, sans autres manifestations [19].

## POINTS FORTS

- ➔ Les manifestations dermatologiques des DIH sont très fréquentes et polymorphes.
- ➔ L'atteinte dermatologique, le plus souvent de début précoce, représente une fenêtre diagnostique importante sur le DIH sous-jacent.
- ➔ En dehors des complications infectieuses cutanées et/ou muqueuses, les DIH peuvent se manifester fréquemment par des lésions non infectieuses, à type d'eczéma, d'érythrodermie, de granulomes, ou encore auto-immunes.
- ➔ Mieux caractériser les manifestations cutanées des différents DIH est d'un intérêt crucial dans le dépistage et le traitement précoce des complications immunologiques sévères potentielles.

## Conclusion

Les DIH sont des maladies génétiques rares, le plus souvent de début pédiatrique. Les progrès récents, dans les méthodes d'investigation immunologique et génétique, ont permis – conjointement avec une analyse fine du phénotype clinique et immunologique des patients – d'élargir le champ des DIH au-delà des seules manifestations infectieuses précoces, opportunistes multiples et sévères. Ainsi, certains DIH peuvent être diagnostiqués à l'âge adulte, ou encore se manifester par une susceptibilité étroite à des germes peu virulents, ou enfin se présenter avec au premier plan des complications auto-immunes, inflammatoires, granulomateuses ou néoplasiques. D'autres DIH, comme le déficit en *RAG1*, peuvent selon la forme allélique confondre le clinicien du fait de l'hétérogénéité de leur présentation.

L'atteinte dermatologique est fréquente dans les DIH et parfois le seul motif de consultation. L'histoire familiale, la caractérisation clinique et histologique précise des lésions, leur évolution et la présence éventuelle d'autres manifestations systémiques, infectieuses ou non,

doivent faire évoquer de manière large la possibilité d'un DIH et, dans ce cas, faire réaliser un bilan immunologique et génétique spécialisé.

## Bibliographie

1. CASANOVA JL, CONLEY ME, SELIGMAN SJ *et al.* Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. *J Exp Med*, 2014;211:2137-2149.
2. AL-HERZ W, BOUSFIHA A, CASANOVA JL *et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*, 2014;5:162.
3. BUSTAMANTE J, BOISSON-DUPUIS S, ABEL L *et al.* Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- $\gamma$  immunity. *Semin Immunol*, 2014;26:454-470.
4. MINEGISHI Y, SAITO M, TSUCHIYA S *et al.* Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*, 2007; 448:1058-1062.
5. CHANDESRIS MO, MELKI I, NATIVIDAD A *et al.* Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore)*, 2012;91:e1-e19.
6. OLAIWAN A, CHANDESRIS MO, FRAITAG S *et al.* Cutaneous findings in sporadic and

## REVUES GÉNÉRALES

### Génétique

- familial autosomal dominant hyper-IgE syndrome: a retrospective, single-center study of 21 patients diagnosed using molecular analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:1167-1172.
7. PICARD C, VON BERNUTH H, GHANDIL P *et al*. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine* (Baltimore), 2010;89:403-425.
  8. SEGAL BH, LETO TL, GALLIN JI *et al*. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* (Baltimore), 2000;79:170-200.
  9. VAN DEN BERG JM, VAN KOPPEN E, AHLIN A *et al*. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS ONE*, 2009;4:e5234.
  10. PUEL A, CYPOWYJ S, MARÓDI L *et al*. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012;12:616-622.
  11. LANTERNIER F, PATHAN S, VINCENT QB *et al*. Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency. *N Engl J Med*, 2013; 369:1704-1714.
  12. CHU EY, FREEMAN AF, JING H *et al*. Cutaneous manifestations of DOCK8 deficiency syndrome. *Arch Dermatol*, 2012;148:79-84.
  13. LEIDING JW, HOLLAND SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:1030-1048.
  14. VILLA A, NOTARANGELO LD, ROIFMAN CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122:1082-1086.
  15. SCHUETZ C, HUCK K, GUDOWIUS S *et al*. An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. *N Engl J Med*, 2008;358:2030-2038.
  16. AVILA EM, UZEL G, HSU A *et al*. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics*, 2010; 126:e1248-e1252.
  17. BUCHBINDER D, BAKER R, LEE YN *et al*. Identification of Patients with RAG Mutations Previously Diagnosed with Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Clin Immunol*, 2014 Dec 17. [Epub ahead of print]
  18. REIFF A, BASSUK AG, CHURCH JA *et al*. Exome sequencing reveals RAG1 mutations in a child with autoimmunity and sterile chronic multifocal osteomyelitis evolving into disseminated granulomatous disease. *J Clin Immunol*, 2013;33:1289-1292.
  19. KUIJPERS TW, IJSPEERT H, VAN LEEUWEN EMM *et al*. Idiopathic CD4+ T lymphopenia without autoimmunity or granulomatous disease in the slipstream of RAG mutations. *Blood*, 2011;117:5892-5896.

---

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.