Algerian Journal of Allergy and Clinical Immunology. Vol. 11 Num. 02 (2026) 2543-3555

Available online at:

ASJP Algerian Scientific Journal Platform

https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588

ARTICLE ORIGINAL

Manifestations allergiques des erreurs innées de l'immunité : physiopathologie, diagnostic et prise en charge

Allergic manifestations of inborn errors of immunity: pathophysiology, diagnosis, and management

Abdelhak DEHIMI [1,2,3] ; Meriem BELGHAZI [1,2,3] ; Brahim BELAID [4,5] ; Réda DJIDJIK [4,5] ; Belkacem BIOUD [1,2,3]

1. Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire de Sétif, Algérie.
2. Faculté de médecine, Université Ferhat Abbas de Sétif 1, Algérie.
3. Laboratoire de Recherche de la Santé et des Maladies Oncologiques de l'Enfant et de l'Adolescent (SMOEALAB), Alger, Algérie.
4. Laboratoire d'immunologie médicale, Centre Hospitalo-universitaire Issaad Hassani de Beni-Messous, Alger. Algérie.
5. Faculté de Pharmacie, Université des sciences de la santé, Alger, Algérie.

MOTS CLÉS

Erreurs innées de l'immunité;
atopie;
allergie;
dysrégulation immunitaire;
lymphocytes Th2;
IgE;
biothérapie

Résumé

Les erreurs innées de l'immunité (EII), anciennement dénommées déficits immunitaires primitifs (DIP), regroupent aujourd'hui plus de 550 maladies génétiques répertoriées par la classification de l'Union internationale des sociétés d'immunologie (IUIS), altérant le développement et/ou le fonctionnement du système immunitaire. Longtemps réduites à un simple risque infectieux récurrent, elles sont aujourd'hui reconnues comme des affections où la dysrégulation immunitaire occupe une place centrale, pouvant se manifester par des allergies, des maladies auto-immunes ou des inflammations chroniques. Les progrès de l'immunologie et de la génétique moléculaire ont permis de mieux comprendre comment les anomalies quantitatives ou fonctionnelles des lymphocytes T régulateurs (Treg), les défauts des barrières épithéliales et la polarisation excessive des réponses lymphocytaires Th2 favorisent l'émergence d'allergies sévères, précoces et volontiers résistantes aux traitements habituels. Des pathologies telles que le syndrome de Wiskott-Aldrich, le syndrome hyper-IgE, le déficit en DOCK8 ou le syndrome IPEX illustrent parfaitement ce lien étroit entre immunodéficience et allergie. Cette revue dresse un état des lieux des mécanismes physiopathologiques en jeu, des principaux tableaux cliniques à connaître et des avancées thérapeutiques récentes, en soulignant l'importance d'un diagnostic précoce pour améliorer le pronostic et la qualité de vie de ces patients.

© 2026 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Inborn errors of immunity;
Atopy;

Abstract

Inborn errors of immunity (IEI), formerly known as primary immunodeficiencies (PID), today encompass more than 550 genetic diseases listed in the International Union of Immunological Societies (IUIS) classification, which alter the development and/or functioning of the

Allergy;

Immune dysregulation;

Th2 lymphocytes;

IgE;

Biotherapy

immune system. Long reduced to a simple risk of recurrent infection, they are now recognized as conditions in which immune dysregulation plays a central role, potentially manifesting as allergies, autoimmune diseases, or chronic inflammation. Advances in immunology and molecular genetics have improved our understanding of how quantitative or functional abnormalities of regulatory T lymphocytes (Tregs), epithelial barrier defects, and excessive polarization of Th2 lymphocyte responses promote the emergence of severe, early-onset allergies that are often resistant to conventional treatments. Conditions such as Wiskott-Aldrich syndrome, hyper-IgE syndrome, DOCK8 deficiency, and IPEX syndrome perfectly illustrate this close link between immunodeficiency and allergy. This review provides an overview of the pathophysiological mechanisms involved, the main clinical presentations to be aware of, and recent therapeutic advances, while highlighting the importance of early diagnosis in improving the prognosis and quality of life of these patients.

© 2026 Algerian Journal of Allergy and Clinical Immunology. All rights reserved.

* Auteur correspondant : Abdelhak DEHIMI
Adresse e-mail : d-abdelhak@hotmail.fr

I. Introduction :

Les erreurs innées de l'immunité (EII), anciennement désignées sous le terme de déficits immunitaires primitifs, regroupent aujourd'hui un ensemble très hétérogène de maladies génétiques qui, au-delà du risque infectieux classique, s'accompagnent fréquemment de manifestations auto-immunes, auto-inflammatoires, lympho-prolifératives et allergiques. La dernière mise à jour de la classification phénotypique de l'IUIS recense désormais plus de 550 EII, dont près de 70 nouvellement décrites en l'espace de deux ans, témoignant du rythme soutenu des découvertes génétiques dans ce domaine (1-3). Cette évolution du concept reflète une meilleure compréhension des mécanismes de dysrégulation immunitaire impliqués dans ces pathologies (4).

Les données des grands registres internationaux confirment que la présentation clinique des EII ne se limite pas aux infections : dans une cohorte de plus de 16 000 patients du registre européen ESID, près d'un cinquième d'entre eux ont présenté une dysrégulation immunitaire, isolée ou associée à des infections, comme mode de révélation initial de leur maladie, et un quart des patients n'ont développé leurs premiers symptômes qu'à l'âge adulte (5). Une étude française portant sur plus de 1 300 patients suivis pendant dix ans a confirmé la fréquence et la sévérité de ces manifestations non infectieuses (6). Les allergies occupent désormais une place significative dans ce tableau clinique élargi, au point de constituer, dans certaines maladies génétiques, le tout premier signe d'alerte, précédant parfois de plusieurs années le diagnostic d'immunodéficience proprement dit. Une dermatite atopique résistante aux traitements conventionnels, des allergies alimentaires multiples, un asthme sévère, une hyperéosinophilie ou un taux d'IgE anormalement élevé doivent ainsi faire évoquer la possibilité d'une immunodéficience sous-jacente, en particulier lorsque ces manifestations s'associent à des infections récurrentes ou à des signes d'auto-immunité (7).

La prévalence des manifestations allergiques au cours des EII est loin d'être anecdotique : selon les séries, elle varie de 10 à 28,8 % des patients, les allergies alimentaires étant de loin les plus fréquentes (8), des chiffres corroborés par une cohorte de 313 patients iraniens (9). Une analyse du registre nord-américain USIDNET a par ailleurs montré qu'une inflammation biologique de type 2 (hyperéosinophilie et/ou hyper-IgE) était associée à des mutations réparties dans 32 gènes différents, couvrant sept des dix grandes catégories de la classification de l'IUIS, ce qui souligne la transversalité du phénomène (10). Les progrès de la génétique moléculaire, en particulier la généralisation du séquençage à haut débit, ont permis d'identifier de nombreuses mutations responsables de ces dérèglements et ont profondément renouvelé notre compréhension des liens entre immunodéficience et allergie (11). Cette évolution a conduit Lyons et Milner à proposer, en 2018, le concept de « Primary Atopic Disorders » (PADs), qui désigne un sous-groupe d'EII dans lequel les manifestations allergiques occupent une place prépondérante, souvent inaugurale, et constituent un véritable fil conducteur diagnostique (12-15).

Les objectifs de cette revue sont triples : analyser les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'atopie au cours des EII, présenter les outils diagnostiques et thérapeutiques actuellement disponibles, et souligner l'importance d'une approche pluridisciplinaire pour une prise en charge personnalisée et un diagnostic aussi précoce que possible.

II. Mécanismes physiopathologiques de l'atopie dans les EII

Rôle central des lymphocytes Th2 et des cytokines de type 2 : Les lymphocytes Th2 constituent le moteur cellulaire des maladies atopiques classiques. Sous l'effet d'un microenvironnement propice en particulier la libération d'alarmines épithéliales telles que la TSLP, l'IL-25 et l'IL-33 en réponse à une agression de la barrière cutanée ou muqueuse les lymphocytes T naïfs s'orientent vers un profil Th2, sous la dépendance du facteur de transcription GATA3, dont le caractère nécessaire et suffisant pour l'induction du programme cytokinique Th2 a été démontré dès 1997 (16). Ces cellules sécrètent des cytokines de type 2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) qui recrutent les mastocytes, les éosinophiles et les basophiles, et induisent, via la voie IL-4/IL-13/STAT6, la commutation isotypique des lymphocytes B vers la production d'IgE. Leur dérégulation est ainsi responsable des symptômes d'hypersensibilité, de l'inflammation cutanéo-muqueuse et de l'hyperréactivité bronchique observées dans l'asthme.

Dans les EII, ce mécanisme est fréquemment détourné ou amplifié par le défaut génétique primaire, qu'il touche la signalisation lymphocytaire, la régulation immunitaire ou l'intégrité des barrières épithéliales. Il faut cependant souligner que les anomalies biologiques de type Th2 (hyper-IgE, hyperéosinophilie) ne reflètent pas toujours la sévérité clinique observée : un patient peut présenter un tableau atopique majeur avec des taux d'IgE seulement modérément élevés, ou inversement. Cette discordance biologico-clinique peut retarder le diagnostic d'EII lorsque l'atopie occupe le devant de la scène et masque le déficit immunitaire sous-jacent.

Sur le plan épidémiologique, bien que les allergies stricto sensu (réactions IgE-médiées documentées) ne concernent que 7,4 % des patients atteints d'EII, les manifestations atopiques au sens large (eczéma, asthme, rhinite allergique ou allergies alimentaires) touchent près de 26,9 % d'entre eux (8), des chiffres corroborés par la cohorte iranienne évoquée plus haut (9). On peut classer les PADs en cinq grandes catégories selon le mécanisme physiopathologique prédominant (Figures 1 et 2).

1. Altérations de la signalisation lymphocytaire (TCR et voies associées)

Les anomalies de la signalisation du récepteur T (TCR) — impliquant notamment les gènes CARD11, BCL10, MALT1, CARMIL2 (RLTPR), ZAP70 et LAT associent un déficit immunitaire combiné, complet ou partiel (DIC/DICS), à des manifestations atopiques marquées (hyperéosinophilie, hyper-IgE). Les altérations du complexe CARD11-BCL10-MALT1, regroupées sous le terme de « CBM-opathies », illustrent bien cette dualité fonctionnelle : selon que la mutation entraîne un gain ou une perte de fonction, le tableau clinique oscille entre une lymphoprolifération B (syndrome BENTA) et une atopie sévère à prédominance cutanée, parfois dénommée CADINS (17). Le déficit en CARMIL2/RLTPR, décrit pour la première fois en 2016, associe pour sa part infections cutanéo-muqueuses, verrues extensives et atopie, dans le cadre d'un déficit combiné touchant à la fois les lymphocytes T et B (18). Le mécanisme physiopathologique proposé repose sur l'intensité du signal TCR : un signal de faible intensité oriente préférentiellement les lymphocytes T naïfs vers une différenciation Th2, au détriment des profils Th1 protecteurs, favorisant ainsi l'atopie. Les tableaux cliniques varient selon le gène en cause : une atopie sévère prédomine dans les déficits en CARD11, MALT1 ou ZAP70, tandis que le déficit en CARMIL2/RLTPR associe volontiers des infections récurrentes et des verrues extensives (19).

2. Dérèglements cytokiniques majeurs

Les dérèglements cytokiniques jouent un rôle central dans l'atopie des EII. Les mutations perte de fonction (LOF) de STAT3, identifiées en 2007 par deux équipes indépendantes (20, 21), sont responsables du syndrome hyper-IgE, associant eczéma, infections cutanées et pulmonaires récidivantes et taux d'IgE très élevés, par déficit de la différenciation Th17 protectrice. À l'inverse, les mutations gain de fonction (GOF) de STAT6, caractérisées plus récemment dans une cohorte internationale de 16 patients issus de 10 familles, induisent une atopie particulièrement sévère et précoce (eczéma réfractaire, allergies alimentaires multiples, asthme, anaphylaxie), parfois compliquée d'infections respiratoires récurrentes ou de lymphoprolifération (19, 22, 23). Il importe de souligner que le syndrome hyper-IgE lié à STAT3 (perte de fonction) et le syndrome de

dysrégulation immunitaire lié à STAT3 (gain de fonction, voir section IV) constituent deux entités cliniquement et thérapeutiquement bien distinctes, bien qu'elles concernent le même gène.

CRBN, constitue de ce fait une piste thérapeutique rationnelle dans cette forme de PAD (26). Enfin, la réduction de la diversité du répertoire T, comme dans le syndrome d'Omenn dont les mécanismes

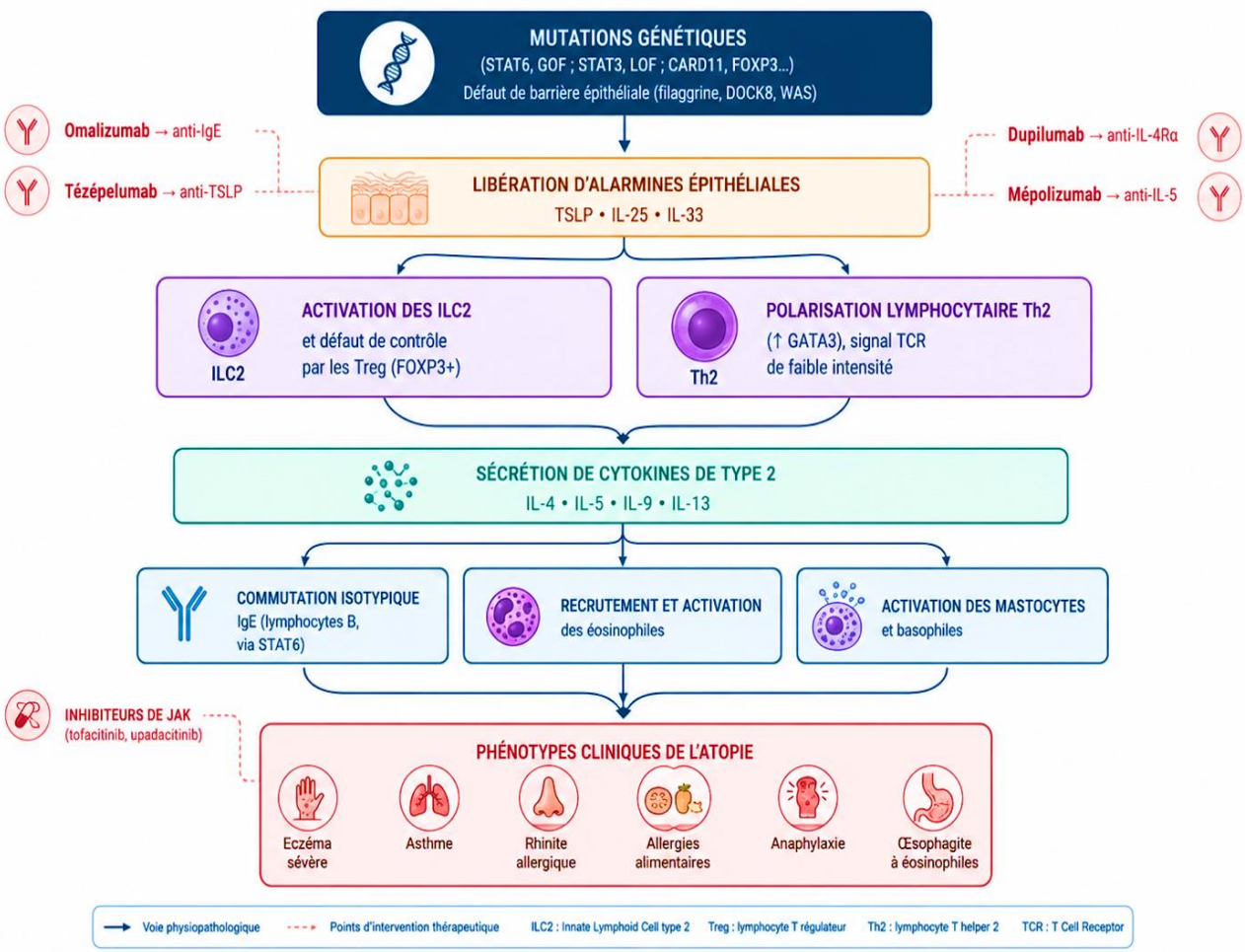


Figure 1. *De la mutation génétique à l'atopie : voie physiopathologique Th2/IgE commune aux PADs et principales cibles bio-thérapeutiques disponibles.*

3. Défauts de régulation immunitaire et de diversité lymphocytaire T

Les défauts de régulation immunitaire par déficit quantitatif ou fonctionnel en lymphocytes T régulateurs syndrome IPEX lié à des mutations de FOXP3, identifiées dès 2001 (24), ou déficit en IL2RA (CD25) associent un eczéma sévère, des allergies alimentaires, de l'asthme, une auto-immunité multiviscérale et une hyper-IgE. Les mutations gain de fonction d'IKZF1 (IKAROS), rapportées en 2022, amplifient les réponses Th2 et la production d'IL-4, générant une auto-immunité sévère, de l'asthme, une rhinite, une dermatite, des allergies alimentaires et une œsophagite à éosinophiles (25). Il est intéressant de noter que le lénalidomide, initialement développé en hématologie pour ses propriétés de dégradation ciblée d'IKAROS par la voie de l'ubiquitine-ligase

de restriction thymique et d'expansion périphérique oligoclonale ont été précisément caractérisés dès 1999 (27) favorise par elle-même une différenciation biaisée vers le profil Th2, se manifestant par un déficit immunitaire combiné sévère associé à une érythrodermie, une hépatosplénomégalie, une hyper-IgE et une hyperéosinophilie (19).

4. Altérations des barrières épithéliales et du cytosquelette

Les altérations de la barrière cutanée, qu'il s'agisse d'un déficit en filaggrine dont le rôle prédisposant majeur dans la dermatite atopique a été établi en 2006 (28) ou de certaines dysplasies ectodermiques, favorisent la pénétration et la sensibilisation aux allergènes environnementaux, se traduisant par une rhinite allergique, un asthme

ou des allergies alimentaires, souvent associés à des infections cutanées itératives. Par ailleurs, les anomalies du cytosquelette d'actine des cellules immunitaires syndrome de Wiskott-Aldrich), dont le gène causal WAS a été isolé en 1994 (29), déficit en DOCK8, en STK4 ou en HEM1/NCKAP1L perturbent la formation de la synapse immunologique et la migration cellulaire, entraînant un eczéma sévère, des infections cutanées et respiratoires récurrentes, une hyper-IgE, une hyperéosinophilie et, parfois, des manifestations auto-immunes associées (19). Le déficit en HEM1/NCKAP1L, décrit en 2020, illustre bien ce mécanisme : la perte de cette protéine désorganise le complexe régulateur du cytosquelette d'actine (WAVE) et perturbe la voie mTORC2, associant ainsi immunodéficience et hyperinflammation atopique chez un même patient (30).

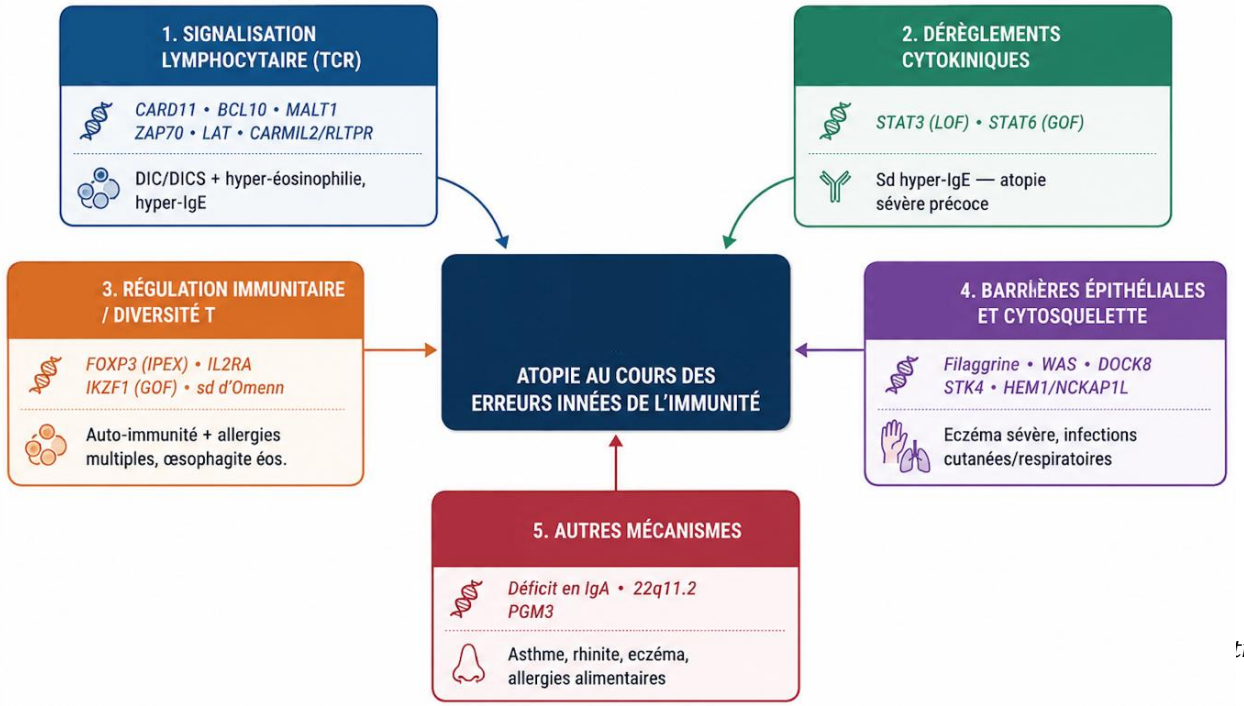
5. Autres mécanismes

D'autres mécanismes, plus hétérogènes, participent à l'atopie des EII. Le déficit sélectif en IgA, l'un des déficits immunitaires primitifs les plus fréquents, altère la fonction de barrière muqueuse et favorise la sensibilisation allergénique (asthme, rhinite, eczéma, allergies alimentaires) ; une revue récente rapporte une prévalence d'allergie pouvant atteindre 84 % dans certaines cohortes de patients porteurs de ce déficit (31). Les troubles du développement thymique, comme dans la microdélétion 22q11.2 (syndrome de DiGeorge), réduisent l'immunosurveillance lymphocytaire T et prédisposent significativement à l'eczéma et à l'asthme, comme l'a montré une étude cas-témoins comparant ces patients à leur fratrie (32). Enfin, certaines maladies métaboliques, à l'instar du déficit en PGM3 décrit simultanément par trois équipes indépendantes en 2014 (33-35), associent des infections respiratoires récurrentes à un eczéma sévère, un asthme, une hyper-IgE et une hyperéosinophilie, dans un tableau pouvant comporter des atteintes neurologiques et squelettiques associées (19).

III. Exemples emblématiques de PADs

1. Syndrome de Wiskott-Aldrich : un modèle d'atopie sur fond d'immunodéficience

Le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) demeure l'un des exemples les plus démonstratifs du lien entre immunodéficience et allergies sévères. Cette maladie récessive liée à l'X est causée par des mutations du gène WAS, isolé dès 1994 (29), codant la protéine WASP (Wiskott-Aldrich Syndrome Protein), essentielle à la polymérisation de l'actine et à l'organisation du cytosquelette des cellules hématopoïétiques. Le tableau clinique classique associe une thrombopénie avec plaquettes de petite taille, des infections récurrentes, un eczéma sévère, des maladies auto-immunes et des manifestations allergiques souvent sévères (36, 37).



L'étude désormais classique de Lexmond et al. (38) a montré que les allergies alimentaires sont très fréquentes au cours du WAS, les patients étant volontiers sensibilisés à l'arachide, au lait, à l'œuf, au soja et au blé. Les auteurs ont mis en évidence que le déficit fonctionnel des Treg FOXP3+ constitue le nœud du problème : bien que ces cellules conservent une certaine capacité à réguler les réponses Th1 et Th17, elles deviennent incapables de contenir les réponses Th2. Ce défaut de régulation entraîne une augmentation de l'expression de GATA3, une production excessive d'IL-4 et d'IL-13, une élévation des IgE spécifiques et une activation des mastocytes intestinaux, favorisant l'apparition d'allergies alimentaires spontanées (38, 39). Cette étude illustre de façon particulièrement claire le rôle central des Treg dans la prévention des allergies alimentaires au cours des EII.

2. Syndromes hyper-IgE et déficit en DOCK8

Le déficit en STAT3 : Le syndrome hyper-IgE lié à des mutations dominantes-négatives de STAT3 (syndrome de Job), identifiées en 2007 (20, 21), se caractérise par une triade classique associant eczéma sévère, infections cutanées à répétition (abcès froids, furoncles) et pneumopathies bactériennes récidivantes, à laquelle s'ajoutent une hyperéosinophilie et des taux d'IgE extrêmement élevés. La susceptibilité infectieuse particulière observée dans cette maladie s'explique en grande partie par un défaut de différenciation des lymphocytes Th17, indispensables à la défense antifongique et anti-staphylococcique (19, 36).

Le déficit en DOCK8 : Le déficit en DOCK8, de transmission autosomique récessive et dont le gène causal a été identifié en 2009 par deux équipes indépendantes (40, 41), réalise une forme beaucoup plus sévère sur le plan allergique que le déficit en STAT3, avec lequel il partage certains traits cliniques (d'où l'ancienne appellation de « syndrome hyper-IgE autosomique récessif »). Les patients présentent des allergies alimentaires graves, parfois responsables de chocs anaphylactiques, des infections virales cutanées persistantes et extensives (notamment à papillomavirus humain et à Herpesviridae), un asthme sévère, une hyperéosinophilie marquée et un risque élevé d'anaphylaxie (19, 36). Il s'agit de l'une des formes les plus sévères de PADs, grevée d'une mortalité importante en l'absence de traitement curatif par greffe de cellules souches hématopoïétiques, en raison de la conjonction des complications infectieuses et allergiques (8, 36). Une analyse du registre USIDNET a d'ailleurs confirmé que le déficit en DOCK8 figurait parmi les EII les plus fortement associées à une élévation des IgE et à une hyperéosinophilie (10). Les déficits en DOCK8 et en CARD11 sont ainsi fréquemment regroupés dans les séries, en raison de leur association commune à un eczéma sévère, des allergies alimentaires multiples, de l'asthme et des taux d'IgE très élevés (8).

3. Allergies alimentaires

Les allergies alimentaires occupent une place particulière dans le spectre des PADs : elles surviennent souvent précocement dans la vie, peuvent être sévères d'emblée, et constituent la manifestation allergique la plus fréquente. Une revue systématique récente a ainsi montré que l'allergie alimentaire représente, de loin, la forme la plus fréquente de manifestation allergique, retrouvée chez plus des trois quarts des patients allergiques atteints d'EII (8). Plusieurs mécanismes y contribuent, souvent de façon intriquée : une rupture de la tolérance orale, une altération quantitative ou fonctionnelle des Treg, une hyperactivation Th2, un dysfonctionnement de la barrière épithéliale intestinale et des anomalies du microbiote (7, 19).

Des modèles expérimentaux ont montré que, dans certains déficits immunitaires, la sensibilisation alimentaire peut survenir de façon spontanée, ce qui souligne le rôle prépondérant du terrain génétique (38). En pratique clinique, il convient d'évoquer une immunodéficience sous-jacente devant un eczéma sévère et précoce, un retard de croissance staturo-pondéral, une diarrhée chronique, des manifestations digestives évocatrices d'une allergie éosinophilique, ou des épisodes anaphylactiques répétés, en particulier lorsque ces signes s'associent entre eux (7, 19).

4. Manifestations éosinophiliques et atteintes digestives

Les atteintes digestives à éosinophiles sont de mieux en mieux caractérisées au cours des EII. Elles regroupent l'œsophagite à éosinophiles, la gastro-entérite éosinophilique et la colite éosinophilique (36). Dans une revue consacrée spécifiquement à ces manifestations chez les patients porteurs d'une EII, Votto et al. ont souligné qu'elles demeurent

encore sous-diagnostiquées, faute d'être systématiquement recherchées (42). Leur présence doit inciter à rechercher une anomalie immunitaire sous-jacente, en particulier lorsqu'elles s'accompagnent d'infections répétées ou de manifestations auto-immunes associées (36, 42, 43).

5. Auto-immunité, allergie et dysrégulation immunitaire : un trio lié

Les EII illustrent de façon exemplaire le continuum physiopathologique reliant immunodéficience, auto-immunité et allergie. Lorsque les mécanismes de tolérance immunitaire centrale et périphérique sont défaillants, plusieurs processus peuvent survenir simultanément : le système immunitaire attaque ses propres tissus (auto-immunité), s'enflamme de façon chronique et non contrôlée, et réagit de manière excessive à des substances environnementales normalement inoffensives (allergie) (4, 36). Poli et al. (4) ont montré que plusieurs maladies monogéniques combinent ces trois dimensions cliniques, traduisant un dérèglement global et non compartimenté du système immunitaire. Les déficits en FOXP3 (24), CTLA4 dont l'haploinsuffisance a été rapportée pour la première fois en 2014 (44), LRBA dont la perte de fonction entraîne une déplétion secondaire de CTLA4 et dont les manifestations répondent à l'abatacept, un analogue thérapeutique de CTLA4 (45) ou STAT3 en sont des exemples typiques. Un même patient peut ainsi présenter, de façon concomitante ou successive, un eczéma sévère, une entéropathie auto-immune et des infections à répétition, ce qui souligne la nécessité d'une évaluation immunitaire globale plutôt que compartimentée par spécialité (4, 36).

IV. Diagnostic et traitements : vers une prise en charge personnalisée

1. Signes d'alerte et démarche diagnostique

Le diagnostic des EII associées à des manifestations atopiques repose sur une démarche progressive et rigoureuse, allant de l'examen clinique initial aux analyses génétiques les plus poussées (Figure 3). Plusieurs signes doivent alerter le clinicien et justifier une exploration approfondie : une dermatite atopique sévère et précoce, résistante aux traitements conventionnels ; des épisodes infectieux récurrents touchant les voies respiratoires, la sphère ORL ou la peau ; des allergies alimentaires multiples, parfois associées à des réactions sévères ; une hyperéosinophilie persistante sans étiologie parasitaire évidente ; ou encore la présence d'une maladie auto-immune associée, telle qu'une entéropathie ou une cytopénie auto-immune (7, 36). Deux grandes études de registre ont montré que près d'un cinquième des patients atteints d'EII présentent une dysrégulation immunitaire comme mode de révélation, parfois isolée, ce qui doit inciter à élargir le champ des situations faisant évoquer une EII au-delà du seul contexte infectieux (5, 6).

Face à ces éléments d'alerte, une exploration biologique de première intention s'impose, associant le dosage des IgE totales et spécifiques, l'étude des sous-populations lymphocytaires (T, B, NK et Treg) par cytométrie en flux, des tests fonctionnels évaluant l'intégrité des voies de signalisation cellulaire concernées, et enfin le séquençage génétique ciblé (panel de gènes d'EII, régulièrement actualisé au regard de la classification de l'IUIS qui recense désormais plus de 550 maladies) ou à plus large échelle (exome), destiné à identifier la mutation causale (1-3, 12, 19, 36).

2. Traitements conventionnels

Les traitements de première ligne reposent toujours sur les immunoglobulines substitutives, administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée selon le contexte clinique et les préférences du patient, afin de pallier le déficit humoral lorsqu'il est présent. La corticothérapie, locale ou générale selon la sévérité, demeure quant à elle indispensable pour contrôler les poussées inflammatoires et allergiques aiguës, en particulier cutanées et digestives, bien que son usage prolongé expose à des effets indésirables qui justifient le recours croissant aux biothérapies d'épargne cortisonique.

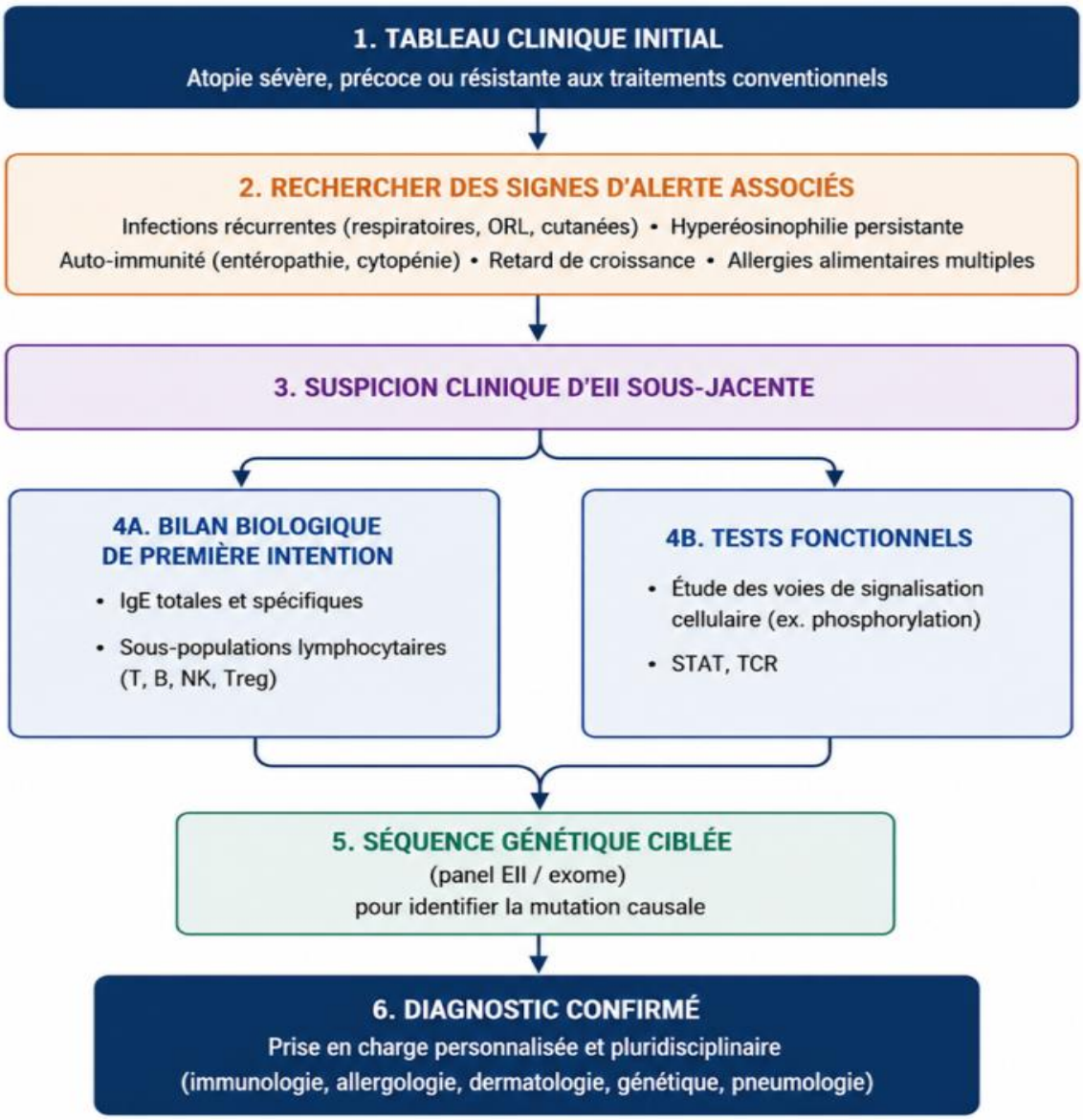


Figure 3 *Algorithme diagnostique proposé devant une atopie évocatrice d'une erreur innée de l'immunité.*

3. Biothérapies ciblées

Sur le plan thérapeutique, la caractérisation moléculaire de plus en plus fine des PADs ouvre la voie à des stratégies véritablement ciblées, comme le souligne une revue récente consacrée spécifiquement aux traitements personnalisés dans les EII avec atteinte cutanée (46). Les biothérapies issues de l'allergologie, le mépolizumab (anti-IL-5), le dupilumab (anti-IL-4Rα), le tézépélumab (anti-TSLP) et l'omalizumab (anti-IgE) suscitent un intérêt croissant dans les EII à composante atopique. Le dupilumab s'impose comme l'option la plus emblématique : en bloquant la sous-unité IL-4Rα commune aux récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13, il interrompt la voie de signalisation IL-4/IL-13/STAT6 et réduit ainsi l'inflammation de type 2 à sa source. Il a démontré des bénéfices cliniques notables, amélioration de l'eczéma sévère, de l'asthme et des infections cutanées récurrentes, réduction du recours aux corticoïdes oraux, chez des patients porteurs de variants STAT6 GOF, STAT3 LOF ou CARD11 (19, 36). Dans la cohorte princeps de patients porteurs de mutations gain de fonction de STAT6, le dupilumab, associé dans certains cas à un inhibiteur de JAK, s'est révélé hautement efficace pour contrôler à la fois les manifestations cliniques et les biomarqueurs immunologiques (22, 23).

4. Approches expérimentales et spécifiques

Parallèlement aux biothérapies déjà utilisées en pratique courante, d'autres pistes thérapeutiques sont explorées. Les inhibiteurs de JAK (tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib) trouvent

notamment leur place dans le syndrome de dysrégulation immunitaire lié aux mutations gain de fonction de STAT3, une entité distincte du syndrome hyper-IgE classique par perte de fonction de STAT3 décrit plus haut, où ils permettent de contrôler les manifestations auto-immunes, inflammatoires et lymphoprolifératives associées (47). Des approches plus expérimentales sont également à l'étude, comme l'utilisation du lénalidomide dans les mutations gain de fonction d'IKAROS, qui s'appuie sur la capacité de cette molécule à induire la dégradation protéosomale ciblée d'IKZF1 (25, 26). Concernant le déficit en PGM3, l'espoir initial suscité par la supplémentation orale en N-acétylglucosamine, visant à corriger le défaut de glycosylation sous-jacent, a été tempéré par les données de suivi à long terme les plus récentes, qui rapportent une efficacité insuffisante et des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de cette approche chez plusieurs patients ; la greffe de cellules souches hématopoïétiques reste donc, à ce jour, l'option la plus efficace dans les formes sévères de ce déficit (33, 48). Concernant l'immunothérapie allergénique (AIT) proprement dite, les données restant limitées dans ce contexte particulier, les recommandations européennes et britanniques préconisent actuellement une décision au cas par cas, tenant compte du risque de réaction systémique chez ces patients à l'immunité dysrégulée (19).

5. Greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT)

Enfin, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) demeure le seul traitement potentiellement curatif de nombreux PADs. Dans le syndrome de Wiskott-Aldrich, une étude collaborative européenne portant sur 96 patients greffés a rapporté une survie sans événement à 7 ans de 75 %, meilleure chez les patients greffés à un âge précoce à partir d'un donneur apparenté compatible (49). Dans le déficit en DOCK8, la plus large cohorte internationale rapportée à ce jour (81 patients issus de 22 centres) a montré une survie globale de 84 %, avec une résolution quasi constante de l'eczéma, bien que les allergies alimentaires et l'hyper-IgE puissent persister chez certains patients malgré une reconstitution immunitaire satisfaisante (50). De façon plus générale, la greffe permet fréquemment une réduction nette des taux d'IgE et une amélioration de l'eczéma, notamment dans les déficits DOCK8 et STAT3, bien que la durabilité à long terme de ces bénéfices demeure incertaine et justifie un suivi prolongé (8, 19).

V. Conclusion

Les allergies ne sont plus une simple complication accessoire des déficits immunitaires primitifs : elles en sont devenues une composante clinique à part entière, parfois même le tout premier signe révélateur de la maladie. Grâce aux avancées récentes de l'immunologie et de la génétique la classification de l'IUIS recensant désormais plus de 550 EII, dont le nombre continue de croître chaque année (1-3), la compréhension des mécanismes reliant dysrégulation immunitaire et inflammation allergique s'est considérablement affinée (8, 19, 36). Les anomalies quantitatives ou fonctionnelles des lymphocytes T régulateurs, les perturbations des voies de signalisation Th2 et les défauts des barrières épithéliales jouent un rôle central dans l'émergence des manifestations atopiques observées au cours des EII.

Savoir reconnaître précocement ces signes est essentiel pour ne pas méconnaître une immunodéficience sous-jacente et proposer une prise en charge adaptée (7). Plus le diagnostic est posé tôt, meilleures sont les chances d'éviter les complications infectieuses, allergiques et auto-immunes, et d'améliorer durablement la qualité de vie des patients, comme en témoignent les excellents taux de survie désormais obtenus après greffe dans le syndrome de Wiskott-Aldrich et le déficit en DOCK8 (49, 50). Comme le soulignent les études les plus récentes, une atopie précoce, sévère ou résistante aux traitements classiques doit systématiquement faire rechercher une EII sous-jacente, en particulier lorsqu'elle s'accompagne d'infections répétées, d'auto-immunité ou d'une hyper-IgE marquée (8, 19, 36).

Enfin, la découverte croissante de nouveaux gènes impliqués dans les « Primary Atopic Disorders » ouvre la voie à des approches thérapeutiques toujours plus ciblées et personnalisées (12, 19, 36). Ce domaine, en pleine évolution, promet encore des avancées significatives dans les années à venir, tant sur le plan physiopathologique que thérapeutique.

Références bibliographiques

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2022;42(7):1508-1520.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the IUIS Expert Committee. J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-1507.
3. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. J Hum Immun. 2025;1.
4. Orange JS, Chinen J, Horner CC, Kobrynski LJ, Ballow M, Butte MJ, et al. 2025 Inborn errors of immunity practice parameter: Guidance from the Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) and the Clinical Immunology Society (CIS). Ann Allergy Asthma Immunol. 2026;136(4):426-493.
5. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(5):1332-1341.
6. Alligon M, Mahlaoui N, Courteille V, Costes L, Afonso V, Randrianomenjanahary P, et al. An appraisal of the frequency and severity of noninfectious manifestations in primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2022;149:2116-2125.
7. Chuleerarux N, Makkoukdji N, Satnarine T, Kuhn JE, Nopsopon T, Valyasevi P, et al. Inborn Errors of Immunity Presenting with Early-Onset Severe Atopy. Medicina (Kaunas). 2025;61(1):62.
8. Marbet L, Gujer E, Münger MH, Killian MP, Mauracher AA, Soomann M, Trück J, Pachlopnik Schmid JP. Allergic manifestations in inborn errors of immunity: a systematic scoping review. Front Immunol. 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1666600.
9. Ghaini M, Jamee M, Mahdaviani SA, Mesdaghi M, Eskandarzadeh S, Rae W, et al. The prevalence of atopic manifestations in 313 Iranian patients with inborn errors of immunity. Int Arch Allergy Immunol. 2021;182(11):1122-1126.
10. Smith KL, Dai D, Modi BP, Sara R, Garabedian E, Marsh RA, et al. Inborn Errors of Immunity Associated With Type 2 Inflammation in the USIDNET Registry. Front Immunol. 2022;13:831279.
11. Bucciol G, Delafontaine S, Meyts I, Poli C. Inborn errors of immunity: a field without frontiers. Immunol Rev. 2024;322(1):15-27.
12. Vaseghi-Shanjani M, Samra S, Yousef P, Biggs CM, Turvey SE. Primary atopic disorders: inborn errors of immunity causing severe allergic disease. Allergy Asthma Clin Immunol. 2021;17:1-17.
13. James AE, et al. TH2-driven manifestations of inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2024;154(2):245-254. doi:10.1016/j.jaci.2024.05.007.
14. Milner JD. Primary atopic disorders. Annu Rev Immunol. 2020;38:785-808.
15. Lyons JJ, Milner JD. Primary atopic disorders. J Exp Med. 2018;215(4):1009-1022.
16. Zheng W, Flavell RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. Cell. 1997;89(4):587-596.
17. Lu HY, Bauman BM, Arjunaraja S, Dorjbal B, Milner JD, Snow AL, et al. The CBM-opathies-a rapidly expanding spectrum of human inborn errors of immunity caused by mutations in the CARD11-BCL10-MALT1 complex. Front Immunol. 2018;9:2078.
18. Wang Y, Ma CS, Ling Y, Bousfiha A, Camcioglu Y, Jacquot S, et al. Dual T cell- and B cell-intrinsic deficiency in humans with biallelic RLTPR mutations. J Exp Med. 2016;213:2413-2435.
19. Sams L, et al. Atopic manifestations of inborn errors of immunity. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2023;23:478-490.
20. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. Nature. 2007;448(7157):1058-1062.
21. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. N Engl J Med. 2007;357(16):1608-1619.
22. Sharma M, Leung D, Momenilandi M, et al. Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease. J Exp Med. 2023;220(5):e20221755.
23. Suratannon N, et al. A germline STAT6 gain-of-function variant is associated with early-onset allergies. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(2).
24. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. Nat Genet. 2001;27(1):20-21.
25. Kuehn HS, et al. Gain-of-function IKZF1 variants in humans cause immune dysregulation associated with abnormal T/B cell late differentiation. Sci Immunol. 2022;7(69):eabi7160.

26. Krönke J, Udeshi ND, Narla A, Grauman P, Hurst SN, McConkey M, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. Science. 2014;343(6168):301-305.
27. Signorini S, Imberti L, Pirovano S, Villa A, Facchetti F, Ungari M, et al. Intrathymic Restriction and Peripheral Expansion of the T-Cell Repertoire in Omenn Syndrome. Blood. 1999;94(10):3468-3478.
28. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet. 2006;38(4):441-446.
29. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell. 1994;78(4):635-644.
30. Cook SA, Comrie WA, Poli MC, Similuk M, Oler AJ, Faruqi AJ, et al. HEM1 deficiency disrupts mTORC2 and F-actin control in inherited immunodysregulatory disease. Science. 2020;369(6500):202-207.
31. Cinicola BL, Pulvirenti F, Capponi M, Bonetti M, Brindisi G, Gori A, et al. Selective IgA Deficiency and Allergy: A Fresh Look to an Old Story. Medicina (Kaunas). 2022;58(1):129.
32. Staple L, Andrews T, McDonald-McGinn D, Zackai E, Sullivan KE. Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease. Pediatr Allergy Immunol. 2005;16(3):226-230.
33. Zhang Y, Yu X, Ichikawa M, Lyons JJ, Datta S, Lamborn IT, et al. Autosomal recessive phosphoglucomutase 3 (PGM3) mutations link glycosylation defects to atopy, immune deficiency, autoimmunity, and neurocognitive impairment. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(5):1400-1409.
34. Sassi A, Lazaroski S, Wu G, Haslam SM, Fliegauf M, Mellouli F, et al. Hypomorphic homozygous mutations in phosphoglucomutase 3 (PGM3) impair immunity and increase serum IgE levels. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(5):1410-1419.
35. Stray-Pedersen A, Backe PH, Sorte HS, Mørkrid L, Chokshi NY, Erichsen HC, et al. PGM3 mutations cause a congenital disorder of glycosylation with severe immunodeficiency and skeletal dysplasia. Am J Hum Genet. 2014;95(1):96-107.
36. Szczawińska-Popłonyk A. Atopic dermatitis in inborn errors of immunity: at the interface of immunodeficiency and immune dysregulation. Immunologic Research. 2025;73:147.
37. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(4):725-738.
38. Lexmond WS, Goettel JA, Lyons JJ, et al. FOXP3+ Tregs require WASP to restrain Th2-mediated food allergy. J Clin Invest. 2016;126(10):4030-4044.
39. Jabara et al. DOCK8 deficiency presenting as an IPEX-like disorder. J Clin Immunol. 2017;37(8):811-819.
40. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. N Engl J Med. 2009;361(21):2046-2055.
41. Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(6):1289-1302.
42. Votto M, Naso M, Brambilla I, Caimmi S, De Filippo M, Licari A, et al. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Inborn Errors of Immunity. J Clin Med. 2023;12(2):514.
43. Costagliola G, Consolini R. Primary Immunodeficiencies: Pathogenetic Advances, Diagnostic and Management Challenges. J Clin Med. 2023;12:4651.
44. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. Science. 2014;345(6204):1623-1627.
45. 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(6246):436-440.
46. Giancotta C, Colantoni N, Pacillo L, Santilli V, Amodio D, Manno EC, et al. Tailored treatments in inborn errors of immunity associated with atopy (IEIs-A) with skin involvement. Front Pediatr. 2023;11:1129249.
47. Atschekzei F, Traidl S, Carlens J, Schütz K, von Hardenberg S, Elsayed A, et al. JAK inhibitors to treat STAT3 gain-of-function: a single-center report and literature review. Front Immunol. 2024;15:1400348.
48. Wang C, Patel M, Urban A, Nelson CG, DiMaggio T, Heller T, et al. Extended clinical phenotypes and long-term outcomes of phosphoglucomutase-3 deficiency. J Hum Immun. 2026;2(2).
49. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, Schulz A, Thrasher AJ, Mazzolari E, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome. Blood. 2008;111(1):439-445.
50. Aydin SE, Freeman AF, Al-Herz W, Al-Mousa HA, Arnaout RK, Aydin RC, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Treatment for

Patients with DOCK8 Deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(3):848-855.