

<p>UE11–Parcours Biologie, génétique, immunologie, microbiologie – Cours n°12</p> <p>6 février 2019</p> <p>Pr Jacinta Bustamante</p> <p>jacinta.bustamante@inserm.fr</p>	<p>RT : Lucie POURRIOT + Patrice RAMOND</p> <p>RL : Marion PIERREJEAN</p>
--	---

Prédispositions génétiques aux infections mycobactériennes chez l'Homme

PLAN

- I. Introduction
- II. Maladies héréditaires favorisant l'infection aux mycobactéries
 - A. SCID
 - B. CID
 - 1. Voie NF-kB
 - 2. Déficit en ROR- γ T
 - 3. GATA2
 - C. MSMD
 - 1. Défaut de réponse à l'IFN γ
 - a) Déficit en récepteurs à l'IFN γ
 - b) Déficit en STAT1
 - c) Déficit en JAK1
 - d) Déficit en IRF8
 - e) Déficit en SPPL2A
 - 2. Défaut de production de l'IFN γ
 - a) Déficit en IL-12R β 1
 - b) Déficit en IL-12p40
 - c) Déficit en TYK2
 - d) Mutation bialléliques ISG15

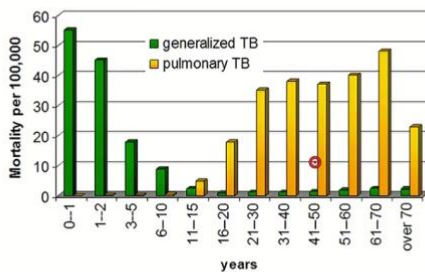
I. Introduction

Problématique du cours : Quelle est la place de la génétique dans les maladies infectieuses ?

Grâce à l'étude de la génétique les médecins vont pouvoir mieux cibler le traitement et mieux prendre en charge la maladie.

Le spectre clinique des infections mycobactériennes est assez large : cela peut aller d'une simple tuberculose pulmonaire jusqu'à une infection invasive, disséminée qui peut être causée par mycobacterium tuberculosis ou par d'autres types de mycobactéries : de l'environnement (par exemple dans l'eau), ou BCG qui sert à la vaccination dans les pays où la tuberculose reste endémique. Dans tous les cas les mycobactéries peuvent donner des infections chez l'Homme.

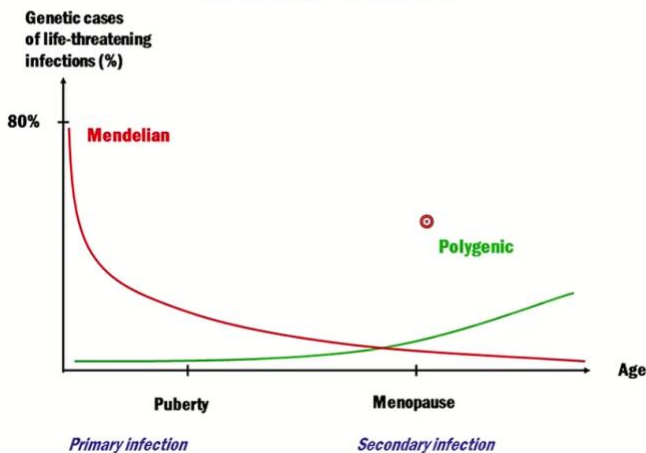
Tuberculosis in children and adults



Ranko, K. 1910. Diagnose und Epidemiologie der Lungentuberculose des Kindes. Archiv für Kinderheilkunde 54: 276-306

Sur cette étude datant de 1910 on voit deux pics : en vert on voit une infection disséminée, généralisée chez les enfants qui diminue fortement à l'adolescence, et en jaune on voit une infection pulmonaire chez les adultes.

A genetic architecture of mycobacterial infectious diseases



D'un point de vue génétique cela suggère 2 formes différentes d'architecture des maladies infectieuses à mycobactéries :

- Chez les enfants : Maladie invasive, disséminée, récurrente = courbe de type MENDELIEN : l'infection est causée par un microbe mais l'enfant est déjà prédisposé génétiquement à l'infection (changements au niveau du génome, très rares, qui vont impacter la fonction de la protéine)
- Chez les adultes : moins sévère que chez l'enfant = courbe de type POLYGENIQUE

Les causes des infections mycobactériennes peuvent être :

- Héritaires : déficit immunitaire
- Acquises : VIH, traitement immunosuppresseur, traitement anti-TNF (médicament de la polyarthrite rhumatoïde), production d'auto Ac anti-IFN γ chez certains adultes

II. Maladies héréditaires favorisant l'infection aux mycobactéries

On a identifié 350 maladies héréditaires.

A. Déficit d'immunité combiné sévère (SCID)

L'enfant n'a pas de lymphocytes T et il aura, en plus de l'infection mycobactérienne, des infections à des virus, des champignons, et même parfois à des bactéries. C'est une maladie assez grave qui peut mettre en danger la vie de l'enfant, par exemple si cet enfant suit une vaccination après la naissance il peut développer une infection grave (plus la vaccination au BCG est précoce plus le risque d'avoir des complications est grand). Les organes affectés sont surtout le poumon, la peau et les ganglions.

→ Solutions : greffe de moelle osseuse ou thérapie génique si pas de donneur.
Lié à différents défauts génétiques, le plus souvent au chromosome X.

Un même gène peut subir différentes mutations qui vont avoir plus ou moins d'impact au niveau de la protéine. Lorsque l'impact est moins important, on parle de déficit d'immunité combiné.

B. Déficit d'immunité combiné (CID)

- o **Voie NF- κ B** : p50 et p65 (= unités NF- κ B) se détachent du complexe, rentrent dans le noyau et se fixent sur les séquences cibles de certains gènes impliqués dans l'inflammation.

Certaines mycobactéries (de l'environnement ou mycobacterium tuberculosis) touchent cette voie NF- κ B et provoquent une infection, ainsi qu'un problème de développement des dents (coniques ou absence ou nombre diminué) et des phanères (peu de cheveux), et parfois une ostéopétrose (augmentation de la densité osseuse).



L'infection est sévère mais dissociée cliniquement à la biologie : on ne trouve pas de signes biologiques d'inflammation car il y a un défaut de signalisation (défaut de sécrétion des cytokines pro-inflammatoires).

Le plus souvent la mutation se retrouve dans le gène NEMO (=IKKG) codant pour la protéine NEMO (voir schéma ci-dessus) qui est une protéine régulatrice

Cette mutation induit un défaut de production de IL12 puis secondairement un défaut de production de IF γ .

- **Déficit en ROR- γ T** : Mutation entraînant une absence d'expression de la protéine ROR- γ T. Les patients font des infections aux mycobactéries mais aussi à un champignon, entraînant une lymphopénie au niveau des LT CD4 et un thymus plus petit que la normale. Défaut au niveau de la voie de IL-17 → sujet plus apte à la prolifération fongique

- **GATA2** : Mutation hétérozygote (=monoallélique) sur GATA2, qui est un facteur de transcription participant au développement et à la différenciation cellulaire de la moelle (cellules myéloïde). Mutation germinale + mycobactérie = monomaque. Verrues, lésions, peut y avoir installation champignon. La mutation entraîne une monocytopénie, c'est-à-dire que les monocytes en périphérie sont diminués ou absents, et qu'il y a un défaut au niveau des cellules dendritiques. Cette mutation est souvent associée à deux mycobactéries : avium et kansasii.



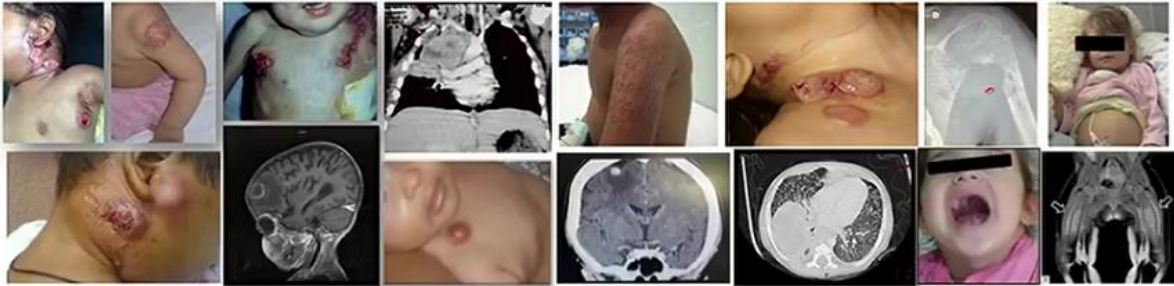
Un adulte peut développer des Ac anti-IFN γ : il mimétise ce qu'il se passe chez un enfant avec une mutation.

C. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)

C'est le 1^{er} modèle pour les maladies infectieuses à un microbe. En 1995-96, Casanova prend l'initiative d'étudier des patients n'ayant pas de défaut génétique lié à des déficits héréditaires classiques mais ayant une mycobactérie comme point de départ de leur maladie. C'est donc une prédisposition unique à la mycobactérie.

→ Clinique large (du - grave au + grave) :

- BCGite : simple manifestation cutanée au même endroit que le vaccin, apparaît 3 à 4 mois après l'injection
- Anémite cervicale : régionale, un peu plus étendue
- Disséminée (BCGiosis)



Peut être bénin ou grave (surtout si l'infection touche les poumons, le cerveau ou les os). L'incidence est de 1/50000 (rare). L'infection peut se faire par le BCG ou une mycobactérie environnementale.

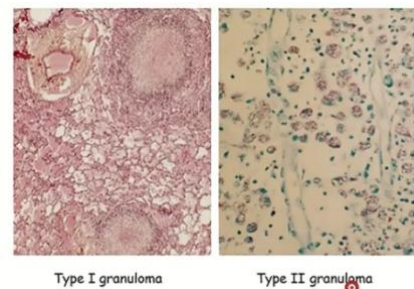
Hémogrammes normaux donc pas de déficit immunitaire (LT, neutrophiles, monocytes tous normaux en nombre et pourcentage)

Les mycobactéries peuvent être associées :

- à la salmonelle extra digestive (arthrite, méningite) : 50% des patients
- à un champignon : 30% des patients

Au niveau histologique, il existe 2 types de granulome suite à une infection au BCG :

- Type I = tuberculoïde = organisé
- Type II = lépromateux = désorganisé



3 approches pour diagnostiquer un MSMD :

- Clinique : infection, origine ethnique, antécédents familiaux → penser à la consanguinité. Hépato et splénomégalie sont signes de MSMD.
- Immunologique : hémogramme, calendrier de vaccination
- Génétique : Sanger, WES, WGS, WGL... Pour savoir où est la mutation

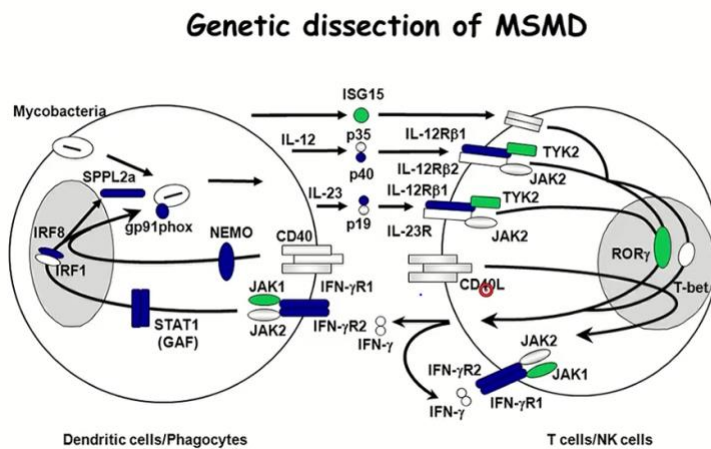
MSMD est toujours étudié chez l'Homme : on va mimétiser ce qui se passe dans la nature avec des cellules humaines.

Quand la mycobactérie pénètre dans l'organisme, elle va être présentée à une cellule phagocytaire qui va déclencher une série de réactions : production de dérivés de l'oxygène au niveau du macrophage qui vont essayer de limiter l'infection + production IL-12 et 23 qui vont aller se fixer à leurs récepteurs composés de 2 chaînes (IL-12RB1 et IL-12RB2), ce qui va entraîner la production d'interféron gamma IF γ . L'IF γ se fixera à son récepteur constitué de deux chaînes (1 et 2), et via les STATs et les IRF il va fermer la boucle d'auto amplification avec la participation de la voie NF κ B.

Que ce soit un défaut de production d'IF γ ou un défaut de réponse à l'IF γ , quand on a une mutation sur l'un des intervenants présents dans le schéma ci-dessous, c'est une infection à mycobactérie.

Infection à mycobactérie **syndromique** : peut être expliquée par qqch d'autre.

En bleu = MSMD, En vert = MSMD syndromique



Comment diagnostiquer un MSMD :

Pour la partie biologique :

- On va utiliser le sang et l'activer en utilisant le BCG et on va le mettre en contact avec IL-12 ou IFN γ . On le laisse en culture dans une plaque pendant 48h. On récupère le surnageant. On va voir si le patient produit de IF γ ou s'il produit de l'IL-12 et on va pouvoir repérer les gènes probablement mutés.
- On peut aussi utiliser les cellules mononucléées du sang périphérique (un peu plus laborieux).
- On utilise aussi le plasma pour les enfants : si concentration en IFN γ très élevée c'est fort probable qu'il y ait une mutation dans une des chaînes du récepteur à l'IFN γ .
- On peut aussi utiliser des lignées de patients (car difficile de tout le temps les piquer) donc on va soit demander une biopsie de peau et à partir de cette biopsie on va obtenir des fibroblastes ou on peut aussi infecter le virus d'Epstein Barr pour avoir des lignées à perpétuité.

Pour la partie génétique :

- Sanger (le plus simple) : recherche de la mutation par amplicon. Couteux (amplicon 10€).
- Panels : on pose des sondes sur des gènes connus et on va aller chercher directement la mutation
- Exon sequencing : on va amplifier tous les exons du génome. Parfois nécessaire de faire un génome.

Dans tous les cas il faut vérifier que la mutation est bien causale de la maladie.

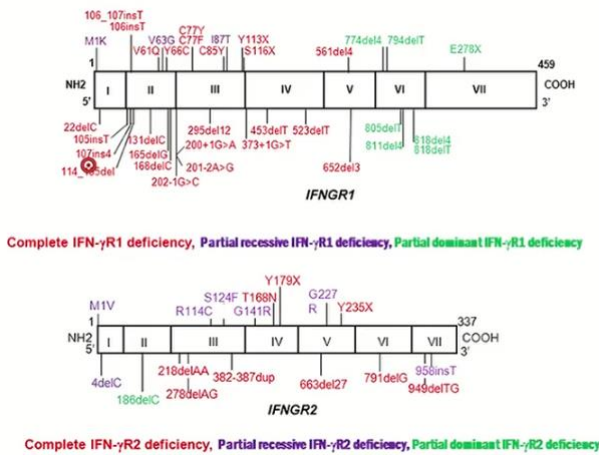
Reprenons le schéma de tout à l'heure : tout ce qui est en haut ce sont des défauts de production d'IFN γ , le bas c'est défaut de réponse

1) Défauts de réponse à l'IFN γ

Récepteur à l'IFN γ : hétérodimère composé de chaînes 1 et 2, divisées en 3 parties (extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire). L'IFN γ se fixe à la chaîne 1 qui va ensuite activer la chaîne 2. Activation de JAK1 et JAK2 qui vont transmettre l'information à un facteur de transcription, STAT1, qui est dans le cytosol, il peut former des homo ou hétérodimères et puis il va phosphoryler pour passer dans le noyau et se fixer à des gènes cibles.

On connaît des mutations dans les deux chaînes : bi alléliques ou mono allélique, abolition complète ou partielle (dominant ou récessif) de la fonction.

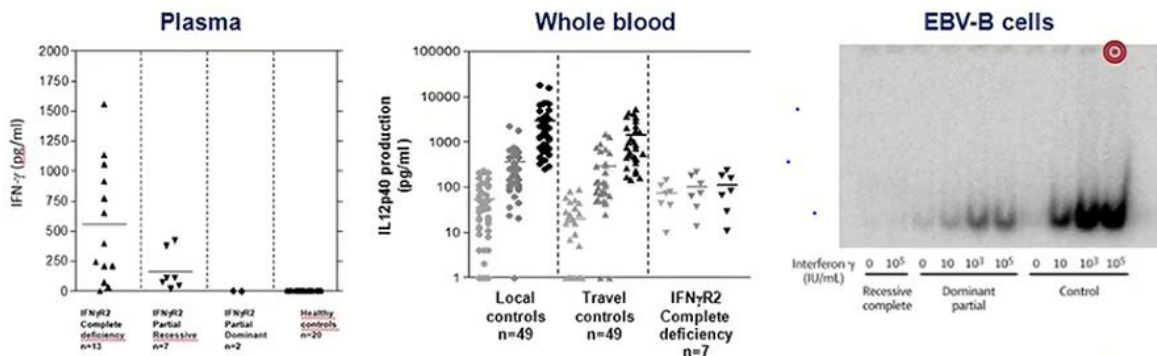
IFN- γ R1/ IFN- γ R2 deficiencies



Parfois il n'y a pas de protéine, parfois il y en a une mais sans fonction.

Comment les étudier : plasma ou activation sur sang ou lignée lymphoblastique infectée par le virus d'Epstein Barr.

Cellular responses to IFN- γ



a) Déficit en récepteurs à IFN γ

- Déficit complet en IFN γ R1

Les enfants avec un défaut complet en IFN γ R sont très malades. Leur état général est affecté avec un granulome complètement désorganisé. Ces enfants ont parfois également une infection à virus. Ils ne peuvent pas limiter l'infection car la voie de signalisation est abolie. L'IF γ produit dans l'organisme de l'enfant, s'accumule donc au niveau du plasma sans recyclage. Le pronostic de ces enfants est assez grave. Ils devront subir une greffe de moelle osseuse mais plus l'IF γ est élevé dans le sang, plus le risque de rejet de greffe est important. Pour réduire les risques, il faut trouver des donneur histo-identique et détecter la maladie le plus précocement possible pour éviter que le taux d'IF γ ne soit trop élevé. Sans greffe, ces enfants continuent à être traités par des antibiotiques anti-mycobactériens.

Un programme de recherche en thérapie génique utilise les cellules CD34+ et les fibroblastes pour trouver un traitement définitif.

- Déficit partiel en IFN γ R1

Dans cette forme de la maladie moins grave, les deux allèles portent une mutation, (souvent la même).

Sur les arbres généalogiques (voir diapo), on observe la mutation I87T et la mutation V63G. La mutation I87T a été retrouvée chez des enfants originaire d'Espagne, du Portugal et quelques cas au Chili. Dans les trois cas, ils partagent un même haplotype. En datant la mutation, on voit qu'elle a suivi les routes de colonisation de l'Amérique Latine.

On observe avec la cytométrie que la protéine est tout de même exprimée, permettant une petite production d'IL-12.

- Déficit partiel en IFN γ R1 avec dominant négatif

Cette forme de la maladie concerne toujours la même mutation sur un seul allèle dans l'exon 6 qui donne des ostéomyélites à plusieurs endroits différents. On observe une atteinte du crâne qui peut faire penser à une maladie hématologique ou une métastase des neuroblastomes. Il faut donc vérifier si le patient a été vacciné, s'il a subi un épisode infectieux ou s'il a été en contact avec une personne infectée par une mycobactérie.



IFN-R1 est composée de trois parties, extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire. Lorsque la mutation est présente, il y a apparition d'un codon stop prématuré entraînant la formation de récepteurs tronqués au niveau intracellulaire qui s'accumulent au niveau de la membrane cellulaire.

Ces enfants vont être traités par des antibiotiques anti-mycobactériens pendant deux à trois ans. On va également injecter à ces enfants des IFN γ en sous-cutané. Cela va permettre de raccourcir la période active de la maladie et le temps d'hospitalisation.

- Mutation de IFN γ R2

Au niveau de IFN γ R2 on peut rencontrer des mutations donnant des cas où la protéine est complète mais dont l'expression est affectée, des cas où la protéine est présente mais ne joue pas son rôle dans la signalisation et des cas où la protéine a une forme partielle récessive ressemblant à IFN γ R1. Une seule mutation donne une protéine partielle dominante.

On a récemment pu identifier deux familles avec des parents consanguins venant pour l'une d'Inde, pour l'autre de Turquie. Le modèle à privilégier est donc un modèle autosomique récessif. Les enfants avaient une infection disséminée mycobactérienne et un taux de IFN γ dans le plasma élevé. On suppose alors que la cause de la maladie génétique provient de IFN γ R1 ou de IFN γ R2. En réalisant sur la protéine IFN γ R2 l'exome puis un Sanger a ces patients, on voit pour la première famille que la mutation est homozygote et touche la première méthionine servant à initier la traduction et pour la deuxième famille la mutation se trouve dans le deuxième codon. Ces deux mutations sont situées au niveau du peptide signal suggérant un défaut de production mais une protéine est tout de même formée par reprise de la traduction au niveau de codons non canoniques.

b) Déficit en STAT1

- Déficit partiel en STAT1

La forme partielle dominante de STAT1 est une phénocopie de la forme partielle dominante de IFN γ R1.

Un seul allèle de STAT1 est muté et on observe cliniquement des ostéomyélites, parfois des infections cutanées à mycobactéries et 25% des patients sont asymptomatiques. Cela suggère d'une autre différence génétique entre les patients sains et malades.

STAT1 est un facteur de transcription qui peut se présenter en homodimère ou en hétérodimère. Sous forme homodimère, STAT1 est nécessaire dans la réponse à l'IFN γ . Sous forme hétérodimérique, STAT1 est lié à STAT2 et P48 et est nécessaire dans le contrôle des infections virales en réponse aux IFN α , β et ϵ . Le déficit partiel de STAT1 ne conduit qu'à des infections à mycobactéries.

- Déficit complet en STAT1

Il y a d'autres maladie où la mutation concerne les deux allèles. Dans ce cas les patients seront confrontés à des infections virales et des infections à mycobactéries puisque les réponses à tous les IFN seront affectées. Il est difficile d'arriver à diagnostiquer rapidement la forme complète de déficit en STAT1 car la maladie ressemble cliniquement à un déficit immunitaire combiné sévère. On distingue le déficit en STAT1 par la présence de lymphocytes. Ces maladies se détectent tard et sont associées à une mauvaise survie.

c) Déficit en JAK1 (1 seul cas décrit)

Cette maladie est due à des mutations germinales sur la protéine JAK1 qui est une tyrosine kinase nécessaire à la voie de signalisation de réponse à IFN γ . Dans la voie, il se trouve juste après le récepteur à l'IFN γ . Le patient a fait des infections virales et mycobactériennes car la voie de signalisation impliquant les IFN 1,2 et 3 est altérée.

d) Déficit en IRF8

IRF8 est un facteur de croissance dont la mutation impacte les cellules myéloïdes et notamment les cellules dendritiques qui produisent de l'IL-12.

Un déficit complet en IRF8 chez les patients entraîne des infections virales et aux mycobactéries avec une absence de monocytes et de cellules dendritique en circulation et donc un défaut de production d'IL-12

La forme MSMD correspond à une mutation mono-allélique hétérozygote qui donne une forme IRF8 partielle dominant négatif sans impact sur le niveau de production de la protéine. En revanche, on observe une baisse de fonction de IRF8 qui va affecter la liaison à l'ADN et donc une baisse de la transcription.

Lorsqu'on est en présence d'une mutation mono-allélique hétérozygote on peut être confronté à une perte de fonction ou à une protéine hypomorphe (c'est-à-dire pas complètement altérée). Il faut également connaître le mécanisme, à savoir haploinsuffisance ou dominance négative. Pour le savoir, il faut insérer un vecteur wild type à dose constante et puis augmenter la dose du vecteur portant la mutation. Si on voit que la fonction diminue, c'est par dominance négative. S'il n'y a pas d'impact quelle que soit la dose du mutant, c'est une haploinsuffisance.

e) Déficit en SPPL2A

Dans cette maladie récemment identifiée sur deux familles venant du Maroc et de Turquie, on observe le même défaut qu'avec un déficit en IRF8 au niveau des cellules myéloïdes périphériques.

En clonant les cellules de ces patients, on observe un défaut de production d'IFN γ mais également d'IL-12. Ces patients présentent donc des infections aux virus et aux mycobactéries.

2) Défaut de production de l'IFN γ

a) Déficit en IL-12R β 1

Les micro-organismes le plus souvent associés à ce déficit au récepteur sont le BCG, la mycobactérie environnementale, la mycobactérium tuberculosis.

Le déficit en IL-12R β 1 est la première cause de tuberculose extra-pulmonaire et tuberculose miliaire. Lorsqu'un patient présente ces manifestations cliniques, il faut demander une étude génétique.

La moitié des malades vont présenter une infection à la salmonelle et un tiers une infection à candida.

Lorsqu'on étudie la génétique de IL-12R β 1, il faut faire une ségrégation complète, c'est-à-dire étudier les personnes apparentées au malade car on peut identifier des personnes asymptomatiques. Des gènes modificateurs sont à l'origine de ces phénotypes cliniques différents.

En terme de phénotype cellulaire, les patients ne produisent plus d'IFN γ . Toutes les mutations (une centaine répertoriée) de IL-12R β 1 sont responsables d'un déficit complet du récepteur. Seule une mutation répertoriée à ce jour permet une expression résiduelle de la protéine mais sans capacité de production d'IFN γ .

Chez les sujets sains, la voie IL-12 entraîne la phosphorylation de STAT4. Chez les sujets déficitaires en IL-12R β 1 cette phosphorylation n'a pas lieu. La phosphorylation peut avoir lieu avec une introduction d'IFN α mais pas avec une introduction d'IL-12.

Le locus du gène IL-12R β 1 est très enrichi en séquence Alu suggérant la possibilité de larges délétions ou de larges duplications. On a cherché chez les patients des Copy number variations. On a identifié des patients avec de larges délétions homozygotes non détectables par les méthodes simples. Chez d'autres patients on détecte de large délétions ou duplications à l'état hétérozygote.


b) Déficit en IL-12p40

Cette maladie est une phénocopie du déficit en IL-12R β 1. Elle est due à une mutation sur la cytokine IL-12p40. Au niveau clinique, il y a une mycobactérie associée ou non à la salmonelle et/ou à la candidose.

Quand on regarde la répartition mondiale, les malades appartiennent plutôt à des familles venant du Golfe. Les mêmes mutations sont souvent retrouvées. Il y a quatre effets fondateurs, c'est-à-dire qu'il y a plusieurs familles qui partagent le même haplotype pour une même mutation.

Les malades ne produisent pas d'IL-12 et la production d'IFN γ est inhibée.

IL-12R β 1 and IL-12p40 deficiencies

	AR IL-12R β 1 deficiency (n=230)	AR IL-12p40 deficiency (n=51)
Cellular phenotype	No response to IL-12	No IL-12 production 
Asymptomatic pts	Yes, 6%	Yes, 10%
BCG infection	76,4% of vaccinated	97.3% of vaccinated
EM infection	16%	4%
Salmonella infection	50%	40%
Infection localization	Disseminated, lymph nodes +/- skin (vasculitis)	Lymph nodes +/- skin (vasculitis)
Mortality	29.7%	28.6%

Si on compare les deux maladies (tableau ci-dessus), on voit que dans un cas, il n'y a pas de réponse à IL-12 et dans l'autre cas, il n'y a pas de production de IL-12. Dans les deux cas, il y a des infections aux mycobactéries, à la salmonelle et des patients asymptomatiques. La mortalité élevée dans les deux cas n'est pas forcément lié à la maladie mais aussi aux situations socio-économiques car les malades viennent surtout du tiers-monde n'ayant pas forcément accès aux traitements nécessaires. Dans certains pays l'injection d'IFN γ en sous-cutanée n'est pas autorisé.

c) Déficit en TYK2

TYK2 est une tyrosine kinase nécessaire à la signalisation des IL-12, IL-23 et des autres cytokines en réponse à différents interférons. Les patients ont en général des mycobactéries et des infections virales. Les patients avec un déficit complet en TYK2 sont plus malades que le reste des patients MSMD.

Cette année, un polymorphisme (fréquence supérieure à 1% dans la pop caucasienne) a été découvert pour la tuberculose pulmonaire et la forme MSMD. C'est une variation de TYK2 quasiment aussi fréquente que l'hémochromatose. Les patients présentant cette mutation associée à une forme sévère de la maladie pourront bénéficier d'antibiotiques et d'IFN γ .

Avec un déficit complet en TYK2, il n'y a pas de réponse à IL-12 et IL-23 alors qu'avec la forme associée au polymorphisme il y a une réponse correcte à IL-12 mais un défaut de réponse à IL-23.

d) Mutation biallélique ISG15

Cette forme de la maladie est syndromique car les patients qui ont reçus le BCG développent une infection au BCG. Les autres patients ne présentent pas d'infections. Le point commun entre tous les malades est la présence de calcifications cérébrales. Les patients porteurs de la mutation ISG15 sont sensibles aux infections à mycobactéries et ont également une interféronopathie avec une réponse exagérée au niveau des IFN α et IFN1 expliquant la présence de calcifications.

La présence de mycobactérie est expliquée par le fait que ISG15 est un inducteur de IFN γ et joue un rôle important au niveau des cellules NK.

On peut isoler les cellules mononuclées du sang périphérique et isoler parmi celles-ci les lymphocytes T en comparaison avec les NK. Lorsqu'on met les NK en contact avec ISG15, on observe une production importante de IFN γ

Les découvertes scientifiques s'arrêtent ici à ce jour. Les deux dernières découvertes sont présentées dans la lecture critique d'article.

Prédispositions génétiques aux infections mycobactériennes chez l'homme

I. Introduction

- Deux formes différentes d'architecture des maladies infectieuses à mycobactériennes
 - Chez l'enfant
 - Maladie invasive, disséminée et récurrente
 - Courbe de type Mendélien
 - Chez l'adulte
 - Maladie moins sévère que chez l'enfant
 - Courbe de type Polygénique
- Causes des infections mycobactériennes
 - Héritaires
 - Déficit immunitaire
 - Acquises
 - VIH
 - Traitement immunosuppresseur
 - Traitement anti-TNF
 - Production d'auto Ac anti-IFN γ

II. Maladies héréditaires favorisant l'infection aux mycobactéries

❖ Déficit d'immunité combiné sévère (SCID)

- Absence de lymphocytes T chez l'enfant
- Nombreuses infections
 - Mycobactériennes
 - Infections à des virus
 - Infections à des champignons
 - Infections bactériennes
- Organes affectés
 - Poumon
 - Peau
 - Ganglions
- Solutions
 - Greffe de moelle osseuse
 - Thérapie génique en cas d'absence de donneur

❖ Déficit d'immunité combiné (CID)

➤ Voie NF-kB

- Certaines mycobactéries (de l'environnement ou mycobacterium tuberculosis) touchent cette voie NF-kB et provoquent une infection ainsi qu'un problème de développement des dents et des phanères (peu de cheveux), et parfois une ostéopétrose
- Absence de signes biologiques de l'inflammation dû à un défaut de signalisation
 - Défaut de sécrétion des cytokines pro-inflammatoires
- La mutation la plus souvent retrouvée se situe dans le gène codant pour la protéine régulatrice NEMO
 - Cette mutation induit un défaut de production de IL12 puis un défaut de production de IF γ

➤ Déficit en ROR- γ T

- Absence d'expression de la protéine ROR- γ T
- Infections aux mycobactéries et aux champignons
 - Ces infections entraînent une lymphopénie au niveau des LT CD4 ainsi qu'un thymus plus petite que la normale

➤ GATA2

- Mutation hétérozygote monoallélique sur GATA2
 - GATA2 est un facteur de transcription participant au développement et à la différenciation cellulaire de la moelle
- La mutation entraîne une monocytopénie (baisse des monocytes en périphérie) entraînant un défaut au niveau des cellules dendritiques

❖ Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)

➤ Défaut de réponse à l'IFN γ

a) Déficit en récepteurs à l'IFN γ (IFN γ R)

- Déficit complet en IFN γ R1
 - Etat général affectée avec un granulome complètement désorganisé
 - Pronostic grave
 - Impossible de limiter l'infection car le voie de signalisation est abolie
 - Greffe de moelle osseuse nécessaire
- Déficit partiel IFN γ R1
 - Forme moins grave de la maladie
 - Protéine tout de même exprimée permettant une petite production d'IL-12

b) Déficit en STAT1

- Déficit partiel en STAT1
 - Un seul allèle de STAT1 est muté
 - STAT1 est un facteur de croissance nécessaire dans la réponse à l'IFN γ
 - Ostéomyélites observée cliniquement avec parfois des infections cutanées à mycobactéries

- Déficit complet en STAT1
 - Mutation des deux allèles
 - Infections virales et infections à mycobactéries car toutes les réponses à IFN seront altérées

c) Déficit en JAK1

- Mutations germinales du gène codant la protéine JAK1
 - La protéine JAK1 est une tyrosine kinase nécessaire à la voie de signalisation de réponse à l'IFN γ
- Infections virales et bactériennes fréquentes car la voie de signalisation impliquant IFN1, 2 et 3 est altérée

d) Déficit en IRF8

- Mutation du gène codant IRF8
 - IRF8 est un facteur de croissance
 - La mutation de IRF8 impacte les cellules myéloïdes, notamment les cellules dendritiques qui produisent IL-12

e) Déficit en SPPL2A

- Déficit en IRF8 au niveau des cellules myéloïdes périphériques
- Défaut de production d'IFN γ et d'IL-12
 - Infections aux virus et aux mycobactéries

➤ Défaut de production de l'IFN γ

a) Déficit en IL-12R β 1

- Micro-organismes le plus souvent associés
 - BCG
 - La mycobactérie environnementale
 - La mycobactérium tuberculosis
- Défaut de production de d'IFN γ

b) Déficit en IL-12p40

- Mutation sur la cytokine IL-12p40
- Absence de production d'IL-12 et production d'IFN γ inhibée
- Clinique
 - Mycobactérie associée ou non à la salmonelle et/ou à la candidose

c) Déficit en TYK2

- TYK2 est une tyrosine kinase nécessaire à la signalisation des IL-12, IL-23 et des autres cytokines
- Déficit complet en TYK2
 - Pas de réponse à IL-12 et IL-23
- Forme associée au polymorphisme
 - Réponse correct à IL-12 mais défaut de réponse à IL-23

- Patient souvent atteint d'infections virales et de mycobactéries

d) Mutation bialléliques ISG15

- Patients qui ont reçus le BCG développent une infection au BCG
- Présence de calcifications cérébrales
- Patients atteints de la mutation ISG15
 - Sensibles aux infections à mycobactéries
 - Réponse exagérée au niveau des IFN α et IFN1 expliquant la présence de calcifications