



**HAL**  
open science

## Anticorps anti-cytokines : quel impact clinique en pathologie humaine ?

L. Gaigne, C. Piperoglou, N. Banzet, L. Ghellab, F. Vély, N. Schleinitz, M. Ebbo

► **To cite this version:**

L. Gaigne, C. Piperoglou, N. Banzet, L. Ghellab, F. Vély, et al.. Anticorps anti-cytokines : quel impact clinique en pathologie humaine ?. *La Revue de Médecine Interne*, 2022, 43 (9), pp.528-536. 10.1016/j.revmed.2022.06.006 . hal-03960104

**HAL Id: hal-03960104**

**<https://amu.hal.science/hal-03960104>**

Submitted on 13 Feb 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Anti-cytokine autoantibodies: Review of the literature

L. Gaigne <sup>a,\*</sup>, C. Piperoglou <sup>b,N</sup>, Banzet <sup>b,L</sup>, Ghellab <sup>b,F</sup>, Vély <sup>b,c</sup>, N. Schleinitz <sup>a,b</sup>, M. Ebbo <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Département de médecine interne, hôpital La Timone, CHU de Timone, Assistance publique–Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille université, Marseille, France

<sup>b</sup> Marseille immunopôle, hôpital de la Timone, Assistance publique–Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille université, Marseille, France

<sup>c</sup> CNRS, Inserm, CIML, Aix Marseille université, Marseille, France

**Auteur correspondant** : Adresse e-mail : lea.gaigne@gmail.com (L. Gaigne).

**Keywords** : Autoantibodies, Cytokine, Immunodeficiency, nterferon alpha, Interferon gamma, GM-CSF

## 1. Introduction

Les cytokines sont des protéines sécrétées qui exercent une activité biologique via des récepteurs membranaires spécifiques à la surface cellulaire et couplés à des voies de transduction du signal. Produites en réponse à des stimuli endogènes et exogènes, elles agissent sur les cellules portant leurs récepteurs spécifiques en modulant leur prolifération et leur différenciation, régulant ainsi la réponse immunitaire. De nature protéique, les cytokines portent des déterminants antigéniques qui peuvent être reconnus par le système immunitaire et déclencher le développement d'anticorps. Cela se produit dans des situations de rupture de tolérance immunitaire, comme dans le cas de certaines maladies auto-immunes ou après l'administration de thérapeutiques à base de cytokines. Les autoanticorps anti-cytokines (ACA) produits sont polyclonaux et peuvent être neutralisants ou non neutralisants. Ils sont dits neutralisants s'ils inhibent la liaison de la cytokine à son récepteur de surface cellulaire, et réduisent ainsi partiellement ou totalement son activité biologique [1].

## 2. Détection des anticorps anti-cytokines

Les ACA doivent être recherchés dans un contexte clinique évocateur. Leur détection sera alors d'une grande importance pour initier un traitement précoce et approprié. Les patients porteurs d'ACA sont également plus susceptibles d'être réfractaires aux traitements anti-infectieux de référence et plus à risque de rechute après ceux-ci, et une durée de traitement antibiotique plus prolongée est habituellement nécessaire. Ils doivent ainsi être recherchés en cas d'infection inhabituelle (agents infectieux concernés détaillés dans la Fig. 1), inexplicite et débutant à l'âge adulte (il s'agit de « phénocopies » auto-immunes, et donc acquises au cours de la vie, de déficits immunitaires héréditaires d'origine génétique concernant ces mêmes cytokines ou leurs récepteurs, commenc, ant quant à elles généralement tôt dans la vie, à un âge pédiatrique) [2].

Diverses méthodes sont utilisées pour le dépistage de ces ACA, parmi lesquelles l'enzyme-linked immunosorbent assay, l'utilisation de micro-puces, les protein arrays et les dosages en phase fluide. L'outil de dépistage le plus utilisé est probablement la technique multiplexe Luminex [3], utile pour détecter la présence de multiples ACA chez un même patient. Les tests fonctionnels les plus utilisés

pour déterminer les activités neutralisantes de l'ACA comprennent les tests de libération cellulaire de cytokines et l'étude de la phosphorylation de STAT induite par la présence de la cytokine cible [1].

### 3. Les ACA induits sous traitement

Les cytokines thérapeutiques produites par des lignées cellulaires humaines ou par technique d'ADN recombinant étaient initialement considérées comme peu antigéniques et incapables de déclencher une production d'anticorps spécifiques *in vivo*. Cependant, c'est en 1981, lors du traitement d'un patient atteint d'un carcinome nasopharyngé par IFN- $\alpha$ , que sont authentifiés pour la première fois des anticorps anti-cytokine recombinante [4]. Par la suite, des autoanticorps ciblant la cytokine thérapeutique après administration d'IFN- $\alpha$ , d'EPO, de G-CSF, de GM-CSF et d'IL-2 ont également été mis en évidence [5,6]. L'apparition de ces ACA est corrélée à la durée du traitement et à la dose de cytokine recombinante utilisée. L'incidence des ACA au cours de ces traitements est donc variable en fonction de la cytokine utilisée, de son mode de fabrication, de la voie et de la durée d'administration. Elle varie de 2,4 à 44 % pour les Interférons de type I [7–11], est inférieure à 2 % pour l'EPO [12,13] et inférieure à 10 % pour le G-CSF [14]. Ces ACA peuvent être neutralisants ou non. La génération d'ACA neutralisants est rapportée comme associée à une perte d'efficacité thérapeutique ainsi qu'à l'apparition de rechutes de la pathologie sous-jacente traitée. A contrario, les ACA non neutralisants peuvent être associés à une meilleure réponse thérapeutique en augmentant la demi-vie de la cytokine via la prévention de sa dégradation et de son élimination urinaire [15]. Ces anticorps anti-cytokines recombinants peuvent dans certains cas également cibler la cytokine produite de manière endogène et avoir des conséquences pathologiques : les anti-G-CSF humain recombinant (rh) peuvent être responsables d'une neutropénie et les anti-EPOrh d'une érythroblastopénie, avec une incidence actuelle de 0,02–0,03 pour 10 000 patients traités [16,17].

### 4. Les ACA endogènes

Les ACA sont des autoanticorps qui apparaissent sporadiquement au cours de la vie d'individus en bonne santé, et avec une fréquence plus élevée au cours de certaines maladies. Ces ACA endogènes sont généralement présents sous forme d'autoanticorps circulants de type IgG, à une prévalence et des titres faibles à indétectables chez les individus normaux en bonne santé, mais avec une prévalence accrue et des titres élevés dans certaines maladies auto-immunes ou infectieuses. De manière étonnante, les ACA associés à des maladies semblent se limiter à environ un tiers de toutes les cytokines connues. Les cytokines les plus ciblées sont les IFN de type I, II et III, l'IL-1 $\alpha$ , l'IL-6, l'IL-8, l'IL-12, l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-22, le G-CSF, le GM-CSF et le TNF- $\alpha$  [1].

#### 4.1. Chez le sujet sain

Chez le sujet sain, des ACA contre certaines cytokines peuvent être retrouvés, le plus souvent à un faible titre et rarement neutralisants (Tableau 1). On les retrouve avec une faible prévalence dans cette population, mais la formation de complexes cytokine-ACA rend leur mise en évidence plus difficile. L'existence de ces complexes a été démontrée pour les anticorps anti-IL-8, les anti-IL-1 $\alpha$ , les anti-GM-CSF et potentiellement les anti-TNF- $\alpha$ .

Du fait de l'absence de méthode standardisée de diagnostic et de seuils de référence de positivité et de négativité variables, leur prévalence varie selon les études.

On retrouve ainsi dans la littérature une prévalence chez le sujet sain d'anticorps anti-IFN- $\gamma$  inférieure à 2 %, d'anti-IL-1 $\beta$  de 5 à 24 %, et d'anti-GM-CSF de 3 à 100 %. Une étude danoise de 2017 rapporte que de très faibles titres d'ACA ciblant l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, l'IL-10, l'IFN- $\gamma$  ou le GM-CSF pouvaient être détectés chez 86 % des 8972 donneurs de sang testés [18]. Ces ACA sont rarement neutralisants et sont présents à des titres inférieurs à ceux retrouvés dans des populations de malades. Cependant, il a été rapporté que la majorité des pré-parations d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgV) testées pour ces ACA possède un effet neutralisant. Ceci est attribué à la présence de rares individus sains produisant de forts titres d'ACA [1,18].

À l'inverse, certains ACA n'ont jamais été retrouvés chez l'individu sain, il s'agit des anticorps anti-IL-2, IL-4, IL-12, IL-17 et IL-22. D'autres sont retrouvés chez moins de 1 % des sujets sains, comme les anti-IFN- $\gamma$  et les anti-IFN- $\alpha$ .

La prévalence des anti-IL-1 $\beta$ , anti-IL-6, anti-IL-10 et anti-GM-CSF est corrélée à l'âge des sujets [18].

Il existe une variation des taux sériques de certains ACA au cours d'épisodes infectieux. C'est le cas par exemple des anticorps anti-IFN- $\gamma$  non neutralisants, dont le titre augmente lors d'une infection virale puis diminue après la résolution de l'infection [19]. Dans une étude Scandinave, les anti-IFN- $\gamma$  étaient retrouvés dans les prépa-rations d'IgV issues de dons réalisés en hiver, avec des taux plus élevés en présence d'anticorps anti-viraux, et n'étaient pas retrouvés dans des préparations issues de dons réalisés en été [20].

Plusieurs fonctions sont supposées à ces ACA endogènes. Ils pourraient augmenter l'efficacité et la demi-vie de la cytokine en permettant son transport dans la circulation sanguine et sa protection contre son excré-tion urinaire et sa dégradation protéolytique.

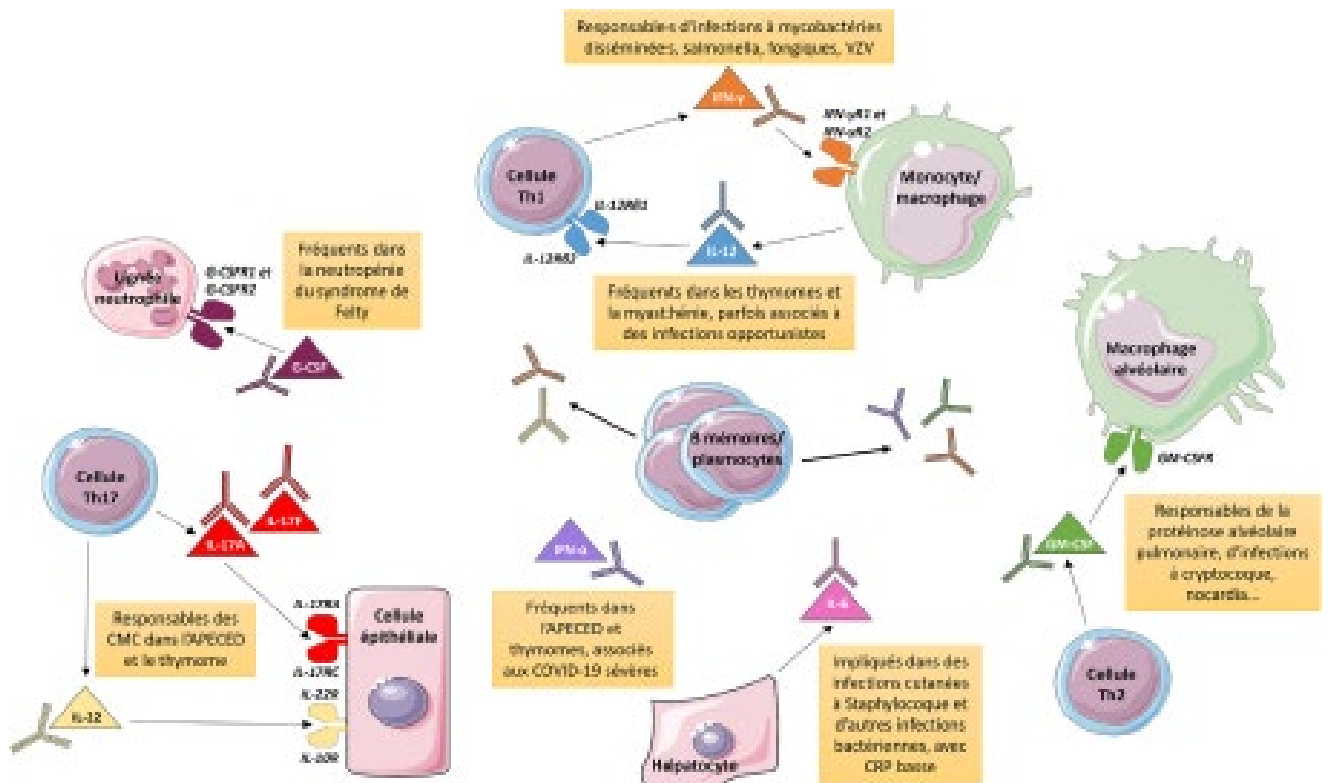


Fig. 1. Syndromes associés aux anti-cytokines. Adapté de [38].

Cette protection pourrait également avoir un effet immunomodulateur, en libérant la cytokine au niveau de cibles avec récepteurs de haute affinité. Enfin, l'effet neutralisant permettrait d'inhiber les effets néfastes de l'hyperproduction cytokinique induite par des épisodes infectieux ou immuno-inflammatoires [6,15,21].

## **4.2. En pathologie humaine**

### **4.2.1. Situations pathologiques associées à la survenue d'ACA**

Jusqu'à présent, trois syndromes ont été décrits associées à des combinaisons complexes d'ACA : APECED (Autoimmune poly-endocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy ou poly-endocrinopathie auto-immune de type 1), thymomes et mutations hypomorphes de RAG. Ils sont également retrouvés, dans une moindre mesure, dans diverses maladies auto-immunes et inflammatoires (Tableau 2).

**4.2.1.1. APECED.** L'APECED est une maladie génétique rare causée par une mutation dans le gène régulateur de l'autoimmunité (AIRE). Il s'agit d'une maladie à début juvénile, associant une candidose cutanéomuqueuse chronique, une hypoparathyroïdie, une insuffisance surrénale d'origine auto-immune et diverses atteintes auto-immunes. Le gène AIRE est impliqué dans les mécanismes de tolérance immune et contribue à la sélection négative des lymphocytes T auto-réactifs au niveau du thymus, des ganglions lymphatiques et de la rate. Les patients APECED ont de forts titres d'anticorps neutralisants anti-Interféron de type I. Même si les ACA dirigés contre les différents sous-types d'IFN- $\alpha$  et d'IFN- $\beta$  sont hautement neutralisants, peu d'association avec des infections virales récurrentes n'a été trouvée. Ce n'est que récemment que l'association entre la présence d'anticorps anti-IFN de type I et le risque de COVID-19 grave a été décrite [22]. Bastard et al. rapportent 22 cas de patients APECED de 8 à 48 ans ayant eu la COVID-19. Ils possédaient des anti-IFN de type I neutralisants préexistants, 86 % ont dû être hospitalisés et 68 % ont fait une forme sévère de COVID-19 [23]. Les patients APECED ont également une prévalence élevée d'anticorps dirigés contre les cytokines de la voie Th17, impliquées dans les défenses anti-fongiques, et responsables des candidoses cutanéomuqueuses chroniques (CMC) observées chez ces patients [24,25].

**4.2.1.2. Thymomes.** Le thymome, ou néoplasie épithéliale thymique, est une tumeur rare dérivée de l'épithélium de la glande thymique. Il survient en général chez l'adulte entre 30 et 70 ans, avec un âge médian de 50 ans. Ce sont des tumeurs souvent associées à la survenue de maladie auto-immune et à la présence d'ACA. La majorité des patients présente de forts titres d'anticorps anti-IFN de type I neutralisants, et certains des anticorps anti-cytokines de la voie Th17 qui seront associés à la survenue de candidoses. Ces combinaisons d'ACA dans les thymomes sont très variables. La survenue d'infections opportunistes (VZV, CMC, mycobactéries atypiques, cryptococcose) dans ces néoplasies thymiques est corrélée à la présence de ces combinaisons d'ACA [26].

**4.2.1.3. Mutations hypomorphes du gène RAG.** Les patients avec une mutation non-sens dans les gènes d'activation de la recombinaison 1 et 2 (RAG1/RAG2) ont un blocage du développement T et B et présentent un déficit immunitaire combiné sévère (SCID). Les mutations hypomorphes de RAG permettent un développement partiel des lymphocytes T et B et rendent compte d'une gamme de déficits immunitaires souvent associés avec une dysrégulation immune et de l'auto-immunité. Ceux-ci incluent le syndrome d'Omenn, le SCID atypique et le déficit immunitaire combiné avec maladie granulomateuse et/ou auto-immunité (CID-G/AI)[27]. Walter et al. ont trouvé chez ces patients une auto-réactivité contre de nombreux antigènes du soi dont des ACA. De forts titres d'ACA IgG neutralisants dirigés contre l'IFN- $\alpha$  et  $\beta$  sont retrouvés chez 63 % des patients avec CID-G/AI, 20 % des

**Tableau 1**  
ACA chez le sujet sain.

Anti-cytokine	Propriétés	Prévalence Sérum	Prévalence ACA neutralisants	Référence
IFN- $\alpha/\omega$	Antiviral, antiprolifératif, immunomodulateur	0–2 %	< 1 % (75–80 % des pools d'IgIV)	[1,20,22,62,63]
IFN- $\beta$	Similaire à INF- $\alpha$	< 1 %	0 %	[1,62]
IFN- $\gamma$	Fonctions communes avec les IFN de type I Stimule l'activation des macrophages et l'expression HLA-DR	< 1 %	0 %	[1,62]
IL-1 $\alpha$	Action pro-inflammatoire et immunomodulation des autres cytokines	5–24 %	$\pm$ dépend type cellule (85 % des pools d'IgIV, effet modéré)	[1,62,64–67]
IL-2	Facteur de croissance des lymphocytes T et régulateur des fonctions T	?	0 %	[62]
IL-4	Prolifération et différenciation des lymphocytes B, médiateur de la réponse immune humorale	?	0 %	[62]
IL-6	Action pro-inflammatoire, agit avec d'autres cytokines pour promouvoir la prolifération et différenciation cellulaire	9–15 % (0,1 % titre élevé)	< 1 %	[1,62,68]
IL-8	Action pro-inflammatoire, chémoattractant des neutrophiles	Libres 35 % Complexes 69–100 %	?	[69,70]
IL-10	Anti-inflammatoire et immunosuppressive	0,4 % 87 % IgIV (faible affinité)	< 1 %	[1,62]
IL-12	Développement lymphocytes Th1, production IFN- $\gamma$ , immunité contre pathogènes intracellulaires	0 %	0 %	[1,62]
IL-17A	Antibactérien et antifongique	0 %		[24,25]
IL-17F	Antibactérien et antifongique	0 %		[24,25]
IL-22	Antifongique au niveau des muqueuses	0 %		[24,25]
G-CSF	Facteur de croissance hématopoïétique sur les progéniteurs des granulocytes et des macrophages, maturation des macrophages	0–11 %	0 %	[1,62,71]
GM-CSF	Facteur de croissance hématopoïétique sur les progéniteurs des granulocytes et dans la maturation des granulocytes	0–0,3 % (100 % sous forme de complexes) Titres faibles	0 % (95–100 % des pool d'IgIV)	[1,62,70–72]
TNF- $\alpha$	Action pro-inflammatoire, défense de l'hôte contre les infections bactériennes	0–8 % (100 % sous forme de complexes)	0 %	[62,70,73,74]

**Tableau 2**  
ACA en situation pathologique.

Pathologie	Anti-cytokine	Prévalence sérum	Neut. (±)	Commentaire	Référence
APECED	IFN- $\alpha/\omega$	100 %	+	FR de COVID grave Associés à des taux d'IL-6 plus élevés Associés à la présence de CMC	<a href="#">[1,23–25,75,76]</a>
	IL-6	19,5 %	-		
	IL-17A	41–66 %	+		
	IL-17F IL-22	75–94 % 91 %	+ +		
Thymomes	Absents/Exceptionnels : GM-CSF, IL-1 $\alpha$ , IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-18, IFN- $\gamma$	13 %	-	Plus fréquents si myasthénie  Plus fréquents si myasthénie Associés infections opportunistes Associés à la présence de CMC	<a href="#">[1,25,26,75–78]</a>
	GM-CSF	59–88 %	+		
	IL-6	12,5 %			
	IL-12	47–90 %	±		
	IL-17A	5–18 %	+		
	IL-17F IL-22	5–10 % 5–10 %	+ +		
	Absents/Exceptionnels : IL-1 $\alpha$ , IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-18, IFN- $\gamma$				
Myasthénie sans thymome	GM-CSF	25 %	-	Uniquement dans les myasthénies tardives (> 40 ans)	<a href="#">[1,77,78]</a>
	IFN- $\alpha/\omega$	12–21 %	+		
	IL-12	8–12 %	+		
Mutations RAG	IFN- $\alpha/\omega$	52 %	+		<a href="#">[28]</a>
	IFN- $\gamma$	9 %	-		
	IL-12	22 %	±		
LED	IL-22	9 %	±	Corrélés activité faible Associés neutropénie Associés activité faible  Inversement corrélés au SLEDAI	<a href="#">[31,79,80]</a>
	BAFF	62,2–100 %			
	G-CSF	0–50 %			
	IFN- $\alpha/\omega$	5–42 %	±		
	IFN- $\gamma$	7 %	-		
	TNF- $\alpha$	1 %	-		
	IL-1 $\alpha$	3–5 %	-		
	IL-2	18,4 %			
	IL-10	3–18 %			
	IL-12	5 %			
GS	Rares < 5 % : GM-CSF, IL-6, IL-17A/F, IL-22			Associés autoanticorps multiples	<a href="#">[80–82]</a>
	G-CSF	4 %			
	GM-CSF	1–6 %			
	IFN- $\alpha/\omega$	6–10 %	±		
	IFN- $\gamma$	3–9 %	-		
	IL-1 $\alpha$	6–25 %			
	IL-12	6 %			
Polyarthrite rhumatoïde	Rares < 5 % : TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17A/F, IL-22			Faible titre  Associés maladie moins érosive Titre et complexes IL-8/anti-IL-8 corrélés à l'activité de la maladie  Associés maladie moins inflammatoire (NS)	<a href="#">[1,33,80,82–84]</a>
	GM-CSF	2 %			
	IFN- $\alpha/\omega$	1–2 %	-		
	IFN- $\gamma$	1 %	-		
	IL-1 $\alpha$	5–25 %	+		
	IL-8	100 %			
	IL-12 Ostéopontine	7 % 15 %			
Felty PAP MNTD non-VIH COVID-19 Sévères	Absents/Exceptionnels : TNF- $\alpha$ , IL-17/22, IL-18, IFN- $\gamma$			F > H, Asie du sud-est 50 % > 65 ans, 94 % hommes	<a href="#">[34]</a> <a href="#">[55]</a> <a href="#">[39–42]</a> <a href="#">[22]</a>
	G-CSF	73 %	±		
	GM-CSF	90 %	+		
	IFN- $\gamma$	47–98 %	+		
	IFN- $\alpha/\omega$	10,2 %	+		

Neut : neutralisant ; LED : lupus érythémateux disséminé ; GS : Gougerot-Sjögren ; PAP : protéinose alvéolaire pulmonaire ; MNTD : mycobactérie non tuberculeuse disséminée ; NS : non significatif ; F : femme ; H : homme.

syndromes d'Omenn et 33 % des SCID. Des ACA neutralisants contre les cytokines IL-12, IL-22, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  et IL-6 sont également retrouvés chez certains de ces patients. De manière intéressante, les patients présentant ces ACA avaient des antécédents d'infections virales graves (VZV, EBV, CMV) et un patient avec anticorps anti-IFN- $\gamma$  présentait une histoire d'infection mycobactérienne chronique [28]. Walter et al. suggèrent que cette formation d'ACA serait liée à une rupture de tolérance centrale lymphocytaire T, par une altération profonde de l'architecture thymique, et lymphocytaire B périphérique, par anomalie du développement lymphocytaire B et par l'élévation des taux sériques de BAFF promouvant la survie de lymphocytes B immatures auto-réactifs [28].

À noter également un cas rapporté d'une patiente avec un déficit immunitaire par mutation hétérozygote de NF $\kappa$ B2, pré-sentant des infections bactériennes pyogènes et virales (poxvirus, grippe) récidivantes et sévères révélant de forts titres d'ACA. Le déficit immunitaire associé à cette mutation a habituellement un phénotype proche du déficit immunitaire commun variable. Mais l'atteinte de cette voie de signalisation est responsable d'une altération de la tolérance centrale thymique par dysfonction d'expression du gène AIRE pouvant expliquer de la survenue d'ACA [29].

**4.2.1.4. Maladies auto-immunes.** Des anticorps dirigés contre diverses cytokines, y compris l'IFN- $\gamma$ , l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, l'IL-8, le TNF- $\alpha$  et l'ostéopontine, sont impliqués dans la modulation des processus inflammatoires. Chez les lupiques, des auto-anticorps neutralisants dirigés contre le facteur d'activation des cellules B (BAFF) ont été rapportés, mais ont été associés de manière inattendue à une signature IFN- $\gamma$  élevée mais également à une maladie moins active [30,31]. Les ACA peuvent aussi avoir des effets bénéfiques sur la réduction de l'activité de la maladie, en agissant comme des inhibiteurs et en régulant les cytokines pro-inflammatoires. Ceci a été montré pour les anti-IFN- $\gamma$  dans le lupus et le diabète de type 1, les anti-TNF- $\alpha$  dans le lupus, les anti-ostéopontine dans la polyarthrite rhumatoïde et les anti-IL-1 $\beta$  dans le syndrome de Sjögren et la polyarthrite rhumatoïde [30,32]. A contrario, certains ACA peuvent aggraver l'activité de la maladie en augmentant la biodisponibilité de la cytokine cible comme les anticorps anti-IL-6 dans la sclérodémie systémique, ou bien causer une exacerbation de la maladie liée à la présence de complexes immuns, comme les autoanticorps anti-IL-8 dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte ou dans la polyarthrite rhumatoïde [33]. Enfin des anticorps anti-G-CSF ont été rapportés comme associées à la neutropénie du syndrome de Felty et de patients lupiques [34].

**4.2.2. ACA associées à un syndrome d'immunodéficience acquise**  
**4.2.2.1. Les anticorps anti-IFN de type I.** Les IFN de type I régulent à la fois les réponses adaptatives et innées et agissent directement ou indirectement sur une variété de cellules immunitaires, y compris les cellules natural killer (NK), les lymphocytes T, B, les cellules pré-sentatrices d'antigène et les phagocytes. L'exposition des cellules aux IFN de type I induit un état antiviral et la production précoce d'interférons au cours d'une infection virale, et limite la réplication virale [35]. Les anticorps anti-IFN de type I, principalement IFN- $\alpha$  et IFN- $\beta$ , peuvent être associés à la survenue d'infections virales récurrentes [28,29] mais sont souvent asymptomatiques du fait de la redondance des différents types d'IFN [30]. Récemment, Bas-tard et al. ont démontré l'importance de cette voie dans la défense contre la COVID-19. Des anticorps anti-IFN de type I neutralisants, et préexistants à l'infection, sont retrouvés chez 10,2 % des COVID-19 graves, contre 0 % chez les malades non sévères et 0,3 % chez les sujets sains. Il s'agit de patients de sexe masculin dans 94 % des cas et d'âge adulte allant de 25 à 87 ans [22]. Le traitement spécifique de ces COVID-19 graves induits par des anticorps anti-IFN de type I n'est pas codifié, même si certains patients ont pu être traités par des injections d'IFN- $\gamma$  recombinant et/ou des échanges plasmatiques [23,36].

**4.2.2.2. Les anticorps anti-IFN- $\gamma$ .** L'IFN- $\gamma$  est le seul membre des interférons de type II. Il s'agit d'une cytokine clef dans la défense de l'hôte contre les pathogènes intracellulaires tels que les mycobactéries. Après avoir phagocyté le pathogène, les macrophages et cellules dendritiques sécrètent de



l'IL-12 qui va stimuler la sécrétion d'IFN- $\gamma$  par les lymphocytes T et les cellules NK. La fixation de l'IFN- $\gamma$  sur son récepteur à la surface des phagocytes conduit à son activation complète et à la destruction du pathogène intracellulaire. C'est ainsi que les anomalies génétiques héréditaires de la voie de l'IFN- $\gamma$  conduisent à des infections opportunistes sévères, survenant généralement dans la petite enfance, avec un regroupement de cas familiaux et impliquant souvent les mycobactéries, les salmonelles et certains virus [37]. La survenue de telles infections chez des adultes sans terrain génétique ou iatrogène évident oriente vers deux étiologies potentielles principales : l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la présence d'anticorps anti-IFN- $\gamma$  neutralisants [30]. Les infections rapportées comme associées à ces autoanticorps sont majoritairement des infections disséminées à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) (principalement *M. avium* complex, *M. abscessus*, *M. kansasii*) et tuberculeuse, à certaines bactéries (*Salmonella*, *Burkholderia*) ou champignons (*Penicillium*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*), ainsi que des réactivations du Virus Varicelle Zona [38]. On retrouve en effet de forts titres de ces anticorps anti-IFN- $\gamma$  neutralisants dans 47 à 98 % des infections disséminées à MNT non VIH et 2,8 à 9 % des infections pulmonaires à MNT [39–42]. Il s'agit d'infections sévères, pouvant être résistantes au traitement antibiotique seul et conduisant parfois au décès. Les patients rapportés sont majoritairement d'origine asiatique (environ 90 %), sont des femmes dans 60 à 90 % des cas et ont un âge médian de 45 à 65 ans [40,43,44]. Une association de ces autoanticorps avec les allèles HLA de classe II DRB1\*16:02 et DQB1\*05:02 est décrite dans deux cohortes portant sur 18 et 55 patients, haplotypes retrouvés principalement en Asie du sud-est et en Océanie (2,6 à 18,8 % de la population), ce qui concorde avec l'origine asiatique prédominante retrouvée dans cette affection [45–47]. La recherche et la mise en évidence de ces ACA permet d'initier des traitements spécifiques associés aux antibiotiques, principalement le rituximab ou le cyclophosphamide [44].

**4.2.2.3.** Les anticorps anti-IL-6. L'interleukine-6 est une cytokine pléiotrope qui joue un rôle majeur dans la régulation de la phase aiguë de l'inflammation et dans les réponses immunitaires adaptatives. Elle est produite par de nombreuses cellules, y compris les macrophages, les lymphocytes et les hépatocytes [35]. L'importance de cette voie dans la défense antibactérienne est illustrée par la sensibilité aux infections staphylococciques récurrentes et aux abcès dans le syndrome d'hyper-IgE, pathologie causée par une mutation perte de fonction de STAT-3, un facteur de régulation de la transcription activé en aval du récepteur à l'IL-6 [48]. Trois articles ont été rapportés décrivant quatre patients avec des anticorps neutralisants anti-IL-6 et ayant présenté des infections graves par des bactéries pyogènes [49–51] : un homme de 67 ans atteint d'empyème thoracique dû à une infection à *E. coli* et *S. intermedium*, une femme de 56 ans présentant de multiples abcès sous-cutanés dus à une infection à *S. aureus*, un garçon de 11 mois avec des épisodes récurrents d'abcès cutanés et de cellulite à *S. aureus* et une fille de 20 mois présentant un choc septique à *S. aureus*. Il convient de noter que dans chaque cas, les taux de protéine C-réactive (CRP) sont restés non-déTECTABLES malgré la gravité de l'infection. Il a été émis l'hypothèse que l'activité neutralisante des auto-anticorps anti-IL-6 pourrait entraîner un blocage de la signalisation de l'IL-6, et donc inhiber la production de CRP et conduire à une infection bactérienne sévère.

**4.2.2.4.** Les anticorps anti-IL-17 et IL-22. Il existe six membres des cytokines de l'interleukine-17. L'IL-17A et l'IL-17F sont les plus étudiées en raison de leur rôle dans l'immunité protectrice contre *Candida albicans* et de leur capacité à favoriser l'inflammation dans les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis. Ces cytokines sont produites par les lymphocytes T Th17 et agissent sur les cellules épithéliales pour induire l'expression de peptides antimicrobiens et favoriser le trafic des neutrophiles [52]. L'IL-22, membre de la famille des cytokines IL-10, est produite par une variété de cellules immunitaires innées et adaptatives et favorise la fonction de barrière épithéliale, la synthèse de peptides antimicrobiens et la production de cytokines pro-inflammatoires pour aider à la

défense de l'hôte [53]. La candidose cutanéomuqueuse chronique (CMC) est un syndrome clinique caractérisé par une infection superficielle récurrente ou persistante de la peau, des ongles et des muqueuses par des levures du genre *Candida*, généralement *C. albicans*. Le rôle central des cytokines IL-17 dans l'immunité contre *Candida* est soutenu par la description d'anomalies héréditaires avec défaut de développement des cellules orientées Th17 et la survenue de CMC [35]. Cette manifestation est également un symptôme majeur présent chez 90 % des patients APECED. C'est en 2010 que Kisand et Puel détectent de forts titres d'ACA neutralisants anti-IL-17 et/ou anti-IL-22 chez plus de 90 % des patients APECED et chez deux patients atteints de thymome avec CMC, alors qu'ils sont absents chez les sujets sains et dans d'autres pathologies avec auto-immunité [24,25]. Cette association forte suggère un lien de causalité entre le rôle neutralisant des ACA anti-IL-17 et anti-IL-22 et le développement de CMC chez les patients APECED.

**4.2.2.5. Les anticorps anti-GM-CSF.** Le GM-CSF est une cytokine capitale pour la différenciation terminale des monocytes en macrophages et est par conséquent essentielle pour l'immunité

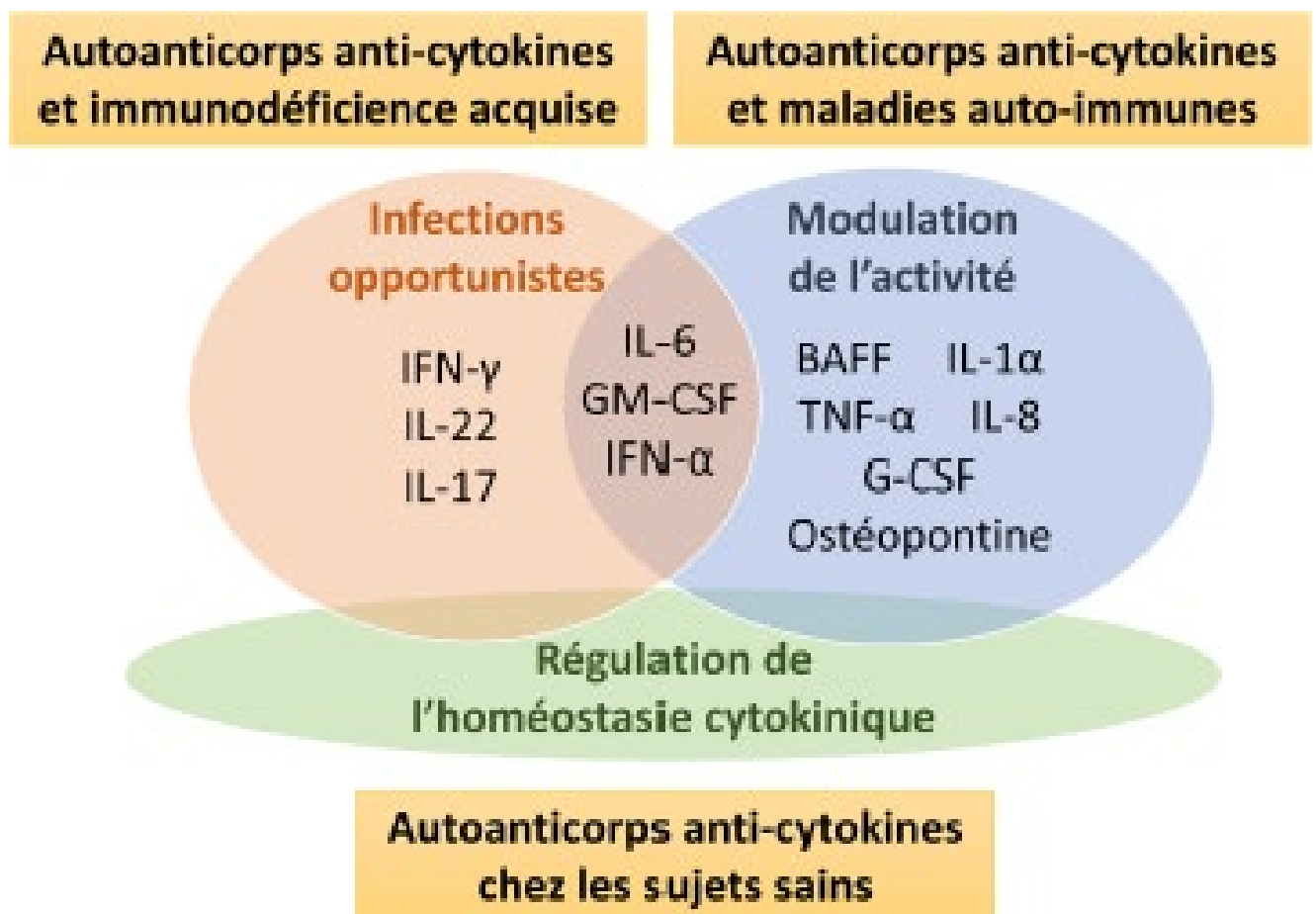


Fig. 2. Les ACA chez le sujet sain et en pathologie humaine. Adapté de [30].

innée et tous les processus impliquant des macrophages tels que l'élimination du surfactant dans les alvéoles pulmonaires [54]. La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une maladie rare caractérisée par l'accumulation alvéolaire des composants du surfactant qui gêne les échanges gazeux. Il s'agit d'une maladie pouvant être congénitale, secondaire ou acquise [55]. C'est en 1999 que l'équipe du Pr. Tanaka découvre la présence d'un facteur neutralisant le GM-CSF dans le lavage broncho-

alvéolaire de 11 patients atteints de PAP idiopathique [56]. Kitamura et ses collègues ont confirmé la présence et caractérisé des anticorps IgG anti-GM-CSF neutralisants présents dans le liquide alvéolaire et dans le sérum de ces patients [57]. Les anti-GM-CSF sont ainsi retrouvés dans 90 % des PAP, à présent appelées PAP auto-immunes, chez des patients à prédominance masculine et un âge moyen au diagnostic d'environ 50 ans [55]. Plus récemment, une altération de la phagocytose, de l'adhésion, de la cascade oxydative et de l'activité bactéricide des neutrophiles a été démontrée chez les patients atteints de PAP et s'est avérée reproductible dans des neutrophiles témoins normaux en présence d'ACA anti-GM-CSF provenant de sérums de malade [58]. Ces observations pourraient expliquer la surreprésentation d'infections opportunistes chez les patients avec une PAP auto-immune, comprenant des infections à mycobactéries non tuberculeuses, comme les bactéries du complexe *Mycobacterium avium*, à *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus*, *Nocardia*, *Aspergillus* et *Histoplasma* [59]. Il est intéressant de noter dans la revue de la littérature de Punatar que la survenue d'infections opportunistes liées aux anti-GM-CSF survenait plusieurs mois ou années avant la PAP chez 40 % des sujets [59]. Deux autres articles rapportent la détection de ces anti-GM-CSF chez 7/103 patients VIH négatifs atteints de méningite cryptococcique, dont seulement 2 développeront une PAP, et chez 5/7 patients atteints de nocardiose extra-pulmonaire, dont 2 patients auront des caractéristiques scanographiques évocatrices de PAP [60,61]. Le traitement des PAP auto-immunes, réservé aux formes sévères ou invalidantes, repose en première intention sur les grands lavages pulmonaires thérapeutiques et en seconde intention par l'administration de GM-CSF de préférence par aérosols ou par voie sous-cutanée. Le Rituximab peut être utilisé dans les formes réfractaires, mais son efficacité reste encore à démontrer et la plasmaphérese a été utilisée dans quelques cas avec une efficacité limitée [55].

## 5. En pratique clinique

Nous pensons qu'il existe donc trois situations cliniques où la recherche de ces ACA s'impose afin de guider au mieux la prise en charge : au diagnostic de protéinose alvéolaire pulmonaire, lors d'une infection opportuniste chez un adulte non atteint du VIH, et devant une pathologie connue pour induire des anti-interférons de type 1 neutralisants.

En l'absence d'infection au VIH, on recherchera des anti-IFN- $\gamma$  neutralisants en cas d'infections graves, disséminées, récidivantes ou successives : à MNT (principalement *M. avium* complex, *M. abscessus*, *M. kansasii*) et tuberculose, à certaines bactéries (*Salmonella*, *Burkholderia*) ou champignons (*Penicillium*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*), et on recherchera des anti-GM-CSF neutralisants lors d'infections graves, disséminées, récidivantes ou successives à : *Nocardia*, mycobactéries, champignons (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*). Le diagnostic de ces autoanticorps pathogènes aura une importance diagnostique et thérapeutique. Elle fera discuter la mise en place d'un traitement immunosuppresseur ou éventuellement d'échanges plasmatiques en cas d'infection non contrôlée sous traitement standard. Cela permettra également de mettre en place des mesures de prévention secondaire chez ces patients avec un déficit immunitaire acquis.

Il semble également pertinent de rechercher des anticorps anti-IFN de type 1 neutralisants dans l'APECED (prévalence d'environ 100 %), les thymomes (prévalence d'environ 60–80 %) et les patients avec une mutations hypomorphes de RAG (prévalence d'environ 50 %) ou NF $\kappa$ B2 (prévalence inconnue). En effet dans le contexte actuel de pandémie à SARS-CoV-2, ces anticorps semblent prédisposer aux formes sévères de COVID-19. Leur dépistage permettrait chez ces patients à haut risque de mettre en place des mesures pré-ventives : renforcement des mesures barrières, instauration d'un traitement préventif, post-exposition ou précoce de l'infection.

Enfin, la présence d'autoanticorps anti-cytokine dans les maladies auto-immunes n'est pas décrite comme associée à la survenue d'infections opportunistes. Leur prévalence, bien que semblant fréquent, soit très variable selon les études et leur rôle pathogène n'est pas démontré. Leur recherche dans ce contexte reste donc pour l'instant du domaine de la recherche.

## 6. Conclusion

Les anticorps anti-cytokines sont maintenant connus pour entraîner une susceptibilité acquise aux infections. Ils sont souvent sous-diagnostiqués et doivent être évoqués devant la survenue d'infections opportunistes, récurrentes ou inhabituelles chez des patients adultes auparavant sains ou sur un terrain prédisposé. Ils sont également fréquemment retrouvés à faible titre chez les sujets sains et jouent probablement un rôle dans l'homéostasie cytokinique (Fig. 2).

## Déclaration de liens d'intérêts

Pas de liens d'intérêt

## Contribution

L. Gaigne : investigation, writing - original draft, writing - review & editing, visualization. C. Piperoglou : investigation. N. Banzet : investigation. L. Ghellab : investigation. F. Vély : investigation, supervision. N. Schleinitz : writing - review & editing, supervision. M. Ebbo : writing - review & editing, supervision.

## Références

- [1] Meager A, Wadhwa M. Detection of anti-cytokine antibodies and their clinical relevance. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1029–47.
- [2] Barcenas-Morales G, Cortes-Acevedo P, Doffinger R. Anticytokine autoantibodies leading to infection: early recognition, diagnosis and treatment options. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:330–6.
- [3] Ding L, Mo A, Jutivorakool K, Pancholi M, Holland SM, Browne SK. Determination of human anticytokine autoantibody profiles using a particle-based approach. *J Clin Immunol* 2012;32:238–45.
- [4] Vallbracht A, Treuner J, Flehmig B, Joester KE, Niethammer D. Interferon-neutralizing antibodies in a patient treated with human fibroblast interferon. *Nature* 1981;289:496–7.
- [5] Revoltella RP. Natural and therapeutically-induced antibodies to cytokines. *Biotherapy* 1998;10:321–31.
- [6] van der Meide PH, Schellekens H. Anti-cytokine autoantibodies: epiphenomenon or critical modulators of cytokine action. *Biotherapy* 1997;10:39–48.
- [7] Spiegel RJ, Spicehandler JR, Jacobs SL, Oden EM. Low incidence of serum neutralizing factors in patients receiving recombinant alpha-2b interferon (Intron A). *Am J Med* 1986;80:223–8.

- [8] Itri LM, Campion M, Dennin RA, Palleroni AV, Gutterman JU, Groopman JE, et al. Incidence and clinical significance of neutralizing antibodies in patients receiving recombinant interferon alfa-2a by intramuscular injection. *Cancer* 1987;59:668–74.
- [9] Antonelli G, Bagnato F, Pozzilli C, Simeoni E, Bastianelli S, Currenti M, et al. Development of neutralizing antibodies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with IFN-beta1a. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:345–50.
- [10] Rudick RA, Simonian NA, Alam JA, Campion M, Scaramucci JO, Jones W, et al. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. Multiple sclerosis collaborative research group (MSCRG). *Neurology* 1998;50:1266–72.
- [11] Leroy V, Baud M, de Traversay C, Maynard-Muet M, Lebon P, Zarski JP. Role of anti-interferon antibodies in breakthrough occurrence during alpha 2a and 2b therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:375–81.
- [12] Kharagjitsingh AV, Korevaar JC, Vandenbroucke JP, Boeschoten EW, Krediet RT, Daha MR, et al. Incidence of recombinant erythropoietin (EPO) hyporesponse. EPO-associated antibodies, and pure red cell aplasia in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;68:1215–22.
- [13] Casadevall N, Dobronravov V, Eckardt KU, Ertürk S, Martynyuk L, Schmitt S, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of subcutaneous HX575 epoetin alfa in the treatment of anemia associated with chronic kidney disease in predialysis and dialysis patients. *Clin Nephrol* 2017;88:190–7.
- [14] Singh I, Attrey A, Garg A, Patel R, Jose V. Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics and immunogenicity, and multiple-dose immunogenicity of INTP5 (Pegfilgrastim Biosimilar) versus reference pegfilgrastim in healthy subjects. *Clin Drug Investig* 2021;41:29–42.
- [15] Bendtzen K, Svenson M, Jønsson V, Hippe E. Autoantibodies to cytokines—friends or foes? *Immunol Today* 1990;11:167–9.
- [16] Hammond WP, Csiba E, Canin A, Hockman H, Souza LM, Layton JE, et al. Chronic neutropenia. A new canine model induced by human granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Invest* 1991;87:704–10.
- [17] McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, Rossert J, Nissenson AR, Raisch DW, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. *Transfusion* 2008;48:1754–62.
- [18] von Stemmann JH, Rigas AS, Thørner LW, Rasmussen DGK, Pedersen OB, Rostgaard K, et al. Prevalence and correlation of cytokine-specific autoantibodies with epidemiological factors and C-reactive protein in 8,972 healthy individuals: Results from the danish blood donor study. *PLoS one* 2017;12:e0179981.
- [19] Caruso A, Bonfanti C, Colombrita D, De Francesco M, De Rango C, Foresti I, et al. Natural antibodies to IFN-gamma in man and their increase during viral infection. *J Immunol* 1990;144:685–90.
- [20] Ross C, Svenson M, Hansen MB, Veijsgaard GL, Bendtzen K. Specific autoantibodies directed against interferon-alpha in pharmaceutically prepared human immunoglobulin preparations. *J Interferon Res* 1994;14:159–60.

- [21] Courtney LP, Phelps JL, Karavodin LM. An anti-IL-2 antibody increases serum half-life and improves anti-tumor efficacy of human recombinant interleukin-2. *Immunopharmacology* 1994;28:223–32.
- [22] Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370 [eabd4585].
- [23] Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, Lévy R, James A, Schmitt MM, et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J Exp Med* 2021;218 [e20210554].
- [24] Puel A, Döffinger R, Natividad A, Chrabieh M, Barcenas-Morales G, Picard C, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med* 2010;207:291–7.
- [25] Kisand K, Bøe Wolff AS, Podkrajsek KT, Tserel L, Link M, Kisand KV, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010;207:299–308.
- [26] Burbelo PD, Browne SK, Sampaio EP, Giaccone G, Zaman R, Kristosturyan E, et al. Anti-cytokine autoantibodies are associated with opportunistic infection in patients with thymic neoplasia. *Blood* 2010;116:4848–58.
- [27] Tirosh I, Yamazaki Y, Frugoni F, Ververs FA, Allenspach EJ, Zhang Y, et al. Recombination activity of human recombination-activating gene 2 (RAG2) mutations and correlation with clinical phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:726–35.
- [28] Walter JE, Rosen LB, Csomos K, Rosenberg JM, Mathew D, Keszei M, et al. Broad-spectrum antibodies against self-antigens and cytokines in RAG deficiency [published correction appears in *J Clin Invest* 2016 Nov 1;126(11):4389]. *J Clin Invest* 2015;125(11):4135–48.
- [29] Ramakrishnan KA, Rae W, Barcenas-Morales G, Gao Y, Pengelly RJ, Patel SV, et al. Anticytokine autoantibodies in a patient with a heterozygous NFKB2 mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1479–82.e6.
- [30] Vincent T, Plawecki M, Goulabchand R, Guilpain P, Eliaou JF. Emerging clinical phenotypes associated with anti-cytokine autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2015;14:528–35.
- [31] Howe HS, Thong BYH, Kong KO, Chng HH, Lian TY, Chia FL, et al. Associations of B cell-activating factor (BAFF) and anti-BAFF autoantibodies with disease activity in multi-ethnic Asian systemic lupus erythematosus patients in Singapore. *Clin Exp Immunol* 2017;189:298–303.
- [32] Barcenas-Morales G, Jandus P, Döffinger R. Anticytokine autoantibodies in infection and inflammation: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:523–9.
- [33] Peichl P, Pursch E, Bröll H, Lindley IJ. Anti-IL-8 autoantibodies and complexes in rheumatoid arthritis: polyclonal activation in chronic synovial tissue inflammation. *Rheumatol Int* 1999;18:141–5.
- [34] Hellmich B, Csernok E, Schatz H, Gross WL, Schnabel A. Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty's syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2384–91.
- [35] Knight V, Merkel PA, O'Sullivan MD. Anticytokine autoantibodies: association with infection and immune dysregulation. *Antibodies (Basel)* 2016;5:3.

- [36] de Prost N, Bastard P, Arrestier R, Fourati S, Mahévas M, Burrel S, et al. Plasma exchange to rescue patients with autoantibodies against type I interferons and life-threatening COVID-19 pneumonia. *J Clin Immunol* 2021;41:536–44.
- [37] Dorman SE, Holland SM. Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000;11:321–33.
- [38] Browne SK. Anticytokine autoantibody-associated immunodeficiency. *Annu Rev Immunol* 2014;32:635–57.
- [39] Kham-Ngam I, Chetchotisakd P, Ananta P, Chaimanee P, Sadee P, Reechai-pichitkul W, et al. Epidemiology of and risk factors for extrapulmonary nontuberculous mycobacterial infections in Northeast Thailand. *PeerJ* 2018;6: e5479.
- [40] Aoki A, Sakagami T, Yoshizawa K, Shima K, Toyama M, Tanabe Y, et al. Clinical significance of interferon- $\gamma$  neutralizing autoantibodies against disseminated nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Infect Dis* 2018;66:1239–45.
- [41] Chi CY, Lin CH, Ho MW, Ding JY, Huang WC, Shih HP, et al. Clinical manifestations, course, and outcome of patients with neutralizing anti-interferon autoantibodies and disseminated nontuberculous mycobacterial infections. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3927.
- [42] Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, Suputtamongkol Y, Kiertiburanakul S, Shaw PA, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* 2012;367:725–34.
- [43] Valour F, Perpoint T, Sénéchal A, Kong XF, Bustamante J, Ferry T, et al. Interferon-Autoantibodies as predisposing factor for nontuberculous mycobacterial infection. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1124–6.
- [44] Hong GH, Ortega-Villa AM, Hunsberger S, Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Mootsikapun P, et al. Natural history and evolution of anti-interferon- $\gamma$  autoantibody-associated immunodeficiency syndrome in Thailand and the United States. *Clin Infect Dis* 2020;71:53–62.
- [45] Chi CY, Chu CC, Liu JP, Lin CH, Ho MW, Lo WJ, et al. Anti-IFN- $\gamma$  autoantibodies in adults with disseminated nontuberculous mycobacterial infections are associated with HLA-DRB1\*16:02 and HLA-DQB1\*05:02 and the reactivation of latent varicella-zoster virus infection. *Blood* 2013;121:1357–66.
- [46] Guo J, Ning XQ, Ding JY, Zheng YQ, Shi NN, Wu FY, et al. Anti-IFN- $\gamma$  autoantibodies underlie disseminated talaromyces marneffei infections. *J Exp Med* 2020;217 [e20190502].
- [47] Ku CL, Lin CH, Chang SW, Chu CC, Chan JF, Kong XF, et al. Anti-IFN- $\gamma$  autoantibodies are strongly associated with HLA-DR\*15:02/16:02 and HLA-DQ\*05:01/05:02 across Southeast Asia. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:945–8.e8.
- [48] Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:399–409.
- [49] Nanki T, Onoue I, Nagasaka K, Takayasu A, Ebisawa M, Hosoya T, et al. Suppression of elevations in serum C reactive protein levels by anti-IL-6 autoantibodies in two patients with severe bacterial infections. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1100–2.
- [50] Puel A, Picard C, Lorrot M, Pons C, Chrabieh M, Lorenzo L, et al. Recurrent staphylococcal cellulitis and subcutaneous abscesses in a child with autoantibodies against IL-6. *J Immunol* 2008;180:647–54.

- [51] Bloomfield M, Parackova Z, Cabelova T, Pospisilova I, Kabicek P, Houstkova H, et al. Anti-IL6 autoantibodies in an infant with CRP-less septic shock. *Front Immunol* 2019;10:2629.
- [52] Sparber F, LeibundGut-Landmann S. Interleukin 17-mediated host defense against candida albicans. *Pathogens* 2015;4:606–19.
- [53] Rutz S, Eidenschenk C, Ouyang W. IL-22, not simply a Th17 cytokine. *Immunol Rev* 2013;252:116–32.
- [54] Shibata Y, Berclaz PY, Chroneos ZC, Yoshida M, Whitsett JA, Trapnell BC. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity* 2001;15:557–67.
- [55] Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griese M, Hamilton J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:16.
- [56] Tanaka N, Watanabe J, Kitamura T, Yamada Y, Kanegasaki S, Nakata K. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett* 1999;442:246–50.
- [57] Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida, Kanegasaki S, Yamada Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190:875–80.
- [58] Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, Berclaz PY, Abe S, Staudt MK, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2007;356:567–79.
- [59] Punatar AD, Kusne S, Blair JE, Seville MT, Vikram HR. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J Infect* 2012;65:173–9.
- [60] Rosen LB, Rocha Pereira N, Figueiredo C, Fiske LC, Ressner RA, Hong JC, et al. Nocardia-induced granulocyte macrophage colony-stimulating factor is neutralized by autoantibodies in disseminated/extrapulmonary nocardiosis. *Clin Infect Dis* 2015;60:1017–25.
- [61] Rosen LB, Freeman AF, Yang LM, Jutivorakool K, Olivier KN, Angkasekwinai N, et al. Anti-GM-CSF autoantibodies in patients with cryptococcal meningitis. *J Immunol* 2013;190:3959–66.
- [62] Wadhwa M, Meager A, Dilger P, Bird C, Dolman C, Das RG, et al. Neutralizing antibodies to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-1 $\alpha$  and interferon- $\alpha$  but not other cytokines in human immunoglobulin preparations. *Immunology* 2000;99:113–23.
- [63] Ross C, Svenson M, Hansen MB, Vejlsgaard GL, Bendtzen K. High avidity IFN-neutralizing antibodies in pharmaceutically prepared human IgG. *J Clin Invest* 1995;95:1974–8.
- [64] Svenson M, Hansen MB, Kayser L, Rasmussen AK, Reimert CM, Bendtzen K. Effects of human anti-IL-1  $\alpha$  autoantibodies on receptor binding and biological activities of IL-1. *Cytokine* 1992;4:125–33.
- [65] Saurat JH, Schifferli J, Steiger G, Dayer JM, Didierjean L. Anti-interleukin-1  $\alpha$  autoantibodies in humans: characterization, isotype distribution, and receptor-binding inhibition—higher frequency in Schnitzler’s syndrome (urticaria and macroglobulinemia). *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:244–56.
- [66] Suzuki H, Ayabe T, Kamimura J, Kashiwagi H. Anti-IL-1  $\alpha$  autoantibodies in patients with rheumatic diseases and in healthy subjects. *Clin Exp Immunol* 1991;85:407–12.



- [67] Hansen MB, Svenson M, Abell K, Varming K, Nielsen HP, Bertelsen A, et al. Sex- and age-dependency of IgG auto-antibodies against IL-1 alpha in healthy humans. *Eur J Clin Invest* 1994;24:212–8.
- [68] Hansen MB, Svenson M, Diamant M, Bendtzen K. High-affinity IgG autoantibodies to IL-6 in sera of normal individuals are competitive inhibitors of IL-6 in vitro. *Cytokine* 1993;5:72–80.
- [69] Sylvester I, Yoshimura T, Sticherling M, Schröder JM, Ceska M, Peichl P, et al. Neutrophil attractant protein-1-immunoglobulin G immune complexes and free anti-NAP-1 antibody in normal human serum. *J Clin Invest* 1992;90:471–81.
- [70] Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Kanazawa H, Trapnell BC, Hoshino Y, et al. Anti-cytokine autoantibodies are ubiquitous in healthy individuals. *FEBS Lett* 2007;581:2017–21.
- [71] Svenson M, Hansen MB, Ross C, Diamant M, Rieneck K, Nielsen H, et al. Antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a dominant anti-cytokine activity in human IgG preparations. *Blood* 1998;91:2054–61.
- [72] Uchida K, Nakata K, Suzuki T, Luisetti M, Watanabe M, Koch DE, et al. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood* 2009;113:2547–56.
- [73] Fomsgaard A, Svenson M, Bendtzen K. Auto-antibodies to tumour necrosis factor alpha in healthy humans and patients with inflammatory diseases and gram-negative bacterial infections. *Scand J Immunol* 1989;30:219–23.
- [74] Leusch HG, Sitzler G, Markos-Pusztai S. Failure to demonstrate TNF alpha-specific autoantibodies in human sera by ELISA and western blot. *J Immunol Methods* 1991;139:145–7.
- [75] Kärner J, Pihlap M, Ranki A, Krohn K, Trebusak Podkrajsek K, Bratanic N, et al. IL-6-specific autoantibodies among APECED and thymoma patients. *Immun Inflamm Dis* 2016;4:235–43.
- [76] Kisand K, Lilic D, Casanova JL, Peterson P, Meager A, Willcox N. Mucocutaneous candidiasis and autoimmunity against cytokines in APECED and thymoma patients: clinical and pathogenetic implications. *Eur J Immunol* 2011;41:1517–27.
- [77] Meager A, Wadhwa M, Bird C, Dilger P, Thorpe R, Newsom-Davis J, et al. Spontaneously occurring neutralizing antibodies against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with autoimmune disease. *Immunology* 1999;97:526–32.
- [78] Meager A, Vincent A, Newsom-Davis J, Willcox N. Spontaneous neutralising antibodies to interferon-alpha and interleukin-12 in thymoma-associated autoimmune disease. *Lancet* 1997;350:1596–7.
- [79] Howe HS, Leung BPL. Anti-cytokine autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Cells* 2019;9:72.
- [80] Gupta S, Tatouli IP, Rosen LB, Hasni S, Alevizos I, Manna ZG, et al. Distinct functions of autoantibodies against interferon in systemic lupus erythematosus: a comprehensive analysis of anticytokine autoantibodies in common rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1677–87.
- [81] Burbelo PD, Browne S, Holland SM, Iadarola MJ, Alevizos I. Clinical features of Sjögren's syndrome patients with autoantibodies against interferons. *Clin Transl Med* 2019;8:1.

- [82] Jouvenne P, Fossiez F, Garrone P, Djossou O, Banchereau J, Miossec P. Increased incidence of neutralizing autoantibodies against interleukin-1 alpha (IL-1 alpha) in nondestructive chronic polyarthritis. *J Clin Immunol* 1996;16:283–90.
- [83] Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:196–201.
- [84] Sakata M, Tsuruha JI, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Matsui T, Sudo A, et al. Autoantibodies to osteopontin in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1492–5.