

CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
BORDEAUX



centre de référence

maladies rares

Vitiligo et Cytopénies auto-immunes chez l'enfant



Rappels sur le vitiligo

Présentation des données issues de la cohorte nationale OBS'CEREVANCE

Dr Marine ROUX

Interne de Dermatologie, Docteur Junior

Service du Dr Christine LABREZE - CHU de Bordeaux - hôpital des enfants – site Pellegrin

Supervision : Dr Florence ASSAN, Dr Nathalie ALADJIDI

Relecture : Pr Julien SENESCHAL

Définition

Qu'est-ce que le vitiligo ?

- Maladie **auto-immune chronique acquise**
- **Destruction sélective des mélanocytes**, entraînant des macules dépigmentées
- Diagnostic clinique, aidé par l'examen en **lumière de Wood**



ÉPIDÉMIOLOGIE

- Prévalence mondiale : **0,36% à 1%** de la population générale
- Prévalence chez l'enfant : **0,24 %**
- 1/3 des cas pédiatriques débutent avant l'âge de 10 ans
- Age moyen : **4 à 8 ans** dans les séries pédiatriques



1



1



Type 1



Type 2



Type 3



Type 4



Type 5

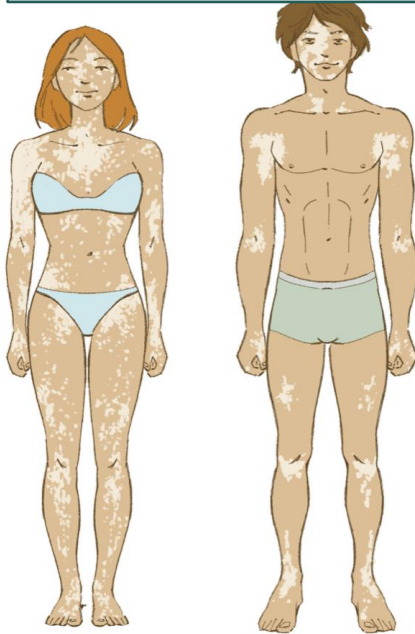


Type 6

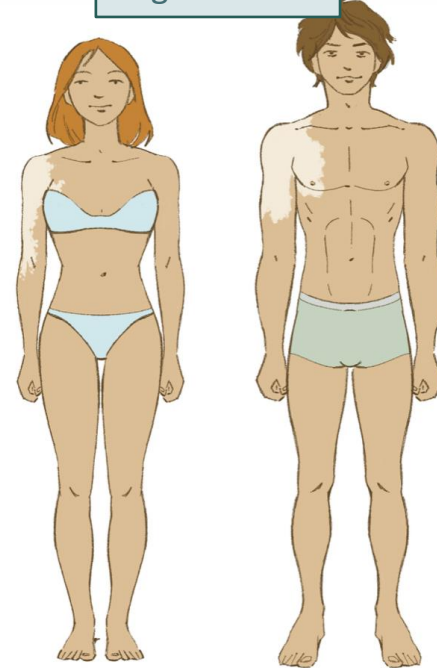


Présentation clinique

Non-Segmentaire (~90 %)



Segmentaire



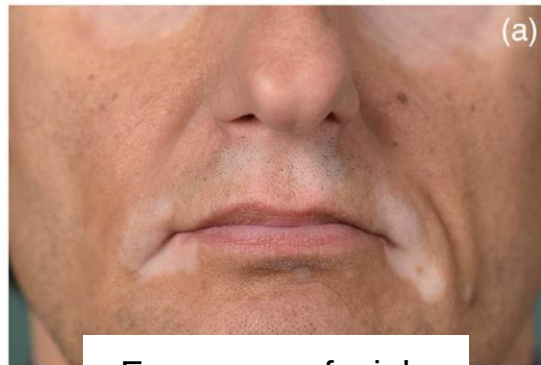
Présentation clinique

Böhm M, Tanew A. Vitiligo. J Dtsch Dermatol Ges. 2025 doi: 10.1111/ddg.15706.

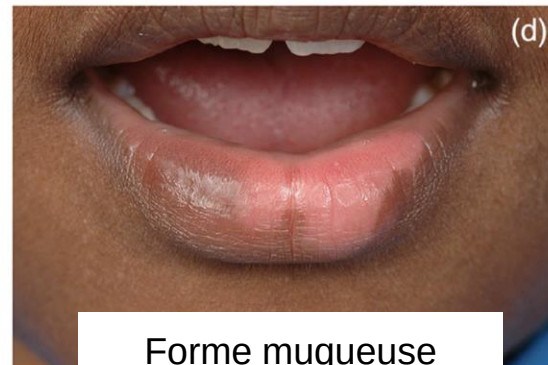
Non-Segmentaire (~90 %)
Généralisée / Vulgaire



Bilatérales et symétriques
Zones de frottements



Forme acro-faciale



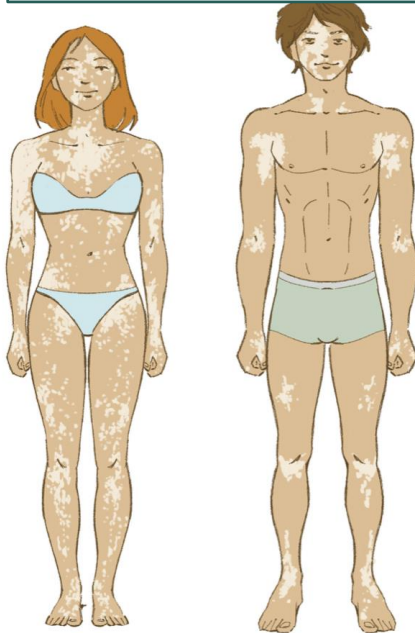
Forme muqueuse



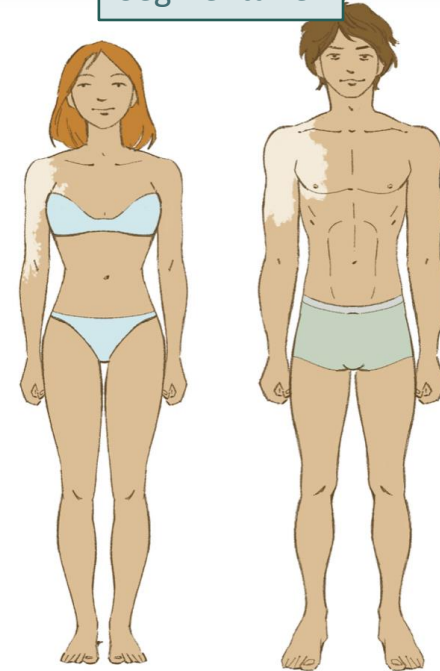
Seneschal J, et al. Vitiligo. Nat Rev Dis Primers. 2025. doi: 10.1038/s41572-025-00670-x.

Présentation clinique

Non-Segmentaire (~90 %)

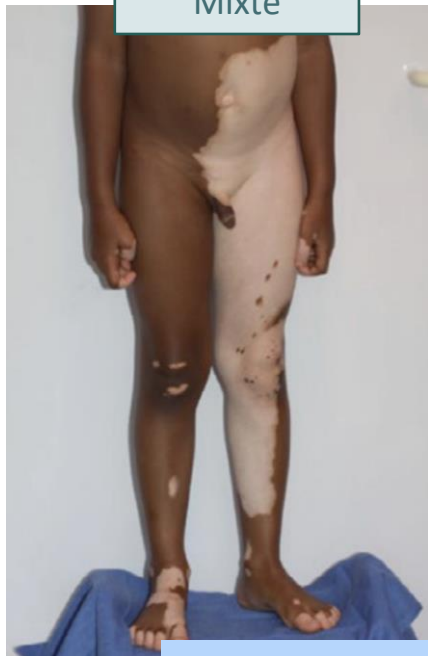


Segmentaire



Présentation clinique

Mixte



Segmentaire



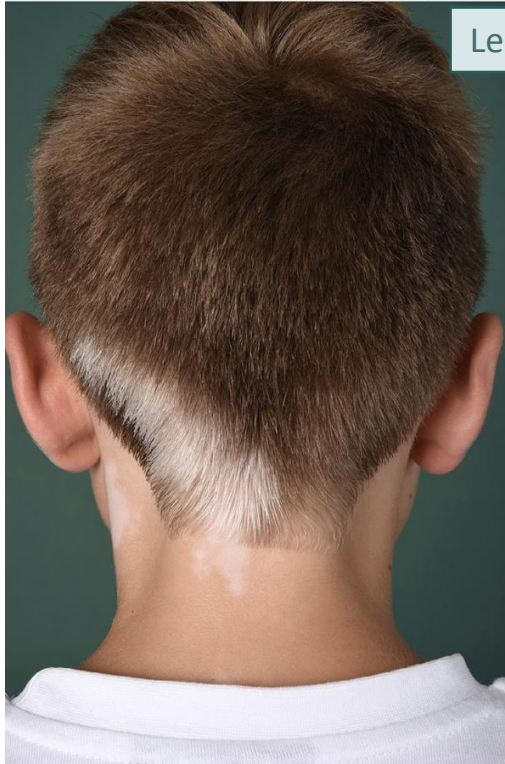
Unilatéral, distribution **blaschkoïde**
+ fréquent chez l'enfant

❗ **Forme mixte** : segmentaire évoluant secondairement vers un vitiligo non-segmentaire

Présentation clinique

Böhm M, Tanew A. Vitiligo. J Dtsch Dermatol Ges. 2025
doi: 10.1111/ddg.15706.

Leucotrichie / Poliose



Segmentaire

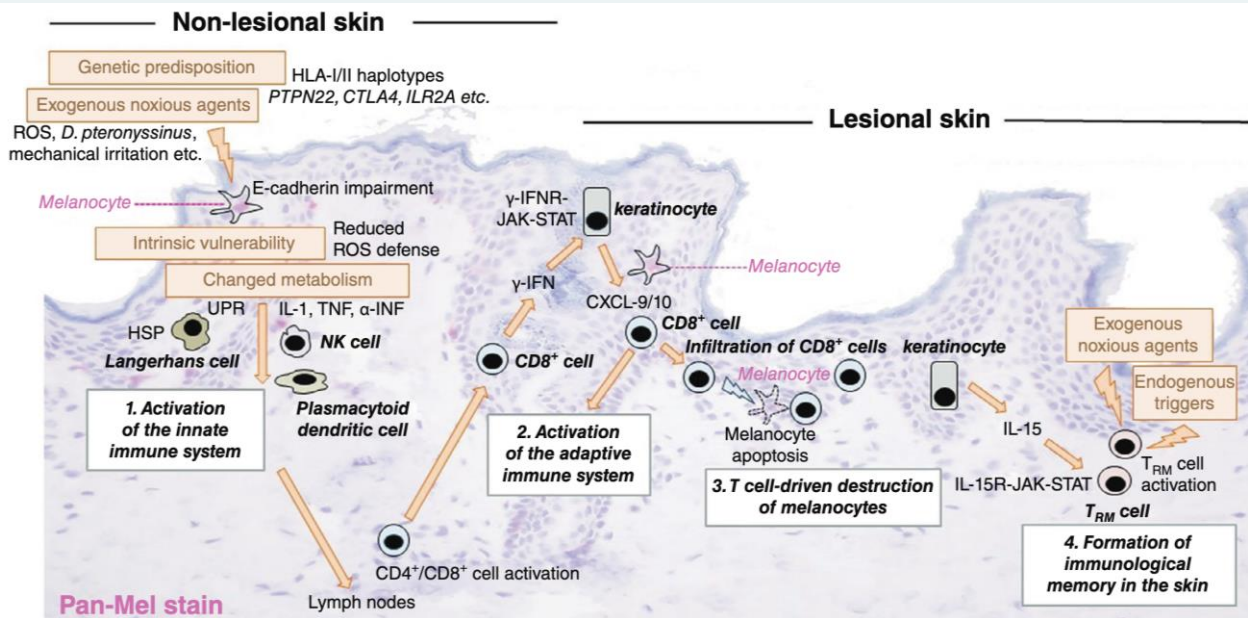


Unilatéral, distribution **blaschkoïde**
+ fréquent chez l'enfant

segmentaire évoluant secondairement vers un vitiligo non-segmentaire

Physiopathologie

Interaction complexe entre **susceptibilité génétique**, **stress oxydatif** et **réponse immunitaire adaptative** aboutissant à la **destruction des mélanocytes**.



Association aux dysimmunités systémiques

Dysthyroïdies

15-25%

Hashimoto / Basedow

Polyarthrite rhumatoïde

1-3%

Terrain **poly auto-immun**

Diabète de type 1

1-4%

Dépistage : Bilan **thyroïdien** systématique (TSH, AC anti-TPO et anti-Tg) au diagnostic



Association aux dermatoses inflammatoires

Dermatite atopique

10-30%

Pelade

3-8%

Psoriasis

2-5%

Dépistage : Interrogatoire et examen clinique

Thérapeutique

1



1. Stopper l'évolution

Maladie active (urgence) :

- ✓ Immunomodulateurs topiques (dermocorticoïdes ou inhibiteurs de calcineurines)
- ✓ Photothérapie UVB
- ✓ Mini-pulses corticothérapie PO

2



2. Repigmenter

Maladie stable :

- ✓ Topiques : dermocorticoïdes, inhibiteurs de la calcineurine
- ✓ Photothérapie UVB
- ✓ (+/- greffes)

3



3. Maintenir

Entretien :

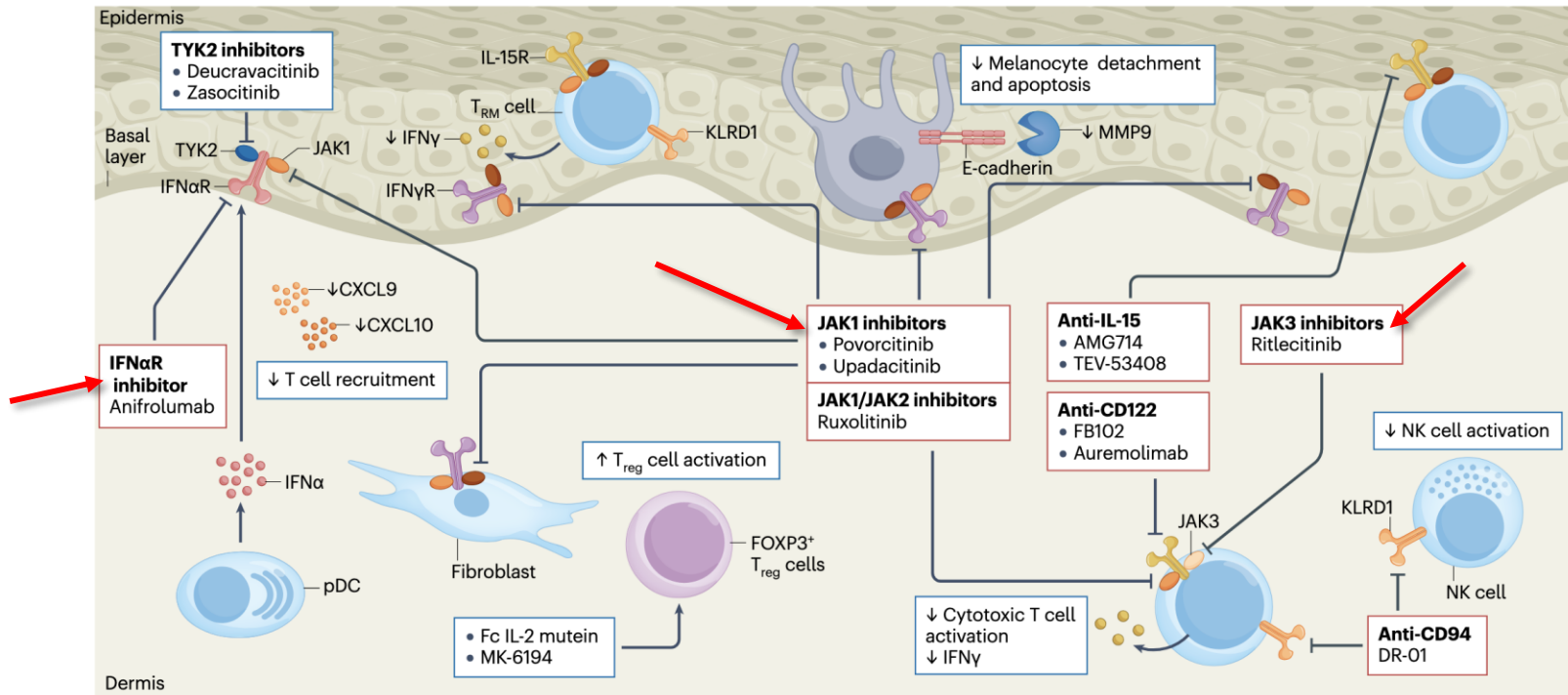
- ✓ Topiques 2x/semaine en prévention des rechutes
- ✓ Surveillance clinique



New : Inhibiteurs de JAK

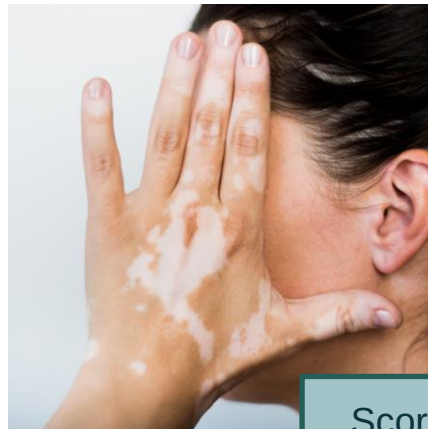
- **Ruxolitinib topique (JAK1/2) :** AMM dès 12 ans ($\leq 10\%$ de la SC). Essais en cours 6-12 ans.
- **Ritlecitinib & Upadacitinib :** essais de phase 3 en cours pour les formes étendues.

Thérapeutique



Le fardeau de la maladie

- **Maladie affichante et stigmatisante :**
impact psycho-social majeur
- Détresse émotionnelle, anxiété, baisse de l'estime de soi
- FDR altération de la qualité de vie :
 - Patients à peau plus foncée
 - Atteinte > 5 % de la SC
 - Atteinte visage ou mains



Scores de qualité de vie :

- X **DLQI** (générique)
- X **VitiQoL** (spécifique)
- X **VIPs-12** (spécifique)



État de la question



- **Lien vitiligo – maladies auto-immunes** systémiques
- **Modèle des syndromes monogéniques et erreurs innées de l'immunité (EII)** : co-occurrence dans les déficits de régulation (haploinsuffisance CTLA-4) et les syndromes polyendocriniens auto-immuns (APECED)



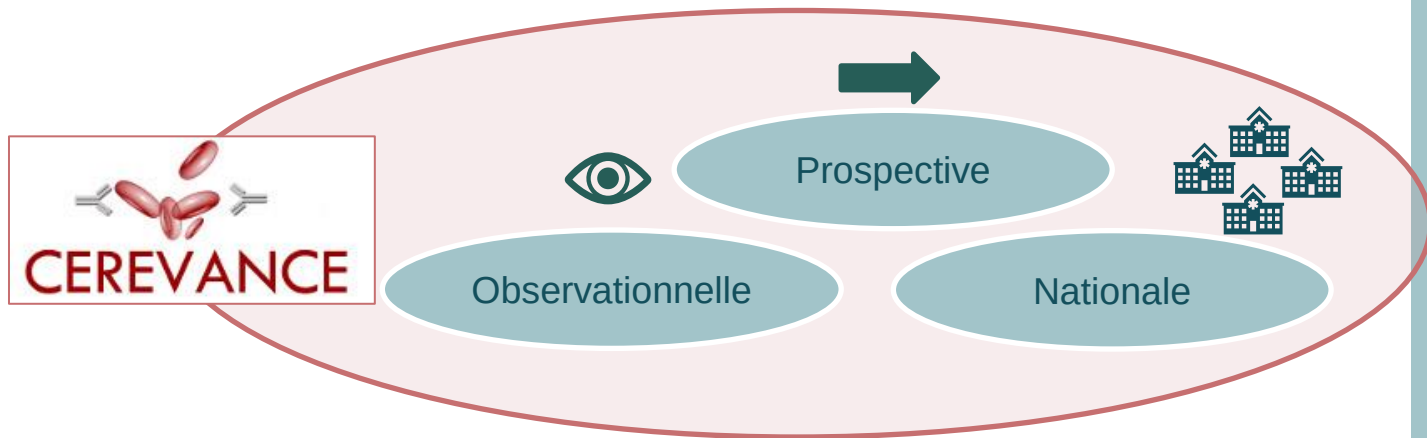
- *Prévalence du vitiligo dans cette population spécifique des CAI pédiatriques?*
- *Caractéristiques cliniques du vitiligo dans le contexte des CAI pédiatriques ?*
- *Vitiligo comme marqueur clinique d'une dysimmunité systémique à dépister ?*



Objectifs (via la cohorte nationale OBS'CEREVANCE) :

- Décrire le vitiligo chez les enfants atteints de CAI (prévalence, type)
- Décrire les autres manifestations auto-immunes extra-cutanées associés
- Décrire les caractéristiques immunologiques et génétiques de ces enfants

Matériel et méthodes



Critères d'inclusions :

- *Enfants inclus dans la cohorte OBS'CEREVANCE (consentement signé)*
- *Ayant un antécédent personnel ou familial au 1^{er} degré de vitiligo*

Inclusion

Diagramme de flux (Flowchart)

Cohorte nationale OBS'CEREVANCE

Cytopénies auto-immunes (CAI) à
début pédiatrique (N = [2424])

Critères d'inclusion :
Vitiligo personnel OU
Vitiligo chez un parent au 1er degré

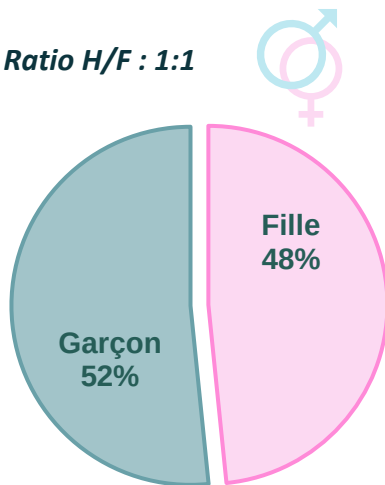
Total des patients inclus dans l'étude
(N = 31)

Patients CAI avec vitiligo
personnel (N = 13)

Patients CAI avec parent au 1er
degré atteint de vitiligo (N = 18)

Population

Ratio H/F : 1:1



Age médian au diagnostic de CAI :
8 ans [0,7-16,6]

Patients CAI avec vitiligo
personnel (N = 13)

8 (61%) Garçons 5 Filles

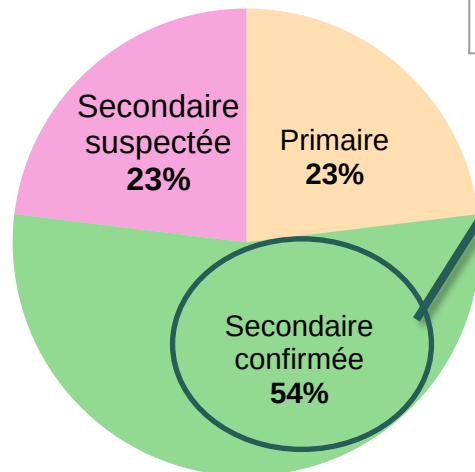
Patients CAI avec parent au 1er
degré atteint de vitiligo (N = 18)

Type de Cytopénie Auto-Immune (CAI)	N=13 (%)
Syndrome d'Evans	6 (46%)
Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)	4 (31%)
Anémie Hémolytique Auto-Immune (AHAI)	3 (23%)

Type de Cytopénie Auto-Immune (CAI)	N=18 (%)
Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)	8 (44%)
Syndrome d'Evans	6 (33%)
Anémie Hémolytique Auto-Immune (AHAI)	4 (22%)

Caractéristiques de la CAI

Patients CAI avec vitiligo personnel (N = 13)



Etiologie

Déficit Immunitaire Primitif (DIP)*

6 (86%)

Lupus Érythémateux Systémique (LES)

1 (14%)

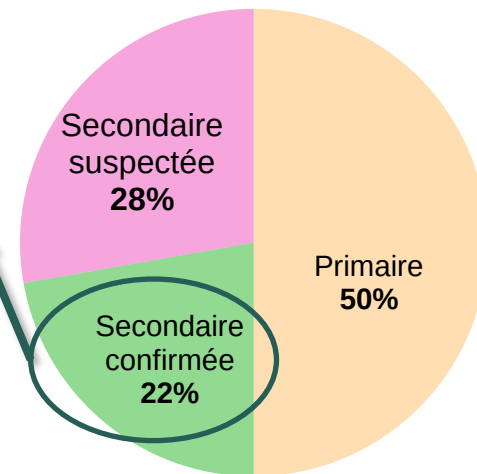
Déficit Immunitaire Primitif (DIP)*

3 (75%)

Lupus Érythémateux Systémique (LES)

1 (25%)

Patients CAI avec parent au 1er degré atteint de vitiligo (N = 18)



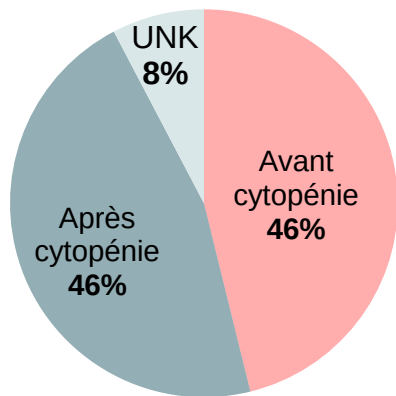
Etiologie

**Phénotype concordant et variant pathogène validé dans un gène de l'immunité (classe 4 ou 5)*

Patients CAI avec vitiligo
personnel (N = 13)

Phénotype clinique

Vitiligo Non-Segmentaire (VNS) :
13 (100%)



Apparition du vitiligo avant la
cytopénie AI : **6/13 (46,2%)**

Comorbidités dermatologiques associées	N (%)
Dermatite Atopique (DA)	3 (23%)
Pelade	1 (7,7)
Psoriasis	1 (7,7)
Pemphigoïde bulleuse	1 (7,7)
Autres anomalies pigmentaires	
Hamartome achromique	1 (7,7)
Tache(s) Café au lait (TCL)	1 (7,7)

Patients CAI avec vitiligo
personnel (N = 13)

Dysimmunité systémique

MIP cliniques

Atteinte d'organe (auto-immunes et inflammatoires)* (<i>hors CAI et dermato</i>)	N (%)
Pneumopathie interstitielle / GLILD	3 (23%)
Uvéite	2 (15%)
Diabète de type 1 (DT1)	2 (15%)
Atteinte neuro (vascularite, Guillain-Barré...)	2 (15%)
Myocardite	1 (7,7)
Maladie de Biermer	1 (7,7)
Cholangiopathie chronique	1 (7,7)

MIP biologiques

Auto-anticorps spécifiques* (<i>hors CAI</i>)	N (%)
AAN ≥ 160	5 (38%)
Anti-SSA	2 (15%)
Anti-TPO	2 (15%)
Anti-Facteur Intrinsèque (FI)	1 (7,7)
Anti-Thyroglobuline (Tg)	1 (7,7)
Anti-îlot de Langerhans	1 (7,7)
Anti-transglutaminase	1 (7,7)
Anti-gliadine (IgA)	1 (7,7)
Anti-GAD	1 (7,7)
Anticorps Anti-phospholipides (APL)	1 (7,7)

* Un même patient peut cumuler plusieurs
pathologies ou manifestations à médiation immune

Patients CAI avec vitiligo
personnel (N = 13)

Antécédents familiaux

Antécédents Familiaux notables (1er ou 2ème degré)*	N (%)
Pathologies rhumatologiques / connectivites (PR, SHARP, inclassé)	3 (23%)
Cytopénie Auto-Immune (CAI)	2 (15%)
Vitiligo	2 (15%)
Diabète de type 1 (DT1)	1 (7,7)
Autres dermatoses auto-immunes (DA, Pelade)	1 (7,7)
Liche Scléreux atrophique (LSA)	1 (7,7)

Antécédent familial de MIP clinique au
1^{er} ou 2nd degré : **5/13 (38,5%)**

Antécédent familial de MIP biologique
au 1^{er} degré : **2/13 (15,4%)**

Patients CAI avec parent au 1er degré atteint de vitiligo (N = 18)

Phénotype clinique

Comorbidités dermatologiques associées (enfant index)	N (%)
Dermatite Atopique (DA)	2 (11%)
Pelade	1 (5,6)
Urticaire chronique	1 (5,6)
Syndrome de Raynaud	1 (5,6)

MIP cliniques

Atteinte d'organe (auto-immunes et inflammatoires) (hors CAI et dermato)	N (%)
Myosite (cas index)	1 (5,6)

MIP biologiques

Auto-anticorps spécifiques (hors CAI)	N (%)
AAN ≥ 160	6 (33%)
Anti-muscle lisse	2 (11%)
Anti-TPO	1 (5,6)
Anti-Transglutaminase tissulaire	1 (5,6)
Anti-Réticuline	1 (5,6)
Anti-Ribosome P	1 (5,6)
Anti-GP210	1 (5,6)

Patients CAI avec parent au 1^{er} degré atteint de vitiligo (N = 18)

Antécédents familiaux

Antécédent familial de MIP clinique au 1^{er} ou 2nd degré : **12/18 (66,6%)**

Antécédent familial de MIP biologique au 1^{er} degré : **4/18 (22,2%)**

Antécédents Familiaux (1 ^{er} ou 2 ^{ème} degré)	N (%)
Dysthyroïdie	6 (33,3)
Cytopénie Auto-Immune (CAI)	2 (11,1)
Polyarthrite rhumatoïde	2 (11,1)
Diabète de type 1 (DT1)	1 (5,6)
Maladie coéliquie	1 (5,6)
Spondylarthrite	1 (5,6)
Psoriasis	1 (5,6)
RS3PE	1 (5,6)
Urticaire au froid	1 (5,6)
Syndrome CREST	1 (5,6)
Cirrhose biliaire primitive (CBP)	1 (5,6)
Lupus systémique	1 (5,6)
Sclérose en plaque (Sep)	1 (5,6)

Patients CAI avec vitiligo
personnel (N = 13)

Étude génétique réalisée :
9/13 (69%)

* Classification ACMG : 5

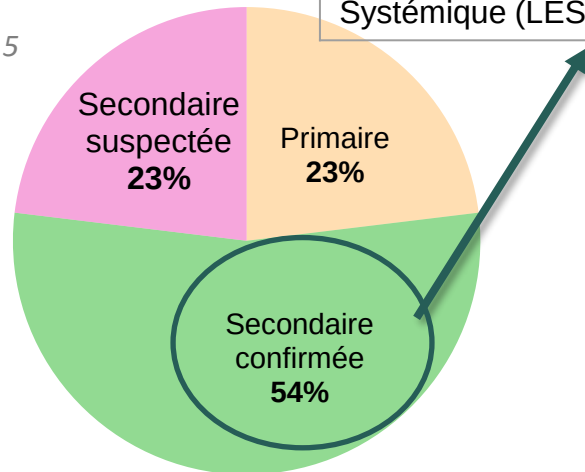
Explorations génétiques	N (%)
Bilan non contributif	3 (23%)
<i>CTLA4</i> * ¶	3 (23%)
<i>KMT2D</i> (Syndrome Kabuki)*	2 (15%)
<i>RAG2</i> * (Sanger)	1 (7,7%)

¶ Un patient *CTLA4* + micro-délétion du chromosome 2

A noter : *CTLA4* se trouve sur le chromosome 2

Caractéristiques de la CAI

Déficit Immunitaire Primitif (DIP)*	6 (85,7%)
Lupus Érythémateux Systémique (LES)	1 (14,3)



Etiologie

Patients CAI avec parent au 1er degré atteint de vitiligo (N = 18)

Exploration génétique

Explorations génétiques	N (%)
Bilan non contributif	2 (11,1)
Gène A * (Exome)	1 (5,6)
Gène B * (Sanger)	1 (5,6)
Gène C ** (Sanger)	1 (5,6)
Gène D ¶ *** (Exome)	1 (5,6)
Gène E ¶ *** (Sanger)	1 (5,6)
Gène F ***	1 (5,6)
Gène G *** (Exome)	1 (5,6)

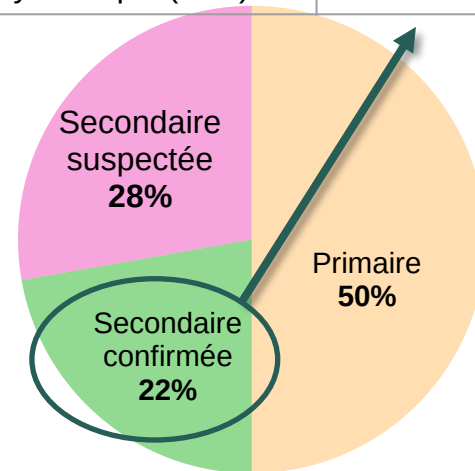
* Classification ACMG : 5

** Classification ACMG : 4

*** Classification ACMG : 3

¶ Un patient avec 2 gènes différents classe 3

Déficit Immunitaire Primitif (DIP)*	3 (75%)
Lupus Érythémateux Systémique (LES)	1 (25%)



Etiologie

Une sur-représentation du vitiligo

Dans notre cohorte :

Prévalence du vitiligo = 0,54%
parmi les enfants suivis pour une CAI

Dans la littérature :

Prévalence du vitiligo = 0,24% chez
l'enfant

Rapport de prévalence (Vitiligo chez les CAI / Vitiligo en
population générale pédiatrique) = **2,26 (IC 95% [1,03 - 3,48])**

⇒ Tendance à une **sur-représentation du vitiligo** au cours des
cytopénies AI en faveur **d'une association spécifique vitiligo / CAI**

Modèles monogéniques connus : CAI/Vitiligo

Le vitiligo est un **critère phénotypique déjà décrits dans plusieurs syndromes monogéniques** dysimmunitaires (DIP / EII) :

Anomalie des T-régulateurs :

APECED (Mutation *AIRE*)

Défauts des « check-points »

immunitaires :

Haploinsuffisance *CTLA4* (et *LRBA*)

Syndromes poly-malformatifs avec

immunodéficience :

Syndrome de **Kabuki** (Mutation *KMT2D*)

Déficits immunitaires combinés partiels:

Mutations *RAG1* et *RAG2*

Le vitiligo comme marqueur clinique



Patients CAI avec vitiligo
personnel (N = 13)

- 54% de **CAI secondaires confirmées**
(6 DIP avec gènes connus)
- Forte densité de **manifestations dysimmunitaires** cliniques et biologiques

Patients CAI avec parent au 1er
degré atteint de vitiligo (N = 18)

- **50% de CAI primaires**
- Moins de dysimmunité clinique et biologique associée

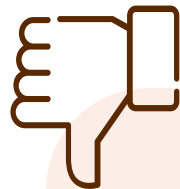
Terrain polygénique de susceptibilité auto-immune, l'hypothèse d'une association fortuite ne peut être exclue

⇒ L'association **CAI + Vitiligo** chez un enfant doit faire évoquer une **cause secondaire**



Forces

- *Peu de données dans la littérature (maladie rare)*
- *Données issues d'une large cohorte prospective nationale multicentrique*
- *Données descriptives à long terme de vie réelle*



Limites

- *Manque de puissance (faible échantillon)*
- *Biais d'information (lié à la méthode de recueil de données)*
- *Données manquantes*

« Take home message »



Le vitiligo peut être la première manifestation d'une cytopénie auto-immune



Sensibiliser les cliniciens (dermatologues) à dépister les comorbidités associées (NFS, réticulocytes)



Devant une CAI pédiatrique, la présence d'un vitiligo personnel doit faire alerter sur la possibilité d'une étiologie secondaire



Orientation vers un séquençage génétique haut débit à la recherche d'une Erreur Innée de l'Immunité

Pour la suite :

PHASE
1



Recueillir et regrouper les informations issues de la base de données OBS'CEREVANCE

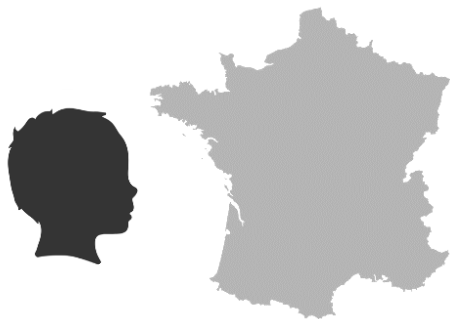
PHASE
2



Contacter les médecins immuno-hématologues et les dermatologues responsables de ces enfants pour compléter les informations



Merci de votre attention



Centre	Nb d'inclus
Besançon	5
Marseille	5
Paris - Necker	5
Bordeaux	4
Toulouse	3
Montpellier	2
Paris - Robert Debré	2
Lyon	1
Martinique	1
Nancy	1
Paris - Kremlin Bicêtre	1
Paris - Trousseau	1
Total	31



Table 2 | Vitiligo susceptibility loci

Locus	Gene symbol	UniProt name	Potential role in vitiligo	Refs.
1p13.2	<i>PTPN22</i>	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 22	T cell signalling	206
1p31.3	<i>FOXD3</i>	Forkhead box protein D3	Neural crest and melanoblast regulator	207
1p36.23	<i>RERE</i>	Arginine-glutamic acid dipeptide repeats protein	Transcription co-repressor expressed in lymphoid cells	208
2q24.2	<i>IFIH</i>	Interferon-induced helicase C domain-containing protein 1	Innate immune response to viral infection	209,210
2q33.2	<i>CTLA4</i>	Cytotoxic T lymphocyte protein 4	CD80-mediated and CD86-mediated T cell inhibition	211,212
3p13	<i>FOXP1</i>	Forkhead box protein P1	Essential for early B cell development	213
3q13.33	<i>CD80</i>	T lymphocyte activation antigen CD80	T cell priming by B cells, T cells and dendritic cells	210
3q28	<i>LPP</i>	Lipoma-preferred partner	Potential transcription co-activator	208
4p16.1	<i>CLNK</i>	Cytokine-dependent haematopoietic cell linker	Positive regulator of mast cells	210
5q22.1	<i>TSLP</i>	Thymic stromal lymphopoietin	A cytokine alarmin capable of activating skin dendritic cells to promote a T helper 2 immune response	212
6p22.1	<i>HLA-B</i>	Human leukocyte antigen B (HLAB)	Peptide antigen presentation	208
	<i>HLA-C</i>	Human leukocyte antigen C (HLAC)	Peptide antigen presentation	208
6p21.32	<i>HLA-DRB1</i>	Human leukocyte antigen DRB1	Peptide antigen presentation	208
	<i>HLA-DQA1</i>	Human leukocyte antigen DQA1	Peptide antigen presentation	208
6Q15	<i>BACH2</i>	Transcription regulator protein BACH2	Transcription activator or repressor with roles in B cell maturation and differentiation and in the balance between effector and regulatory T cells	210
10p15.1	<i>IL2RA</i>	Interleukin-2 receptor subunit- α	IL-2-dependent T cell activation	208
10q25.3	<i>CASP7</i>	Caspase 7	Executioner protein in apoptosis	210
11p13	<i>CD44</i>	CD44 antigen	Regulator of T cell activation, migration and survival	210
11q14.3	<i>TYR</i>	Tyrosinase	Melanogenesis regulator	208
11q21	Gene desert	Not applicable	<i>TYR</i> regulator	208
12q13.2	<i>IKZF4</i>	Zinc finger protein Eos	Transcription factor that promotes the function of regulatory T cells	210
14q12	<i>GZMB</i>	Granzyme B	Protease that mediates cytotoxic lymphocyte-induced apoptosis	208
15q12-13-1	<i>OCA2</i>	P protein	Melanosomal membrane transporter	210
16q24.3	<i>MC1R</i>	Melanocortin 1 receptor	Melanogenesis regulator	210
17p13.2	<i>NLRP1</i>	NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 1	IL-1 β -mediated innate immune response	207,214,215
22q12.1	<i>XPB1</i>	X-box-binding protein 1	Major histocompatibility complex class II regulator	212
22q12.3	<i>C1QTNF6</i>	Complement C1q tumour necrosis factor-related protein 6	Immune response to light-induced apoptosis	208
22q13.2	<i>TOB2</i>	Protein TOB2	Cell cycle progression inhibitor, regulator of T cell tolerance	210
Xp11.23	<i>FOXP3</i>	Forkhead box protein P3	T cell activity and development	212

Vitiligo susceptibility loci are reviewed in refs. 15,17.



Défauts des « check-points » immunitaires : Haploinsuffisance *CTLA4* (et LRBA)

> Clin Exp Immunol. 2021 Jul;205(1):28-43. doi: 10.1111/cei.13600. Epub 2021 May 3.

Comprehensive comparison between 222 CTLA-4 haploinsufficiency and 212 LRBA deficiency patients: a systematic review



M Jamee^{1,2}, S Hosseinzadeh¹, N Sharifinejad¹, M Zaki-Dizaji³, M Matloubi⁴,
M Hasani⁵, S Baris⁶, M Alsabbagh⁷, B Lo⁷, G Azizi⁸

Affiliations + expand

PMID: 33788257 PMCID: PMC8209572 DOI: 10.1111/cei.13600

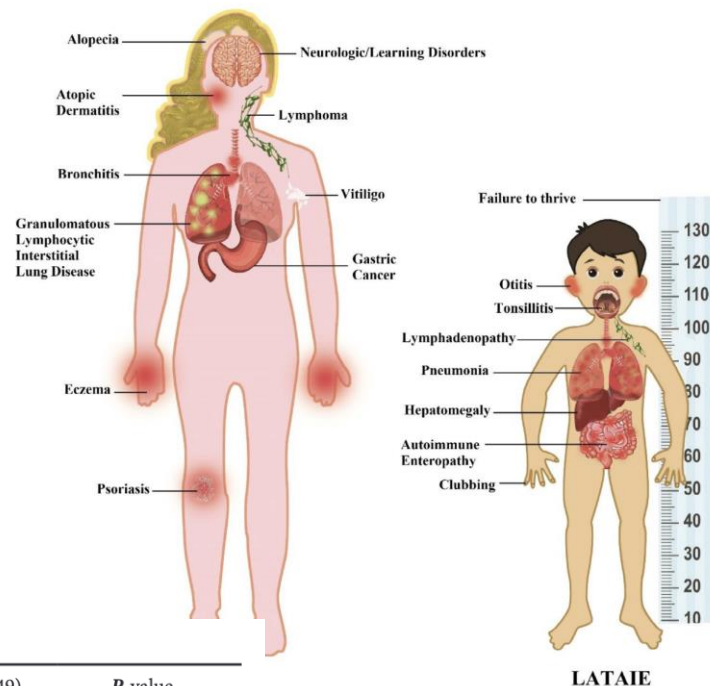


Table 2. Autoimmune disorders in CHAI and LATAIE syndrome

Autoimmunity	Total (n = 290)	CHAI (n = 141)	LATAIE (n = 149)	P-value
Autoimmune endocrinopathy (%)	91 (31.9)	39 (28.9)	62 (41.1)	0.260
Autoimmune enteropathy (%)	101 (35.3)	39 (28.9)	62 (41.1)	0.038*
Autoimmune cytopenia (%)	202 (68.9)	96 (67.6)	106 (70.2)	0.408
Autoimmune skin disorders (%)	44 (15.4)	30 (22.4)	14 (9.3)	0.001*
Others (%)	32 (11)	13 (9.2)	19 (12.7)	0.832

The statistically significant correlations are indicated in bold.

CHAI = cytotoxic T lymphocyte antigen 4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration; LATAIE = lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor deficiency with autoantibodies, regulatory T cell defects, autoimmune infiltration and enteropathy.

Anomalie des T-régulateurs : APECED (Mutation *AIRE*)

Review > [Autoimmun Rev.](#) 2022 Aug;21(8):103135. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103135.

Epub 2022 Jun 9.

Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach



Geir Bjørklund¹, Maksim Pivin², Tony Hangan³, Oksana Yurkovskaya²,
Lyudmila Pivina⁴

Affiliations + expand

PMID: 35690244 DOI: [10.1016/j.autrev.2022.103135](#)

Table 1

Endocrine and non-endocrine manifestations in autoimmune polyendocrine syndrome type 1 [4].

Endocrine manifestations	Percent
Addison's disease	72
Hypoparathyroidism	79
Thyroid disease	4
Gonadal insufficiency	
- Men	14
- Women	60
Insulin-dependent diabetes	12
Parietal cell atrophy	13
Non-endocrine manifestations	Percent
Chronic mucocutaneous Candida infection	100
Alopecia	29
Chronically active hepatitis	12
Malabsorption	18
Vitiligo	13
Keratopathy	35
Enamel defects	77
Tympanic membrane calcifications	33
Nail dystrophy	52



Anomalie des T-régulateurs :
APECED (Mutation *AIRE*)

Review > Biomedicines. 2024 Jan 9;12(1):132. doi: 10.3390/biomedicines12010132.

Cutaneous Manifestations in Autoimmune
Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal
Dystrophy (APECED): A Comprehensive Review



Florica Sandru ^{1, 2}, Razvan-Cosmin Petca ^{3, 4}, Mihai Cristian Dumitrascu ^{5, 6},
Aida Petca ^{5, 7}, Andreea-Iuliana Ionescu Miron ^{8, 9}, Livia-Cristiana Baicoianu-Nitescu ^{1, 2}

Affiliations + expand

PMID: 38255237 PMCID: PMC10813467 DOI: 10.3390/biomedicines12010132

Table 2. Alopecia and Vitiligo in APECED.

First Author/Year	Type of Study	Studied Population	Time Frame	Cutaneous Manifestations	
				Alopecia Areata	Vitiligo
Ahonen/1990 [30]	Retrospective	N = 68 Finnish patients with APS-1	1910–1988	N = 20 (29%) 4 months–21 years	N = 9 (13%) 1 month–15 years
Zlotogora/1992 [31]	Observational	N = 23 patients (11 males, 12 females) from 19 families of Iranian Jewish community APS-1	N/A	N = 3 (13%)	N/A
le/1998 [32]	Prospective	N = 41 patients with APS-1 (15 from Veneto, 9 from the area of Vicenza)	1967–1996	N = 15 (37%)	N = 6 (15%) complement-fixing melanocyte autoantibodies: N = 5
tupa/2006 [33]	Cross-sectional	N = 91 Finnish patients with APS-1	N/A	N = 11	N/A
is/2006 [35]	Cross-sectional	N = 18 Irish patients (11 females, 7 males) with APS-1	N/A	N = 6 (33%)	N = 2 (11.1%)
moine/2010 [36]	Observational	N = 19 French patients with APS-1	2007–2008	N = 10 alopecia universalis: N = 2	N = 4 universal vitiligo: N = 1 (female)
bas/2010 [37]	Retrospective	N = 20 siblings with APS-1 from 7 consanguineous families in Saudi Arabia	6 years	N = 9 (45%)	N/A
Meloni/2012 [38]	Prospective	N = 22 Sardinian pediatric patients with APS-1 from 17 families N1 = 13 females N2 = 9 males (median age, 30.7 years; range, 1.8–46 years)	1984–2011	Alopecia: N2 = 3 males (varied from areata to totalis) Vitiligo: N1 = 2 females (varied from spots to extensive depigmentation of skin and hair) more common after age 15 years (range, 8–25 years)	
Ferre/2016 [13]	Prospective	N = 35 consecutive patients from 32 nonconsanguineous families with clinical and/or genetic diagnosis of APS-1 from North and South America N1 = 14 males N2 = 1 female mean age 20 years (range, 7–64 years); N3 = 16 (45.7%) children, with a mean age of 11.6 years	2013–2015	17.1% 1 year 0% 2 years 3% 5 years 6% 10 years 11% 15 years 17% 20 years 17% 30 years 17% 40 years 17% 50 years 17% 60+ years 17% Age range (median, mean) 2–15 (8–8)	37.1%. 1 year 0% 2 years 3% 5 years 9% 10 years 17% 15 years 23% 20 years 31% 30 years 31% 40 years 34% 50 years 34% 60+ years 37% Age range (median, mean). 2–63 (11–15, 5)
Bruserud/2016 [39]	Prospective	N = 52 patients from 34 Norwegian families with APS-1	1996–2016	N = 16 (31%) Females/Males 5/11 Median Age at Onset 19 (4–41)	N = 8 (15%) Females/Males 4/4 Median Age at Onset 20 (15–51)
S Garelli/2021 [41]	Prospective	N = 158 Italian patients with APS-1 N1 = 103 females N2 = 55 males	at the onset and during a follow-up of 23.7 ± 15.1 years	Onset 2% 3 years of age End of follow-up 24% mean age of 13 ± 10 years	Onset 2% mean age of 4 ± 1.7 years End of follow-up 17% mean age of 17 ± 15 years

N/A = Not Applicable.



Syndromes poly-malformatifs avec immunodéficience : Syndrome de **Kabuki** (Mutation KMT2D)

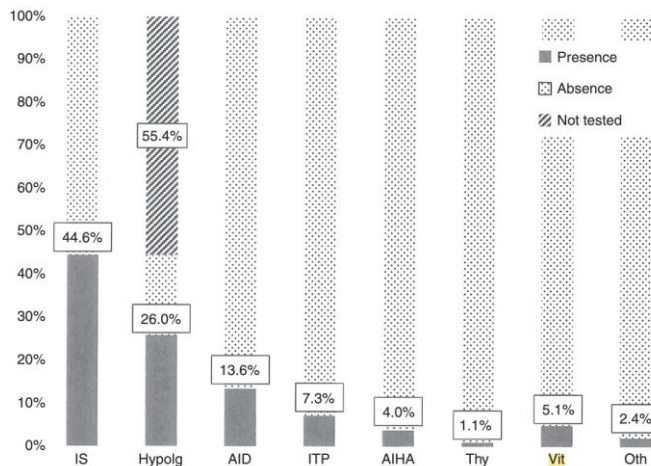


Fig. 1 Prevalence of immunodeficiency and autoimmune disorders in Kabuki syndrome (KS). Presence denotes presence of one of the following items: *AID* autoimmune disease, *AIHA* autoimmune hemolytic anemia, *Hypog* hypogammaglobinemia, *IS* infection susceptibility, *ITP* immune thrombocytopenic purpura, *Oth* other, *Thy* thyroiditis, *Vit* vitiligo. Absence denotes absence of the event. Not reported data were not available.

> *Genet Med.* 2020 Jan;22(1):181-188. doi: 10.1038/s41436-019-0623-x. Epub 2019 Jul 31.

Immunopathological manifestations in Kabuki syndrome: a registry study of 177 individuals



Henri Margot¹, Guilaine Boursier^{2,3}, Claire Duflos⁴, Elodie Sanchez^{2,3}, Jeanne Amiel⁵, Jean-Christophe Andrau⁶, Stéphanie Arpin⁷, Elise Brischoux-Boucher⁸, Odile Boute⁹, Lydie Burglen¹⁰, Charlotte Caille¹¹, Yline Capri¹², Patrick Collignon¹³, Solène Conrad¹⁴, Valérie Cormier-Daire⁵, Geoffroy Delplancq⁸, Klaus Dieterich¹⁵, Hélène Dollfus¹⁶, Mélanie Fradin¹⁷, Laurence Faivre¹⁸, Helder Fernandes^{19,20,21}, Christine Francannet²², Vincent Gatinos^{2,3}, Marion Gerard²³, Alice Goldenberg²⁴, Jamal Ghoumid⁹, Sarah Grotto¹², Anne-Marie Guerrot²⁴, Agnès Guichet²⁵, Bertrand Isidor¹⁴, Marie-Line Jacquemont^{26,27}, Sophie Julia²⁸, Philippe Khau Van Kien²⁹, Marine Legendre^{1,27}, K H Le Quan Sang³⁰, Bruno Leheup³¹, Stanislas Lyonnet⁵, Virginie Magry²², Sylvie Manouvrier⁹, Dominique Martin³², Godelieve Morel³³, Arnold Munnich⁵, Sophie Naudion^{1,27}, Sylvie Odent¹⁷, Laurence Perrin¹², Florence Petit⁹, Nicole Philip³⁴, Marlène Rio⁵, Julie Robbe³⁴, Massimiliano Rossi³⁵, Elisabeth Sarrazin²⁷, Annick Toutain⁷, Julien Van Gils^{1,27,36}, Gabriella Vera²⁴, Alain Verloes¹², Sacha Weber²³, Sandra Whalen³⁷, Damien Sanlaville³⁵, Didier Lacombe^{1,27,36}, Nathalie Aladjidi^{19,20,21}, David Geneviève^{38,39}

Affiliations + expand

PMID: 31363182 DOI: [10.1038/s41436-019-0623-x](https://doi.org/10.1038/s41436-019-0623-x)



Déficits immunitaires combinés partiels:

Mutations *RAG1* et *RAG2*

Review

> [J Clin Immunol](#). 2018 Aug;38(6):646-655. doi: 10.1007/s10875-018-0537-4.

Epub 2018 Jul 25.

RAG Deficiency: Two Genes, Many Diseases



Ottavia M Delmonte ¹, Catharina Schuetz ², Luigi D Notarangelo ³

Affiliations + expand

PMID: 30046960 PMCID: [PMC6643099](#) DOI: [10.1007/s10875-018-0537-4](#) [↗](#)

Autoimmune manifestations in 134 patients with CID-G/AI or with AS

Manifestation	CID-G/AI (n = 68) N (%)	AS (n = 66) N (%)
Cytopenias	36 (53)	38 (57.6)
AIHA	25 (36.7)	33 (50)
ITP	17 (25)	11 (16.6)
AIN	15 (22.1)	8 (12.2)
IBD, enteropathy	9 (13.2)	–
Vitiligo	8 (11.7)	–
Hypo/hyper-thyroidism	7 (10.3)	1 (1.5)
Vasculitis	6 (8.8)	3 (4.5)
Alopecia	5 (7.4)	1 (1.5)
Liver disease	4 (5.9)	1 (1.5)
Autoimmune neuropathies	4 (5.9)	–
Autoimmune myopathies	4 (5.9)	–
Nephritis	3 (4.4)	1 (1.5)

AIHA, autoimmune hemolytic anemia; *AIN*, autoimmune neutropenia; *AS*, atypical SCID; *CID-G/AI*, combined immune deficiency with granuloma and/or autoimmunity; *IBD*, inflammatory bowel disease; *ITP*, immune thrombocytopenia

Le Vitiligo : Un Marqueur Transversal des Dysrégulations Immunitaires Monogéniques

Le vitiligo ne doit pas être considéré comme une pathologie isolée, mais comme un critère phénotypique de plusieurs syndromes de dysrégulation immunitaire. Il témoigne d'une perte de tolérance envers le mélanocyte issue de mécanismes variés : anomalies des lymphocytes T régulateurs (Tregs), défauts des checkpoints immunitaires ou altération de la tolérance centrale.

Syndromes Monogéniques Associés au Vitiligo

Syndrome de Kabuki (KMT2D/KDM6A)



Le vitiligo y est une manifestation auto-immune non hématologique fréquente due à des mutations épigénétiques.

Prévalence du Vitiligo



(Cohorte française)

APECED / APS-1 (AIRE)



La prévalence du vitiligo atteint jusqu'à

37%

La prévalence du vitiligo atteint jusqu'à 37% chez les patients adultes présentant ce défaut de tolérance centrale.

13% à 37%
selon l'âge

Déficits en CTLA-4, LRBA et RAG



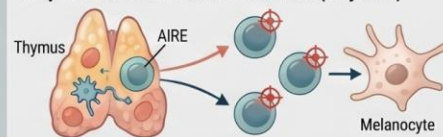
Ces pathologies de l'immunité "leaky" ou des checkpoints incluent souvent le vitiligo dans leur spectre clinique.

Syndrome APS-2
(Polygénique HLA)

~20%

Mécanismes Physiopathologiques de la Perte de Tolérance

Rupture de la Tolérance Centrale (Thymus)



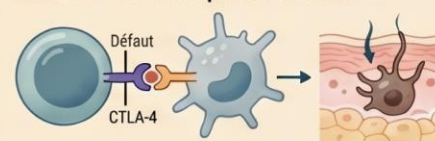
Les mutations d'AIRE permettent l'échappement thymique de lymphocytes 1 auto-réactifs ciblant les mélanocytes.

Dysfonctionnement des Lymphocytes T Régulateurs



Des défauts épigénétiques ou génétiques (FOXP3) empêchent le maintien de la tolérance immunitaire périphérique.

Anomalies des Checkpoints Immunitaires



Les défauts de la voie CTLA-4/LRRA déclenchent une infiltration auto-immune agressive contre les tissus cutanés.