

Prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes chez l'Homme

par Jean-Laurent Casanova

Laboratoire INSERM U429, Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses et Unité Clinique d'Immunologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Tél. : 01 44 49 48 26. Fax : 01 42 73 06 40. E-mail : casanova@necker.fr

Reçu le 29 novembre 1999

RÉSUMÉ

Le bacille de Calmette et Guérin (BCG), vaccin vivant de la tuberculose, et les mycobactéries environnementales, dites non tuberculeuses (MNT), sont des mycobactéries peu virulentes chez l'Homme. Elles peuvent cependant être à l'origine d'infections sévères chez certains patients qui présentent un déficit immunitaire héréditaire. Nous avons contribué à décrire un nouveau groupe de déficits immunitaires héréditaires comprenant sept maladies génétiques, touchant quatre gènes (IFNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1), qui sont marquées par une susceptibilité sévère et sélective vis-à-vis des mycobactéries, qu'elles soient atténuées (vaccin BCG) ou atypiques (environnementales). Au plan médical, ces travaux ont permis de proposer un traitement fondé sur la connaissance de la physiopathologie : transplantation médullaire pour les défauts complets du récepteur de

l'IFN γ , utilisation thérapeutique de l'IFN γ pour les autres. Au plan biologique, ces travaux ont permis de démontrer que l'IFN γ et l'IL-12 sont irremplaçables chez l'Homme pour le contrôle des mycobactéries. Ces deux cytokines semblent même jouer un rôle spécifiquement anti-mycobactérien, dans la mesure où les patients ne souffrent apparemment d'aucune autre infection. Ces travaux ont permis d'identifier les quatre premiers gènes humains de susceptibilité aux mycobactéries. Peut-être des défauts de ces gènes sont-ils responsables de la prédisposition génétique à la tuberculose dans la population générale, prédisposition largement documentée au plan épidémiologique mais dont les fondements moléculaires demeurent pour l'instant inconnus ?

SUMMARY Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man

Selective susceptibility to poorly pathogenic mycobacteria, such as bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine and environmental non-tuberculous mycobacteria (NTM), has long been suspected to be a mendelian disorder but its molecular basis has remained elusive. Recently, recessive mutations in the interferon γ receptor ligand-binding chain (IFN γ R1), interferon γ receptor signalling chain (IFN γ R2), interleukin 12

p40 subunit (IL-12 p40), and interleukin 12 receptor β 1 chain (IL-12R β 1) genes have been identified in a number of patients with disseminated BCG or NTM infection. Although genetically distinct, these conditions are immunologically related and highlight the essential role of interferon γ -mediated immunity in the control of mycobacteria in man.

INTRODUCTION

Le bacille de Calmette et Guérin (BCG), vaccin vivant de la tuberculose, et les mycobactéries environnementales, dites non tuberculeuses (MNT), sont des mycobactéries peu virulentes chez l'Homme. Elles peuvent cependant être à l'origine d'infections sévères chez certains patients qui présentent un déficit immunitaire héréditaire (WHO, 1997). De telles infections peuvent également survenir chez des individus apparemment sains sans déficit immunitaire caractérisé (Casanova *et al.*, 1996 ; Casanova *et al.*, 1995 ; Frucht and Holland, 1996 ; Levin *et al.*, 1995). Ces patients ne présentent pas d'autres infections opportunistes, et ils diffèrent en cela des patients qui ont un déficit immunitaire classique, chez qui de nombreux micro-organismes sont patho-

ditaires (WHO, 1997). De telles infections peuvent également survenir chez des individus apparemment sains sans déficit immunitaire caractérisé (Casanova *et al.*, 1996 ; Casanova *et al.*, 1995 ; Frucht and Holland, 1996 ; Levin *et al.*, 1995). Ces patients ne présentent pas d'autres infections opportunistes, et ils diffèrent en cela des patients qui ont un déficit immunitaire classique, chez qui de nombreux micro-organismes sont patho-

gènes. Un syndrome mendélien de transmission autosomale récessive est probablement responsable de ce tableau (Casanova *et al.*, 1996; McKusick, 1994). Dans certaines familles, cependant, la ségrégation de la maladie suggère une transmission autosomale dominante (Jouanguy *et al.*, 1999) ou liée au chromosome X récessive (Frucht and Holland, 1996). De plus, le pronostic clinique est variable et fortement corrélé avec le type de lésions histopathologiques observées, suggérant que le défaut génétique sous-jacent est bien hétérogène (Emile *et al.*, 1997). Au cours des cinq dernières années, différents types de mutations causales de quatre gènes ont été identifiés, définissant sept maladies génétiques.

I. DÉFAUT COMPLET RÉCESSIF DE LA CHAÎNE IFN γ R1

En 1996 a été identifiée la première étiologie génétique du syndrome, le défaut complet de la première chaîne du récepteur de l'IFN γ (IFN γ R1) (Jouanguy *et al.*, 1996; Newport *et al.*, 1996). D'autres patients porteurs de ce même défaut génétique ont été découverts depuis (Altare *et al.*, 1998; Holland *et al.*, 1998; Pierre-Audigier *et al.*, 1997; Roesler *et al.*, 1999). Toutes les mutations causales sont nulles et récessives, mais selon le type de mutation, le récepteur peut ou non être exprimé en surface des cellules (Jouanguy *et al.*, 2000). En effet, certaines mutations n'empêchent pas l'expression du récepteur, mais bloquent la fixation de l'IFN γ . Il n'existe aucune réponse cellulaire à l'IFN γ , même à forte concentration. Les cellules immunologiques responsables des infections ne sont pas connues avec précision, car le récepteur de l'IFN γ est exprimé de façon ubiquitaire. Les défauts complets de la chaîne IFN γ R1 sont associés au développement précoce d'infections mycobactériennes sévères (Altare *et al.*, 1997; Casanova *et al.*, 1999; Döffinger *et al.*, 1999; Dorman *et al.*, 1999). Les granulomes sont lépromatoïdes, volontiers multibacillaires, mal circonscrits et mal différenciés sans cellules géantes. Le traitement curatif repose sur la transplantation médullaire, puisque les antibiotiques ne permettent pas d'assurer une rémission infectieuse complète, et puisque l'IFN γ est inefficace en l'absence de récepteur spécifique.

II. DÉFAUT PARTIEL, RÉCESSIF OU DOMINANT, DE LA CHAÎNE IFN γ R1

Un défaut récessif partiel, et non pas complet, de la chaîne IFN γ R1 (Jouanguy *et al.*, 1997) est causé par une substitution d'un acide aminé dans la région extra-cellulaire. D'autres patients ont un défaut partiel dominant, et non pas récessif, de la chaîne IFN γ R1 (Jouanguy *et al.*, 1999). L'allèle IFNGR1 muté porte une petite délétion et code des récepteurs membranaires tronqués non fonctionnels, qui s'accumulent en surface et exercent un effet dominant négatif sur les récepteurs codés par l'autre

allèle, sauvage, du gène IFNGR1. La même mutation est survenue indépendamment dans douze familles, définissant le premier point chaud de petites délétions chez l'Homme. Le défaut fonctionnel est partiel car des concentrations élevées d'IFN γ sont capables d'induire une réponse cellulaire. La maladie peut se révéler à l'âge adulte, et les granulomes sont tuberculoïdes, paucibacillaires, bien circonscrits et bien différenciés avec des cellules géantes. Le traitement des infections repose sur les antibiotiques et l'IFN γ . Il existe donc une corrélation entre le génotype IFNGR1, le phénotype cellulaire (défaut partiel ou complet), le phénotype histopathologique (granulomes tuberculoïdes ou lépromatoïdes), et le phénotype clinique (pronostic favorable ou défavorable) (Jouanguy *et al.*, 1999; Lambamedi *et al.*, 1998).

III. DÉFAUT RÉCESSIF, COMPLET OU PARTIEL, DE LA CHAÎNE IFN γ R2

Un patient a été identifié qui présente un défaut complet récessif de la seconde chaîne du récepteur de l'interféron γ (IFN γ R2) (Dorman and Holland, 1998). Une mutation nulle récessive empêche toute expression de la chaîne IFN γ R2. Les cellules du patient ne répondent pas à l'IFN γ . Le phénotype histopathologique et clinique est sévère, semblable à celui des patients qui ont un défaut complet de la chaîne IFN γ R1. Le traitement curatif repose également sur la transplantation médullaire. Un autre patient présente un défaut partiel, et non pas complet, de la chaîne IFN γ R2 (Döffinger *et al.*, 1999). Il existe une substitution d'un acide aminé dans la région extra-cellulaire du récepteur. Cette mutation ne compromet pas l'expression en surface de la molécule IFN γ R2, et diminue, sans l'abolir, la réponse cellulaire à l'IFN γ . Le patient présente un phénotype histopathologique et clinique atténué. Il existe donc aussi pour le défaut de la chaîne IFN γ R2 une corrélation stricte entre le génotype IFNGR2 et le phénotype cellulaire, histopathologique et clinique. Ces observations suggèrent que le degré d'immunité médiée par l'IFN γ est le facteur déterminant des lésions histopathologiques et de l'évolution clinique associées aux infections mycobactériennes chez l'Homme.

IV. Défaut récessif complet de la sous-unité p40 de l'IL-12 et de la chaîne β 1 du récepteur de l'IL-12

Un enfant présente une mutation nulle récessive du gène codant la sous-unité p40 de l'IL-12, une cytokine hétérodimérique (p70, composée de p35 et p40) sécrétée par les macrophages et les cellules dendritiques (Altare *et al.*, 1998). Les lymphocytes du patient ont une capacité de production d'IFN γ très fortement diminuée, après stimulation *in vitro*. Cependant, il s'agit d'un défaut de production d'IFN γ secondaire, puisqu'il peut être complété d'une façon dose-dépendante par de l'IL-12 exogène. Chez d'autres patients, des mutations nulles

récessives du gène codant pour la chaîne $\beta 1$ du récepteur de l'IL-12 (IL-12R $\beta 1$) ont été identifiées (Altare *et al.*, 1998; de Jong *et al.*, 1998). Ni les cellules NK, ni les cellules T des patients ne produisent suffisamment d'IFN γ . Le défaut de sécrétion d'IFN γ dépendant de l'IL-12 est responsable des infections mycobactériennes; le traitement des infections repose donc sur l'utilisation de l'IFN γ . L'immunité résiduelle médiée par l'IFN γ qui persiste indépendamment de l'IL-12 est responsable du phénotype atténué. A nouveau, ces travaux suggèrent que le degré d'immunité médiée par l'IFN γ est le facteur déterminant de l'évolution des infections mycobactériennes.

CONCLUSION

Au plan clinique, nous avons contribué à décrire un nouveau groupe de déficits immunitaires héréditaires. Sept maladies génétiques, touchant quatre gènes (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *IL12B*, *IL12RB1*), sont marquées par une susceptibilité sévère et sélective vis-à-vis des mycobactéries, qu'elles soient atténuées (vaccin BCG) ou atypiques (environnementales). Au plan thérapeutique, ces travaux ont permis de proposer un traitement fondé sur la connaissance de la physiopathologie : transplantation médullaire pour les défauts complets du récepteur de l'IFN γ , utilisation thérapeutique de l'IFN γ pour les autres. Au plan immunologique, ces travaux ont permis de démontrer que l'IFN γ et l'IL-12 sont irremplaçables chez l'Homme pour le contrôle des mycobactéries. Ces deux cytokines semblent même jouer un rôle spécifiquement anti-mycobactérien, dans la mesure où les patients ne souffrent apparemment d'aucune autre infection. Au plan microbiologique enfin, ces travaux ont permis d'identifier les quatre premiers gènes humains de susceptibilité aux mycobactéries. Peut-être des défauts de ces gènes sont-ils responsables de la prédisposition génétique à la tuberculose dans la population générale, prédisposition largement documentée au plan épidémiologique mais dont les fondements moléculaires demeurent pour l'instant inconnus.

BIBLIOGRAPHIE

- Altare F., Durandy A., Lammas D., Emile J. F., Lamhamedi S., Le Deist F., Drysdale P., Jouanguy E., Döffinger R., Bernaudin F., Jeppsson O., Gollob J. A., Meinel E., Segal A. W., Fischer A., Kumararatne D. & Casanova J. L. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science*, 1998, 280, 1432.
- Altare F., Jouanguy E., Lamhamedi-Cherradi S., Fondaneche M. C., Fizame C., Ribierre F., Merlin G., Dembic Z., Schreiber R., Lisowska-Groszpierska B., Fischer A., Seboun E. & Casanova J. L. A causative relationship between mutant IFNGR1 alleles and impaired cellular response to IFN γ in a compound heterozygous child. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, 62, 723.
- Altare F., Jouanguy E., Newport M., Lamhamedi S., Fischer A., Levin M. & Casanova J. L. IFNGR1, a human mycobacterial susceptibility candidate gene. *Res. Infect. Dis./Bull. Inst. Pasteur*, 1997, 95, 143.
- Altare F., Lammas D., Revy P., Jouanguy E., Döffinger R., Lamhamedi S., Drysdale P., Toliner D., Girdlestone J., Darbyshire P., Wadhwa M., Dockrel H., Salmon M., Fischer A., Durandy A., Casanova J. L. & Kumararatne D. Inherited interleukin 12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guérin and Salmonella enteritidis disseminated infection. *J. Clin. Invest.*, 1998, 102, 2035.
- Casanova J. L., Blanche S., Emile J. F., Jouanguy E., Lamhamedi S., Altare F., Stephan J. L., Bernaudin F., Bordigoni P., Turck D., Lachaux A., Albertini M., Bourrillon A., Domergues J. P., Pocard M. A., Le Deist F., Gaillard J. L., Griscelli C., & Fischer A. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guérin infection: a French national retrospective study. *Pediatrics*, 1996, 98, 774.
- Casanova J. L., Jouanguy E., Lamhamedi S., Blanche S. & Fischer A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet*, 1995, 346, 581.
- Casanova, J. L., Newport, M., Fischer, A. & Levin, M. Inherited interferon gamma receptor deficiency. In Primary Immunodeficiency Diseases, H. Di Ochs, C. I. E. Smith and J. M. Puck, ed. eds. (New York : Oxford University Press), 1999, pp. 209.
- Casanova, J. L. & Ochs H. D. (1999). Interferon γ receptor deficiency: an expanding phenotype? *J. Pediatr. in press*.
- De Jong R., Altare F., Haagen I. A., Elferink D. G., Boer T., Van Breda Vriesman P. J., Kabel P. J., Draaisma J. M., Van Disel J. T., Kroon F. P., Casanova J. L. & Ottenhoff T. H. Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science*, 1998, 280, 1435.
- Döffinger R., Jouanguy E., Altare F., Wood P., Shirakawa T., Novelli F., Lammas D., Kumararatne D. & Casanova J. L. Inheritable defects in IL-12- and IFN γ -mediated immunity and the TH1/TH2 paradigm in man. *Allergy*, 1997.
- Döffinger R., Jouanguy E., Dupuis S., Fondaneche M. C., Stéphan J. L., Emile J. F., Lamhamedi S., Altare F., Pallier A., Barcenas-Morales G., Krause C., Pestka S., Schreiber R. D., Novelli F. & Casanova J. L. Partial interferon gamma receptor signalling chain deficiency in a patient with bacille Calmette-Guérin and Mycobacterium abscessus infection. *J. Infect. Dis. in press*, 1999.
- Dorman S. E. & Holland S. M. Mutation in the signal-transducing chain of the interferon-gamma receptor and susceptibility to mycobacterial infection. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, 2364.
- Dorman S. E., Uzel G., Roesler J., Bradley J. S., Bastian J., Bili-gan G., King S., Filie A., Schermerhorn P. A. & Holland S. M. Viral infections in interferon- γ receptor deficiency. *J. Pediatr. in press*, 1999.
- Emile J. F., Patey N., Altare, F., Lamhamedi S., Jouanguy E., Boman F., Quillard J., Lecomte-Houcke M., Verola O., Mousnier J. F., Dijoud F., Blanche S., Fischer A., Brousse N. & Casanova J. L. Correlation of granuloma structure with clinical outcome defines two types of idiopathic disseminated BCG infection. *J. Pathol.*, 1997, 181, 25.
- Frucht D. M. & Holland S. M. Defective monocyte costimulation for IFN-gamma production in familial disseminated Mycobacterium avium complex infection: abnormal IL-12 regulation. *J. Immunol.*, 1996, 157, 411.
- Holland S. A., Dorman S. E., Kwon A., Pitha-Rowe I. F., Frucht D. M., Gerstberger S. M., Noel G. J., Vesterhus P., Brown M. R. & Fleisher T. A. Abnormal regulation of interferon gamma, interleukin 12, and tumor necrosis factor alpha in interferon gamma receptor 1 deficiency. *J. Infect. Dis.*, 1998, 178, 1095.
- Jouanguy E., Altare F., Lamhamedi S., Revy P., Emile J. F., Newport M., Levin M., Blanche S., Seboun E., Fischer A. & Casanova J. L. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guérin infection. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1956.
- Jouanguy E., Altare F., Lamhamedi-Cherradi S. & Casanova J. L.

- Infections in IFNGR-1-deficient children. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1997, 17, 583.
- Jouanguy E., Lamhamedi-Cherradi S., Altare F., Fondaneche M. C., Tuerlinckx D., Blanche S., Emile J. F., Gaillard J. L., Schreiber R., Levin M., Fischer A., Hivroz C. & Casanova J. L. Partial interferon-gamma receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid bacillus Calmette-Guerin infection and a sibling with clinical tuberculosis. *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2658.
- Jouanguy E., Lamhamedi-Cherradi S., Lammas D., Dorman S. E., Fondaneche M.-C., Dupuis S., Döffinger R., Altare F., Emile J.-F., Girdelstone J., Ducoulombier H., Edgar D., Clarke J., Oxelius V. A., Brai M., Novelli V., Heyne K., Fischer A., Holland S. H., Kumararatne D. S., Schreiber R. D. & Casanova J.-L. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nature Genet.*, 1999, 21, 370.
- Jouanguy E., Pallier A., Dupuis S., Döffinger R., Fondaneche M. C., Lamhamedi-Cherradi S., Altare F., Emile J. F., Lutz P., Landman-Parker J., Donnadieu J., Camcioglu Y. & Casanova J. L. A novel form of complete IFN γ R1 deficiency : cell-surface receptors that do not bind IFN γ . *J. Clin. Invest.*, 2000, in press.
- Lamhamedi S., Jouanguy E., Altare F., Roesler J. & Casanova J. L. Interferon gamma receptor deficiency : relationship between genotype, environment, and phenotype. 1998, *Int. J. Mol. Med.*, 1998, 1, 415.
- Levin M., Newport M. J., D'Souza S., Kalabalikis P., Brown I. N., Lenicker H. M., Agius P. V., Davies E. G., Thrasher A., Klein N. & Blackwell J. Familial disseminated atypical mycobacterial infection in childhood : a human mycobacterial susceptibility gene? *Lancet*, 1995, 345, 79.
- McKusick V. A. Mendelian inheritance in man. Catalogs of human genes and genetic disorders, 11th Edition (Baltimore, USA : Johns Hopkins University Press), 1994.
- Newport M. J., Huxley C. M., Huston S., Hawrylowicz C. M., Oostra B. A., Williamson R. & Levin M. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1941.
- Pierre-Audigier C., Jouanguy E., Lamhamedi S., Altare F., Rautzier J., Vincent V., Canioni D., Emile J. F., Fischer A., Blanche S., Gaillard J. L. & Casanova J. L. Fatal disseminated Mycobacterium smegmatis infection in a child with inherited interferon gamma receptor deficiency. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24, 982.
- Roesler J., Kofink B., Wendisch J., Heyden S., Paul D., Lehmann, R., Friedrich W., Casanova J. L., Leupold W., Gahr, M. & Rosen-Wolff A. Recurrent mycobacterial and listeria infections in a child with interferon γ receptor deficiency : mutational analysis and evaluation of therapeutic options. *Exp. Haematol.*, 1999, 27, 1368.
- WHO Primary immunodeficiency diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 1997, 109, 1.