



Pneumopathie interstitielle granulomato-lymphocytaire dans l'immunodéficience commune variable

L'immunodéficience commune variable (*common variable immunodeficiency*, CVID) est la plus fréquente des immunodéficiences primaires. Les infections récidivantes en sont une conséquence classique, mais leur impact a été réduit par la substitution en immunoglobulines. La CVID s'accompagne aussi de diverses manifestations inflammatoires et autoimmunes résultant d'anomalies de l'immunité cellulaire. Le poumon est notamment affecté par la pneumopathie interstitielle granulomato-lymphocytaire (*granulomatous lymphocytic interstitial lung disease*, GLILD), une entité récemment décrite qui constitue une cause importante de morbidité et de mortalité chez ces patients. La GLILD est distincte des bronchiectasies secondaires aux infections répétées. Elle présente des similitudes mais aussi d'importantes différences avec la sarcoïdose.

INTRODUCTION

L'immunodéficience commune variable (*common variable immunodeficiency*, CVID) est l'immunodéficience primaire la plus fréquente, et se révèle fréquemment à l'âge adulte. Elle est caractérisée par un taux d'immunoglobulines G (IgG) bas, un déficit d'un autre isotype d'immunoglobulines (IgM ou IgA) et

une incapacité à développer une réponse anticorps spécifique à des antigènes exogènes, même en l'absence d'abaissement global des taux d'Ig circulants.^{1,2} Les critères diagnostiques de la CVID sont résumés dans le [tableau 1](#). Il s'agit d'un syndrome clinique comportant une grande variété de manifestations, dont des infections consécutives à l'hypogammaglobulinémie, mais aussi divers phénomènes auto-immuns et certains cancers ([tableau 2](#)). Une revue sur la CVID a été publiée en 2012.³

Les poumons sont fréquemment atteints dans la CVID, principalement par des infections récidivantes à germes encapsulés (streptocoques, *Haemophilus*) qui entraînent la formation de bronchiectasies dans 10 à 25% des cas.^{4,5} La CVID peut cependant aussi se manifester par des pneumopathies inflammatoires non infectieuses. Si la substitution en immunoglobulines a permis de réduire la fréquence des infections, elle reste le plus souvent sans influence sur ces complications qui deviennent une cause croissante de morbidité et de mortalité. Cet article décrit les atteintes pulmonaires non infectieuses de la CVID, en particulier la pneumopathie interstitielle granulomato-lymphocytaire.

PATHOPHYSIOLOGIE DE LA CVID

L'hétérogénéité clinique de la CVID traduit probablement des mécanismes pathogéniques multiples dont la compréhension est encore incomplète. Le défaut de production d'immunoglobulines résulte d'un défaut de maturation et de différenciation des cellules pré-B en cellules B «mémoire» et en plasmocytes. Les cellules B immatures ne présentent en général pas d'anomalie intrinsèque. Le phénotypage des cellules B «mémoire» du sang périphérique a permis de définir des phénotypes cliniques et fonctionnels de CVID. Ainsi, un déficit de l'isotype

Rev Med Suisse 2013; 9: 2175-80

M. Prella Bianchi
I. Letovanec
F. Spertini
L. P. Nicod
R. Lazor

Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most frequent primary immune deficiency. Recurrent infections are classical consequences of CVID, but their impact has been largely reduced by immunoglobulin replacement. CVID is also associated with various inflammatory and autoimmune manifestations resulting from abnormal cellular immunity. The lungs are especially affected by a recently described entity called granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD). GLILD currently constitutes an important cause of morbidity and mortality in these patients. It is distinct from bronchiectasis secondary to recurrent infections, and presents similarities but also striking differences with sarcoidosis.



Tableau 1. Critères diagnostiques de l'immunodéficience commune variable (CVID)

Basés sur les critères de la Société européenne pour l'immunodéficience (ESID) et le groupe pan-américain pour l'immunodéficience (PAGID)³

- Homme ou femme avec une diminution significative (au moins deux déviations standards en dessous de la moyenne pour l'âge) des isotopes majeurs d'immunoglobulines (IgG, IgM, IgA)
- Début du déficit immun après l'âge de quatre ans
- Absence d'isohémagglutinines et/ou faible réponse vaccinale
- Exclusion de causes secondaires

switched des cellules B «mémoire» (CD19+CD27+IgD- IgM-) est observé chez ces patients et est associé au développement de maladies auto-immunes et granulomateuses.^{6,7}

Les anomalies des lymphocytes T sont fréquentes dans la CVID et une diminution de leur nombre ainsi que des anomalies de coopération entre lymphocytes B et T ont été décrites.⁸ Ces anomalies sont pour la plupart liées à une dysrégulation de la production de cytokines. Une altération des cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes, a également été démontrée.^{9,10} Globalement, un défaut d'immunité cellulaire est présent chez un tiers des patients.

Diverses mutations monogéniques portant sur quatre gènes principaux (*ICOS*, *TNFRSF13B*, *TNFRSF13C* et *CD19*) impliqués dans les processus de maturation et de différenciation des cellules B ont été décrites dans la CVID. Par exemple, la délétion homozygote du gène *ICOS* (*inducible CO-stimulator*) entraîne la perte d'un récepteur de surface exprimé sur les cellules T activées. *ICOS* joue un rôle important dans la production d'interleukine-10, qui est impliquée dans la différenciation des cellules B matures en B «mémoire» et en plasmocytes.¹¹ Ces diverses mutations ne sont toutefois associées qu'à 5-15% des cas de CVID.

Tableau 2. Fréquence des complications dans l'immunodéficience commune variable (CVID)⁵

Complications pulmonaires	
Pneumonie	40%
Pneumopathie chronique	29%
Bronchiectasies	11%
Oxygène-dépendance	6%
Transplantation pulmonaire	1%
Autres complications	
Infections	94%
Complications inflammatoires ou auto-immunes	68%
Pathologies auto-immunes	29%
• Thrombocytopénie auto-immune	14%
• Anémie hémolytique auto-immune	7%
• Polyarthrite rhumatoïde	3%
Complications gastro-intestinales non infectieuses	15%
• Malabsorption	6%
• Entéropathies inflammatoires	4%
Complications hépatiques	9%
• Hépatite granulomateuse	2%
• Hépatite virale	37%
Granulomatose	10%
Lymphome B	8%
Autres cancers	7%

ATTEINTES PULMONAIRES INTERSTITIELLES NON INFECTIEUSES DANS LA CVID

La prévalence des complications pulmonaires interstitielles non infectieuses dans la CVID est de 20-30%, dont la

Tableau 3. Caractéristiques comparées de la pneumopathie interstitielle granulomato-lymphocytaire (GLILD) et de la sarcoïdose^{15,33}

Paramètres	GLILD	Sarcoïdose
Examen clinique	Adénopathies périphériques	> 50%
	Splénomégalie	> 50%
	Râles pulmonaires inspiratoires	Souvent présents
Biologie	Hypercalcémie	Inhabituelle
	Enzyme de conversion	Augmentée
Immunologie	Gammaglobulines	Diminuées
	CD4/CD8 alvéolaire	< 3,5
Imagerie	Distribution des lésions	Prédominance inférieure
	Aspect principal	Nodules entourés d'un halo, bronchogramme aérique
	Bronchiectasies	Fréquentes
	Adénopathies hilaires	35%
Pathologies associées	Infections récidivantes	Toujours
	Maladies auto-immunes	Fréquentes
Evolution	Insuffisance respiratoire	25%
Traitement	Sensibilité aux corticoïdes	Faible
Mortalité		30%



moitié avec une atteinte cliniquement significative.^{12,13} Les manifestations les plus fréquentes sont une pneumopathie granulomateuse ressemblant à la sarcoïdose et des atteintes lymphoprolifératives polyclonales (non tumorales) telles que la pneumopathie interstitielle lymphoïde (*lymphocytic interstitial pneumonia*, LIP), la bronchite/bronchiolite folliculaire et l'hyperplasie lymphoïde. Les lésions granulomateuses et lymphoprolifératives polyclonales sont souvent présentes de façon concomitante dans les biopsies pulmonaires¹³ et elles ont été regroupées sous le terme collectif de pneumopathie interstitielle granulomato-lymphocytaire (*granulomatous lymphocytic interstitial lung disease*, GLILD), avec l'hypothèse qu'elles constituent différents aspects d'un même processus pathologique. La GLILD représente jusqu'à deux tiers des cas de pneumopathie interstitielle dans la CVID.¹³ Elle est souvent associée à des lésions granulomateuses et/ou lymphoprolifératives d'autres organes, en particulier les ganglions lymphatiques et le foie.^{14,15}

Par ailleurs, des cas de pneumopathie organisée^{13,16,17} et de fibrose pulmonaire¹⁸ ont été rapportés dans la CVID.

PATHOPHYSIOLOGIE DE LA GLILD

Les mécanismes de développement de la GLILD sont encore mal compris. L'atteinte granulomateuse pulmonaire présente des similitudes radiocliniques et histologiques avec la sarcoïdose, mais il existe aussi des différences phénotypiques suggérant qu'il s'agit de deux maladies distinctes (tableau 3).¹⁵

La plupart des patients avec CVID ayant des infections sino-pulmonaires récurrentes, certains auteurs ont attribué l'inflammation granulomateuse à une incapacité de l'organisme à éliminer certains agents infectieux intracellulaires, suggérant que l'infection jouait un rôle causal dans la GLILD.¹⁹ Cependant, la GLILD ne survient pas dans d'autres formes d'hypogammaglobulinémie. La GLILD et les autres manifestations inflammatoires et autoimmunes de la CVID sont donc probablement associées à la dysrégulation immunitaire elle-même plutôt qu'aux infections qui en résultent.

Plusieurs études ont confirmé l'association entre un déficit en cellules B «mémoire» d'isotype *switched* et la présence de splénomégalie et de maladie granulomateuse.^{7,20} Les lymphocytes T jouent probablement aussi un rôle dans la pathogenèse de la GLILD.^{8,21} La surproduction de cytokines inflammatoires a également été impliquée. Un sous-groupe de patients avec CVID produit davantage de cytokines inflammatoires telles que l'interleukine-6 (IL-6) et le TNF α , qui contribuent à la formation et au maintien des granulomes.²² Dans une étude de 90 patients avec CVID, un sous-groupe porteur d'une granulomateuse, d'une splénomégalie et d'un phénotype particulier de lymphocytes périphériques était fortement corrélé à la présence de l'allèle TNF α +488A.²²

Une infection à *herpes virus 8* (HHV8) a été évoquée dans la pathogenèse de la GLILD.²³ HHV8 est un virus lymphotrope pour les cellules B, associé à des pathologies lymphoprolifératives chez les patients avec immunodéficience secondaire, l'agent causal du sarcome de Kaposi. Il est présent chez 0,1-3% des donneurs de sang.²⁴ L'analyse PCR de neuf patients avec CVID et GLILD a montré une prévalence

d'infection à HHV8 de 67% contre 5% chez les patients avec CVID sans GLILD, et 0% chez les patients immunocompétents traités par immunoglobulines pour une autre pathologie.²³ La corrélation GLILD-HHV8 a cependant été remise en question.²⁵

PRÉSENTATION CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE DE LA GLILD

La présentation clinique de la GLILD a fait l'objet de plusieurs études,^{1,2,4,14,26} dont la plus récente est résumée dans le tableau 4. Il n'y a pas de différence d'incidence entre les sexes. Le diagnostic de la GLILD peut précéder celui de la CVID de plusieurs années, mais il existe toujours des antécédents d'infections respiratoires récidivantes. La présentation clinique est en général insidieuse et le symptôme prédominant est une dyspnée progressive, alors que la toux est au premier plan lors de bronchiectasies. Une splénomégalie est fréquemment associée à la GLILD.

Sur le plan fonctionnel respiratoire, le profil le plus fréquent est un syndrome restrictif associé à un trouble de la diffusion du monoxyde de carbone (tableau 4). Un syndro-

Tableau 4. Présentation clinique de la pneumopathie interstitielle granulomato-lymphocytaire (GLILD) (n = 20)
(D'après réf.¹⁵).

Tableau clinique	
Age moyen au diagnostic de CVID (ans)	44 ± 17
	%
Femmes	45
Dyspnée	60
Toux productive	30
Râles crépitants	45
Splénomégalie	75
Hépatomégalie	50
Atteinte extrathoracique*	95
Autres manifestations auto-immunes	45
Élévation ECA	87
Fonctions pulmonaires	
Syndrome obstructif	10
Syndrome restrictif	35
Trouble de diffusion	65
Imagerie thoracique (scanner)	
Nodules	80
Signe du halo	30
Micronodules	60
Opacités réticulaires	65
Opacités en verre dépoli	40
Condensation	25
Bronchiectasies	65

* Glandes salivaires, peau, système nerveux central (SNC), œil.
ECA: enzyme de conversion de l'angiotensine. CVID: immunodéficience commune variable.

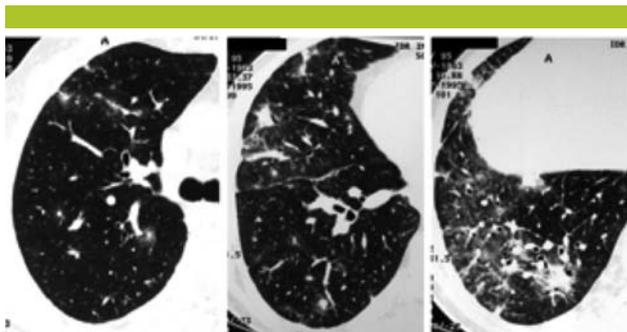


Figure 1. Opacités nodulaires multiples mal délimitées dans une GLILD associée à une CVID

GLILD: pneumopathie interstitielle granulomato-lymphocytaire; CVID: immunodéficience commune variable.

me obstructif peut coexister en cas de bronchiectasies. Des fonctions pulmonaires normales n'excluent cependant pas une pneumopathie interstitielle.²

Le scanner thoracique est essentiel dans l'évaluation de la maladie pulmonaire, la radiographie du thorax pouvant être normale malgré une atteinte cliniquement significative. Les signes prédominants sont les nodules d'assez grande taille, souvent entourés d'un halo (figures 1 et 2), les réticularités (souvent grossières), les consolidations et le verre dépoli (tableau 4). Une des caractéristiques des nodules pulmonaires est le fait qu'ils peuvent apparaître et disparaître spontanément au cours du temps (caractère «migratoire», figure 3). Il peut exister une distorsion architecturale du parenchyme pulmonaire, avec toutefois peu ou pas de bronchiectasies de traction ni de rayon de miel.²⁷ A l'inverse, les patients ayant une atteinte prédominante des voies aériennes présentent surtout des bronchiectasies, des nodules centrolobulaires et des images d'arbre en bourgeons. Il existe cependant des chevauchements et le tableau radiologique n'est pas suffisamment spécifique pour poser un diagnostic de certitude.

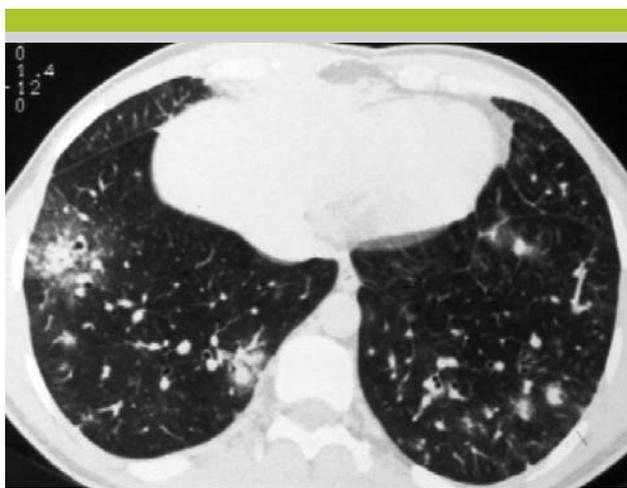


Figure 2. Opacité nodulaire entourée d'un halo en verre dépoli dans une GLILD associée à une CVID

GLILD: pneumopathie interstitielle granulomato-lymphocytaire; CVID: immunodéficience commune variable.

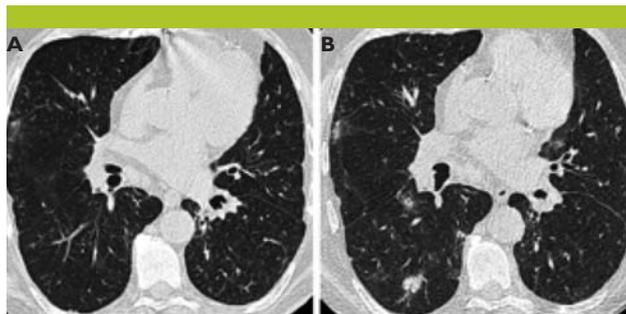


Figure 3. Caractère «migratoire» des opacités dans une GLILD

Apparition spontanée d'opacités nodulaires multiples à bords mal délimités, dont l'une avec bronchogramme aérique, chez un patient avec immunodéficience commune variable. **A.** Novembre 2012 **B.** Mars 2013.

La GLILD est souvent associée à des manifestations auto-immunes, en particulier un purpura thrombocytopénique auto-immun ou une anémie hémolytique auto-immune.⁷ Dans une série, 50% des patients avec CVID et GLILD présentaient également une maladie auto-immune, contre seulement 18% des patients avec CVID sans GLILD.^{1,15}

DIAGNOSTIC DE LA GLILD

Le diagnostic de la GLILD doit être suspecté chez un patient avec une CVID en cas de dyspnée et toux, de syndrome restrictif, d'adénopathies et d'opacités nodulaires, réticularités ou en verre dépoli à l'imagerie. La présence d'une splénomégalie est aussi suggestive d'une GLILD. En cas de symptômes pulmonaires, un processus infectieux doit cependant toujours être envisagé en premier lieu, car il s'agit de la manifestation la plus fréquente de la CVID. Une anamnèse environnementale, professionnelle et médicale détaillée doit être effectuée dans le but d'exclure d'autres causes de pneumopathie interstitielle.

La bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) permet de rechercher une infection, notamment à mycobactéries ou agents fongiques. La répartition cellulaire du LBA dans la GLILD montre une lymphocytose en général $\geq 25\%$ et un rapport CD4/CD8 $< 3,5$. La cytométrie de flux montre une population lymphocytaire polyclonale.

Le diagnostic de certitude nécessite une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale, car les biopsies transbronchiques ne fournissent pas de prélèvements quantitativement suffisants. L'aspect histologique est variable et associe un infiltrat lymphoïde réactionnel diffus ou multifocal plus ou moins étendu où prédominent les lymphocytes T, allant de la bronchiolite folliculaire à la LIP, à des granulomes ressemblant à ceux de la sarcoïdose mais moins bien formés (figure 4). Des cas isolés de granulomes caséux ont aussi été décrits.²⁸ Une recherche de monoclonalité doit également être effectuée pour exclure un lymphome.

La moitié des patients avec granulomes pulmonaires ont aussi des lésions granulomateuses dans d'autres localisations. Un bilan d'extension doit donc être effectué, avec notamment recherche d'atteintes hépatique et digestive. La présence de symptômes B doit aussi faire évoquer un lymphome.

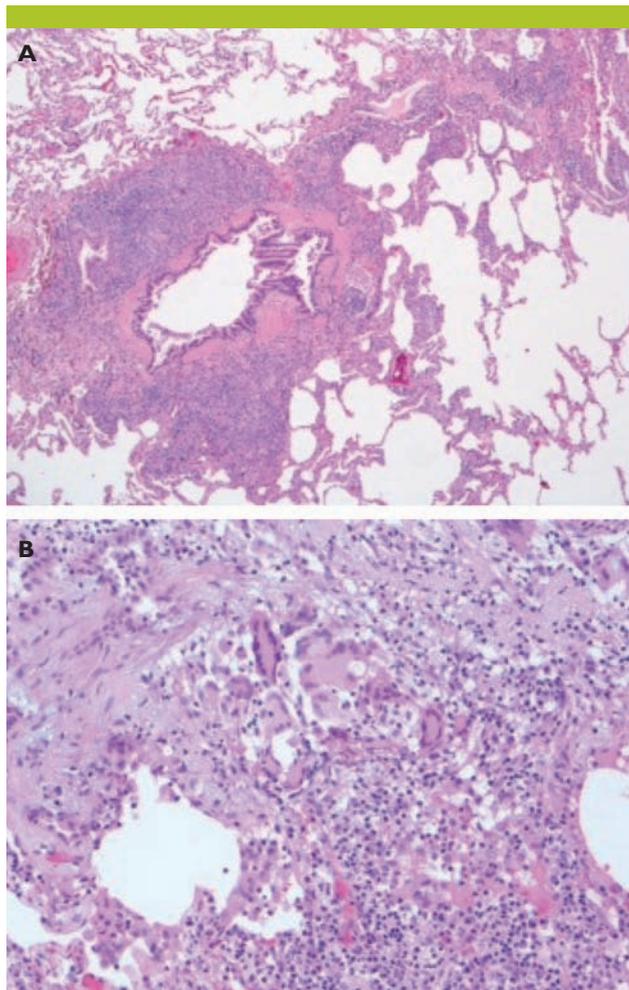


Figure 4. Biopsie pulmonaire dans une pneumopathie interstitielle granulomato-lymphocytaire (GLILD)

A. infiltrat lymphoïde bronchiolaire et péribronchiolaire avec extension aux septa alvéolaires (HE 40 x); **B.** granulome géantocellulaire relativement mal formé (HE 200 x).

Inversement, si au moment d'un diagnostic de sarcoïdose ou de LIP il existe une anamnèse de pneumonies récurrentes ou des bronchiectasies, un diagnostic de CVID doit être envisagé.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

Il n'existe pas de recommandations précises quant à la prise en charge respiratoire des patients avec une CVID. Il est à notre avis utile de réaliser des explorations fonctionnelles respiratoires et un CT-scan thoraco-abdominal au moment du diagnostic de la CVID. En cas de normalité, les explorations fonctionnelles respiratoires devraient être répétées à intervalles réguliers,²⁹ par exemple une fois par an. Un CT-scan devrait être répété uniquement en cas de modifications cliniques, pour limiter l'irradiation chez ces patients à risque de développer des cancers (risque relatif = 1,8 par rapport à la population générale). Les risques d'installation d'une hypertension portale, voire porto-pulmonaire, sont également élevés lors d'atteinte hépatique associée avec risque consécutif d'hémorragie sur varices œsopha-

giennes. Un suivi hépatique par ultrasonographie et fibroscan et la répétition d'œso-gastroduodoscopies à la recherche de varices sont recommandés.

L'indication à débiter un traitement lors d'une GLILD et les modalités de traitement ne sont pas codifiées. Dans une grande série, 42% des patients avec manifestations granulomateuses sont restés stables sans traitement.³⁰ Un traitement ne devrait être considéré qu'en cas de symptômes ou d'altérations fonctionnelles respiratoires. Des cas isolés d'amélioration après administration d'immunoglobulines ont été décrits, mais les données sont contradictoires.^{10,12,17}

Un traitement immunosuppresseur est généralement indiqué chez les patients présentant des symptômes persistants, ou une aggravation radiologique ou fonctionnelle respiratoire, mais doit être soigneusement évalué quant au risque d'infections sévères chez des patients déjà «naturellement» immunosupprimés. Les corticoïdes sont fréquemment utilisés, mais ne permettent une rémission complète ou partielle que dans la moitié des cas.³⁰ Le dosage et la durée du traitement ne sont pas codifiés. Des traitements immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le mycophénolate mofétil ont été utilisés avec un bénéfice incertain. L'hydroxychloroquine a été utilisée pour son effet inhibiteur de la production de TNF α .³⁰ D'autres agents bloquant le TNF α , tels que l'infliximab et l'éta nercept, ont été utilisés dans des cas isolés. Dans une étude rétrospective récente de sept cas, une thérapie combinée de rituximab et azathioprine (dirigée à la fois contre les lymphocytes B et T) a permis une amélioration radiologique et fonctionnelle significative.³¹

Une transplantation pulmonaire a parfois été réalisée pour une GLILD, mais l'évolution postopératoire peut être compliquée et la maladie peut récidiver dans le poumon transplanté.³²

PRONOSTIC

La présence d'une ou plusieurs complications non infectieuses dans la CVID est associée à une mortalité multipliée par 11 par rapport aux patients ayant des complications infectieuses seulement.⁵ Il existe peu de données sur le pronostic des patients avec GLILD. Selon deux études, l'atteinte granulomateuse pulmonaire évolue vers une insuffisance respiratoire terminale dans 24% des cas.^{14,26} Dans une série de 69 cas de CVID dont treize avec GLILD prouvée histologiquement, les patients avec CVID et GLILD avaient une survie médiane de 13,7 ans, contre 28,8 ans pour ceux avec CVID sans GLILD.¹³ L'insuffisance respiratoire est la cause la plus fréquente de décès,^{13,20} suivie par les lymphomes, d'autres cancers et les pathologies hépa-

Tableau 5. Causes de décès dans l'immuno-déficienc e commune variable (CVID)⁵

Insuffisance respiratoire	36%
Lymphomes	18%
Autres cancers	11%
Pathologie hépatique	9%
Infections	5%



tiques (tableau 5). La présence d'une maladie pulmonaire chronique constitue un facteur de risque de mortalité dans la CVID (risque relatif 2).⁵ ■

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr Stephan Schäfer, Institut de pathologie, Université de Berne, pour la figure 4.

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Adresse

Drs Maura Prella Bianchi et Romain Lazor
Pr Laurent P. Nicod
Service de pneumologie
Dr Igor Letovanec
Institut de pathologie
Pr François Spertini
Service d'immunologie et allergie
CHUV, 1011 Lausanne
romain.lazor@chuv.ch

Implications pratiques

- Un bilan fonctionnel respiratoire et un scanner thoraco-abdominal sont utiles au moment du diagnostic d'immunodéficience commune variable (CVID) pour détecter une pneumopathie interstitielle granulomato-lymphocytaire (GLILD)
- Chez un patient avec CVID, des symptômes respiratoires ou une détérioration des fonctions pulmonaires ne doivent pas être uniquement attribués à une exacerbation infectieuse de bronchiectasies et doivent faire évoquer une GLILD
- Une granulomatosse pulmonaire associée à une hypogammaglobulinémie doit faire suspecter une CVID et une GLILD, surtout s'il existe des pneumonies récidivantes ou des bronchiectasies. La sarcoïdose s'accompagne classiquement d'une hypergammaglobulinémie

Bibliographie

- 1 Conley ME. Diagnostic guidelines – an International consensus document. *Clin Immunol* 1999;93:189.
- 2 Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* 2009;145:709-27.
- 3 Buss G, Comte D, Spertini F, et al. Déficit immunitaire commun variable: ce qu'il faut savoir. *Rev Med Suisse* 2012;8:859-64.
- 4 Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007;27:308-16.
- 5 * Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012;119:1650-7.
- 6 Sanchez-Ramon S, Radigan L, Yu JE, et al. Memory B cells in common variable immunodeficiency: Clinical associations and sex differences. *Clin Immunol* 2008;128:314-21.
- 7 Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EURO-class trial: Defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008;111:77-85.
- 8 Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2007;178:3932-43.
- 9 Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, et al. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. *Blood* 2004;104:2441-3.
- 10 Cunningham-Rundles C, Radigan L. Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency. *Clin Immunol* 2005;115:147-53.
- 11 Grimbacher B, Warnatz K, Peter HH. The immunological synapse for B-cell memory: The role of the ICOS and its ligand for the longevity of humoral immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:409-19.
- 12 Popa V, Colby TV, Reich SB. Pulmonary interstitial disease in Ig deficiency. *Chest* 2002;122:1594-603.
- 13 Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, et al. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:415-21.
- 14 Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1997;127:613-7.
- 15 * Bouvry D, Mouthon L, Brillet PY, et al. Granulomatosis-associated common variable immunodeficiency disorder: A case-control study versus sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013;41:115-22.
- 16 Kaufman J, Komorowski R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in common variable immunodeficiency syndrome. *Chest* 1991;100:552-3.
- 17 Wislez M, Sibony M, Naccache JM, et al. Organizing pneumonia related to common variable immunodeficiency. Case report and literature review. *Respiration* 2000;67:467-70.
- 18 Walker JC, O'Connell MA, Pluss JL. Usual interstitial pneumonitis in a patient with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:847-51.
- 19 Spickett GP, Farrant J, North ME, et al. Common variable immunodeficiency: How many diseases? *Immunol Today* 1997;18:325-8.
- 20 Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2009;133:198-207.
- 21 Malphettes M, Gerard L, Carmagnat M, et al. Late-onset combined immune deficiency: A subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis* 2009;49:1329-38.
- 22 Mullighan CG, Fanning GC, Chapel HM, et al. TNF and lymphotoxin-alpha polymorphisms associated with common variable immunodeficiency: Role in the pathogenesis of granulomatous disease. *J Immunol* 1997;159:6236-41.
- 23 Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med* 2005;202:479-84.
- 24 Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: Pathogenesis, Castelman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis* 2002;2:344-52.
- 25 Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency – an update. *Arthritis Res Ther* 2012;14:223.
- 26 Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:251-61.
- 27 Park JE, Beal I, Dilworth JP, et al. The HRCT appearances of granulomatous pulmonary disease in common variable immune deficiency. *Eur J Radiol* 2005;54:359-64.
- 28 Hatab AZ, Ballas ZK. Caseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency treated with infliximab. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1161-2.
- 29 * Prasse A, Kayser G, Warnatz K. Common variable immunodeficiency-associated granulomatous and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:503-9.
- 30 * Boursiquot JN, Gerard L, Malphettes M, et al. Granulomatous disease in CVID: Retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol* 2013;33:84-95.
- 31 Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol* 2013;33:30-9.
- 32 Burton CM, Milman N, Andersen CB, et al. Common variable immune deficiency and lung transplantation. *Scand J Infect Dis* 2007;39:362-7.
- 33 Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885-9.

* à lire

** à lire absolument