

Prédisposition génétique et susceptibilité aux infections mycobactériennes : défauts génétiques de l'axe IL-12-IFN γ

Genetic predisposition and susceptibility to mycobacterial infections : the IL-12-IFN γ axis deficiency

C. Picard et J.L. Casanova

Unité d'Immunologie-Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris ;
Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, Université René Descartes,
INSERM U550, Faculté de Médecine Necker, Paris

RESUME

Depuis dix ans, des infections pédiatriques sévères considérées comme " idiopathiques " ont pu être comprises sur le plan moléculaire, définissant de nouveaux déficits immunitaires. Ces enfants présentant ces nouveaux déficits immunitaires héréditaires ont en commun de présenter des infections sévères et/ou récurrentes à une famille de micro-organismes. Certains de ces enfants présentent en particulier des infections mycobactériennes. Les explorations immunologiques standards sont normales chez ces enfants. Pourtant, ils peuvent présenter une vulnérabilité parfois mortelle à certaines infections mycobactériennes. L'objectif de cet article est de faire le point sur les déficits de l'axe IL-12-IFN γ (syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes).

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 17-9

ABSTRACT

Since ten years severe pediatric infections which were idiopathic have now molecular explanation, defined new primary immunodeficiencies. These children presented a new kind of hereditary immunodeficiency with severe and/or recurrent infections caused by only one micro-organisms family. Some of these children have mycobacterial infections. Standard immunologic explorations were normal. However, they presented a vulnerability, sometimes lethal caused by Mycobacteria. The goal of this article is to describe the IL-12-IFN γ axis deficiency (mendelian susceptibility to mycobacterial disease).

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 17-9

Key words : immunodeficiency, mycobacterial disease, interleukin-12, interferon- γ

INTRODUCTION

Le syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes est un syndrome hétérogène qui se caractérise par des infections mycobactériennes causées soit par des mycobactéries environnementales (ME) ou bien par le bacille vaccinal de Calmette et Guérin (BCG). Ces patients ne présentent pas d'infections causées par d'autres pathogènes à l'exception d'infections à Salmonelles, chez certains patients, ce en quoi ils diffèrent de la plupart des patients ayant un déficit immunitaire primaire dit " classique " ¹. Ces patients peuvent présenter une vulnérabilité parfois mortelle aux mycobactéries. Les explorations immunologiques standards, telles que la numération

formule sanguine, le phénotypage lymphocytaire T et B, les proliférations lymphocytaires T, les sérologies spécifiques, le dosage pondéral des immunoglobulines et du complément, sont normales chez ces malades.

Au cours de ces dernières années, différents types de mutations causales de cinq gènes autosomaux [*IFNGR1* (codant pour la sous-unité 1 du récepteur de l'IFN γ), *IFNGR2* (codant pour la sous-unité 2 du récepteur de l'IFN γ), *IL12B* (codant pour la sous-unité p40 de l'IL-12), *IL12RB1* (codant pour la sous-unité 1 du récepteur de l'IL-12), *STAT1* (codant pour la molécule STAT1)] ont été décrits, définissant onze maladies génétiques chez les patients présentant ce syndrome ²⁻⁵. Ces cinq gènes participent tous à l'immunité

dépendante de l'IL-12 et induite par l'IFN γ (Figure 1). Le but de cet article est de faire une revue des onze maladies génétiques caractérisées dans le cadre du syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes.

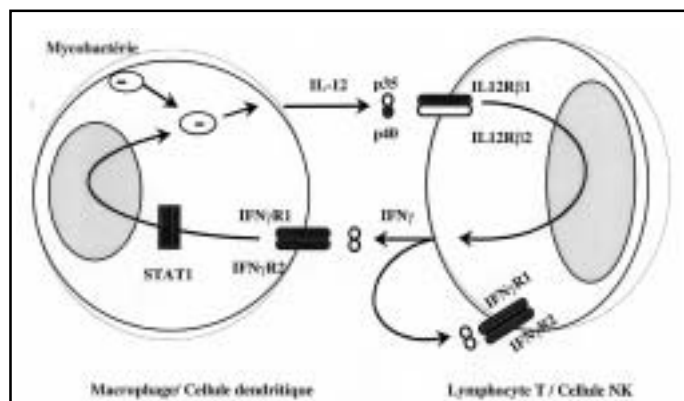


Figure 1 : Prédilection génétique aux infections mycobactériennes (défaut de l'axe IL-12-IFN γ). Représentation schématique des cellules intervenant dans la réponse immunitaire dirigée contre les mycobactéries. Les cellules phagocytaires et dendritiques infectées sécrètent de l'IL-12 (composée de deux sous-unités p35 et p40). Cette dernière va se fixer sur son récepteur, également composé de deux sous-unités $\beta 1$ et $\beta 2$, à la surface des cellules NK et des lymphocytes T et induire la production d'IFN γ . L'IFN γ sécrété par ces cellules va se fixer par la suite sur son récepteur, composé de deux chaînes IFN γ R1 et IFN γ R2. STAT1 va être phosphorylée en réponse à la fixation de l'IFN γ sur son récepteur et va transloquer dans le noyau pour induire la production de cytokines telle que l'IL-12. Les cinq molécules représentées en noir ont été retrouvées mutées chez les patients.

Défaut complet en IFN γ R1 et 2

Deux formes génétiques autosomiques récessives du déficit en IFN γ R1 ont été décrites, une forme avec absence d'expression du récepteur et une forme avec expression d'un récepteur non fonctionnel à la surface cellulaire. Deux patients avec un défaut complet sans expression de la chaîne IFN γ R2 ont également été rapportés. Les patients présentant un défaut complet en IFN γ R1 et R2 ont une grande susceptibilité à développer des infections mycobactériennes sévères et disséminées très tôt dans la vie avec une évolution fatale le plus souvent avant l'âge de 10 ans. Dans une étude récente, 22 patients avec un défaut complet en IFN γ R1 ont été décrit ; 17 d'entre eux ont présenté une infection à ME ; les 9 patients vaccinés par le BCG ont eu une BCGite disséminée et un patient a présenté une infection causée par *M. tuberculosis*. Ces patients ont la particularité de développer lors des infections mycobactériennes des lésions de type lépromateux sans formation de granulome. Le seul traitement curateur chez ces patients est la transplantation médullaire avec un donneur géno-identique et après l'obtention du contrôle des infections.

Défaut partiel en IFN γ R1 et 2

Deux formes génétiques de défaut partiel en IFN γ R1 ont été rapportées, une forme autosomique récessive chez deux enfants d'une même famille et une forme

autosomique dominante (AD) chez une quarantaine de patients. Un seul patient affecté d'un défaut partiel d'IFN γ R2 avec une transmission autosomique récessive a été rapporté. Ces patients développent des infections mycobactériennes naturelles plus tardives et moins sévères que les patients qui ont un défaut complet en IFN γ R. La dissémination de ces infections est moins importante chez ces patients en comparaison de celle des patients avec un défaut complet en IFN γ R. Les patients avec le défaut partiel AD ont la particularité de développer des infections mycobactériennes osseuses. Dans une étude récente, rapportant 38 patients avec un défaut partiel d'IFN γ R1 AD, 11 des 15 patients vaccinés par le BCG ont présenté une BCGite et 30 ont été affectés d'une infection causée par une ME, dont 22 une ostéomyélite à *Mycobacterium avium complex* (MAC)². Il est à noter que certains individus présentant cette forme génétique sont asymptomatiques. Au niveau des lésions histopathologiques, ces patients sont capables de développer des granulomes épithélioïdes de type tuberculeux. Les infections de ces patients sont le plus souvent contrôlées par un traitement anti-mycobactérien adapté, et parfois un traitement par l'IFN γ est également nécessaire.

Défaut complet en IL-12p40 et en IL-12R $\beta 1$

Ce groupe de patients comprend le défaut complet récessif en IL-12p40, le défaut complet récessif sans expression d'IL-12R $\beta 1$ et avec expression d'un récepteur non fonctionnel à la surface cellulaire. Les défauts de production ou de réponse à l'IL-12 ont été décrits chez 73 patients appartenant à 48 familles différentes à travers le monde³. Ces patients présentent une susceptibilité aux BCG et aux ME, et quatre d'entre eux ont présenté une tuberculose. Aucun des 42 patients affectés d'une BCGite n'a présenté d'infection ultérieure à ME, tandis que 14 patients sur 31 qui n'ont pas présenté de BCGite ont présenté une infection à ME. Ceci plaide en faveur d'un rôle protecteur de la BCGite vis-à-vis des infections à ME chez ces patients. Parmi les 73 patients, 15 sont décédés au cours d'une infection à ME ou à BCG. Une susceptibilité aux Salmonelles est également observée, puisque 30 parmi les 73 ont présenté une salmonellose. Il est à noter que certains individus présentant un défaut complet récessif d'IL-12R $\beta 1$ sont asymptomatiques. Les infections des patients symptomatiques sont le plus souvent contrôlées par un traitement anti-mycobactérien ou antibiotique adapté et parfois un traitement par l'IFN γ peut être proposé.

Défaut complet et partiel en STAT1

Deux formes génétiques de défaut en STAT1 ont été rapportées. Le premier est un défaut partiel dominant qui a été décrit chez deux patients appartenant à deux familles différentes ayant présenté pour l'un une BCGite dans l'enfance et pour l'autre une infection à MAC⁴. Le deuxième est un défaut complet autosomique récessif de STAT1 qui a été décrit chez deux enfants⁵. Ces deux derniers patients ont présenté une BCGite disséminée après vaccination avant l'âge de 1 an ; ces

infections se sont caractérisées par une évolution favorable sous traitement anti-mycobactérien. Cependant, le premier enfant est décédé d'une encéphalite récurrente à *Herpes Simplex Virus* de type 1 à l'âge de 16 mois et le deuxième patient d'une infection virale non documentée à l'âge de 1 an. L'exploration immunologique de ces deux patients avec défaut complet récessif de STAT1 a mis en évidence un défaut cellulaire de réponse à la fois à l'IFN γ et aux l'IFN α/β , alors que les patients avec défaut partiel ne présentent qu'un défaut de réponse à l'IFN γ . La molécule STAT1 intervient donc à la fois dans l'immunité anti-mycobactérienne via IFN γ et dans l'immunité anti-virale via les IFN α/β (Figure 2). Le défaut complet récessif est le premier déficit de réponse aux IFN α/β décrit chez l'homme.

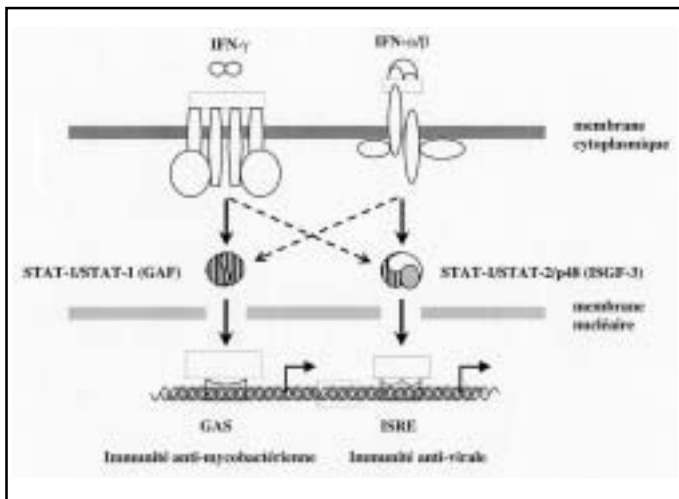


Figure 2 : Prédilection génétique aux infections virales (défaut de réponse aux IFN α/β). Les IFN α/β et l'IFN γ en se fixant sur leurs récepteurs recrutent des facteurs cytoplasmiques transactivateurs, dont les molécules STAT1. STAT1 (représentée en noir hachuré) intervient dans la formation de deux complexes, le complexe GAF (homodimère de STAT1) et le complexe ISGF3 (hétérodimère STAT1, STAT2, et p48). Le complexe GAF intervient dans l'immunité anti-mycobactérienne et le complexe ISGF3 dans l'immunité anti-virale.

CONCLUSION

La description des bases moléculaires du syndrome de prédisposition génétique mendélienne aux mycobactéries est utile pour la compréhension de la physiopathologie de ces infections, de plus elle est indispensable dans la prise en charge thérapeutique des patients. Les défauts complets du récepteur de l'IFN γ (IFN γ R1 et/ou IFN γ R2) prédisposent à des infections mycobactériennes précoces et disséminées sans granulome et d'évolution le plus souvent fatale avant l'âge de dix ans. Les autres défauts, défauts partiels de

IFN γ R1, IFN γ R2, STAT1 et les défauts complets IL12R β 1 et IL12p40 se caractérisent par des infections plus tardives, la formation de granulomes matures et un bien meilleur pronostic. Le défaut complet récessif de STAT1 prédispose quant à lui les patients aux infections mycobactériennes et virales sévères.

Devant des patients présentant des infections sévères et/ou récurrentes par un même type de micro-organismes, et en particulier des mycobactéries, mais aussi à d'autres pathogènes, l'absence d'anomalie du bilan immunitaire ne doit pas faire conclure à l'absence de déficit immunitaire, mais doit impérativement conduire à pousser plus loin les investigations immunologiques^{6,7}.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chapel H, Geha R, Rosen F : Primary immunodeficiency diseases : an update. Clin Exp Immunol 2003 ; 132 : 9-15
2. Dorman S, Picard C, Lammas D et al : Clinical Features of Dominant and Recessive IFN γ Receptor 1 Deficiencies. Lancet 2004 ; 364 : 2113-21
3. Fieschi C, Casanova JL : The role of interleukin-12 in human infectious diseases : only a faint signature. Eur J Immunol 2003 ; 33 : 1461-4
4. Dupuis S, Dargemont C, Fieschi C et al : Impairment of mycobacterial but not viral immunity by a germline human STAT1 mutation. Science 2001 ; 293 : 300-3
5. Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S et al : Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. Nat Genet 2003 ; 33 : 388-91
6. Casanova JL, Abel L : Genetic dissection of immunity to mycobacteria : the human model. Annu Rev Immunol 2002 ; 20 : 581-620
7. Casanova JL, Abel L : The human model : a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. Nat Rev Immunol 2004 ; 4 : 55-66

Correspondance et tirés à part :

J.L. CASANOVA
 Université René Descartes, INSERM U550,
 Faculté de Médecine Necker
 Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses
 156 Rue de Vaugirard
 F-75015 Paris

Travail reçu le 6 mai 2004 ; accepté dans sa version définitive le 17 décembre 2004.