



Université de Strasbourg
FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre :

**MEMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

-

**LES DEFICITS IMMUNITAIRES CARACTERISES PAR
UN DEFAUT DE REGULATION DU CYTOSQUELETTE
D'ACTINE**

Présenté par

Elodie BUSCH

Soutenu le 29 janvier 2025 devant le jury constitué de

Pauline SOULAS-SPRAUEL, PU-PH - Présidente

Vincent GIES, MCU-PH - Directeur de thèse

Thomas LOUSTAU, MCU - Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative	Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOO	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Félicie	COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Pierre	COLIAT	Pharmacie clinique
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie
Damien	REITA	Biochimie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de méd. anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier les membres de mon jury de thèse, Mme Pauline Soulas-Sprauel et M. Thomas Loustau, pour avoir accepté d'assister à ma soutenance et d'évaluer mon travail.

Je remercie ensuite toute ma famille qui me soutient depuis le début, en particulier mes parents. Merci de m'avoir fait confiance dans mes choix d'études et de m'avoir encouragée. Merci également d'avoir pris en charge pas mal de choses afin de me laisser me concentrer sur mes études. Merci à ma petite sœur, Camille, de m'avoir tirée de mes cours pour m'emmener au cinéma (avec l'aide de maman) ou faire une partie de Zelda, autant de moments qui m'ont aidé à faire des pauses salutaires. Un grand merci à vous trois. Pardon pour toutes les fois où j'ai été de mauvaise humeur pendant ces 6 années d'études de pharmacie qui n'auront pas toujours été simples. Merci également au reste de ma famille pour leur bienveillance : mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines. Je sais que vous attendez ça depuis longtemps, je ne compte plus le nombre de fois où j'ai entendu la question « alors, quand est-ce que tu passes ta thèse ? » et où j'ai répondu « Euh... bientôt... ». J'avoue avoir pris mon temps, mais aujourd'hui je suis fière du travail que j'ai accompli et je suis encore plus fière de le présenter devant vous.

Un immense merci à mes amis du lycée, ma seconde famille, qui partagent ma vie depuis presque 10 ans pour les plus anciens : Elodie, Maxence, Rio, Xavier, Caroline H, Quentin, ainsi que les petits nouveaux Angel, Caroline K et Lucas. Merci pour les fous rires, les parties de loup-garou, les apéros toujours trop fournis, les nuits blanches à refaire le monde... En bref, merci pour tout ce que vous m'apportez et pour votre soutien sans faille.

Je remercie chaleureusement mes amies de la fac de pharma : Alice, Busra, Emeline, Laetitia, Marie-Ange et Pauline. Merci d'avoir accepté de partager les bancs de la fac avec moi, les séances de TD et de TP (n'est-ce pas Pauline), mais aussi quelques week-ends en montagne et un voyage en Croatie inoubliable. Mes études n'auraient pas été les mêmes sans vous.

Merci également aux amis de Strasbourg : Mathieu pour ton soutien et tes encouragements, Arnaud pour ta bienveillance et ton oreille attentive, Laura pour ta bonne humeur contagieuse et Michaël pour rendre les soirées entre amis mémorables.

Je remercie tous les membres du labo (actuels et anciens) dans lequel je travaille depuis maintenant 2 ans et demi et grâce à qui je ne m'ennuie jamais : Julien, Julie, Quentin F, Damien,

Maud, Grégoire, Sarah, Yannick, Quentin R, Stéphane, Nadège, Sabine, Aurélien, Anne-Sophie, Frédéric, Vincent, Thierry et Pauline. Je ne compte plus le nombre de fois où j'ai dit que j'allais passer ma thèse « bientôt » (bravo Damien, tu as gagné cette course), mais tout vient à point à qui sait attendre. Merci particulièrement à toi Pauline pour ton soutien depuis le début de mes études de pharmacie, je n'en serais pas là aujourd'hui sans toi.

J'adresse un remerciement tout particulier à Sophie Jung, ma directrice de thèse de science, qui a contribué à l'élaboration du sujet de ce mémoire de thèse de pharmacie et à sa structure. Merci également d'être présente pour moi au labo depuis le début, c'est toujours le même plaisir de travailler avec toi.

Et enfin, un grand merci à Vincent Gies, mon directeur de thèse de pharmacie. Merci d'avoir accepté de superviser l'écriture de ce mémoire qui a débuté lors de mon master 1, oui ça fait longtemps ! Merci de m'avoir guidée à ses débuts puis de m'avoir laissée libre dans mes choix de rédaction, et surtout de m'avoir laissée écrire à mon rythme sans jamais me mettre de pression : merci pour ta confiance. Merci pour le temps que tu m'as consacré depuis plusieurs années et pour tes conseils.

Sommaire

Introduction	10
I. Les déficits immunitaires primitifs	11
1. Epidémiologie	11
2. Classification	11
II. Le cytosquelette d'actine : régulation et rôle dans le système immunitaire.....	15
1. Organisation du cytosquelette d'actine et de ses protéines régulatrices	15
a. Activation de la cascade des protéines régulatrices par des signaux extracellulaires 16	
b. Rôle de la superfamille des <i>guanine nucleotide exchange factors</i> , des Rho GTPases et de WASP.....	17
c. Les nucléateurs : Arp2/3, formines et nucléateurs atypiques.....	19
d. Ancrage des filaments à la membrane par la moesine	21
e. Fragmentation des filaments : cofiline, AIP1 et coronine 1A.....	22
f. Régulation du pool de monomères d'actine par MKL1	23
2. Fonctions du cytosquelette d'actine dans les cellules immunitaires	24
a. Mobilité cellulaire	24
b. Adhésion cellulaire.....	25
c. Endocytose	26
d. Formation de la synapse immunologique.....	27
e. Autres fonctions du cytosquelette d'actine	28
III. Le syndrome de Wiskott-Aldrich : le défaut du cytosquelette prototypique	30
1. Découverte et épidémiologie.....	30
2. Génétique du WAS.....	30
3. Manifestations cliniques du WAS et phénotypes cellulaires associés	32
a. Etablissement d'un score de sévérité.....	32
b. Thrombopénie	33
c. Immunodéficiences	34
d. Manifestations auto-immunes	36
e. Cancers	37
IV. Autres déficits immunitaires causés par un défaut de régulation du cytosquelette d'actine	39
1. Défaut de formation des filaments d'actine : exemple du déficit en ARPC1B.....	39
a. Découverte et génétique	39
b. Manifestations cliniques et phénotypes cellulaires associés	40

2.	Défaut d'ancrage à la membrane plasmique : exemple du déficit en moesine	44
a.	Découverte et génétique	44
b.	Manifestations cliniques et phénotypes cellulaires associés	45
3.	Défaut de dépolymérisation des filaments d'actine : le déficit en coronine 1A	47
a.	Découverte et génétique	47
b.	Manifestations cliniques et phénotypes cellulaires associés	48
4.	Les actinopathies, un groupe hétérogène parmi les DIP	50
V.	Prise en charge thérapeutique des actinopathies	54
1.	Diagnostic.....	54
a.	Démarche diagnostique classique d'un DIP.....	54
b.	Diagnostic d'une actinopathie : l'exemple du WAS.....	58
2.	Prise en charge actuelle d'une actinopathie	58
a.	Prophylaxie anti-infectieuse et antibiothérapie	60
b.	Supplémentation en immunoglobulines	61
c.	Traitements immunosuppresseurs	61
d.	Autres traitements symptomatiques	61
e.	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ou de moelle osseuse).....	62
3.	Innovations et perspectives thérapeutiques	66
	Conclusion.....	69

Abréviations

AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
AIP1	Actin-interacting protein 1
ARN	Acide ribonucléique
ARP2/3	Actin-related protein 2/3 complex
ARPC1B	Actin-related protein 2/3 complex subunit 1B
BCR	B cell receptor
CD	Cluster de différenciation
CDC42	Cell division cycle 42
CEREDIH	Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	Cytomégalovirus
CPAg	Cellule présentatrice d'antigène
CRISPR	Clustered regularly interspaced short palindromic repeats
DAPI	4',6-diamidino-2-phénylindole
DHR	DOCK homology region
DIC	Déficit immunitaire combiné
DICS	Déficit immunitaire combiné sévère
DICV	Déficit immunitaire commun variable
DIP	Déficit immunitaire primitif
DOCK	Dedicator of cytokinesis
EBV	Virus Epstein-Barr
ESID	European Society for Immunodeficiencies
EVH1	Ena-VASP homology domain
FERM	4-point-one protein, ezrin, radaxin, moesin
FH2	Formin homology domain 2
GBD	GTPase binding domain
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GDP	Guanosine diphosphate
GTP	Guanosine triphosphate
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Human leucocytes antigens
HLH	Hemophagocytic lymphohistiocytosis
HPV	Human Papillomavirus
ICAM	Intercellular adhesion molecule
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IPEX	Immune deficiency polyendocrinopathy, X-linked
IUIS	International Union of Immunological Societies
KINDLIN3	Fermitin family member 3
KO	Knock-out
LAD-1	Leukocyte adhesion deficiency
LB	Lymphocyte B
LBreg	Lymphocyte B régulateur
LFA-1	Lymphocyte function-associated antigen 1
LT	Lymphocyte T
LTreg	Lymphocyte T régulateur
MGC	Maladie granulomateuse chronique

MKL1	Megacaryoblastic leukemia 1 gene
MLD	Leucodystrophie métachromatique
MOB1	Mps one binder1
MPS	Mucopolysaccharidoses
MRTF	Myocardin-related transcription factor
MST1	Macrophage stimulating 1
NFS	Numération formule sanguine
NGS	Next-generation sequencing
NK	Natural killer
NPF	Nucleation-promoting factor
ORL	Oto-rhino-laryngologique
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells
PH	Pleckstrin homology
PHA	Phytohémagglutinine
PIP2	Phosphatidylinositol (4,5) - biphosphate
PIP3	Phosphatidylinositol (3,4,5) - triphosphate
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PSTPIP1	Proline/serine/threonine phosphatase-interacting protein 1
RAC	RHO family, small GTP-binding protein
RHOH	Ras homology gene family member H
ROS	Espèce réactive de l'oxygène
SH3	Src homology 3
SMAC	Supramolecular adhesion complex
SRF	Serum response factor
STAT	Signal transducers and activators of transcription
STK4	Serine/threonine kinase 4
TALEN	Transcription activator-like effector nuclease
TCR	T cell receptor
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité
TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand
TREC	T-cell receptor excision circles
VCA	Verprolin – central – acidic regions
VCAM	Vascular cell adhesion molecule 1
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Virus de la varicelle et du zona
WASP	Wiskott-Aldrich syndrome protein
WDR1	WD repeat-containing protein 1
WH2	WASP homology 2
WIP	WASP-interacting protein
WT	Wild type
X-ALD	Adrénoleucodystrophie liée à l'X
XLA	X-linked agammaglobulinemia
XLP	X-linked lymphoproliferative syndrome
XLT	X-linked thrombocytopenia
ZFN	Zinc-finger nuclease

Liste des figures

Figure 1 : Découverte des actinopathies.	14
Figure 2 : Les différents composants du cytosquelette des cellules eucaryotes.....	15
Figure 3 : Organisation simplifiée du cytosquelette d'actine et de ses protéines régulatrices.	16
Figure 4 : Représentation schématique de la superfamille des protéines DOCK180.	18
Figure 5 : Structure de la protéine WASP avant et après activation par CDC42.....	19
Figure 6 : Dynamique de l'actine en fonction de l'action du complexe Arp2/3 et des formines.	21
Figure 7 : Ancrage des filaments d'actine à la membrane par la moesine.	22
Figure 8 : Comparaison de la fragmentation des filaments d'actine dans des cellules WT, des cellules AIP -/- et des cellules AIP -/- coronine 1A -/-.	23
Figure 9 : Conséquences de la mutation du gène <i>WDR1</i> sur le cytosquelette et la morphologie des neutrophiles dans le syndrome des leucocytes paresseux.....	25
Figure 10 : Etapes de la diapédèse d'un leucocyte à travers l'endothélium vasculaire.	26
Figure 11 : Contribution du réseau d'actine dans l'endocytose médiée par la clathrine.	27
Figure 12 : Formation et diffusion des clusters de TCR et de molécules d'adhésion lors de la formation de la synapse immunologique.	28
Figure 13 : Représentation schématique du gène WAS et de la protéine WASP.	31
Figure 14 : Manifestations cliniques du WAS.	32
Figure 15 : Manifestations cliniques du déficit en ARPC1B.	41
Figure 16 : Conséquences du déficit en ARPC1B sur la formation de la synapse immunologique par les LT.	43
Figure 17 : Conséquences du déficit en moesine sur la fonction des LT.	46
Figure 18 : Classification des actinopathies.	53
Figure 19 : Démarche générale de diagnostic d'un DIP.	56
Figure 20 : Représentation des étapes de diagnostic moléculaire d'un DIP, ainsi que de l'identification et la caractérisation de nouvelles mutations.	57
Figure 21 : Etapes d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.	63
Figure 22 : Démarche curative du WAS en fonction de la gravité de la pathologie.....	66
Figure 23 : Etapes d'une thérapie génique réalisée dans le cadre d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des DIP selon l'IUIS.	12
Tableau 2 : Evaluation de la sévérité du WAS.....	33
Tableau 3 : Fonctions altérées des cellules immunitaires dans le WAS.	35
Tableau 4 : Fréquence des manifestations auto-immunes décrites dans le contexte du WAS.	36
Tableau 5 : Symptômes atypiques du déficit en coronine 1A.....	48
Tableau 6 : Symptomatologie clinique de quatre actinopathies : le WAS, le déficit en ARPC1B, le déficit en moesine et le déficit en coronine 1A.	50
Tableau 7 : Phénotype cellulaire de quatre actinopathies : le WAS, le déficit en ARPC1B, le déficit en moesine et le déficit en coronine 1A.	51
Tableau 8 : Manifestations cliniques d'alerte d'un DIP chez l'enfant et l'adulte.....	55
Tableau 9 : Traitements de différentes actinopathies.....	59

Introduction

Notre système immunitaire permet à notre organisme de se défendre contre les agents pathogènes comme les micro-organismes et les parasites mais aussi contre les cellules cancéreuses. Il est décomposé en deux systèmes qui interagissent : le système inné et adaptatif. La réponse innée est immédiate et non-spécifique. Elle constitue la première ligne de défense de l'organisme en mettant en jeu les monocytes/macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques, sans nécessité d'une rencontre préalable avec un antigène pour fonctionner efficacement. Elle permet le déclenchement, dans un second temps, de la réponse adaptative. Cette dernière est antigène-dépendante et antigène spécifique. Elle met en jeu d'une part les lymphocytes B sécréteurs d'anticorps, et d'autre part les lymphocytes T qui vont se différencier en plusieurs types cellulaires en fonction de l'antigène impliqué. Lorsqu'un ou plusieurs acteurs du système immunitaire fonctionnent de manière anormale, cela peut aboutir à différentes pathologies comme des réactions allergiques, des maladies auto-immunes ou encore des déficits immunitaires.

Les déficits immunitaires forment un large groupe de pathologies causées par un dysfonctionnement du système immunitaire. On distingue les déficits immunitaires primitifs (DIP) des déficits immunitaires secondaires. Les DIP sont d'origine génétique et peuvent être héréditaires, tandis que les déficits immunitaires secondaires sont acquis et plus fréquents, comme l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (1). La plupart des DIP sont d'origine monogéniques et résultent de mutations induisant une perte de fonction du gène, mais des mutations dites « gain de fonction » ont également été décrites (2). D'autres DIP sont d'origine multigénique et donc dus à plusieurs mutations localisées dans différents gènes (2). Les protéines mutées peuvent être impliquées dans le développement ou les fonctions des cellules immunitaires, ce qui conduit à un système immunitaire plus ou moins défectueux.

La caractéristique clinique principale des DIP est une susceptibilité accrue aux infections atypiques soit par leur aspect récurrent ou persistant, leur sévérité, leur évolution ou le type d'agent pathogène incriminé (3). Certains DIP s'accompagnent de manifestations non-infectieuses liées à une dérégulation des réponses immunitaires telles que des manifestations auto-immunes, inflammatoires ou allergiques et peuvent dans certains cas favoriser le développement de cancers comme des lymphomes ou des leucémies (1,4).

I. Les déficits immunitaires primitifs

1. Epidémiologie

La prévalence et l'incidence des DIP est difficile à déterminer. Ils sont considérés comme des maladies rares, avec une incidence entre 1/10 000 et 1/50 000 naissances selon le déficit malgré que ces chiffres soient sans doute sous-estimés (5). Le plus commun d'entre eux est le déficit en immunoglobulines (Ig) A dont la prévalence varie entre 1/163 et 1/875 naissances en Europe (6). Certains déficits sont extrêmement rares, comme le syndrome d'hyper-IgE (Immunoglobuline E) dont l'incidence est de 1/1 000 000 naissances (7).

Cependant, avec le développement et la démocratisation des méthodes de séquençage à haut débit appelées *next-generation sequencing* (NGS), il est probable que ces chiffres augmentent dans les années à venir. Entre 2019 et 2022, 55 nouvelles anomalies génétiques causant des DIP avaient été identifiées (8). A ce jour, le nombre d'anomalies génétiques liées à des DIP selon la classification de *l'International Union of Immunological Societies Expert Committee* (IUIS) s'élève ainsi à 485 (8).

2. Classification

Les 485 DIP répertoriés par l'IUIS sont classés en fonction du phénotype cellulaire (**tableau 1**), même s'il reste une certaine hétérogénéité au sein des groupes, tant au niveau cellulaire qu'au niveau des manifestations cliniques qui peuvent être différentes entre deux individus présentant la même mutation (8).

Tableau 1 : Classification des DIP selon l'IUIS.

CD : Cluster de différenciation ; DICV : déficit immunitaire commun variable ; DOCK2 : dedicator of cytokinesis, Ig : immunoglobuline ; IL : interleukine ; LB : lymphocyte B ; LT : lymphocyte T ; LTreg : lymphocyte T régulateur ; NK : natural killer ; STAT : signal transducers and activators of transcription. D'après Tangye et al, 2022 (8).

Type de DIP	Exemple	
Déficits immunitaires combinés : déficits affectant l'immunité cellulaire (LT) et humorale (LB et production d'anticorps)	Déficit en DOCK2	
	Transmission autosomique récessive. Faible nombre de LT, nombre normal de LB mais production d'anticorps diminuée, fonction des cellules NK altérée, faible réponse en interférons.	Manifestations cliniques : herpès invasif précoce, infections bactériennes.
Déficits immunitaires combinés avec manifestations associées ou syndromiques	Syndrome d'hyper-IgE dû à un déficit en récepteur de l'IL6	
	Transmission autosomique récessive. Taux d'IL-6 circulante augmenté, taux sériques d'IgM, d'IgG et d'IgA parfois diminués, taux sérique d'IgE très augmenté, production d'anticorps spécifiques diminuée.	Manifestations cliniques : infections pyogènes récurrentes, abcès froid.
Déficits humoraux : déficits se traduisant essentiellement par un défaut de production d'anticorps	Déficit en CD19	
	Transmission autosomique récessive. Taux sériques d'IgG et d'IgA diminués, taux sérique d'IgM parfois diminué.	Manifestations cliniques : infections récurrentes, glomérulonéphrite.
Défauts de régulation du système immunitaire (pathologies de dysrégulation immunitaire)	Déficit en LTreg dû à une haploinsuffisance de CTLA4	
	Transmission autosomique dominante. LT et LB circulants diminués, fonction des LTreg altérée.	Manifestations cliniques : cytopénies auto-immunes, infections fréquentes, pneumopathies interstitielles, entéropathies, infiltrations lymphoïdes extra-lymphocytaires.
Déficits congénitaux du nombre et/ou de la fonction des phagocytes : déficits affectant essentiellement les monocytes/macrophages et/ou les granulocytes	Déficit en RAC2	
	Transmission autosomique dominante. Adhérence, chimiotactisme et production d'O ₂ ⁻ altérés pour les neutrophiles.	Manifestations cliniques : mauvaise cicatrisation, leucocytose.

Tableau 1 : Classification des DIP selon l'IUIS (suite).

CD : Cluster de différenciation ; DICV : déficit immunitaire commun variable ; DOCK2 : dedicator of cytokinesis, Ig : immunoglobuline ; IL : interleukine ; LB : lymphocyte B ; LT : lymphocyte T ; LTreg : lymphocyte T régulateur ; NK : natural killer ; STAT : signal transducers and activators of transcription. D'après Tangye et al, 2022 (8).

Déficits de l'immunité innée	Déficit en RORγt	
	Transmission autosomique récessive. Défaut de production d'IFN- γ , absence totale de cellules productrices d'IL17-A/F.	Manifestations cliniques : susceptibilité aux infections à mycobactéries et aux levures du genre <i>Candida</i> .
Maladies auto-inflammatoires	Déficit en A20	
	Transmission autosomique dominante. Défaut d'inhibition de la voie NF- κ B et augmentation de production de cytokines pro-inflammatoires.	Manifestations cliniques : ulcères muqueux, arthralgie, inflammation oculaire.
Déficits du complément	Déficit en C5	
	Transmission autosomique récessive. Absence d'activité hémolytique des voies classique et alternative du complément, activité bactéricide altérée.	Manifestations cliniques : infections bactériennes disséminées du genre <i>Neisseria</i> .
Insuffisances médullaires	Anémie de Fanconi de type A	
	Transmission autosomique récessive. Nombre de cellules souches hématopoïétiques diminué, nombre de LT, de LB et de NK parfois diminué.	Manifestations cliniques : anomalies centrales, squelettiques, cardiaques, cutanées, gastro-intestinales et urogénitales.
Phénotopies des DIP	Infections cutanées fréquentes dues à des auto-anticorps anti-IL6	
	LT, LB et taux d'Ig sériques normaux.	Manifestations cliniques : similaire à un déficit en STAT3 causant des infections à staphylocoque.

Parmi les exemples de déficits cités dans le tableau 1, certains sont causés par un défaut d'une protéine régulatrice du cytosquelette d'actine comme les protéines DOCK2 et RAC2 (voir partie II.a.). En effet, le cytosquelette d'actine intervient dans plusieurs fonctions des cellules immunitaires, notamment dans la mobilité, l'adhésion, l'endocytose et la formation de la synapse immunologique (voir partie II.b.) (9). L'importance du cytosquelette est reflétée par la liste croissante de DIP associés à des mutations délétères dans les gènes codant pour certaines protéines régulatrices du cytosquelette d'actine, regroupés sous le terme « actinopathies » (10). A ce jour, 27 actinopathies ont été identifiées (**figure 1**) (11–15).

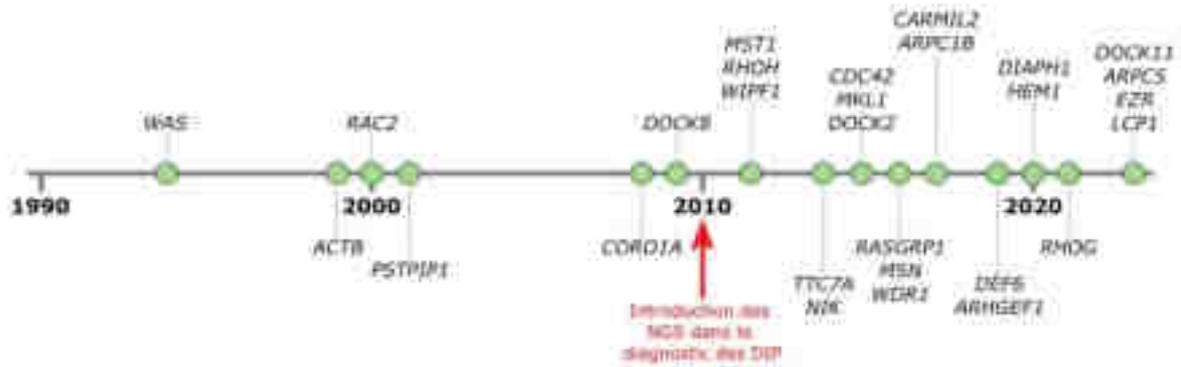


Figure 1 : Découverte des actinopathies.

Représentation chronologique de la découverte des différentes actinopathies de 1994 à 2023. Chaque point vert désigne une année lors de laquelle une ou plusieurs nouvelles actinopathies ont été identifiées. Les gènes mutés responsables de ces actinopathies sont nommés et reliés au point correspondant à leur année de découverte. *NGS* : *Next-generation sequencing*. Schéma réalisé avec *Inkscape*, adapté de Dupré et Prunier, 2023 (11).

II. Le cytosquelette d'actine : régulation et rôle dans le système immunitaire

1. Organisation du cytosquelette d'actine et de ses protéines régulatrices

Le cytosquelette des cellules eucaryotes est constitué de plusieurs types de polymères biologiques qui leur confèrent leurs propriétés mécaniques et architecturales : les microtubules (25 nm de diamètre) composés de tubuline, les filaments intermédiaires (10 nm de diamètre) composés de plusieurs types de protéines et enfin les filaments d'actine (6 nm de diamètre) (16) (**figure 2**).

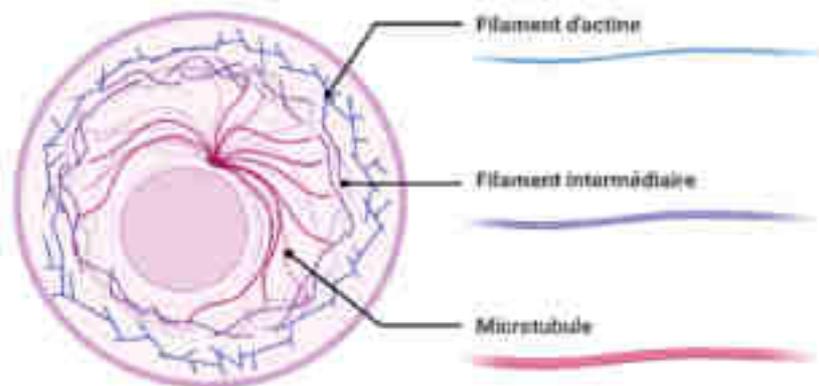


Figure 2 : Les différents composants du cytosquelette des cellules eucaryotes.

Les microtubules sont localisés vers le centre de la cellule et les filaments d'actine sont situés en périphérie. Les filaments intermédiaires font la jonction entre ces deux réseaux. *Schéma personnel réalisé avec BioRender.*

Les filaments d'actine, correspondant à l'actine F, sont localisés au niveau du cortex des cellules et offrent un soutien à la membrane plasmique (16). Ils sont constitués de monomères d'actine globulaire, aussi appelée actine G, qui s'assemblent en double hélice (17). Le réseau formé par ces filaments est dynamique : de nouveaux filaments se forment en passant par une étape de nucléation puis d'élongation, d'autres filaments se dépolymérisent, et enfin des branchements peuvent se former entre plusieurs filaments déjà existants. Tous ces phénomènes sont gouvernés par plusieurs centaines de protéines dites régulatrices de l'actine, certaines interagissant directement avec l'actine tandis que les autres sont des intermédiaires relayant certains stimuli extérieurs qui influencent l'organisation du cytosquelette (**figure 3**).

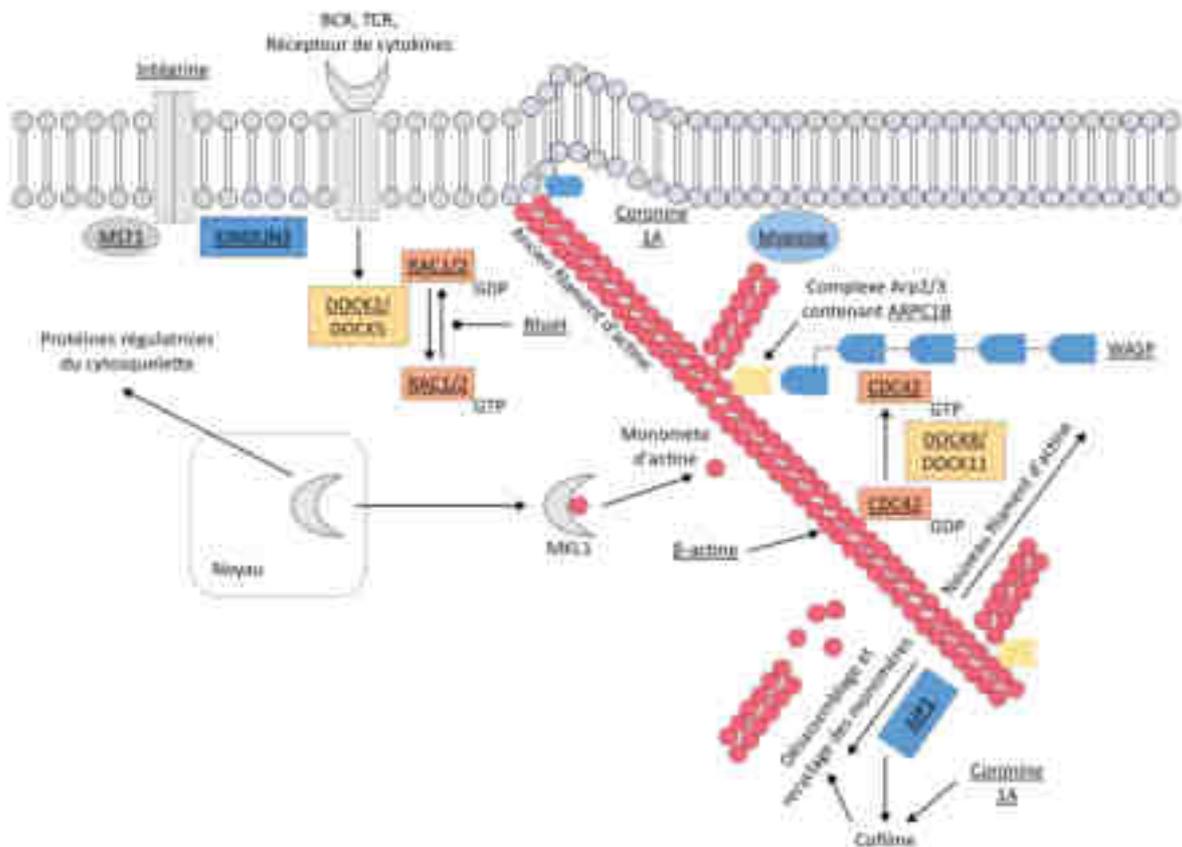


Figure 3 : Organisation simplifiée du cytosquelette d'actine et de ses protéines régulatrices.

En réponse à des signaux extracellulaires, les protéines DOCK2/5 vont activer les Rho GTPases Rac1 et 2 en échangeant leur GDP par du GTP. Celles-ci vont ensuite activer le complexe Arp2/3 via la protéine WASP. De même, les protéines DOCK8/11 vont activer la Rho GTPase CDC42 qui active ensuite WASP. RhoH est un régulateur négatif de Rac1 et 2. La moesine participe à l'ancrage des filaments d'actine à la membrane plasmique. La coronine 1A et AIP1 favorisent le désassemblage des filaments d'actine par la cofiline. MKL1 contrôle le pool de monomères d'actine disponible pour former des filaments ainsi que l'expression des gènes d'autres protéines régulatrices de l'actine. Le cytosquelette d'actine peut également être régulé par des signaux extracellulaires activant la voie des intégrines, qui implique certaines protéines régulatrices comme MST1 et KINDLIN3. Les protéines dont les gènes mutés sont connus pour conduire à des DIP sont soulignées. *Arp2/3* : Actin-related protein 2/3 complex ; *ARPC1B* : Actin-related protein 2/3 complex subunit 1B ; *BCR* : B cell receptor ; *CDC42* : Cell division cycle 42 ; *DOCK* : Dedicator of cytokinesis ; *GDP* : Guanosine diphosphate ; *GTP* : Guanosine triphosphate ; *KINDLIN3* : Fermitin family member 3 ; *MKL1* : Megacaryoblastic leukemia 1 gene ; *MST1* : Macrophage stimulating 1 ; *Rac* : RHO family small GTP-binding protein ; *RhoH* : Ras homology gene family member H ; *TCR* : T cell receptor ; *WASP* : Wiskott-Aldrich syndrome protein. Adapté de Tangye et al, 2019 (18).

a. Activation de la cascade des protéines régulatrices par des signaux extracellulaires

A la surface des cellules immunitaires, le BCR (*B cell receptor*), le TCR (*T cell receptor*), les récepteurs des cytokines ou encore les intégrines perçoivent des signaux

extracellulaires. Ces différents récepteurs peuvent ensuite activer plusieurs voies de signalisations intracellulaires, conduisant à des modifications du cytosquelette d'actine.

- BCR/TCR : une des premières protéines impliquées dans ces voies de signalisation est la protéine DOCK2 (*Dedicator of cytokinesis 2*) qui intervient dans la transduction des signaux provenant du BCR et du TCR. Elle est notamment essentielle à l'activation des Rho GTPases Rac1 et 2 par le BCR, permettant la différenciation des lymphocytes B (LB) en plasmocytes (19). Elle est également essentielle à l'activation de ces mêmes Rho GTPases par le TCR, contribuant à la formation de la synapse immunologique entre la cellule présentatrice d'antigène (CPAg) et le lymphocyte T (LT) (20).
- Intégrines : lorsque les intégrines comme LFA-1 (*Lymphocyte function-associated antigen-1*) perçoivent des signaux extracellulaires, elles passent d'un stade de faible avidité à un stade de haute avidité, processus dans lequel intervient la protéine KINDLIN3 (*Fermitin family member 3*) (21). En effet, la liaison de KINDLIN3 aux sous-unités $\beta 1$ et $\beta 3$ des intégrines dans les plaquettes et à la sous-unité $\beta 2$ dans les neutrophiles permet à celles-ci de passer vers un stade de haute avidité et de se lier de manière efficace aux éléments de la matrice extracellulaire et de l'endothélium (22). L'une des protéines activées par la voie des intégrines est MST1 (*Macrophage stimulating 1*), aussi appelée STK4 (*Serine/threonine kinase 4*). Elle peut activer la protéine DOCK8 (*Dedicator of cytokinesis 8*) de manière indirecte en phosphorylant la protéine MOB1 (*Mps one binder 1*) qui va ensuite activer DOCK8 (23).

b. Rôle de la superfamille des *guanine nucleotide exchange factors*, des Rho GTPases et de WASP

DOCK2 et DOCK8 font partie de la superfamille DOCK180 des *guanine nucleotide exchange factors* qui échangent le guanosine diphosphate (GDP) lié à certaines protéines par du guanosine triphosphate (GTP) et sont ainsi capables d'activer de nombreuses protéines de la famille des Rho GTPases comme Rac1 et Rac2 ou encore CDC42 (*Cell division cycle 42*) (24). Toutes les protéines de la superfamille DOCK180 possèdent deux domaines nécessaires à leur activité : DHR-1 (*DOCK homology region 1*) et DHR-2 (**figure 4**). Le domaine DHR-2 est un domaine catalytique lié à l'activité d'échange du GDP par du GTP (24), tandis que le domaine DHR-1 permet de localiser cette activité au niveau d'une zone dans laquelle le niveau de PIP3 (phosphatidylinositol (3,4,5) -triphosphate) est élevé (25). Cependant, les protéines de la famille DOCK180 montrent une certaine spécificité envers les GTPases qu'elles sont capables

d'activer. La protéine DOCK2 peut activer les Rho GTPases de la famille Rac comme Rac1 et Rac2 mais n'est pas capable de reconnaître CDC42 en raison de quelques différences dans la séquence d'acides aminés de ces protéines (26). Inversement, DOCK8 active spécifiquement CDC42 (27).

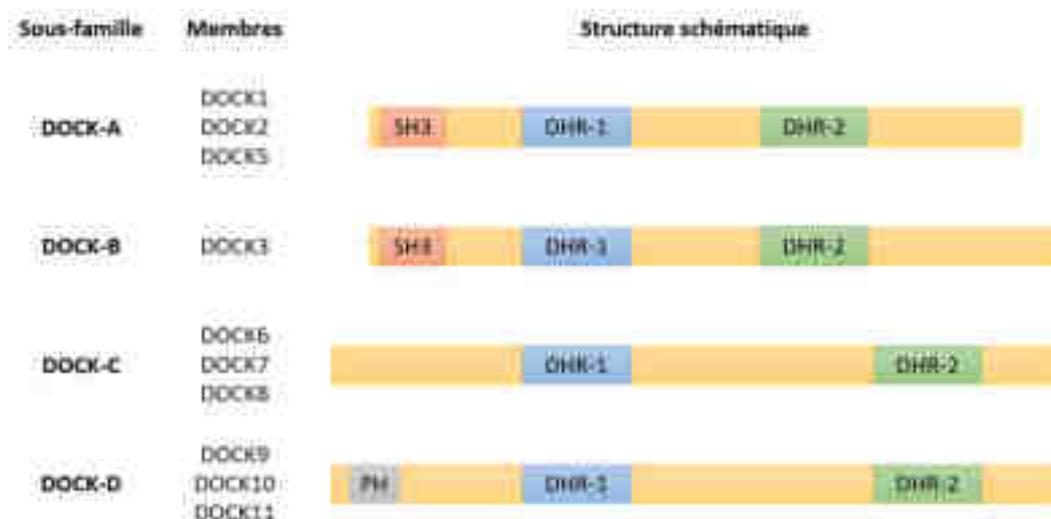


Figure 4 : Représentation schématique de la superfamille des protéines DOCK180.

Pour chacune des quatre sous-familles (DOCK-A, -B, -C et -D), les membres et la structure schématique simplifiée sont indiqués, avec les domaines DHR-1, DHR-2, SH3 et PH. *DHR* : *DOCK homology region* ; *PH* : *Pleckstrin homology* ; *SH3* : *Scr homology region*. Adapté de Shi, 2013 (28).

Les petites Rho GTPases comme Rac1, Rac2 et CDC42 font partie de la superfamille des protéines Ras-like qui possèdent une activité d'hydrolyse du GTP en GDP (29). Elles alternent donc entre une conformation active lorsqu'elles sont liées au GTP et inactive lorsqu'elles sont liées au GDP. Rac2 a la particularité d'être exprimée spécifiquement dans les cellules hématopoïétiques (30). Elles peuvent être activées par la superfamille des protéines DOCK180, mais peuvent aussi être inhibées par RhoH, un autre membre de la famille des Rho GTPases qui est exprimé spécifiquement dans les cellules hématopoïétiques (30). RhoH est une GTPase atypique : elle reste dans un état constitutivement actif, liée au GTP, mais son activité GTPase est déficiente (31). Son activité inhibitrice des voies activées par les Rho GTPases classiques pourrait donc être due à une compétition avec ces dernières pour leurs effecteurs (31).

Une fois les Rho GTPases activées, elles peuvent interagir avec leurs nombreux effecteurs et les phosphoryler. Parmi eux figurent la protéine WASP (*Wiskott-Aldrich syndrome protein*) (17). Elle se trouve dans une conformation d'auto-inhibition dans le cytosol avant d'être phosphorylée par les Rho GTPases et de prendre sa forme active (**figure 5**) (32). Elle va pouvoir ainsi interagir avec la sous-unité ARPC1 du complexe protéique Arp2/3, un nucléateur

qui catalyse la nucléation (voir paragraphe suivant) des filaments d'actine (17). WASP fait donc partie des protéines appelées facteurs promoteurs de la nucléation (NPF, *Nucleation-promoting factor*).

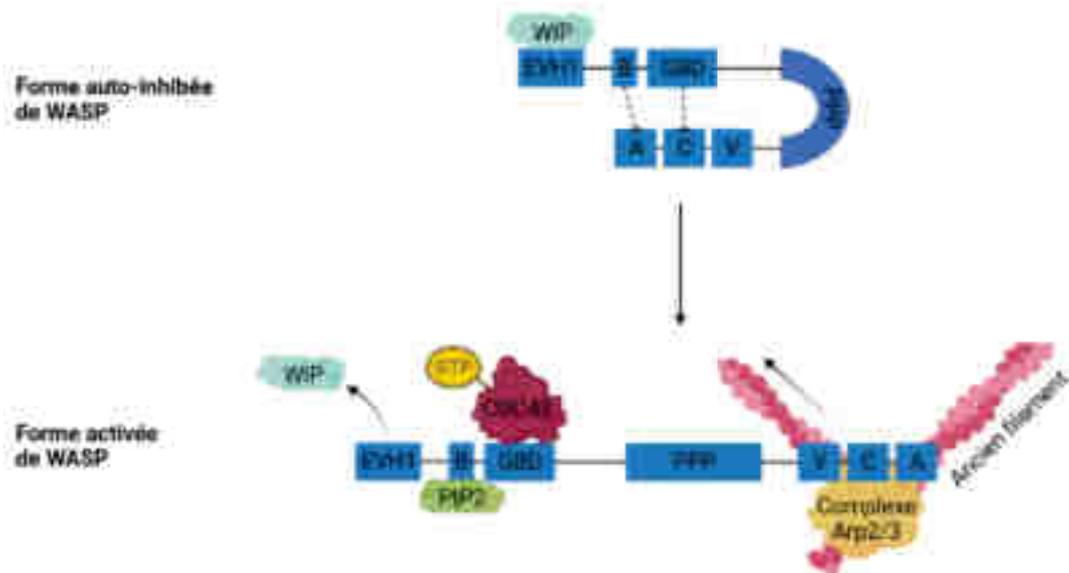


Figure 5 : Structure de la protéine WASP avant et après activation par CDC42.

La protéine WASP comporte cinq domaines : le domaine EVH1, un domaine basique noté B, le domaine GBD, un domaine riche en prolines noté PPP et le domaine VCA. Lorsque WASP est sous forme auto-inhibée, le domaine EVH1 interagit avec la protéine WIP qui stabilise cette forme de WASP. La Rho GTPase CDC42 active WASP en se liant au domaine GBD, le PIP2 (phosphatidylinositol (4,5) - biphosphate) se lie au domaine basique B et WIP se dissocie de EVH1 à la suite de la phosphorylation d'une de ses tyrosines. WASP se retrouve sous sa forme active qui peut interagir avec le complexe Arp2/3 pour initier le branchement d'un nouveau filament d'actine sur un filament préexistant. *EVH1* : *Ena-VASP homology domain* ; *GBD* (*GTPase binding domain*) ; *VCA* : *verprolin homology – central – acidic regions*. *WIP* : *WASP interacting protein*. Schéma réalisé avec BioRender, adapté de Sprenkeler et al, 2020 (33).

c. Les nucléateurs : Arp2/3, formines et nucléateurs atypiques

La nucléation consiste en l'assemblage de dimères, de trimères ou de tétramères d'actine pour initier la formation d'un nouveau filament (34). C'est un processus thermodynamiquement défavorable et donc lent, qui nécessite l'intervention de protéines appelées nucléateurs pour permettre sa réalisation à une vitesse qui soit compatible avec les processus biologiques : ils jouent donc un rôle de catalyseurs (34). On distingue trois groupes de nucléateurs :

- Le complexe Arp2/3 a été le premier nucléateur à être découvert dans les années 90 (35). Il s'agit d'un complexe formé de sept sous-unités : ARP2, ARP3, ARPC2, ARPC3, associés à une des isoformes ARPC1A et ARPC1B, et une des isoformes ARPC5A et ARPC5B (36). ARPC1B est majoritairement exprimée dans les cellules hématopoïétiques et permet de former un pont entre le complexe Arp2/3 et les

filaments d'actine (37). Le complexe Arp2/3 permet l'assemblage d'un nouveau filament sur le côté d'un filament déjà existant, formant un réseau relativement rigide de filaments branchés avec une structure en Y (38). Ce réseau de filaments est notamment impliqué dans la formation d'organites et de vésicules d'endocytose médiées par la clathrine (39) et dans la formation des lamellipodes (**figure 6**) (40).

- Les formines sont une famille de protéines possédant un domaine d'homologie FH2 (*Formin homology 2*) qui leur permet d'exercer leur activité de nucléation de l'actine (41). Elles sont à l'origine de la formation de filaments linéaires, non branchés entre eux, puis permettent leur élongation en encerclant leur extrémité en brosse notée (+) (41). Ces filaments sont notamment impliqués dans la formation de filopodes (42), de lamellipodes (43) et dans la cytodierèse (42), c'est-à-dire la séparation d'une cellule mère en deux cellules filles lors de la mitose et de la méiose (**figure 6**).
- Les nucléateurs atypiques sont des protéines comme Spire, Cordon-bleu et la léiomodine qui n'appartiennent pas aux deux groupes précédents mais qui interviennent dans la nucléation *via* leur domaine WH2 (*WASP homology 2*) leur permettant de se lier aux monomères d'actine (17). Ces protéines semblent cependant jouer un rôle moins important dans la nucléation et agissent en synergie avec les autres nucléateurs (44).

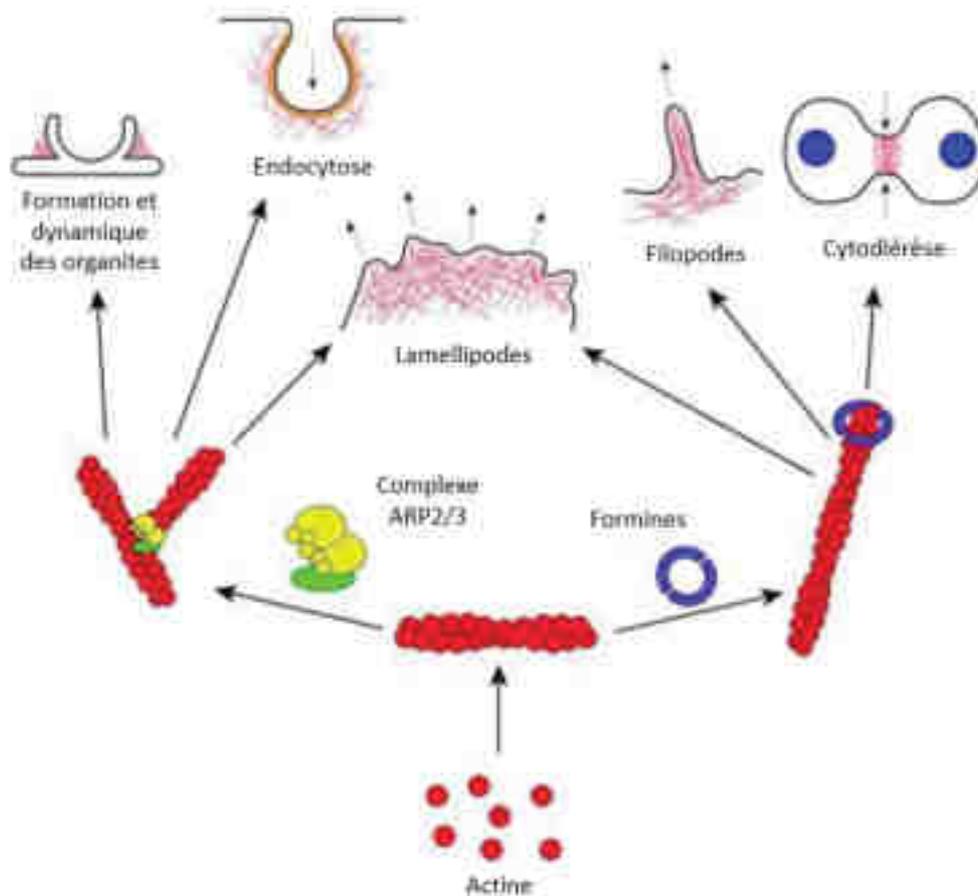


Figure 6 : Dynamique de l'actine en fonction de l'action du complexe Arp2/3 et des formines.

Le complexe Arp2/3 (jaune et vert) permet la formation d'un réseau d'actine impliqué dans la formation des organites, l'endocytose et la formation de lamellipodes. Les formines permettent la formation de filaments linéaires impliqués dans la formation de filopodes, de lamellipodes et dans la cytotdiérèse. *Adapté de Buracco et al, 2019 (34).*

d. Ancrage des filaments à la membrane par la moesine

Après élongation, certains filaments vont être ancrés à la membrane plasmique des cellules, notamment par l'intermédiaire de la moesine. La moesine est une protéine membranaire faisant partie de la famille ERM qui comporte trois membres : l'eitrine, la radixine et la moesine. La moesine et l'eitrine sont majoritairement exprimées dans les cellules hématopoïétiques tandis que la radixine est pratiquement absente (45). Ces protéines peuvent être en conformation inactive, elles sont alors repliées sur elles-mêmes, ou en conformation actives, c'est-à-dire dépliées (46). Elles permettent l'ancrage à la membrane plasmique des filaments d'actine : une fois activées, elles sont capables de se lier à certaines protéines transmembranaires, à des molécules d'adhésion, au PIP2 (Phosphatidylinositol (4,5) – biphosphate) des lipides de la membrane plasmique ou à des protéines cytosoliques adaptatrices *via* leur domaine FERM (*4-point-one protein, ezrin, radaxin, moesin*), ainsi qu'aux filaments

d'actine *via* leur domaine ABD (*Actin binding domain*) (**figure 7**) (46–48). Cela explique leur rôle important dans la rigidité cellulaire et la polarisation, en particulier lors de la mitose (49).

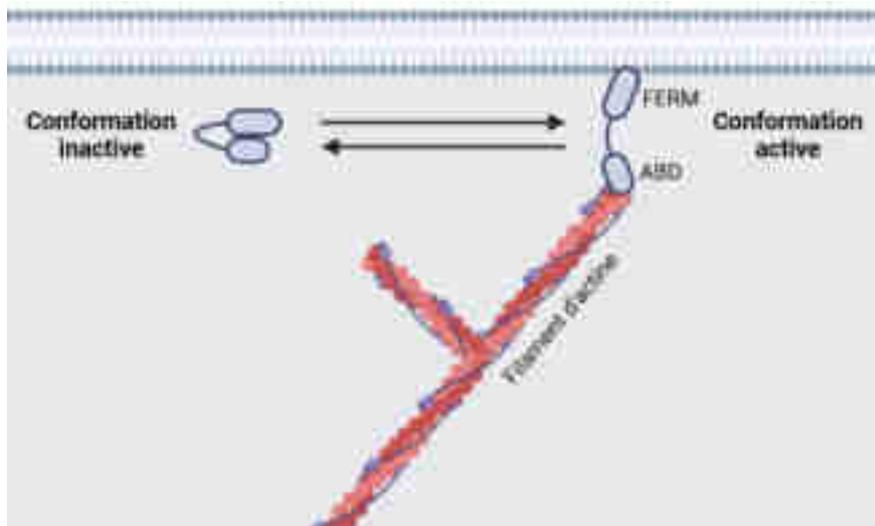


Figure 7 : Ancrage des filaments d'actine à la membrane par la moesine.

La moesine (bleu), en conformation active, permet l'ancrage des filaments d'actine à la membrane plasmique. Son domaine FERM lui permet de se lier au PIP2 des lipides de la membrane, tandis que son domaine ABD lui permet de se lier aux filaments d'actine. *ABD : Actin binding domain ; FERM : 4-point-one protein, ezrin, radaxin, moesin*. Schéma personnel réalisé avec BioRender.

e. Fragmentation des filaments : cofiline, AIP1 et coronine 1A

La destruction du réseau de filaments d'actine est tout aussi importante que sa construction et est également finement régulée. La cofiline est l'une des protéines impliquées dans la fragmentation des filaments d'actine. Elle interagit avec l'actine et s'accumule le long des filaments, induisant des changements dans leur structure et rendant ces portions de filaments plus flexibles par rapport aux portions nues, dépourvues de cofiline, qui sont plus rigides (50). L'accumulation de cofiline crée alors une déstabilisation des filaments à l'origine de leur fragmentation (50). Ce processus serait davantage localisé au niveau de l'extrémité en pointe des filaments (51). Cependant, une accumulation trop importante de cofiline sur une même portion de filament crée une saturation qui l'empêche d'exercer son activité et inversement favoriserait le processus de nucléation de l'actine (52).

La protéine AIP1 (*Actin-interacting protein 1*) codée par le gène *WDR1 (WD repeat-containing protein 1)* peut interagir avec la cofiline pour augmenter l'efficacité du processus de fragmentation (53). Il en est de même pour la coronine 1A, qui permet d'augmenter la liaison de la cofiline à l'actine (54,55) (**figure 8.A**). Récemment, Bowes *et al* (2019) (56) ont démontré que des neutrophiles d'embryons de poissons zèbres déficitaires en AIP1 présentaient des

agrégats d'actine et une dissociation des réseaux d'actine et de myosine. De plus, le noyau de ces neutrophiles était instable, conduisant à la mort de ces cellules. En effet, en l'absence d'AIP1, la coronine 1A se lie à l'actine, recrute la cofiline qui s'accumule de manière excessive le long des filaments et les stabilise (**figure 8.B**). Cette hypothèse a été confirmée par le fait que la déplétion de la coronine 1A dans ces cellules déjà déficientes en AIP1 a permis de réduire le taux de liaison de cofiline à l'actine et de restaurer la dynamique du cytosquelette (**figure 8.C**).

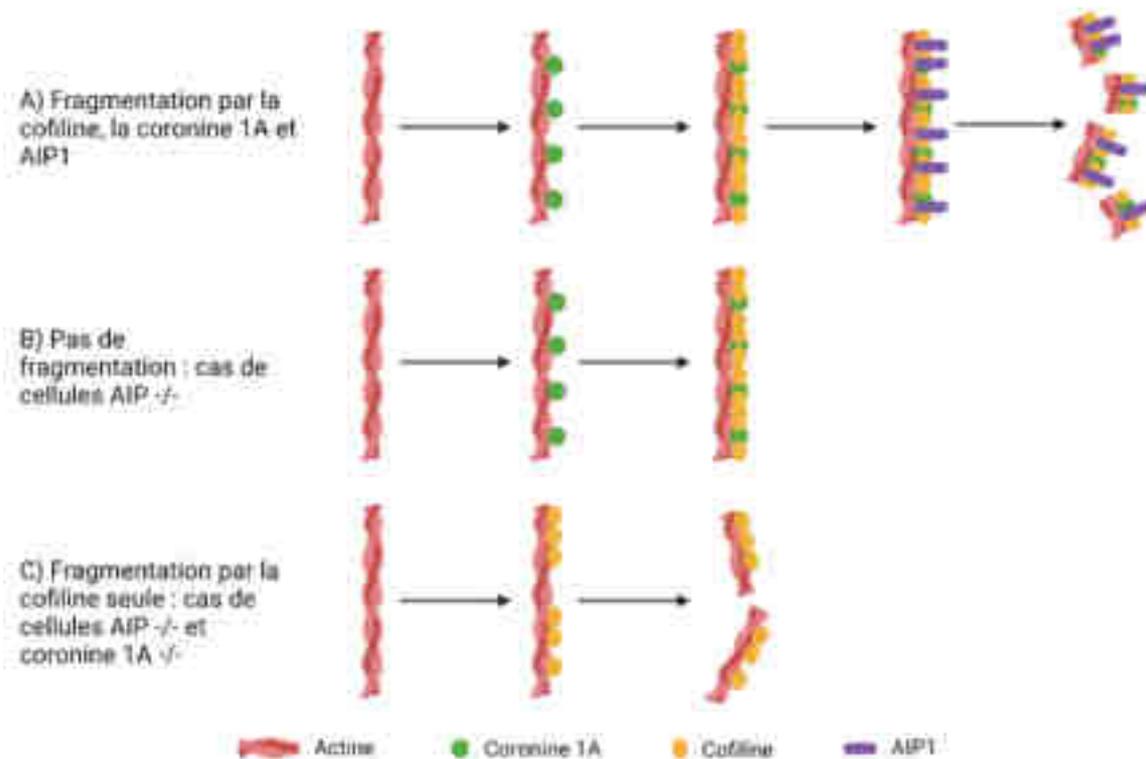


Figure 8 : Comparaison de la fragmentation des filaments d'actine dans des cellules WT, des cellules AIP $-/-$ et des cellules AIP $-/-$ coronine 1A $-/-$.

A) Dans les cellules WT, la coronine 1A se lie à l'actine et recrute la cofiline, qui recrute ensuite AIP1, ce qui permet une fragmentation efficace. B) En l'absence d'AIP1, la cofiline recrutée par la coronine 1A s'accumule et stabilise le filament d'actine au lieu de le fragmenter. C) Dans les cellules AIP $-/-$, une déplétion de coronine 1A permet de réduire la quantité de cofiline se liant à l'actine, la saturation n'est plus atteinte et la fragmentation des filaments est à nouveau possible même si celle-ci reste moins efficace qu'avec la contribution d'AIP1 et de la coronine 1A. *AIP1* : Actin-interacting protein 1 ; *WT* : Wild type. Schéma réalisé avec BioRender, adapté de Bowes et al, 2019 (56).

f. Régulation du pool de monomères d'actine par MKL1

Les monomères d'actine ou actine G constituent la base des filaments d'actine. La protéine MKL1 (*Megakaryoblastic leukemia 1*) qui fait partie de la famille des facteurs de transcription liés à la myocardine (MRTF, *Myocardin-related transcription factor*) est capable de se lier à ces monomères et de former un complexe, empêchant ainsi leur addition à

l'extrémité des filaments (57). Lorsque les monomères d'actine sont incorporés à un filament, ils se dissocient de MKL1 qui peut transloquer dans le noyau (57). Elle va alors interagir avec le facteur de réponse sérique (SRF, *Serum response factor*) et activer la transcription de gènes codant pour des protéines intervenant dans la régulation du cytosquelette d'actine (58).

2. Fonctions du cytosquelette d'actine dans les cellules immunitaires

Le cytosquelette d'actine est donc finement régulé et confère aux cellules eucaryotes leurs propriétés mécaniques et architecturales. Nous nous concentrerons sur ses fonctions dans les cellules du système immunitaire, même si beaucoup de ces fonctions sont retrouvées dans d'autres types cellulaires. Le cytosquelette d'actine est notamment à l'origine de la mobilité des cellules immunitaires, de leur capacité d'adhésion, du phénomène d'endocytose et de la formation de la synapse immunologique.

a. Mobilité cellulaire

L'assemblage et la fragmentation successive des filaments d'actine est avant tout à l'origine de la mobilité des cellules. Cela débute par la formation de lamellipodes, de larges extensions membranaires permettant aux cellules d'explorer leur environnement. Ils sont formés grâce à la construction d'un réseau branché d'actine F dans laquelle intervient notamment le complexe ARP2/3 (40) et dans une moindre mesure les formines à l'origine de la formation de filaments non branchés (43).

La migration des cellules immunitaires est primordiale pour leur permettre d'assurer certaines de leurs fonctions. Nous prendrons l'exemple des cellules dendritiques qui ont pour rôle principal la reconnaissance des agents pathogènes, leur dégradation et la présentation des antigènes produits aux cellules de l'immunité adaptative. Une fois l'agent reconnu, ces cellules mûrissent et migrent dans les nœuds lymphatiques *via* une migration de type amiboïde afin de rencontrer les LT et de leur présenter les antigènes. Les cellules dendritiques sont contraintes de se déformer lors de leur migration à travers les tissus. Cette déformation est permise par des modifications du cytosquelette d'actine régulées par la Rho GTPase CDC42, elle-même activée par DOCK8. En effet, des souris KO (*knock-out*) pour DOCK8 ont montré un défaut d'accumulation des cellules dendritiques dans le parenchyme des nœuds lymphatiques (27). Comme décrit dans la partie II.1, une fois activée par DOCK8, la Rho GTPase CDC42 va activer la protéine WASP, qui va elle-même activer le complexe Arp2/3, donnant naissance à un nouveau réseau branché d'actine.

Le syndrome des leucocytes paresseux est un phénomène ayant été décrit pour la première fois en 1971 (59), à la suite de l'observation de neutrophiles présentant un défaut de migration chez certains patients, mais l'origine de ce syndrome est longtemps restée inconnue. Environ 50 ans après sa découverte, Kuhns *et al* (2016) (60) ont identifié cinq mutations autosomiques récessives différentes dans le gène *WDR1* codant pour la protéine AIP1, qui conduisaient à une perte de fonction de la protéine chez les patients atteints de ce syndrome (**figure 9**). Comme décrit dans la partie II.1.e, AIP1 contribue à la fragmentation des filaments d'actine en agissant en coopération avec la cofiline et la coronine 1A.

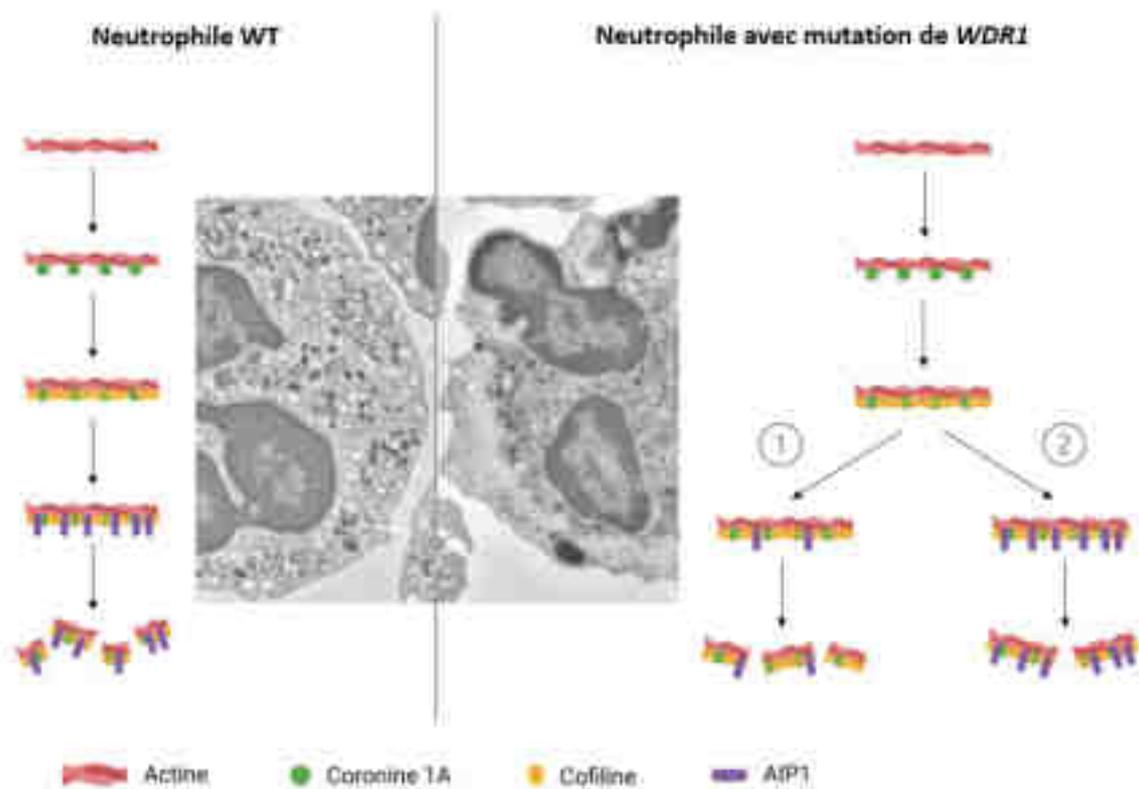


Figure 9 : Conséquences de la mutation du gène *WDR1* sur le cytosquelette et la morphologie des neutrophiles dans le syndrome des leucocytes paresseux.

Des neutrophiles d'un sujet sain et d'un patient présentant une mutation du gène *WDR1* ont été observés en microscopie électronique. Le cytosol des neutrophiles avec mutation de *WDR1* présente des zones anormalement pauvres en granules et un noyau très excentré formant des hernies à la surface des neutrophiles. Dans les neutrophiles WT, la coronine 1A se lie à l'actine et recrute la cofiline, qui recrute ensuite AIP1, aboutissant à une fragmentation efficace des filaments. La mutation de *WDR1* peut se traduire par une altération de la fixation d'AIP1 à la cofiline (hypothèse 1) ou à une altération de la fonction d'AIP1 (hypothèse 2). Dans les deux cas, la fragmentation des filaments d'actine est altérée. *AIP1* : Actin-interacting protein 1 ; *WDR1* : WD repeat-containing protein 1. Schéma réalisé avec BioRender, adapté de Kuhns *et al*, 2016 (60).

b. Adhésion cellulaire

Le cytosquelette d'actine intervient également dans l'adhésion cellulaire, indispensable au maintien et donc au fonctionnement des tissus. Dans le cas des cellules immunitaires et plus

précisément des leucocytes, l'adhésion de ceux-ci est nécessaire à leur passage de la circulation sanguine vers les tissus par diapédèse (**figure 10**) (61). Après une phase de roulement sur la paroi de l'endothélium vasculaire, ils adhèrent à cette paroi *via* l'action de molécules d'adhésion : les intégrines à la surface des leucocytes, comme LFA-1, vont interagir avec des molécules sur la paroi des cellules endothéliales, les ICAM (*Intercellular adhesion molecule*). L'adhésion des leucocytes est permise par une augmentation de l'affinité des intégrines pour les ICAM, notamment grâce à la protéine KINDLIN3 (22). Les leucocytes traversent ensuite la paroi endothéliale en passant entre deux cellules endothéliales pour atteindre le tissu inflammé par chimiotactisme (61). Comme décrit dans la partie II.1, les intégrines activent plusieurs voies de signalisation intracellulaires, dont une voie impliquant les protéines MST1, MOB1 et DOCK8 (23), à l'origine de modifications du cytosquelette d'actine contribuant à l'adhésion des cellules.

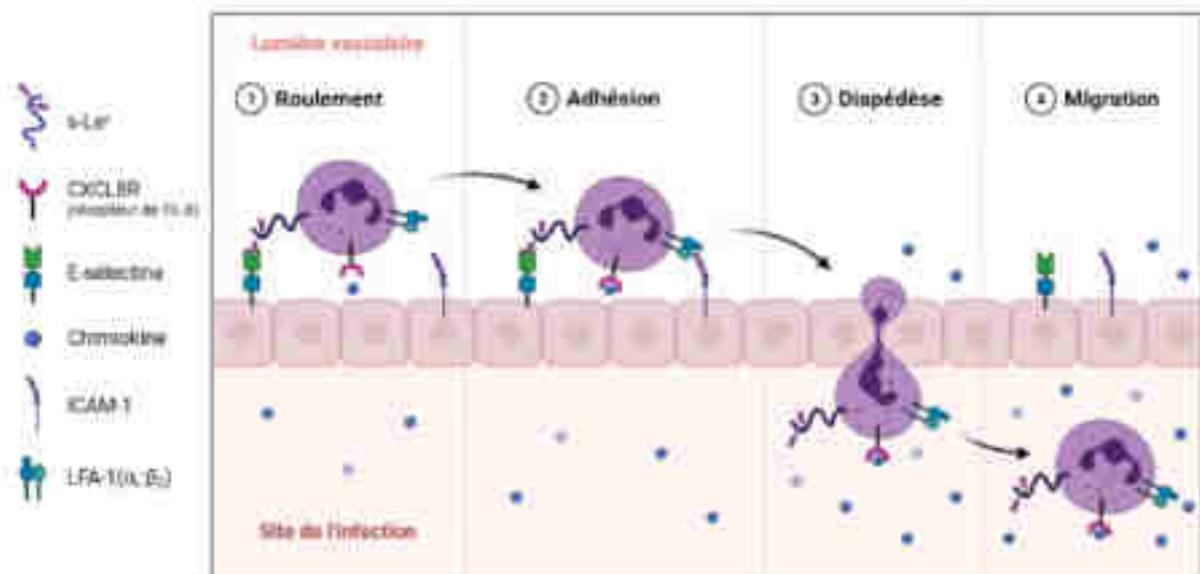


Figure 10 : Etapes de la diapédèse d'un leucocyte à travers l'endothélium vasculaire.

Le leucocyte commence par rouler le long de la paroi vasculaire en suivant le gradient de concentration des chimiokines. Ce phénomène fait intervenir des sélectines endothéliales (E-sélectines) qui fixent un ligand oligosaccharidique (s-Le^x). Dans un second temps, le leucocyte adhère à la paroi grâce à l'affinité augmentée des intégrines comme LFA-1 pour les ICAM, avant de se déformer et de passer entre deux cellules endothéliales pour rejoindre le site de l'inflammation. *ICAM* : *Intercellular adhesion molecule* ; *LFA-1* : *Lymphocyte function-associated antigen 1*. Schéma personnel réalisé avec BioRender.

c. Endocytose

Le phénomène d'endocytose est un mécanisme membranaire qui permet aux cellules d'internaliser une partie de leur milieu extérieur. Lorsque l'élément internalisé est solide, on parle de phagocytose, lorsque celui-ci est liquide, on parle de pinocytose. Parmi les cellules

phagocytaires du système immunitaire, on trouve les macrophages, les cellules dendritiques et les neutrophiles. Les deux premiers jouent à la fois un rôle de nettoyage de l'organisme *via* la phagocytose de bactéries et de cellules mortes, et un rôle de CPAg après internalisation de l'antigène qui sera présenté aux LT dans une molécule de CMH (Complexe majeur d'histocompatibilité). Les neutrophiles vont essentiellement contribuer à limiter l'infection grâce à la phagocytose de bactéries. La formation de vésicules d'endocytose médiée par la clathrine implique notamment le réseau de filaments branchés d'actine formé grâce au complexe Arp2/3 (39). Le réseau d'actine concerné est un réseau dense qui se situe autour de l'anneau de clathrine et qui cible le col du bourgeon d'endocytose, avec l'extrémité (+) des filaments pointés vers la clathrine (62) (**figure 11**).

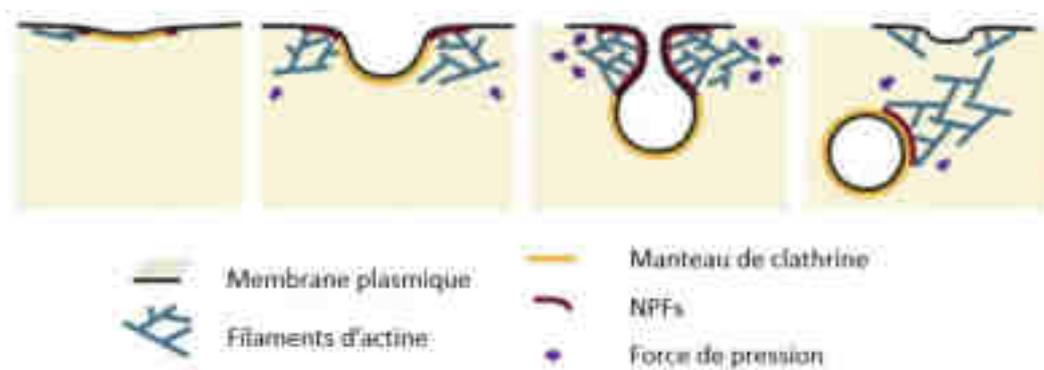


Figure 11 : Contribution du réseau d'actine dans l'endocytose médiée par la clathrine.

La clathrine recrute des NPF (ex : WASP) qui activent le complexe Arp2/3. Un réseau d'actine se forme, encercle le manteau de clathrine et exerce une pression sur celui-ci. Cette pression contribue à la formation du col du bourgeon d'endocytose. Après détachement de la membrane, le réseau d'actine guide la vésicule à travers le cytoplasme. *NPF : Nucleation-promoting factor. Adapté de Collins et al, 2011 (62).*

d. Formation de la synapse immunologique

La synapse immunologique, aussi appelée SMAC (*supramolecular adhesion complex*), désigne la zone de contact entre une CPAg et une cellule effectrice comme un LT ou entre un LB et un LT. Elle est elle-même décomposée en plusieurs zones contenant différents types de protéines : la zone centrale cSMAC contenant notamment le TCR et le CMH et la zone périphérique pSMAC regroupant les intégrines comme LFA-1 (63). La formation de cette synapse et sa dynamique est grandement médiée par le cytosquelette d'actine. Tout d'abord, il contribue aux différents changements de forme du lymphocyte : il permet la transition d'une forme allongée à une forme arrondie (64), puis la formation de lamellipodes dans le but de scanner la surface de la CPAg (65), et enfin la formation d'un lamellipode « circulaire » en périphérie de la synapse, contenant un réseau de filaments branchés d'actine, dans le but de la

stabiliser (66). De plus, le cytosquelette d'actine intervient dans la formation de clusters de TCR au niveau de la cSMAC, et de clusters de LFA-1/ICAM-1 au niveau de la pSMAC (**figure 12**) (67). Enfin, le cytosquelette d'actine intervient dans l'endocytose et le recyclage du TCR, avec notamment l'implication des protéines CDC42 et WASP (68).

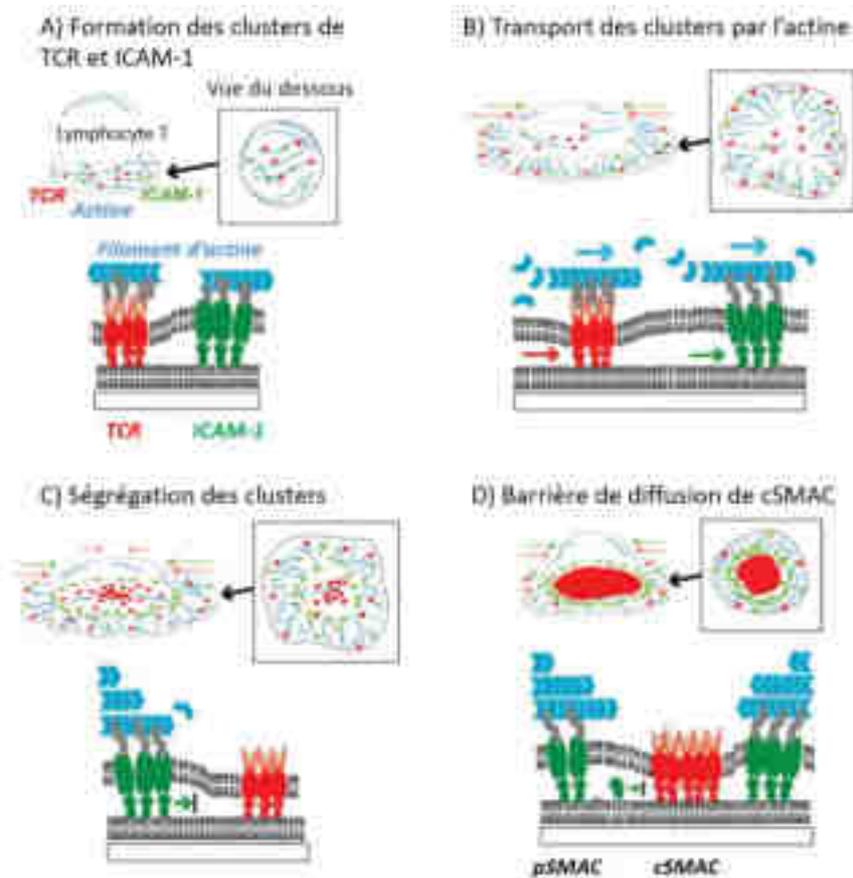


Figure 12 : Formation et diffusion des clusters de TCR et de molécules d'adhésion lors de la formation de la synapse immunologique.

A) Des clusters distincts de TCR (rouge) et d'ICAM-1 (vert) sont formés grâce à l'interaction de ces protéines avec les filaments d'actine. B) Après étalement du LT, de nouveaux clusters se forment en même que de nouveaux filaments d'actine, principalement à la périphérie de la synapse. Ces clusters sont ensuite tractés vers le centre de la synapse par les filaments d'actine auxquels ils sont ancrés. C) Les clusters de TCR se concentrent dans la cSMAC, pauvre en actine, tandis que les clusters d'ICAM-1 restent en périphérie car ils nécessitent un ancrage à l'actine pour être stables. D) Une barrière de diffusion est formée autour de la cSMAC, contribuant au maintien des clusters d'ICAM-1 dans la pSMAC. *ICAM-1* : Intercellular adhesion molecule 1 ; *SMAC* : Supramolecular adhesion complex ; *TCR* : T cell receptor. Adapté de Kaizuka et al, 2007 (67).

e. Autres fonctions du cytosquelette d'actine

Le cytosquelette d'actine intervient dans d'autres mécanismes, plus spécifiques des cellules immunitaires. Les neutrophiles font partie de l'immunité innée et participent à la lutte contre les agents pathogènes par plusieurs mécanismes comme la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) ou la formation de pièges extracellulaires appelés NET

(*neutrophil extracellular trap*). Le cytosquelette d'actine est impliqué dans ces deux mécanismes. En effet, les granulocytes de souris déficitaires en DOCK2 présentent une production réduite de ROS et une formation de NET altérée (69). De plus, une autre étude a montré que la Rho GTPase Rac2 participait également à la production d'ions superoxydes par les neutrophiles (70).

Le cytosquelette d'actine intervient également dans certains processus spécifiques aux cellules de l'immunité adaptative comme les LB. Il intervient en effet dans la différenciation de ces derniers en plasmocytes après leur activation par la reconnaissance d'un antigène *via* le BCR (71). Ushijima *et al* (2018) (19) ont montré que des LB déficitaires en DOCK2 présentaient une perte d'activation de Rac1 et Rac2, se traduisant par une différenciation en plasmocytes très altérée et une production d'IgG spécifiques réduite. Ces protéines étant impliquées dans la régulation du cytosquelette d'actine, cela confirme son intervention dans ces phénomènes.

Enfin, dans les LT CD8⁺ (72) et les cellules *natural killer* (NK) (73), la délivrance à la membrane et la dégranulation des vésicules contenant des granules cytotoxiques est assurée par le cytosquelette d'actine. Les vésicules sont amenées vers la synapse immunologique par les microtubules puis par le réseau de filaments d'actine, dans lequel des zones moins denses sont aménagées pour permettre le passage des vésicules et la libération de leur contenu dans le milieu extracellulaire (73). Une fois la dégranulation effectuée, un réseau cortical dense d'actine se forme, empêchant ainsi une dégranulation excessive et une perte de contrôle de l'activité cytotoxique des lymphocytes (72). Les granules contiennent notamment des perforines permettant la formation de pores dans la membrane de la cellule cible (74), des granzymes qui sont des sérine-protéases capables d'induire l'apoptose (75), des serglycines servant de support pour les perforines et les granzymes (76), les molécules pro-apoptotiques FasL et TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*) (77) et des granulysine possédant une activité antimicrobienne (78). Ces granules sont indispensables à l'activité cytotoxique des LT CD8⁺, activés en LT cytotoxiques, et des cellules NK qui sont ainsi capables d'induire l'apoptose de cellules infectées et de cellules tumorales.

III. Le syndrome de Wiskott-Aldrich : le défaut du cytosquelette prototypique

1. Découverte et épidémiologie

Parmi les 27 actinopathies recensées, la plus étudiée est le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS). Ce syndrome a été décrit pour la première fois par le docteur Alfred Wiskott en 1937, qui a observé des diarrhées sanglantes, des pétéchies, de l'eczéma et des épisodes infectieux récurrents des voies respiratoires chez trois nourrissons d'une même famille (79). En 1954, le docteur Robert Aldrich a observé des symptômes similaires (diarrhées sanglantes, pétéchies, splénomégalie) chez un petit garçon, décédé à 10 mois (79). Dans la famille de ce dernier, 15 autres cas similaires avait été rapportés sur trois générations différentes, mais aucun cas n'avait été signalé chez les femmes de cette famille (79). Cela a permis au docteur Aldrich d'établir un mode de transmission récessif et lié au chromosome X de cette maladie, finalement nommée « syndrome de Wiskott-Aldrich » dans les années 1960 (79). A la fin des années 1980, le gène responsable du WAS a été localisé sur le bras court du chromosome X (80), puis identifié précisément en 1994 (81). Du fait de l'ancienneté de sa découverte, le WAS est présenté comme le prototype des défauts du cytosquelette d'actine qui conduisent à une perturbation du système immunitaire, autrement dit des actinopathies.

L'incidence exacte du WAS est méconnue. Elle est estimée à moins de 1/100 000 naissances dans le monde et touche majoritairement les garçons (82). Au Canada et aux Etats-Unis, l'incidence du WAS a été estimée à environ 1/250 000 naissances de garçons (83).

2. Génétique du WAS

Le WAS est causé par une ou plusieurs mutations dans le gène *WAS* localisé sur le bras court du chromosome X (80). Ce gène possède 12 exons et code pour la protéine WASP constituée de 502 acides aminés (**figure 13**) (81). A ce jour, plus de 400 mutations différentes du gène *WAS* ont été décrites (79).

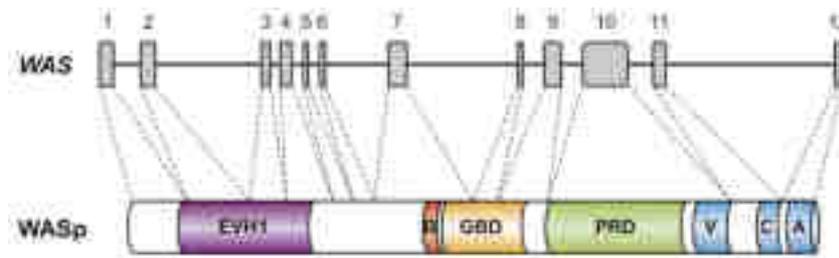


Figure 13 : Représentation schématique du gène WAS et de la protéine WASP.

Le gène WAS est symbolisé par une ligne noire et ses 12 exons sont représentés par des cadres gris. La protéine WASP est représentée en dessous avec ses différents domaines (EVH1, B, GBD, PRD et VCA, voir aussi figure 5). Les lignes en pointillé indiquent les portions de WASP codées par chaque exon. *Candotti, 2017 (79).*

Les mutations faux-sens, se traduisant par le remplacement d'un acide aminé par un autre dans la séquence protéique, sont retrouvées chez 20 à 35 % des patients, ce qui en fait l'un des types de mutation les plus décrits dans le gène *WAS* (84,85). La plupart de ces mutations sont situées dans les exons 1 à 4 (84,85). Les patients avec une mutation faux-sens présentent généralement un phénotype peu sévère de la maladie, ce qui peut être expliqué par le maintien d'une expression résiduelle de la protéine WASP (84,85).

Les mutations des sites d'épissage sont le second type de mutation que l'on peut trouver chez environ 20 à 25 % des patients souffrant du WAS (84,85). Il s'agit de mutations dans les séquences marquant la jonction entre les exons et les introns et permettant la suppression des introns lors de la maturation de l'ARN (Acide ribonucléique) pré-messager en ARN messager, processus connu sous le terme d'épissage. Les phénotypes associés à ces mutations sont variables, les patients pouvant souffrir d'une forme bénigne ou sévère de la maladie (84). Il est à noter que les mutations des sites d'épissage sont associées à une incidence de lymphomes plus élevée, les lymphomes faisant partie des complications possibles de ce syndrome (86).

Il est également possible de trouver des mutations non-sens chez 15 à 23 % des patients (84,85). Ces mutations génèrent un codon STOP et donc l'arrêt prématuré de la transcription du gène. Cela se traduit généralement par une absence totale d'expression de la protéine WASP associée à des manifestations cliniques sévères (85). Enfin, des insertions et des délétions ont également été décrites mais sont plus rares que les autres mutations (84,85).

Il est à noter que des événements de réversion spontanée sont fréquemment observés chez les patients souffrant du WAS, chez lesquels des cellules parmi les LT, les LB ou les cellules NK exprimant à nouveau WASP ont été décrites (87,88). Ces réversions peuvent être dues à des mutations spontanées dans le gène *WAS*, souvent sur un site différent de la mutation d'origine, qui permettent de modifier voire restaurer la séquence du gène ou son cadre de lecture

et donc l'expression de WASP (89,90). Les mécanismes à l'origine de ces réversions ne sont pas totalement élucidés. Toutefois, il est probable que ces mutations aléatoires survenues dans les cellules dites révertantes leur confèrent un avantage de survie par rapport aux cellules déficientes en WASP, permettant leur sélection et leur accumulation (88–90). Cependant, la présence de cellules révertantes chez les patients n'est pas nécessairement associée à un phénotype moins sévère de la maladie, ni à une probabilité diminuée de survenue de complications (voir partie III.3) (91).

3. Manifestations cliniques du WAS et phénotypes cellulaires associés

a. Etablissement d'un score de sévérité

Les premiers symptômes du WAS apparaissent généralement dans les premiers mois de la vie (92). Le WAS a la particularité de présenter des manifestations cliniques diverses avec une sévérité qui peut être très variable. La plupart des patients présentent une thrombopénie à l'origine d'hématomes ou de saignements anormaux, ainsi qu'une susceptibilité accrue aux infections (93). Dans les cas plus graves, des complications telles que des manifestations auto-immunes ou même des cancers peuvent survenir (**figure 14**).



Figure 14 : Manifestations cliniques du WAS.

Le WAS se caractérise par la triade thrombopénie-eczéma-infections récurrentes. Cependant, ces trois signes cliniques ne sont pas systématiquement présents. Beaucoup de patients présentent des pétéchies (A), de petites taches disséminées sur la peau, dues à la thrombopénie, ainsi qu'un eczéma (B) plus ou moins étendu qui est une conséquence d'un dérèglement du système immunitaire. Des infections, en particulier du tractus respiratoire (C), sont souvent observées. Enfin, les patients atteints du WAS ont une probabilité élevée de développer certains cancers, en particulier des lymphomes et des leucémies (D). *Adapté de Puck et Candotti, 2006 (94).*

Afin de mieux caractériser le phénotype des patients et dans un effort de standardisation, un score de sévérité du WAS en 5 points a été établi en tenant compte de la thrombopénie, de la sévérité des infections, de la présence d'une immunodéficience, d'eczéma, d'autres manifestations auto-immunes et de cancers (**tableau 2**) (93). Un score inférieur ou égal à 3 correspond à une forme légère de la maladie, aussi appelée « thrombopénie liée à l'X » (XLT), tandis qu'un score de 4 ou 5 correspond à une forme sévère souvent associée à une ou plusieurs

complications (93). Un score de 0 correspond à la présence d'une neutropénie sans autres signes cliniques (93).

Tableau 2 : Evaluation de la sévérité du WAS.

Système du score : -/(+) = absent ou léger ; -/+ = intermittent ; (+) = eczéma léger ou infection légère sans séquelles ; + = thrombopénie ou eczéma persistant ou infection récurrente nécessitant des antibiotiques et une prophylaxie d'immunoglobulines ; ++ = eczéma sévère ou infections potentiellement mortelles. Une progression d'un score de 1 ou 2 vers 5 est possible en cas de survenue de manifestations auto-immunes ou d'un cancer. *iXLT = thrombopénie liée à l'X intermittente. Adapté de Ochs et al, 2009 (93).*

	iXLT		XLT		WAS classique		XLN
Score	< 1	1	2	3	4	5	0
Thrombopénie	-/+	+	+	+	+	+	-
Petites plaquettes	+	+	+	+	+	+	-
Eczéma	-	-	(+)	+	++	(+)/+/+++	-
Immunodéficience	-	-/(+)	(+)	+	+	(+)/+	-
Infections	-	-	(+)	+	+ /+++	(+)/+/+++	-
Auto-immunité et/ou cancer	-	-	-	-	-	+	-
Neutropénie congénitale	-	-	-	-	-	-	+

b. Thrombopénie

Le signe clinique le plus caractéristique du WAS est la thrombopénie, c'est-à-dire un nombre de plaquettes circulantes inférieur à 150 000/L de sang, avec des plaquettes restantes souvent relativement petites (95). Cette thrombopénie conduit à un défaut de coagulation sanguine qui donne lieu à des saignements spontanés ou anormalement importants en cas de blessure. La sévérité des saignements peut varier de simples pétéchies à des hémorragies intestinales ou cérébrales potentiellement mortelles (95). Les saignements les plus fréquemment observés sont des pétéchies (**figure 14.A**), des hématoméses (vomissements de sang provenant de l'estomac), des mélénas (sang noirâtre digéré retrouvé dans les selles) et des épistaxis (saignements de nez), qui sont souvent bénins (95).

Dans le cas du WAS, les mécanismes conduisant à une thrombopénie sont multiples. Certaines études ont suggéré un défaut de la thrombopoïèse. Elles ont mis en évidence une diminution de la fraction de plaquettes immatures *in vivo* (96), ainsi qu'un défaut de formation des pro-plaquettes *in vitro* par des mégacaryocytes dérivés de cellules souches pluripotentes de patients (97). Cependant, il a aussi été montré que le nombre de mégacaryocytes dans la moelle osseuse était normal chez les patients atteints du WAS (98). D'autres études ont montré une destruction accélérée des plaquettes circulantes, c'est-à-dire que la phagocytose des plaquettes par les macrophages de la rate et de la moelle osseuse serait augmentée (99). De plus, il a été

montré que le nombre de plaquettes revient à la normale après splénectomie, une opération qui peut être pratiquée dans certains cas dans le but de corriger la thrombopénie (100). Enfin, des anticorps dirigés contre les plaquettes ont parfois été détectés chez des patients présentant une thrombopénie sévère (92).

Plusieurs études ont également montré que les plaquettes restantes présentent des anomalies fonctionnelles. L'activation des plaquettes mesurée par cytométrie en flux semble normale (101), mais des défauts de leur capacité d'adhésion aux fibres de collagène et de leur métabolisme avaient précédemment été mises en évidence (102). Cependant, l'implication de ces défauts fonctionnels dans la sévérité des saignements reste à déterminer.

c. Immunodéficiences

Le WAS est caractérisé par une susceptibilité accrue aux infections bactériennes, virales et fongiques (**figure 14.C**). Les infections les plus couramment retrouvées sont des otites, des infections du tractus respiratoire comme des sinusites et des pneumonies, des infections du tractus digestif se manifestant souvent par des diarrhées, ou encore des infections urinaires. Des cas d'infections opportunistes ont également été décrits, notamment des candidoses disséminées et des aspergilloses (95,103).

Cette susceptibilité aux infections est une conséquence directe d'une immunodéficiences qui concerne aussi bien les cellules de l'immunité innée (monocytes/macrophages, granulocytes, cellules NK, cellules dendritiques...) que celles de l'immunité adaptative (LT et LB). En effet, les mutations dans le gène *WAS* conduisent à une expression très réduite, voire une absence totale de la protéine WASP, essentielle dans la régulation du cytosquelette d'actine des cellules immunitaires (85). La protéine WASP permet, lorsqu'elle est elle-même activée par CDC42, de catalyser la nucléation des filaments d'actine *via* son interaction avec le complexe protéique Arp2/3. En conséquence, certaines fonctions de ces cellules dépendantes de ce phénomène sont altérées en absence de WASP (**tableau 3**).

Tableau 3 : Fonctions altérées des cellules immunitaires dans le WAS.

Les altérations décrites ont été observées chez des patients atteints du WAS. D'autres anomalies cellulaires ont été observées chez la souris mais ne sont pas décrites ici.

Immunité innée	
Type cellulaire	Fonctions altérées
Monocytes/macrophages	<ul style="list-style-type: none"> • Migration : chimiotactisme (déplacement des cellules en réponse à un gradient de concentration d'une ou plusieurs cytokines) (104) • Phagocytose médiée par les anticorps (105)
Neutrophiles	<ul style="list-style-type: none"> • Adhésion et migration transendothéliale (106) • Dégranulation (106) • Métabolisme oxydatif médié par les intégrines (106)
Cellules NK	<ul style="list-style-type: none"> • Migration : chimiotactisme et migration transendothéliale (107) • Cytotoxicité (lyse des cellules cibles) (108,109)
Cellules dendritiques	Absence d'études publiées chez l'Homme. Défauts de motilité (110), de formation de la synapse immunologique et d'activation des LT (111) observés chez la souris.
Immunité adaptative	
Type cellulaire	Altérations principales observées
LT	<ul style="list-style-type: none"> • Migration : chimiotactisme (112) et migration transendothéliale (113) • Organisation de la synapse immunologique (114,115) • Activation et prolifération (116)
LB	<ul style="list-style-type: none"> • Migration : chimiotactisme (117)

Les anomalies intrinsèques observées chez les LB conduisent à une diversité limitée d'anticorps, appelée dysgammaglobulinémie (118,119). Il est fréquent de trouver un taux d'IgM diminué, un taux normal d'IgG et des taux augmentés d'IgA et d'IgE, bien que cela puisse varier selon les patients. Des anomalies de distribution des différentes populations de LB ont également été observées : la proportion de LB mémoires est souvent diminuée chez les patient adultes, tandis que les lymphocytes naïfs (lymphocytes n'ayant jamais rencontré d'antigène) matures peuvent être diminuées par rapport aux sujets sains du même âge (118,120). Ces anomalies sont très probablement une conséquence à la fois des défauts intrinsèques aux LB mais également des défauts des LT conduisant à un défaut d'activation des LB. Enfin, la composition de la moelle osseuse en précurseurs de LB est atypique chez les patients atteints du WAS, traduisant un développement altéré de ces cellules (118).

Les patients peuvent également présenter une lymphopénie T et B, en particulier des LT naïfs, potentiellement causée par une production diminuée par le thymus (121) et/ou par une apoptose spontanée augmentée (122). En raison de cette lymphopénie, le WAS fait partie du groupe des déficits immunitaires combinés de la classification des DIP (**tableau 1**).

d. Manifestations auto-immunes

Les anomalies des différentes cellules immunitaires décrites dans le WAS ont non seulement pour conséquence une susceptibilité accrue aux infections, mais peuvent aussi conduire à une inflammation chronique et à de l'auto-immunité, c'est-à-dire des manifestations cliniques dues à la présence d'auto-anticorps. Selon les études, entre 26 et 70 % des patients atteints du WAS présentent des manifestations auto-immunes (123). Les cytopénies, en particulier l'anémie hémolytique auto-immune, sont les manifestations les plus couramment décrites chez les patients (**tableau 4**). La plupart d'entre elles surviennent dans les premières années de la vie, généralement avant 5 ans, mais peuvent ensuite évoluer avec l'âge (123).

Tableau 4 : Fréquence des manifestations auto-immunes décrites dans le contexte du WAS.

Adapté de Sudhakar et al, 2021 (123).

Manifestation auto-immune	Fréquence parmi les patients atteints de WAS
Cytopénie auto-immune :	
• Anémie hémolytique auto-immune	8-36 %
• Neutropénie auto-immune	2-25 %
• Thrombopénie auto-immune	2-32,7 %
Arthrite	1-29 %
Vascularite	1-29 %
Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique)	2-9 %
Maladie rénale médiée par l'immunité	1-35 %
Autres manifestations auto-immunes (foie, muscles, peau, yeux...)	Variable

La physiopathologie de ces manifestations auto-immunes est étudiée depuis plusieurs années mais reste difficile à élucider. Dans un modèle de souris KO pour le gène *WAS*, il a notamment été observé une diminution des nTreg dans les nœuds lymphatiques et les tissus inflammés (124). Les nTreg sont un sous-type de LTreg dits « naturels », qui sont produits naturellement dans le thymus par opposition aux pTreg produits en périphérie. De plus, il a été montré que les nTreg restants sont incapables d'inhiber la prolifération des LT y compris des LT auto-réactifs (125), ainsi que la prolifération des LB et que leur capacité à induire la mort de ces derniers par dégranulation des granzymes est diminuée (126). Un autre modèle de souris KO pour le gène *WAS* avec arthrite induite par des antigènes a montré une réduction du nombre de LTreg mais aussi de LB régulateurs (LBreg) sécrétant d'IL-10, dont le rôle est de réguler négativement la réponse immunitaire, accompagnée d'une augmentation des lymphocytes T helper 17 connus pour favoriser l'inflammation et l'auto-immunité (LTh17) (127). Une autre étude a montré une proportion augmentée de LB CD21^{low} chez les patients, un sous-type de LB

exprimant faiblement le marqueur membranaire CD21 dont la fréquence est connue pour être augmentée dans les maladies auto-immunes (118). Une proportion augmentée de clones auto-réactifs parmi les LB naïfs matures a également été décrite (128,129). Cette distribution anormale des populations de lymphocytes pourrait en partie être expliquée par un taux plasmatique de BAFF (*B-cell activating factor*) augmenté qui peut favoriser la survie des LB y compris des clones auto-réactifs (118). De plus, une hyperréactivité des LB aux signaux extracellulaires d'activation du BCR a été montrée, pouvant contribuer à la sélection de clones auto-réactifs parmi les clones sélectionnés dans la moelle osseuse durant la maturation des LB (129). Ainsi, une diminution du nombre de LTreg, de LBreg et/ou de leur fonctions, accompagnée d'une augmentation de la proportion de LT et de LB auto-réactifs peuvent expliquer les manifestations auto-immunes observées, même si les mécanismes moléculaires sous-jacents restent encore à déterminer.

Parmi les manifestations auto-immunes les plus courantes, on trouve la néphropathie médiée par les IgA qui se caractérise par une hématurie, une protéinurie et dans certains cas par une insuffisance rénale. Contrairement aux autres manifestations auto-immunes associées au WAS, la néphropathie médiée par les IgA n'est pas causée par un défaut de régulation du système immunitaire. Ces symptômes sont dus à la présence de complexes IgG-IgA circulants qui se déposent au niveau des glomérules rénaux. Un défaut de glycosylation des IgA a notamment été montré (130), défaut généralement observé dans le cadre d'une réponse immunitaire en faveur des LT helper de type 2 (LTh2) (131). Or il a été montré dans le WAS que la réponse immunitaire adaptative de type Th1 était altérée tandis que la réponse de type Th2 demeurait intacte (132). Une réponse immunitaire Th2 proportionnellement augmentée chez les patients peut donc expliquer le défaut de glycosylation des IgA.

e. Cancers

Le WAS est associé à une probabilité élevée de développer certains cancers. Environ 13 % des patients ayant un score de sévérité supérieur ou égal à 4 (95) et 5 % des patients ayant un score de 1 ou 2, c'est-à-dire atteints de XLT, sont concernés (133). Perry *et al* (1980) ont montré que les patients atteints du WAS avaient 100 fois plus de risque de développer un cancer que les sujets sains (83). Cependant, parmi les patients atteints du WAS, ceux présentant des manifestations auto-immunes ont plus de chances de développer un cancer que les patients qui ne présentent pas ce type de complications (95). Les cancers sont diagnostiqués en moyenne vers 9-10 ans chez les patients atteints du WAS (95) et vers 34 ans chez les patients atteints de XLT (133). Il s'agit en grande majorité de cancers hématologiques touchant la lignée lymphoïde

comme les lymphomes (majoritairement non-Hodgkinien) et les leucémies lymphoblastiques (83,95,134), ou la lignée myéloïde comme les myélodysplasies (103,133). Des cas de cancers non hématologiques ont également été décrits, notamment un carcinome testiculaire (95), un gliome (95), un névrome (95), un séminome (133) ou un sarcome de Kaposi (135).

Le mécanisme physiopathologique conduisant au développement d'un cancer est encore peu connu. Il est probable que le défaut de fonction des LT CD8⁺ (**tableau 3**) se traduise par un défaut d'élimination des cellules cancéreuses. En effet, il a été montré un défaut de formation de la synapse immunologique entre le LT et sa cellule cible (114,115) ainsi qu'un défaut de dégranulation vers cette cellule cible (136).

IV. Autres déficits immunitaires causés par un défaut de régulation du cytosquelette d'actine

1. Défaut de formation des filaments d'actine : exemple du déficit en ARPC1B

Le WAS a été la première actinopathie identifiée et est donc l'une des mieux décrites à ce jour. Cependant, l'utilisation de méthodes de séquençage à haut débit ont permis la découverte de nouvelles actinopathies au cours de ces dernières années. Parmi ces actinopathies se trouvent le déficit en ARPC1B, un déficit immunitaire combiné causé par des mutations autosomiques récessives dans le gène *ARPC1B* localisé sur le bras long du chromosome 7 (137–139).

a. Découverte et génétique

Le gène *ARPC1B* code pour la protéine ARPC1B, une sous-unité du complexe protéique Arp2/3, un nucléateur de l'actine régulant le branchement des filaments d'actine entre eux (38). Ce complexe est formé de sept sous-unités, dont la sous-unité ARPC1 qui possède 2 isoformes : ARPC1A qui est exprimée dans les tissus non hématopoïétiques et ARPC1B qui est exprimée de manière ubiquitaire et qui est l'isoforme majoritaire dans les tissus hématopoïétiques (36,38). En cas de mutation dans le gène *ARPC1B*, nous pouvons nous attendre à un défaut d'expression de la sous-unité ARPC1B et donc à des défauts fonctionnels du complexe Arp2/3 conduisant à des défauts de polymérisation des filaments d'actine et de formation de filaments branchés en Y dans les cellules hématopoïétiques. Il est à noter que le complexe Arp2/3 est activé par la protéine WASP, dont le défaut d'expression est à l'origine du WAS. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que dans le cas du déficit en ARPC1B, les cellules présenteront des défauts fonctionnels similaires à ceux observés dans le WAS, notamment des défauts de motilité, et que le tableau clinique des patients partagera certaines caractéristiques avec les patients souffrant du WAS.

Le premier cas de déficit immunitaire combiné causé par une mutation d'*ARPC1B* a été publié par Kuijpers *et al* en 2017 (137). Le patient était un petit garçon de 7 ans ayant présenté au cours de sa vie des lésions cutanées similaires à un purpura avec un retard de cicatrisation, des saignements anormaux (saignements gastriques, diarrhées sanglantes) associés à des épisodes infectieux récurrents, ainsi qu'un eczéma sévère et une allergie aux arachides (137). Lors de ses différents épisodes infectieux, des examens ont notamment mis en évidence une anémie, une thrombopénie modérée, une vascularite leucocytoclasique (inflammation

provoquée par les neutrophiles qui entraînent le dépôt de débris nucléaires dans la paroi des vaisseaux inflammés), une hyperleucocytose, une hyperéosinophilie et une élévation des taux sérique d'IgA et d'IgE (137). Une mutation conduisant à un décalage du cadre de lecture a été identifiée dans le gène *ARPC1B* qui se traduit ici par une absence totale d'expression d'ARPC1B (137).

D'autres cas ont ensuite été rapportés par Volpi *et al* (2019) (138) ainsi que par Brigida *et al* (2018) (139). Différents types de mutations dans le gène *ARPC1B* ont été identifiés chez ces patients : des substitutions, des délétions ou des duplications qui conduisent à des mutation non-sens, faux-sens ou encore à un décalage du cadre de lecture et par conséquent à une expression très réduite ou à une absence totale d'expression d'ARPC1B. Cette diminution ou perte d'expression d'ARPC1B peut parfois être accompagnée d'une augmentation de l'expression d'ARPC1A, notamment dans les LT, les LB, les cellules NK et les monocytes (138,139). A ce jour, 29 patients souffrants d'un déficit en ARPC1B appartenant à 23 familles différentes ont été identifiés (140).

b. Manifestations cliniques et phénotypes cellulaires associés

Les premiers symptômes de la maladie apparaissent très tôt, entre 1 et 6 mois après la naissance (137–139). Les symptômes les plus couramment décrits sont des rashes cutanés, des infections bactériennes et virales majoritairement respiratoires et cutanées, des saignements anormaux en particulier au niveau du tractus digestif, des vascularites ainsi que de l'eczéma parfois associé à des allergies et de l'asthme (**figure 15**) (137–139). Un retard de croissance a également été observé chez tous les patients (138).

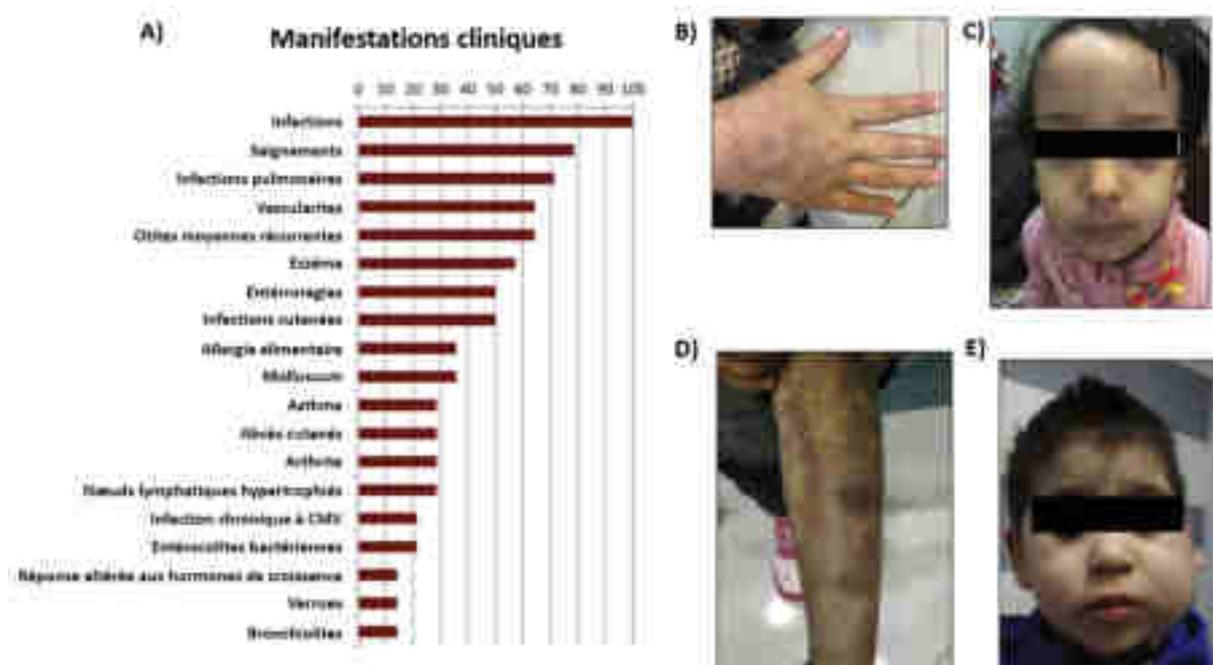


Figure 15 : Manifestations cliniques du déficit en ARPC1B.

A) Fréquence des manifestations cliniques les plus courantes observées chez les patients. B)-D) Clichés de manifestations cutanées du déficit en ARPC1B observées chez un même patient : verrues (B), eczéma (C) et vascularite cutanée (D). E) Sialadénite et hypertrophie d'un nœud lymphatique. *CMV* : *Cytomegalovirus*. Adapté de Volpi et al, 2019 (138).

Des examens médicaux de ces patients ont permis de mettre en évidence des anomalies au niveau des différents types de cellules hématopoïétiques. Une anémie ainsi qu'une thrombopénie sont observées dans 50 % des cas, cette dernière pouvant expliquer les saignements anormaux (138). Les plaquettes sont de taille réduite et présentent une morphologie anormale avec une diminution du nombre de granules denses par rapport aux plaquettes de sujets sains, suggérant un défaut fonctionnel de ces plaquettes bien que celui-ci n'ait pas été démontré à ce jour (37,139). Un défaut de développement de ces plaquettes a également été décrit par Kahr *et al* dans une lignée de mégacaryocytes rendus KO pour le gène *ARPC1B* (37). Les patients présentent un phénotype immunologique comprenant une éosinophilie ou une hyperéosinophilie, une augmentation des taux sériques d'IgA et d'IgE, ainsi qu'une proportion des lymphocytes parfois atypique : le nombre absolu de LB CD19⁺ peut être augmenté tandis que celui des LT CD4⁺, en particulier les LT CD4⁺ naïfs, et des LT CD8⁺ peut être diminué (137,138).

En plus des anomalies de nombre, certains types de cellules immunitaires présentent également des défauts fonctionnels. Parmi les cellules de l'immunité innée, nous pouvons noter des défauts importants des neutrophiles, assez caractéristiques du déficit en ARPC1B, notamment des défauts de motilité et en particulier dans un environnement tridimensionnel, de

chimiotactisme et de migration transendothéliale. En revanche aucun défaut d'adhésion, de phagocytose, de production de ROS ou de leur capacité à tuer certains agents pathogènes comme *E.coli* et *S.aureus* n'a été observé (132,137). Les cellules NK des patients montrent quant à elles des défauts de dégranulation *in vitro* ainsi que des défauts de migration (138). Concernant les cellules de l'immunité adaptative, ce sont les LT qui sont majoritairement impactés. Des défauts de chimiotactisme, plus précisément de leur capacité à migrer vers CXCL12 ont été décrits (139). Leur capacité à former une synapse immunologique est également altérée (139). En effet, les LT de patients présentent une zone de contact réduite avec les autres cellules avec une accumulation limitée de F-actine en périphérie (**figure 16.A et 16.B**), ainsi qu'une formation majoritaire de filopodes au détriment d'un lamellipode circulaire (**figure 16.C**). La réorganisation du cytosquelette d'actine au sein de ces LT semble donc déséquilibrée en faveur de l'activité des formines qui permettent la formation de longs filaments d'actine présents dans les filopodes, conduisant à une instabilité de la synapse immunologique (139). Parmi les LT, les LTreg présentent une expression réduite de leurs marqueurs comme FOXP3, Helios, CD25 et CTLA-4 ainsi qu'une capacité cytotoxique réduite lorsqu'ils sont cultivés *in vitro* à partir de cellules de patients, ce qui pourrait contribuer à la réponse immunitaire exacerbée contre certains allergènes (133). Enfin, il a été décrit chez un patient atteint de déficit en ARPC1B un défaut de la capacité cytotoxique et de la dégranulation des LT CD8⁺ (141).

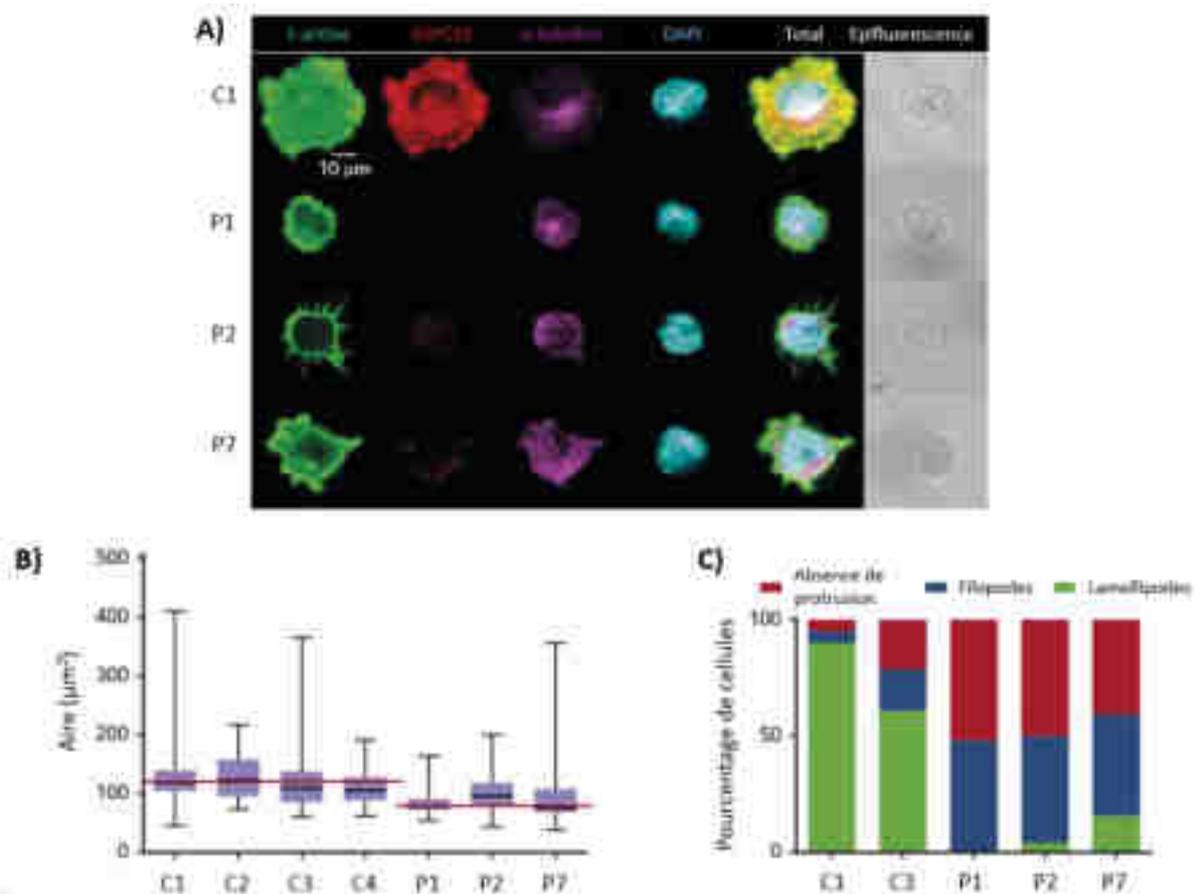


Figure 16 : Conséquences du déficit en ARPC1B sur la formation de la synapse immunologique par les LT.

A) LT d'un sujet sain contrôle (C1) et de 3 patients (P1, P2 et P7) observés en microscopie confocale après marquage fluorescent de la F-actine, d'ARPC1B, de la α -tubuline et du noyau (DAPI). Les LT ont été déposés sur une lame fonctionnalisée avec un anticorps anti-CD3 et de l'ICAM-1 qui simule la surface d'une cellule dendritique. Les LT de patients montrent une zone de contact réduite avec la lame et un défaut d'accumulation de F-actine en périphérie de la zone de contact. B) Quantification de l'aire de la zone de contact entre les LT de 4 sujets sains (C1 à C4) ou de patients (P1, P2 et P7) et la lame fonctionnalisée. L'aire de cette zone est en moyenne réduite chez les LT de patients par rapport aux LT de sujets sains. Les barres noires représentent la médiane, le minimum et le maximum de la mesure de l'aire. Les barres rouges représentent la médiane globale des sujets sains et des patients. C) Proportion de LT en fonction de leurs protrusions : LT sans protrusions, LT émettant des filopodes et LT formant un lamellipode circulaire. *Adapté de Brigida et al, 2018 (139).*

Il est cependant à noter que les fibroblastes de patients ne présentent pas de défaut de migration, contrairement aux cellules NK, aux neutrophiles et aux LT (137). L'une des hypothèses avancées pouvant expliquer cela est que l'expression diminuée d'ARPC1B serait compensée par une expression plus importante de l'isoforme ARPC1A. En effet, ARPC1A est davantage exprimée dans les fibroblastes dans lesquels elle peut donc compenser la perte d'ARPC1B, contrairement aux cellules hématopoïétiques dans lesquelles elle n'est que très peu exprimée et qui présentent alors des défauts dans certains processus cellulaires dépendants du cytosquelette d'actine.

2. Défaut d'ancrage à la membrane plasmique : exemple du déficit en moesine

a. Découverte et génétique

La moesine est codée par le gène *MSN* situé sur le bras long du chromosome X (142). Elle fait partie de la famille de protéines ERM composée de l'eitrine, de la radixine et de la moesine et permet l'ancrage des filaments d'actine à la membrane plasmique, contribuant à la rigidité et à la polarisation des cellules (45). La moesine et l'eitrine sont majoritairement exprimées dans les cellules hématopoïétiques tandis que la radixine est pratiquement absente (45). En cas de mutation dans le gène *MSN*, nous pouvons nous attendre à des défauts de polarisation des cellules et donc potentiellement des défauts de migration, de formation de la synapse immunologique, voire des défauts de mitose et donc de prolifération.

La première publication faisant état d'un déficit en moesine est celle de Lagresle-Peyrou *et al* en 2016 (143). Les auteurs y décrivent 7 garçons ayant entre 4 et 69 ans et appartenant à 5 familles différentes, présentant des infections bactériennes récurrentes des voies respiratoires, gastrointestinales ou urinaires, une infection relativement grave par le virus de la varicelle et du zona (VZV), des molluscum contagiosum récurrents et des manifestations auto-immunes, notamment une alopécie, de l'eczéma et un purpura thrombotique thrombocytopénique chez un des patients (143). Un séquençage de l'exome entier a révélé deux mutations différentes dans le gène *MSN* : une mutation hémizygote faux-sens dans le domaine de liaison à la membrane plasmique (domaine FERM) chez 6 patients, conduisant à une expression réduite de la moesine dans les LT et dans une sous-population de LB, et une mutation non-sens dans le domaine de liaison à l'actine (domaine ABD) chez le septième patient, conduisant à l'expression d'une protéine tronquée bien que son niveau d'expression soit normal (143).

D'autres cas de déficits en moesine ont ensuite été rapportés par d'autres études (144–146). Chez 3 autres patients, la mutation identifiée dans le gène *MSN* est la même mutation faux-sens que celle identifiée chez 6 des patients de Lagresle-Peyrou *et al* (2016) (144,146). Dans les autres cas, il s'agit de nouvelles mutations non-sens conduisant à une absence d'expression de la moesine dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC, *Peripheral blood mononuclear cells*) (145). A ce jour, seulement 18 patients ont été répertoriés dans le monde depuis la découverte de la maladie, tous de sexe masculin, et seules 4 mutations différentes dans le gène *MSN* ont été identifiées (143–146).

b. Manifestations cliniques et phénotypes cellulaires associés

Les premiers symptômes apparaissent dans les 6 premiers mois, mais le diagnostic a souvent été posé bien plus tard, entre 2 mois pour le patient le plus jeune et 69 ans pour le patient le plus âgé (147). Il est à noter que l'espérance de vie des patients semble équivalente à celle de sujets sains et que leur état général est relativement bon (143,145). Un seul décès a été recensé parmi les 18 patients connus (146). Les symptômes les plus couramment observés sont des infections récurrentes bactériennes des voies respiratoires, gastro-intestinales ou auditives, des infections virales par le VZV, mais aussi d'autres symptômes non infectieux parmi lesquels des atteintes cutanées de type eczéma et éruptions squameuses, alopecie, emphysème et bronchectasie (143–145). Dans certains cas, ces symptômes sont accompagnés par des manifestations auto-immunes, notamment un purpura thrombocytopénique ou une thyroïdite d'Hashimoto (143,145).

Les examens médicaux effectués sur les patients ont révélé une neutropénie fluctuante, une monocytopenie, une lymphopénie persistante avec une diminution du nombre de cellules NK, de LB CD19⁺, mais surtout de LT CD4⁺ et CD8⁺ et en particulier les LT naïfs, et enfin une hypogammaglobulinémie concernant les IgM, les IgG et parfois les IgA (143–146). Le déficit en moesine semble donc être un déficit immunitaire combiné. De plus, des défauts fonctionnels des LT ont été mis en évidence par Lagresle-Peyrou *et al* (2016) : les LT des patients présentent un défaut de prolifération (**figure 17.A**), de chimiotactisme (**figure 17.B**), ainsi qu'une adhésion augmentée à la molécule VCAM-1 (*Vascular cell adhesion molecule 1*) qui, *in vivo*, participe à l'adhésion des cellules immunitaires sur la paroi de l'endothélium vasculaire (**figure 17.C**) (143). En revanche, leur capacité à former une synapse immunologique ne semble pas altérée : le cytosquelette d'actine forme en effet un anneau en périphérie de la zone de contact entre une cellule (blaste) de patient et une cellule Raji (lignée lymphocytaire B) comparable à celui observé dans les cellules d'un sujet sain (**figure 17.D**) (143). La moesine est également répartie en périphérie de cette zone et est superposable au cytosquelette d'actine, comme attendu chez un sujet sain (**figure 17.D**) (143).

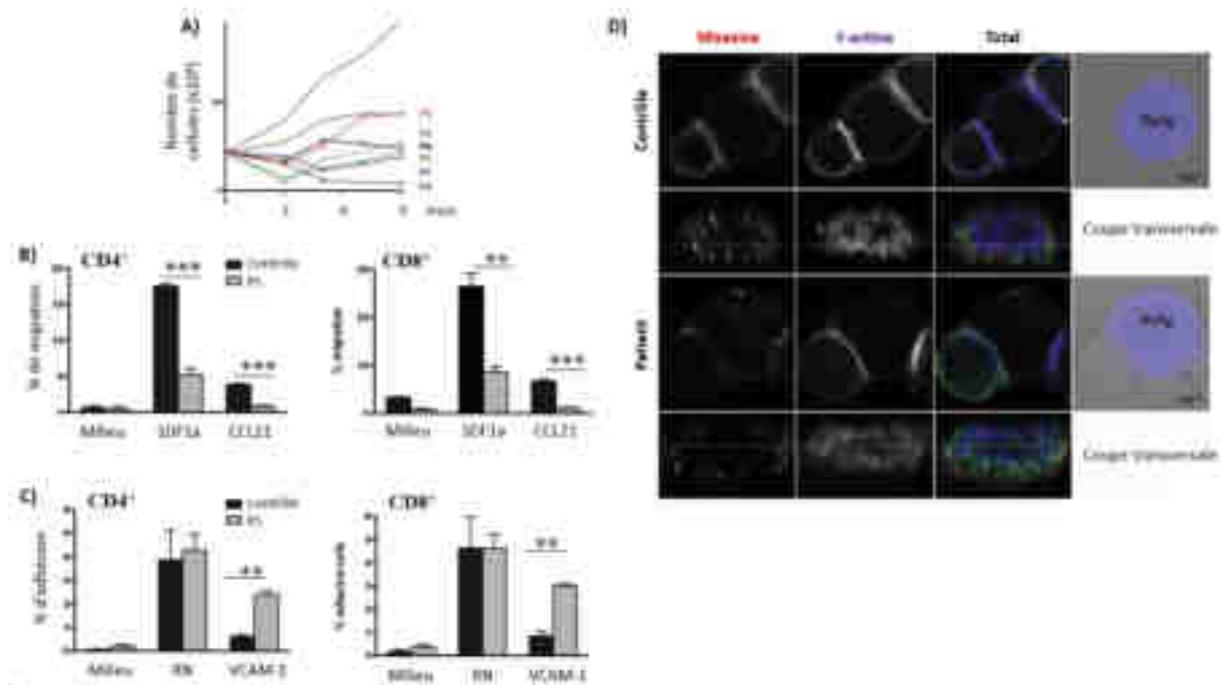


Figure 17 : Conséquences du déficit en moesine sur la fonction des LT.

A) Prolifération de PBMC de patients (P1 à P6, lignes pleines) stimulés par la PHA. Les lignes en pointillés correspondent aux valeurs les plus basses et les plus hautes des PBMC de 5 sujets sains. B) Capacité de migration des LT CD4⁺ et CD8⁺ du patient P1 et de sujets sains dans un milieu de culture seul ou supplémenté avec les chimiokines SDF1a ou CCL21. Les expériences (P1, n=2 ; P2, n=1) ont été analysées avec un test T unilatéral, **p<0,01 et ***p<0,001. C) Capacité d'adhésion des LT CD4⁺ et CD8⁺ du patient P1 et de sujets sains dans des puits non traités (milieu) ou traités avec de la rétronectine (RN) ou la molécule d'adhésion VCAM-1. Les expériences (P1, n=2 ; P2, n=1) ont été analysées avec un test T unilatéral, **p<0,01. D) Formation d'une synapse immunologique entre des blastes du patient P1 ou d'un sujet sain stimulés par la PHA et des cellules Raji (lignée lymphocytaire B) stimulées par un super-antigène (BsAg) observée en microscopie confocale après marquage fluorescent de la F-actine et de la moesine. La F-actine et la moesine forment un anneau en périphérie de la zone de contact entre les cellules, comparable entre le patient et le sujet sain, témoignant d'une capacité à former une synapse non altérée par le déficit en moesine. *CCL21* : *Chemokine (C-C motif) ligand 21* ; *PHA* : *phytohémagglutinine* ; *SDF1a* : *Stromal cell-derived factor 1a* ; *VCAM-1* : *Vascular cell adhesion molecule 1*. Adapté de Lagresle-Peyrou et al, 2016 (143).

Cependant, cette actinopathie reste encore mal connue. Un modèle murin porteur de la mutation faux-sens retrouvée chez la majorité des patients a été créé dans le but d'étudier les effets de la mutation *in vivo* (148). Ce modèle récapitule en grande partie le phénotype observé chez l'Homme, exceptée la neutropénie (148). Des recherches complémentaires sont nécessaires pour comprendre l'origine de cette différence, mais il est possible que celle-ci soit due à des facteurs génétiques, ou encore au fait que la neutropénie est fluctuante chez l'Homme et pourrait donc être non détectée au moment de l'analyse chez la souris.

3. Défaut de dépolymérisation des filaments d'actine : le déficit en coronine 1A

a. Découverte et génétique

La coronine 1A est codée par le gène *CORO1A* localisé sur le bras court du chromosome 16 (149). Elle permet notamment d'augmenter la liaison de la cofiline à l'actine (54,55). Cette dernière interagit avec l'actine et s'accumule le long des filaments, contribuant d'une part à l'inhibition de la polymérisation de l'actine en inhibant l'activité du complexe Arp2/3, et d'autre part à la fragmentation et donc à la dépolymérisation des filaments d'actine en agissant de concert avec la cofiline et AIP-1 (50,150). Il a été montré que la coronine 1A joue un rôle dans la phagocytose, dans l'adhésion des neutrophiles et dans plusieurs voies de signalisation cellulaires régulatrices du cytosquelette (151–153). Nous pouvons donc nous attendre à une perturbation de tous les processus dépendants de la dépolymérisation de l'actine et donc à une perturbation globale de la dynamique du cytosquelette d'actine, particulièrement dans les neutrophiles où la coronine 1A semble jouer un rôle important.

Le premier cas de déficit en coronine 1A chez l'Homme a été identifié par Shioy *et al* en 2008 : la découverte de mutations dans le gène *CORO1A* à l'origine d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) dans deux modèles murins a conduit les auteurs à se demander si de telles mutations chez l'Homme pouvaient aussi être à l'origine d'un DICS. Un séquençage du gène a donc été réalisé chez 16 patients atteints de DICS dont l'origine génétique n'avait pas été identifiée. Les résultats ont révélé un cas parmi les 16 associé à une mutation dans le gène *CORO1A* (154), puis ce même cas a été décrit plus en détail par la même équipe de recherche dans une seconde publication (155). Il s'agit d'une petite fille de 5 ans qui présente une délétion de deux paires de bases dans une des copies du gène *CORO1A*. Cette délétion conduit à un décalage du cadre de lecture et à l'apparition d'un codon STOP prématuré. D'autre part, cette patiente présente une délétion d'une région du chromosome 16 concernant 25 gènes, dont l'autre copie du gène *CORO1A*. Ces anomalies génétiques ont pour conséquence une absence d'expression de la coronine 1A dans les LB immortalisés de la patiente (154,155).

Par la suite, d'autres patients souffrant d'un déficit en coronine 1A ont été rapportés. Deux publications font état de deux fratries, la première présentant une délétion homozygote de deux paires de bases dans l'exon 4 du gène, la seconde présentant la même délétion mais de manière hétérozygote et accompagnée d'une autre délétion d'une paire de base dans l'exon 11 (156,157). Dans les deux cas, ces mutations aboutissent à une absence quasi-totale de l'expression de la coronine 1A, que ce soit dans les lymphocytes primaires des patients ou dans

une lignée lymphocytaire immortalisée à partir des cellules d'un patients (156,157). Une troisième publication de Yee *et al* (2016) fait état de deux sœurs présentant une insertion de deux paires de bases dans le gène *CORO1A* qui provoque un décalage du cadre de lecture, qui a cette fois pour conséquence l'expression d'une protéine plus longue que la forme sauvage (158). Cette protéine, à la structure modifiée dans sa partie C terminale, a perdu sa capacité à s'oligomériser et à se lier à l'actine (158).

b. Manifestations cliniques et phénotypes cellulaires associés

Les premiers symptômes apparaissent durant l'enfance, entre 1 et 7 ans (155,157,158). Tous les patients présentent des infections récurrentes notamment de la sphère ORL (oto-rhino-laryngologique) et du tractus respiratoire (otites, pneumonies) (155–158). En revanche, le reste du tableau clinique diffère selon les patients. Les symptômes considérés comme atypiques, c'est-à-dire qui ne concernent pas plus de deux patients, sont répertoriés dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : Symptômes atypiques du déficit en coronine 1A.

Quatre études différentes ont été considérées et les symptômes rapportés chez deux patients au maximum ont été répertoriés. *EBV* : Epstein-Barr virus ; *TDAH* : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité ; *VZV* : virus de la varicelle et du zona.

Source	Symptômes atypiques
Shiow <i>et al.</i> (2009) (155)	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) • Retard de développement • Infection sévère par le VZV après vaccination • Reflux gastro-œsophagien • Diarrhées
Moshous <i>et al.</i> (2013) (156)	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphoprolifération des LB associée au virus Epstein-Barr (EBV) • TDAH • Retard de développement
Stray-Pedersen <i>et al.</i> (2014) (157)	<ul style="list-style-type: none"> • Asthme • Syndrome d'immunodéficience cutanéomuqueux : épidermodysplasie verruciforme • Herpès • Lèpre tuberculoïde • Molluscum contagiosum • Lymphome de Hodgkin puis lymphome B à grandes cellules associé au virus EBV • Anémie sévère due à une infection à Parvovirus B19
Yee <i>et al.</i> (2016) (158)	<ul style="list-style-type: none"> • Varicelle sévère • Verrues chroniques • Méningite compliquée en encéphalomyélite avec convulsions

Des examens médicaux complémentaires ont permis de mettre en évidence un DICS chez la patiente découverte par Shioh *et al* (2008). Celle-ci souffre d'une diminution sévère du nombre de LT, tandis que le nombre de LB et de cellules NK n'est pas affecté. Il s'agit donc d'un DICS dit T^B⁺NK⁺ (155). Chez les autres patients, on trouve davantage un profil de déficit immunitaire combiné (DIC) avec une diminution du nombre de LT CD4⁺ et en particulier de la proportion de LT CD4⁺ naïfs, parfois de LT CD8⁺, de LB mémoires et de cellules NK (156–158). Des taux sériques élevés d'IgE ont également été rapportés (157,158). De plus, les lymphocytes des patients montrent une réponse proliférative réduite à plusieurs agents mitogènes (155–158). Enfin, les lymphocytes et les granulocytes d'un des patients présentent des télomères anormalement courts (157). Un modèle murin KO pour le gène *Coro1a* a montré un défaut de migration des LT en absence de coronine 1A, mais aucun défaut de ce type n'a été rapporté chez l'Homme à ce jour (150).

Ces quatre études décrivent différents patients souffrant d'un déficit en coronine 1A mais qui présentent des tableaux cliniques et un phénotype immunologique différents : un DICS T^B⁺NK⁺, un DIC associé à un syndrome cutanéomuqueux ou encore une lymphoprolifération associée au virus EBV (*Epstein-Barr virus*). Ces différences pourraient être liées aux mutations différentes rapportées dans le gène *CORO1A* qui ont des conséquences différentes sur l'expression de la protéine. Par exemple, dans le cas des deux patientes décrites par Yee *et al* (2016), la mutation conduit à une protéine plus longue ayant perdu sa capacité à s'oligomériser et à se lier à la F-actine, celle-ci se retrouve donc majoritairement localisée dans la fraction cytosolique des LB (158). Elle est ainsi dépourvue de son activité d'inhibition du complexe Arp2/3, ce qui provoque une accumulation anormale de F-actine dans la cellule. La diminution du nombre de LT naïfs peut être expliquée par cette accumulation de F-actine qui elle-même peut provoquer des défauts de migration des LT et une augmentation de l'apoptose, comme dans le cas du déficit en DOCK8 (158).

Plusieurs études de patients atteints de DIP ont évalué l'impact du défaut de coronine 1A sur les LT mais aucune n'a finalement montré un impact significatif sur les neutrophiles (155,156,158). Une hypothèse pour expliquer ce constat pourrait être une redondance du rôle de la coronine 1A avec d'autres protéines de la même famille dans les neutrophiles. Néanmoins, il est important de considérer que ce déficit est encore très mal connu, en partie car très peu de cas ont été recensés. Il est actuellement classé dans les DICS bien que certains patients ne présentent qu'un DIC (156–158).

4. Les actinopathies, un groupe hétérogène parmi les DIP

Les actinopathies décrites précédemment font partie d'un groupe de 27 pathologies (11–15). Comme beaucoup de DIP, elles sont caractérisées par des infections anormalement fréquentes ou sévères d'origine bactérienne ou virale. Le WAS étant l'actinopathie la plus étudiée du fait de sa découverte plus ancienne, les symptômes correspondants sont bien définis. Ce syndrome se reconnaît à la triade « saignements-eczéma-infections récurrentes » (93). Ce n'est pas le cas des actinopathies plus récentes pour lesquelles la symptomatologie est encore mal définie ou incomplète, comme le déficit en coronine 1A, dont les quelques patients décrits présentent des tableaux cliniques variés (155–158). Certains symptômes sont caractéristiques de certaines actinopathies et peuvent contribuer à orienter et/ou à confirmer le diagnostic (**tableau 6**), par exemple la présence de saignements est spécifique au WAS et au déficit en ARPC1B, tandis que le retard de croissance oriente davantage vers les déficits en ARPC1B et en coronine 1A (93,137,156).

Tableau 6 : Symptomatologie clinique de quatre actinopathies : le WAS, le déficit en ARPC1B, le déficit en moesine et le déficit en coronine 1A.

Système d'évaluation : - = absence ; + = léger ou peu fréquent ; ++ = intermédiaire ou présent chez la majorité des patients ; +++ = sévère ou présent chez tous les patients.

	WAS	Déficit en ARPC1B	Déficit en moesine	Déficit en coronine 1A
Infections (bactériennes, virales)	+++	+++	+++	+++
Auto-immunité	+	-	+	-
Lymphoprolifération	-	-	-	++
Saignements	++	++	-	-
Asthme	-	+	-	+
Atteintes digestives (reflux gastro-œsophagiens, diarrhées)	-	-	-	+
Atteintes cutanées :				
Rash cutané	-	+++	-	-
Eczéma	+++	++	++	-
Verrues	-	-	-	+
Epidermodysplasie	-	-	-	+
Herpès	-	-	-	+
Lèpre tuberculoïde	-	-	-	+
Molluscum	-	-	-	+
Alopécie	-	-	+	-
Retard de croissance	-	+++	-	++
TDAH	-	-	-	+

Outre la symptomatologie pouvant différer d'une actinopathie à l'autre, celles-ci se distinguent également par leur phénotype immunologique et hématologique (**tableau 7**). L'anémie est par exemple retrouvée dans le WAS et potentiellement dans le déficit en ARPC1B, mais ne fait pas partie du phénotype des déficits en moesine ou en coronine 1A (123,138). Les actinopathies décrites ici sont des DIC, voire un DICS pour le déficit en coronine 1A, par conséquent elles sont toutes caractérisées par des défauts de l'immunité adaptative et plus particulièrement une lymphopénie T plus ou moins sévère, pouvant être accompagnée d'une lymphopénie B (11). Une hypogammaglobulinémie vient parfois compléter le phénotype immunologique comme pour le déficit en moesine et le WAS (95,143,144). Dans les déficits en ARPC1B et en coronine 1A et à nouveau dans le WAS, on trouve à l'inverse une élévation des taux sériques de certaines classes d'Ig (95,137,157). Cependant, l'immunité innée peut aussi être affectée, en particulier les neutrophiles, dont le nombre est diminué dans le WAS et le déficit en moesine (93,143). Ce dernier est d'ailleurs également caractérisé par une potentielle monocytopénie (143).

Tableau 7 : Phénotype cellulaire de quatre actinopathies : le WAS, le déficit en ARPC1B, le déficit en moesine et le déficit en coronine 1A.

Système d'évaluation : - = absence ; + = peu fréquent ; ++ = présent chez la majorité des patients ; +++ = présent chez tous les patients.

	WAS	Déficit en ARPC1B	Déficit en moesine	Déficit en coronine 1A
Anémie	++	+	-	-
Thrombopénie	+++	++	++	-
Immunodéficience				
Monocytopénie	-	-	+	-
Neutropénie	++	-	++	-
Déficit en NK	-	-	+++	+
Lymphopénie T	+++	+++	+++	+++
Lymphopénie B	+++	-	+++	+
Déficit en Ig	++ (IgM et G)	-	++ (IgM, G et A)	-
Lymphoprolifération	-	-	-	++
Excès d'Ig	+ (IgA et E)	++ (IgA et E)	-	+ (IgE)

Les phénotypes immunologiques qui caractérisent ces actinopathies ainsi que les symptômes qui en découlent sont la conséquence d'une mutation d'un gène codant pour une protéine intervenant dans la régulation du cytosquelette d'actine, que ce soit l'actine elle-même, des protéines impliquées dans l'élongation (mDia) ou le branchement des filaments entre eux (WASP, WIP, ARPC1B, ARPC5, HEM1 et PSTPIP1), la dépolymérisation des filaments (coronine 1A et WDR1), l'ancrage des filaments à la membrane plasmique (moesine et ezrine) ou encore les protéines de coiffe (CARMIL2). Des protéines régulatrices situées plus en amont

dans différentes voies de signalisation ont également été associées à des actinopathies (DOCK2, DOCK8, DEF6, ARHGEF1, Rac2, RhoG, RhoH et Cdc42) (**figure 18.A**). Lorsque la mutation aboutit à l'absence d'expression d'une de ces protéines ou à l'expression d'une protéine non fonctionnelle, cela conduit à une dérégulation de la dynamique du cytosquelette d'actine. Cette dérégulation peut avoir des conséquences sur la motilité cellulaire, les phénomènes d'endocytose, la migration, l'adhésion ou la formation de la synapse immunologique, impactant ainsi le bon déroulement de la réponse immunitaire. Les patients peuvent alors présenter un déficit immunitaire combiné plus ou moins sévère parfois associé à des manifestations syndromiques, un déficit en anticorps, une dérégulation immunitaire, un défaut de phagocytose, un déficit de l'immunité innée ou une maladie auto-inflammatoire selon la protéine impliquée et son rôle dans les cellules immunitaires (**figure 18.B**).

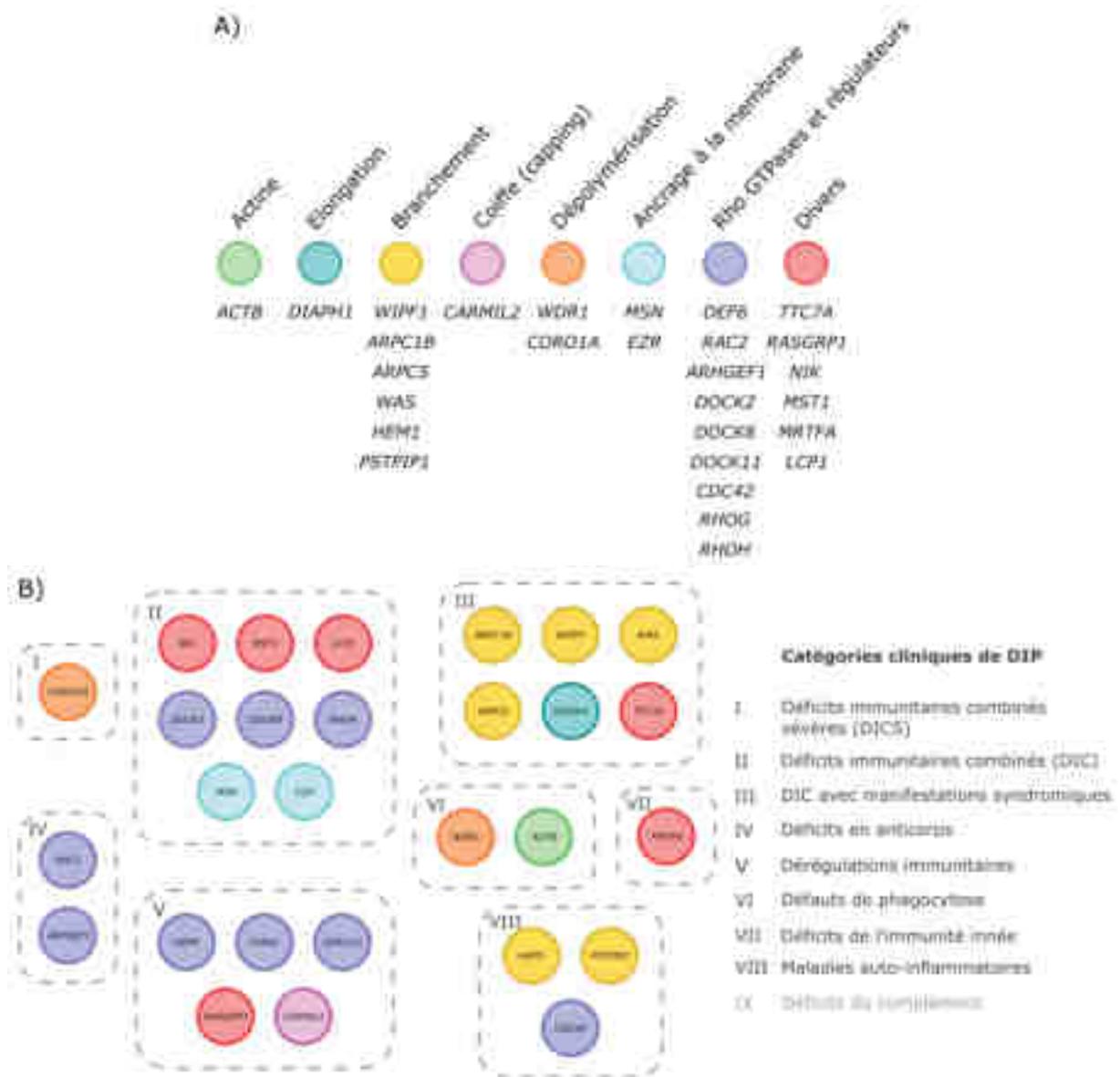


Figure 18 : Classification des actinopathies.

A) Classification des gènes responsables d'actinopathies en fonction de leur rôle dans la régulation du cytosquelette d'actine. B) Classification en fonction de leur catégorie de DIP. Les gènes responsables des actinopathies sont colorés selon leur rôle dans la régulation du cytosquelette d'actine (même code couleur qu'en A). Schéma réalisé avec Inkscape, adapté de Dupré et Prunier, 2023 (11).

V. Prise en charge thérapeutique des actinopathies

1. Diagnostic

a. Démarche diagnostique classique d'un DIP

Les DIP sont un groupe de pathologies aux tableaux cliniques pouvant être très hétérogènes. Par conséquent, un retard de diagnostic est assez fréquent (159). En France, un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) a été élaboré par des professionnels de santé du centre de référence constitutif des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) avec une méthodologie proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS) (160). Il décrit la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins des patients atteints de DIP (160). D'après ce PNDS, un DIP doit être suspecté devant les signes cliniques suivants : des infections bactériennes anormalement récurrentes de la sphère ORL et pulmonaire, des infections répétées ou anormalement sévères par un germe communautaire chez l'enfant (méningite, sepsis...), des infections par un germe opportuniste ou défini comme non pathogène (candidoses, aspergilloses...) ou des infections virales sévères (**tableau 7**). De manière générale, des infections atypiques en raison de leur fréquence élevée, de leur sévérité ou d'un type de germe inhabituel, survenant souvent dans les premiers mois après la naissance, doivent faire suspecter un déficit immunitaire. De même, des diarrhées persistantes associées ou non à un retard de croissance ou à une cassure de la courbe taille-poids, ainsi que des éruptions cutanées sont également des symptômes à prendre en compte (**tableau 7**) (159,161). Il est à noter qu'en cas d'antécédents familiaux, un diagnostic prénatal est également possible sur prélèvement de cellules du placenta ou de cellules fœtales obtenues par amniocentèse (161).

Tableau 8 : Manifestations cliniques d'alerte d'un DIP chez l'enfant et l'adulte.

CMV : Cytomégalo­virus ; EBV Epstein-Barr virus ; HPV : Human Papillomavirus ; IV = intra-veineuse. D'après le PNDS publié sur le site de la HAS (159).

Manifestations cliniques chez l'enfant
<ul style="list-style-type: none">• Antécédent familial de DIP• Histoire familiale de décès infectieux en bas âge• Consanguinité
<ul style="list-style-type: none">• 6 - 8 otites par an chez les moins de 4 ans• 2 - 4 otites par an chez les plus de 4 ans, persistance des otites après l'âge de 5 ans• 2 sinusites ou 1 pneumonie par an• Ou antibiotiques répétés plus de 5 fois par an
Un seul épisode d'infection bactérienne invasive :
<ul style="list-style-type: none">• 1 mois de traitement antibiotique par an ou un traitement antibiotique en IV• Mycose cutanéomuqueuse persistante et/ou récurrente• Infections virales répétées ou chroniques (EBV, CMV, herpès, rougeole, varicelle, zona...)
<ul style="list-style-type: none">• Diarrhée chronique avec perte de poids• Ralentissement ou cassure de la croissance staturo-pondérale
<ul style="list-style-type: none">• Auto-immunité ou lésions granulomateuses• Allergies sévères (alimentaires...), eczéma sévère• Certaines pathologies oncologiques inhabituelles pour l'âge (comme le lymphome de Hodgkin en période prépubertaire)
Manifestations cliniques chez l'adulte
<ul style="list-style-type: none">• Antécédent familial de DIP• 2 otites, sinusites ou pneumonies par an• Dilatation des bronches inexplicée et/ou bronchites répétées• 2 mois de traitement antibiotique par an• Mycose cutanéomuqueuse persistante• Infections virales répétées ou chroniques (EBV, HPV, herpès, zona, verrues, condylomes, infections génitales chez la femme)• Toute infection bactérienne invasive à germe encapsulé (pneumocoque, méningocoque...)
<ul style="list-style-type: none">• Diarrhée chronique avec perte de poids ou gastroentérites à répétition avec documentation à <i>Campylobacter</i> ou <i>Salmonella</i>• Manifestations auto-immunes ou granulomateuses : syndrome lymphoprolifératif (adénopathie, splénomégalie, lymphome...), granulomatose et/ou hyperplasie folliculaire, cytopénies auto-immunes (anémie, thrombopénie, neutropénie).• Lymphome agressif de présentation inhabituelle (extra nodal, lié à l'EBV, hémophagocytose).

Les premiers examens effectués en cas de suspicion de DIP sont une numération formule sanguine (NFS), un dosage pondéral des IgG, IgA et IgM ainsi qu'une sérologie post-vaccinale et/ou post-infectieuse (162). En fonction des résultats, des examens complémentaires permettront de préciser le type de DIP (**figure 19**). Par exemple, si le bilan sanguin montre un faible taux de lymphocytes, il faudra suspecter un DIC ou un DICS (chez les nouveau-nés atteints de DICS, le taux de lymphocytes est en moyenne de 1 700 par microlitre de sang contre

4 000 pour un nouveau-né sain) (161). Un phénotypage des différentes populations de LT, LB et NK sera alors réalisé ainsi qu'un test de prolifération des LT après stimulation de ces derniers (**figure 19**). D'autres analyses peuvent venir compléter le bilan immunologique, comme des analyses d'urine, des radios, des scanners ou des biopsies de moelle osseuse (163).

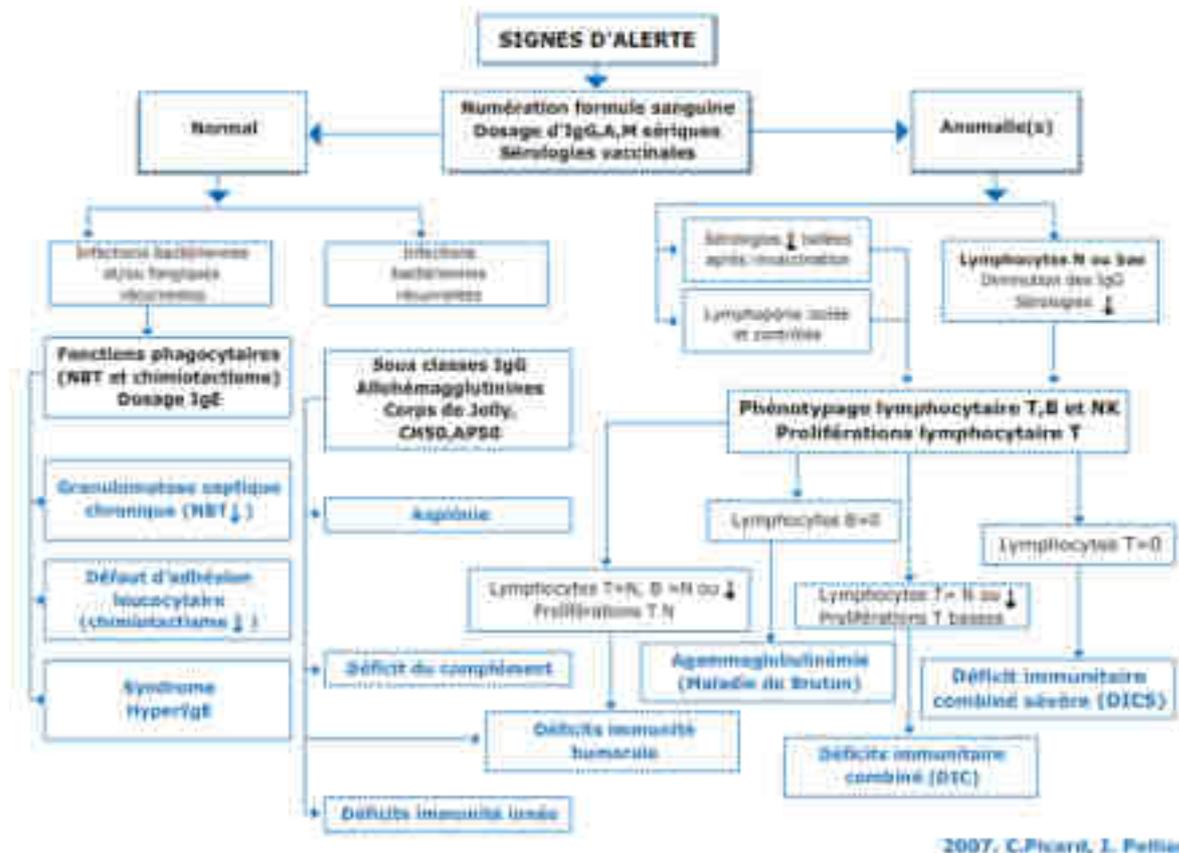


Figure 19 : Démarche générale de diagnostic d'un DIP.

Cet arbre décisionnel a été élaboré par le CEREDIH en vue de faciliter et standardiser la démarche diagnostique d'un DIP pour les professionnels de santé. *N= normal*. (164)

Une fois le diagnostic posé, une analyse génétique est menée pour identifier la mutation à l'origine du DIP (**figure 20**). Dans un premier temps, un séquençage d'un panel de gènes connus comme étant responsables de DIP est effectué (11). Si aucune cause génétique n'est déterminée, un séquençage de l'exome ou du génome entier est réalisé. Toutes les mutations identifiées sont analysées, notamment grâce à des outils bio-informatiques permettant de déterminer leur potentiel pathogène, c'est-à-dire la probabilité pour que ces mutations puissent causer des anomalies moléculaires à l'origine d'une pathologie (11). L'objectif est d'établir un diagnostic génétique et moléculaire précis pouvant orienter le traitement. Dans le cas où la mutation identifiée comme étant à l'origine du DIP ne se situe pas dans un gène déjà répertorié dans le panel des DIP, des tests *in vitro* et *in vivo* sont réalisés dans des laboratoires spécialisés afin de caractériser ce nouveau DIP (11,161).

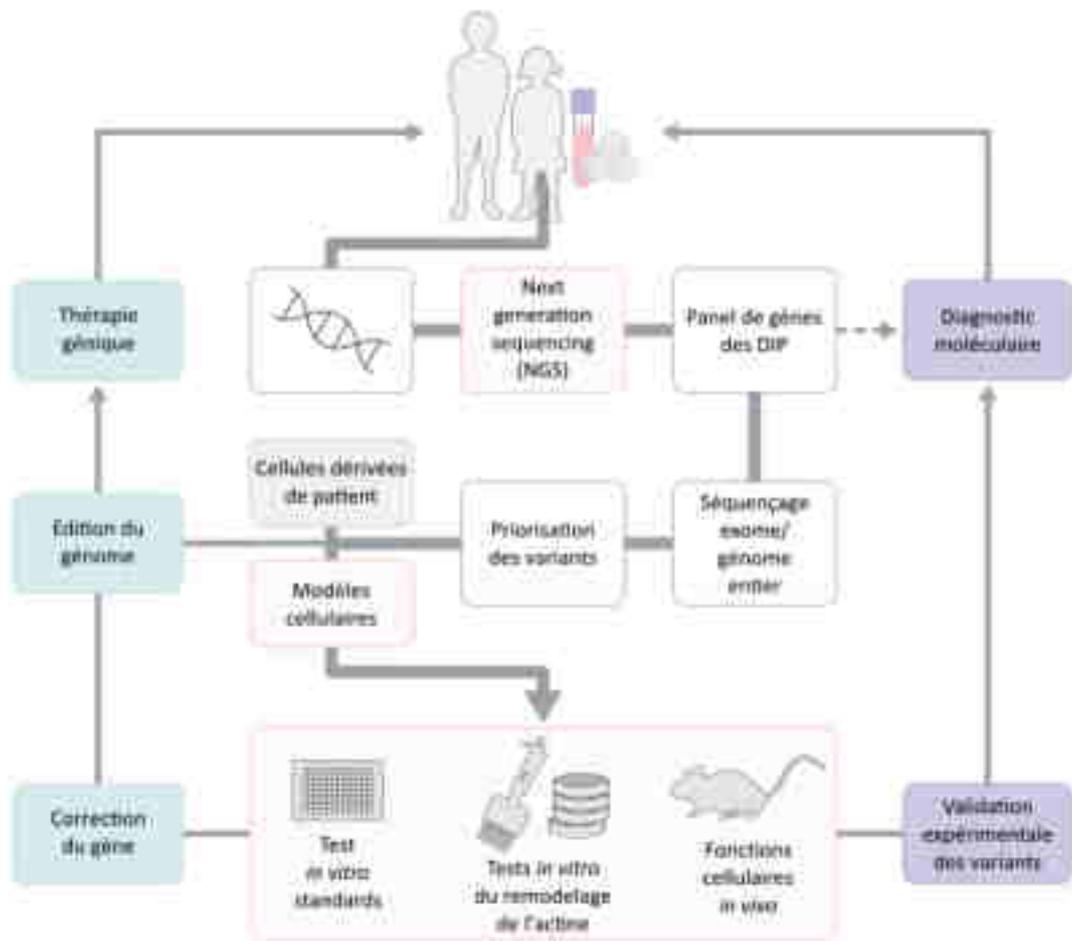


Figure 20 : Représentation des étapes de diagnostic moléculaire d'un DIP, ainsi que de l'identification et la caractérisation de nouvelles mutations.

La validation expérimentale d'une nouvelle mutation permet de poser un diagnostic moléculaire et d'ajouter le gène concerné au panel des DIP existants, mais peut également conduire à effectuer une thérapie génique. *Schéma réalisé avec Inkscape, adapté de Dupré et Prunier, 2023 (11).*

Comme cité précédemment, cette démarche diagnostique recommandée par le PNDS du CEREDIH est celle appliquée en France. Malgré la classification internationale des DIP établie par l'IUIS et dont la dernière mise à jour date de 2022 (8), il n'existe actuellement aucune procédure de diagnostic standardisée à l'échelle mondiale. L'implémentation des nouveaux gènes identifiés dans les panels de gènes associés aux DIP n'est pas systématique. En conséquence, ces panels peuvent différer selon les pays et parfois même selon les régions au sein d'un même pays (165). Aux Etats-Unis par exemple, un programme de criblage des nouveau-nés a été développé depuis les années 1960 : le gouvernement fédéral a établi un panel de 37 pathologies pour lesquelles il est recommandé d'effectuer des tests chez les nouveau-nés, même si le programme est géré indépendamment dans chaque état et est donc adapté en fonction des besoins (166,167). Il s'agit de pathologies graves qui peuvent être mortelles dans la première année de vie et pour lesquelles des traitements efficaces existent et parmi elles figurent

les DICS (166). L'objectif est de pouvoir mettre en place le traitement adéquat le plus tôt possible afin de garantir une meilleure qualité de vie à l'enfant. Un prélèvement sanguin est effectué *via* une piqûre au niveau du talon puis le sang est placé sur un papier particulier qui permet de former une goutte de sang séchée (*dried blood spot*) (167). Le test le plus utilisé pour la détection des DICS est la quantification des cercles d'excision des TCR (TREC, *T-cell receptor excision circles*), des fragments d'ADN présents uniquement dans les LT émergent du thymus après maturation (168). Les nouveau-nés souffrant de DICS auront un nombre de TREC fortement diminué par rapport à des nouveau-nés sains, reflétant la diminution du nombre de LT caractéristique des DICS (168).

b. Diagnostic d'une actinopathie : l'exemple du WAS

La prise en charge du WAS, comme de toutes les actinopathies, suit les mêmes grandes étapes que les autres DIP, à savoir un examen clinique suivi d'un bilan sanguin et d'un diagnostic génétique et/ou moléculaire. Le WAS est un syndrome caractérisé par la triade « saignements-eczéma-infections récurrentes » (94). Ces signes cliniques peuvent être de degrés de sévérité variables, par conséquent il faut suspecter un WAS devant des saignements anormaux, une thrombopénie congénitale et des plaquettes de taille réduite (94,95). Le premier examen effectué, comme pour tous les DIP, est un bilan sanguin qui comportera une numération plaquettaire et une détermination de la taille des plaquettes (169). Sur ce même bilan sanguin, il devrait être observé une diminution de certaines populations lymphocytaires et/ou de certaines classes d'Ig (169). Enfin, une analyse génétique et moléculaire montrant une mutation dans le gène *WASP* et une absence ou une diminution d'expression de la protéine WAS dans les cellules sanguines sera nécessaire pour venir confirmer le diagnostic (169).

2. Prise en charge actuelle d'une actinopathie

La prise en charge et les traitements administrés aux patients atteints de DIP sont variables selon le type de DIP et les symptômes présentés par chaque patient. La plupart du temps, l'objectif du traitement n'est pas la guérison, mais plutôt la diminution de la fréquence et de la sévérité des symptômes, en particulier les infections, afin d'offrir aux patients la meilleure qualité de vie possible.

Tableau 9 : Traitements de différentes actinopathies.

Les principaux traitements dispensés aux patients souffrant d'une des actinopathies présentées dans les parties III et IV sont répertoriés et classés en fonction du type de traitement. *ACSH* = *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques* ; *AHAI* = *Anémie hémolytique auto-immune*. *G-CSF* = *Granulocyte-colony stimulating factor*.

	WAS	Déficit en ARPC1B	Déficit en moesine	Déficit en coronine 1A
Antibio-prophylaxie	Triméthoprimé/sulfaméthoxazole, amphotéricine B (103).	Azithromycine, triméthoprimé/sulfaméthoxazole, clindamycine, cefotaxime, ceftazidime, pipéracilline-tazobactame, téicoplanine (138,170).	Sulfaméthoxazole, azithromycine (143).	Triméthoprimé-sulfaméthoxazole, pentamidine, azithromycine (156,157).
Supplémentation en Ig	Oui (103,109).	Non.	Oui (143,146).	Oui (155,157).
Traitement immuno-suppresseur	Corticoïdes (prednisolone, méthylprednisolone) en cas de vascularite, d'AHAI ou de maladie inflammatoire de l'intestin. Rituximab, cyclosporine A ou azathioprine en cas d'AHAI (92,109,135).	Corticoïdes (prednisolone, méthylprednisolone) ou hydroxychloroquine en cas d'arthrite ou de syndrome d'activation des macrophages (138,171).	Corticoïdes (prednisolone, méthylprednisolone) et Infliximab pour un cas de maladie inflammatoire de l'intestin (147).	Rituximab pour un cas de lymphoprolifération due à l'EBV (156).

Tableau 9 : Traitements de différentes actinopathies (suite).

Les principaux traitements dispensés aux patients souffrant d'une des actinopathies présentées dans les parties III et IV sont répertoriés et classés en fonction du type de traitement. *ACSH* = *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques* ; *AHAI* = *Anémie hémolytique auto-immune*. *G-CSF* = *Granulocyte-colony stimulating factor*.

Autres traitements	Antifongique (amphotéricine B, acyclovir) en prophylaxie. Combinaison d'une transfusion de plaquettes, d'Ig en IV et de corticostéroïdes en cas de saignements importants. Traitements préventifs (busulfan et cyclophosphamide) pour l'ACSH (84,92,103,135).	Antifongique (fluconazole) en cas d'infection fongique. Bronchodilatateur (budésonide, sirolimus) en cas d'asthme. Antihistaminique ou corticoïde topique en cas d'allergie (138).	Supplémentation en G-CSF en cas de neutropénie (143).	Traitements préventifs (fludarabine et melphalan ou busulfan et cyclophosphamide) pour l'ACSH. Isoniazide, rifampicine, azithromycine, dapsone pour un cas de lèpre. Corticostéroïdes et bronchodilatateur sur demande en cas d'asthme. (155–157).
Allogreffe de cellules souches	Oui (84,92,103)	Oui (138)	Oui (143)	Oui (155,156)

a. Prophylaxie anti-infectieuse et antibiothérapie

Tous les DIP sont caractérisés par des infections anormalement fréquentes ou sévères. La prise d'antibiotiques se fait par voie orale et sur le long terme et permet de lutter contre les infections bactériennes ou de les prévenir. Parmi les antibiotiques les plus majoritairement prescrits, nous pouvons citer l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole retrouvée dans la spécialité BACTRIM (**tableau 8**) (103,143,156,170). Ce médicament est indiqué dans le traitement des infections urinaires, digestives, respiratoires et de la prostate ainsi que dans le traitement et la prévention des pneumocystoses chez l'immunodéprimé (172). Dans le cadre du WAS, il est généralement administré à une dose de 30 mg/kg (de triméthoprim) et par jour (173). L'azithromycine est également un antibiotique largement prescrit en cas d'infections du tractus respiratoire ou de pneumonie, à raison de 10 mg/kg et par jour (**tableau 8**) (143,156,170,173,174).

b. Supplémentation en immunoglobulines

La supplémentation en immunoglobulines est un traitement de substitution souvent proposée aux patients souffrant d'un DIP avec déficit en anticorps et qui permet de lutter contre les infections. Elle consiste en l'administration par voie intra-veineuse (IV) d'une dose de 400 mg/kg une fois par mois en moyenne, ou par voie sous-cutanée (SC) d'une dose de 100 mg/kg une fois par semaine (175). Dans le WAS ou la thrombopénie liée à l'X, la forme moins grave du WAS, il est préconisé de débiter avec une dose de 400 à 600 µg/kg administrée toutes les 3 semaines en IV ou toutes les semaines par voie SC. Cette dose est plus élevée que pour les autres DIP en raison d'un catabolisme plus important des Ig (173).

c. Traitements immunosuppresseurs

Lorsque le DIP est accompagné de manifestations auto-immunes, il est parfois nécessaire de recourir à des traitements immunosuppresseurs. L'anémie hémolytique auto-immune, la manifestation auto-immune la plus couramment liée au WAS, est par exemple traitée avec des corticoïdes en première intention. D'autres traitements immunosuppresseurs comme une supplémentation d'Ig en IV, le rituximab, l'azathioprine, et la cyclosporine peuvent également être utilisés (**tableau 8**) (84,92,103,135).

Des traitements immunosuppresseurs sont aussi prescrits avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques afin d'éliminer les cellules myéloïdes et lymphoïdes du receveur et de permettre aux cellules du donneur de proliférer et de remplacer les cellules initiales porteuses de la mutation responsable du DIP. L'un des traitements myéloablatifs les plus courants consiste en l'association de cyclophosphamide et de busulfan (173,175). D'autres protocoles sont possibles, par exemple à base de melphalan, de tréosulfan ou de fludarabine, parfois administrés à des doses réduites par rapport aux protocoles standards afin de limiter les effets indésirables (171,176–178). Plus récemment, certains protocoles incluent également une sérothérapie à base d'alemtuzumab, un anticorps ciblant la glycoprotéine CD52 exprimée à la surface des lymphocytes et provoquant la lyse de ces derniers (177,179). D'autre part, une étude de Yue *et al* (2018) a montré un meilleur taux de survie des patients avec l'ajout de cyclophosphamide en traitement post-greffe (180).

d. Autres traitements symptomatiques

Certains DIP peuvent être accompagnés d'autres manifestations cliniques variées et qui nécessitent des traitements spécifiques. Par exemple, il est assez courant d'observer des manifestations cutanées comme de l'eczéma ou une allergie chez les patients. Celles-ci peuvent,

après l'avis d'un dermatologue, être traitées par une hydratation correcte de la peau, l'application de corticoïdes topiques et des mesures diététiques visant à diminuer le risque de réactions allergiques (173). Dans le cas du déficit en DOCK8, les patients présentent parfois des verrues, des molluscum et des infections à *Herpes simplex* résistantes aux traitements classiques, et qui peuvent être traitées par administration d'interféron α (181,182).

D'autre part, le WAS est notamment caractérisé par une thrombopénie conduisant à des saignements spontanés ou anormalement importants. Dans ce cas, une transfusion de plaquettes ou une splénectomie sont possibles dans le but de normaliser le nombre de plaquettes et de réduire la fréquence et la gravité des saignements (92,100). Cependant, il est recommandé aux patients splénectomisés de suivre un traitement antibiotique à vie en raison d'un risque plus élevé de sepsis (100).

Enfin, en cas de bronchectasie, survenue notamment dans le contexte du déficit en DOCK8, des techniques de dégagement des voies respiratoires peuvent être pratiquées (178).

e. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ou de moelle osseuse)

Les cellules souches hématopoïétiques sont des cellules immatures capables de proliférer et de se différencier en n'importe quel type de cellule sanguine, dont les cellules immunitaires. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) consiste à prélever ce type de cellules dans la moelle osseuse ou le sang d'un donneur compatible, ou dans le cordon ombilical lors de la naissance d'un nourrisson, puis à les injecter au patient (**figure 21**). Les premières ASCH ont été réalisées en 1968 chez des patients souffrant de DICS ou de WAS (183). Historiquement, l'ASCH était indiquée pour des patients atteints de DICS avant que son indication soit étendue à d'autres DIP (184). Par exemple, certains patients atteints de déficit en DOCK8, une actinopathie classée comme étant un DIC, ont déjà été traités par ASCH, de même que certains patients atteints de déficit en ARPC1B présentant des manifestations auto-immunes et inflammatoires (171,185).

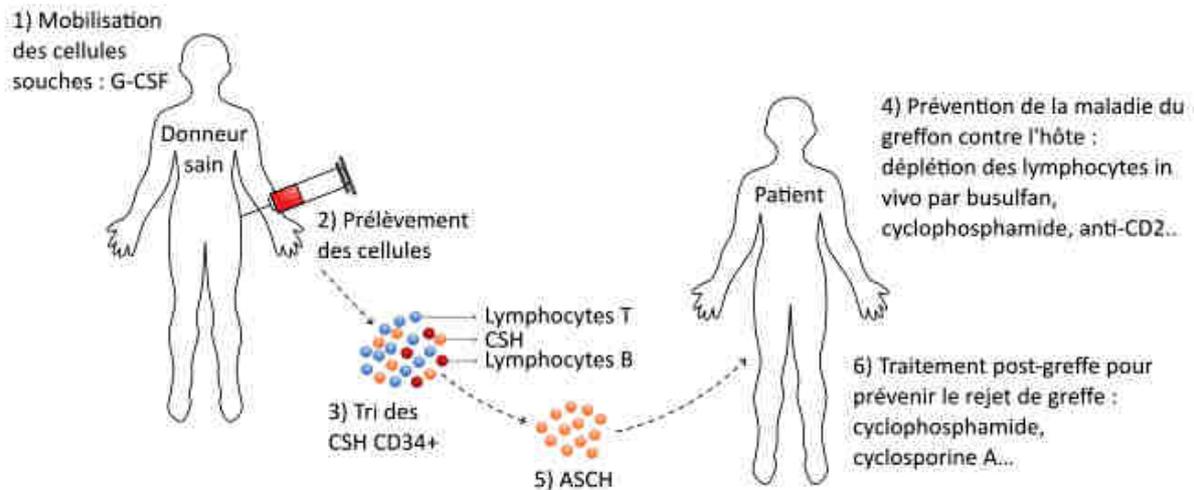


Figure 21 : Etapes d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le donneur est parfois traité par G-CSF avant le prélèvement des cellules sanguines, un facteur de croissance permettant de stimuler leur prolifération (1). Les cellules sont ensuite prélevées (2) puis triées pour ne conserver que les cellules souches CD34⁺ (3). Le receveur reçoit un traitement préventif destiné à prévenir les complications post-greffe (4) avant de bénéficier de l'ASCH (5). Enfin, un traitement post-greffe est parfois administré au patient dans le but de prévenir le rejet de greffe (6). *ASCH* : *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques* ; *CSH* : *Cellule souche hématopoïétique* ; *G-CSF* = *Granulocyte-colony stimulating factor*. Schéma réalisé avec Inkscape, adapté de Sampath et al (2019) (186).

L'ASCH est actuellement le seul traitement curatif du WAS, du déficit en DOCK8 et des actinopathies en général. Elle est indiquée dans n'importe quel cas de déficit en DOCK8 en raison du mauvais pronostic de cette pathologie à long terme (178). Néanmoins, une greffe à partir du sang de cordon ombilical n'est pas préconisée du fait de l'incidence importante d'infections virales sévères chez les patients, incompatible avec l'absence de mémoire immunitaire antivirale dans les LT provenant de cette source (178). Concernant le WAS, l'ASCH est indiquée uniquement en cas de WAS relativement sévère avec un score de 3 à 5, ainsi qu'en cas de thrombopénie sévère, de manifestation auto-immune ou de cancer (**figure 22**) (173,178). Elle est plus controversée en cas de thrombopénie liée à l'X ou de WAS moins grave car le rapport bénéfice/risque est beaucoup plus difficile à déterminer. Enfin, même si un petit nombre de patients atteints de déficit en *ARPC1B* ont été traités par ASCH, il n'est officiellement pas recommandé à ce jour d'y recourir pour cette pathologie (171).

L'ASCH offre un meilleur taux de survie aux patients atteints de WAS lorsque le donneur est HLA-compatible, qu'il fait partie de la famille du receveur et si cette allogreffe est réalisée avant l'âge de 5 ans car le risque de complications est moins élevé (176,187,188). Contrairement au WAS, l'étude d'Aydin *et al* (2019) concernant les patients atteints de déficit en DOCK8 transplantés n'a montré aucune différence dans le taux de survie par rapport au type de donneur ou de l'âge du patient au moment de la greffe (185). La réussite de la greffe dépend

principalement de la compatibilité du système HLA (*Human leucocytes antigens*) entre le donneur et le receveur. Le système HLA désigne le CMH, un ensemble de gènes liés sur un même chromosome. Chaque gène présente plusieurs allèles codominants différents, ce qui en fait le système génétique le plus polymorphe chez l'Homme (189). Il est la principale cause des rejets de greffe car chaque individu possède un génotype HLA presque unique. Les gènes du système HLA sont transmis en bloc des parents à l'enfant, ainsi le génotype HLA de ce dernier sera composé à 50 % des allèles du père et à 50 % des allèles de la mère (189). Dans une même fratrie, la probabilité de trouver deux enfants avec un génotype HLA identique est donc de 25 %. Ainsi, un génotypage HLA du patient est préconisé dès la pose du diagnostic, ainsi que des membres de sa famille dans le but de trouver un donneur compatible. Si aucun donneur n'est identifié dans la famille, la recherche d'un autre donneur est lancée dans un registre mondial de donneurs de moelle osseuse (173). Cependant, il n'est pas toujours possible de trouver un donneur HLA-compatible en raison des nombreux allèles qui composent le CMH. Des procédures alternatives comme l'utilisation de sang de cordon ombilical comme source de cellules souches ont donc été évaluées. Depuis les années 2000, l'amélioration de la sélection du sang et de la prise en charge des potentielles complications a permis d'améliorer la survie à 5 ans jusqu'à 90 %, ce qui fait de l'ASCH provenant de sang de cordon ombilical une alternative satisfaisante en cas d'absence de donneur de moelle osseuse compatible (176).

Dans la plupart des cas, l'ACSH est précédée d'un traitement myéloablatif. Celui-ci va permettre l'élimination des cellules immunitaires restantes, en particulier les LT encore fonctionnels, dans le but d'améliorer la stabilité de la greffe et la régénération des différentes lignées hématopoïétiques (voir paragraphe V.2.c. Traitements immunosuppresseurs) (173,184). L'ASCH est également suivie d'un traitement post-greffe consistant en une prophylaxie anti-infectieuse associée à des facteurs de croissance ayant pour but de raccourcir la durée de la leucopénie, ainsi qu'un traitement immunosuppresseur, souvent du cyclophosphamide, d'une durée de 6 mois afin d'éviter la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte (**figure 21**) (190).

En effet, la maladie du greffon contre l'hôte fait partie des complications pouvant survenir après une ASCH. Cette maladie survient lorsque les LT du greffon du donneur reconnaissent les tissus du receveur comme étrangers en raison d'une histocompatibilité insuffisante et déclenchent alors une réponse immunitaire contre eux (191). La maladie du greffon contre l'hôte peut se manifester sous une forme aiguë ou chronique, chaque forme ayant des tableaux cliniques distincts (191). Elle se déclenche généralement dans les 100 jours suivant

la transplantation et entraîne des lésions tissulaires dans différents organes, en particulier la peau, le tractus gastro-intestinal, le foie et les poumons (191). Son incidence est d'environ 17 % à 100 jours post-greffe pour le WAS ainsi que pour le déficit en DOCK8 (176,185). Elle a également été rapportée chez 3 patients sur 7 souffrant d'un déficit en ARPC1B (171). D'autre part, des complications peuvent survenir en raison d'un chimérisme mixte, c'est-à-dire le fait que le système hématopoïétique du receveur est constitué d'un mélange de ses propres cellules et de cellules du donneur, aboutissant à une faible reconstitution du stock de plaquettes, un nombre de lymphocytes trop élevé et des maladies auto-immunes. Le taux d'incidence de chimérisme mixte peut atteindre 20 à 50 % durant la première année post-greffe (187,188). Les patients peuvent également présenter des manifestations auto-immunes, la plupart du temps des cytopénies auto-immunes, avec une incidence de 20 à 55 % durant les deux premières années post-greffe (187,192), ou encore développer un cancer sous forme de syndrome lymphoprolifératif ou de cancers hématopoïétiques comme un lymphome ou une myélodysplasie, avec toutefois une incidence faible de 2 à 3 % (188,192,193). Cependant, la complication post-greffe la plus couramment observée reste les infections. Le risque est élevé y compris 2 ans après l'ACSH avec un taux d'incidence de plus de 80 % d'infections virales post-greffe (192). Il a également été rapporté un décès par sepsis 3 mois après une ASCH dans le cas d'un déficit en ARPC1B ainsi qu'un cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive due à une activation du virus JC (171).



Figure 22 : Démarche curative du WAS en fonction de la gravité de la pathologie.

Un WAS avec un score de 1 ou 2 est généralement pris en charge uniquement par traitements symptomatiques qui suffisent à garantir une bonne qualité de vie au patient, le rapport bénéfice/risque d'une ASCH étant incertain. En revanche, l'ASCH est proposée lorsque le patient présente un score de 3 à 5 et la recherche d'un donneur compatible est lancée. Si aucun donneur n'est disponible, la thérapie génique peut être envisagée même si cette alternative n'est encore qu'au stade d'essai clinique. *Schéma réalisé avec Inkscape, adapté de Vasanna et al, 2021 (173).*

3. Innovations et perspectives thérapeutiques

Actuellement, l'ASCH est le seul traitement curatif des DIP. Cependant, cette procédure comporte des risques et dépend de la disponibilité d'un donneur compatible. La thérapie génique constitue une alternative prometteuse qui tend à se démocratiser avec le développement croissant d'outils d'édition du génome. Elle consiste en l'introduction d'un gène sain exogène appelé transgène dans les cellules du patient qui remplacera le gène muté ou absent à l'origine de la maladie (**figure 23**) (175). Il s'agit d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques lors de laquelle le gène est introduit dans les cellules du patient *via* un vecteur viral (194). Dans les premières études, un rétrovirus murin était utilisé mais celui-ci aboutissait à des insertions dans des oncogènes et par conséquent au développement de maladies leucoprolifératives, c'est pourquoi il est remplacé aujourd'hui par des lentivirus présentant un

meilleur profil de sécurité (194). La thérapie génique est une procédure encore considérée comme expérimentale, même si elle a déjà été utilisée dans de rares cas très sévères comme le déficit en adénosine désaminase, un DICS (195).

Parmi les actinopathies, la thérapie génique n'est possible que pour le WAS (**figure 23**). Le premier essai clinique a débuté en 2006 et avait recours à un rétrovirus (196). Cependant, 9 patients sur 10 ont développé une leucémie suite à une insertion dans un oncogène malgré une amélioration initiale des saignements et du phénotype immunologique (196). Depuis, plusieurs essais cliniques ont montré de bons résultats. Les traitements immunosuppresseurs qui y sont utilisés sont souvent le busulfan et la fludarabine, parfois à des doses réduites et accompagnés de rituximab. Le rétrovirus utilisé dans le premier essai clinique pour la transduction des cellules du patient a été remplacé par un lentivirus inactivé. Ces études ont montré un haut taux de survie des patients (91 % des patients traités) et une amélioration de leur état général avec notamment une bonne reconstitution des populations de cellules immunitaires exceptées les plaquettes mais sans conséquence grave, la restauration de l'expression de WASP, la disparition de l'eczéma, la diminution des manifestations auto-immunes, du risque d'infections et de saignements, même après 8 ans post-greffe pour l'étude la plus longue. Aucun effet notoire sévère lié à l'intégration du génome du lentivirus dans les cellules n'a été observé (197–200). Il est à noter que la thérapie génique n'est actuellement pas disponible pour le déficit en DOCK8, mais pourrait être envisagée comme futur traitement en alternative à l'ASCH (178,201).

De nouvelles technologies d'éditions du génome, comme le système bactérien CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*)/Cas, les nucléases à doigt de zinc aussi appelées *zinc-finger nucleases* (ZFN) ou les *transcription activator-like effector nucleases* (TALEN) commencent à émerger comme potentiels traitements des DIP, en particulier des DICS. Ces techniques sont actuellement testées *in vitro* pour plusieurs DIP, dont le WAS, et pourraient à l'avenir constituer une alternative à l'ASCH (202). Elles sont particulièrement intéressantes pour corriger les mutations gain de fonction des gènes et ainsi diminuer l'activité des protéines codées par ces derniers.

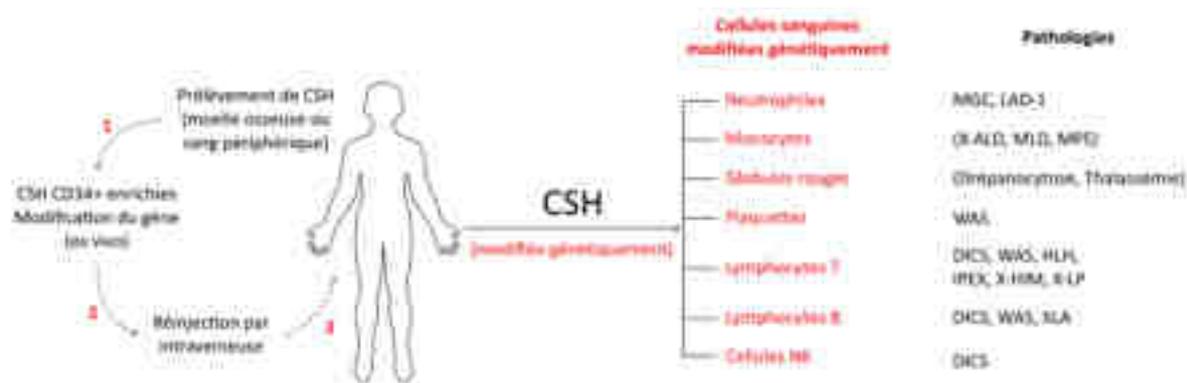


Figure 23 : Etapes d'une thérapie génique réalisée dans le cadre d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les cellules sont prélevées à partir de la moelle osseuse ou du sang du patient, puis triées pour ne conserver que les cellules souches CD34⁺ (1). Ces dernières sont ensuite modifiées génétiquement par transduction à l'aide d'un lentivirus inactivé transportant par exemple une copie sauvage du gène muté responsable du DIP (2). Enfin, les cellules souches modifiées sont réinjectées au patient (3). Plusieurs maladies génétiques (listées à droite) ont été traitées par thérapie génique. Le type de cellules sanguines à obtenir à partir des cellules souches afin de corriger le phénotype de chaque maladie est listé en rouge. Par exemple, il sera nécessaire d'obtenir des plaquettes, des LT et des LB modifiés génétiquement pour traiter le WAS. *DICS*: Déficit immunitaire combiné sévère; *HLH*: Hemophagocytic lymphohistiocytosis ou lymphohistiocytose hémophagocytaire; *IPEX*: Immune deficiency polyendocrinopathy, X-linked ou polyendocrinopathie immunodéficitaire liée à l'X; *LAD-1*: Leukocyte adhesion deficiency I ou déficit d'adhésion leucocytaire I; *MGC*: Maladie granulomateuse chronique; *MLD*: Leucodystrophie métachromatique; *MPS*: Mucopolysaccharidoses; *WAS*: Syndrome de Wiskott-Aldrich; *X-ALD*: Adrénoleucodystrophie liée à l'X; *X-HIM*: X-linked hyper IgM ou syndrome d'hyper-IgM lié à l'X; *XLA*: X-linked agammaglobulinemia ou agammaglobulinémie liée à l'X; *X-LP*: X-linked lymphoproliferative syndrome ou syndrome lymphoprolifératif lié à l'X. Schéma réalisé avec Inkscape, adapté de Kohn et Kohn (2021) (194).

Outre la thérapie génique, d'autres innovations thérapeutiques sont actuellement en essais cliniques. Le recours à une administration d'IL-2 à faible dose a par exemple fait l'objet d'une phase I d'un essai clinique avec pour objectif d'augmenter le nombre de lymphocytes et de plaquettes. Les résultats ont montré une augmentation significative du nombre de plaquettes, de LT, de LB et de cellules NK, ce qui en fait un traitement potentiellement intéressant pour le WAS caractérisé notamment par des saignements et un CID (203). Dans le but d'améliorer le nombre et l'activation des plaquettes, un autre essai clinique a été mené pour déterminer la pertinence de l'administration d'eltrombopag dans le cadre du WAS. Les résultats ont montré une augmentation du nombre de plaquettes chez 5 patients sur 8 mais aucun effet sur leur activation (204). L'eltrombopag n'a cependant toujours pas d'indication officielle en France dans le traitement de la thrombopénie liée au WAS, mais seulement en seconde intention en cas de thrombopénie immunologique (205). Enfin, l'utilisation d'inhibiteurs la voie JAK-STAT a été relatée dans un cas de tempête cytokinique liée à la lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) (206) ou d'inflammation sévère liée à un gain de fonction de STAT1 (207), bien que ces molécules n'ont pas été utilisées dans des cas d'actinopathies à ce jour.

Conclusion

La dérégulation du cytosquelette d'actine peut avoir des conséquences sur la motilité cellulaire, les mécanismes d'endocytose, la migration dont le chimiotactisme et la formation de filipodes ou de lamellipodes, l'adhésion ou encore la formation de la synapse immunologique. Cette dernière est indispensable au déclenchement de la réponse immunitaire adaptative *via* d'une part l'activation et la différenciation des LT en LT helpers ou en LT cytotoxiques, et d'autre part des LB en plasmocytes sécréteurs d'anticorps ou en LB mémoires. Ainsi, la dérégulation d'un ou plusieurs de ces mécanismes dépendant de l'actine peut aboutir à un déficit immunitaire plus ou moins grave nommé actinopathie. Ces pathologies nous permettent, à travers la description de cas cliniques, de mieux comprendre le fonctionnement physiologique du système immunitaire et le rôle de chaque protéine mutée dans sa régulation.

Dans ce mémoire, 4 actinopathies différentes ont été décrites parmi les 27 répertoriées à ce jour. Ces 4 actinopathies sont toutes des DIC et donc caractérisées par un défaut en LT et en LB, mais il existe également des actinopathies caractérisées par un déficit en anticorps, en phagocytose, des maladies auto-inflammatoires etc. (**figure 18**). Il est cependant à noter qu'environ la moitié des actinopathies sont des DIC ou des DICS avec ou sans manifestations syndromiques, alors que ce groupe de DIP ne représente que 4 % des DIP totaux (20 gènes sur environ 500 identifiés) (8). Par conséquent, nous pouvons supposer qu'une mutation dans un gène codant pour une protéine régulatrice du cytosquelette d'actine conduit majoritairement à un DIP qui va concerner plusieurs types cellulaires et en particulier les lymphocytes. Cela témoigne de l'importance de la dynamique du cytosquelette d'actine pour ces types cellulaires et du bon fonctionnement de ses protéines régulatrices. De plus, ces actinopathies sont majoritairement des défauts de l'immunité adaptative, ce qui suggère une plus grande redondance du rôle de ces protéines dans les cellules de l'immunité innée.

Le diagnostic de ces actinopathies est difficile et est souvent retardé en raison de l'hétérogénéité des tableaux cliniques. De plus, une analyse génétique n'est pas effectuée systématiquement dans les pays en développement en raison de difficultés d'accès à ces tests et de leur coût élevé. Il est donc courant que le diagnostic moléculaire ne soit pas posé. De plus, malgré les efforts de standardisation de plusieurs pays comme la France ou les Etats-Unis, il n'existe toujours pas de démarche diagnostique précise à l'échelle mondiale, mais seulement des recommandations émises par différents organismes comme le CEREDIH en France, l'IUIS et l'*European Society for Immunodeficiencies* (ESID). Récemment, le potentiel bénéfique de

l'ajout de méthodes d'analyses protéomiques dans la démarche diagnostique des DIP a été discutée (208). D'autre part, avec l'avènement de l'intelligence artificielle, des algorithmes de *machine learning* sont testés et comparés pour évaluer leur pertinence et leurs éventuels bénéfices dans le diagnostic des DIP, l'objectif étant d'améliorer la fiabilité du diagnostic et donc de diminuer les faux négatifs (209,210). Cependant, ces algorithmes sont entraînés par des êtres humains dont les décisions comporteront une part de subjectivité et qui entraîneront des biais.

En conclusion, les actinopathies sont des pathologies affectant le fonctionnement du système immunitaire, de manière plus ou moins importante en fonction du gène muté. Leur étude nous permet de mieux comprendre le fonctionnement physiologique du système immunitaire et le rôle de chaque protéine régulatrice du cytosquelette mutée dans sa régulation. Cependant, malgré les avancées scientifiques et technologiques, le diagnostic de ces actinopathies reste difficile à poser et la plupart des traitements disponibles ne permettent pas la guérison du patient, mais uniquement une prise en charge symptomatique. L'ASCH est actuellement le seul traitement curatif disponible, proposé en cas de DICS ou de DIC. Le développement récent de la thérapie génique et des outils d'édition du génome offre une alternative prometteuse qui pourrait être envisagée pour un plus grand nombre de patients. La poursuite de l'étude de ces actinopathies, dont le nombre augmente régulièrement, est nécessaire pour permettre d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de ces patients.

Bibliographie

1. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Revue générale des déficits immunitaires - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/d%C3%A9ficits-immunitaires/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-d%C3%A9ficits-immunitaires>
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 1 janv 2018;38(1):129-43.
3. Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: Unique insights into immunological redundancy. *Semin Immunol*. avr 2018;36:1-12.
4. Mastio J, Saeed MB, Wurzer H, Krecke M, Westerberg LS, Thomas C. Higher Incidence of B Cell Malignancies in Primary Immunodeficiencies: A Combination of Intrinsic Genomic Instability and Exocytosis Defects at the Immunological Synapse. *Front Immunol*. 9 nov 2020;11:581119.
5. Primary Immunodeficiency Diseases Report of an IUIS Scientific Committee. *Clin Exp Immunol*. oct 1999;118(Suppl 1):1-28.
6. El Bakkouri J, Adam Z, Ailal F, Alj HS, Bousfiha AA. Le déficit immunitaire humoral: mieux le connaître pour mieux le prendre en charge. *Pan Afr Med J*. 4 août 2014;18:272.
7. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome hyper IgE autosomique dominant [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2314
8. 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 International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* [Internet]. 24 juin 2022 [cité 1 sept 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
9. Dupré L, Boztug K, Pfajfer L. Actin Dynamics at the T Cell Synapse as Revealed by Immune-Related Actinopathies. *Front Cell Dev Biol*. 24 juin 2021;9:665519.
10. Papa R, Penco F, Volpi S, Gattorno M. Actin Remodeling Defects Leading to Autoinflammation and Immune Dysregulation. *Front Immunol*. 7 janv 2021;11:604206.
11. Dupré L, Prunier G. Deciphering actin remodelling in immune cells through the prism of actin-related inborn errors of immunity. *Eur J Cell Biol*. 1 mars 2023;102(1):151283.
12. Boussard C, Delage L, Gajardo T, Kauskot A, Batignes M, Goudin N, et al. DOCK11 deficiency in patients with X-linked actinopathy and autoimmunity. *Blood*. 1 juin 2023;141(22):2713-26.

13. García-Solís B, Rym AVD, Martínez-Martínez L, Franco T, Pérez-Caraballo JJ, Markle J, et al. Inherited human ezrin deficiency impairs adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 1 oct 2023;152(4):997-1009.e11.
14. Sindram E, Caballero-Oteyza A, Kogata N, Chor Mei Huang S, Alizadeh Z, Gámez-Díaz L, et al. ARPC5 deficiency leads to severe early-onset systemic inflammation and mortality. *Dis Model Mech*. 20 juill 2023;16(7):dmm050145.
15. Hernandez RA, Hearn JI, Bhoopalan V, Hamzeh AR, Kwong K, Diamand K, et al. L-plastin associated syndrome of immune deficiency and hematologic cytopenia. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 4 mai 2024 [cité 9 juin 2024];0(0). Disponible sur: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(24\)00458-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(24)00458-5/fulltext)
16. Microtubules, Filaments | Learn Science at Scitable [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/microtubules-and-filaments-14052932/>
17. Campellone KG, Welch MD. A Nucleator Arms Race: Cellular Control of Actin Assembly. *Nat Rev Mol Cell Biol*. avr 2010;11(4):237-51.
18. Tangye SG, Buccioli G, Casas-Martin J, Pillay B, Ma CS, Moens L, et al. Human inborn errors of the actin cytoskeleton affecting immunity: way beyond WAS and WIP. *Immunol Cell Biol*. 2019;97(4):389-402.
19. Ushijima M, Uruno T, Nishikimi A, Sanematsu F, Kamikaseda Y, Kunimura K, et al. The Rac Activator DOCK2 Mediates Plasma Cell Differentiation and IgG Antibody Production. *Front Immunol*. 16 févr 2018;9:243.
20. Sanui T, Inayoshi A, Noda M, Iwata E, Oike M, Sasazuki T, et al. DOCK2 Is Essential for Antigen-Induced Translocation of TCR and Lipid Rafts, but Not PKC- θ and LFA-1, in T Cells. *Immunity*. 1 juill 2003;19(1):119-29.
21. Lefort CT, Rossaint J, Moser M, Petrich BG, Zarbock A, Monkley SJ, et al. Distinct roles for talin-1 and kindlin-3 in LFA-1 extension and affinity regulation. *Blood*. 3 mai 2012;119(18):4275-82.
22. Moser M, Bauer M, Schmid S, Ruppert R, Schmidt S, Sixt M, et al. Kindlin-3 is required for β 2 integrin-mediated leukocyte adhesion to endothelial cells. *Nat Med*. mars 2009;15(3):300-5.
23. Mou F, Praskova M, Xia F, Van Buren D, Hock H, Avruch J, et al. The Mst1 and Mst2 kinases control activation of rho family GTPases and thymic egress of mature thymocytes. *J Exp Med*. 9 avr 2012;209(4):741-59.
24. Côté JF, Vuori K. Identification of an evolutionarily conserved superfamily of DOCK180-related proteins with guanine nucleotide exchange activity. *J Cell Sci*. 15 déc 2002;115(24):4901-13.
25. Premkumar L, Bobkov AA, Patel M, Jaroszewski L, Bankston LA, Stec B, et al. Structural Basis of Membrane Targeting by the Dock180 Family of Rho Family Guanine Exchange Factors (Rho-GEFs). *J Biol Chem*. 23 avr 2010;285(17):13211-22.

26. Kwofie MA, Skowronski J. Specific Recognition of Rac2 and Cdc42 by DOCK2 and DOCK9 Guanine Nucleotide Exchange Factors *. *J Biol Chem.* 8 févr 2008;283(6):3088-96.
27. Harada Y, Tanaka Y, Terasawa M, Pieczyk M, Habiro K, Katakai T, et al. DOCK8 is a Cdc42 activator critical for interstitial dendritic cell migration during immune responses. *Blood.* 10 mai 2012;119(19):4451-61.
28. Shi L. Dock protein family in brain development and neurological disease. *Commun Integr Biol.* 1 nov 2013;6(6):e26839.
29. Colicelli J. Human RAS Superfamily Proteins and Related GTPases. *Sci STKE Signal Transduct Knowl Environ.* 7 sept 2004;2004(250):RE13.
30. Troeger A, Williams DA. Hematopoietic-specific Rho GTPases Rac2 and RhoH and human blood disorders. *Exp Cell Res.* 10 sept 2013;319(15):2375-83.
31. Li X, Bu X, Lu B, Avraham H, Flavell RA, Lim B. The Hematopoiesis-Specific GTP-Binding Protein RhoH Is GTPase Deficient and Modulates Activities of Other Rho GTPases by an Inhibitory Function. *Mol Cell Biol.* févr 2002;22(4):1158-71.
32. Kim AS, Kakalis LT, Abdul-Manan N, Liu GA, Rosen MK. Autoinhibition and activation mechanisms of the Wiskott–Aldrich syndrome protein. *Nature.* mars 2000;404(6774):151-8.
33. Sprengeler EGG, Webbers SDS, Kuijpers TW. When Actin is Not Actin' Like It Should: A New Category of Distinct Primary Immunodeficiency Disorders. *J Innate Immun.* 2021;13(1):3-25.
34. Buracco S, Claydon S, Insall R. Control of actin dynamics during cell motility. *F1000Research.* 25 nov 2019;8:F1000 Faculty Rev-1977.
35. Machesky LM, Atkinson SJ, Ampe C, Vandekerckhove J, Pollard TD. Purification of a cortical complex containing two unconventional actins from *Acanthamoeba* by affinity chromatography on profilin-agarose. *J Cell Biol.* 1 oct 1994;127(1):107-15.
36. Abella JVG, Galloni C, Pernier J, Barry DJ, Kjær S, Carlier MF, et al. Isoform diversity in the Arp2/3 complex determines actin filament dynamics. *Nat Cell Biol.* janv 2016;18(1):76-86.
37. Kahr WHA, Pluthero FG, Elkadri A, Warner N, Drobac M, Chen CH, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. *Nat Commun.* 3 avr 2017;8:14816.
38. Rouiller I, Xu XP, Amann KJ, Egile C, Nickell S, Nicastro D, et al. The structural basis of actin filament branching by the Arp2/3 complex. *J Cell Biol.* 10 mars 2008;180(5):887-95.
39. Merrifield CJ, Qualmann B, Kessels MM, Almers W. Neural Wiskott Aldrich Syndrome Protein (N-WASP) and the Arp2/3 complex are recruited to sites of clathrin-mediated endocytosis in cultured fibroblasts. *Eur J Cell Biol.* 1 janv 2004;83(1):13-8.

40. Vinzenz M, Nemethova M, Schur F, Mueller J, Narita A, Urban E, et al. Actin branching in the initiation and maintenance of lamellipodia. *J Cell Sci.* 1 juin 2012;125(11):2775-85.
41. Pruyne D, Evangelista M, Yang C, Bi E, Zigmund S, Bretscher A, et al. Role of Formins in Actin Assembly: Nucleation and Barbed-End Association. *Science.* 26 juill 2002;297(5581):612-5.
42. Faix J, Grosse R. Staying in Shape with Formins. *Dev Cell.* 1 juin 2006;10(6):693-706.
43. Yang C, Czech L, Gerboth S, Kojima S ichiro, Scita G, Svitkina T. Novel Roles of Formin mDia2 in Lamellipodia and Filopodia Formation in Motile Cells. *PLoS Biol.* nov 2007;5(11):e317.
44. Dominguez R. The WH2 Domain and Actin Nucleation – Necessary but Insufficient. *Trends Biochem Sci.* juin 2016;41(6):478-90.
45. Ivetic A, Ridley AJ. Ezrin/radixin/moesin proteins and Rho GTPase signalling in leucocytes. *Immunology.* juin 2004;112(2):165-76.
46. Lubart Q. Les protéines ERM , Interactions entre la membrane cellulaire et le cytosquelette: une approche biomimétique. :168.
47. Bretscher A, Edwards K, Fehon RG. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex. *Nat Rev Mol Cell Biol.* août 2002;3(8):586-99.
48. Chishti AH, Kim AC, Marfatia SM, Lutchman M, Hanspal M, Jindal H, et al. The FERM domain: a unique module involved in the linkage of cytoplasmic proteins to the membrane. *Trends Biochem Sci.* 1 août 1998;23(8):281-2.
49. Kunda et al. Moesin Controls Cortical Rigidity, Cell Rounding, and Spindle Morphogenesis during Mitosis [Internet]. 2008 [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0960982207024827?token=67DB91FF9E36A46A89EDD06220B12DBDCB7C626B8E5F950D0FE17680899058A9C856920998687F1F37B2F8949E238708&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211124144302>
50. Elam WA, Kang H, De La Cruz EM. Biophysics of Actin Filament Severing by Cofilin. *FEBS Lett.* 17 avr 2013;587(8):1215-9.
51. Gandhi M, Goode BL. Coronin: The Double-Edged Sword of Actin Dynamics [Internet]. *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Landes Bioscience; 2013 [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6492/>
52. Andrianantoandro E, Pollard TD. Mechanism of Actin Filament Turnover by Severing and Nucleation at Different Concentrations of ADF/Cofilin. *Mol Cell.* 6 oct 2006;24(1):13-23.
53. Ono S. Functions of actin-interacting protein 1 (AIP1)/WD repeat protein 1 (WDR1) in actin filament dynamics and cytoskeletal regulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 25 nov 2018;506(2):315-22.

54. Lin MC, Galletta BJ, Sept D, Cooper JA. Overlapping and distinct functions for cofilin, coronin and Aip1 in actin dynamics in vivo. *J Cell Sci.* 15 avr 2010;123(8):1329-42.
55. Mikati MA, Breitsprecher D, Jansen S, Reisler E, Goode BL. Coronin enhances actin filament severing by recruiting cofilin to filament sides and altering F-actin conformation. *J Mol Biol.* 25 sept 2015;427(19):3137-47.
56. Bowes C, Redd M, Yousfi M, Tauzin M, Murayama E, Herbomel P. Coronin 1A depletion restores the nuclear stability and viability of Aip1/Wdr1-deficient neutrophils. *J Cell Biol.* 7 oct 2019;218(10):3258-71.
57. Gau D, Roy P. SRF'ing and SAP'ing – the role of MRTF proteins in cell migration. *J Cell Sci.* 11 oct 2018;131(19):jcs218222.
58. Olson EN, Nordheim A. Linking actin dynamics and gene transcription to drive cellular motile functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* mai 2010;11(5):353-65.
59. Miller ME, Oski FA, Harris MB. Lazy-leucocyte syndrome. A new disorder of neutrophil function. *Lancet Lond Engl.* 3 avr 1971;1(7701):665-9.
60. Kuhns DB, Fink DL, Choi U, Sweeney C, Lau K, Priel DL, et al. Cytoskeletal abnormalities and neutrophil dysfunction in WDR1 deficiency. *Blood.* 27 oct 2016;128(17):2135-43.
61. Nourshargh S, Alon R. Leukocyte Migration into Inflamed Tissues. *Immunity.* 20 nov 2014;41(5):694-707.
62. Collins A, Warrington A, Taylor KA, Svitkina T. Structural Organization of the Actin Cytoskeleton at Sites of Clathrin-Mediated Endocytosis. *Curr Biol.* 26 juill 2011;21(14):1167-75.
63. Lin J, Miller MJ, Shaw AS. The c-SMAC. *J Cell Biol.* 18 juill 2005;170(2):177-82.
64. Lin W, Suo Y, Deng Y, Fan Z, Zheng Y, Wei X, et al. Morphological change of CD4⁺ T cell during contact with DC modulates T-cell activation by accumulation of F-actin in the immunology synapse. *BMC Immunol.* 26 août 2015;16:49.
65. Tskvitaria-Fuller I, Rozelle AL, Yin HL, Wülfing C. Regulation of Sustained Actin Dynamics by the TCR and Costimulation as a Mechanism of Receptor Localization. *J Immunol.* 1 sept 2003;171(5):2287-95.
66. Bunnell SC, Kapoor V, Tribble RP, Zhang W, Samelson LE. Dynamic Actin Polymerization Drives T Cell Receptor–Induced Spreading: A Role for the Signal Transduction Adaptor LAT. *Immunity.* 1 mars 2001;14(3):315-29.
67. Kaizuka Y, Douglass AD, Varma R, Dustin ML, Vale RD. Mechanisms for segregating T cell receptor and adhesion molecules during immunological synapse formation in Jurkat T cells. *Proc Natl Acad Sci.* 18 déc 2007;104(51):20296-301.
68. McGavin MKH, Badour K, Hardy LA, Kubiseski TJ, Zhang J, Siminovitch KA. The Intersectin 2 Adaptor Links Wiskott Aldrich Syndrome Protein (WASp)-mediated Actin Polymerization to T Cell Antigen Receptor Endocytosis. *J Exp Med.* 17 déc 2001;194(12):1777-87.

69. Watanabe M, Terasawa M, Miyano K, Yanagihara T, Uruno T, Sanematsu F, et al. DOCK2 and DOCK5 Act Additively in Neutrophils To Regulate Chemotaxis, Superoxide Production, and Extracellular Trap Formation. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 déc 2014;193(11):5660-7.
70. Filippi MD, Harris CE, Meller J, Gu Y, Zheng Y, Williams DA. Localization of Rac2 via the C terminus and aspartic acid 150 specifies superoxide generation, actin polarity and chemotaxis in neutrophils. *Nat Immunol*. juill 2004;5(7):744-51.
71. Harwood NE, Batista FD. The Cytoskeleton Coordinates the Early Events of B-cell Activation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. févr 2011;3(2):a002360.
72. Ritter AT, Kapnick SM, Murugesan S, Schwartzberg PL, Griffiths GM, Lippincott-Schwartz J. Cortical actin recovery at the immunological synapse leads to termination of lytic granule secretion in cytotoxic T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 août 2017;114(32):E6585-94.
73. Rak GD, Mace EM, Banerjee PP, Svitkina T, Orange JS. Natural Killer Cell Lytic Granule Secretion Occurs through a Pervasive Actin Network at the Immune Synapse. *PLoS Biol*. 13 sept 2011;9(9):e1001151.
74. Brennan AJ, Chia J, Browne KA, Ciccone A, Ellis S, Lopez JA, et al. Protection from Endogenous Perforin: Glycans and the C Terminus Regulate Exocytic Trafficking in Cytotoxic Lymphocytes. *Immunity*. 24 juin 2011;34(6):879-92.
75. Griffiths GM, Isaaz S. Granzymes A and B are targeted to the lytic granules of lymphocytes by the mannose-6-phosphate receptor. *J Cell Biol*. 15 févr 1993;120(4):885-96.
76. Metkar SS, Wang B, Aguilar-Santelises M, Raja SM, Uhlin-Hansen L, Podack E, et al. Cytotoxic Cell Granule-Mediated Apoptosis: Perforin Delivers Granzyme B-Serglycin Complexes into Target Cells without Plasma Membrane Pore Formation. *Immunity*. 1 mars 2002;16(3):417-28.
77. Monleón I, Martínez-Lorenzo MJ, Monteagudo L, Lasierra P, Taulés M, Iturralde M, et al. Differential Secretion of Fas Ligand- or APO2 Ligand/TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand-Carrying Microvesicles During Activation-Induced Death of Human T Cells. *J Immunol*. 15 déc 2001;167(12):6736-44.
78. Clayberger C, Finn MW, Wang T, Saini R, Wilson C, Barr VA, et al. 15 kDa granulysin causes differentiation of monocytes to dendritic cells but lacks cytotoxic activity. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 juin 2012;188(12):6119-26.
79. Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol*. janv 2018;38(1):13-27.
80. Kwan SP, Sandkuyl LA, Blaese M, Kunkel LM, Bruns G, Parmley R, et al. Genetic mapping of the Wiskott-Aldrich syndrome with two highly-linked polymorphic DNA markers. *Genomics*. juill 1988;3(1):39-43.
81. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Pillars Article: Isolation of a Novel Gene Mutated in Wiskott-Aldrich Syndrome. *Cell*. 1994. 78: 635–644. :11.

82. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome de Wiskott Aldrich [Internet]. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=906&lng=FR
83. Perry GS, Spector BD, Schuman LM, Mandel JS, Anderson VE, McHugh RB, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome in the United States and Canada (1892–1979). *J Pediatr.* juill 1980;97(1):72-8.
84. Liu DW, Zhang ZY, Zhao Q, Jiang LP, Liu W, Tu WW, et al. Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia in China: Clinical characteristic and genotype-phenotype correlation: WAS Genotype-Phenotype Correlation. *Pediatr Blood Cancer.* sept 2015;62(9):1601-8.
85. Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, Fiorini M, Mella P, et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood.* 15 déc 2004;104(13):4010-9.
86. Shcherbina A, Candotti F, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. High incidence of lymphomas in a subgroup of wiskott-aldrich syndrome patients. *Br J Haematol.* 2003;121(3):529-30.
87. Davis BR, Yan Q, Bui JH, Felix K, Moratto D, Muul LM, et al. Somatic mosaicism in the Wiskott–Aldrich syndrome: Molecular and functional characterization of genotypic revertants. *Clin Immunol.* avr 2010;135(1):72-83.
88. Lutskiy MI, Beardsley DS, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. Mosaicism of NK cells in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood.* 15 oct 2005;106(8):2815-7.
89. Ariga T, Kondoh T, Yamaguchi K, Yamada M, Sasaki S, Nelson DL, et al. Spontaneous In Vivo Reversion of an Inherited Mutation in the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Immunol.* 15 avr 2001;166(8):5245-9.
90. Trifari S, Scaramuzza S, Catucci M, Ponzoni M, Mollica L, Chiesa R, et al. Revertant T lymphocytes in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome: Analysis of function and distribution in lymphoid organs. *J Allergy Clin Immunol.* 1 févr 2010;125(2):439-448.e8.
91. Wada T, Schurman SH, Jagadeesh GJ, Garabedian EK, Nelson DL, Candotti F. Multiple patients with revertant mosaicism in a single Wiskott-Aldrich syndrome family. *Blood.* 1 sept 2004;104(5):1270-2.
92. Mahlaoui N, Pellier I, Mignot C, Jais JP, Bilhou-Nabéra C, Moshous D, et al. Characteristics and outcome of early-onset, severe forms of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood.* 28 févr 2013;121(9):1510-6.
93. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich Syndrome: Diagnosis, Clinical and Laboratory Manifestations, and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 janv 2009;15(1):84-90.
94. Puck JM, Candotti F. Lessons from the Wiskott–Aldrich Syndrome. *N Engl J Med.* 26 oct 2006;355(17):1759-61.
95. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr.* 1994;125(6 Pt 1):876-85..pdf.

96. Sokolic R, Oden N, Candotti F. Assessment of Immature Platelet Fraction in the Diagnosis of Wiskott–Aldrich Syndrome. *Front Pediatr* [Internet]. 2015 [cité 20 sept 2022];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2015.00049>
97. Ingrungruenglert P, Amarinthnukrowh P, Rungsiwiwut R, Maneesri-le Grand S, Sosothikul D, Suphapeetiporn K, et al. Wiskott-Aldrich syndrome iPS cells produce megakaryocytes with defects in cytoskeletal rearrangement and proplatelet formation. *Thromb Haemost.* juill 2015;113(04):792-805.
98. Ochs HD, Slichter SJ, Harker LA, Behrens WEV, Clark RA, Wedgwood RJ. The Wiskott-Aldrich Syndrome: Studies of Lymphocytes, Granulocytes, and Platelets. *Blood.* 1 févr 1980;55(2):243-52.
99. Prisolovsky A, Zeng X, Sokolic RA, Garabedian EN, Anur P, Candotti F, et al. Platelets from WAS patients show an increased susceptibility to ex vivo phagocytosis. *Platelets.* 2013;24(4):288-96.
100. Mullen CA, Anderson KD, Blaese RM. Splenectomy and/or Bone Marrow Transplantation in the Management of the Wiskott-Aldrich Syndrome: Long-Term Follow-Up of 62 Cases. *Blood.* 15 nov 1993;82(10):2961-6.
101. Gerrits AJ, Leven EA, Frelinger AL III, Brigstocke SL, Berny-Lang MA, Mitchell WB, et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia. *Blood.* 10 sept 2015;126(11):1367-78.
102. Baldini MG. NATURE OF THE PLATELET DEFECT IN THE WISKOTT-ALDRICH SYNDROME*. *Ann N Y Acad Sci.* oct 1972;201(1):437-44.
103. Imai K, Morio T, Zhu Y, Jin Y, Itoh S, Kajiwara M, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood.* 15 janv 2004;103(2):456-64.
104. Badolato R, Sozzani S, Malacarne F, Bresciani S, Fiorini M, Borsatti A, et al. Monocytes from Wiskott-Aldrich Patients Display Reduced Chemotaxis and Lack of Cell Polarization in Response to Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine. *J Immunol.* 15 juill 1998;161(2):1026-33.
105. Lorenzi R, Brickell PM, Katz DR, Kinnon C, Thrasher AJ. Wiskott-Aldrich syndrome protein is necessary for efficient IgG-mediated phagocytosis. *Blood.* 1 mai 2000;95(9):2943-6.
106. Zhang H, Schaff UY, Green CE, Chen H, Sarantos MR, Hu Y, et al. Impaired Integrin-Dependent Function in Wiskott-Aldrich Syndrome Protein-Deficient Murine and Human Neutrophils. *Immunity.* août 2006;25(2):285-95.
107. Stabile H, Carlino C, Mazza C, Giliani S, Morrone S, Notarangelo LD, et al. Impaired NK-cell migration in WAS/XLT patients: role of Cdc42/WASp pathway in the control of chemokine-induced $\beta 2$ integrin high-affinity state. *Blood.* 8 avr 2010;115(14):2818-26.
108. Orange JS, Ramesh N, Remold-O'Donnell E, Sasahara Y, Koopman L, Byrne M, et al. Wiskott–Aldrich syndrome protein is required for NK cell cytotoxicity and colocalizes with actin to NK cell-activating immunologic synapses. *Proc Natl Acad Sci.* 20 août 2002;99(17):11351-6.

109. Gismondi A, Cifaldi L, Mazza C, Giliani S, Parolini S, Morrone S, et al. Impaired natural and CD16-mediated NK cell cytotoxicity in patients with WAS and XLT: ability of IL-2 to correct NK cell functional defect. *Blood*. 15 juill 2004;104(2):436-43.
110. Bouma G, Burns S, Thrasher AJ. Impaired T-cell priming in vivo resulting from dysfunction of WASp-deficient dendritic cells. *Blood*. 15 déc 2007;110(13):4278-84.
111. Bouma G, Mendoza-Naranjo A, Blundell MP, de Falco E, Parsley KL, Burns SO, et al. Cytoskeletal remodeling mediated by WASp in dendritic cells is necessary for normal immune synapse formation and T-cell priming. *Blood*. 1 sept 2011;118(9):2492-501.
112. Haddad E, Zugaza JL, Louache F, Debili N, Crouin C, Schwarz K, et al. The interaction between Cdc42 and WASP is required for SDF-1–induced T-lymphocyte chemotaxis. *Blood*. 1 janv 2001;97(1):33-8.
113. Carman CV, Sage PT, Sciuto TE, Fuente MA de la, Geha RS, Ochs HD, et al. Transcellular Diapedesis Is Initiated by Invasive Podosomes. *Immunity*. 22 juin 2007;26(6):784-97.
114. Kumari S, Depoil D, Martinelli R, Judokusumo E, Carmona G, Gertler FB, et al. Actin foci facilitate activation of the phospholipase C- γ in primary T lymphocytes via the WASP pathway. *eLife*. 4:e04953.
115. Houmadi R, Guipouy D, Rey-Barroso J, Vasconcelos Z, Cornet J, Manghi M, et al. The Wiskott-Aldrich Syndrome Protein Contributes to the Assembly of the LFA-1 Nanocluster Belt at the Lytic Synapse. *Cell Rep*. 23 janv 2018;22(4):979-91.
116. Molina IJ, Sancho J, Terhorst C, Rosen FS. T cells of patients with the Wiskott-Aldrich syndrome have a restricted defect in proliferative responses. :9.
117. Westerberg L, Larsson M, Hardy SJ, Fernández C, Thrasher AJ, Severinson E. Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency leads to reduced B-cell adhesion, migration, and homing, and a delayed humoral immune response. *Blood*. 1 févr 2005;105(3):1144-52.
118. Castiello MC, Bosticardo M, Pala F, Catucci M, Chamberlain N, van Zelm MC, et al. Wiskott–Aldrich Syndrome protein deficiency perturbs the homeostasis of B-cell compartment in humans. *J Autoimmun*. mai 2014;50(100):42-50.
119. Suri D, Rikhi R, Jindal AK, Rawat A, Sudhakar M, Vignesh P, et al. Wiskott Aldrich Syndrome: A Multi-Institutional Experience From India. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cité 30 juill 2023];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.627651>
120. Simon KL, Anderson SM, Garabedian EK, Moratto D, Sokolic RA, Candotti F. Molecular and phenotypic abnormalities of B lymphocytes in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1 mars 2014;133(3):896-899.e4.
121. PARK JY, KOB M, PRODEUS AP, ROSEN FS, SHCHERBINA A, REMOLD-O'DONNELL E. Early deficit of lymphocytes in Wiskott–Aldrich syndrome: possible role of WASP in human lymphocyte maturation. *Clin Exp Immunol*. avr 2004;136(1):104-10.
122. Rawlings SL, Crooks GM, Bockstoce D, Barsky LW, Parkman R, Weinberg KI. Spontaneous Apoptosis in Lymphocytes From Patients With Wiskott-Aldrich Syndrome:

Correlation of Accelerated Cell Death and Attenuated Bcl-2 Expression. *Blood*. 1 déc 1999;94(11):3872-82.

123. Sudhakar M, Rikhi R, Loganathan SK, Suri D, Singh S. Autoimmunity in Wiskott–Aldrich Syndrome: Updated Perspectives. *Appl Clin Genet*. 20 août 2021;14:363-88.
124. Maillard MH, Cotta-de-Almeida V, Takeshima F, Nguyen DD, Michetti P, Nagler C, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for the function of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *J Exp Med*. 2 févr 2007;204(2):381.
125. Adriani M, Aoki J, Horai R, Thornton AM, Konno A, Kirby M, et al. Impaired in vitro regulatory T cell function associated with Wiskott–Aldrich syndrome. *Clin Immunol*. juill 2007;124(1):41-8.
126. Adriani M, Jones KA, Uchiyama T, Kirby MR, Silvin C, Anderson SM, et al. Defective inhibition of B-cell proliferation by Wiskott-Aldrich syndrome protein-deficient regulatory T cells. *Blood*. 16 juin 2011;117(24):6608-11.
127. Bouma G, Carter NA, Recher M, Malinova D, Adriani M, Notarangelo LD, et al. Exacerbated experimental arthritis in Wiskott–Aldrich syndrome protein deficiency: Modulatory role of regulatory B cells. *Eur J Immunol*. sept 2014;44(9):2692-702.
128. Kolhatkar NS, Brahmandam A, Thouvenel CD, Becker-Herman S, Jacobs HM, Schwartz MA, et al. Altered BCR and TLR signals promote enhanced positive selection of autoreactive transitional B cells in Wiskott-Aldrich syndrome. *J Exp Med*. 14 sept 2015;212(10):1663-77.
129. Pala F, Morbach H, Castiello MC, Schickel JN, Scaramuzza S, Chamberlain N, et al. Lentiviral-mediated gene therapy restores B cell tolerance in Wiskott-Aldrich syndrome patients. *J Clin Invest*. 1 oct 2015;125(10):3941-51.
130. Shimizu M, Kanegane H, Wada T, Motoyoshi Y, Morio T, Candotti F, et al. Aberrant glycosylation of IgA in Wiskott–Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2013;131(2):587-590.e3.
131. Chintalacharuvu SR, Yamashita M, Bagheri N, Blanchard TG, Nedrud JG, Lamm ME, et al. T cell cytokine polarity as a determinant of immunoglobulin A (IgA) glycosylation and the severity of experimental IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol*. 1 sept 2008;153(3):456-62.
132. Taylor MD, Sadhukhan S, Kottangada P, Ramgopal A, Sarkar K, D’Silva S, et al. Nuclear Role of WASp in the Pathogenesis of Dysregulated TH1 Immunity in Human Wiskott-Aldrich Syndrome. *Sci Transl Med*. 23 juin 2010;2(37):37ra44-37ra44.
133. Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, Notarangelo LD, Burns S, Imai K, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood*. 22 avr 2010;115(16):3231-8.
134. Du S, Scuderi R, Malicki DM, Willert J, Bastian J, Weidner N. Hodgkin’s and Non-Hodgkin’s Lymphomas Occurring in Brothers with WAS. *Pediatr. Dev. Pathol*. 2011;14(1)64.pdf.
135. Picard C, Mellouli F, Duprez R, Chédeville G, Neven B, Fraitag S, et al. Kaposi’s sarcoma in a child with Wiskott-Aldrich syndrome. *Eur J Pediatr*. 1 juill 2006;165(7):453-7.

136. De Meester J, Calvez R, Valitutti S, Dupré L. The Wiskott-Aldrich syndrome protein regulates CTL cytotoxicity and is required for efficient killing of B cell lymphoma targets. *J Leukoc Biol.* 1 nov 2010;88(5):1031-40.
137. Kuijpers TW, Tool ATJ, Bijl I van der, Boer M de, Houdt M van, Cuyper IM de, et al. Combined immunodeficiency with severe inflammation and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 1 juill 2017;140(1):273-277.e10.
138. Volpi S, Cicalese MP, Tuijnenburg P, Tool ATJ, Cuadrado E, Abu-Halaweh M, et al. A combined immunodeficiency with severe infections, inflammation, and allergy caused by ARPC1B deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2019;143(6):2296.
139. Brigida I, Zoccolillo M, Cicalese MP, Pfajfer L, Barzaghi F, Scala S, et al. T-cell defects in patients with ARPC1B germline mutations account for combined immunodeficiency. *Blood.* 29 nov 2018;132(22):2362-74.
140. GenIA - gene [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.geniadb.net/app/gene/info.php?id=1568>
141. Randzavola LO, Stregé K, Juzans M, Asano Y, Stinchcombe JC, Gawden-Bone CM, et al. Loss of ARPC1B impairs cytotoxic T lymphocyte maintenance and cytolytic activity. *J Clin Invest.* 2 déc 2019;129(12):5600-14.
142. MSN moesin [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4478>
143. Lagresle-Peyrou C, Luce S, Ouchani F, Soheili TS, Sadek H, Chouteau M, et al. X-linked primary immunodeficiency associated with hemizygous mutations in the moesin (MSN) gene. *J Allergy Clin Immunol.* 1 déc 2016;138(6):1681-1689.e8.
144. Bradshaw G, Lualhati RR, Albury CL, Maksemous N, Roos-Araujo D, Smith RA, et al. Exome Sequencing Diagnoses X-Linked Moesin-Associated Immunodeficiency in a Primary Immunodeficiency Case. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cité 24 janv 2024];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00420>
145. Kovács AL, Kárteszi J, Prohászka Z, Kalmár T, Késmárky G, Koltai K, et al. Hemizygous nonsense variant in the moesin gene (MSN) leads to a new autoimmune phenotype of Immunodeficiency 50. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [cité 18 janv 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.919411>
146. Li M, Luo S, Zhuo Z, Shu M. Two cases of pediatric primary immunodeficiency caused by a familial moesin(MSN)gene mutation. *Clin Immunol.* 1 janv 2024;258:109858.
147. Fang Y, Luo Y, Liu Y, Chen J. A Novel Variant of X-Linked Moesin Gene in a Boy With Inflammatory Bowel Disease Like Disease-A Case Report. *Front Genet* [Internet]. 2022 [cité 18 janv 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2022.873635>
148. Avery L, Robertson TF, Wu CF, Roy NH, Chauvin SD, Perkey E, et al. A Murine Model of X-Linked Moesin-Associated Immunodeficiency (X-MAID) Reveals Defects in T Cell Homeostasis and Migration. *Front Immunol.* 6 janv 2022;12:726406.

149. PubChem. CORO1A - coronin 1A (human) [Internet]. [cité 13 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/CORO1A/human>
150. Föger N, Rangell L, Danilenko DM, Chan AC. Requirement for Coronin 1 in T Lymphocyte Trafficking and Cellular Homeostasis. *Science*. 11 août 2006;313(5788):839-42.
151. Yan M, Di Ciano-Oliveira C, Grinstein S, Trimble WS. Coronin Function Is Required for Chemotaxis and Phagocytosis in Human Neutrophils. *J Immunol*. 1 mai 2007;178(9):5769-78.
152. Pick R, Begandt D, Stocker TJ, Salvermoser M, Thome S, Böttcher RT, et al. Coronin 1A, a novel player in integrin biology, controls neutrophil trafficking in innate immunity. *Blood*. 17 août 2017;130(7):847-58.
153. Ojeda V, Robles-Valero J, Barreira M, Bustelo XR. The disease-linked Glu-26-Lys mutant version of Coronin 1A exhibits pleiotropic and pathway-specific signaling defects. *Mol Biol Cell*. 15 août 2015;26(16):2895-912.
154. Shioh LR, Roadcap DW, Paris K, Watson SR, Grigorova IL, Lebet T, et al. The actin regulator coronin 1A is mutant in a thymic egress-deficient mouse strain and in a patient with severe combined immunodeficiency. *Nat Immunol*. nov 2008;9(11):1307-15.
155. Shioh LR, Paris K, Akana MC, Cyster JG, Sorensen RU, Puck JM. Severe combined immunodeficiency (SCID) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) associated with a coronin-1A mutation and a chromosome 16p11.2 deletion. *Clin Immunol*. 1 avr 2009;131(1):24-30.
156. Moshous D, Martin E, Carpentier W, Lim A, Callebaut I, Canioni D, et al. Whole-exome sequencing identifies Coronin-1A deficiency in 3 siblings with immunodeficiency and EBV-associated B-cell lymphoproliferation. *J Allergy Clin Immunol*. 1 juin 2013;131(6):1594-1603.e9.
157. Stray-Pedersen A, Jouanguy E, Crequer A, Bertuch AA, Brown BS, Jhangiani SN, et al. Compound Heterozygous CORO1A Mutations in Siblings with a Mucocutaneous-Immunodeficiency Syndrome of Epidermodysplasia Verruciformis-HPV, Molluscum Contagiosum and Granulomatous Tuberculoid Leprosy. *J Clin Immunol*. 1 oct 2014;34(7):871-90.
158. Yee CS, Massaad MJ, Bainter W, Ohsumi TK, Föger N, Chan AC, et al. Recurrent viral infections associated with a homozygous CORO1A mutation that disrupts oligomerization and cytoskeletal association. *J Allergy Clin Immunol*. 1 mars 2016;137(3):879-888.e2.
159. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/pnds_di_web_2023.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/pnds_di_web_2023.pdf
160. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 juin 2024]. Déficits immunitaires héréditaires. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3431473/fr/deficits-immunitaires-hereditaires

161. Déficit-Immunitaire-Combiné-Sévère-DICS.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2024]. Disponible sur: <https://associationiris.org/wp-content/uploads/2021/03/D%C3%A9ficit-Immunitaire-Combin%C3%A9-S%C3%A9v%C3%A8re-DICS.pdf>
162. Examens diagnostiques - CEREDIH [Internet]. [cité 5 juill 2024]. Disponible sur: https://www.ceredih.fr/page/view?p_id=45
163. Déficit-Immunitaire-Commun-Variable-DICV.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2024]. Disponible sur: <https://associationiris.org/wp-content/uploads/2021/03/D%C3%A9ficit-Immunitaire-Commun-Variable-DICV.pdf>
164. Diagnostic - Arbre décisionnel - CEREDIH [Internet]. [cité 5 juill 2024]. Disponible sur: https://www.ceredih.fr/page/view?p_id=39
165. von Hardenberg S, Klefenz I, Steinemann D, Di Donato N, Baumann U, Auber B, et al. Current genetic diagnostics in inborn errors of immunity. *Front Pediatr* [Internet]. 10 avr 2024 [cité 6 juill 2024];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2024.1279112/full>
166. Newborn Screening - National Organization for Rare Disorders [Internet]. 2022 [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://rarediseases.org/policy-issues/newborn-screening/>
167. Recommended Uniform Screening Panel | HRSA [Internet]. [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp>
168. Severe combined immunodeficiencies | Newborn Screening [Internet]. [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://newbornscreening.hrsa.gov/conditions/severe-combined-immunodeficiencies>
169. Syndrome-Wiskott-Aldrich.pdf [Internet]. [cité 22 juin 2024]. Disponible sur: <https://associationiris.org/wp-content/uploads/2021/03/Syndrome-Wiskott-Aldrich.pdf>
170. Papadatou I, Marinakis N, Botsa E, Tzanoudaki M, Kanariou M, Orfanou I, et al. Case Report: A Novel Synonymous ARPC1B Gene Mutation Causes a Syndrome of Combined Immunodeficiency, Asthma, and Allergy With Significant Intrafamilial Clinical Heterogeneity. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cité 28 déc 2023];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.634313>
171. Giardino S, Volpi S, Lucioni F, Caorsi R, Schneiderman J, Lang A, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in ARPC1B Deficiency. *J Clin Immunol*. 1 oct 2022;42(7):1535-44.
172. VIDAL [Internet]. [cité 23 juill 2024]. BACTRIM. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/bactrim-897.html>
173. Vasanna SH, Pereda MA, Dalal J. Clinical Features, Cancer Biology, Transplant Approach and Other Integrated Management Strategies for Wiskott–Aldrich Syndrome. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:3497.
174. VIDAL [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Azithromycine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/azithromycine-5925.html>

175. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 7 sept 2024]. Prise en charge du patient chez qui on suspecte un déficit immunitaire - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/déficits-immunitaires/prise-en-charge-du-patient-chez-qui-on-suspecte-un-déficit-immunitaire>
176. Burroughs LM, Petrovic A, Brazauskas R, Liu X, Griffith LM, Ochs HD, et al. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: a PIDTC report. *Blood*. 4 juin 2020;135(23):2094-105.
177. Elfeky RA, Furtado-Silva JM, Chiesa R, Rao K, Amrolia P, Lucchini G, et al. One hundred percent survival after transplantation of 34 patients with Wiskott-Aldrich syndrome over 20 years. *J Allergy Clin Immunol*. 1 nov 2018;142(5):1654-1656.e7.
178. Albert MH, Freeman AF. Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS) and Deficator of Cytokinesis 8- (DOCK8) Deficiency. *Front Pediatr* [Internet]. 5 nov 2019 [cité 29 sept 2024];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2019.00451/full>
179. VIDAL [Internet]. [cité 12 août 2024]. Alemtuzumab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/alemtuzumab-21871.html>
180. Yue Y, Shi X, Song Z, Qin J, Li J, Feng S, et al. Posttransplant cyclophosphamide for haploidentical stem cell transplantation in children with Wiskott–Aldrich syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27092.
181. Al-Zahrani D, Raddadi A, Massaad M, Keles S, Jabara HH, Chatila TA, et al. Successful interferon-alpha 2b therapy for unremitting warts in a patient with DOCK8 deficiency. *Clin Immunol*. 1 juill 2014;153(1):104-8.
182. Keles S, Jabara HH, Reisli I, McDonald DR, Barlan I, Hanna-Wakim R, et al. Plasmacytoid dendritic cell depletion in DOCK8 deficiency: Rescue of severe herpetic infections with IFN- α 2b therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1 juin 2014;133(6):1753-1755.e3.
183. Bach FritzH, Albertini RichardJ, Joo P, Anderson JamesL, Bortin MortimerM. BONE-MARROW TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH THE WISKOTT-ALDRICH SYNDROME. *The Lancet*. 28 déc 1968;292(7583):1364-6.
184. Marsh R, Hebert KM, Keesler D, Boelens JJ, Dvorak C, Eckrich MJ, et al. Practice Pattern Changes and Improvements in Hematopoietic Cell Transplantation for Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2018;142(6):2004-7.
185. 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*. mars 2019;7(3):848-55.
186. Sampath B, Kathirvelu P, Sankaranarayanan K, Sampath B, Kathirvelu P, Sankaranarayanan K. Stem Cell Therapy and Regenerative Medicine in Autoimmune Diseases. In: *Innate Immunity in Health and Disease* [Internet]. IntechOpen; 2021 [cité 1 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/69706>

187. 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: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1 janv 2008;111(1):439-45.
188. Moratto D, Giliani S, Bonfim C, Mazzolari E, Fischer A, Ochs HD, et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980-2009: an international collaborative study. *Blood*. 11 août 2011;118(6):1675-84.
189. Cruz-Tapias P, Castiblanco J, Anaya JM. Major histocompatibility complex: Antigen processing and presentation. In: *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet] [Internet]. El Rosario University Press; 2013 [cité 28 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459467/>
190. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 7 sept 2024]. Transplantation de cellules-souches hématopoïétiques - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/transplantation/transplantation-de-cellules-souches-hematopoietiques>
191. Justiz Vaillant AA, Modi P, Mohammadi O. Graft-Versus-Host Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235/>
192. Shin CR, Kim MO, Li D, Bleasing JJ, Harris R, Mehta P, et al. Outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott–Aldrich syndrome. *Bone Marrow Transplant*. nov 2012;47(11):1428-35.
193. Kamani NR, Kumar S, Hassebroek A, Eapen M, LeRademacher J, Casper J, et al. Malignancies after Hematopoietic Cell Transplantation for Primary Immune Deficiencies: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 déc 2011;17(12):1783-9.
194. Kohn LA, Kohn DB. Gene Therapies for Primary Immune Deficiencies. *Front Immunol* [Internet]. 25 févr 2021 [cité 15 oct 2024];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.648951/full>
195. Orchard Statement on Strimvelis®, a Gammaretroviral Vector-Based Gene Therapy for ADA-SCID | Orchard Therapeutics [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: <https://ir.orchard-tx.com/news-releases/news-release-details/orchard-statement-strimvelisr-gammaretroviral-vector-based-gene/>
196. Cavazzana M, Bushman FD, Miccio A, André-Schmutz I, Six E. Gene therapy targeting haematopoietic stem cells for inherited diseases: progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. juin 2019;18(6):447-62.
197. Abina SHB, Gaspar HB, Blondeau J, Caccavelli L, Charrier S, Buckland K, et al. Outcome following Gene Therapy in Patients with Severe Wiskott-Aldrich Syndrome. *JAMA*. 21 avr 2015;313(15):1550-63.
198. Ferrua F, Cicalese MP, Galimberti S, Giannelli S, Dionisio F, Barzaghi F, et al. Lentiviral haemopoietic stem/progenitor cell gene therapy for treatment of Wiskott-Aldrich

syndrome: interim results of a non-randomised, open-label, phase 1/2 clinical study. *Lancet Haematol.* 1 mai 2019;6(5):e239-53.

199. Morris EC, Fox T, Chakraverty R, Tendeiro R, Snell K, Rivat C, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome in a severely affected adult. *Blood.* 14 sept 2017;130(11):1327-35.

200. Sereni L, Castiello MC, Silvestre DD, Valle PD, Brombin C, Ferrua F, et al. Lentiviral gene therapy corrects platelet phenotype and function in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1 sept 2019;144(3):825-38.

201. Ravendran S, Hernández SS, König S, Bak RO. CRISPR/Cas-Based Gene Editing Strategies for DOCK8 Immunodeficiency Syndrome. *Front Genome Ed [Internet].* 17 mars 2022 [cité 28 oct 2024];4. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/genome-editing/articles/10.3389/fgeed.2022.793010/full>

202. Bruin LMO de, Lankester AC, Staal FJ. Advances in gene therapy for inborn errors of immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 13 oct 2023;23(6):467.

203. Jyonouchi S, Gwafila B, Gwalani LA, Ahmad M, Moertel C, Holbert C, et al. Phase I trial of low-dose interleukin 2 therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Immunol.* 1 juin 2017;179:47-53.

204. Gerrits AJ, Leven EA, Frelinger AL III, Brigstocke SL, Berny-Lang MA, Mitchell WB, et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia. *Blood.* 10 sept 2015;126(11):1367-78.

205. VIDAL [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Eltrombopag : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/eltrombopag-23312.html>

206. Niizato D, Isoda T, Mitsuiki N, Kaneko S, Tomomasa D, Kamiya T, et al. Case report: Optimized ruxolitinib-based therapy in an infant with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. *Front Immunol [Internet].* 23 nov 2022 [cité 15 oct 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.977463/full>

207. Xie Y, Shao F, Lei J, Huang N, Fan Z, Yu H. Case report: A STAT1 gain-of-function mutation causes a syndrome of combined immunodeficiency, autoimmunity and pure red cell aplasia. *Front Immunol [Internet].* 29 août 2022 [cité 15 oct 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.928213/full>

208. Sakura F, Noma K, Asano T, Tanita K, Toyofuku E, Kato K, et al. A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis. *PNAS Nexus.* 1 avr 2023;2(4):pgad104.

209. Takao MMV, Carvalho LSF, Silva PGP, Pereira MM, Viana AC, da Silva MTN, et al. Artificial Intelligence in Allergy and Immunology: Comparing Risk Prediction Models to Help Screen Inborn Errors of Immunity. *Int Arch Allergy Immunol.* 16 août 2022;183(11):1226-30.

210. Rider NL, Coffey M, Kurian A, Quinn J, Orange JS, Modell V, et al. A validated artificial intelligence-based pipeline for population-wide primary immunodeficiency screening. *J Allergy Clin Immunol*. 1 janv 2023;151(1):272-9.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : BUSCH

Prénom : Elodie

Nom d'usage (marital ou autre) : BUSCH

Née le 9 mars 1998 à Strasbourg

TITRE DE LA THESE :

LES DEFICITS IMMUNITAIRES CARACTERISES PAR UN DEFAUT DE
REGULATION DU CYTOSQUELETTE D'ACTINE

Date et lieu de la soutenance : 29 janvier 2025,
Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg

RESUME :

Parmi les déficits immunitaires primitifs (DIP), les actinopathies sont des pathologies causées par une mutation affectant un gène codant une protéine régulatrice du cytosquelette d'actine. Cela donne lieu à des dysfonctionnements des cellules immunitaires, notamment des défauts de migration, d'adhésion et de formation de la synapse immunologique qui se manifestent par des infections, de l'auto-immunité ou de l'inflammation. Le diagnostic de ces actinopathies est difficile en raison de l'hétérogénéité clinique et nécessite un séquençage génétique. La prise en charge qui s'en suit est essentiellement symptomatique et ne permet pas la guérison, bien qu'une greffe de cellules souches peut être réalisée pour certaines actinopathies comme le syndrome de Wiskott-Aldrich. De récentes avancées dans le domaine de la thérapie génique font également l'objet de grands espoirs pour les patients.

MOTS-CLES :

Déficit immunitaire | Actinopathie | Syndrome de Wiskott-Aldrich | Cytosquelette |
Migration | Adhésion | Synapse immunologique | Auto-immunité | Immunologie