

M/S : médecine sciences



Mutations hypomorphiques de RAG1 et infections à CMV
Un nouveau phénotype de déficit immunitaire
Hypomorphic RAG1 mutations and CMV infection
A new phenotype of severe combined immunodeficiency

Françoise Le Deist, Jean-Pierre de Villartay, Annick Lim, Julie Déchanet et
Alain Fischer

Volume 22, numéro 3, mars 2006

Vieillessement

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/012772ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Le Deist, F., de Villartay, J.-P., Lim, A., Déchanet, J. & Fischer, A. (2006).
Mutations hypomorphiques de RAG1 et infections à CMV : un nouveau
phénotype de déficit immunitaire. *M/S : médecine sciences*, 22(3), 239–240.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2006

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des
services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique
d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de
l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à
Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>



des astrocytes par un stress associé aux maladies métaboliques pourrait-il altérer la détection cérébrale du glucose ? Depuis ces dernières années, le diabète et l'obésité sont considérés comme des maladies associées à l'inflammation. Or, le métabolisme astrocytaire du glucose peut être altéré par des cytokines inflammatoires [10] produites au cours des maladies métaboliques.

Des stratégies thérapeutiques visant à contrôler la sensibilité cérébrale au glucose et au GLP-1 représenteraient un moyen efficace, physiologique, de régulation de fonctions physiologiques essentielles du métabolisme énergétique. ♦

GLP-1 and cerebral detection of glucose, a key mechanism for the regulation of glucose homeostasis

RÉFÉRENCES

1. Perley M, Kpnis D. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose : studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967 ; 46 : 1954-62.
2. Drucker DJ. Glucagon-like peptides. *Diabetes* 1998 ; 47 : 159-69.
3. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 ; 287 : E199-206.
4. Burcelin R, Dolci W, Thorens B. Portal glucose infusion in the mouse induces hypoglycemia. Evidence that the hepatoportal glucose sensor stimulates glucose utilization. *Diabetes* 2000 ; 49 : 1635-42.

5. Burcelin R, Crivelli V, Perrin C, et al. GLUT4, AMP kinase, but not the insulin receptor, are required for hepatoportal glucose sensor-stimulated muscle glucose utilization. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 1555-62.
6. Burcelin R, Dolci W, Thorens B. Glucose sensing by the hepatoportal sensor is GLUT-2 dependent. *In vivo* analysis in GLUT-2null mice. *Diabetes* 2000 ; 49 : 1643-8.
7. Knauf C, Cani P, Perrin C, et al. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 3554-63.
8. Marty N, Dallaporta M, Foretz M, et al. Regulation of glucagon secretion by glucose transporter type 2 (glut2) and astrocyte-dependent glucose sensors. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 3545-53.
9. Pellerin L. How astrocytes feed hungry neurons. *Mol Neurobiol* 2005 ; 32 : 59-72.
10. Vega C, Pellerin L, Dantzer R, Magistretti PJ. Long-term modulation of glucose utilization by IL-1 alpha and TNF-alpha in astrocytes : Na⁺ pump activity as a potential target via distinct signaling mechanisms. *Glia* 2002 ; 39 : 10-8.

NOUVELLE

Mutations hypomorphiques de RAG1 et infections à CMV Un nouveau phénotype de déficit immunitaire

Françoise Le Deist, Jean-Pierre de Villartay, Annick Lim, Julie Déchanet, Alain Fischer

> Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) consistent en des défauts complets génétiquement déterminés de l'immunité adaptative. À ce jour, douze mécanismes ont été identifiés et rendent compte de plus de 90 % des cas. Un défaut de réarrangement somatique des gènes des récepteurs de l'antigène des lymphocytes T (TCR) et des lymphocytes B (BCR), étape indispensable à la différenciation et à la diversification des lymphocytes T et B, conduit à l'absence des lymphocytes T associée à l'absence de lymphocytes B contrastant avec la présence normale de cellules NK [DICS T(-) B(-) NK (+)]. Des mutations dans les gènes codant RAG1, RAG2 ou Artémis, protéines indispensables au processus de réarrangement, sont à l'origine de ce type de DICS [1, 2]. Cependant, des muta-

tions hypomorphes de ces gènes peuvent, dans certains cas, permettre une différenciation résiduelle de lymphocytes T et/ou B conduisant à des phénotypes variables [1, 3]. Ces DICS « atypiques » diffèrent par la présence de lymphocytes T. Ainsi, le syndrome d'Omenn est caractérisé par l'expansion de lymphocytes T oligoclonaux, autoréactifs, qui infiltrent, en particulier, la peau et la muqueuse intestinale [1, 4].

Nous avons récemment identifié des mutations hypomorphes de RAG1 chez quatre patients qui présentaient un tableau clinique particulier associant

F. Le Deist : Développement normal et pathologique du système immunitaire, Inserm U429, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.
Adresse actuelle : Département de microbiologie et d'immunologie, Hôpital Sainte Justine, 3175, côte Sainte Catherine, Montréal, Québec, H3T 1C5 Canada.

J.P. de Villartay, A. Fischer : Développement normal et pathologique du système immunitaire, Inserm U429, Université René Descartes, Faculté de médecine, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

A. Lim : Unité d'immunité antivirale, de biothérapie et de vaccination, Institut Pasteur, 27, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.

J. Déchanet : UMR CNRS 5164, CIRID, Université de Bordeaux, 146, rue Léo Saignat, BP14, 33076 Bordeaux Cedex, France, alain.fischer@nck.ap-hop-paris.fr

une infection grave à cytomégalovirus (CMV) et des manifestations auto-immunes de type anémie hémolytique et neutropénie [5]. Un 5^e cas a également été séparément décrit [6]. Chez ces patients, des lymphocytes T et NK étaient détectables dans le sang périphérique. Chez trois

d'entre eux, des lymphocytes B étaient également détectables dans le sang, associés à la présence d'immunoglobulines sériques et d'anticorps notamment dirigés contre le CMV. Les manifestations auto-immunes, anémie et neutropénie étaient liées à la présence d'auto-anticorps. Globalement, le phénotype de ces patients apparaît comme assez éloigné de celui des DICS T(-) B(-) NK(+) classiquement caractérisé par l'absence complète de lymphocytes T, de lymphocytes B et d'immunoglobulines sériques. Cependant, l'analyse phénotypique des lymphocytes T circulants révéla que la majorité des lymphocytes exprimait un TCR de type γ/δ , récepteur normalement exprimé par moins de 15 % des lymphocytes T du sang, et que seuls, 8 à 30 % des lymphocytes T des patients exprimaient un TCR α/β . De plus, ces derniers lymphocytes T présentaient un phénotype mémoire, [CD45RO], et exprimaient des TCR α/β dont la diversité était restreinte. L'ensemble de ces observations a suggéré l'existence d'un défaut de recombinaison des gènes des TCR. L'infection par le CMV, pourrait avoir induit l'expansion des lymphocytes T TCR γ/δ dans un contexte de restriction d'hébergement du répertoire des lymphocytes T TCR γ/δ . En effet, une expansion de certains lymphocytes T TCR γ/δ est observée chez les patients infectés par le CMV au cours d'un traitement immunosuppres-

seur nécessité par une greffe de rein. Ces lymphocytes T TCR γ/δ exercent une activité cytotoxique à l'égard de cellules infectées par le CMV et sécrètent spécifiquement du TNF [7]. Chez les patients que nous décrivons, une telle activité n'a pas pu être mise en évidence *in vitro*, mais elle peut exister comme l'a montré Ehl *et al.* dans un cas similaire [6].

L'auto-immunité dépendante des anticorps observée chez trois patients pourrait être le simple témoin d'un défaut d'homéostasie lymphocytaire dans un contexte de déficit immunitaire. Des hypothèses alternatives impliquent un rôle dans le déclenchement de l'auto-immunité à l'infection par le CMV souvent associée à des cytopénies auto-immunes [8] et/ou aux lymphocytes T TCR γ/δ dont le rôle dans l'auto-immunité est évoqué [9].

Ces quatre patients présentent une mutation homozygote de RAG1, compatible avec une activité protéique résiduelle. Chez deux patients, il s'agit d'une mutation conduisant à une substitution d'acide aminé. Dans les deux autres cas, il s'agit de délétions conduisant à des codons stop ; cependant, la présence de différents sites d'initiation de la traduction permet alors la synthèse d'une protéine tronquée dans sa partie amino-terminale et partiellement fonctionnelle. Ces mutations sont soit similaires soit identiques à des

mutations observées chez des patients atteints du syndrome d'Omenn, et dont l'activité résiduelle de la protéine a été démontrée [1, 10].

La description d'un nouveau tableau clinico-biologique associé à des mutations hypomorphes de RAG1 élargit le spectre d'expression de ce déficit. Ainsi, aussi bien des facteurs environnementaux, tels qu'une infection à CMV, et/ou génétiques - encore indéterminés dans le cas du syndrome d'Omenn - en modifient l'expression (Figure 1).

Il est très vraisemblable que cette diversité d'expression est également rencontrée dans d'autres anomalies héréditaires monogéniques du système immunitaire, un concept largement extensible à l'ensemble des maladies héréditaires monogéniques. ♦

Hypomorphic RAG1 mutations and CMV infection: a new phenotype of severe combined immunodeficiency

RÉFÉRENCES

1. Corneo B, Moshous D, Gungor T, *et al.* Identical mutations in RAG1 or RAG2 genes leading to defective V(D)J recombinase activity can cause either T-B-severe combined immune deficiency or Omenn syndrome. *Blood* 2001 ; 97 : 2772-6.
2. Moshous D, Callebaut I, de Chasseval R, *et al.* Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V(D)J recombination protein, is mutated in human severe combined immune deficiency. *Cell* 2001 ; 105 : 177-86.
3. Ege M, Ma Y, Manfras B, *et al.* Omenn syndrome due to Artemis mutations. *Blood* 2005 ; 105 : 4179-86.
4. Rieux-Laucat F, Bahadoran P, Brousse N, *et al.* Highly restricted human T cell repertoire in peripheral blood and tissue-infiltrating lymphocytes in Omenn's syndrome. *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 312-21.
5. De Villartay JP, Lim A, Al-Mousa H, *et al.* A novel immunodeficiency associated with hypomorphic RAG1 mutations and CMV infection. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 3291-9.
6. Ehl S, Schwarz K, Enders A, *et al.* A variant of SCID with specific immune responses and predominance of gammadelta T cells. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 3140-8.
7. Dechanet J, Merville P, Lim A, *et al.* Implication of gammadelta T cells in the human immune response to cytomegalovirus. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 1437-49.
8. Murray JC, Bernini JC, Bijou HL, *et al.* Infantile cytomegalovirus-associated autoimmune hemolytic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001 ; 23 : 318-20.
9. Ware RE, Howard TA. Elevated numbers of gamma-delta (gamma delta*) T lymphocytes in children with immune thrombocytopenic purpura. *J Clin Immunol* 1994 ; 14 : 237-47.
10. Villa A, Sobacchi C, Vezzoni P. Recombination activating gene and its defects. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001 ; 1 : 491-5.

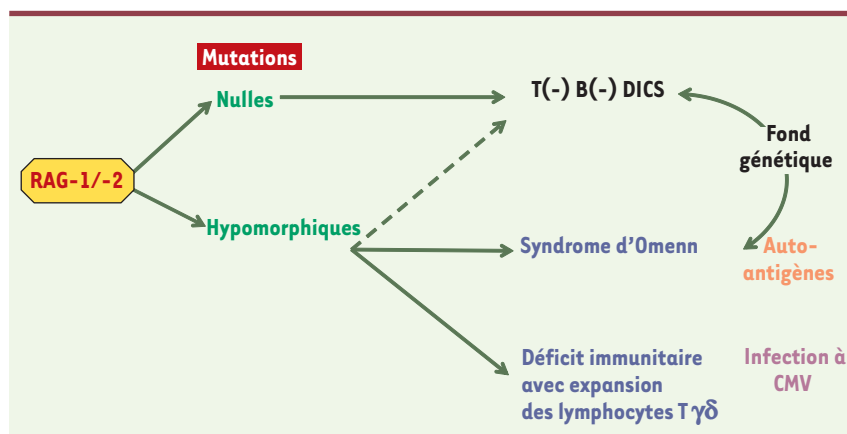


Figure 1. Spectre d'expression phénotypique associé aux mutations des gènes codant les protéines Rag-1 et Rag-2.