

Déficit en adénosine désaminase 2: une maladie aux présentations multiples

Dr LEO CARATSCH^{a,b}, Dre CAROLINE SCHNIDER^c, Dre LAURA MOI^d, Dre KATERINA THEODOROPOULOU^e,
Pr FABIO CANDOTTI^d et Pr MICHAËL HOFER^c

Rev Med Suisse 2022; 18: 669-73 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.776.669

Le déficit en adénosine désaminase 2 (DADA2) est une maladie génétique auto-inflammatoire qui se manifeste le plus souvent à l'âge pédiatrique mais qui peut également débiter à l'âge adulte. Il se caractérise par une atteinte vasculitique responsable d'altérations cutanées et d'AVC associée à une immunodéficience et des cytopénies. Le diagnostic de DADA2 est posé par le dosage de l'activité de l'adénosine désaminase 2 (ADA2) et la confirmation par un test génétique d'une mutation dans le gène ADA2. Le traitement de choix du phénotype inflammatoire repose sur l'administration précoce d'anti-TNF α pour éviter la survenue d'un handicap neurologique majeur. En cas d'atteinte hématologique sévère, la greffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif actuellement disponible.

Adenosine deaminase 2 deficiency: a disease with multiple presentations

Adenosine deaminase 2 deficiency (DADA2) is a genetic auto-inflammatory disease that most often presents in childhood, but that can also have a late onset in adulthood. It is characterized by vasculitis, mainly of the skin and nervous system most often in the form of a stroke, associated to immunodeficiency and cytopenias. The diagnosis is made by measuring adenosine deaminase 2 (ADA2) enzymatic activity and confirming the presence of mutations in the ADA2 gene by genetic testing. The treatment of choice for the inflammatory phenotype is the early administration of anti-TNF α to avoid the risk of major neurological disabilities. In the case of severe hematological involvement, hematopoietic stem cell transplantation is the only curative treatment currently available.

INTRODUCTION

Le déficit en adénosine désaminase 2 (DADA2) est une maladie auto-inflammatoire autosomique récessive découverte en 2014.^{1,2} Quelque 300 cas ont jusqu'à maintenant été décrits dans la littérature. Maladie considérée comme rare, elle est probablement sous-diagnostiquée.^{3,4} En effet, la prévalence mondiale, estimée sur la base de la fréquence allélique, se situerait à environ 1 sur 200 000 habitants.⁴ Elle débute le plus souvent à l'âge pédiatrique mais peut également se manifester à l'âge adulte dans 16% des cas diagnostiqués.⁵ La présentation

clinique peut être extrêmement variée et se présenter selon 3 différents phénotypes: une atteinte inflammatoire, une atteinte hématologique et/ou une immunodéficience.⁵ La présentation initiale est souvent peu spécifique et présente un véritable défi pour le clinicien, d'autant plus qu'un diagnostic précoce est essentiel afin d'éviter les complications qui peuvent être sévères, notamment suite à un AVC. Le taux de mortalité global calculé par rapport au total de cas rapportés depuis la découverte de la maladie est relativement important (8%), notamment dû aux complications vasculaires inflammatoires (AVC).⁵ Certains phénotypes comme les formes auto-inflammatoires répondent aux anti-TNF α , pour autant que le traitement soit débuté précocement.^{5,6}

Le but de cet article est de revenir brièvement sur la pathogenèse, de décrire les différentes présentations cliniques ainsi que les options thérapeutiques.

GÉNÉTIQUE ET PATHOGENÈSE

Le DADA2 est une maladie à transmission autosomique récessive causée par des variantes pathogènes homozygotes ou hétérozygotes composites dans le gène ADA2 (anciennement appelé CECR1).⁶ Ce dernier code pour une enzyme appelée adénosine désaminase 2 (ADA2) qui catalyse la dégradation de l'adénosine en inosine. Contrairement à l'ADA1, qui a la même fonction mais est exprimée de façon ubiquitaire, l'ADA2 est principalement sécrétée dans le milieu extracellulaire par les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. La perte de l'activité de l'ADA2 mène à la persistance d'une concentration élevée d'adénosine qui favorise la conversion des macrophages en phénotype M1 pro-inflammatoire (**figure 1**).^{1,3,5} Par ailleurs, l'adénosine provoquerait la formation de NET (Neutrophil Extracellular Traps) par les neutrophiles, induisant la sécrétion de TNF α par les macrophages M1.⁷ Le déficit en ADA2 compromet également l'intégrité endothéliale, menant à des événements ischémiques et hémorragiques (**figure 2**).¹ Cette enzyme semble également jouer un rôle dans la maturation des lymphocytes. En cas de déficit enzymatique, on observe une diminution des lymphocytes B mémoires, T helper et cytotoxiques, ce qui jouerait un rôle dans l'apparition du déficit immunitaire et, notamment, de l'hypogammaglobulinémie.^{8,9} L'inflammation et le TNF α pourraient aussi jouer un rôle délétère dans la maturation des cellules B, car on observe chez certains patients traités par anti-TNF α une augmentation du taux d'immunoglobulines.⁸ Enfin, il semble que l'ADA2 joue également un rôle de facteurs de croissance essentiel pour le développement des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse, ce qui pourrait

^aService de médecine interne, Hôpital fribourgeois, 1700 Fribourg, ^bÉcole doctorale, Faculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^cUnité d'immunologie, allergologie et rhumatologie pédiatrique, Service de pédiatrie, Département femme-mère-enfant, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^dService d'immunologie et allergie, Département de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
leo.caratsch@unil.ch | caroline.schnider@chuv.ch | laura.moi@chuv.ch
aikaterini.theodoropoulou@chuv.ch | fabio.candotti@chuv.ch | michael.hofer@chuv.ch

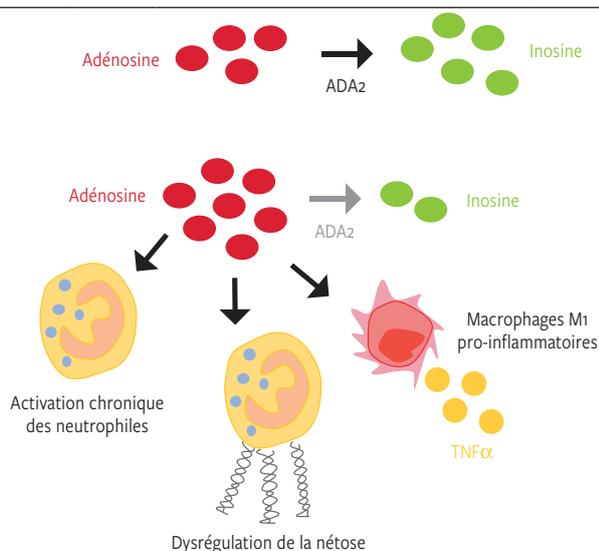
expliquer les cytopénies parfois sévères rencontrées chez les patients avec DADA2.³

La maladie a une expressivité et une pénétrance incomplète, expliquant que 2 membres d'une même famille puissent avoir une présentation différente tant en termes de sévérité que

d'expression clinique. Il existe, par ailleurs, des patients porteurs de variantes pathogènes ADA2 homozygotes qui sont totalement asymptomatiques.⁶ Il semblerait y avoir une corrélation entre le taux d'activité enzymatique plasmatique résiduelle et la sévérité du phénotype. Les patients ayant une activité enzymatique nulle seraient plus à risque de développer des cytopénies sévères, voire une aplasie médullaire nécessitant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, que ceux avec une légère activité résiduelle de l'enzyme.¹⁰

FIG 1 Physiopathologie du déficit en ADA2

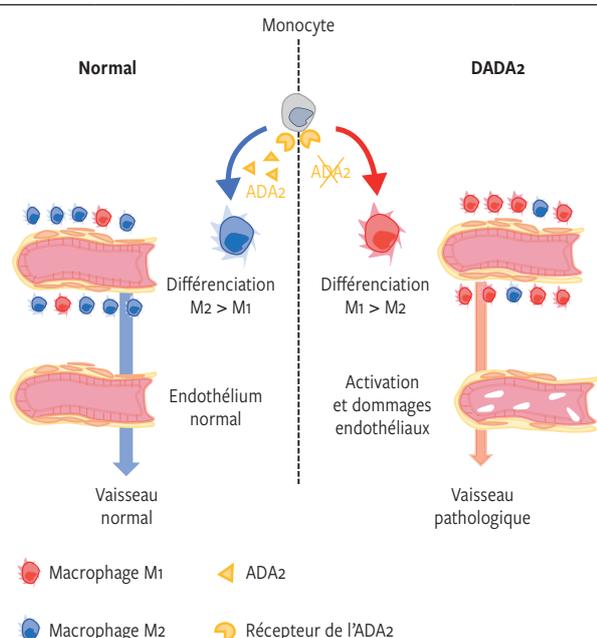
La nétose est un processus par lequel les neutrophiles expulsent de l'ADN et des protéines formant ainsi un filet (NET) pour capturer des micro-organismes pathogènes et participer à leur élimination. ADA2: adénosine désaminase 2.



(Adaptée de réf. 19).

FIG 2 Physiopathologie de la vasculite du déficit en ADA2

ADA2: adénosine désaminase 2; DADA2: déficit en adénosine désaminase 2.



(Adaptée de réf. 7).

PRÉSENTATION CLINIQUE

Il n'existe pas, à ce jour, d'études observationnelles prospectives sur de larges cohortes de patients DADA2. Cependant, une revue narrative, parue en 2021, décrit la présentation clinique chez 316 patients issus de rapports et de séries de cas.⁵ Depuis les premiers articles décrivant la maladie comme atteignant principalement le système nerveux central et la peau, le spectre de la manifestation clinique s'est largement étendu à d'autres organes (tableau 1).^{3,5} Nous pouvons regrouper les atteintes de la maladie en 3 grandes catégories: l'atteinte inflammatoire, l'atteinte hématologique et l'immunodéficience.^{3,5} La présentation clinique initiale est souvent peu spécifique, sous la forme d'une fièvre récurrente et/ou d'un syndrome inflammatoire persistant et ce n'est que par la suite que les patients développent des symptômes plus typiques pouvant former une triade complète ou non. Un DADA2 doit donc être évoqué dans le diagnostic différentiel d'une fièvre récurrente inexpiquée ou d'un syndrome inflam-

TABLEAU 1 Principales manifestations cliniques du DADA2

Ig: immunoglobuline; PRCA: Pure Red Cell Aplasia.

Manifestations	Prévalence
Générale	• Fièvre 52%
Cutanée	• Livedo 50% • Ulcères cutanés 22% • Nodules/érythème noueux 19% • Phénomène de Raynaud 10%
Neurologique	• AVC ischémique 35% • Atteinte des nerfs crâniens 11% • AVC hémorragique 10% • Neuropathie périphérique 9%
Rhumatologique	• Arthralgie/arthritis/myalgie 32%
Gastro-intestinale	• Douleurs abdominales 16% • Maladie inflammatoire de l'intestin 6% • Ischémie mésentérique 6%
Rénale	• Hypertension artérielle 17% • Anévrisme artériel 10%
Hématologique	• Hépatosplénomégalie 28% • Lymphopénie 19% • Neutropénie 15% • PRCA 10% • Adénopathie 7% • Thrombopénie 6% • Pancytopénie 3%
Immunitaire	• Hypogammaglobulinémie IgM 31% • Hypogammaglobulinémie IgG 23% • Hypogammaglobulinémie IgA 18% • Infections récurrentes 17%

(Adapté de réf. 5).

matoire d'origine indéterminée. Comme mentionné précédemment, l'âge d'apparition des symptômes se situe majoritairement dans l'enfance (84%).⁵

Atteinte inflammatoire

La maladie se manifeste principalement par une atteinte inflammatoire des vaisseaux (vasculite) similaire à celle observée en cas de PAN (périartérite noueuse). Jusqu'à 69% des patients présentent une atteinte cutanée, le plus souvent sous la forme d'un livedo (**figure 3**). Les autres atteintes de la peau sont les nodules sous-cutanés, les ulcères cutanés, le syndrome de Raynaud et les ulcères oraux.

Le système nerveux est le deuxième système le plus souvent atteint, avec comme manifestation principale l'AVC ischémique dont les conséquences peuvent être graves et laisser des séquelles à long terme. Les patients présentent plus rarement un AVC hémorragique, une atteinte des nerfs crâniens ou périphériques (polyneuropathie ou mononévrite multiple).

Une atteinte rénale peut se manifester sous la forme d'une hypertension artérielle ou d'anévrisme des artères rénales.

	FIG 3	Livedo chez une jeune patiente	
--	--------------	---------------------------------------	--

Chez cette patiente, le livedo touche les membres inférieurs et les mains. À noter l'aspect de mailles ouvertes (livedo racemosa) suspect d'une affection vasculitique, contrairement au livedo réticulaire à mailles fermées souvent physiologique.



(Photos fournies par la Dre Morren et la Dre Wouters, Leuven).

Une atteinte gastro-intestinale, plus rare, se manifeste principalement par des douleurs abdominales et rarement par une ischémie mésentérique.

Parallèlement aux atteintes d'organes et de façon concomitante aux épisodes de vasculite, les patients présentent souvent des poussées auto-inflammatoires avec une fièvre récurrente, des arthralgies et/ou arthrites et des douleurs abdominales.⁵ Cette présentation clinique peut faussement orienter le diagnostic, notamment vers une fièvre méditerranéenne familiale (FMF).

Atteinte hématologique

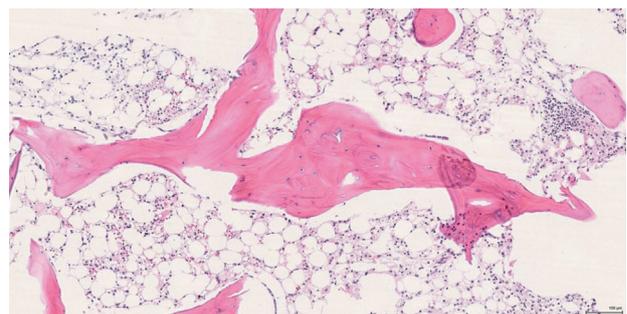
Les patients présentent parfois une atteinte hématologique d'une seule lignée cellulaire (anémie, lymphopénie, neutropénie ou thrombopénie) ou de toutes les lignées (pancytopenie). L'origine des cytopénies n'est pas encore totalement élucidée et plusieurs mécanismes semblent y contribuer. Chez certains patients, une composante autoimmune semble être la cause de l'atteinte d'une lignée isolée, sous la forme d'une neutropénie autoimmune ou d'une *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA), alors que d'autres patients développent une insuffisance médullaire progressive atteignant toutes les lignées.^{3,4,5} Chez ces derniers, il est supposé que l'ADA2 joue un rôle de facteur de croissance essentiel et que son absence est délétère à la maturation des progéniteurs.^{3,5} Jusqu'à 10% des patients peuvent avoir besoin d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques en raison d'une aplasie médullaire (**figure 4**) ou d'une atteinte sévère d'une lignée cellulaire.^{4,5} Cette présentation est souvent beaucoup plus précoce par rapport à la vasculite (âge médian: 0,5 vs 5 ans).¹⁰ D'autres manifestations rares comprennent la myélofibrose, la leucémie myéloïde aiguë et le syndrome d'activation des macrophages, rapportées chez moins de 1% des patients.⁵ Par ailleurs, certains patients peuvent également présenter une hépatosplénomégalie et des adénopathies.⁵

Immunodéficience

Un déficit immunitaire est présent sous la forme d'une hypogammaglobulinémie chez environ un tiers des patients, le plus fréquemment touchant les IgM (immunoglobulines M). Environ 17% des patients présentent des infections récurrentes,⁵

	FIG 4	Ponction biopsie de moelle osseuse montrant une pancytopenie sévère	
--	--------------	--	--

Chez ce patient, la moelle osseuse est fortement hypocellulaire, avec une image histologique d'aplasie médullaire sans excès de blastes ni fibrose.



(Photo fournie par la Dre Gengler, Service de pathologie clinique, CHUV, Lausanne).

principalement des voies aériennes ainsi que des infections aux virus du groupe *Herpès*. Certains auteurs recommandent de rechercher un déficit en ADA2 chez les patients atteints d'immunodéficience commune variable avec une atteinte vasculitique surajoutée ou un syndrome inflammatoire persistant inexpliqué.¹¹

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES ET DIAGNOSTIC

En phase inflammatoire, les patients présentent un syndrome inflammatoire biologique caractérisé par l'élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la CRP.⁵ En cas d'atteinte hématologique isolée, la CRP est rarement élevée.¹⁰ On ne retrouve par ailleurs que rarement des autoanticorps. En cas d'atteinte cérébrale, l'IRM est caractérisée par la présence d'infarctus lacunaire touchant le tronc cérébral et les noyaux gris centraux, avec souvent la mise en évidence de signes d'infarctus chroniques.¹² Des atteintes des gros vaisseaux cérébraux (anomalies de calibre, anévrismes) sont rarement retrouvées lors d'angiographie cérébrale.¹²

Le diagnostic se base sur la recherche d'une mutation génétique dans le gène *ADA2* par séquençage et le dosage de l'activité plasmatique enzymatique de l'ADA2. Ce dernier est important, car il existe de nombreux polymorphismes génétiques sur le gène *ADA2* sans répercussion fonctionnelle. En revanche, l'activité de l'ADA2 est presque toujours abaissée en cas de DADA2.^{3,6} Une équipe française¹³ a développé un algorithme guidant le diagnostic. Pour suspecter un déficit en ADA2 dans la population pédiatrique, il faut avoir des signes inflammatoires systémiques (fièvre à plus de 38 °C ou CRP au-dessus de 5 mg/dl) associés à des signes de vasculite neurologique ou cutanée. Pour les adultes, il faudrait en plus être confronté à au moins une récurrence inflammatoire ou une présentation chronique.¹³ Cet algorithme (figure 5) a de bonnes performances en cas de suspicion d'atteinte auto-inflammatoire de la maladie, mais ne permet pas de diagnostiquer les

patients souffrant d'atteinte hématologique isolée et ne tient pas compte de l'immunodéficience comme présentation clinique. Ces mêmes auteurs recommandent le dépistage génétique et de l'activité enzymatique du déficit en ADA2 chez les parents au premier degré d'un patient atteint du déficit.^{13,14}

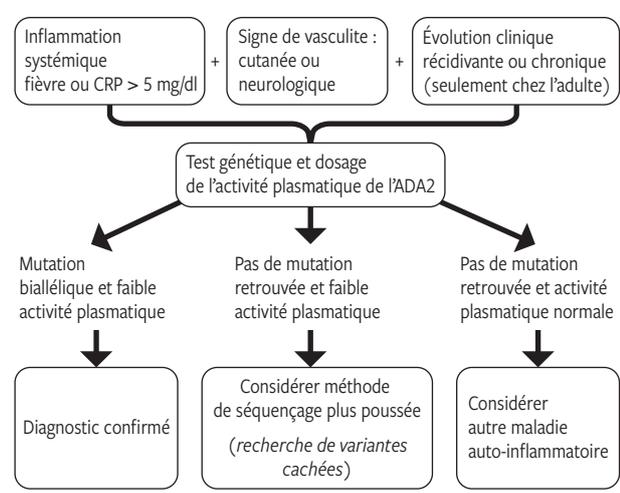
TRAITEMENT

Il n'existe pas de grande étude prospective investiguant le traitement de DADA2. Les recommandations se basent sur plusieurs séries de cas et sur une petite étude prospective.¹⁵ Les corticostéroïdes sont le traitement de choix de la poussée inflammatoire relayé par un traitement d'épargne de corticostéroïdes. Parmi ces derniers, les anti-TNF α se sont révélés être les plus efficaces, permettant chez la majorité des patients une rémission des poussées inflammatoires systémiques et notamment vasculaires. Les anti-TNF α ont montré leur efficacité dans la prévention des AVC et autres événements ischémiques, d'où l'importance d'introduire précocement un traitement.¹⁵⁻¹⁷ De façon intéressante, la thalidomide semble être l'alternative la plus efficace, probablement en raison de son activité anti-TNF α .¹⁶ Son utilisation demeure toutefois réservée en raison de ses potentiels effets secondaires. Elle est donc envisageable en cas d'échec du traitement anti-TNF α ou dans le cadre d'un pays à ressources limitées.¹⁶ En raison du nombre important de récurrences, il est recommandé de poursuivre le traitement à vie.^{16,17} Un suivi attentif des patients en rémission est nécessaire, avec une attention particulière à la formule sanguine, car ils peuvent développer des cytopénies sévères, malgré un phénotype inflammatoire contrôlé par le traitement immunosuppresseur.⁴

L'indication à traiter les patients asymptomatiques avec déficit en ADA2 découvert, par exemple, dans le cadre du dépistage familial d'un patient atteint, est encore controversée. Le but est de prévenir des séquelles et complications graves, notamment suite à un AVC pouvant survenir chez un patient initialement asymptomatique. Comme mentionné précédemment, il existe une corrélation entre le taux d'activité enzymatique résiduel et le phénotype de la maladie: les patients avec une activité enzymatique nulle seraient plus à risque de développer un phénotype hématologique grave alors que ceux avec une faible activité auraient tendance à développer un phénotype vasculitique.¹⁰ Cependant, cette observation est insuffisante pour permettre de prédire avec précision le risque de survenue d'un AVC chez un patient porteur d'une mutation homozygote ou hétérozygote composite sur le gène de l'ADA2 et il est donc à ce jour impossible de distinguer, parmi les patients asymptomatiques, ceux à risque de développer un AVC.⁴ En raison du risque de handicap neurologique sévère suite à un AVC et de l'efficacité des anti-TNF α pour prévenir leur survenue, certains auteurs recommandent le traitement systématique des patients asymptomatiques.^{4,6} Cependant, en raison de la nécessité de poursuivre un traitement anti-TNF α à vie, ce qui est associé à un risque infectieux augmenté et d'échappement au traitement par le développement d'anticorps anti-TNF α , certains auteurs sont moins prompts à recommander systématiquement un traitement prophylactique et préconisent une évaluation individualisée prenant en considération les préférences du patient et les risques liés à une immunosuppression prolongée.¹⁷

FIG 5 Algorithme pour le diagnostic des phénotypes inflammatoires

ADA2: adénosine désaminase 2.



(Adaptée de réf. 13).

Concernant la prévention secondaire suite à un AVC, les antiagrégants plaquettaires ainsi que les anticoagulants ne sont en général pas recommandés en raison du risque d'AVC hémorragique.³⁴

Chez les patients souffrant d'infections récurrentes dans un contexte d'hypogammaglobulinémie, un traitement de substitution en immunoglobulines est généralement requis. Une prophylaxie antibiotique ou antivirale peut également être envisagée. Chez les patients avec hypogammaglobulinémie et inflammation systémique persistante, les anti-TNF α auraient également un effet bénéfique sur les valeurs d'immunoglobulines.⁸ Cependant, cela reste à confirmer avec d'autres études.

En cas d'atteinte hématologique sévère, les anti-TNF α semblent peu efficaces et le seul traitement valable est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Celle-ci permet de traiter les conséquences hématologiques, immunologiques et également inflammatoires de la maladie.¹⁷⁻¹⁹ Le taux de succès est très élevé et la majorité des patients ne présentent plus de récurrence vasculitique ou hématologique de la maladie.¹⁸

Actuellement, une partie de la recherche sur DADA2 se concentre sur la thérapie génique, qui est déjà utilisée pour le traitement de l'immunodéficience commune variable causée par le déficit en ADA1.²⁰ Celle-ci consiste à prélever les cellules souches hématopoïétiques déficientes en ADA2 du patient, d'y introduire le gène codant pour l'ADA2 et de les réintroduire dans le patient. Il s'agit donc d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques préalablement manipulées génétiquement. L'avantage d'une telle approche par rapport à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est qu'elle ne dépend pas d'un donneur HLA-compatible et que son profil d'effets secondaires en termes de morbidité et de mortalité est moins important.²¹ Une étude préclinique a démontré des résultats prometteurs d'une telle approche en termes de sécurité, de faisabilité et d'efficacité.²¹

CONCLUSION

Le DADA2 est une maladie monogénique récessive caractérisée par un phénotype vasculitique et auto-inflammatoire qui peut être associé à des cytopénies plus ou moins sévères et à une immunodéficience. Il se présente principalement à l'âge pédiatrique, mais peut également se manifester à l'âge adulte. En raison de potentielles séquelles graves de la maladie, un diagnostic et un traitement précoces sont importants. Actuellement, même en l'absence d'études randomisées et contrôlées, les anti-TNF α sont le traitement de choix pour les atteintes inflammatoires et vasculaires. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est entreprise en cas d'échec de traitement ou de cytopénies très sévères et permet de guérir la maladie. La thérapie génique est prometteuse mais pas encore applicable en clinique.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements: Les auteurs remercient la Dre Gengler, la Dre Morren et la Dre Wouters pour les images qu'elles nous ont fournies.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le déficit en ADA2 débute le plus souvent à l'âge pédiatrique mais peut également se présenter à l'âge adulte
- La maladie se manifeste classiquement par une vasculite touchant le système nerveux central ou la peau pouvant mimer une panartérite noueuse. Cette atteinte est fréquemment associée à une hypogammaglobulinémie et des cytopénies
- Le diagnostic de DADA2 devrait être évoqué en cas d'immunodéficience commune variable associée à une atteinte vasculitique. Le diagnostic devrait être également évoqué en cas de fièvre récurrente inexpliquée ou de syndrome inflammatoire persistant
- Les anti-TNF α sont le traitement de choix de la maladie

1 *Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-Onset Stroke and Vasculopathy Associated with Mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014;370:911-20.

2 Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant Adenosine Deaminase 2 in a Polyarteritis Nodosa Vasculopathy. *N Engl J Med* 2014;370:921-31.

3 Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol* 2018;38:569-78.

4 Barron KS, Aksentijevich I, Deutch NT, et al. The Spectrum of the Deficiency of Adenosine Deaminase 2: An Observational Analysis of a 60 Patient Cohort. *Front Immunol* 2022;12:811473.

5 **Pinto B, Deo P, Sharma S, Syal A, Sharma A. Expanding spectrum of DADA2: A Review of Phenotypes, Genetics, Pathogenesis and Treatment. *Clin Rheumatol* 2021;40:3883-96.

6 Schnappauf O, Zhou Q, Moura NS, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Hidden Variants, Reduced Penetrance, and Unusual Inheritance. *J Clin Immunol* 2020;40:917-26.

7 Carmona-Rivera C, Khaznadar SS, Shwin KW, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 Triggers Adenosine-Mediated NETosis and TNF Production in Patients with DADA2. *Blood* 2019;134:395-406.

8 Schepp J, Proietti M, Frede N, et al. Screening of 181 Patients With Antibody Deficiency for Deficiency of Adenosine Deaminase 2 Sheds New Light on the Disease in Adulthood. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1689-700.

9 Schena F, Penco F, Volpi S, et al. Dysregulation in B-Cell Responses and T Follicular Helper Cell Function in ADA2 Deficiency Patients. *Eur J Immunol* 2021;51:206-19.

10 Lee PY, Kellner ES, Huang Y, et al. Genotype and Functional Correlates of Disease Phenotype in Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2). *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1664-72. e10.

11 Schepp J, Bulashevskaya A, Mannhardt-Laakmann W, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 Causes Antibody Deficiency. *J Clin Immunol* 2016;36:179-86.

12 Bulut E, Erden A, Karadag O, Oguz KK, Ozen S. Deficiency of Adenosine Deaminase 2; Special Focus on Central Nervous System Imaging. *J Neuroradiol* 2019;46:193-8.

13 Rama M, Duflos C, Melki I, et al. A Decision Tree for the Genetic Diagnosis of Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): A French Reference Centres Experience. *Eur J Hum Genet* 2018;26:960-71.

14 Nanthapal S, Murphy C, Omoyinmi E, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase Type 2: A Description of Phenotype and Genotype in Fifteen Cases. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2314-22.

15 Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, et al. Treatment Strategies for Deficiency of Adenosine Deaminase 2. *N Engl J Med* 2019;380:1582-4.

16 Caorsi R, Penco F, Grossi A, et al. ADA2 Deficiency (DADA2) as an Unrecognised Cause of Early Onset Polyarteritis Nodosa and Stroke: a Multicentre National Study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1648-56.

17 Cooray S, Omoyinmi E, Hong Y, et al. Anti-Tumour Necrosis Factor Treatment for the Prevention of Ischaemic Events in

Patients with Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2). *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:4373-8.

18 Hashem H, Bucciolli G, Ozen S, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Cures Adenosine Deaminase 2 Deficiency: Report on 30 Patients. *J Clin Immunol* 2021;41:1633-47.

19 **Fayand A, Sarabay G, Belot A, et al. Les multiples facettes du déficit en ADA2, vasculite, maladie auto-inflammatoire et immunodéficience : mise au point à partir des 135 cas de la littérature. *Rev Med Interne* 2018;39:297-306.

20 Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, et al. Consensus Approach for the Management of Severe Combined Immune Deficiency Caused by Adenosine Deaminase Deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:852-63.

21 Zoccolillo M, Brigida I, Barzaghi F, et al. Lentiviral Correction of Enzymatic Activity Restrains Macrophage Inflammation in Adenosine Deaminase 2 Deficiency. *Blood Adv* 2021;5:3174-87.

* à lire
** à lire absolument