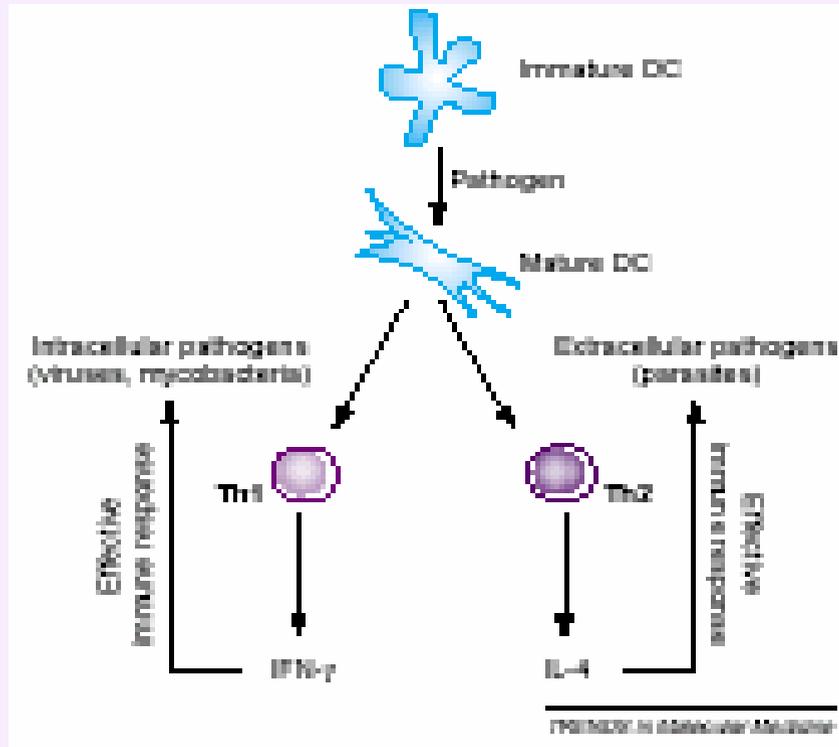


Immunologie des infections mycobactériennes

**Claire Fieschi
INSERM U550 Necker
Hôpital Saint-Louis**

Réponse immunitaire TH1/TH2



Les mycobactéries

- **Bacille immobile, sans capsule ni spore, acido-alcoololo résistant (Ziehl), G⁺, aérobie strict, croissance en milieu enrichi**
- **Paroi avec des composants lipidiques, immunogènes**
- **Croissance lente/croissance rapide**
- **Environnementales/humaines/animales**

Les mycobactéries

- ***M. tuberculosis* transmission interhumaine (animale)**

Villemin inocule l'animal; Koch cultive le bacille; BCG (1921)

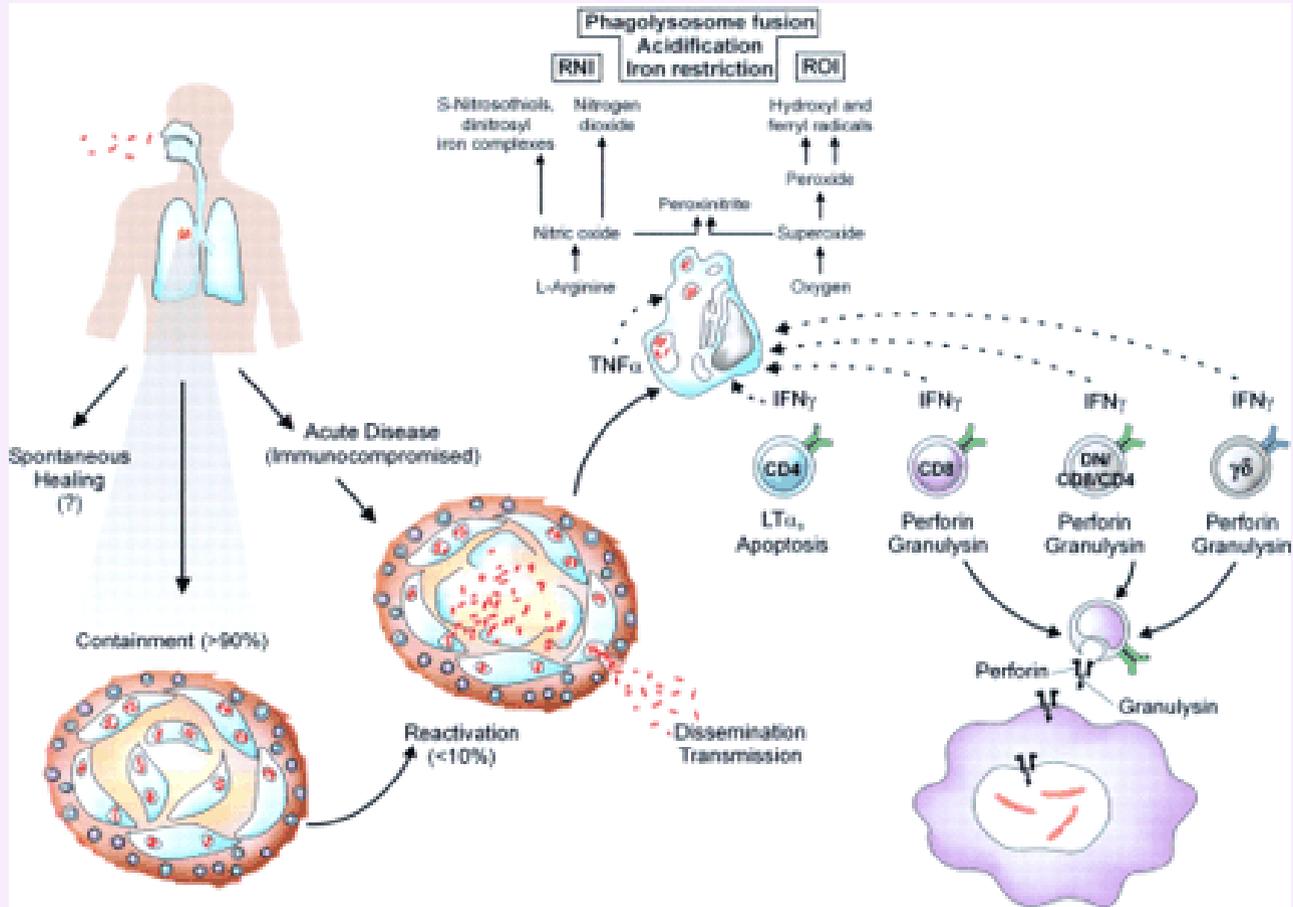
« grand défi »: 1,5 à 2. 10⁶ morts par an

- ***M. leprae* premier microorganisme responsable de maladie;
non cultivable**
- **M. environnementales « non pathogènes » pour l'homme**

La tuberculose

- **Complexe tuberculosis: *M. tuberculosis*; *M. bovis*; *M. africanum***
- **Après l'infection: tuberculose « primaire » rare (1-2 ans)**
infection latente. Réactivation <10% (âge, CS, DB, DI...)
- **Réponse au sein du granulome limite l'infection/la contrôle**

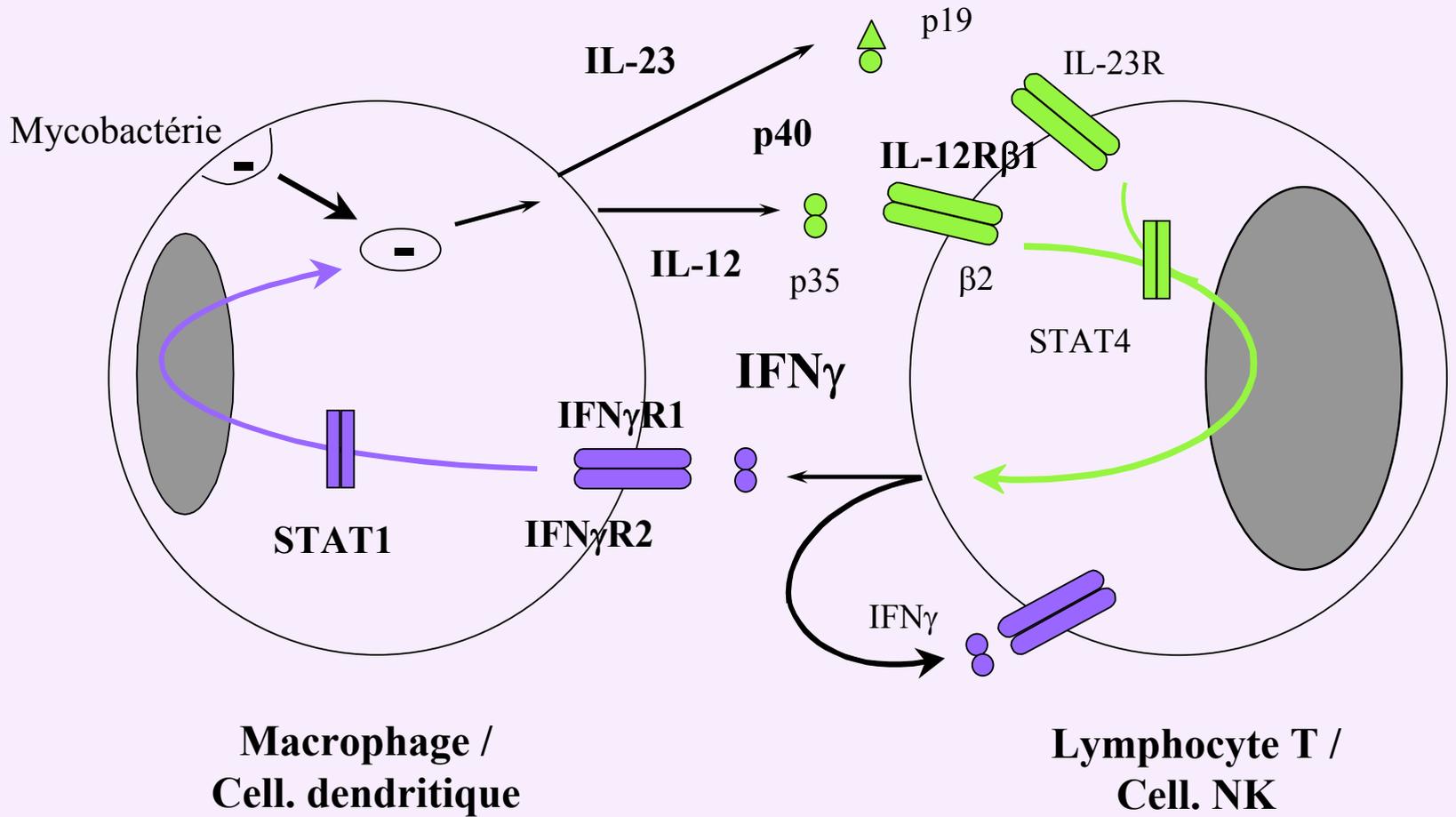
La tuberculose chez l'homme

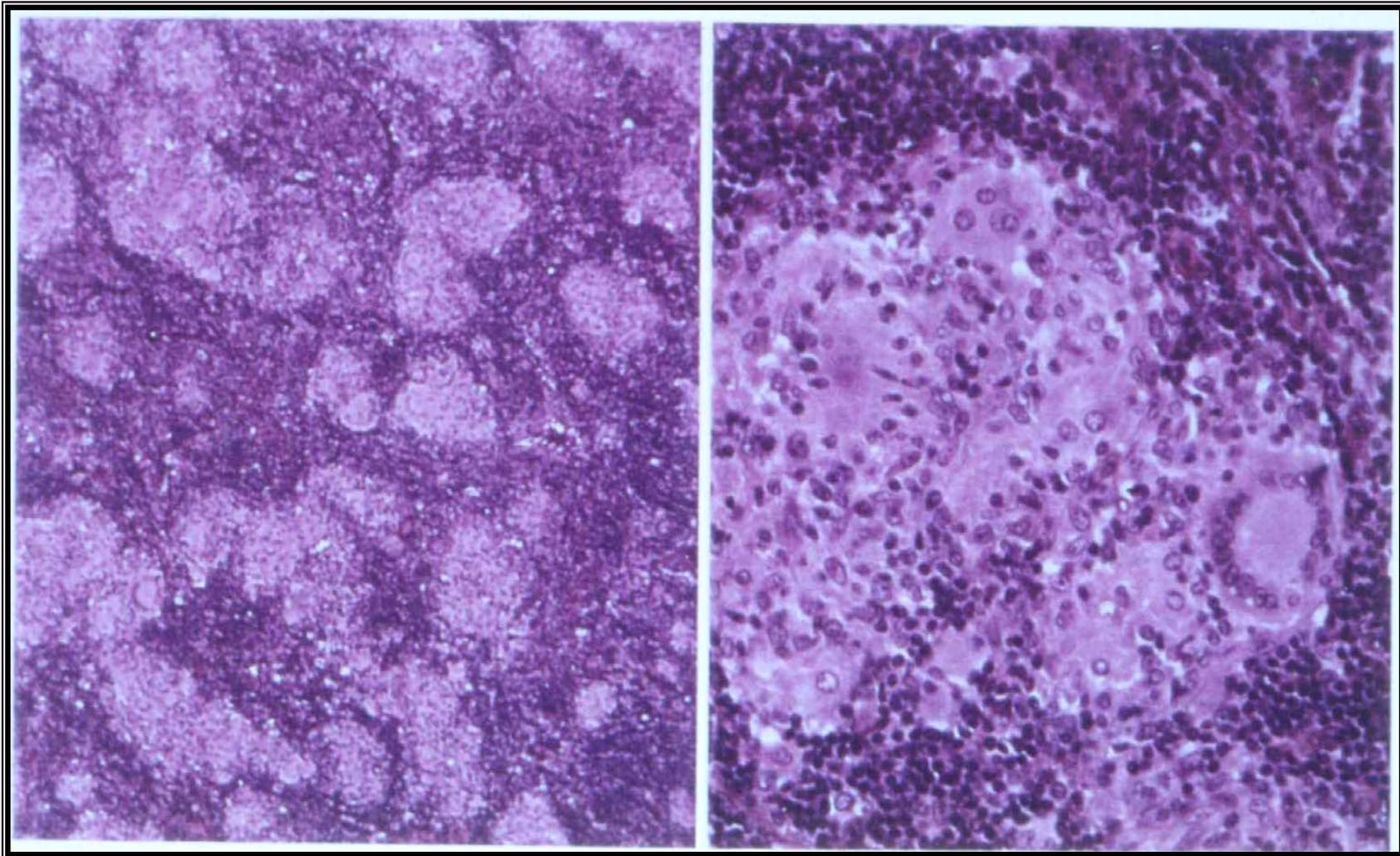


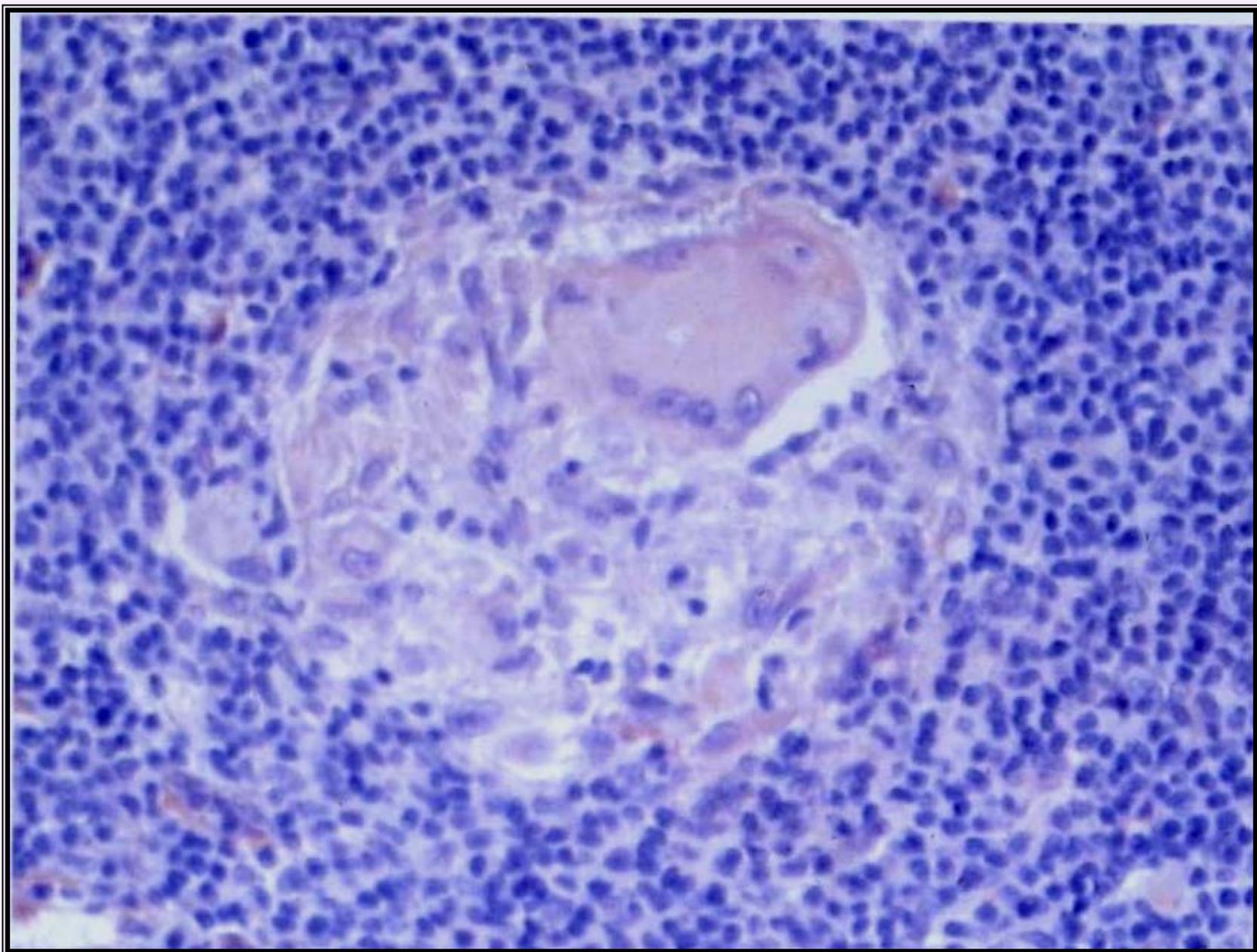
Les acteurs de la défense

- Macrophages: NOS/chaîne oxydative
- Cytokines: IL-12/IFN γ ; TNF α
- Lymphocytes T : CD4/CD8

Réponse immunitaire anti-mycobactérienne







Les macrophages: NOS/chaîne oxydative

- **Multiplication de M tb intramacrophagique/bactéricide**
- **Bactéricidie induite par des CK, IFN γ et TNF α , par le biais de la production de NO et de RNI (reactive nitrogen intermediates)**
- **Fusion phagolysosome (enzymes hydrolytiques, acidification), ↗ par l'IFN γ .**

Les cytokines: réponse/destruction

- Induction d'**IL-12** rapide démontrée *in vitro*; macrophages/DC
(injection IL-12 protège)
- **IFN γ** central: CD4/CD8. Active les macrophages (NO/RNI)
gko>>NOS2ko (défense IFN γ dép/NO indépendante)
insuffisant seul; production \downarrow dans les PBMC des sujets infectés

Les cytokines: réponse/destruction

- **TNF α induit par les m ϕ , les DC et T en réponse à *M. tb***
- **Souris déficientes (TNFR/ TNF α) très susceptibles**
- **Induction synergique de NOS2 avec IFN γ**
- **Peu ou pas de structure granulomateuse: défaut de localisation/
migration des lymphocytes? \blacktriangledown molécules d'adhésion?**

Les cytokines: réponse/destruction

- **TNF α acteur majeur de la destruction tissulaire**
- **Probablement impliqué dans la structure granulomateuse (pas de granulome si pas de TNF)**
- **Chez l'homme, l'exemple des anti TNF α**

Les lymphocytes T CD4 et CD8

- **Immunité à médiation cellulaire par excellence**
- **L CD4 et CD8 ↗ dans les LN de poumons infectés par *M tb* S1**
- **S2-S4:migration pulmonaire et phénotype mémoire/effecteur**
- **interaction APC/T cell au site de l'infection (au sein granulome)**

Les lymphocytes T CD4

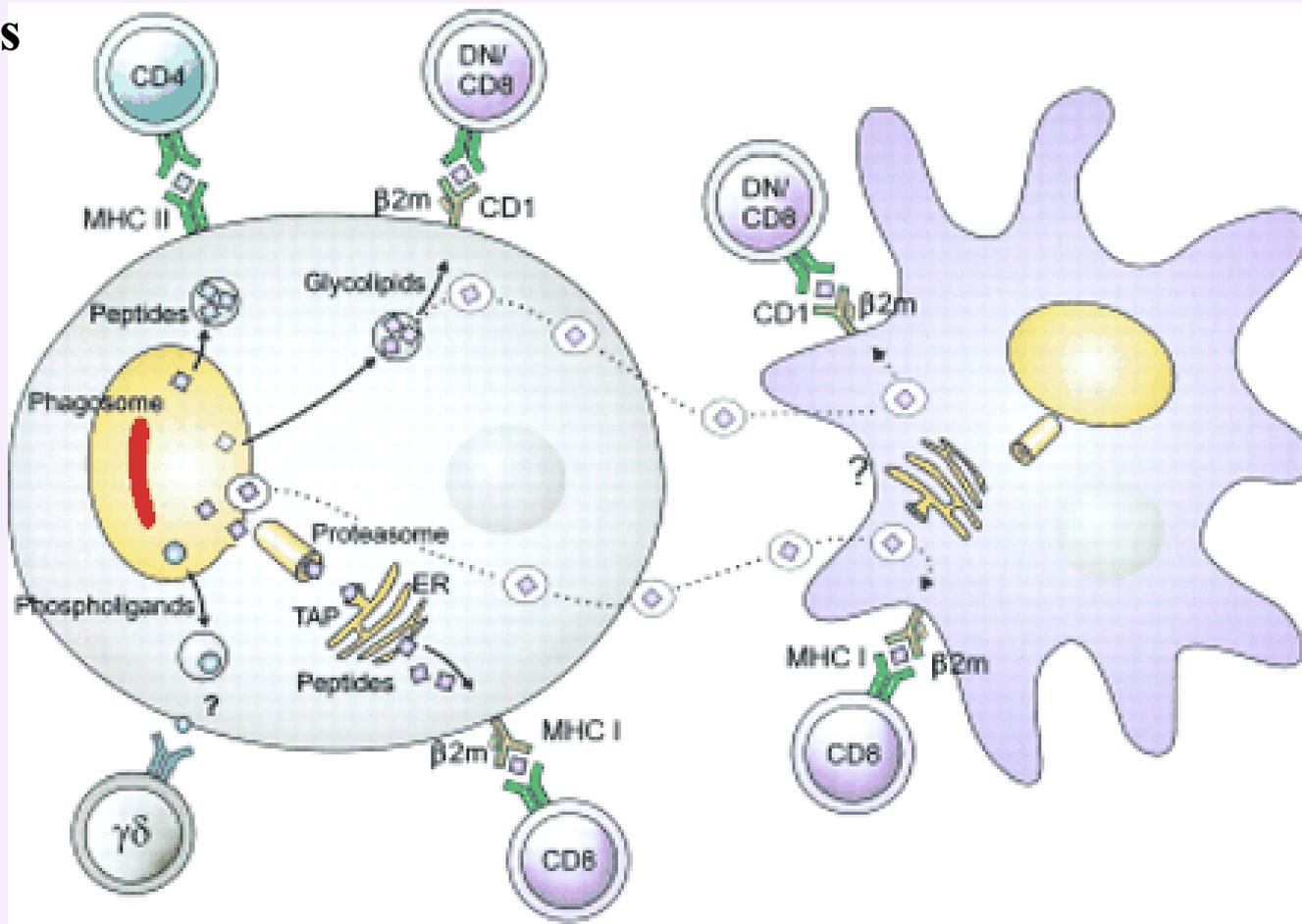
- **CD44^{hi}, CD45^{lo}, CD62L⁻; puissants producteurs d'IFN γ**
- **Présentation via les classe II (mais CMHII/CD4 KO P IFN γ), médiocre par les m ϕ infectés? Down-rég des cl. II?**
- **HIV+ PPD+ 10%/an vs 10%/vie chez HIV-**
- **Interaction CD40/CD40L**
- **« Help » dans la maturation des T CD8?**

Les lymphocytes T CD8

- **Présentation via les classe I (M. tb pourtant pas cytoplasmique, accès au cyto par des pores membranaires ?)**
- **CD8 reconnaissent aussi des ag mycobactériens (lipides de mb) par des cl. I non classiques (Ib), non polymorphes (CD1)**
- **Production d'IFN γ et de TNF α (activation m ϕ), et lyse APC par apoptose (mort M. tb) ou relargage dans granulome**
- **CD8 humain produit granulysine, qui pénètre par le m ϕ par perforine, directement toxique pour M. tb.**

Présentation antigénique

DCells



mφ

Une explication à la latence?

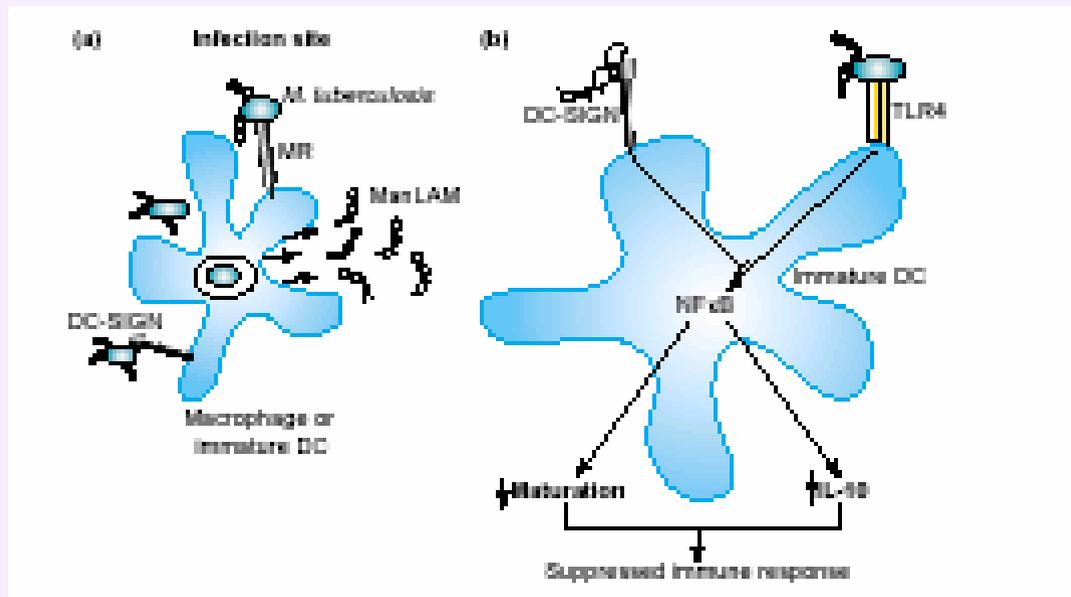
- **DC-SIGN: lectine de type C, à la surface des DC**

DC-SIGN-ICAM2:rôle dans migration transendothéliale?

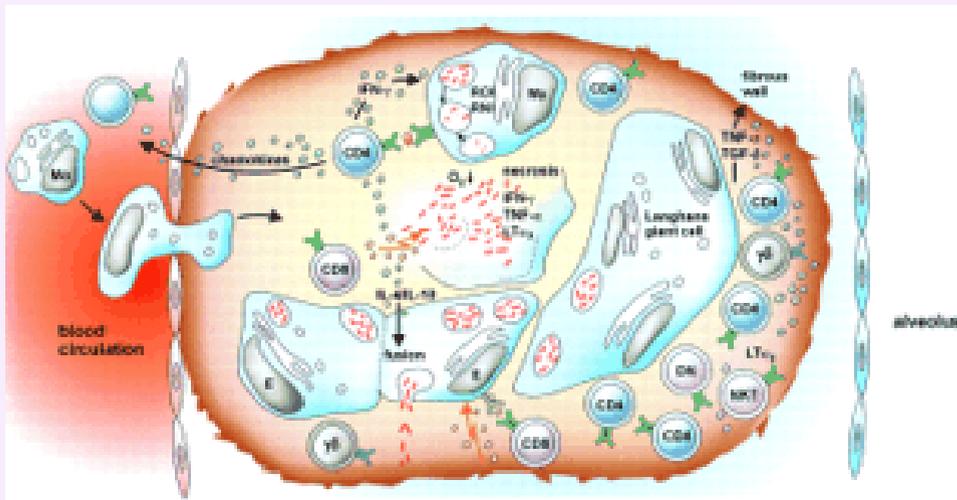
Rôle dans l'interaction DC_T naïfs, engagement du TCR

- **Capte les mycobactéries (ManLAP) inhibé par Ac spécifiques**
- **ManLAP/DC SIGN ↘ l'activation/maturation des DC (P IL12)**
↗ production d'IL-10 par DC

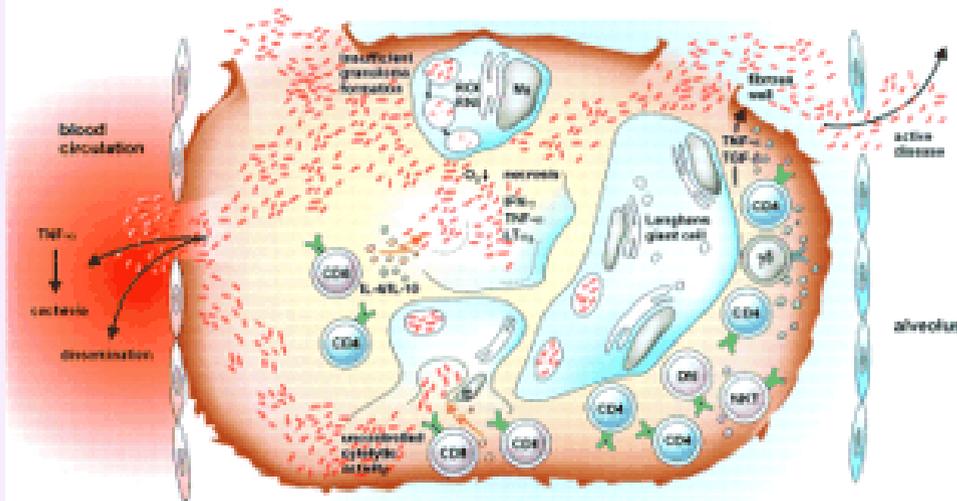
La latence via DC-SIGN



Réponse immunitaire locale (aéro)



Granulome persistant

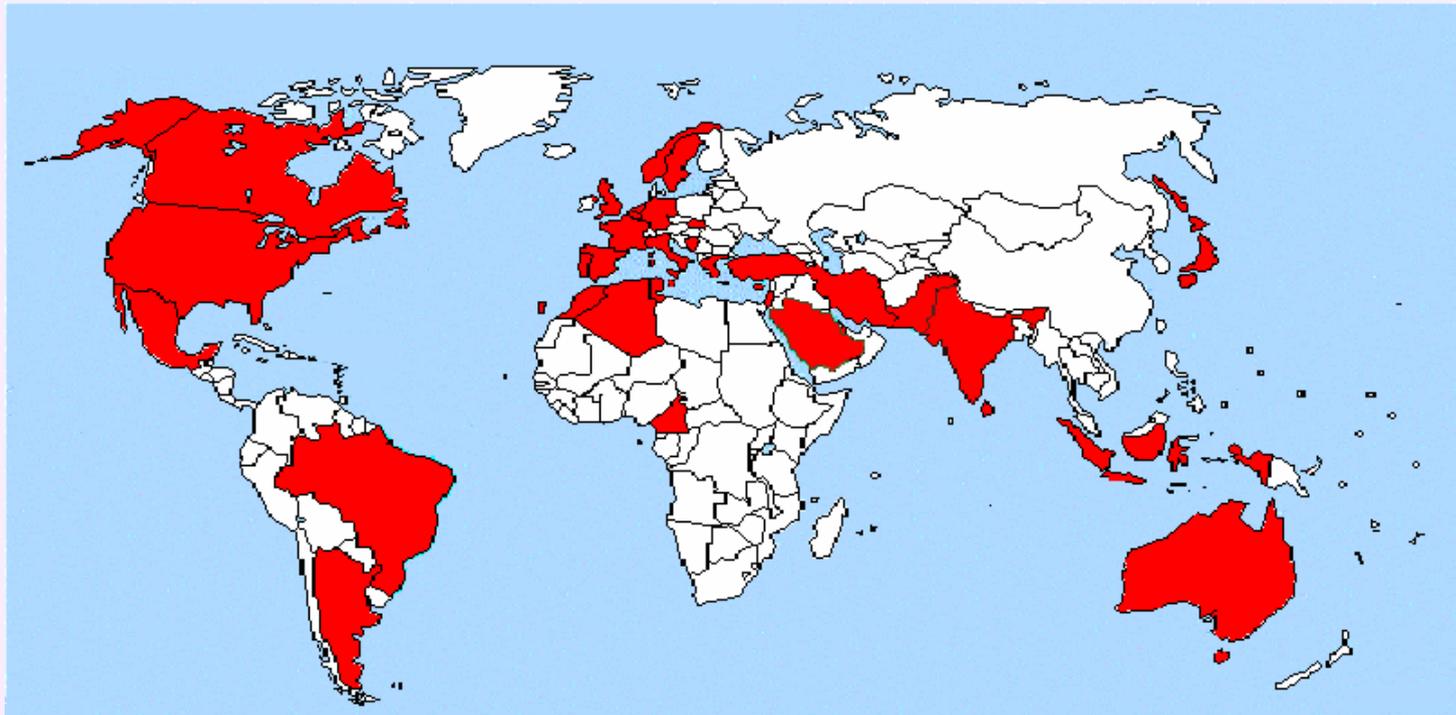


Réactivation

Susceptibilité mendélienne aux mycobactéries

- Syndrome rare
- Susceptibilité élective aux mycobactéries peu virulentes
- En l'absence de déficit immunitaire caractérisé
- Formes familiales et consanguinité

Répartition géographique large



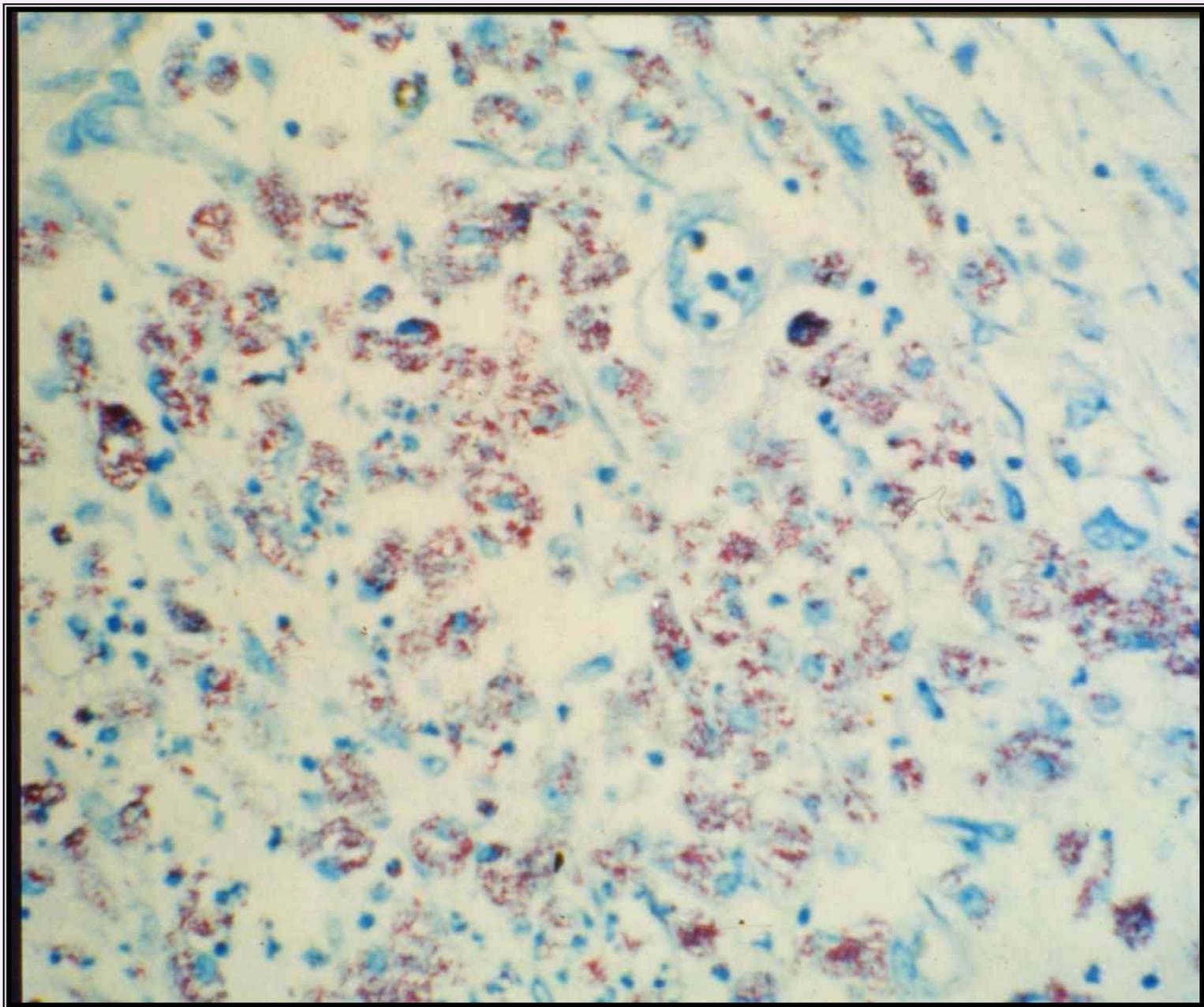
Susceptibilité mendélienne aux mycobactéries

HÉTÉROGÈNE

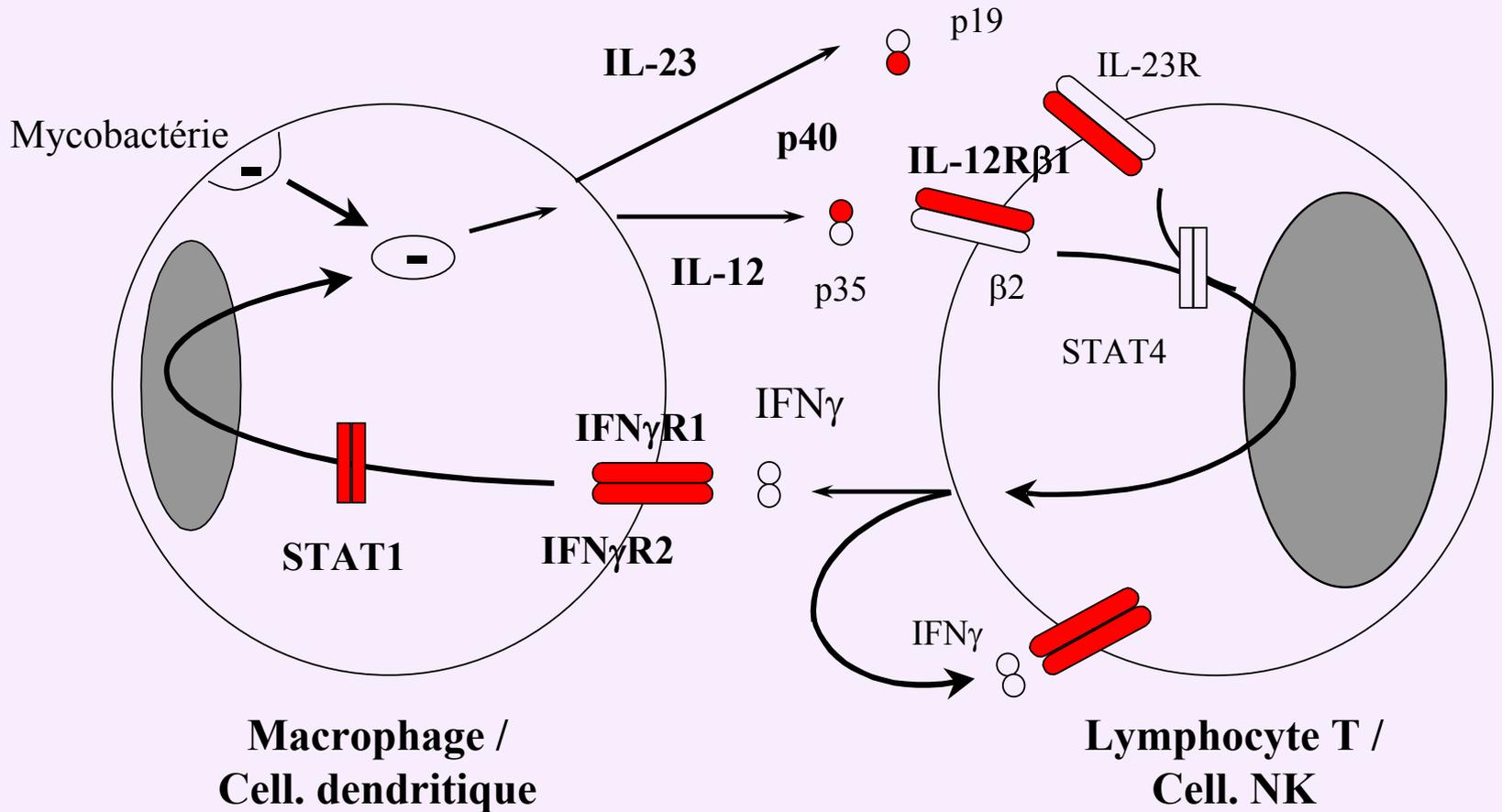
- Génétique : autosomique récessif, dominant, lié à l'X
- Clinique : récurrentes → pronostic vital
- Histologie: granulomes « lépromatoïdes »

granulomes « tuberculoïdes »





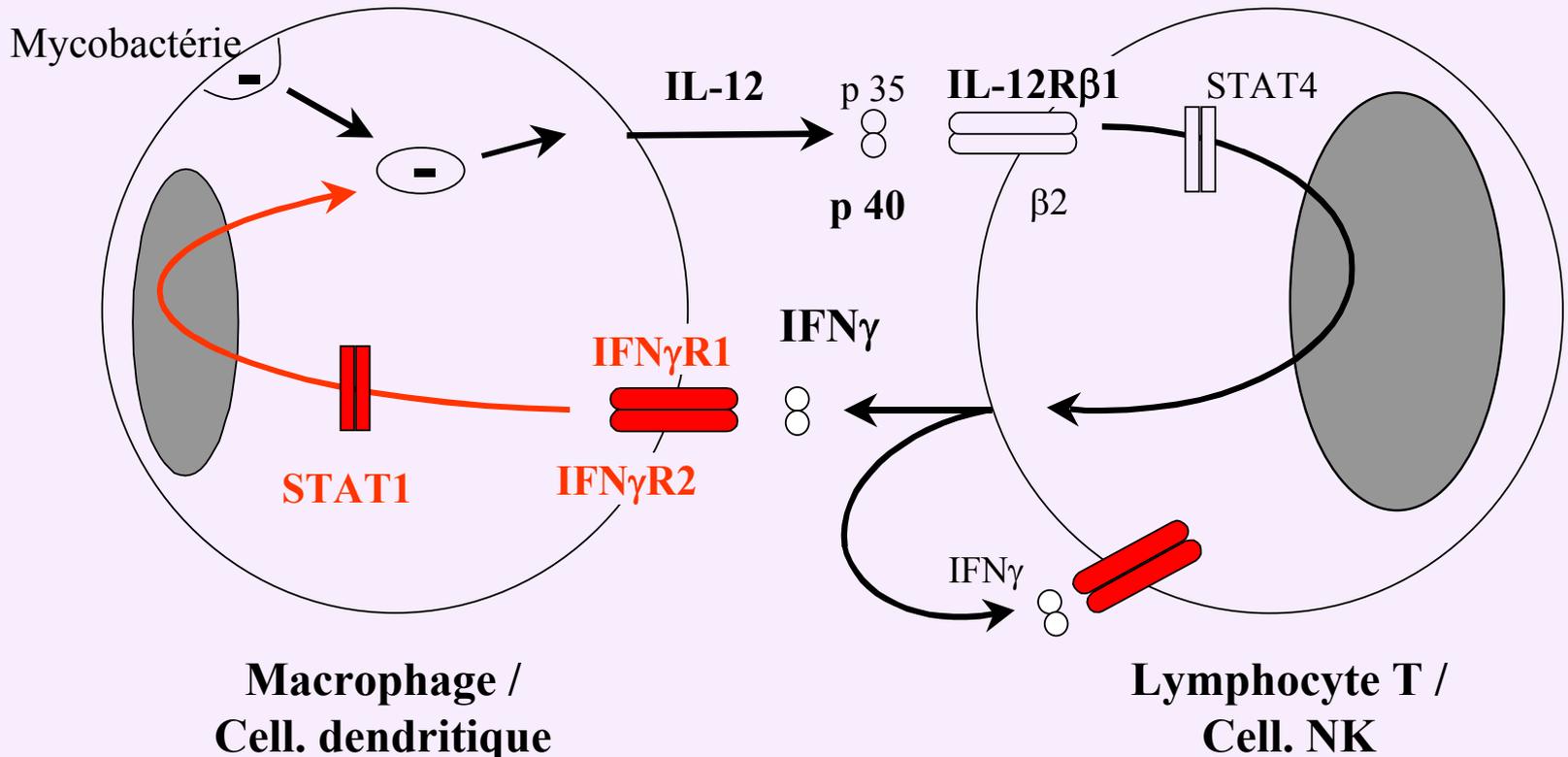
Réponse immunitaire anti-mycobactérienne



HÉTÉROGÉNÉITÉ → 5 GÈNES

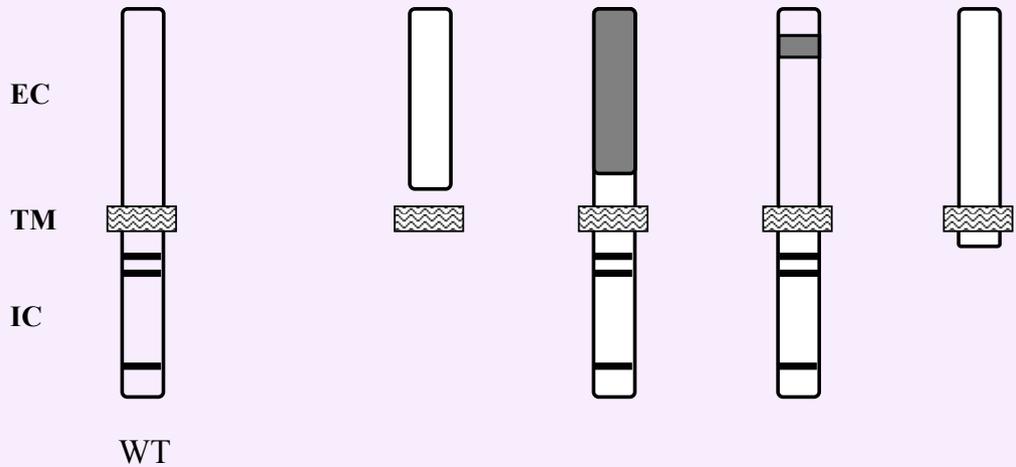
Susceptibilité mendélienne aux mycobactéries

La voie de l'IFN γ : *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*

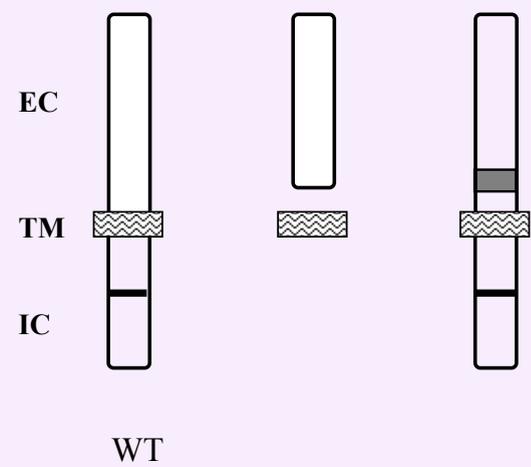


Défaut du récepteur de l'IFN γ : 6 maladies

IFN γ R1

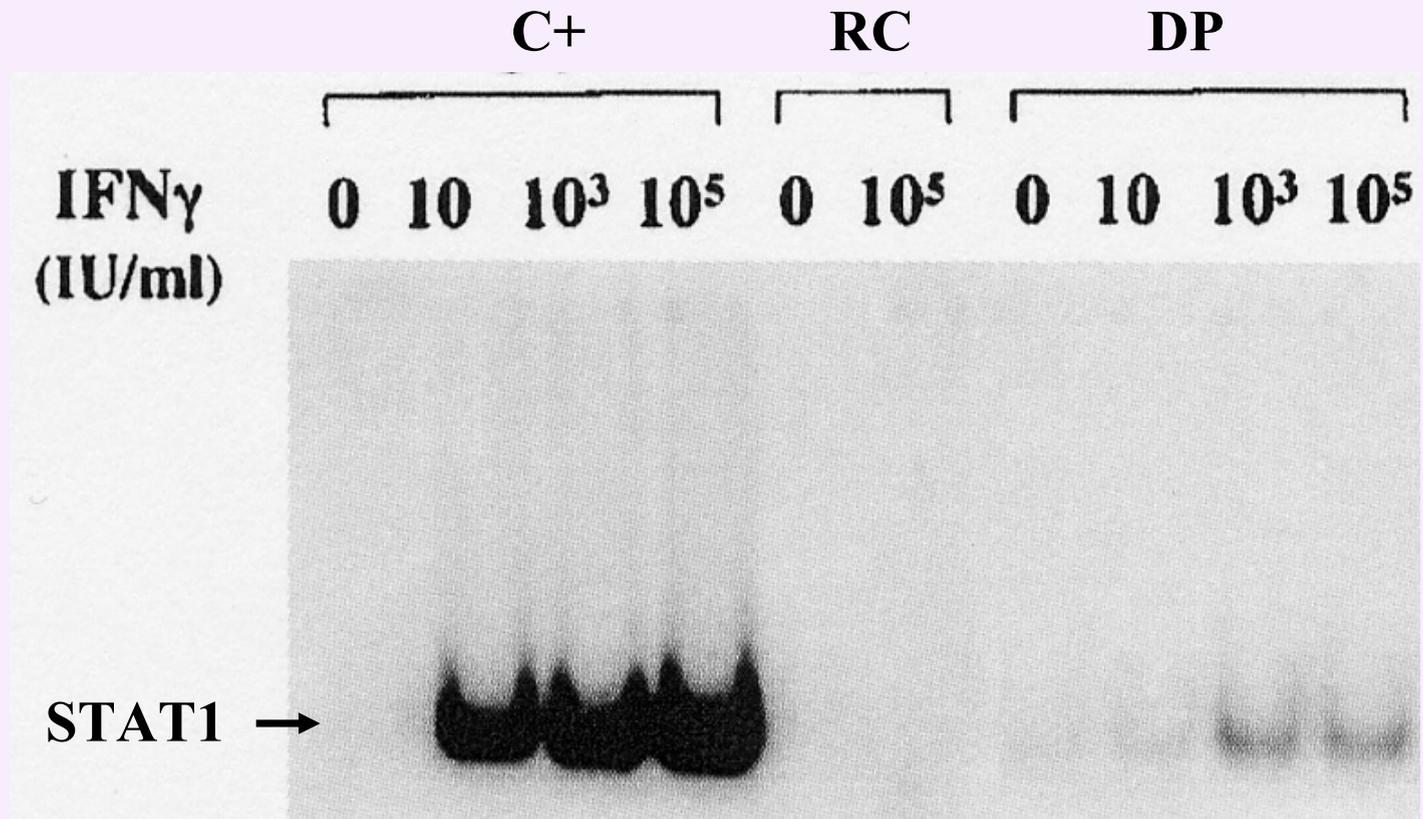


IFN γ R2



Inheritance	AR	AR	AR	AD	AR	AR
Expression	-	+	+	+++	-	+
IFNγ binding	-	-	+/-	+	+?	+
Signaling defect	Complete	Complete	Partial	Partial	Complete	Partial

EMSA IFN γ /GAS



Défaut de réponse à l'IFN γ

Phénotype clinique

	Complet IFN γ R1	Partiel dt IFN γ R1	P value
Age à la première infection par NTM	3,1 ans	13,4 ans	0.001
Incidence d'infection mycobactérienne (pour 100 ind. par année d'obs.)	19	8	<0.001
Organes infectés par <i>M.avium</i>	4	2	0.004
Intervalle entre deux infections	1,6 ans	7,2 ans	<0.001

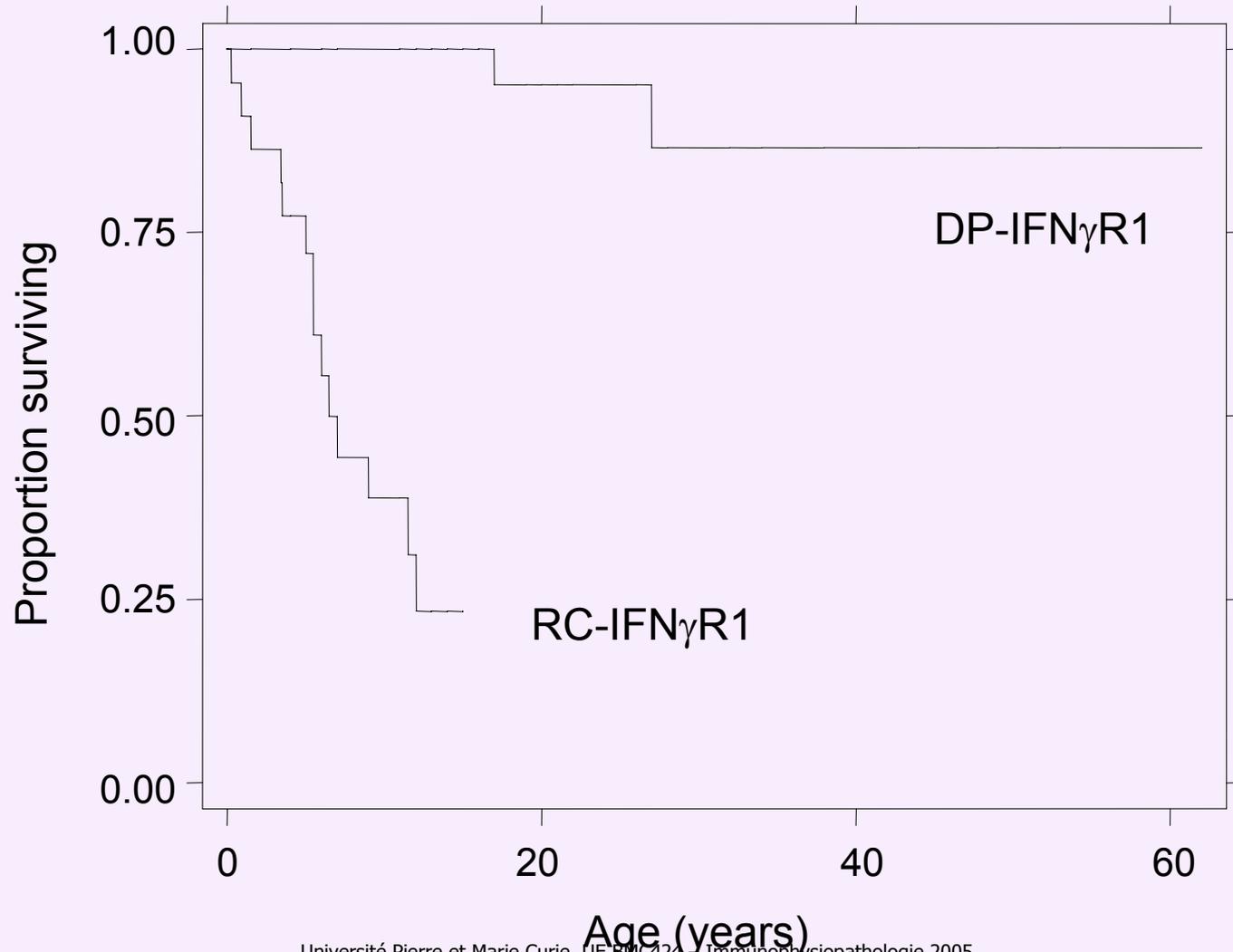
Infections

	RC-IFNγR1	DP-IFNγR1	P value
BCG	100% (9)	73% (11)	NS
NTM	73% (16)	79% (30)	NS
M. avium	36% (8)	74% (28)	0,005
Croissance rapide	32%(7)	1% (1)	0,002
M.tuberculosis	5% (1)	3% (1)	NS
Salmonella	14% (3)	8% (5)	NS
Granulomes tuberculo•des	0%	64% (7)	0,004

Autres : *L.monocytogenes* (1 RC), *Histoplasma capsulatum* (1 RC),

HHV-8 (1 RC), VZV (5 RC et 8 RP), CMV (3 RC)

Survie IFN γ R1 complet vs partiel



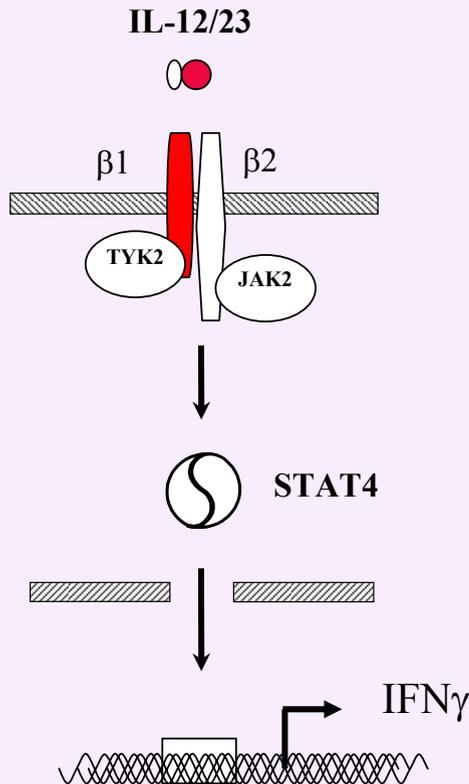
Défauts dans la voie IFN γ : *STAT1*

- Partiel dominant chez 6 patients dans 4 familles ;maladie disséminée curable à BCG / *M. avium* ; granulomes matures et bon pronostic; mutations « domissives »
- Défaut complet dans 2 familles: maladie à BCG disséminée, décès de maladie virale fulminante.

Défauts dans la voie IFN γ : conclusion

- Corrélation Phénotype cellulaire (défaut de réponse au γ)
 Phénotype clinique (pénétrance/gravité)
 Phénotype anatomopathologique
 Génotype
- L'immunité médiée par l'IFN γ est un trait quantitatif, qui corrèle avec l'immunité résiduelle anti-mycobactérie

Défaut complet de la voie de l'IL-12/23

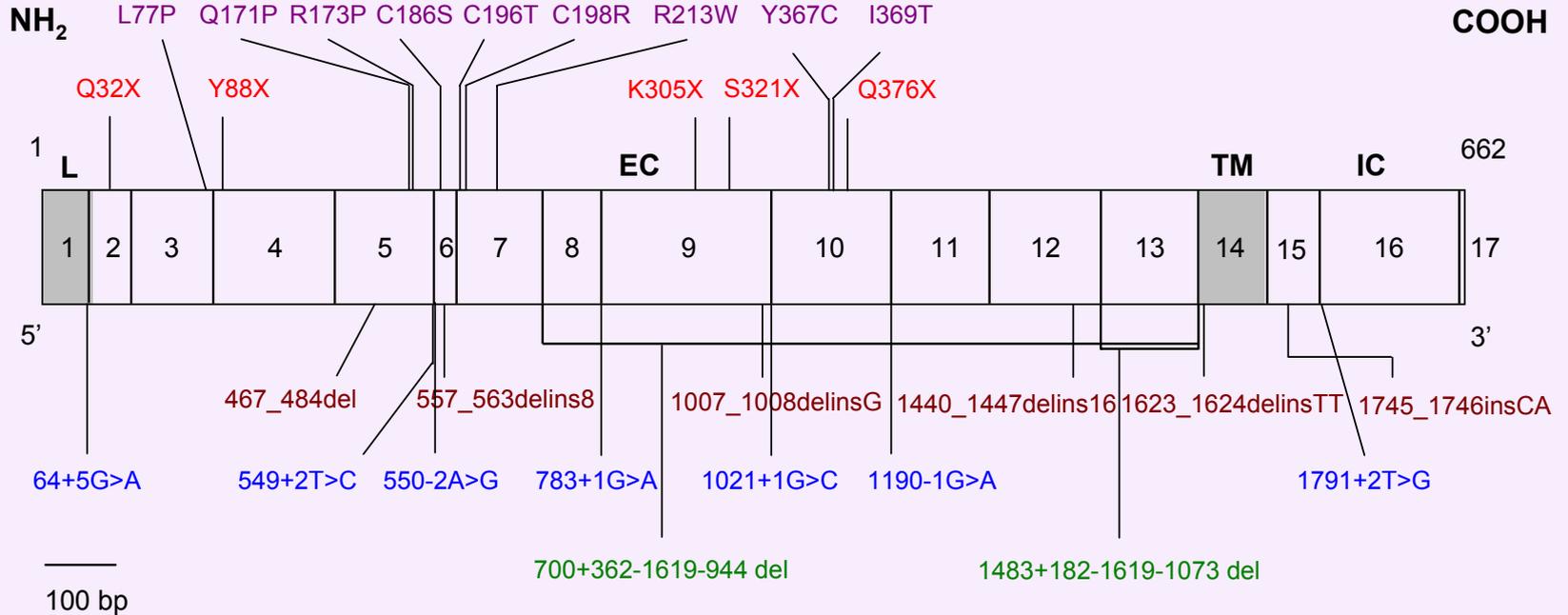


- 85 patients
- 50 F ; 35 M
- 58 familles
- CSG 38/58 (65%)
- 21 pays

Défauts complets de la voie IL-12: *IL12B*

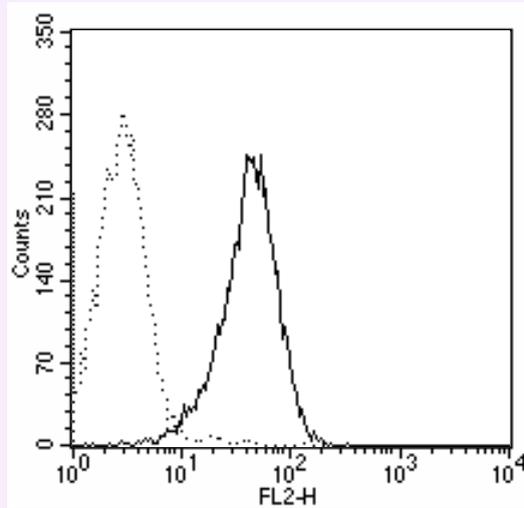
- 21 patients, 11 familles, 6 mutations différentes
- *Salmonella* non typhiques 6/21
- Défaut complet récessif
- Production d'IFN γ effondrée.

29 mutations différentes dans *IL12RB1*

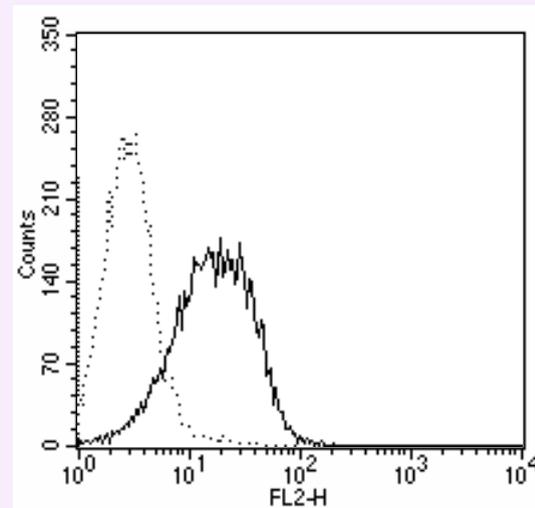


Absence d'expression d'IL12R β 1 en FACS

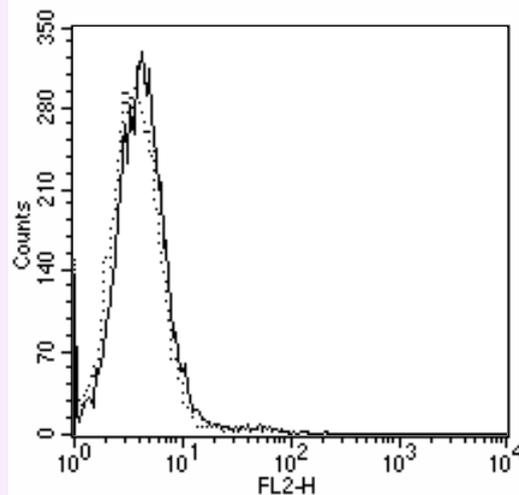
Contrôle
24E6



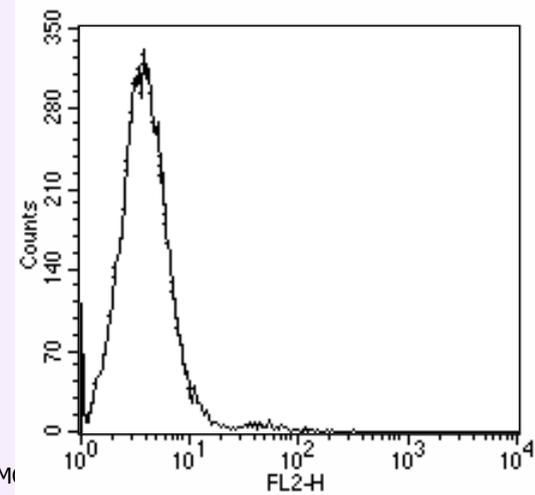
Contrôle
2B10



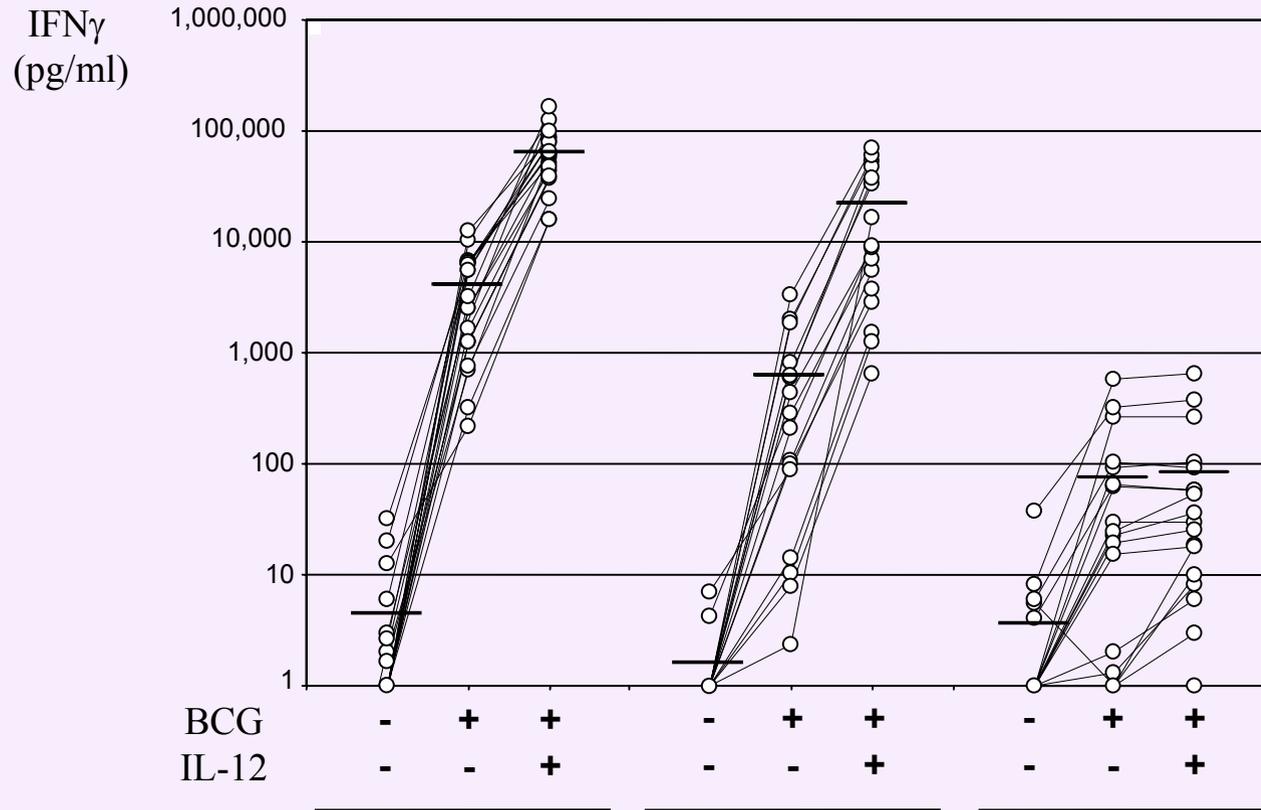
Patient
24E6



Patient
2B10



Absence de réponse à l'IL-12



Contrôles « locaux »

n = 20

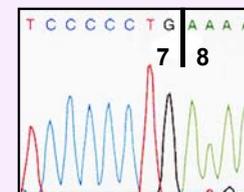
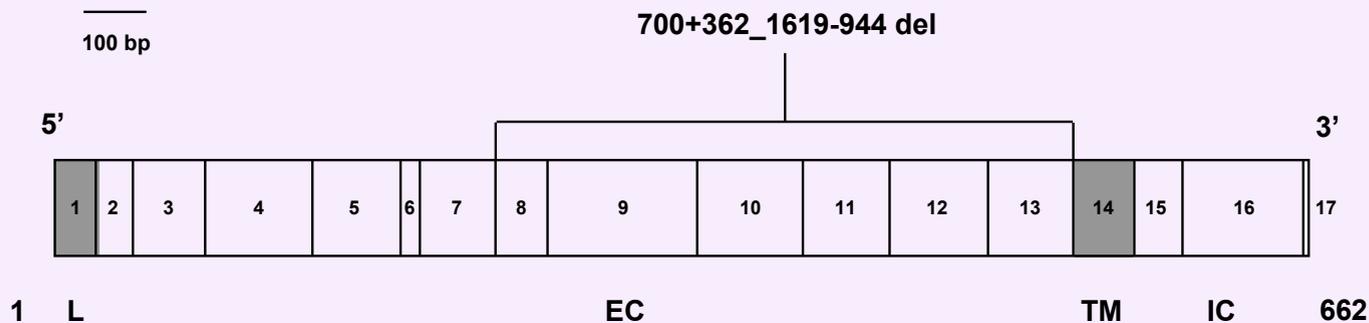
Contrôles « voyage »

n = 16

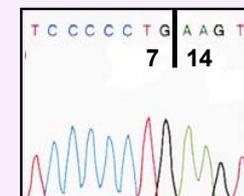
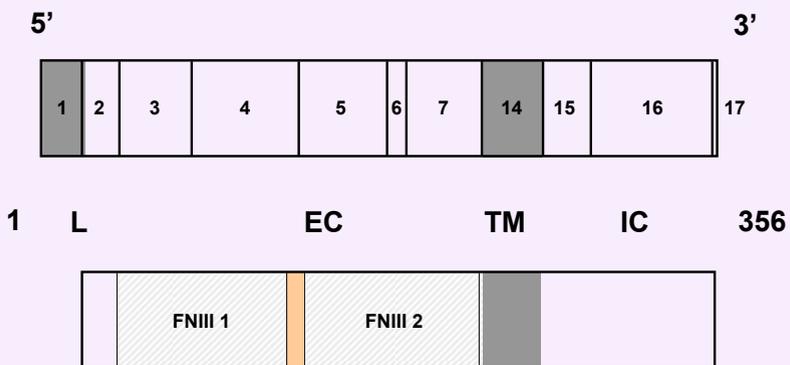
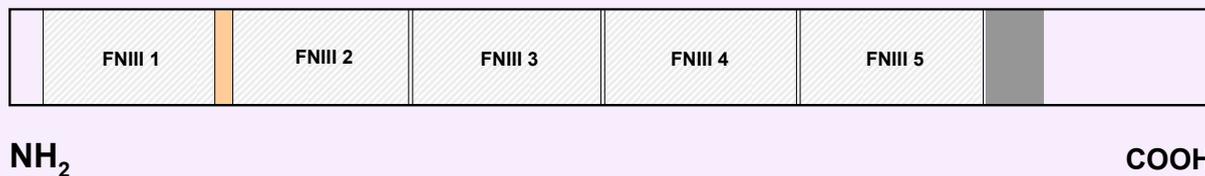
Patients

n = 21

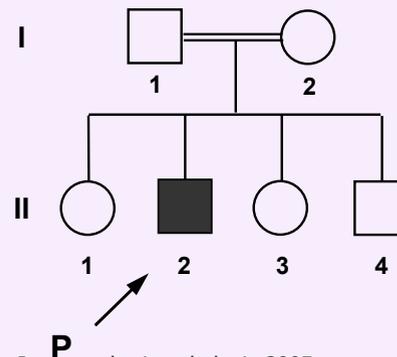
Défaut complet avec expression



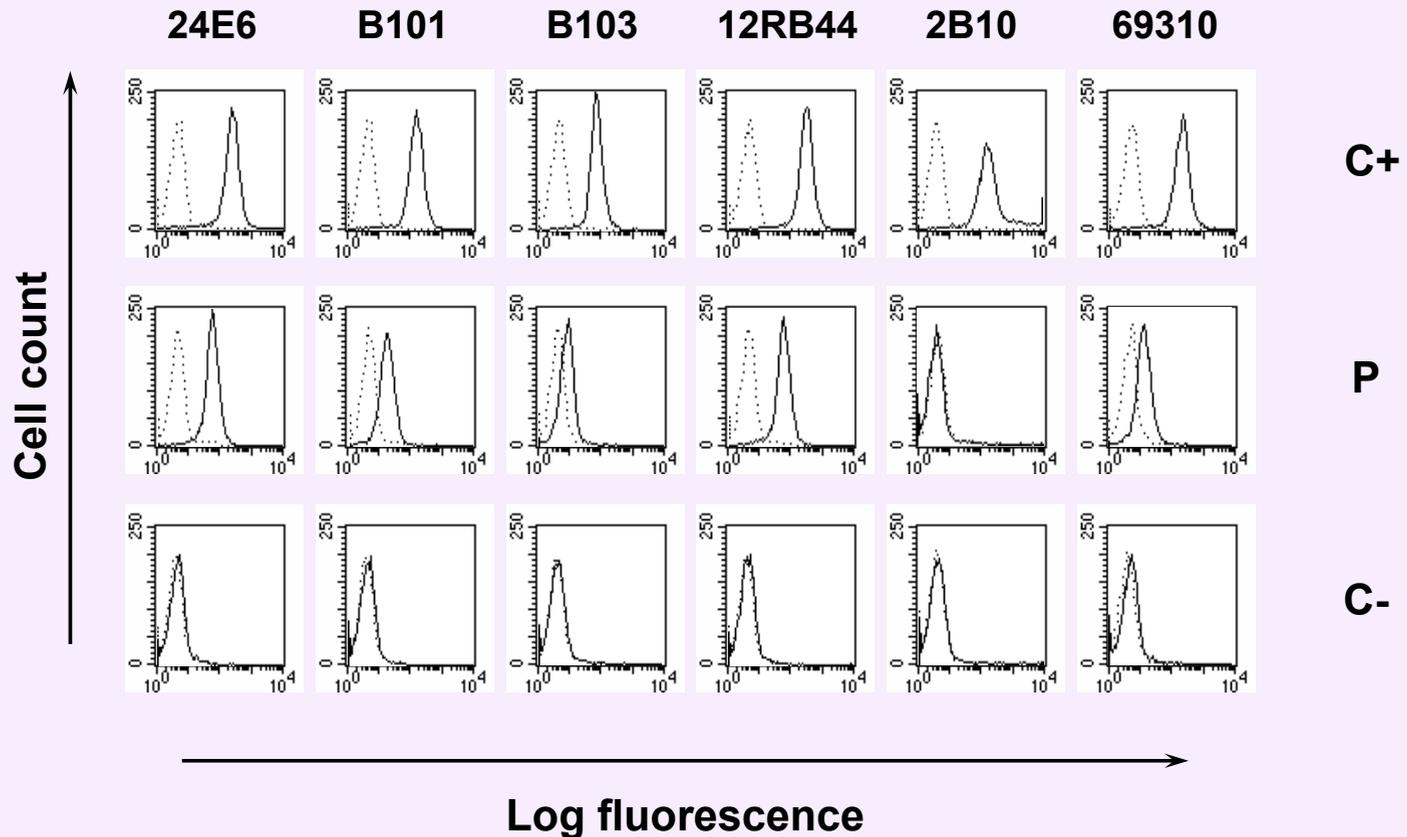
C+



P



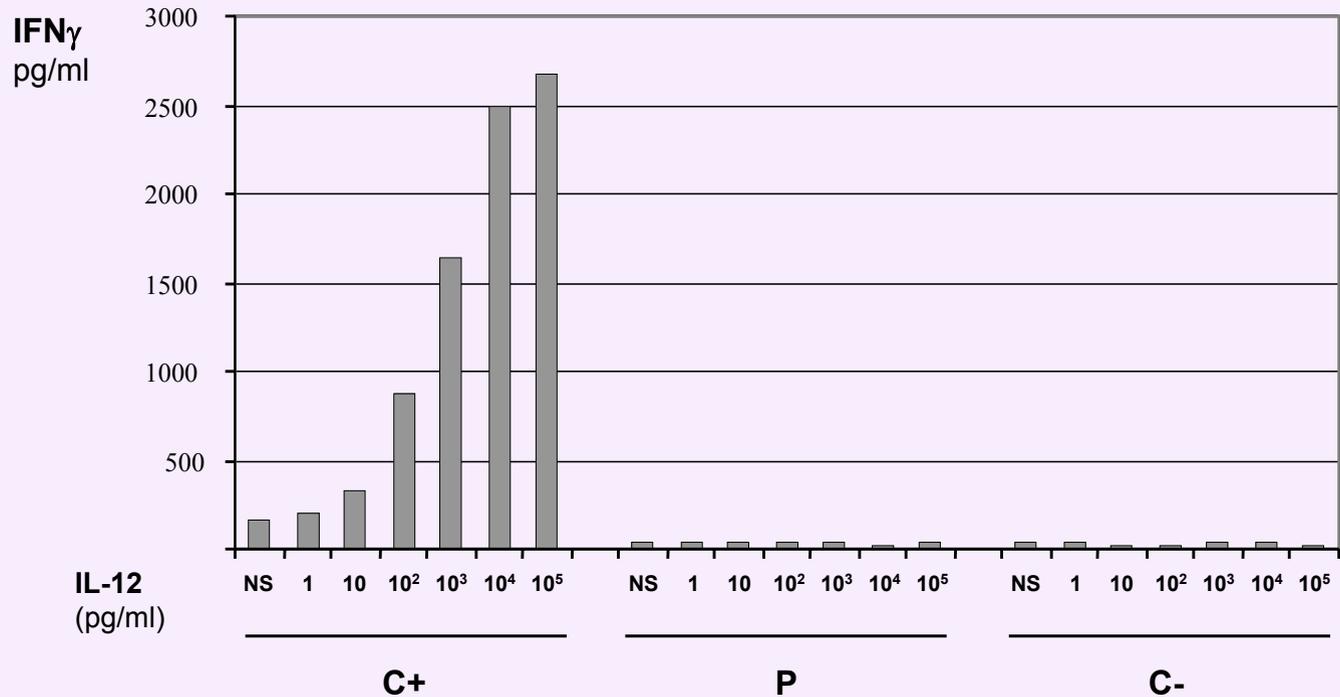
Détection en surface d'IL-12R β 1 sur PHA Blastés



IL-12R β 1 est détectable en surface avec 5 des 6 anticorps

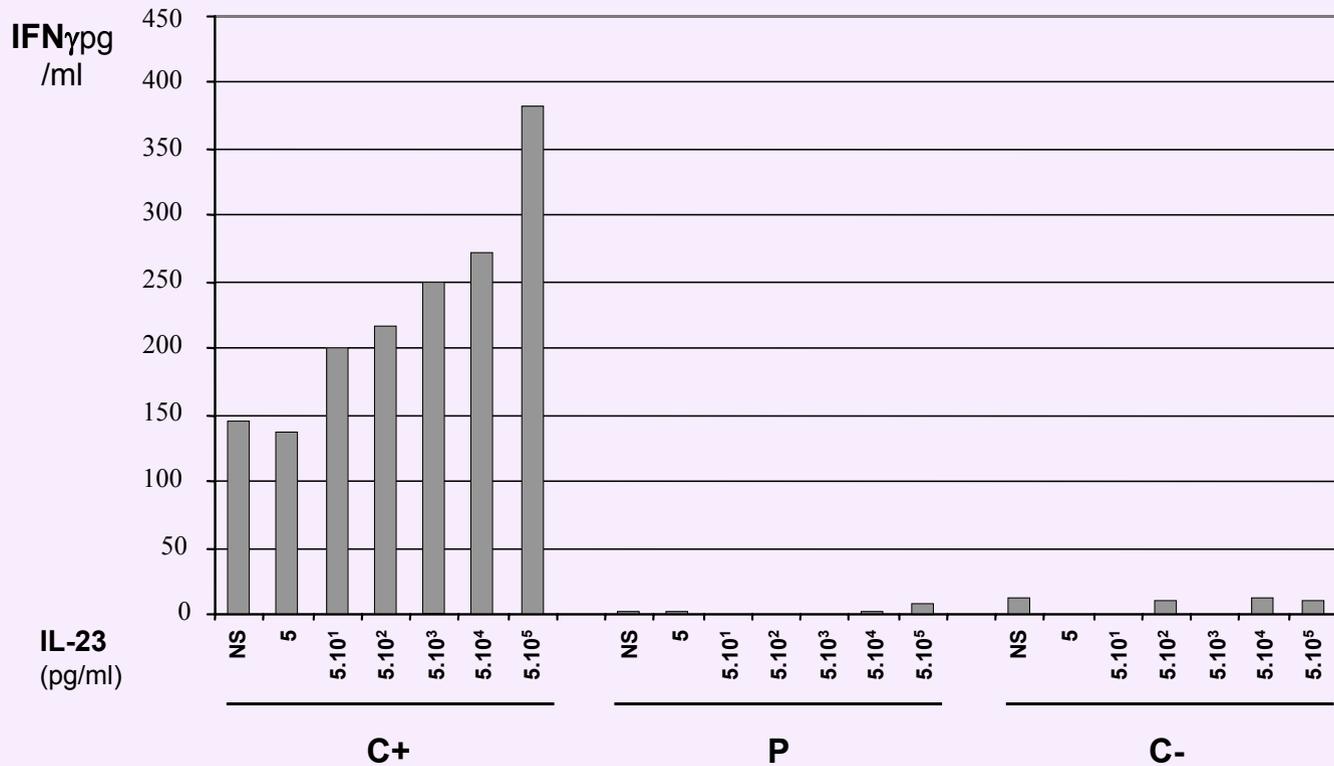
Absence de réponse à l'IL-12

PHA blastes H48

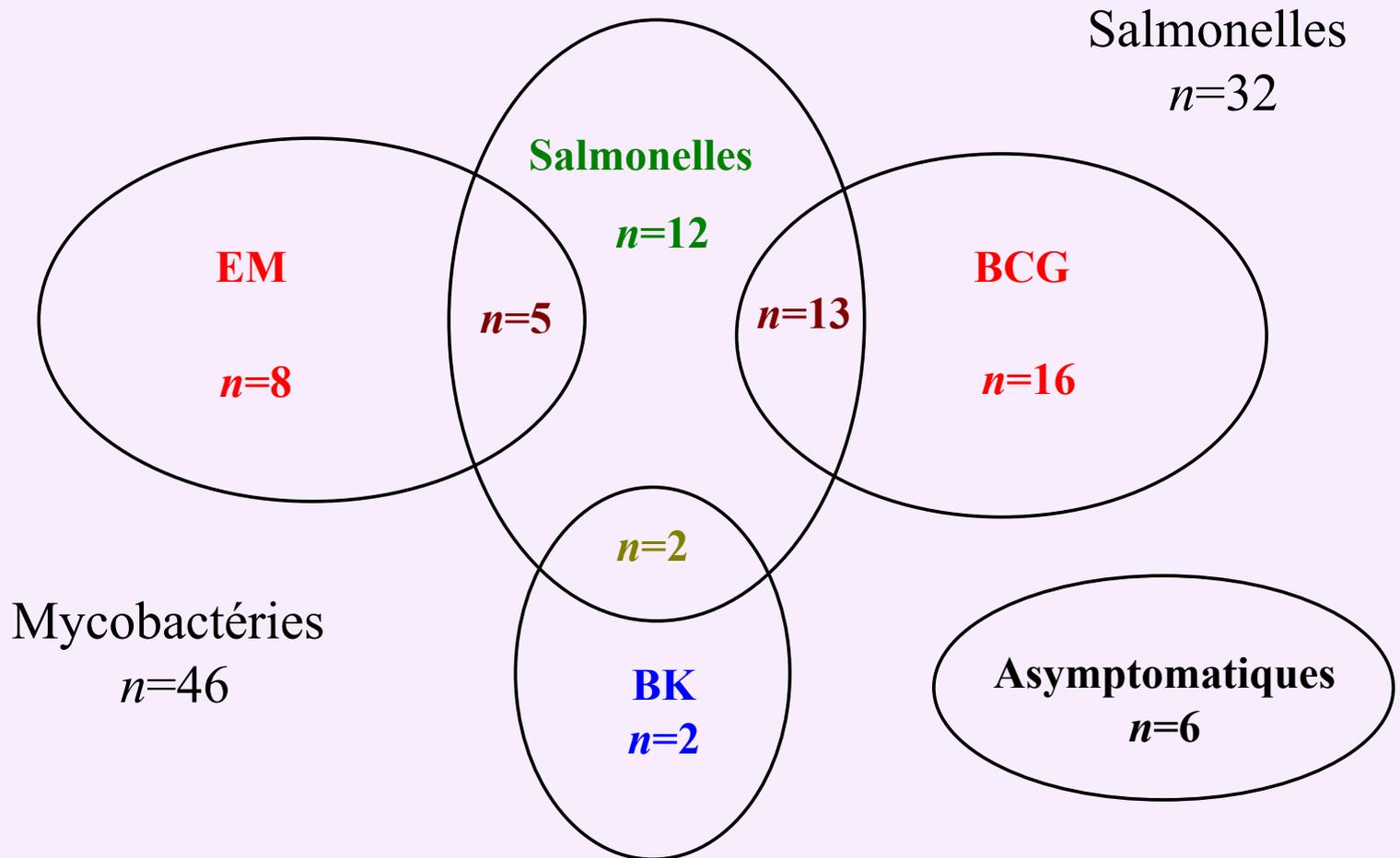


Absence de réponse à l'IL-23

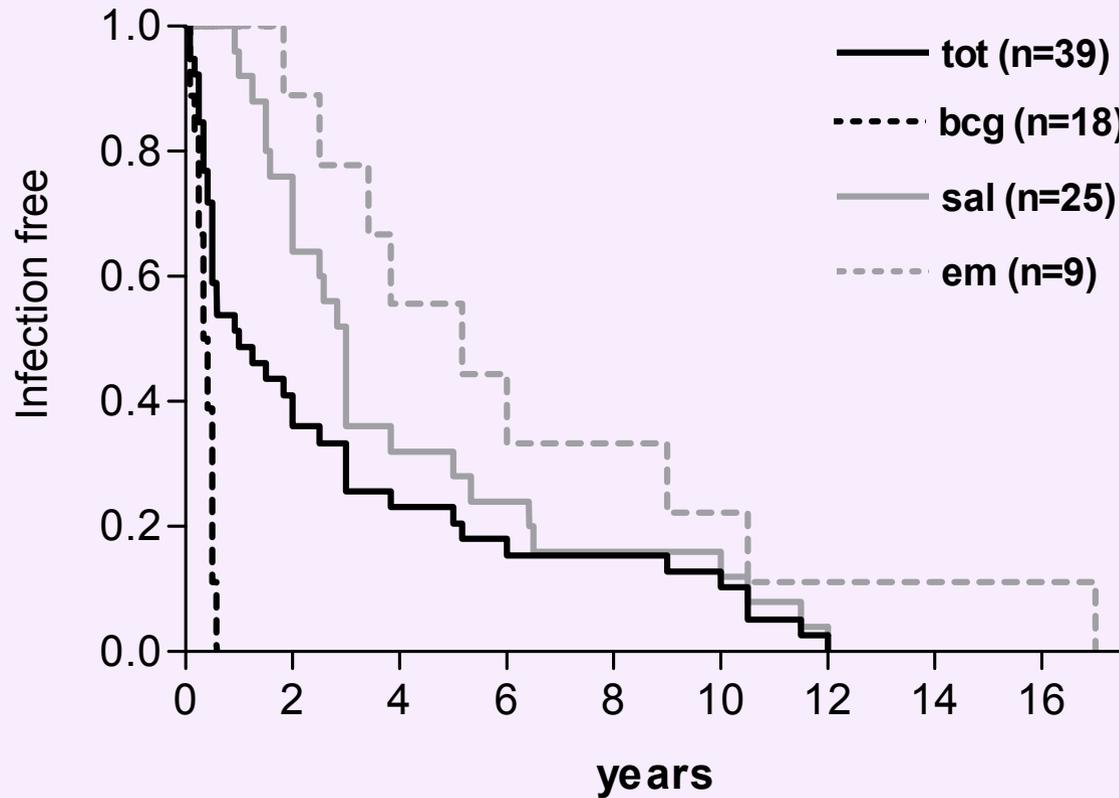
PHA blastes H72



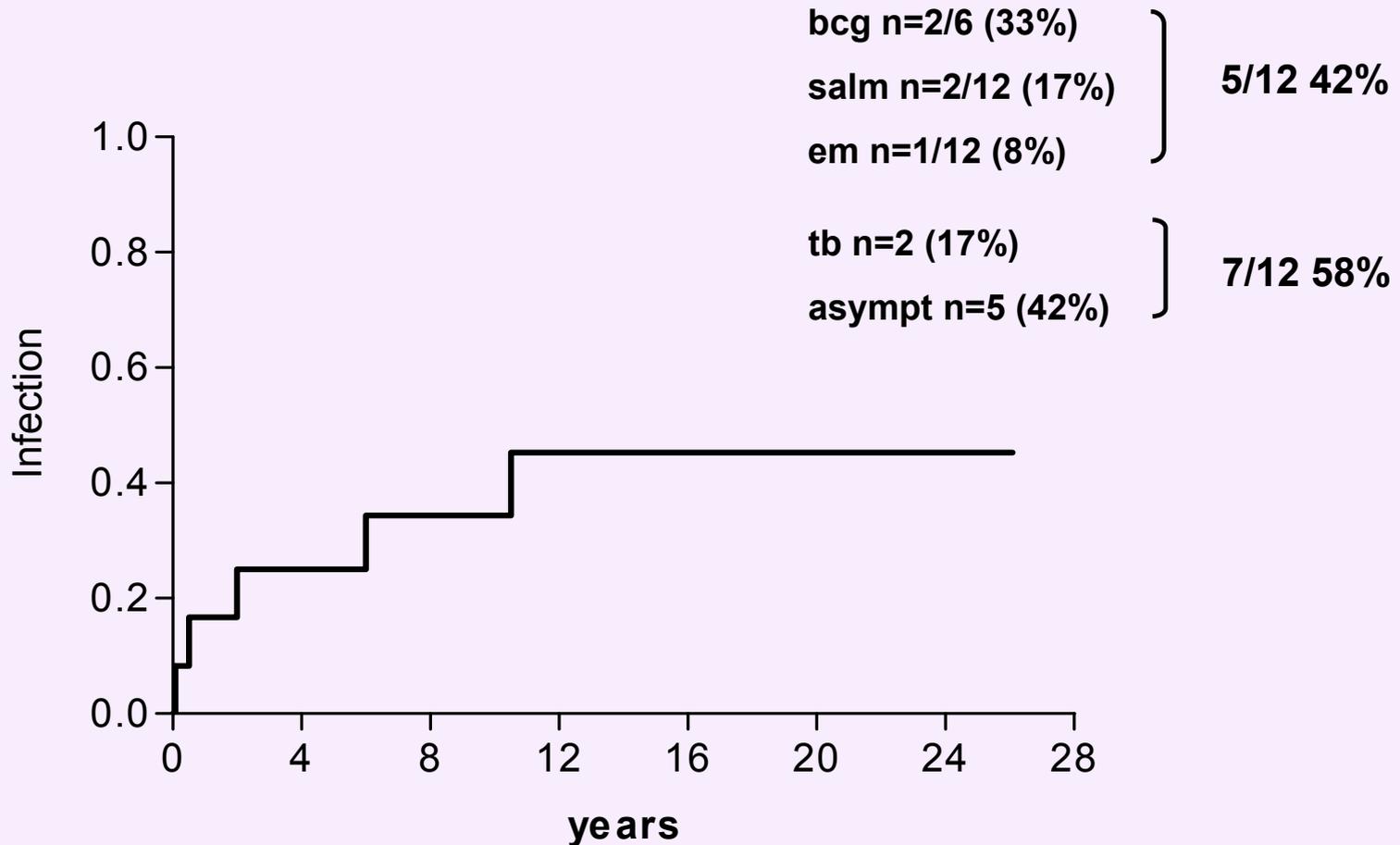
Phénotype clinique des 64 patients



Début précoce des infections



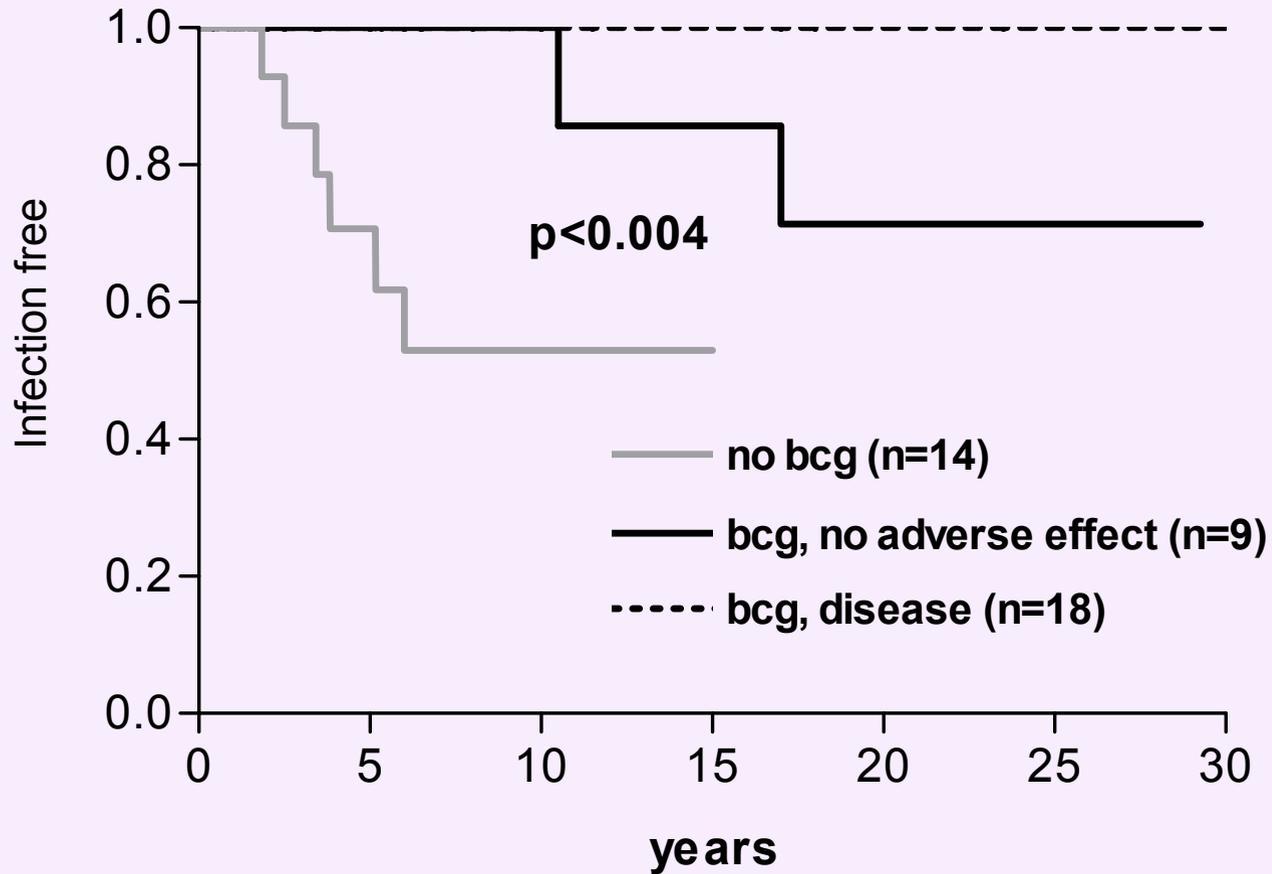
Pénétrance clinique faible



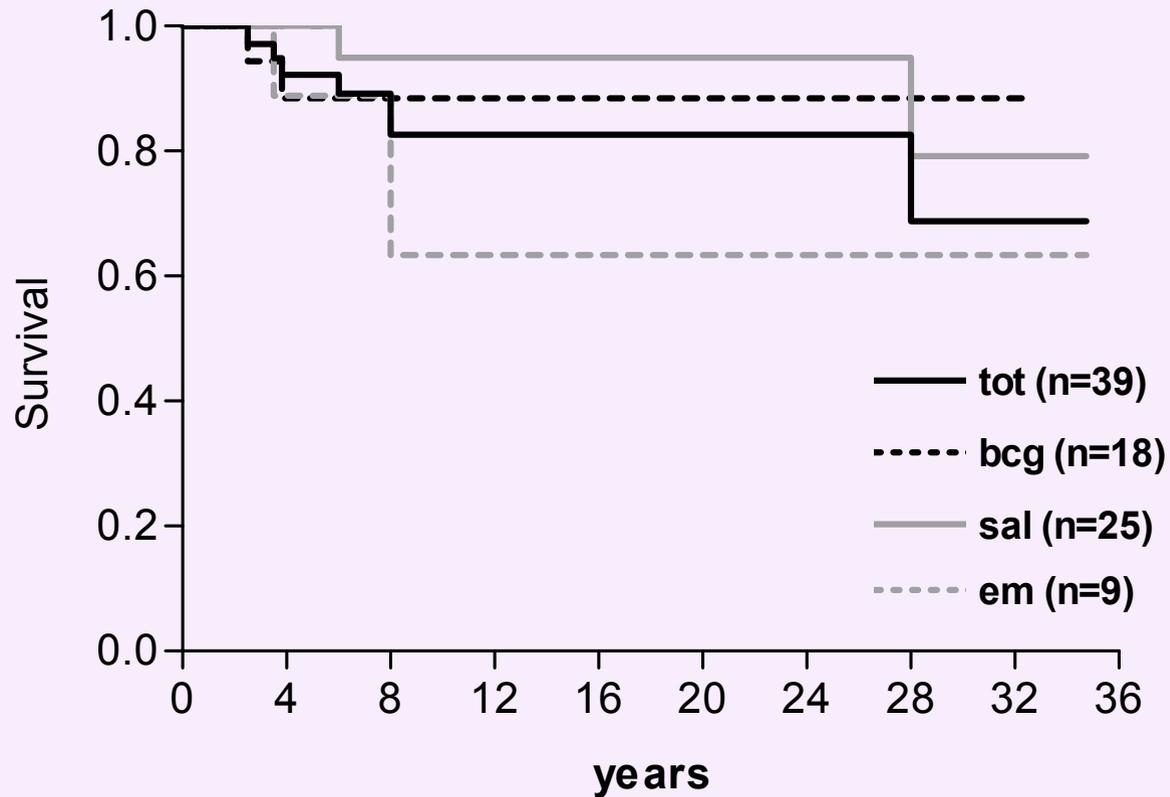
Pourquoi une pénétrance si faible?

- *Hôte* : gènes modificateurs dans l'immunité médiée par l'IFN γ ?
- *Environnement* : infection préalable « protectrice »?

Influence du BCG dans la survenue de NTM



Evolution favorable



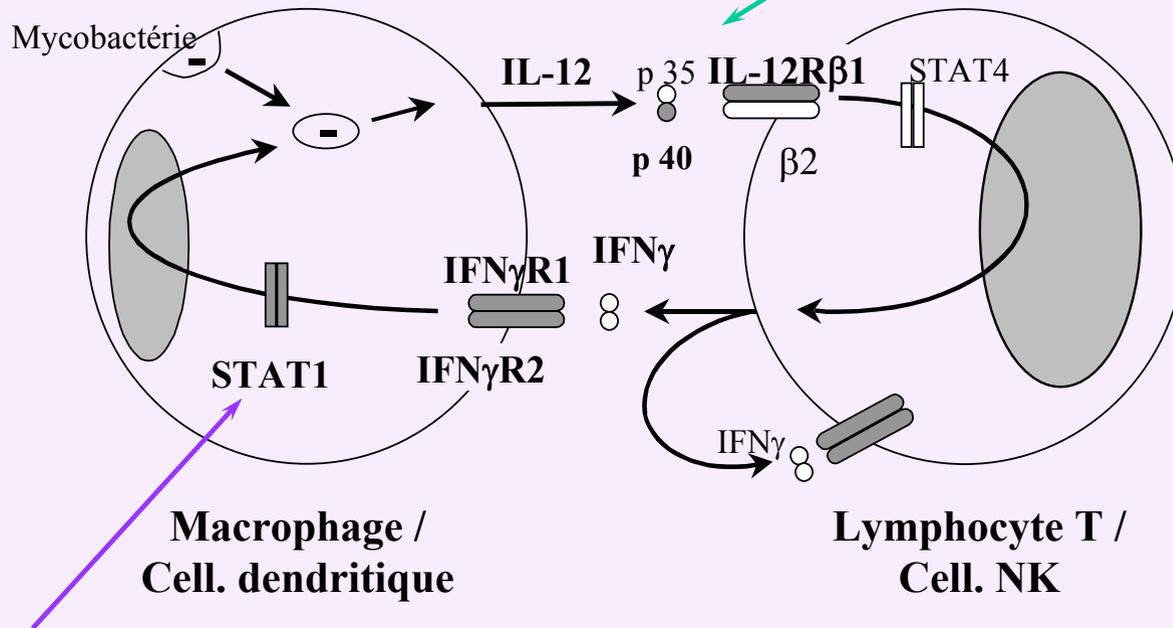
10 patients décédés (17 %)

Caractéristiques du défaut IL-12R β 1

- Début précoce (<12 ans) et pronostic bon
- Mycobactériose (BCG, NTM et *M. tb*) et salmonellose
- Pas de rechute des mycobactérioses, BCG protège des NTM
- Pénétrance faible et pas de corrélation génotype-phénotype

Conclusions

Corrélation génotype/phénotype cellulaire/
pas de corrélation clinique



Corrélation génotype/phénotype cellulaire/
phénotype clinique

Implications médicales et immunologiques

- IL12/IFN γ est nécessaire à la réponse antimycobactérienne mais inutile pour la réponse contre les autres microorganismes
- Absence de « déviation TH2 »
- Absence de tumeur
- Traitement rationnel basé sur la physiopathologie de la maladie

Les acteurs de la défense

