

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 110

SUSCEPTIBILITE GENETIQUE
AUX MALADIES INFECTIEUSES CHEZ L'HOMME

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Hajar BENFTICH

Née le 23 Octobre 1991 à Lalla Mimouna(Kénitra)

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Gène majeur – Infection – Prédisposition génétique – Résistance –
Susceptibilité.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie biologique
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A la mémoire de mes grands parents

Que Dieu les accueille en sa sainte miséricorde.

J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour. Vous êtes dans mon cœur.

A la mémoire de mon père

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...

Ton visage gai et souriant...

Ta tendresse infinie...

Et ton amour incomparable...

Resteront à jamais gravés dans mon cœur...

Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagé en famille...

Je te remercie pour m'avoir appris à prendre des décisions dans la vie...

Je te remercie pour ton grand amour...

Tu me manques beaucoup papa...

J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...

Mais le destin en a décidé autrement...

J'espère que tu es fier de moi papa...

Je t'aime...

Que ton âme repose en paix...

A ma chère petite famille

A ma mère

Je sais que tu as beaucoup supporté pour notre bonheur...

Je sais que papa te manque aussi...

Mais j'espère que ce jour...

Tu seras la plus heureuse au monde...

J'espère que tu es fière de moi...

Je t'aime...

*A MES SŒURS INSAF, HAFSA, ISRAË ET
IMANE*

*Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur les jours de préparation,
je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et affection et je vous
souhaite tout le bonheur du monde. Que dieu vous protège.*

*A TOUS LES MEMBRES DE MA
FAMILLE, PETITS ET GRANTS*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection
la plus sincère.*

À tous mes amis (es)

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble,

je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*À toute personne qui a contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail
À tous ceux à qui je pense et que
j'ai omis de citer.*



Remerciements



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. ZOUHDI

PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE

HOPITAL D'AVICENNE – RABAT

Nous sommes très honorés par votre présence dans la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité pour vos étudiants.

Nous vous prions, cher Maître, d'accepter ce travail en témoignage à notre grande estime et profonde gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. SEKHSOKH

PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE

HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION

MOHAMED V- RABAT

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.

Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur sont pour nous le meilleur exemple à suivre.

Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GAOUZI
PROFESSEUR DE PÉDIATRIE
HOPITAL DES ENFANTS- RABAT

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi
notre honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle
seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de
notre grand respect.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR S. HAMZA OUI
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE
HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION
MOHAMED V- RABAT

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites de
siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême
gentillesse que pour vos qualités professionnelles.*

*Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect
et de notre sincère reconnaissance.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MADAME LE PROFESSEUR S. TELLAL

PROFESSEUR DE BIOCHIMIE

HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION

MOHAMED V- RABAT

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction au cours de notre stage d'externat de pédiatrie, nous avons profité de votre enseignement.

Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.



Liste des abréviations



ABBREVIATIONS

AD	: Autosomique Dominant
AR	: Autosomique Récessif
APECED	: Auto-immune Poly Endocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy
APS-1	: Auto-immune Polyendocrinopathy Syndrome type 1
BCG	: Bacille vaccinal de Calmette et Guérin
BCR	: B-Cell Receptor
CID	: Déficits Immunitaires Combinés
CGD	: Chronic Granulomatous Disease
CMH	: Complexe Majeur d’Histocompatibilité
CMC	: Candidoses Mucocutanées Chroniques
cM	: CentiMorgans
CPA	: Cellules Présentatrices d’Antigènes
CSH	: Cellules Souches Hématopoïétiques
CYBB	: CYtochrome B-245, Beta polypeptide
DAMP	: Danger Associated Molecular Patterns
DEH	: Dysplasie Ectodermique Hypohidrotique
DIP	: Désordres Immunitaires Primaires
DOK8	: Dicator of Cytokinesis 8 Protein
EBV	: Epstein Barr virus
EV	: Epidermodysplasie Verruciforme
Foxp3	: Forkhead box Protein 3
GOF	: Gain Of Fonction

GWAS	: Genome Wide Association Study
HPV	: Humain Papilloma Virus
HSE	: Encéphalite Herpétique
HSV	: Herpès Virus
IBD	: Identity By Descent
Ig	: Immunoglobuline
IRAK-4	: IL-1 receptor-associated kinase 4
IRF	: Interferon Regulatory Factor
IL	: Interleukine
ISG	: Interferon Stimulated Gene
INF	: Interféron
IP	: Incontinentia Pigmenti
LAD	: Leukocyte Adhesion Deficiency
LOF	: perte-de-fonction
LPS	: lipopolysaccharide
LT	: lymphocytes T
MNT	: Mycobactérie Non Tuberculeuse
MSMD	: Syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes
NEMO	: Nuclear factor-kappa B, Essential Modulator
NET	: Neutrophil Extracellular Traps
NFKB	: Nuclear Factor-Kappa B
NLR	: Nucleotide Oligomerization Domain like Récepteurs
NOD	: Nucleotide Oligomerization Domain
NOV	: Norovirus Humains

PHOX	: NADPH oxydase phagocytaire
PID	: Immunodéficiences Primaires Conventionnelles
PAMP	: Pathogen Associated Molecular Patterns
PRR	: Pattern Recognition Receptors
PNN	: Polynucléaires Neutrophiles
RIG	: Retinoic-acid Inductible Gene
RLR	: Retinoic-acid Inductible Gene Like Récepteurs
RORγ t	: Retinoid-related Orphan Receptor gamma
SCID	: Déficits Immunitaires Combinés Sévères
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription
T-bet	: T-box expressed in T-cells
TCR	: T Cell Receptor
TGF	: Transforming Growth Factor
TGMI	: Théorie Génétique des Maladies Infectieuses
TLR	: Toll-Like Récepteurs
VDR	: Récepteur de la Vitamine D
VLP	: pseudoparticules
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
XIAP	: X-linked inhibiteur de l'apoptose
XLA	: X-linked agammaglobulinemia
XLP	: Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma simplifié des différents types d'interférons et leurs implication dans la réponse anti-infectieuse	9
Figure 2 : Voies d'activation du système du complément.....	11
Figure 3 : Schéma simplifié des principales voies d'activation lors de la mise en place d'une réponse immune de type cellulaire	16
Figure 4: Représentation schématique des réponses immunitaires innées et adaptatives en présence d'un pathogène.....	18
Figure 5 : Résumé des principales méthodes et stratégies qui peuvent être utilisées pour identifier les polymorphismes génétiques impliqués dans les maladies infectieuses	25
Figure 6 : Représentation schématique du continuum génétique des maladies	41
Figure 7: Hypothèse d'une architecture génétique des maladies infectieuses.....	42
Figure 8: Prédisposition génétique aux infections mycobactériennes (défaut de l'axe IL-12-IFN γ)	48
Figure 9: Défauts de l'immunité antimycobactérienne dans les déficits en IFN γ R1, IFN γ R2, IL12p40, et IL12Rbeta1	51
Figure 10: Prédisposition aux infections à bactéries pyogènes (défaut de signalisation pro-inflammatoire).....	60
Figure 11: Image scannographique pulmonaire d'un Patients atteint de granulomatose Septique Chronique. Montrant un nodule aspergillaire sous-PleurLocalisation pathogmonique dans le cadre de granulomatose septique Chronique	70
Figure 12: Représentation schématique de l'immunité contre Candida chez l'homme	73
Figure 13: Prédisposition génétique aux infections virales (défaut de l'axe TLR3-IFN - α / β et - λ).	80
Figure 14 : Erreurs innées de l'immunité dépendante de l'axe TLR3-IFN- α / β / - λ dans	82

Figure 15: Prédilection génétique aux infections virales (défaut de réponse aux IFN α/β et γ)	83
Figure 16 : Interactions des norovirus humains avec leurs ligands de type glycanique et conséquences pour l'expression symptomatique de la maladie	86
Figure 17 : Distribution des niveaux d'infection par <i>Schistosoma mansoni</i> dans trois familles brésiliennes	94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Gènes de prédisposition mendélienne à un seul type d'infection (les nouveaux PIDs)	33
Tableau II : Gènes majeurs de prédisposition aux maladies infectieuses	36
Tableau III : Gènes de résistance mendélienne aux infections	37
Tableau IV : Quatre mécanismes génétiques communs dans la théorie génétique des maladies infectieuses	39
Tableau V : Différents types de mutation du transducteur de signal et activateur de transcription STAT 1	53
Tableau VI : Examens biologiques à réaliser en cas d'infection par des bactéries pyogènes.	63
Tableau VII : Examens biologiques à réaliser en cas d'infections récidivantes par des mycobactéries	63



Sommaire



Introduction.....	1
I. Réponse immunitaire a l'infection	4
1. Immunité innée.....	5
1.1. Reconnaissance du pathogène, les PRRs	5
1.1.1. Récepteurs solubles	6
1.1.2. Récepteurs cellulaires	6
1.1.2.1. Nucleotide Oligomerization Domain like récepteurs.....	6
1.1.2.2. Retinoic-acid Inductible Gene like récepteurs.....	6
1.1.2.3. Toll-like récepteurs.....	7
1.2. Médiateurs de l'inflammation.....	7
1.3. Autres effecteurs solubles de l'immunité innée.....	9
1.3.1. Système du complément	10
1.3.2. Peptides antimicrobiens	11
1.4. Cellules effectrices de l'immunité innée	12
1.4.1. Granulocytes.....	12
1.4.2. Monocytes/macrophages.....	13
2. Immunité Adaptative	13
2.1. Cellules effectrices de l'immunité adaptative.....	14
2.1.1. Lymphocytes T	14
2.1.1.1. Reconnaissance de l'antigène	14
2.1.1.2. Activation et fonctions	15
2.1.2 .Lymphocytes B.....	16

2.1.2.1. Reconnaissance de l'antigène, Activation et Fonctions	17
II. Etude de la susceptibilité individuelle aux infections chez l'homme ou épidémiologie génétique	19
1. Démarche générale en épidémiologie génétique.....	20
2. Méthodologie générale de L'épidémiologie génétique	21
2.1. Analyses de liaison génétique (gène candidat)	21
2.1.1 Approches modèle-dépendantes (ou paramétriques)	21
2.1.2. Analyses modèle-indépendantes (ou non paramétriques)	22
2.2. Etudes d'association génétique.....	23
III. La théorie génétique des maladies infectieuse	27
1. Présentation de la théorie génétique des maladies infectieuses	28
1.1. Prédisposition mendélienne à plusieurs infections et les immunodéficiences primaires conventionnelles.....	28
1.2. Prédisposition mendélienne à une seule infection ou les nouvelles immunodéficiences primaire	30
1.3 .Concept de gène majeur / Résistance à une infection.....	33
1.4. Prédisposition polygénique à une ou plusieurs infections.....	38
2. Des mécanismes génétiques communs au continuum génétique de la maladie infectieuse	40
3. Age de début de la maladie, une variable prédictive de l'architecture génétique des maladies infectieuses	41
4. Traitement des maladies infectieuses en fonction du mécanisme génétique.....	43
IV. Prédisposition génétique aux infections bactériennes chez l'homme	45
1. Infections mycobactériennes : Défauts de l'axe IL-12/ IFN γ	46

1.1. Infections par les mycobactéries peu virulentes	46
1. 1.1. Syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes .46	
1.1.1.1. Défaut du gène de l'interféron gamma R1	48
1.1.1.2. Défaut du gène de l'interféron gamma R2	50
1.1.1.3. Défaut du gène de l'interleukine 12	50
1.1.1.4. Défaut du gène STAT1 perte de fonction.....	51
1.2. Tuberculose	53
1.2.1. Tuberculose pulmonaire de l'adulte	54
1.2.2. Tuberculose sévère de l'enfant.....	55
2. La susceptibilité aux infections bactériennes : Le déficit en NEMO, les mutations gain-de-fonctions d'I κ B α les déficits enIRAK-4, en MyD88 et HOIL1.....	56
2.1. Dysplasie ectodermique anhidrotique	57
2.2. DIH du complément	57
2.3. Infections par des bactéries pyogènes sans syndrome développemental : défaut dans la voie de signalisation des TLR et IL-1R.....	58
3. Signes cliniques et explorations biologiques conduisant au diagnostic des susceptibilités bactériennes.....	61
V. Prédispositions génétique aux infections fongiques.....	64
1. Déficiences en IL17RA, IL17 RC, IL-17F et les mutations gain-de-fonction STAT	65
1.1. Déficiences en IL17RA, IL17 RC, IL-17F.....	65
1.1.1. Déficience en IL17RA	65
1.1.2. Déficience du récepteur IL-17RC	65
1.1.3. Déficience de l'interleukine IL-17F	65
1.2. Mutation avec gain de fonction STAT	65

1.2.1. Manifestations cliniques des mutations gain de fonction de STAT1 [111].....	66
1.2.1.1. Infections cutanéomuqueuses à candida	66
1.2.1.2. Infections fongiques invasives.....	66
1.2.1.3. Infections bactériennes	67
1.2.1.4. Infection mycobactériennes	67
1.2.1.5. Infections virales	67
1.2.1.5. Maladies non infectieuses.....	67
2. Infections fongiques et déficits immunitaires héréditaires	67
2.1. Anomalies des phagocytes	67
2.1.1. Granulomatose septique chronique.....	67
2.1.1.1. Signes cliniques.....	68
2.1.1.2. Etiologies	68
2.1.1.3. Diagnostic	69
2.1.1.4. Traitement.....	69
2.1.1.5. Evolution.....	70
2.1.2. Autres déficits fonctionnels des phagocytes	71
2.1.2.1. Défaut d'adhésion leucocytaire de type 1.....	71
2.1.2.2. Défaut de production et de réponse à l'IL-12 et IL-23.....	71
2.2. Anomalie des polynucléaires : Neutropénie constitutionnelle	71
2.3. Déficits non spécifique de l'immunité cellulaire.....	72
2.3.1. Candida albicans.....	72
2.3.2. Pneumocystis jirovecii	73
2.3.3. Mycoses non opportunistes	74

2. 4. Candidose cutanéomuqueuse chronique	74
2.4.1. Atteinte auto-immune	76
2.4.2. Autres types d'infections	76
2.4.3. Vasculopathie	77
2. 4.4. Physiopathologie	77
VI. Susceptibilité génétique aux infections virales chez l'Homme	79
1. Encéphalite herpétique.....	81
2. Norovirus	84
2.1 .Diversité des norovirus.....	84
2.2. Réponse immunitaire et sensibilité aux norovirus	84
2.3. Pathogenèse et susceptibilité de l'hôte.....	86
VII. Prédispositions génétique aux infections parasitaires chez l'Homme	88
1. Paludisme	89
1.1. Paludisme sévère	90
1.2. Niveaux d'infection et réponse immunitaire au Plasmodium	92
2. Bilharziose	93
2.1 .Niveaux d'infection par Schistosoma mansoni	94
2.2. Fibrose hépatique sévère due à Schistosoma Mansoni	96
Conclusion	98
Résumés	100
Références Bibliographiques Et Webographiques	104



Introduction



Malgré les progrès médicaux du siècle dernier, les maladies infectieuses restent l'une des principales causes de mortalité à travers le monde. Les êtres humains ne sont pas tous égaux face à ce danger invisible, ils présentent d'importantes différences de susceptibilité aux maladies infectieuses.

Si certains facteurs comme les conditions d'hygiène, la virulence de l'agent pathogène, le retard de mise en route du traitement, antibiothérapie inadaptée, immunodépression de l'hôte expliquent partiellement la variabilité de susceptibilité à l'infection, une partie de cette hétérogénéité trouve sa source dans la diversité génétique touchant les gènes impliqués dans la défense de l'hôte ou dans les séquences régulant leur expression.

Les données épidémiologiques et expérimentales accumulées ces dernières décennies ont clairement établi que la génétique humaine joue un rôle central dans la susceptibilité/résistance aux maladies infectieuses. Cette prédisposition humaine aux maladies infectieuses recouvre apparemment un spectre continu depuis l'hérédité monogénique jusqu'à l'hérédité complexe. De nombreux déficits immunitaires classiques ont été décrits cliniquement et expliqué génétiquement, dans la grande majorité des cas, ils prédisposent les individus atteints à des infections récurrentes par de multiples pathogènes. D'autres traits monogéniques prédisposant spécifiquement à un pathogène chez des individus par ailleurs sains ont été récemment identifiés. Au niveau populationnel, des gènes d'importance particulières (dits gènes majeurs) ont été identifiés dans un nombre limité, mais croissant, d'infections communes, comme la lèpre ou la tuberculose.

Le champ de la génétique humaine des maladies infectieuses a des implications cliniques considérables dans la mesure où la compréhension moléculaire de la pathogénèse d'une maladie infectieuse ouvre la voie au diagnostic génétique et aux interventions immunologiques visant à restaurer physiologiquement une réponse immunitaire partiellement déficiente.

Les déficits immunitaires héréditaires classiques. Résultat des défauts génétiques rares, associés à des anomalies du système immunitaire, détectables par les explorations immunologiques classiques. Sont souvent suspecter devant des infections sévères et/ou récurrentes, ces patients avec ces déficits immunitaires classiques présentent généralement

une susceptibilité infectieuse à un spectre large de pathogènes (virus, bactéries, champignons, et/ou des parasites). Depuis quelques années, de nouveaux DIH ont été identifiés qui, par opposition aux DIH classiques, caractérisés par une absence d'anomalies du système immunitaire détectables par les explorations usuelles. Les patients avec ces nouveaux DIH présentent des infections sévères, disséminées ou isolées le plus souvent mais pas nécessairement récurrentes à des microbes peu virulents et un spectre infectieux souvent étroit, limité à une ou deux familles de microbes sans autre susceptibilité infectieuse.

Ainsi Pour illustrer ces nouveaux DIH, nous avons décidé de mettre la lumière sur les prédispositions génétique aux maladies infectieuses chez l'homme à travers une revue de la littérature qui a pour objectif :

- Déterminer les mécanismes indispensables au bon fonctionnement du système immunitaire
- Présenter les différentes méthodes utilisées en épidémiologie génétique des maladies infectieuses
- Expliquer la théorie génétique des maladies infectieuses
- Faire le point sur les défauts génétiques responsables des prédispositions bactériennes, virales, fongique et parasitaires à travers des exemples bien codifiés.



I. Réponse immunitaire a l'infection



Pour lutter contre un processus infectieux, l'organisme dispose de plusieurs systèmes de défense dont l'immunité innée représente la première ligne. Le système immunitaire est hérité à la naissance, mais autonome, adaptatif et doué d'une grande plasticité, il évolue ensuite au gré des contacts qu'il a avec des microbes ou substances environnementales étrangères au corps [1]. Durant ces dernières années, des polymorphismes génétiques modifiant certaines étapes de la réponse immunitaire anti-infectieuse (détection, réaction inflammatoire) ont été décrits et sont désormais considérés comme directement responsables de susceptibilité / résistance aux infections [2].

L'immunité met en jeu deux systèmes complémentaires pour détecter et éliminer les pathogènes : l'immunité innée et l'immunité acquise ou adaptative.

1. Immunité innée

L'immunité innée est représentée par des barrières anatomiques et compartiments cellulaires (peau, muqueuses, mucus gastro-intestinaux). Elle apporte la première ligne de défense contre un pathogène avant qu'il n'ait activé le système immunitaire adaptatif (immunité acquise).

Elle permet la reconnaissance d'un large panel de pathogènes (virus, bactéries, champignons), par l'intermédiaire d'un nombre limité de récepteurs appelés Pattern-recognition receptors (PRRs) qui reconnaissent des motifs microbiens conservés appelés pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) [3].

1.1. Reconnaissance du pathogène, les PRRs

Etape fondamentale dans la réponse anti-infectieuse. Elle est nécessaire pour pouvoir déclencher la réponse inflammatoire qui permet le recrutement des effecteurs de l'immunité au site de l'infection.

Il existe plusieurs types de PRRs : les récepteurs solubles, et les récepteurs cellulaires cytoplasmiques ou membranaires.

1.1.1. Récepteurs solubles :

Des protéines capables de se fixer aux pathogènes et d'amorcer une cascade d'événement aboutissant à l'activation de la réponse immune. Les principales familles de PRRs solubles sont :

➤ Les collectines (ou lectines de type C) qui sont des protéines reconnaissant les sucres fructose et mannose présents dans la paroi des bactéries et des levures. Ces molécules sont ensuite capables d'activer la voie du complément et/ou de provoquer l'opsonisation du pathogène (reflectine).

➤ Les ficolines sont également de la famille des lectines proches structurellement des collectines mais dont les ligands sont les composés N-acétylés comme le N-acétyl-glucosamine composant de la paroi cellulaire bactérienne et fongique. Leur fonction semble très similaire à celles des collectines puisqu'elles permettent l'activation de la voie du complément [4].

1.1.2. Récepteurs cellulaires :

Il existe 3 familles de PRRs cellulaires, les NODs (Nucleotide Oligomerization Domain like récepteurs) ou NLRs, les RIGs (Retinoic-acid Inductible Gene like récepteurs) ou (RLRs) et les Toll-like récepteurs (TLRs) [3].

1.1.2.1. Nucleotide Oligomerization Domain like récepteurs

Les NLRs sont présents dans les cellules épithéliales et notamment dans les cellules épithéliales intestinales. Ils reconnaissent des PAMPs, grâce à des domaines riches en leucine mais aussi des DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) libérés par les cellules de l'hôte quand elles sont lysées ou stressées [5].

1.1.2.2. Retinoic-acid Inductible Gene like récepteurs

Les RLRs ou RIGs sont des hélicases cytosoliques qui reconnaissent l'ARN viral ce qui aboutit à la sécrétion de molécules d'interféron de type I et de cytokines pro-inflammatoires permettant une réponse antivirale rapide [6].

1.1.2.3. Toll-like récepteurs

Les TLRs sont des récepteurs membranaires capables de reconnaître une grande variété de PAMPs, dont le rôle dans la défense anti-infectieuse a été découvert par l'équipe du Dr Jules Hoffman en 1996 et fut récemment récompensée par le Prix Nobel de Médecine en 2011 [7].

L'expression des TLRs est quasi-ubiquitaire, ils sont exprimés par les cellules de l'immunité innée, par les lymphocytes, les cellules endothéliales et par les cellules épithéliales naturellement en contact avec le milieu extérieur (épiderme, épithéliums respiratoire et digestif) [8].

Les TLRs jouent un rôle majeur dans la précocité du déclenchement de la réponse inflammatoire en réponse à une infection, mais ils contribuent également à l'organisation et à l'orientation de la réponse immunitaire adaptative en favorisant et en modulant l'interaction entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T [9 ,10].

Enfin, des travaux récents impliquent les TLRs dans les processus inflammatoires rencontrés dans des pathologies non microbiennes comme le cancer, l'athérosclérose ou les maladies auto-immunes [11-13].

Treize récepteurs TLRs ont été identifiés chez les mammifères, dont 10 sont exprimés chez l'Homme. Depuis la découverte des TLRs, les ligands des TLR1 à 9 ont été identifiés, alors que les fonctions des TLR10-13 [14] demeurent imparfaitement comprises. Les TLRs 1, 2, 4, 5, 6 et 9 sont impliqués dans la reconnaissance de PAMPs bactériens et fongiques alors que les TLRs 3, 7 et 8 sont impliqués dans la reconnaissance de motifs moléculaire viraux [10].

1.2. Médiateurs de l'inflammation

La reconnaissance du pathogène et l'activation des cellules de l'immunité innée induisent une réaction inflammatoire locale au niveau de l'organe infecté. Cette réponse inflammatoire a pour but d'éradiquer le pathogène et de prévenir la dissémination systémique de l'infection.

La reconnaissance d'un pathogène par les PRRs des macrophages et cellules dendritiques tissulaires induit l'activation et la translocation nucléaire de facteurs de transcription dont NF- κ B qui contrôle la transcription de nombreux médiateurs de l'inflammation [15]. Parmi ces derniers on va détailler les interférons (INF) qui ont été incriminé dans plusieurs susceptibilités infectieuses chez l'homme.

Les IFN peuvent être classés en trois catégories selon le récepteur qu'ils contactent à la surface cellulaire et les effets qui en découlent : les IFN de types I, II et III.

– Type I (IFN α/β) : Les IFN de type I constituent une vaste famille, Ils jouent un rôle tout à fait primordial dans la défense de l'organisme contre les infections virales et bactériennes. Ils possèdent également des activités antiprolifératives et immunomodulatrices [16].

– Type II (IFN γ) : L'unique représentant du sous-groupe des IFN de type II est l'IFN γ . Il est plus spécifiquement produit par les cellules du système immunitaire comme les macrophages ou les cellules NK. Bien que sa découverte soit également liée à l'activité antivirale qu'il exerce, la fonction majeure de l'IFN γ est d'activer et de moduler la réponse immunitaire naturelle et acquise [16].

– Type III (IFN λ) : Les IFN de type III (ou IFN λ) ont été découverts très récemment et correspondent aux interleukines (IL) IL28 et IL29. Ces cytokines présentent moins de 20 % d'identité de séquence avec les IFN de type I et utilisent un récepteur différent. Néanmoins, les IFN de types I et III semblent activer des voies de transduction du signal comparables et exercer des activités antivirales, antibactériennes et antiproliférative étonnamment similaires [16].

Au cours d'une infection, Ces cytokines jouent un rôle crucial dans l'amplification de la réponse immunitaire innée et dans le développement de la réponse immunitaire adaptative.

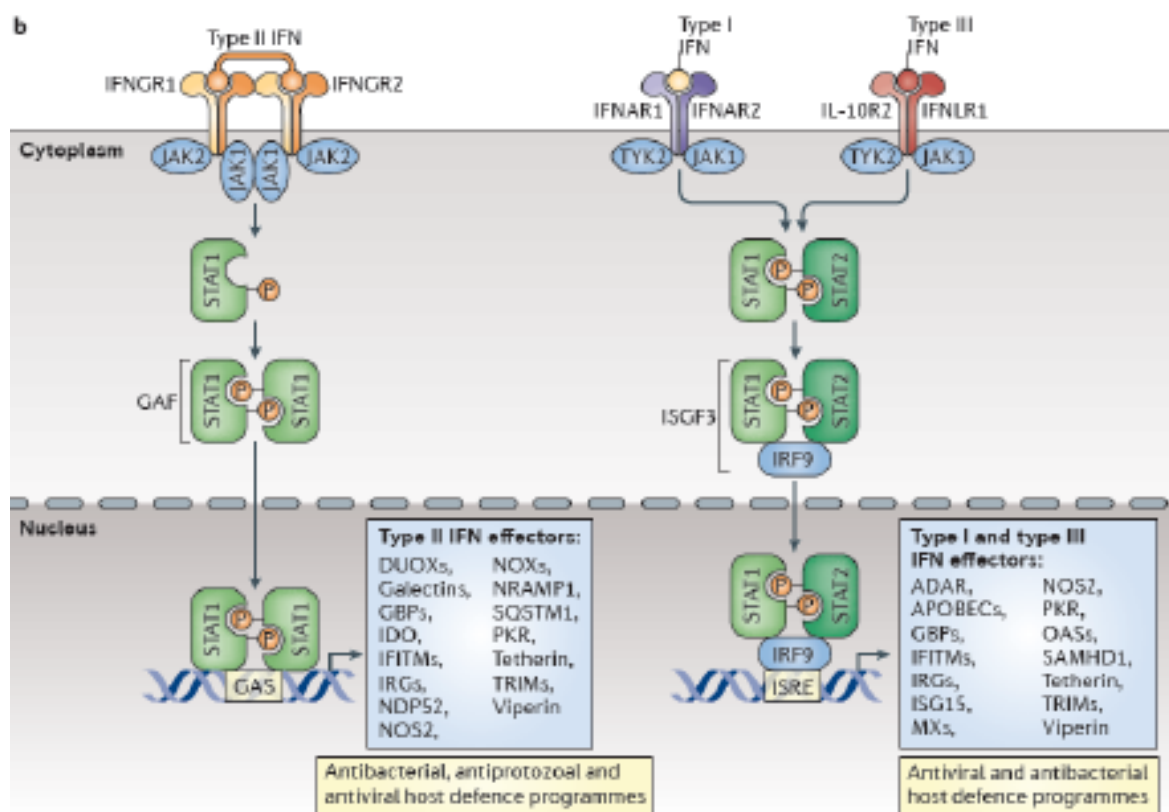


Figure 1 : Schéma simplifié des différents types d'interférons et leurs implication dans la réponse antiinfectieuse [16].

1.3. Autres effecteurs solubles de l'immunité innée

Après les barrières cutanées et muqueuses, les médiateurs solubles antibactériens sont la première ligne de défense contre les infections. Ils agissent immédiatement par interaction moléculaire avec l'agent infectieux et peuvent induire des lésions cellulaires aboutissant à la mort du micro-organisme ou faciliter son opsonisation (phagocytose) et recruter les cellules de l'immunité innée sur le site de l'infection (effet chémo-attractant).

1.3.1. Système du complément

Premier effecteur de l'immunité innée découvert au début du XX^e siècle. Il est constitué par un ensemble de protéines s'activant en cascade par clivage enzymatique. L'initiation de la cascade du complément se fait de 3 façons possibles :

- Fixation de C1 au domaine constant d'immunoglobulines au sein d'un complexe immun circulant (voie classique).
- Activation directe par des motifs moléculaires présent au sein des parois bactériennes (sucres, lipopeptides) dite voie alterne.
- Clivage des composants C4 et C2 par des protéases associées à des lectines se liant au mannose fongique ou bactérien (Mannose Binding Lectine) dite voie des lectines.

Quel que soit la voie utilisée, l'activation du complément aboutit à la formation d'une C3 convertase qui clive le facteur C3 en C3a et C3b. Le facteur C3b permet la formation de la C5 convertase qui clive le facteur C5 en C5a et C5b. Le facteur C5b se lie à la paroi bactérienne et recrute les facteurs C6-9 pour former le complexe d'attaque membranaire qui crée un pore dans la paroi bactérienne aboutissant à la mort du pathogène par choc osmotique. Par ailleurs, le facteur C3b peut également se fixer sur les parois des bactéries et faciliter alors leur opsonisation par sa fixation avec des récepteurs membranaires au complément situés à la surface des cellules phagocytaires. Enfin, les protéines C3a et C5a appelées anaphylatoxines ont des propriétés chimiotactiques et proinflammatoires aboutissant au recrutement de cellules de l'immunité innée au site de l'infection.

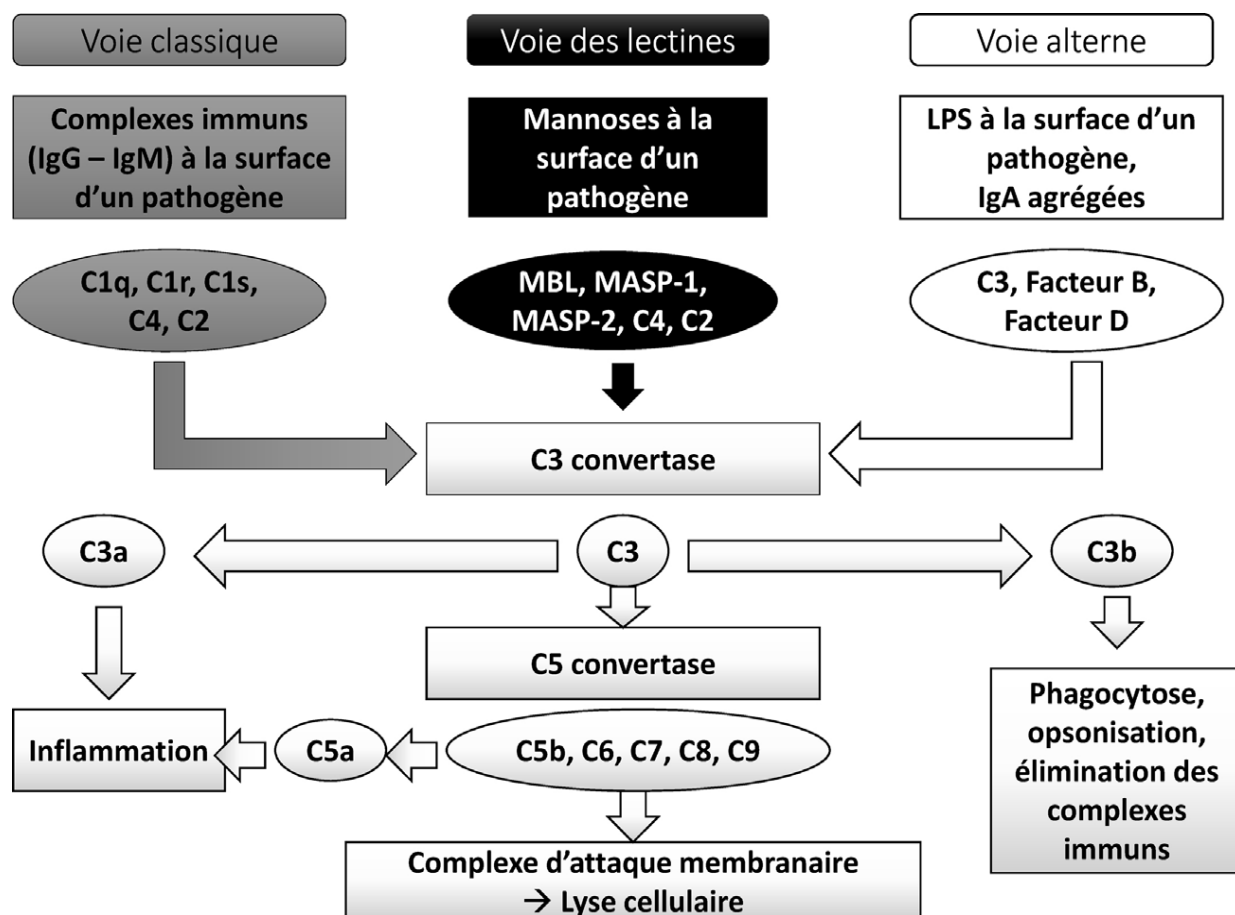


Figure 2 : Voies d'activation du système du complément [9].

Les déficits des facteurs C2, C3 ou C4 de la voie classique et des facteurs H et I de la voie alterne sont responsables d'une susceptibilité aux infections bactériennes ainsi que des manifestations auto-immunes, les premières seront détaillées dans le chapitre susceptibilité génétique aux infections bactériennes.

1.3.2. Peptides antimicrobiens

Ils se fixent sur la membrane des micro-organismes et les détruisent par rupture de la bicouche lipidique. Les β -défensines sont des peptides cationiques et amphipathiques douées d'une activité microbicide très large. Le LL-37 est une cathélicidine contenue dans certains granules intra-cytoplasmiques des PNN et également exprimée par les cellules des épithéliomes muqueux et cutané.

1.4. Cellules effectrices de l'immunité innée

Les réponses immunitaires impliquant le système immunitaire inné reposent sur des cellules qui n'ont pas été éduquées [9]. Les cellules phagocytaires sont les principaux effecteurs cellulaires de l'immunité innée. Les polynucléaires ou granulocytes et les monocytes sont des cellules différenciées à partir de progéniteur médullaire de la lignée myéloïde.

1.4.1. Granulocytes

Les granulocytes sont caractérisés par leur noyau polylobé et sont séparés en polynucléaires basophiles, éosinophiles et neutrophiles (PNN). Ces cellules sont caractérisées par la présence de granules intracytoplasmique dont le contenu peut-être extériorisé (exocytose).

Les PNN représentent la plus grande population des leucocytes circulants et jouent un rôle central dans la défense contre les bactéries comme en témoigne la susceptibilité particulière des patients neutropéniques aux infections bactériennes sévères. En présence de stimuli inflammatoires locaux, les cellules endothéliales expriment des molécules d'adhésion (sélectines et intégrines) qui permettent l'adhérence des PNN puis le franchissement de l'endothélium vasculaire par diapédèse et la migration par chimiotactisme jusqu'au site de l'infection. Ils exercent alors une activité antimicrobienne par de multiples mécanismes :

- Phagocytose et destruction des pathogènes.
- Sécrétion de nombreuses molécules cytotoxiques par l'exocytose de leurs granules cytoplasmiques (myéloperoxydase, elastase, défensines, cathélicidines, cathepsineG....)
- Extériorisation de l'ADN sous formes de fibres organisée en réseau [17]. Ces NETs (Neutrophil extracellular Traps) riches en serine protéases et peptides antimicrobiens forment un réseau dense qui ralentit la dissémination bactérienne [18].

Il faut préciser que certaines des substances microbicides excrétées par les PNN sont toxiques pour les tissus ou les cellules de l'hôte (myéloperoxydase, élastase...) et qu'elles contribuent aux dommages tissulaires consécutifs à une infection bactérienne.

1.4.2. Monocytes/macrophages

Les monocytes sont des cellules mononuclées circulantes dérivées de la lignée myéloïde et sont les précurseurs des macrophages tissulaires. Lors d'un stimulus inflammatoire les monocytes sont de plus capables de se différencier en cellules dendritiques dites inflammatoires [19]. Ces cellules expriment de nombreux TLRs et sont capables de sécréter des cytokines pro- et anti-inflammatoires.

Les monocytes/macrophages ont des capacités de phagocytose et de présentation de l'antigène aux lymphocytes T par l'intermédiaire de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) qui leur confèrent d'une part un rôle bactéricide et d'autre part un rôle dans l'initiation de l'immunité adaptative.

2. Immunité Adaptative

Pendant que l'immunité innée élimine les microorganismes, l'immunité adaptative se met en place par l'intermédiaire de cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Lors d'une première rencontre avec un microorganisme, cette réponse est tardive (4 à 8 jours) par rapport à l'immunité innée. Mais elle a l'avantage d'être plus efficace (meilleure spécificité et adaptation de nouveaux pathogènes, amplification importante de la réponse) que la réponse immunitaire innée. D'autre part, il existe également une mémoire immunitaire permettant une réponse plus rapide et plus spécifique lors d'un deuxième contact avec le même pathogène, et pouvant se maintenir de nombreuses années, voire même à vie [9]. Elle aboutit à la mise en place de récepteurs cellulaires (PRRs) et humoraux (anticorps) qui reconnaissent des structures spécifiques de ce microorganisme et de lui seul. Les complexes formés à l'aide de ces récepteurs aboutiront à l'élimination du microorganisme.

2.1. Cellules effectrices de l'immunité adaptative

2.1.1. Lymphocytes T

Les lymphocytes T (LT) sont les principaux effecteurs de l'immunité cellulaire. Cette immunité vise les cellules infectées par des agents étrangers (virus, bactéries, parasites), les cellules cancéreuses ou les cellules d'un greffon étranger. Les LT sont générés dans le thymus et expriment un récepteur à l'antigène appelé TCR (T-cell receptor), deux catégories de LT que l'on peut différencier selon leur rôle :

- les LT auxiliaires ($L T_{h(\text{helper})}$ $L T_{CD4}$, $L T_4$) : ils activent les LB ou les LT cytotoxiques ou encore des agents de l'immunité non spécifique (cellules NK et monocytes/macrophages).
- les LT cytotoxiques ($L T_c$, $L T_{CD8}$, $L T_8$) : ils détruisent les cellules infectées par des virus ou des parasites intracellulaires.

2.1.1.1. Reconnaissance de l'antigène

Chaque TCR d'un clone lymphocytaire donné est spécifique d'un peptide antigénique. La reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte se fait par l'intermédiaire d'une CPA exprimant à sa surface des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Il existe 2 classes du CMH appelées CMH-I et CMH-II.

Le CMH-I est ubiquitaire et toutes les cellules de l'organisme l'expriment constitutivement à leur surface à l'exception des érythrocytes. A l'inverse l'expression du CMH-II est inductible et restreinte d'une part aux CPA « professionnelles » : les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B et d'autre part aux cellules épithéliales thymiques pour permettre la sélection des lymphocytes T au cours de leur différenciation, sujet que nous n'aborderons pas dans ce travail.

Le ligand reconnu spécifiquement par un TCR est en fait le complexe formé d'une molécule de CMH et d'un peptide antigénique, à la surface d'une CPA. Les peptides antigéniques présentés par les molécules de CMH-II proviennent de composants protéiques du milieu extracellulaire internalisés dans des vacuoles alors que les peptides présentés par les

molécules de CMH-I sont issus de la dégradation des protéines dans le thymus et expriment un récepteur dimérique à l'antigène appelé TCR cytosoliques. Les LT CD8⁺ reconnaissent les molécules du CMH-I alors que les LT CD4⁺ reconnaissent les molécules du CMH-II.

2.1.1.2. Activation et fonctions

Lorsqu'un antigène est reconnu par un CPA, celui-ci va être transformé en peptide antigénique puis présenté aux lymphocytes T via le CMH présent sur les CPA. Selon le CMH présenté, les lymphocytes vont se différencier en lymphocytes CD4⁺ (CMH II) ou CD8⁺ (CMH I). Les lymphocytes T CD4⁺ peuvent emprunter quatre voies de différenciation différentes : la voie Th1, Th2, Th17 ou Treg selon les cytokines produites. L'interleukine (IL)-12 est la principale cytokine associée à la voie Th1 tandis que l'IL-4 correspond à la voie Th2. Le Transforming Growth Factor (TGF)- β , seul, permet l'induction de la voie Treg tandis que s'il est associé à l'IL-6, il orientera le lymphocyte T vers la voie Th17. L'activation des différentes voies est permise par l'activation d'un facteur de transcription propre à chaque voie. Il s'agit du T-box expressed in T-cells (T-bet) pour la voie Th1, du GATA binding protein 3 (GATA-3) pour la voie Th2, du Retinoid-related Orphan Receptor gamma (ROR γ)t pour la voie Th17 et du Forkhead box Protein 3 (Foxp3) pour les cellules Treg. Les cellules différenciées en lymphocyte Th1, Th2 ou Th17 produisent principalement et respectivement de l'interféron (IFN) γ , de l'IL-4 et de l'IL-17. Les lymphocytes Treg quant à eux, produisent de l'IL-10 et du TGF- β . Il est important de signaler que l'engagement dans une voie mène à l'inhibition de la différenciation dans une autre. Ainsi, l'IFN γ inhibe l'activation de GATA-3, Foxp3 et de ROR γ t ; l'IL-4 inhibe T-bet, Foxp3 et ROR γ t ; le TGF- β inhibe l'activation de T-bet et de GATA-3 et enfin, l'IL-6 inhibe l'activation de Foxp3 [20].

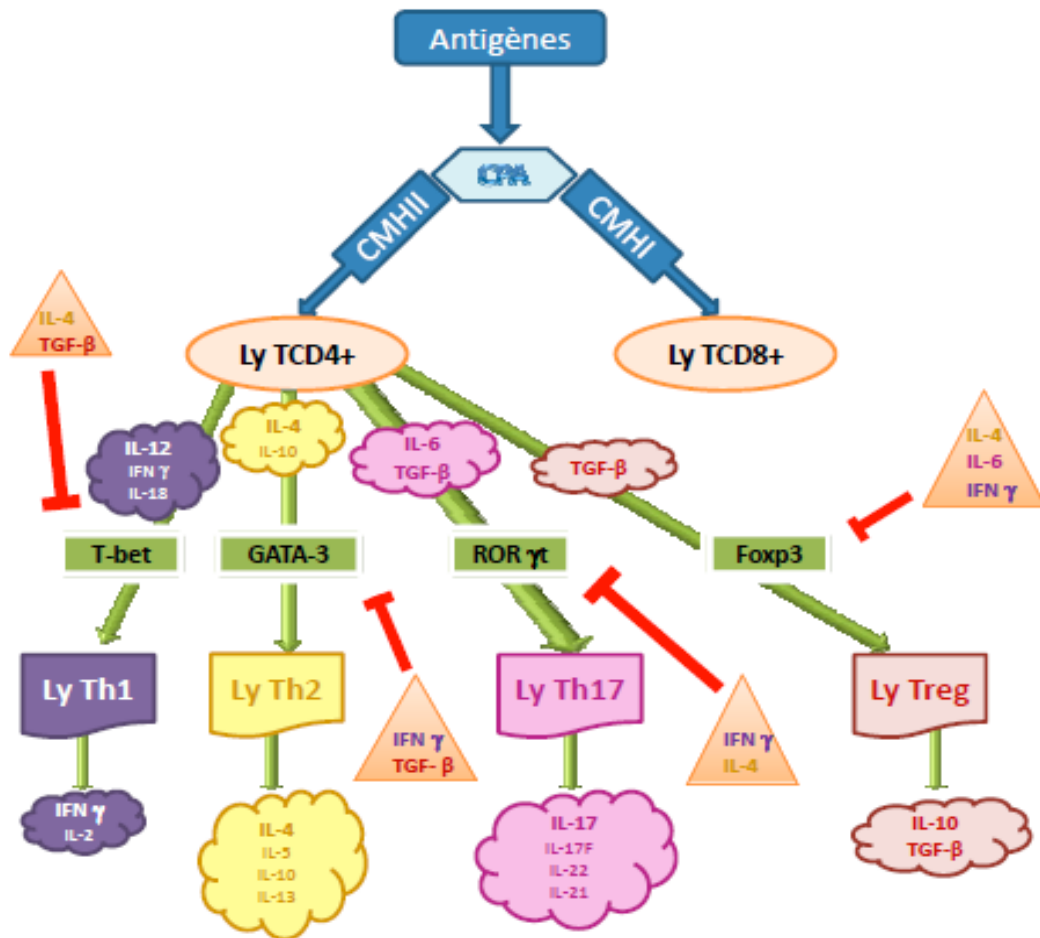


Figure 3 : Schéma simplifié des principales voies d'activation lors de la mise en place d'une réponse immune de type cellulaire [20] .

2.1.2 .Lymphocytes B

Les lymphocytes B (LB) sont des cellules qui jouent un grand rôle dans l'immunité humorale (par opposition à l'immunité cellulaire). « B » est l'abréviation de « bourse de Fabricius » [21], un organe des oiseaux dans lequel les cellules B sont produites et arrivent à maturité, et non celle de la moelle osseuse dans laquelle les cellules B sont produites chez tous les autres vertébrés, notamment chez l'humain.

Il y a plusieurs types de lymphocytes B :

- Les cellules B naïves, qui n'ont encore jamais rencontré leur antigène de prédilection.
- Les plasmocytes sécrètent des anticorps qui se chargent de la neutralisation des antigènes en se liant à ceux-ci afin qu'ils deviennent des proies plus faciles pour les phagocytes .
- Les cellules B à mémoire sont formées spécifiquement contre les antigènes rencontrés lors de la réponse immunitaire primaire ; comme elles peuvent vivre longtemps, ces cellules peuvent réagir rapidement lors d'une seconde exposition à leur antigène spécifique.
- les cellules B régulatrices ou Breg (regulatory B cells) ont été décrites récemment, elles contrôlent l'inflammation auto-immune et sont mises en évidence dans divers modèles de tolérance telles que la transplantation, la grossesse, ou encore des infections par un parasite extracellulaire comme les helminthes. Des traitements médicamenteux sont capables d'augmenter ce potentiel régulateur [22,23].

2.1.2.1. Reconnaissance de l'antigène, Activation et Fonctions

Les LB reconnaissent l'antigène par le B-cell Receptor (BCR) dont le domaine extramembranaire est analogue à la partie Fab des immunoglobulines, le domaine cytosolique étant capable de transduire le signal de la fixation du ligand. La reconnaissance du ligand provoque l'internalisation du complexe ligand-récepteur qui est dégradé dans les phago-lysosomes. Les peptides provenant de la dégradation du ligand sont alors présentés par une molécule du CMH-II. L'interaction du CMH-II du LB avec le TCR du LT helper entraîne, d'une part l'activation du LT CD4⁺ (le LB ayant une fonction de CPA) et d'autre part induit l'activation du LB qui aboutit à sa prolifération clonale et à la sécrétion d'anticorps (IgM) ayant la même spécificité que le BCR.

L'activation du LB déclenche par ailleurs le processus de recombinaison somatique des gènes codant pour les domaines VDJ de l'immunoglobuline du clone B. Ce phénomène génère d'autres clones de LB avec une spécificité différente. Les clones les plus affins pour le

ligand seront préférentiellement activés par les LT helper. La recombinaison somatique se termine par un switch isotypique de la classe d'immunoglobuline et la différenciation du LB en plasmocytes pour aboutir à la présence de plasmocytes sécrétant des IgG ou A hyperspécifiques. Ces anticorps ont trois fonctions principales : se lier à l'antigène, activer le système du complément et recruter des cellules immunocompétente.

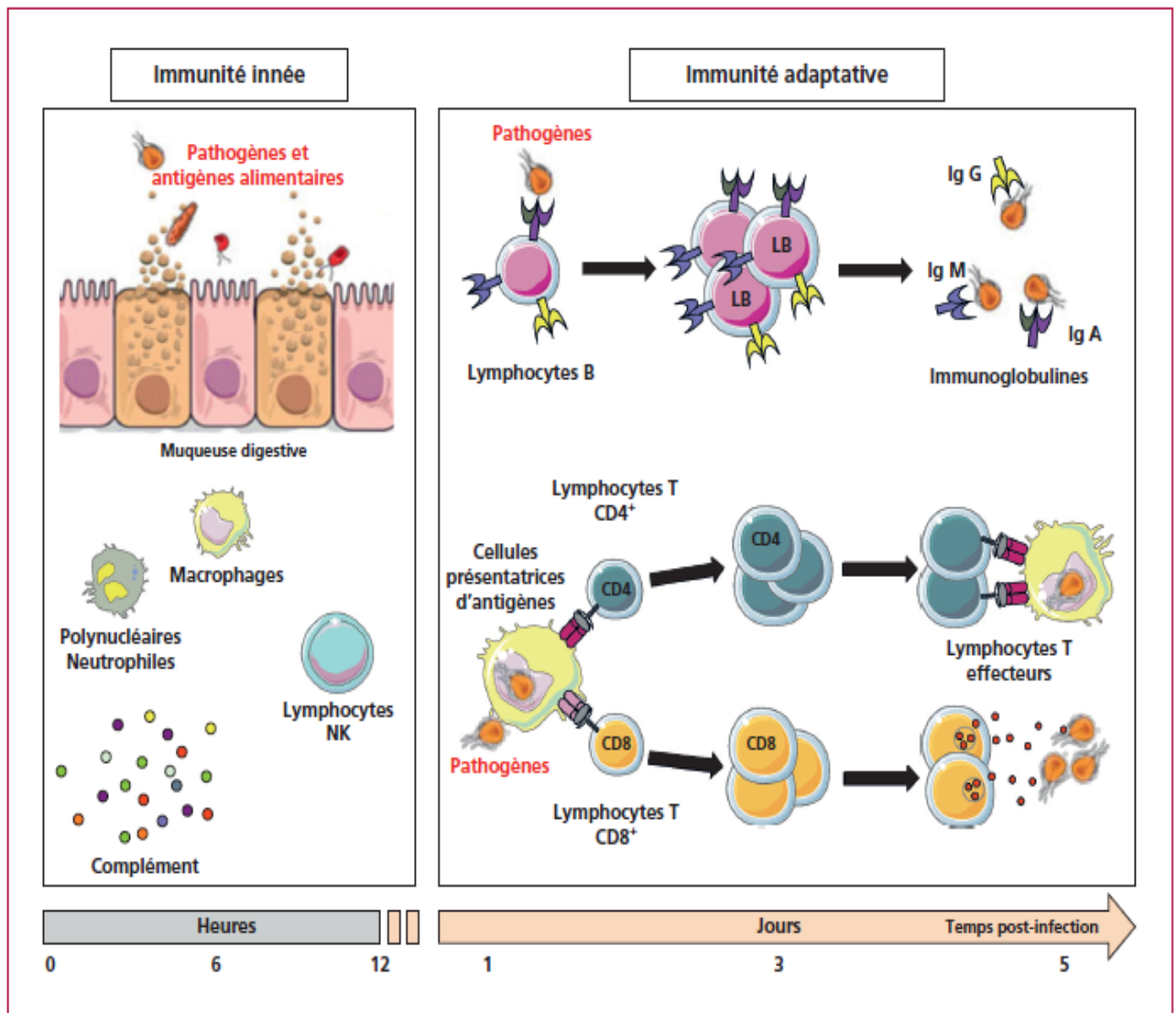


Figure 4: Représentation schématique des réponses immunitaires innées et adaptatives en présence d'un pathogène [24].

*II. Etude de la susceptibilité
individuelle aux infections
chez l'homme ou épidémiologie
génétiq*

Les maladies infectieuses sont des maladies génétiques multifactorielles ou encore appelées maladies polygéniques ou à hérédité complexe, sont dues à de nombreux facteurs génétiques et de milieu. Fait important, les allèles impliqués ne sont, dans la très grande majorité des cas, pas délétères, mais confèrent seulement une susceptibilité accrue à la maladie [25].

1. Démarche générale en épidémiologie génétique

Elle est similaire à celle utilisée habituellement en épidémiologie. Il est nécessaire dans un premier temps de définir précisément la variable que l'on souhaite étudier, c'est-à-dire le phénotype d'intérêt, ainsi que la population sur laquelle va porter l'étude et le type d'enquête que l'on peut réaliser. Classiquement, on distingue les phénotypes qualitatifs binaires (malade / non malade, souvent définis selon des critères cliniques, et les phénotypes quantitatifs (dosage biologique le plus souvent).

En infectiologie, cette distinction est difficile à faire : en effet, les manifestations cliniques sont très peu spécifiques d'un micro-organisme (fièvre, diarrhée, toux) ou, si elles le sont (œdème de Calabar, migration sous-conjonctivale d'une filaire, accès palustre pernicieux), leur rareté implique l'inclusion d'un nombre considérable de sujets et surtout ces aspects cliniques ne reflètent pas la réalité de la morbidité de la maladie ni de la prévalence de l'infection. En pratique, le diagnostic est suspecté sur un cortège de signes cliniques et confirmé par la mise en évidence directe du micro-organisme ou par une sérologie.

Dans les maladies infectieuses communes, le contrôle génétique de différents phénotypes peut être étudié [26]. Il peut s'agir de phénotypes cliniques (atteint ou sain pour la maladie considérée), ou biologiques reflétant soit l'infection elle-même (niveaux d'infection parasitaire, séropositif ou séronégatif), soit la réponse immunitaire à l'infection (taux d'anticorps ou de cytokines, hypersensibilité retardée à un antigène). Les méthodes d'épidémiologie génétique permettent alors de déterminer la part respective des facteurs génétiques et des facteurs de milieu (en particulier, les facteurs de contamination par l'agent infectieux) dans l'expression des phénotypes observés et d'identifier ainsi la nature des facteurs génétiques en cause [26].

Ces méthodes combinent des informations de nature épidémiologique et génétique. Les données épidémiologiques concernent le recueil de l'ensemble des facteurs de risque qui peuvent influencer la pathologie étudiée (facteurs d'exposition à l'agent infectieux, âge). Les informations génétiques sont représentées par la connaissance des liens familiaux (recueil de données familiales) et par le typage de marqueurs génétiques. Les développements récents de la génétique moléculaire, comme l'établissement d'une carte génétique dense du génome humain [27] et la disponibilité croissante de polymorphismes mononucléotidiques (single nucleotide polymorphism, ou SNP) [28], ont créé des outils irremplaçables pour ces études génétiques.

2. Méthodologie générale de L'épidémiologie génétique

La méthodologie générale en génétique épidémiologique est de nature statistique et comporte deux grands types d'études : les analyses de liaison génétique (ou analyses de linkage) et les études d'association (figure 3).

2.1. Analyses de liaison génétique (gène candidat) :

La liaison génétique (ou *genetic linkage*) désigne le fait que deux allèles de deux gènes différents ont tendance à être transmis ensemble d'un individu à sa descendance. Pour qu'il y ait liaison génétique, la distance qui les sépare doit être inférieure à 50 cM (centimorgans). Les allèles de ces deux gènes, allèles situés sur le même chromosome, définissent un haplotype.

En génétique humaine des maladies infectieuses, les analyses de liaison sont utilisées pour localiser une région chromosomique contenant un ou quelques gènes d'intérêt. Un de leurs avantages est de pouvoir explorer l'ensemble du génome par criblage complet (genome screen) permettant de détecter l'effet de gènes dont le rôle était a priori inconnu. Il existe deux grands types d'analyses de liaison [29] indiquées sur la figure 3:

2.1.1 Approches modèle-dépendantes (ou paramétriques) :

Ils sont représentés par la méthode classique du lod-score qui nécessite de spécifier explicitement le modèle phénotype/génotype (en général estimé par une analyse de

ségrégation), c'est-à-dire la relation entre le phénotype étudié et un gène supposé influencer l'expression de ce phénotype [19].

Le LOD score (noté Z) est un indicateur statistique servant à estimer la probabilité de liaison de deux marqueurs sur des populations de petits effectifs. Il s'agit du logarithme du rapport de vraisemblance (probabilité notée L) entre deux hypothèses:

Hypothèse 1: les marqueurs étudiés sont génétiquement liés ($\theta < 0.5$).

Hypothèse 2: les marqueurs sont indépendants ($\theta = 0.5$)

$$Z(\theta) = \text{Log}_{10} [L(\theta < 0.5)/L(\theta = 0.5)]$$

$Z(\theta) = 3$ signifie donc que l'hypothèse de marqueurs liés génétiquement et distants de θ est mille fois plus probable que l'hypothèse d'indépendance.

Classiquement, l'hypothèse d'indépendance est rejetée si $Z(\theta)$ est égal ou supérieur à 3.

L'hypothèse de liaison est rejetée si $Z(\theta)$ est égal ou inférieur à -2 .

Entre -2 et 3 , on ne peut pas conclure [30].

2.1.2. Analyses modèle-indépendantes (ou non paramétriques) :

Comme les méthodes de paires de germains qui ne nécessitent pas de spécifier le modèle phénotype/génotype.

La méthode paire de germains consiste à comparer, chez des paires de germains atteints (de la même maladie, le nombre d'allèles du marqueur génétique transmis en même temps par le père et la mère. Si le marqueur étudié est proche, voire dans un gène de susceptibilité impliqué dans la maladie, les paires de germains malades présenteront un excès d'allèles du marqueur en commun : cet excès s'explique par la liaison (*linkage*) existant entre le locus marqueur et le locus impliqué dans la maladie. En l'absence de liaison, les probabilités que les deux germains atteints partagent 0, 1 ou 2 allèles identiques parentaux (IBD, *identity by descent*) sont respectivement de 1/4, 1/2, 1/4. Ces proportions sont faciles à estimer si les quatre allèles parentaux sont différents [25].

Bien que ces analyses de liaison génétique permettent d'affirmer le rôle d'une région chromosomique, elles ne fournissent pas une localisation très précise des gènes influençant des phénotypes aussi complexes.

2.2. Etudes d'association génétique

Ils testent directement le rôle de polymorphismes de gènes candidats situés dans les régions ainsi localisées (gènes candidats par expérience). Ces études d'association peuvent également être réalisées en première intention en testant le rôle de gènes candidats par hypothèse (par exemple des gènes impliqués dans la réponse immunitaire).

Durant plusieurs années les études d'association génétique étaient effectuées avec un nombre limité de variants génétiques (souvent un seul), gènes « candidats », c'est à-dire dont on pensait a priori qu'ils pouvaient intervenir dans la réponse immunitaire à l'infection étudiée. Plusieurs études de ce type ont été publiées, dont très peu ont abouti à des résultats robustes ayant pu être confirmés dans des populations indépendantes [31]. Une grande partie de ces études présentaient des limites méthodologiques, notamment l'utilisation d'effectifs trop faibles donnant une puissance statistique insuffisante, une analyse limitée de la variation génétique sur un gène donné, et l'absence de réplication de résultats significatifs dans une population indépendante [32]. Par ailleurs, elles sont fondées sur des hypothèses préalables, possiblement fausses, sur la physiopathologie sous-jacente de la maladie.

Depuis quelques années, les études d'association génétiques ont été littéralement révolutionnées par l'avènement des technologies de génotypage à haut débit. En effet l'utilisation de micropuces, contenant des séquences oligonucléotidiques définies sur lesquelles l'ADN est hybridisé, permettent de mesurer de façon automatisée en quelques jours seulement des centaines de milliers voire plusieurs millions de variants génétiques répartis sur l'ensemble du génome, et ce sur plusieurs milliers d'individus à la fois [33]. Auparavant, le génotypage d'un seul variant effectué manuellement sur quelques centaines d'individus pouvait prendre plusieurs semaines. Parallèlement à ces innovations technologiques, le projet international HapMap1 a décrit et mis à disposition des chercheurs les polymorphismes les plus fréquents sur l'ensemble du génome, dans différents groupes ethniques. Ceci a conduit à l'avènement d'un nouveau type d'étude d'association génétique, dite pangénomique ou «

genome-wide association study » (GWAS) [34]. Ces études consistent à génotyper un très grand nombre (500 000-5 000 000) de variants génétiques distribués sur l'ensemble des chromosomes, sans hypothèse a priori sur les loci (régions génétiques) d'intérêt.

Les études GWAS ont pour objectif d'identifier des facteurs de susceptibilité génétiques de maladies communes, encore appelées maladies complexes ou multifactorielles. Il s'agit de maladies fréquentes causées par de multiples facteurs, à la fois environnementaux et génétiques, ayant individuellement un effet modeste, mais dont la présence simultanée peut conduire à la survenue de la maladie. Les maladies multifactorielles se distinguent des maladies mendéliennes ou monogéniques qui sont causées par une mutation (variation rare) dans un seul gène. Notons toutefois que même dans les maladies monogéniques l'expression phénotypique peut être influencée par des gènes modificateurs [35], et que les maladies monogéniques et multifactorielles ne sont probablement que les extrêmes d'un même continuum [36].

Pour identifier un ou plusieurs variants génétiques associés à une maladie donnée notamment les maladies infectieuses, l'approche la plus communément utilisée est d'effectuer une étude d'association génétique et de comparer la fréquence d'un ou plusieurs variants génétiques entre un groupe de cas atteints de la maladie et un groupe de témoins.

Les variants génétiques les plus fréquemment utilisés sont SNP, représentant une variation individuelle dans la séquence nucléotidique. Pour un SNP A/G par exemple, un individu donné peut être porteur d'aucun, un ou deux allèle(s) G et présenter un des trois génotypes suivants : AA, AG ou GG. Un allèle donné d'un variant génétique est considéré comme étant associé à une maladie si sa fréquence diffère plus entre cas et témoins que ne le voudrait le simple hasard. Cela n'implique pas nécessairement un lien de causalité, dans la mesure où les variants étudiés ne sont souvent pas directement fonctionnels, mais uniquement en déséquilibre de liaison avec le variant causal qui n'est pas observé. Les études d'association génétique sont beaucoup plus puissantes que les analyses de liaison pour les maladies complexes [29].

Dans tous les cas, le rôle d'un polymorphisme ne peut être validé que par des études fonctionnelles, soulignant la complémentarité indispensable des études de génétique épidémiologique et moléculaire.

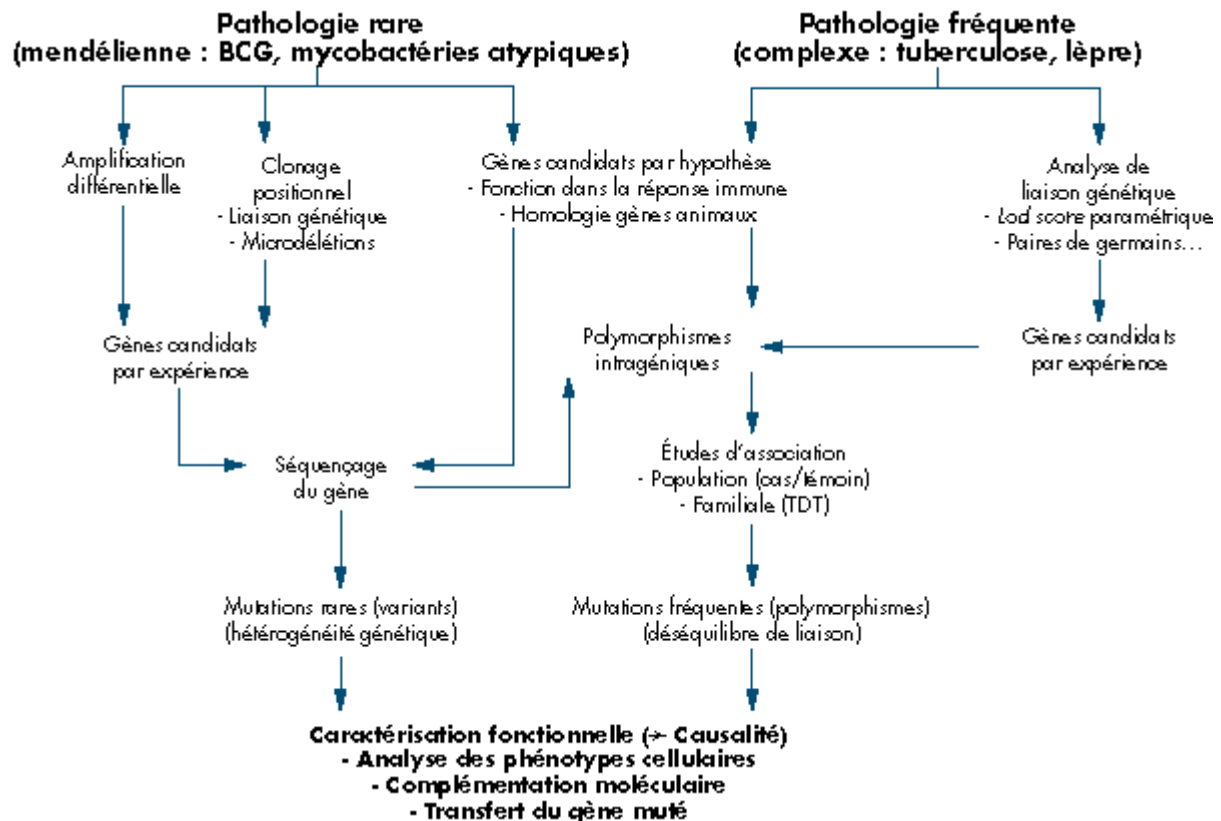


Figure 5 : Résumé des principales méthodes et stratégies qui peuvent être utilisées pour identifier les polymorphismes génétiques impliqués dans les maladies infectieuses [29].

En conclusion, La détermination des gènes de prédisposition ou de résistance mendélienne aux maladies infectieuses peut suivre différentes stratégies :

- Une première approche, dite par clonage positionnel basée principalement sur l'analyse de liaison génétique.
- Une seconde approche, appelée gène candidat par hypothèse, recherche directement des mutations au niveau de gènes désignés d'après les données biologiques disponibles.

- Enfin, une approche qui semble prometteuse pour l'avenir est basée sur l'analyse des expressions différentielles des gènes dans des tissus de sujets sains et malades.

Dans les maladies infectieuses communes, les analyses de liaison génétique sont utilisées pour localiser une ou quelques région(s) chromosomique(s). Le rôle des polymorphismes des gènes d'intérêt localisés dans ces régions (gènes candidats par expérience), est alors testé par des études d'association. Ces études d'association peuvent également être réalisées en première intention en testant le rôle de gènes candidats par hypothèse (par exemple, des gènes impliqués dans la réponse immunitaire). Dans tous les cas, le rôle d'un polymorphisme ne peut être validé que par des études fonctionnelles qui rechercheront si ce polymorphisme modifie l'expression du gène ou du produit du gène, d'une manière pouvant influencer la susceptibilité à la maladie.



III. La théorie génétique des maladies infectieuses



La théorie génétique des maladies infectieuses (TGMI) désigne un ensemble de quatre mécanismes génétiques communs aux maladies infectieuses, qui permettent de définir les variations génétiques qui rendent compte de la variabilité interindividuelle au cours d'une infection [37].

Le terme de TGMI a été introduit par les équipes de deux chercheurs, Laurent Abel et Jean-Laurent Casanova, qui se sont réunis en 2001 pour créer le Laboratoire de Génétique des Maladies Infectieuses de l'Université Necker-paris.

1. Présentation de la théorie génétique des maladies infectieuses

La TGMI est fondée sur l'identification de quatre mécanismes génétiques communs à toutes les maladies infectieuses qui sont résumés dans le Tableau IV. Deux de ces mécanismes (la prédisposition mendélienne à plusieurs infections et la prédisposition polygénique à une ou plusieurs infections) sont connus ou soupçonnés depuis les années 1950. Les deux autres mécanismes ont été décrits beaucoup plus récemment, il s'agit de la prédisposition mendélienne à une infection et du concept de gène majeur / résistance à une infection [38].

1.1. Prédisposition mendélienne à plusieurs infections et les immunodéficiences primaires conventionnelles

Dans ce premier mécanisme, une ou plusieurs mutations dans un gène, dont les produits sont impliqués dans la réponse des cellules de l'immunité humorale ou cellulaire, entraînent une susceptibilité à de multiples infections.

Le premier exemple de ce type de prédisposition est : **l'agammaglobulinémie liée à l'X**, (XLA ; X-linked agammaglobulinemia) découverte par Ogden Bruton en 1952, en examinant un jeune garçon de huit ans ayant présenté quatorze épisodes d'infections à pneumocoque. L'analyse du sérum révélait une absence d'immunoglobulines, mais l'administration régulière d'immunoglobulines IgG a permis de sauver le jeune patient. L'agammaglobulinémie liée à l'X est causée par des mutations dans le gène de la tyrosine kinase de Bruton. Cette dernière joue un rôle essentiel dans la maturation des lymphocytes B dans la moelle osseuse. Lorsque ce gène est muté, les lymphocytes B immatures ne peuvent se

développer en lymphocytes B fonctionnels, entraînant une susceptibilité à des infections bactériennes multiples dans l'enfance des individus affectés [39,40].

D'autres exemples célèbres de déficits immunitaires primaires sont **la neutropénie congénitale sévère** ou **l'immunodéficience sévère combinée**. Plus de deux cent maladies de ce type ont été découvertes qui sont également appelées « immunodéficiences primaires conventionnelles » (PID) ou désordres immunitaires primaires (DIP), par opposition aux déficits immunitaires acquis comme celui qui résulte d'une infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et par opposition aux « nouveaux déficits immunitaires primaires » qui sont liés au second mécanisme de la théorie génétique des maladies infectieuses que nous décrivons ci-après.

Les caractéristiques pouvant donc être retenues pour ce mécanisme sont [41] :

- ✓ Predisposition dite « mendélienne » au sens large du terme : une ou plusieurs mutations, héritée(s), récessive(s) ou dominante(s) sur un seul gène qui peut être situé sur les chromosomes autosomiques ou sexuels (X ou Y), sont impliqués dans l'apparition de la maladie. Notons que la plupart des immunodéficiences primaires autosomiques sont récessives du fait de leur extrême gravité : les formes autosomiques dominantes sont rarement compatibles avec la survie.

- ✓ Ces mutations entraînent un déficit immunitaire, dans l'immunité cellulaire ou dans l'immunité humorale.

- ✓ Ces déficits ne sont pas spécifiques d'une seule infection, mais touchent une ou plusieurs des lignées hématopoïétiques du système immunitaire qui sont impliquées dans une réponse peu spécifique du système immunitaire aux infections, entraînant une susceptibilité à une classe d'infections (les infections bactériennes par exemple dans le cas de l'agammaglobulinémie liée à l'X).

- ✓ Ces déficits peuvent être corrigés par des thérapies de substitution : injection de gammaglobulines dans le cas de l'agammaglobulinémie liée à l'X, mais aussi greffe de moelle osseuse ou thérapie génique dans l'immunodéficience sévère combinée, injection de

facteurs de croissance hématopoïétiques comme le G-CSF, dans le cas de la neutropénie congénitale sévère.

- ✓ Ces maladies sont rares, chroniques et se manifestent tôt dans l'enfance.

1.2. Prédisposition mendélienne à une seule infection ou les nouvelles immunodéficiences primaire

Les PIDs ne confèrent pas toujours une prédisposition à des infections multiples, ou même à des infections récurrentes. Un nombre croissant de déficits immunitaires (résumées dans le tableau I) prédisposent à un seul type d'infection suite à une ou plusieurs mutations dans un seul gène [42,43].

L'épidermodysplasie verrucifome (EV) est un déficit immunitaire rare qui prédispose aux verrues et aux cancers. Elle a été décrite cliniquement dès les années 1922. L'origine génétique de ce syndrome a été proposée en 1933, et son étiologie virale (*humain papilloma virus HPV*) a été documentée en 1946 [44]. Elle est donc probablement la première PID décrite, précédant même l'XLA car elle correspond à une prédisposition monogénique ou L'absence d'un phénotype immunologique manifeste et le spectre infectieux extrêmement étroit, limitée à ceux causés par certains types oncogènes de *HPV* à empêcher l'utilisation du terme PID au moment de son identification. Les deux premiers gènes responsables de l'EV sont *EVER1* et *EVER2*, qui ont été décrits en 2002 [45]. La prédisposition à l'infection par Le virus d'*Epstein-Barr (EBV)* ou syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP) a été signalé en 1975, deux gènes de causalité ont été identifiées à ce jour, le *SLAM-associated protein (SAP)* et *X-linked inhibiteur de l'apoptose (XIAP)* [46]. Ces enquêtes ont ouvert la voie à l'étude de *l'herpès simplex (HSV)* responsable d'encéphalite herpétique (*HSE*), un exemple qui sera bien détaillé dans le chapitre prédisposition génétique aux infections virales, *HSE* est la forme la plus courante d'encéphalite virale sporadique dans les pays occidentaux. Depuis sa découverte en 1941, il a été resté peu clair pourquoi seulement une petite fraction des personnes exposés à *HSV-1* par ailleurs en bonne santé développent *HSE*. En outre, aucun des PIDs connus, n'augmente le risque de *HSE*. Deux étiologies génétiques de *HSE* ont récemment été découvertes : les déficits en *UNC-93B1* et en *TLR3* [47].

Les prédispositions génétiques à un seul type d'infection bactérienne ont également été décrites. Les patients avec une déficience en properdine (Gammaglobuline régulateur positif de la voie alterne avec des propriétés bactéricides) a transmission autosomique récessive liée à l'X, les déficits en protéines du complexe d'attaque membranaire(CAM) (C5-C9) du système du complément, sont associés à une susceptibilité à des infections récurrentes aux bactéries du genre *Neisseria* (*N.meningitidis* et *N. gonorrhoeae*) [48]. Une prédisposition à la pneumococcie invasive a aussi été identifiée chez des patients avec déficit en *IL-1 receptor-associated kinase 4* (*IRAK-4*), ainsi que les patients atteints de déficit en MyD88 [49]. Le plus minutieusement caractérisés de ces syndromes est celui de la susceptibilité mendélienne aux maladies mycobactériennes (*MSMD*) qui seront détaillés dans le chapitre susceptibilité génétique aux infections bactériennes. Enfin, une prédisposition mendélienne à une infection parasitaire a été documentée récemment chez un patient présentant une insuffisance de l'APOL1 qui a développé une trypanosomiase africaine [50].

Les maladies infectieuses pour lesquelles ont été mises en évidence ce mécanisme de prédisposition mendélienne un gène-une infection sont appelées les « nouvelles immunodéficiences primaires », étant donné qu'elles ont été découvertes récemment, bien après les immunodéficiences primaires conventionnelles qui sont des prédispositions mendéliennes à un spectre beaucoup plus large d'infections.

Il y a deux explications complémentaires à cette découverte tardive. La première explication est que les immunodéficiences primaires ont été d'abord définies en fonction d'un phénotype clinique bruyant (de multiples infections récurrentes) et d'anomalies immunologiques détectables (absence d'une lignée hématopoïétique, etc.) : aucune attention n'a donc été portée aux phénotypes simples mais sévères, c'est-à-dire aux infections sévères isolées chez des individus considérés par ailleurs comme immunocompétents. D'autre part, si l'usage des antibiotiques et la généralisation de la vaccination ont permis la découverte des immunodéficiences primaires en permettant aux enfants qui en étaient atteints de survivre assez longtemps pour multiplier les infections et attirer l'attention des médecins sur ces phénotypes étonnants, c'est justement l'utilisation des antibiotiques et la généralisation de la vaccination qui ont masqué le caractère atypique d'infections sévères isolées, c'est-à-dire

l'existence des nouvelles immunodéficiences primaires. Ces nouvelles immunodéficiences primaires peuvent donc être caractérisées comme [41] :

- ✓ Des prédispositions mendéliennes au sens large
- ✓ Entraînant souvent un déficit de l'immunité innée plutôt qu'un déficit de l'immunité adaptative,
- ✓ Concernant une seule infection plutôt commune (ou une seule famille de microorganismes).
- ✓ Produisant une infection sévère et la plupart du temps isolée (les récurrences sont très rares, car l'immunité adaptative non touchée par le déficit se développe alors, créant une protection relative aux récurrences).
- ✓ Un âge de manifestation (qui dépend bien sûr de l'âge à laquelle l'individu atteint est mis en contact avec le micro-organisme) qui intervient en moyenne plutôt à l'âge adulte que dans l'enfance.

**Tableau I : Gènes de prédisposition mendélienne à un seul type d'infection
(les nouveaux PIDs) [51]**

Agent infectieux	Phénotype clinique	Phénotype immunologique	Gène
<i>Neisseria</i>	Infections invasives Infections invasives	Déficit en CAM Déficit en properdine	C5, C6, C7, C8A, C8B, C9. PFC(<i>properdin factor complement</i>)
<i>Mycobactéries</i>	MSMD Tuberculeuse disséminée	déficit en <i>IL-12/IL-23-IFN-γ</i>	<i>IFNGR1</i> , <i>IFNGR2</i> , <i>STAT1</i> , <i>NEMO</i> , <i>IL12B</i> , <i>IL12RB1</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Infections invasives	déficit en <i>IRAK-4</i> , <i>MyD88</i> .	<i>RAK4</i> , <i>MYD88</i>
<i>EBV</i>	syndrome lymphoprolifératif lié à l'X	Déficit en <i>SAP</i> ET <i>XIAP</i> .	<i>SAP</i> , <i>XIAP</i>
<i>HPV</i>	<i>EV</i>	Déficit en <i>EVER1/EVER2</i>	<i>EVER1</i> , <i>EVER2</i>
<i>HSV-1</i>	Encéphalite hépétique	Déficit de production des <i>INFs</i> viraux	<i>UNC93B</i> , <i>TLR3</i>
<i>Trepanosoma evansi</i>	Épisodes fébriles	Aucune activité trypanolytique.	<i>APOL1</i>

1.3 .Concept de gène majeur / Résistance à une infection

Le concept de « gène majeur » ou de « locus majeur » a été développé dès les années 1960 dans le contexte de l'analyse de ségrégation complexe, une méthode statistique fondée sur un modèle d'héritabilité dans lequel un phénotype donné peut résulter de l'action conjointe d'un gène majeur, d'une composante polygénique et de facteurs environnementaux. Un gène majeur est responsable d'une déficience immunitaire mais sa pénétrance peut être

diminuée sous l'effet combiné d'autres gènes et de l'environnement. La notion centrale du concept de gène majeur est que seul un gène muté cause la maladie correspondante, mais que d'autres gènes ou facteurs environnementaux sont susceptibles d'influencer l'expression de ce gène, expliquant ainsi sa pénétrance variable [51].

Depuis les années 1970, plusieurs gènes majeurs ont été identifiés par des analyses de ségrégation pour plusieurs maladies infectieuses, la lèpre le paludisme, la schistosomiase, et certaines infections virales. Le développement de marqueurs génétiques hautement polymorphes dans le contexte de l'examen préalable à l'échelle du génome a récemment conduit à l'identification de plusieurs loci majeurs [52]. Le premier a été localisé sur le chromosome 5q31-q33 (le *SM1* locus) qui contrôle les niveaux d'infection par le parasite *Schistosoma mansoni* dans une population brésilienne [53]. Ce résultat a été reproduit dans une population sénégalaise. Un second locus majeur prédisposant les sujets infectés par *S. mansoni* à une fibrose hépatique grave (le *SM2* locus) a été localisé sur le chromosome 6q23 dans une population soudanaise. Ce résultat a été reproduit dans une population égyptienne [54].

Un gène majeur associé à leishmaniose viscérale (kala-azar), causé par le protozoaire *Leishmania donovani*, a également été récemment identifié [55]. par une étude GWA effectué dans un village soudanais ce qui a conduit à l'identification d'un locus majeurs de prédisposition à la leishmaniose situé sur le chromosome 22q12. Fait intéressant, l'effet de ce locus a été plus fort chez les sujets touchés au début de l'épidémie. Cela suggère que, pour une maladie donnée, les gènes majeurs sont le plus souvent exprimés chez les patients atteints d'une forme précoce [56].

Pour la lèpre, des études de jumeaux ont indiqué dès les années 1960 sa composante génétique, des études de ségrégation dans les années 80 ont fourni des preuves solides de la présence d'un gène majeur, en particulier dans une étude menée sur l'île de la Désirade. Deux grandes régions ont récemment été identifiées par des études de liaison à l'échelle du génome. La première de ces études a porté sur la lèpre paucibacillaire en Inde et a détecté un locus majeur sur le chromosome 10p13 qui n'a pas encore précisément identifié [57]. La deuxième a été effectuée au Vietnam et a identifié un gène majeur de susceptibilité à la lèpre per se (c-à-d

la lèpre indépendamment de son sous-type clinique) au chromosome 6q25 [58]. D'autres études de déséquilibre de liaison ont identifié des variantes de la région régulatrice partagée par *PARK2*, le gène qui code pour l'*E3-ubiquitine ligase* et *PACRG* comme facteurs de risque génétiques de la lèpre [59]. Enfin, un locus majeur associé à l'apparition précoce de la lèpre a été récemment identifié dans le même échantillon vietnamien. Un seul polymorphisme fonctionnel dans la lymphotoxine α (LTA) a été montré pour avoir un fort impact sur le risque de développer la lèpre avant l'âge de 25 ans [60]. Ces études ont abouti à la première réussite de clonage positionnel d'un gène majeur dans une maladie infectieuse, et a identifié une nouvelle voie de l'immunité de *M. leprae* [61].

La tuberculose, une autre maladie mycobactérienne commune, est l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde. Le premier locus majeur identifié par criblage du génome a été récemment identifié sur le chromosome 8q12-q13 chez des patients adultes atteints de tuberculose pulmonaire du Maroc [62]. L'allèle de prédisposition est dominant, ce qui explique possiblement la baisse rapide des taux de mortalité de la tuberculose en Europe au cours du XIXe siècle, avant que des mesures spécifiques contre la maladie aient été prises. Les efforts visant à identifier ce gène majeur plus précisément se poursuivent. L'autre grande découverte de ces dernières années a été la démonstration que la tuberculose disséminée chez les enfants, peut résulter d'une prédisposition mendélienne [63]. La proportion des enfants souffrant de la tuberculose disséminée en raison d'une prédisposition mendélienne reste à déterminer expérimentalement, en conclusion ces récentes études fournissent la preuve que la génétique humaine des maladies infectieuses courantes implique à la fois le déterminisme génétique mendélienne et celui des gènes majeurs [64].

Tableau II : Gènes majeurs de prédisposition aux maladies infectieuses [52].

Agent infectieux	Phénotype clinique	Phénotype immunologique	Gène /Locus
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculeuse pulmonaire	Non identifié	8q12–q13
<i>Mycobacterium leprae</i>	Lèpre pauci bacillaire	Non identifié	PARK2/PACRG 10p13
<i>Schistosoma mansoni</i>	Infection gastro-intestinale Fibrose hépatique	Non identifié	SM1(5q31–q33) SM2(6q23)
<i>Leishmania donovani</i>	Kala-azar	Non identifié	22q12 q22–q23

🚩 Gènes majeurs présentés dans ce tableau sont celles qui ont été identifiés par le biais d'une analyse de liaison à l'échelle du génome.

Le concept de « résistance » est le miroir du concept de gène majeur : certaines mutations spécifiques sur un allèle donné confèrent une résistance à un pathogène donné parce qu'elles empêchent l'expression des récepteurs dont le microorganisme a besoin pour pénétrer dans les cellules. C'est le cas pour le paludisme causé par *Plasmodium vivax*. *Plasmodium vivax* est l'un des quatre parasites responsables du paludisme. Pour pénétrer dans les globules rouges, *Plasmodium vivax* doit se fixer sur un co-récepteur des antigènes Duffy, appelé *DARC* situé à la surface des érythrocytes. Une mutation d'un seul nucléotide sur le promoteur du gène *DARC* empêche l'expression du récepteur *DARC* à la surface des érythrocytes, conférant aux porteurs de cette mutation une résistance au paludisme causé par *Plasmodium Vivax* [51].

Un autre cas de résistance célèbre est l'exemple de la résistance au virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (*VIH-1*), conférée par des mutations qui affectent le domaine extracellulaire d'un récepteur à chimiokine *CCR5*. Ce récepteur est un co-récepteur de CD4, dont la liaison au *VIH-1* est nécessaire pour que celui-ci puisse pénétrer dans les lymphocytes T. Les individus homozygotes pour la mutation la plus commune du gène *CCR5*

(une délétion sur la 32e paire de bases du gène - *D32*), sont résistants à l'infection au virus *VIH-1* [41].

L'antigène P érythrocytaire est le récepteur cellulaire pour *le parvovirus B19*. Le petit nombre d'individus avec le phénotype p, dont les hématies n'ont pas de ce récepteur, sont résistantes à l'infection par ce virus qui classiquement responsable du mégalérythème épidémique chez l'enfant, d'arthralgies fébriles ou érythroblastopénie chez l'adulte [65].

Finalement, la résistance à des *norovirus* (également connu sous le nom de virus de *Norwalk*), l'une des principales causes de gastro-entérites a été récemment démontrée [66]. une mutation dans le gène de la *fucosyltransférase2 (FUT2)*, qui code une α (1,2) *fucosyltransférase* qui régule l'expression des antigènes tissulaires du groupe sanguin ABH, est responsable du phénotype non sécréteurs qui se caractérise par un manque d'expression des co-récepteurs aux *norovirus* (antigènes tissulaires du groupe sanguin ABH), sur les cellules épithéliales et donc une résistance complète à l'infection à *norovirus* [67].

Tableau III : Gènes de résistance mendélienne aux infections [52].

Agent infectieux	Phénotype clinique	Phénotype immunologique	Gène
<i>Plasmodium vivax</i>	Résistance naturelle	Absence du corécepteur pour le pathogène	<i>DARC</i>
<i>HIV-1</i>	Résistance naturelle	Absence du corécepteur pour le pathogène	<i>CCR5</i>
<i>Norovirus</i>	Résistance naturelle	Absence du corécepteur pour le pathogène	<i>FUT2</i>
<i>Parvovirus</i>	Résistance naturelle	Absence du corécepteur pour le pathogène	?

1.4. Prédisposition polygénique à une ou plusieurs infections

L'hérédité polygénique diffère du concept de gène majeur. Elle implique que le phénotype global résulte non pas d'un seul gène influencé par d'autres gènes et par des facteurs environnementaux, mais de l'effet combiné d'un grand nombre de loci. En fonction du nombre et de l'impact relatif des gènes influençant la maladie, on peut distinguer entre une prédisposition oligogénique et une « vraie » prédisposition polygénique [51].

L'oligogénicité implique que le phénotype dépend de deux ou plusieurs gènes majeurs, tandis que les autres loci ont une contribution relativement faible au phénotype global. La prédisposition polygénique « vraie » n'implique aucun gène majeur et l'apparition de la maladie dépend d'un large nombre de loci, chacun d'entre eux ayant une contribution relativement faible au phénotype global.

En effet, il serait légitime d'envisager la tuberculose comme un exemple de maladie oligogénique, un gène majeur sur le chromosome *8q12* a été identifié par analyse du génome entier, un autre gène, associé à la résistance naturelle des protéines des macrophages *NRAMP1*, a été identifié à partir d'association de gènes candidats et l'analyse de liaison. Si les deux gènes ont été trouvés dans le même phénotype clinique dans le même échantillon de population, ce n'était en réalité pas le cas [68-70].

Nous avons signalé plus haut que trois gènes conférant une prédisposition à la lèpre, sur les chromosomes *10p13*, *6q25* et *6p21*. Deux de ces gènes (*PARK2* et *LTA*) ont été montrés pour affecter le même phénotype, la lèpre per se, dans le même échantillon vietnamien, avec un effet plus marqué en cas d'apparition précoce. L'étude de la prédisposition génétique à la lèpre a donc conduit non seulement à la première réussite de clonage positionnel d'un locus majeur dans une maladie infectieuse commune, mais aussi à la première démonstration d'une prédisposition oligogénique à une maladie infectieuse commune, au moins au niveau d'une population donnée [71].

Il est essentiel de comprendre que comme le concept de gène majeur, la prédisposition polygénique est un concept dont on a souvent fait l'hypothèse en génétique des populations (en particulier dans le cadre des infections associées au complexe HLA, mais qu'en raison de

la multiplication des variantes génétiques impliqués par ce concept, il n'y a pas à proprement parler de démonstration d'une prédisposition polygénique à une ou plusieurs infections au niveau d'un individu ou même au niveau d'un groupe ethnique particulier.

En effet, pour prouver l'existence d'un mécanisme de prédisposition polygénique à une ou plusieurs infections chez un individu, il faudrait pouvoir démontrer l'effet cumulatif de très nombreux variants alléliques à effet faible (et donc très difficilement détectables dans les associations pangénomiques ou dans les analyses de ségrégation) et l'influence de l'environnement sur ces effets chez un même individu ou dans une même population [51].

Tableau IV : Quatre mécanismes génétiques communs dans la théorie génétique des maladies infectieuses [41].

Mécanisme	Description	Exemple
Prédisposition mendélienne à des infections multiples	Un seul gène Pénétrance complète, Des infections multiples	Agammaglobulinémie liée à l' X : Mutation du gène de la tyrosine kinase Btk ➤ Lymphocytes B immatures ➤ Infections bactériennes multiples
Prédisposition mendélienne à une seule infection	Un seul gène Pénétrance complète, Une seule infection	Encéphalite simple à <i>Herpès virus</i> : Mutation autosomique récessive du gène <i>UNC93B</i> : ➤ Mauvaise reconnaissance d' <i>HSV1</i> par le SNC ➤ Production défectueuse d'interféron ➤ Réplication virale dans le SNC
Gène majeur /résistance à une seule infection	Un gène majeur, Haute pénétrance, Une seule infection	Paludisme causé par <i>P.vivax</i> : Mutation dans le promoteur du gène <i>DARC</i> ➤ Absence de DARC, corécepteur de <i>P.vivax</i> ➤ <i>P.vivax</i> ne peut pénétrer dans les érythrocytes d'où résistance
Prédisposition polygénique à une ou plusieurs infections	Gènes multiples, Pénétrance basse, Une ou plusieurs infection(s)	

2. Des mécanismes génétiques communs au continuum génétique de la maladie infectieuse

Il semblerait logique que la différenciation de quatre mécanismes génétiques dans la théorie génétique des maladies infectieuses aboutisse à une catégorisation des maladies infectieuses en quatre classes, chacune correspondant à un type de mécanisme. Or, ces mécanismes sont « communs » ou « transversaux » à toutes les maladies infectieuses. Ces termes sont extrêmement importants car ils signifient qu'il n'y a pas d'équation une maladie – un mécanisme, mais au contraire, qu'une même maladie peut survenir par plusieurs mécanismes différents. Par exemple, l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* ne relève pas du même mécanisme génétique dans toutes les populations : selon les populations, il y a des cas de prédisposition mendélienne à la tuberculose, des cas où un gène majeur est impliqué et des cas de prédisposition polygénique supposée [62].

Ainsi l'identification de quatre mécanismes génétiques communs n'entraîne pas une distinction absolue entre quatre catégories mutuellement exclusives de maladies infectieuses. Au contraire, il s'agit d'un « spectre continu » de la génétique des maladies infectieuses, qui s'explique à la fois parce que la distinction entre les quatre mécanismes génétiques est relative et non pas absolue (ainsi, certaines maladies sont dites dans une position intermédiaire, entre une prédisposition à gène majeur et une prédisposition polygénique), mais aussi parce qu'une même maladie peut venir par l'intermédiaire de différents mécanismes génétiques. C'est précisément parce qu'il n'y a pas de correspondance entre un mécanisme génétique et une catégorie de maladie infectieuse que l'on peut parler d'un véritable continuum mécaniste et non d'une simple typologie.

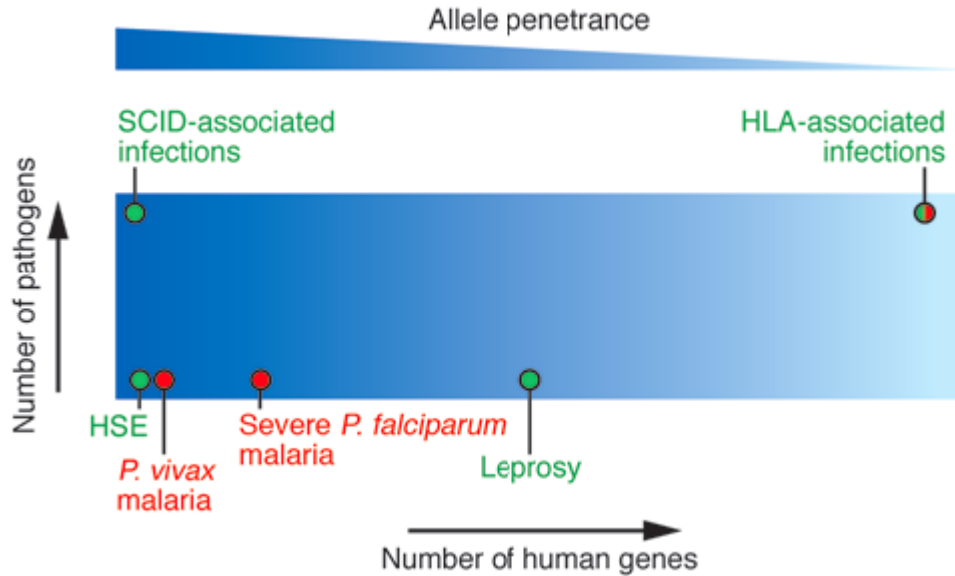


Figure 6 : Représentation schématique du continuum génétique des maladies

Infectieuses [51].

L'ordonnée correspond au nombre d'infections à risque de développement. L'abscisse désigne le nombre de gènes qui entrent en jeu dans la maladie donnée. La pénétrance allélique est représentée par le triangle au-dessus du graphique : lorsqu'un seul gène ou un gène majeur est impliqué, la pénétrance est élevée. À l'inverse, quand de nombreux gènes sont impliqués et que chaque gène a un effet limité sur le phénotype global, la pénétrance est basse. Finalement le dégradé de bleu représente le continuum génétique des maladies infectieuses qui est fortement corrélé avec la pénétrance allélique comme le montre le code couleur commun.

3. Age de début de la maladie, une variable prédictive de l'architecture génétique des maladies infectieuses

On pouvait prédire l'architecture génétique d'une maladie infectieuse en fonction de l'âge, ou plus exactement qu'on pouvait prédire quel mécanisme génétique était impliqué en fonction des courbes de mortalité d'une maladie infectieuse donnée [62].les formes très

sévères des infections de l'enfant révélaient la plupart du temps des prédispositions mendéliennes à une ou plusieurs infections , tandis que les infections secondaires ou les réactivations chez l'adulte jeune révèlent l'influence d'un gène majeur et enfin, plus l'âge de déclenchement de la maladie est tardif, plus les infections secondaires ou les réactivations sévères révèlent plutôt une prédisposition polygénique aux infections [73].

Cette hypothèse est forte car elle permet à la fois d'expliquer la sévérité, voire le caractère fatal d'un grand nombre d'infections infantiles (par rapport au caractère relativement bénin de ces mêmes infections dans leur forme adulte) et de doter la théorie génétique des maladies infectieuses d'un outil de prédiction qui est aussi un outil de confirmation ou d'infirmer de la théorie génétique des maladies infectieuses.

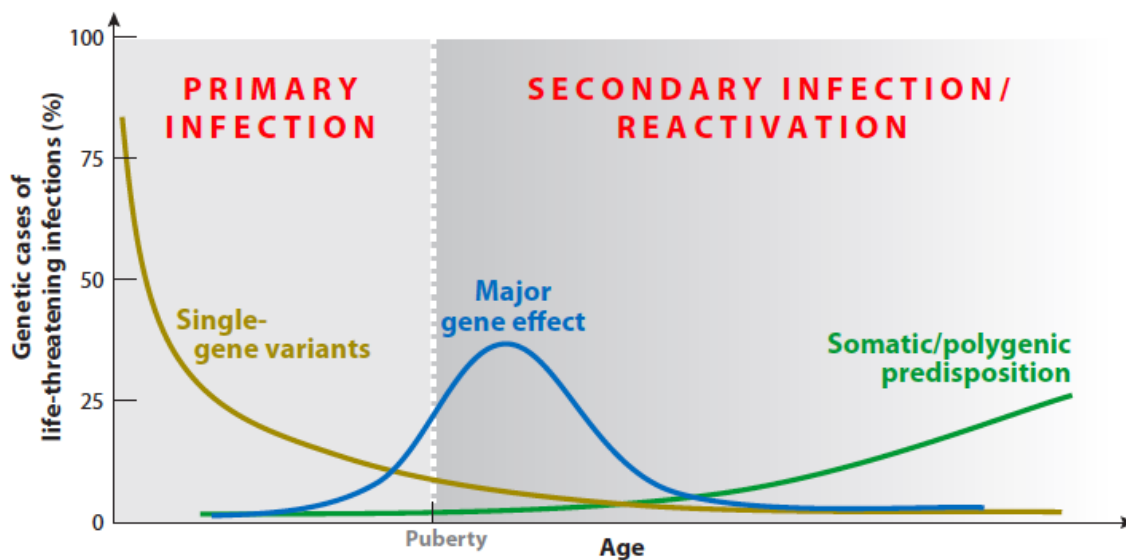


Figure 7: Hypothèse d'une architecture génétique des maladies infectieuses [74].

Les infections primaires mortelles ou potentiellement fatales de l'enfance seraient déterminées par des mécanismes mendéliens ou de gène majeur, tandis que les infections moins sévères des adultes (réactivations symptomatiques ou infections secondaires) seraient déterminées par des mécanismes polygéniques ou somatiques.

Le point de départ de cette hypothèse est l'observation des courbes de mortalité des maladies infectieuses au fil des siècles. On peut ainsi constater qu'en dépit de la réduction relative de la mortalité de certaines infections, les courbes de mortalité ont toujours la même forme en U ou en L (Figure5), c'est-à-dire que pour une même maladie infectieuse, la mortalité est plus forte aux âges extrêmes de la vie et en particulier dans l'enfance, et cela en dépit des progrès permis par l'amélioration des conditions d'hygiène, la généralisation de la vaccination et l'introduction de l'antibiothérapie, et quelle que soit l'aire géographique concernée (pays riches ou pays pauvres). Cette distribution épidémiologique récurrente de la mortalité des maladies infectieuses semble donc suggérer que ce sont des mécanismes génétiques différents qui entrent en ligne de compte à différents âges de la vie. Un faisceau de preuves, directes ou indirectes, conforte cette hypothèse d'une architecture génétique de la maladie dépendante de l'âge [41]

4. Traitement des maladies infectieuses en fonction du mécanisme génétique

En fonction du mécanisme génétique, ce ne sont pas les mêmes traitements qui sont suggérés. Ainsi, pour les prédispositions mendéliennes à de multiples infections qui atteignent les cellules hématopoïétiques de façon ciblée, la thérapie génique consistant à transférer un gène fonctionnel dans un vecteur dans les cellules du patient a été proposée dès les années 1990 dans le cadre du syndrome d'immunodéficience sévère combinée [75]. La greffe de moelle est une autre choix thérapeutique largement utilisée dans ce cadre. Pour les nouvelles immunodéficiences primaires en revanche, des médicaments immunostimulateurs correspondant à la voie de l'immunité naturelle touchée, ont été développés : facteurs de croissance stimulant la croissance des granulocytes (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) dans la neutropénie congénitale sévère, interféron gamma dans les prédispositions mendéliennes aux mycobactéries, interféron alpha pour les prédispositions mendéliennes aux encéphalites herpétiques [76,77].

En conclusion La théorie génétique des maladies infectieuses s'appuie donc sur l'identification de quatre mécanismes génétiques qui ne sont pas spécifiques d'une classe de maladies infectieuses, mais qui sont spécifiques de sous-groupes de populations atteintes

d'une maladie infectieuse donnée. Ainsi dans l'ensemble des individus atteints de la tuberculose, on pourra distinguer différentes formes cliniques correspondant à des populations d'âges différents et à des mécanismes génétiques différents. La théorie génétique des maladies infectieuses aboutit donc d'une part à une nouvelle conception du continuum génétique des maladies infectieuses et d'autre part à une hypothèse empiriquement testable qui prédit que l'architecture génétique d'une maladie infectieuse est dépendante de l'âge.

*IV. Prédisposition
génétique aux infections
bactériennes chez l'homme*

1. Infections mycobactériennes : Défauts de l'axe IL-12/ IFN γ

Il est maintenant clairement démontré que la virulence intrinsèque d'une espèce mycobactérienne n'est pas le seul facteur déterminant la sévérité clinique de la maladie, et que l'expression d'une infection mycobactérienne dépend très largement de facteurs génétiques de l'hôte infecté. En particulier, des avancées majeures ont été réalisées récemment dans l'identification des mutations génétiques responsables des infections disséminées par les mycobactéries peu virulentes. De plus, plusieurs études de génétique épidémiologique ont montré l'influence importante de facteurs génétiques dans l'expression de la tuberculose, bien que les bases moléculaires de ce contrôle restent encore largement inconnues.

1.1. Infections par les mycobactéries peu virulentes

1. 1.1. Syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes

Le syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes (*MSMD*) est un syndrome rare caractérisé par la survenue d'infections sévères, disséminées causées par des mycobactéries environnementales peu virulentes ou le *bacille vaccinal de Calmette et Guérin (BCG)* [78], vaccin vivant de la tuberculose, et les mycobactéries environnementales, dites non tuberculeuses (MNT), qui 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. De telles infections peuvent également survenir chez des individus apparemment sains sans déficit immunitaire caractérisé [79,80]. Ces patients ne présentent pas d'autres infections opportunistes, à l'exception d'infections causées par des bactéries intracellulaires (*Nocardia*, *Listeria*, *Klebsiella*), par des champignons intracellulaires (*Paracoccidoides*, *Cocci-dioides* et *Histoplasma*), par des parasites intracellulaires (*Leishmania*) ou certains virus (herpes virus-8 humain), et ils diffèrent en cela des patients qui ont un déficit immunitaire classique, chez qui de nombreux micro-organismes sont pathogènes. Un syndrome mendélien de transmission autosomale récessive est en général responsable de ce tableau [81]. Dans certaines familles cependant, la ségrégation de la maladie suggère une transmission autosomale dominante [82] ou récessive liée au

chromosome X [80]. De plus, le pronostic clinique est variable et fortement corrélé au type de lésions histopathologiques observées, suggérant que le défaut génétique sous-jacent est bien hétérogène [83].

Ce syndrome est génétiquement hétérogène. En effet, des mutations ont été identifiées dans neuf gènes chez plus de 400 patients [78] dont quatre gènes seront détaillés dans la suite de ce travail de thèse, les neuf gènes sont représentés par :

Sept gènes autosomaux :

- ✓ *IFNGR1* et *IFNGR2* codant les sous- unités 1 et 2 du récepteur de l'IFN gamma
- ✓ signal transducer and activator of transcription (*STAT1*) codant le facteur de transcription STAT1,
- ✓ *IL12B* codant la sous-unité p40 de l'IL-12 et de l'IL-23,
- ✓ *IL12RB1* codant la chaîne 1 du récepteur de l'IL-12 et de l'IL-23,
- ✓ Interferon regulatory factor (*IRF8*) et interferon-stimulated gene 15 (*ISG15*) codant des protéines de régulation dans la voie des IFN,

Deux gènes situés sur le chromosome X :

- ✓ Nuclear factor-kappa B, essential modulator (*NEMO*)
- ✓ Cytochrome b-245, beta polypeptide (*CYBB*).

Ces neuf gènes participent tous à l'immunité de l'IFN gamma (Figure 6). Définissant ainsi dix-sept maladies génétiques selon la nature du défaut fonctionnel (partiel ou complet), du mode de transmission (récessif ou dominant) [78].

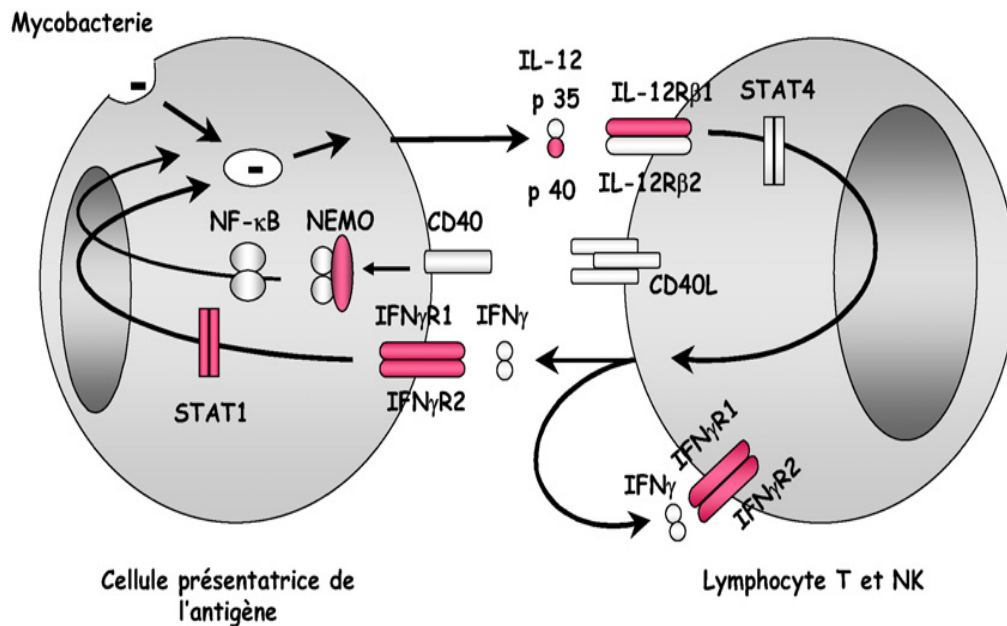


Figure 8: Prédiposition génétique aux infections mycobactériennes (défaut de l'axe IL-12-IFN γ) [78].

Les cellules présentatrices d'antigène (cellules phagocytaires et dendritiques) infectées par les mycobactéries sécrètent de l'IL-12, cytokine hétérodimérique (composée des sous-unités p35 et p40). L'IL 12 va ensuite se fixer sur son récepteur (composé de 2 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 se fixe sur son récepteur ubiquitaire (composé de 2 chaînes IFN γ R1 et IFN γ R2) et va permettre à STAT-1 d'être phosphorylée et de transloquer dans le noyau pour induire la production de cytokines telle que l'IL-12. La protéine NEMO a une fonction régulatrice dans la voie de signalisation NF- κ B et a un rôle dans la production d'IL-12 par l'intermédiaire de l'engagement des molécules CD40-CD40L. Les 6 molécules représentées en rouges ont été retrouvées mutées chez des patients ayant présenté des infections mycobactériennes

1.1.1.1. Défaut du gène de l'interféron gamma R1

➤ Défaut Complet

Le défaut complet de la première chaîne du récepteur de l'IFN- γ (IFN- γ R1) est la première étiologie identifiée du MSMD(1996) [84, 85]. D'autres patients porteurs de ce même

défaut génétique ont été décrits depuis. 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 [86]. 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 immunitaires 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 1 sont associés au développement précoce d'infections mycobactériennes sévères [87]. Quelques virus menacent également mais plus rarement ces enfants [88]. Les granulomes sont lépromatoïdes, fréquemment 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. Plusieurs autres types de déficit en IFN γ 1 ont été décrits.

➤ *Défaut partiel*

Un défaut récessif partiel et non complet de la chaîne IFN γ 1 [89] est causé par la substitution d'un acide aminé dans la région extracellulaire. D'autres patients ont un défaut partiel dominant, et non récessif, de la chaîne IFN γ 1. 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 sur 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) [90].

1.1.1.2. Défaut du gène de l'interféron gamma R2

➤ Défaut complet

Un patient a été identifié qui présente un défaut complet récessif de la seconde chaîne du récepteur de l'IFN- γ R2. 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 [78].

➤ Défaut partiel

Il existe une substitution d'un acide aminé dans la région extracellulaire du récepteur. Cette mutation ne compromet pas l'expression en surface de la molécule IFN γ R2, mais 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 [91].

1.1.1.3. Défaut du gène de l'interleukine 12

Une mutation nulle récessive du gène codant la sous-unité p40 de l'IL12, une cytokine hétérodimérique (p70, composée de p35 et p40) sécrétée par les macrophages et les cellules dendritiques. 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'IL12 exogène. Chez d'autres patients. 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'IL12 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'IL12 est responsable du phénotype atténué [29].

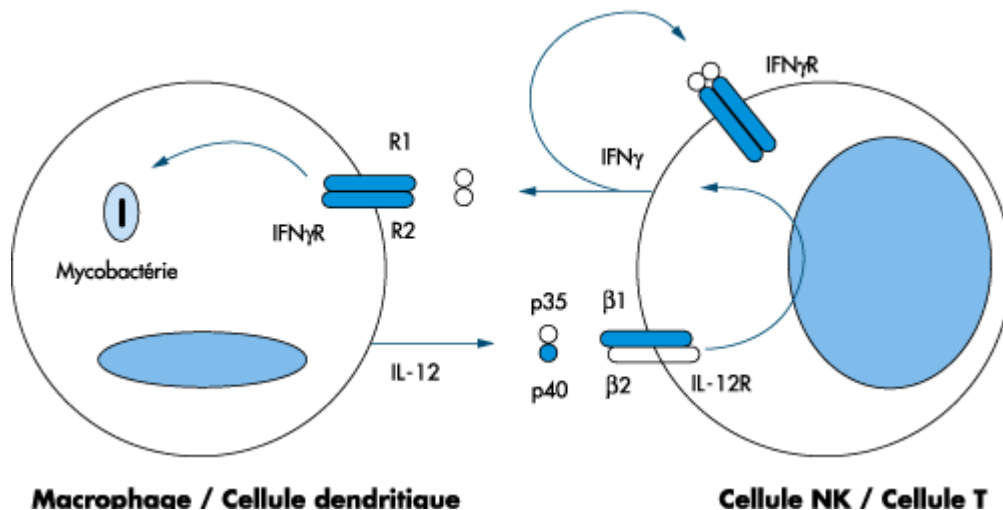


Figure 9: Défauts de l'immunité antimycobactérienne dans les déficits en IFN γ R1, IFN γ R2, IL12p40, et IL12R β 1 [29].

La coopération entre les cellules productrices d'IL12 (macrophages et cellules dendritiques) et les cellules sécrétant de l'IFN- γ (lymphocytes NK et T) est décrite. Les cytokines et leurs récepteurs qui sont atteints par des mutations sont en bleu. L'infection mycobactérienne des macrophages/cellules dendritiques in- γ duit la transcription des gènes codant pour les sous-unités p40 et p35 de l'IL12. Les polynucléaires neutrophiles sécrètent aussi de l'IL12 mais ne sont pas représentés. L'IL12 induit la transcription du gène de l'IFN- γ . L'IFN- γ est un homodimère qui peut activer les macrophages/cellules dendritiques via son récepteur hétérodimérique IFN- γ R1/IFN- γ R2. Il agit également sur les cellules NK et T.

1.1.1.4. Défaut du gène STAT1 perte de fonction

Les STATs sont une superfamille de protéines qui jouent un rôle essentiel dans le développement, la prolifération et la défense immunitaire. Le premier décrit en 1989, STAT1, est un facteur de transcription clé médiant la signalisation des interférons (IFN)- α/β . de l'IFN- γ et d'autres cytokines [92].

Les mutations de STAT1 chez l'Homme ne sont décrites que depuis 2001. Le premier défaut de STAT1 décrit chez l'Homme était une perte-de-fonction (LOF) AD, décrite chez des patients présentant un MSMD. Dix-huit patients ont été rapportés depuis 2001, dont deux au Maroc (données non publiées). Toutes les mutations dominantes-négatives étaient faux-sens, affectant le DBD, le SH2, voire le résidu Tyrosine 701 lui-même, toutefois elles présentaient une pénétrance incomplète, car certains parents des cas index génétiquement porteurs sont restés cliniquement sains. Comparé aux autres défauts génétiques des MSMD, les patients STAT1 AD LOF ne présentaient pas de susceptibilité aux *Salmonella*, ni d'infection par le *M. tuberculosis* [93].

Cependant, comme les déficits partiels de l'IFN- γ R1, certains patient ont présenté une ostéomyélite multifocale [93]. Le déficit AR complet en STAT1 est caractérisé par un large spectre de susceptibilité aux bactéries intracellulaires (principalement les mycobactéries) et aux infections virales (typiquement des virus herpétiques). Six patients ont été décrits depuis 2003. Les patients connus portaient deux mutations bialléliques LOF, aboutissant à une absence complète de la protéine wild-type (mutée), et ne répondaient pas à l'IFN- α , l'IFN- γ et l'IL-27. Ce déficit complet s'est révélé létal, et 4 des 6 patients sont décédés à un âge précoce en l'absence d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), un autre est décédé au cours de la greffe. Le dernier patient était encore vivant un an après la greffe de CSH [94].

Contrairement au déficit complet, le déficit partiel AR en STAT1 est dû à des mutations hypomorphiques et n'est pas létal. Cinq patients, issus de 3 familles non apparentées, ont été rapportés depuis 2009. Ils portent des mutations bialléliques faux-sens, aboutissant à une production réduite de STAT1 (10-25% du taux normal). Trois des 4 mutations décrites étaient des mutations du site d'épissage, expliquant la nature partielle du déficit [94]. Les patients présentaient des infections plus modérées par des bactéries intramacrophagiques (*Salmonella*, *M. Avium*, BCG) et des virus (typiquement virus herpétiques). Cependant, ces infections étaient gérables par traitement antibactérien et antiviral. Un patient est décédé à l'âge de 3 ans, dans le cadre d'une infection mycobactérienne disséminée. Les autres patients allaient bien à l'adolescence [95].

En conclusion, les mutations LOF, déficit partiels ou complet du STAT1 aboutissent à divers phenotypes cliniques et doivent être considérées devant toute susceptibilité aux mycobactéries, associées ou non à des infections virales sévères.

Tableau V : Différents types de mutation du transducteur de signal et activateur de transcription STAT 1 [95].

Type	Déficit complet	Déficit partiel	Perte-de-fonction AD	Gain-de-fonction
Transmission	AR	AR	AD	AD
Age de début	Petite enfance	Enfance	5.3y (0.5-18)	Petite enfance
Phénotype clinique principal	Infections létales à mycobactéries (BCG,...) et virus (HSV, CMV, EBV)	Infections bactériennes (BCG, mycobacteria, Salmonella) et virales (HSV, CMV, VZV, RSV) modérées	MSMD (BCG, mycobactéries environnementales), ostéomyélite multifocale	Candidose mucocutanée chronique, auto-immunité

Au total, ces études démontrent que l'immunité médiée par IFN joue un rôle essentiel chez l'homme dans la protection vis-à-vis des mycobactéries. Cependant, de nombreuses infections restent encore inexplicables, suggérant que d'autres mutations sont impliquées. L'observation que le niveau d'immunité médiée par l'IFN- γ est étroitement corrélé avec le degré d'immunité protectrice vis-à-vis des mycobactéries peu virulentes suggère qu'il pourrait en être de même vis-à-vis des mycobactéries plus virulentes responsables de la lèpre et de la tuberculose.

1.2. Tuberculose

La tuberculose, causée par *Mycobacterium tuberculosis*, connaît actuellement une résurgence inquiétante, un rapport de l'OMS estimait de huit à neuf millions, le nombre de nouveaux cas cliniques en 2011 avec environ 1,4 millions de décès dus à la maladie [96].

après exposition, la plupart des individus, mais pas la totalité, deviennent infectés par le bacille. Parmi les sujets infectés, seule une minorité (environ 10 %) développera une tuberculose clinique, qui est typiquement, soit une tuberculose primaire extrapulmonaire chez l'enfant, soit une tuberculose de réactivation pulmonaire, chez l'adulte. Il existe de très nombreuses observations montrant que cette variabilité dépend pour une large part de facteurs génétiques de l'hôte [97].

1.2.1. Tuberculose pulmonaire de l'adulte

La grande majorité des recherches génétiques réalisées dans la tuberculose pulmonaire ont été des études d'association avec certains gènes candidats « par hypothèse ». Globalement, très peu d'études ont donné des résultats qui ont pu être reproduits de façon convaincante. Parmi les études les plus intéressantes, il faut citer celles réalisées avec le gène NRAMP1, qui est l'orthologue humain du gène murin Nramp1. Après une première association rapportée dans une population gambienne, une méta-analyse a montré que plusieurs polymorphismes de NRAMP1 étaient associés à la tuberculose pulmonaire dans des populations africaines et asiatiques mais pas dans des populations européennes [98]. Les polymorphismes du système HLA ont également fait l'objet de multiples études, et les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec certains antigènes de classe II comme HLA-DR2 en typage sérologique, et certains variants de HLA-DQB1 en typage moléculaire [96].

De très nombreux autres gènes candidats potentiels ont été testés par des études d'association [99], en particulier ceux codant pour l'IFN γ , DC-SIGN (CD209), ou encore les récepteurs Toll-like 1 (TLR1) et 2 (TLR2), mais l'interprétation globale en reste difficile, car les résultats sont parfois contradictoires [99,100]. Parmi ceux-ci, le rôle du gène codant le récepteur de la vitamine D (VDR) a été largement étudié, car le déficit en vitamine D est associé avec une susceptibilité accrue à la tuberculose, mais les résultats de méta-analyses montrent de nouveau une grande hétérogénéité de résultats dans les associations entre variants du VDR et tuberculose, une étude qui a été réalisée dans notre pays n'a pas non plus retrouvé d'association entre tuberculose pulmonaire et polymorphismes du VDR (résultats non publiés)[96].

Des études d'association génome entier (étude GWA), des études d'expression pangénomique (études du transcriptome), et des études de liaison génétique (stratégie de clonage positionnel), ont été récemment utilisées dans l'étude de la tuberculose pulmonaire. Les résultats des études GWA, réalisées pour l'instant sur des populations africaines, ont été assez décevantes, car n'ayant identifié que deux polymorphismes avec des effets faibles et situés dans des régions intergéniques. La première étude GWA publiée en 2010 a été réalisée sur des populations de Gambie et du Ghana avec un échantillon total de plus de 3500 patients et 7500 contrôles et identifiait un variant dans la région chromosomique 18q11.2 avec un effet très modeste [101]. La seconde publication était une étude plus détaillée de ces échantillons africains, portant sur un plus grand nombre de variants génétiques par des techniques d'imputation, qui permettait d'identifier un second polymorphisme en 11p13 avec également un effet modeste (effet protecteur de l'allèle mineur) qui était par ailleurs retrouvé dans des échantillons d'origine indonésienne et russe. L'approche transcriptomique a également été utilisée et a permis de montrer qu'il existait un profil d'expression particulier (mesuré sur sang total) chez des patients présentant une tuberculose pulmonaire active, impliquant, en particulier, des gènes induits par les interférons de type I, et fournissant ainsi de nouveaux gènes ou circuits candidats à tester par des études d'association [96]. Enfin, une étude de liaison génétique génome entier réalisée sur une population marocaine avait permis d'identifier un locus majeur de prédisposition à la tuberculose pulmonaire dans la région 8q12-13 [62].

1.2.2. Tuberculose sévère de l'enfant

Une première étude se focalisant sur le gène IL12RB1 a montré que sur un échantillon de 50 enfants avec tuberculose sévère, originaires du Maroc, de Turquie et d'Iran, soit 4 %, pré sentaient un défaut complet du récepteur IL12Rb1 [102]. Une recherche portant sur une cohorte plus grande de patients, et surtout utilisant les nouvelles techniques de séquençage à haut débit (en particulier le séquençage d'exome, c'est-à-dire les régions codantes du génome) est en cours pour estimer cette proportion en explorant l'ensemble des gènes. Deux études ont également montré le rôle de NRAMP1 dans la tuberculose primaire. La première montrait une forte liaison génétique dans la région du gène NRAMP1 dans une grande généalogie

amérindienne du Canada après une épidémie de tuberculose [103], et la seconde a mis en évidence une association de certains variants de NRAMP1 et des formes pédiatriques de tuberculose chez des enfants d'origine africaine et hispanique vivant au Texas. De façon intéressante, cette dernière étude soulignait l'importance de prendre en compte l'intensité de l'exposition pour mettre en évidence l'association avec les variants de NRAMP1 [104].

Au total, l'ensemble de ces études fournissent la preuve du concept d'un spectre continu de prédisposition génétique à la tuberculose, allant d'un contrôle monogénique simple à une hérédité polygénique complexe en passant par des effets intermédiaires de gène majeur. L'identification des facteurs génétiques prédisposant à la tuberculose est fondamentale pour comprendre la physiopathologie de cette maladie et permettre ainsi le développement de nouvelles stratégies vaccinales et thérapeutiques.

2. La susceptibilité aux infections bactériennes : Le déficit en NEMO, les mutations gain-de-fonctions d'I κ B et les déficits en IRAK-4, en MyD88 et HOIL1.

Le facteur de transcription NF- κ B est impliqué dans de nombreuses voies de signalisation de l'immunité, en particulier celles de l'IL-1R, TNF-R et dans d'autres voies de signalisation n'appartenant pas au système immunitaire [9]. La molécule NF- κ B essentielle modulateur (NEMO), dont le gène IKBKG est situé sur le chromosome X, est une molécule régulatrice clé de la voie NF- κ B. Des mutations nulles hétérozygotes du gène IKBKG codant pour NEMO ont été décrites chez les femmes présentant des anomalies cutanées caractéristiques appelées incontinentia pigmenti (IP). Ces mutations sont létales à l'état hémizygote chez les fœtus masculins. En revanche, il a été décrit des mutations hypomorphes d'IKBKG de transmission XR responsables d'une diminution de l'activité fonctionnelle de la protéine NEMO sans abolition totale de sa fonction chez les garçons porteurs de ces mutations. Ces mutations sont responsables, d'une part, d'un phénotype d'IP inconstant et atténué chez les femmes vectrices hétérozygotes, et d'autre part, d'une dysplasie ectodermique anhydrotique avec déficit immunitaire chez les garçons porteurs de ces mutations (XR-EDA-ID). Ce DIH se caractérise par une susceptibilité accrue à des infections

récurrentes et sévères, bactériennes (en particulier à *S. pneumoniae*, *S. aureus* et aux entérobactéries), mycobactériennes (BCG) et mycobactéries environnementales), virales (*HSV*, cytomégalovirus (*CMV*), fongiques (*Candida*) ainsi qu'à *Pneumocystis jirovecii* [9].

2.1. Dysplasie ectodermique anhidrotique

La dysplasie ectodermique anhidrotique (EDA) est liée au défaut de la voie de signalisation du récepteur de l'ectodysplasine A et se traduit par un retard d'éruption dentaire, une hypo-voire une anodontie, des dents coniques, une hypo-voire une anhidrose cutanée, des cheveux épars et fins et une dysmorphie faciale discrète [105,106]. L'ensemble de ces signes est inconstamment présent. D'autres signes cliniques variés et parfois inconstants, comme une ostéoporose, des anomalies lymphatiques responsables de lymphœdème ou une colite inflammatoire peuvent être présents [105,106]. Au niveau biologique, les anomalies sont variables et dépendent de la mutation en cause [106].

Ce DIH se traduit souvent par une diminution des lymphocytes B mémoires CD19+CD27+, parfois une hypogammaglobulinémie avec, dans moins de 15% des cas, une hyper-IgM et parfois une diminution de réponse aux agonistes des TLR, au TNF α ou à l'IL-1R [106]. Les sérologies post-infectieuses montrent de façon constante un défaut de production des anticorps anti-polysaccharidiques (pneumocoque). Des mutations de gènes codant pour d'autres protéines cytoplasmiques impliquées dans la régulation de NF- κ B ont également été décrites, en particulier les gènes codant pour NFKB1A et IKBKB qui sont respectivement de transmission autosomique dominante (AD) et AR [9].

2.2. DIH du complément

Le système du Complément comprend une trentaine de protéines plasmatiques et membranaires qui s'activent par le biais d'une cascade de protéolyses enzymatiques séquentielles et qui jouent un rôle majeur dans l'immunité innée [107]. Il existe 3 voies d'activation du complément: classique, alterne et des lectines (fig. 1) [108]. Le Complément participe à la défense contre les pathogènes par l'opsonisation, le recrutement de cellules inflammatoires ou la lyse directe des pathogènes [108]. Il permet l'élimination de complexes immuns et la modulation de la réponse immunitaire adaptative [107]. Les déficits des facteurs

C2, C3 ou C4 de la voie classique et des facteurs H et I de la voie alterne sont de transmission AR et sont responsables d'une susceptibilité aux infections à bactéries encapsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) [107]. Ils peuvent s'accompagner de manifestations auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique (déficits en C2 ou C4) [107,108]. Les patients présentant un déficit en facteur C3 ou H présentent une susceptibilité à développer des glomérulonéphrites membrano-prolifératives, ainsi que des syndromes hémolytiques et urémiques atypiques dans le cas des déficits en facteur H. Le déficit en properdine, de transmission XR, entraîne une susceptibilité isolée aux infections invasives à *N. meningitidis* chez les garçons atteints [107]. Cette même susceptibilité infectieuse est présente dans les déficits en fractions de la voie terminale du complément (C5b, C6, C7, C8 ou C9) de transmission AR [107,108]. L'exploration de première intention du système du complément combine un test fonctionnel (CH50) et des dosages quantitatifs et ciblés des protéines C3 et C4. Le test fonctionnel CH50 explore les composés de la voie classique (C1q, C2, C3, C4, C5b, C6, C7, C8, C9), le C3 et les composés de la voie finale commune (C5 à C9) [9]. En deuxième intention, on peut réaliser le test de l'AP50, test fonctionnel explorant la voie alterne du complément ou le dosage isolé de la protéine suspectée [107].

2.3. Infections par des bactéries pyogènes sans syndrome développemental : défaut dans la voie de signalisation des TLR et IL-1R.

Ces infections bactériennes sont sévères (méningites, septicémies, abcès profonds ou arthrites) et récurrentes, et sont causées en particulier par *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. On note également des infections non invasives, principalement cutanées, causées notamment par *S. aureus* ou des infections ORL, causées fréquemment par *P. aeruginosa*. Ces infections ont la particularité d'être associées à un syndrome inflammatoire et une fébricule modérée au début de l'infection. La gravité des infections diminue avec l'âge et aucun patient n'a présenté d'infection invasive après l'âge de dix ans [109,110].

MyD88 et IRAK-4 sont des protéines cytoplasmiques impliquées dans la voie de signalisation des TLR, à l'exception du TLR3, et dans la voie de signalisation des récepteurs de la famille de l'interleukine(IL)-1R. L'activation de ces voies induit la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les leucocytes, telles que l'IL-1b, l'IL-6 et le tumor necrosis factor (TNF)-a. Deux DIH de transmission AR, les déficits de MyD88 et d'IRAK-4 ont été décrits. Les leucocytes des patients avec l'un de ces déficit ont un défaut de réponse aux agonistes des TLR et de l'IL-1R se traduisant par une diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6, l'IL-8, et le TF-a [9], via les voies de signalisation NF- κ B et MAPK en réponse aux agonistes des TIR (TLR/IL-1R), tandis que la production des IFN- α / β et - λ est normale en réponse aux ligands de TLR3 et TLR4, expliquant probablement l'absence de susceptibilité à des infections virales chez ces patients[78].

Les manifestations cliniques de ces deux DIH sont similaires, caractérisés par une susceptibilité accrue aux infections bactériennes invasives récurrentes (méningites et sepsis) en particulier à *S. pneumoniae*, à *Pseudomonas aeruginosa* et à *S. aureus*. Ces infections invasives sont le plus souvent précoces et disparaissent après l'adolescence. Des infections cutanées récurrentes à *S. aureus* sont également fréquentes. Le spectre de susceptibilité aux infections bactériennes est donc étroit et il n'existe pas de susceptibilité aux infections virales, fongiques ou parasitaires. Ces infections bactériennes invasives, en particulier à *S. pneumoniae*, ont un taux de mortalité élevé (40 %). Une des caractéristiques majeures de ces déficits est la pauvreté des signes inflammatoires au début des infections (un décalage thermique tenu et un syndrome inflammatoire biologique minime), en dissociation par rapport à la gravité des infections été garant parfois le diagnostic en cas de défaillance viscérale . Il est donc licite d'évoquer ce diagnostic chez des patients présentant des infections bactériennes sévères sans syndrome inflammatoire majeur. Une autre particularité de ces déficits est l'amélioration des symptômes avec l'âge, les infections invasives étant exceptionnelles après l'adolescence. L'exploration biologique de ces déficits ne s'effectue que dans certains laboratoires de recherche spécialisés [9].

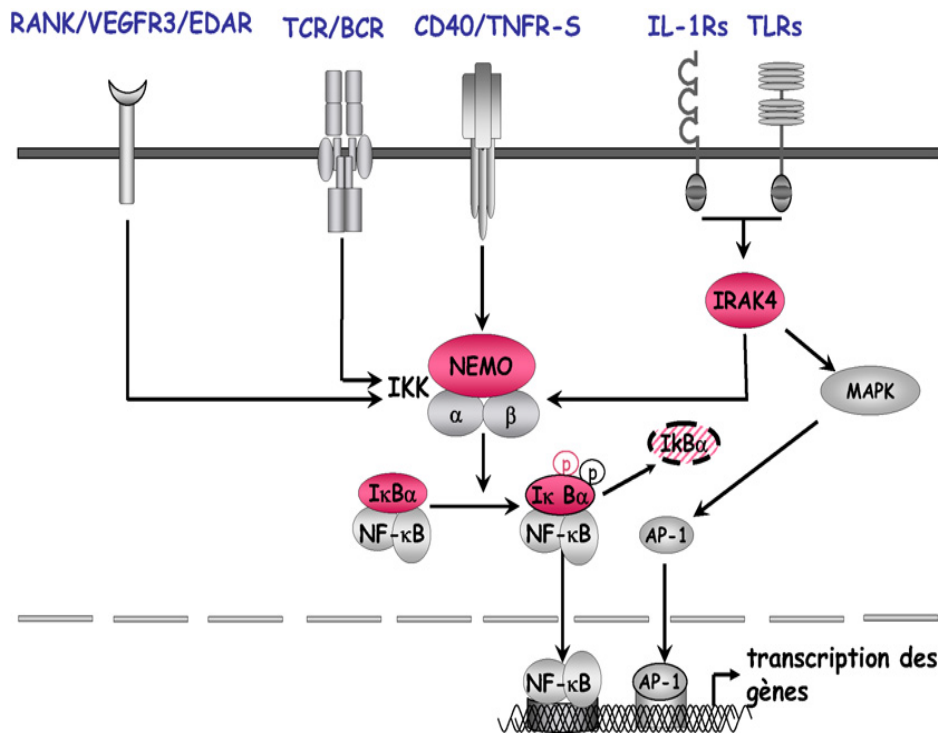


Figure 10: Prédiposition aux infections à bactéries pyogènes (défaut de signalisation pro-inflammatoire)[78].

La fixation du lipopolysaccharide (LPS), composant essentiel de la paroi bactérienne des bactéries à Gram négatif, ou de l'IL-1β sur leurs récepteurs induit par l'intermédiaire de molécules intracytoplasmiques adaptatrices et de kinases, dont IRAK4, l'activation de 2 voies de signalisation, la voie des MAP-kinases et la voie NF-κB, et permet ainsi la production de cytokines nécessaires à la mise en jeu de la réponse immunitaire. Les cellules des patients avec un défaut génétique d'IRAK4 (représenté en rouge) ne répondent pas à l'IL-1β, ni aux agonistes TLRs, mais leur réponse au TNFα est conservée. Chez les patients avec un défaut génétique de NEMO ou d'IκBα (représenté en rouge), il existe un défaut d'activation dans la voie NF-κB touchant la signalisation intracytoplasmique de plusieurs groupes de récepteurs intervenant dans le développement (EDAR, RANK et VEGFR) et dans le système immunitaires (les récepteurs TCR et BCR, les membres de la famille du TNF récepteur (CD40 et TNFR), et les membres de la famille des TLR et de IL-1R) [78].

Plus récemment, des mutations dans le gène *HOIL1* ont été rapportées . La molécule HOIL1 a un rôle dans le recrutement ou la stabilité des complexes NEMO-IKK. Ainsi, ces patients sont susceptibles à des infections invasives par des bactéries pyogènes associées à un tableau d'auto-inflammation chronique caractérisé par une hyperleucocytose (en particulier une monocytose) et une myopathie secondaire à une amylopectinose [78].

Ces défauts génétiques soulignent le rôle primordial des voies TIR-NF-κB dans la défense antibactérienne chez l'homme. Une grande partie de patients avec infections à des bactéries pyogènes restent encore sans défaut génétique identifié.

3. Signes cliniques et explorations biologiques conduisant au diagnostic des susceptibilités bactériennes.

C'est le tableau clinico-biologique dans son ensemble qui permet de définir et de prioriser les explorations biologiques. Les tableaux VI et VII, non exhaustifs, résument différentes situations cliniques. Ainsi, en cas d'infections récidivantes par des germes pyogènes, il convient de réaliser un hémogramme avec un frottis sanguin à la recherche de corps de Jolly pour écarter une asplénie et un phénotypage lymphocytaire afin d'exclure une lymphopénie pouvant orienter vers un déficit de l'immunité adaptative. Il faut ensuite exclure l'asplénie par une échographie abdominale et explorer les voies du complément, en particulier en cas d'infection par des germes encapsulés (*pneumocoque*, *méningocoque* et *H. influenzae type b*). Un dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, A et M) est nécessaire afin de rechercher un défaut de production d'anticorps (ex. une hypogammaglobulinémie) [9]. Les sérologies post-vaccinales et post-infectieuses sont indispensables, mais n'orientent pas à elles seules le diagnostic pour différencier les déficits de l'immunité innée et adaptative [9]. Un test de l'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles (DHR) doit être réalisé à la recherche d'une CGD, notamment lorsque l'enfant présente des abcès cutanés ou profonds, des infections fongiques ou des manifestations de granulomatose associées. Le dosage des IgE totales est recommandé en cas d'abcès cutanés et d'eczéma afin de rechercher un syndrome de Job ou syndrome AD-HIES. En cas de négativité de ces examens ou de forte suspicion clinique, une exploration de l'immunité innée par une étude de la réponse aux ligands des TLR et de l'IL-1R est indiquée, en particulier en cas de syndrome inflammatoire absent ou

dissocié dans un contexte d'infections bactériennes récidivantes (tableau VI). S'il existe une lymphopénie à l'hémogramme, il faut impérativement réaliser un phénotypage lymphocytaire T, B et NK. En cas d'infections par des mycobactéries, il faut évoquer les diagnostics de CGD et de défauts de l'axe de l'IFN- γ /IL-12/23 (tableau VII). Un déficit en NEMO doit également être recherché devant des signes non infectieux associés évocateurs, en particulier des anomalies cutanées et dentaires, une dysmorphie faciale caractéristique, une colite, une ostéoporose ou un lymphœdème. La particularité de l'EDA-ID repose sur l'étendue du spectre infectieux et sur tout sur la présence de ces signes non infectieux associés (tableau 4). Dans un contexte d'infections fongiques récurrentes isolées, notamment de CMC, il convient d'explorer les lymphocytes Th17. Un déficit en CARD9 doit être recherché à l'aide d'une étude génétique en cas d'infection fongique invasive. Enfin, en cas d'encéphalite herpétique, il faut rechercher un défaut de la voie de signalisation de TLR3. Selon le tableau clinique et les résultats des explorations biologiques, une étude génétique du ou des gènes suspectés est indiquée afin de permettre un traitement ou une prophylaxie ciblés si cela existe, et un conseil génétique aux autres membres de la famille. Il est nécessaire de contacter un médecin immunologiste afin d'orienter les explorations dans un laboratoire immunologique adéquat quand un DIH est suspecté [9].

Tableau VI : Examens biologiques à réaliser en cas d'infection par des bactéries pyogènes[9].

Examens biologiques à réaliser en cas d'infection par des bactéries pyogènes.		
Examen biologique	DIH recherché	Signes clinico-biologiques
Hémogramme	Neutropénie, lymphopénie	Variables +++
Frottis sanguin (recherche de corps de Jolly)	Asplénie (acquise ou congénitale)	Infections à pneumocoque, <i>H. influenzae</i> type b, méningocoque (bactéries encapsulées)
Échographie abdominale		
C3, C4, CH50	Déficit en complément	Infections à pneumocoque, <i>H. influenzae</i> type b, méningocoque
AP50	Déficit en complément : déficit en properdine ; déficit en facteur I ou H	<i>N. meningitidis</i>
IgG, IgA, IgM	Hypo- ou agammaglobulinémie	Infections à bactéries encapsulées
Sérologies post-vaccinales/infectieuses	Déficit de l'immunité innée ou adaptative	Infections des voies aériennes ou infections invasives
DHR	Granulomatose septique chronique	Infections récurrentes
IgE totales		Variables +++
Tests de réponse aux ligands des TLR ^a	AD-HIES (Syndrome de Job)	Abcès cutanés ou profonds, infections fongiques, aphtose, manifestations « Crohn-like »
Étude génétique du gène <i>IKBK</i>	Déficit en MyD88 ou en IRAK-4,	Abcès cutanés (<i>S. aureus</i>), eczéma, hyperlaxité. . .
	Dysplasie ectodermique anhydrotique (déficit en NEMO)	Syndrome inflammatoire dissocié
Si lymphopénie à l'hémogramme : faire un phénotypage lymphocytaire T, B, NK	Déficits de l'immunité adaptative	Signes « extra-infectieux »
		Syndrome inflammatoire dissocié
		Infections virales, fongiques, bactériennes. . .

Ig : immunoglobulines ; DHR : dihydrorhodamine ; TLR : toll-like receptors.

^a Analyses réalisées uniquement en laboratoires de recherche spécialisés.

Tableau VII : Examens biologiques à réaliser en cas d'infections récidivantes par des mycobactéries [9].

Examens biologiques à réaliser en cas d'infections récidivantes par des mycobactéries.		
Examen biologique	DIH recherché	Signes clinico-biologiques
Hémogramme – phénotypage lymphocytaire T, B et NK	DIH de l'immunité adaptative	Infections virales, fongiques, bactériennes. . .
DHR	Granulomatose septique chronique	Abcès cutanés et/ou profonds, infections fongiques, aphtose, manifestations « Crohn-like »
Étude de l'axe de l'IFN- γ -IL-12/23	Déficits complets en IL-12B, IL-12R β 1, IFN- γ R1 ou IFN- γ R2	Infections à Salmonelle
Étude génétique du gène <i>IKBK</i>	Dysplasie ectodermique anhydrotique (déficit en NEMO)	EDA, colite, ostéopétrose, lymphoedème

*V. Prédispositions
génétique aux
infections fongiques*

1. Déficiences en IL17RA, IL17 RC, IL-17F et les mutations gain-de-fonction STAT

1.1. Déficiences en IL17RA, IL17 RC, IL-17F

1.1.1. Déficience en IL17RA

La déficience d'IL-17RA (récepteur d'IL-17A) sur sa chaîne alpha. C'est une maladie autosomique récessive, elle entraîne un défaut complet du récepteur donc plus de transmission du signal apporté par les dimères IL-17A /IL-17A, IL-17A/IL-17F ou IL-17F/IL-17F (figure 9). Les patients sont incapables de se défendre contre les infections fongiques. On peut mettre en évidence cet arrêt du signal avec des fibroblastes du patient stimulés par les dimères d'interleukine 17 et avec ou sans transfection d'un vecteur contenant le gène du récepteur sous sa forme sauvage [111].

1.1.2. Déficience du récepteur IL-17RC

Cette mutation est autosomique récessive et a comme origine trois mutations possibles sur son domaine extracellulaire. Elle entraîne l'absence d'expression de la protéine et donc une perte de fonction totale, à noter que la production d'IL-17A reste normale. Les patients ne peuvent pas se défendre contre les infections fongiques (surtout celles à candida) [111].

1.1.3. Déficience de l'interleukine IL-17F

IL- 17F se lie au récepteur mais n'induit pas de signal (figure 9). Il y a le même phénotype c'est-à-dire une fragilité vis-à-vis des infections fongiques (candida) et cutané virale (herpès), mais certains individus sont asymptomatiques. La mutation est hypomorphique dominante négative c'est-à-dire qu'un seul allèle muté (dominant) provoque une diminution du signal sans l'altérer complètement (hypomorphique) et que si on augmente la quantité de protéine mutée on a une diminution supplémentaire (négative) [112].

1.2. Mutation avec gain de fonction STAT

Le plus fréquent des mutations STAT1. Depuis 2011, 114 patients ont été rapportés, dont 4 au Maroc (non publiés), avec un gain-de-fonction (GOF) AD. Ces patients sont caractérisés

par des candidoses mucocutanées chroniques (CMC) et une auto-immunité. L'auto-immunité a été expliquée par une augmentation de la réponse cellulaire à l'IFN- α/β , et la CMC par un déficit profond en lymphocytes T produisant l'IL-17, du fait soit d'une réponse excessive aux inhibiteurs de ces lymphocytes, soit à une diversion de la voie STAT3. La pénétrance clinique semble être complète. Ces patients sont alors susceptibles de développer des infections fongiques dues principalement au champignon *Candida albicans*. Ils peuvent alors présenter des onychomycoses, des mycoses génitales, des intertrigos et parfois même des carcinomes ou un anévrisme cérébral. Ils vont devoir prendre des antifongiques pratiquement à vie pour limiter la maladie. Cette maladie est assez rare mais persistante et elle peut entraîner un trouble du comportement. Des mutations AD GOF de STAT1 ont également été décrites chez des patients APECED et IPEX-like [95].

1.2.1. Manifestations cliniques des mutations gain de fonction de STAT1 [111]

1.2.1.1. Infections cutanéomuqueuses à candida :



97% des patients STAT1 gain de fonction sont touchés, plus de 80% avant l'âge de cinq ans. 71% sont sous antifongique à long terme ce qui entraîne des résistances chez 38% d'entre eux. Les zones principalement infectées sont la gorge 94%, la peau 59%, les appareils génitaux 58%, les ongles 57%, l'estomac 50% et le cuir chevelu 20%. D'autres champignons peuvent infecter la peau et les muqueuses mais le type candida est largement majoritaire.

1.2.1.2. Infections fongiques invasives

Touche 10 % des patients et sont principalement dus aux champignons : *candida*, *Pneumocystis* et *aspergillus*.

1.2.1.3. Infections bactériennes

Touchent 72% des patients peuvent être sévères (au poumon) ou récurrentes (peau).

1.2.1.4. Infection mycobactériennes

Touchent 7% des patients elles sont inexplicables car un gain de fonction de STAT1 devrait surprotéger contre les mycobactéries.

1.2.1.5. Infections virales

Touchent 40% des patients, elles causent des infections récurrentes de la peau et des infections disséminées, elles sont principalement dues à des virus de type : *herpès*, *Papilloma* et virus d'*Epstein Barr*

1.2.1.5. Maladies non infectieuses

41% des patients STAT1 gain de fonction souffrent aussi de maladie auto-immune ou inflammatoire, 7% d'anévrisme souvent cérébral, 5% de tumeur maligne.

2. Infections fongiques et déficits immunitaires héréditaires

Les déficits immunitaires constitutionnels exposent aux différents types d'infections fongiques cutanées, muqueuses ou viscérales. Le type de micro-organismes impliqués, la présentation clinique, la réaction immunitaire observée autour du germe peuvent orienter le diagnostic étiologique selon une dichotomie relative :

- Infections aspergillaires dans le cadre des anomalies des phagocytes (polynucléaires et macrophages).
- Infections à levures secondaires aux déficits des lymphocytes T (immunité cellulaire).

2.1. Anomalies des phagocytes

2.1.1. Granulomatose septique chronique

Les phagocytes, en particulier les polynucléaires neutrophiles (PNN), les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques, éliminent les pathogènes qu'ils sont phagocytes en

produisant des espèces réactives de l'oxygène (ROS), en particulier des anions superoxydes (O₂⁻) et du peroxyde d'oxygène (H₂O₂). Ces ROS proviennent de la réduction de l'oxygène en eau par l'enzyme NADPH-oxydase au cours de l'explosion oxydative. Ils ont un rôle bactéricide et fongicide majeur. Les patients porteurs d'un déficit en NADPH-oxydase présentent ainsi une granulomatose septique chronique (GSC) qui se caractérise par un défaut de production des ROS par les phagocytes et une diminution des capacités de ces derniers à tuer et éliminer les pathogènes ingérés [9]. Exposant aux infections aspergillaires essentiellement [113].

2.1.1.1. Signes cliniques

L'infection peut survenir à tout âge, parfois dès les premiers mois de vie. L'évolution est lentement progressive, longtemps asymptomatique sans syndrome inflammatoire clinique et biologique très marqué [114]. Le phénotype clinique est marqué par des infections récidivantes bactériennes, notamment à *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Klebsiella*, *Nocardia*, *Serratia*, des infections mycobactériennes et fongiques (essentiellement à *Aspergillus*). Ces infections sont tissulaires sous forme d'abcès cérébraux, pulmonaires, osseux, hépatiques, spléniques ou cutanés. A ces infections s'associent des granulomes multiples qui peuvent être présents dans différents organes, et dont la formation est liée à l'absence d'élimination des pathogènes ingérés par les phagocytes. Cette atteinte granulomateuse peut, lorsqu'elle atteint le tube digestif, se révéler par une aphtose récidivante ou un tableau de diarrhée chronique mimant, sur le plan clinique et histologique, une maladie de Crohn à début précoce [19]. L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente avec radiologiquement une ou plusieurs condensations alvéolaires éventuellement associées à une image interstitielle. La localisation juxta-pleurale est évocatrice. L'extension progressive par contiguïté peut se faire vers la plèvre, le gril costal, le diaphragme, le rachis [115].

2.1.1.2. Etiologies

Plusieurs étiologies génétiques pouvant altérer l'une des cinq protéines composant l'enzyme NADPH oxydase phagocytaire (phox) [113]. la forme la plus commune de GSC est due à des mutations pertes de fonction du gène CYBB codant pour la sous-unité gp91phox de la NADPH-oxydase. Il s'agit d'un défaut génétique récessif lié à l'X (XR). Des mutations

autosomiques récessives (AR) des autres sous-unités de la NADPH-oxydase CYBA, NCF1, NCF2 et NCF4 (codant respectivement pour les sous-unités p22phox, p47phox, p67phox et p40phox) ont également été décrites [19].

Dans le cadre de la GSC, l'infection aspergillaire ne résulte pas d'un déficit de l'explosion oxydative au sein des macrophages. En effet, des mutations très rares de CYBB bloquent l'explosion oxydative dans les macrophages mais non dans les polynucléaires et les monocytes [116]. Ces malades ne présentent que des infections mycobactériennes et ne développent aucune infection aspergillaire en l'absence de prophylaxie antifongique. Un défaut de l'explosion oxydative dans les monocytes et les polynucléaire est donc nécessaire au développement des infections aspergillaire.

2.1.1.3. Diagnostic

Dans le cadre de GSC à localisation pulmonaire qui est la localisation la plus fréquente, les outils diagnostiques usuels, validés et utilisés dans le contexte de l'enfant en aplasie, sont ici remarquablement inopérants [117], la recherche dans le sang d'une antigénémie ou d'ADN aspergillaire par PCR reste toujours négative de même que la recherche d'*Aspergillus* dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA), même en cas d'atteinte pulmonaire étendue. Le diagnostic est fait sur l'histologie pulmonaire (transbronchique ou transpariétale), visualisant le champignon au sein d'un processus granulomateux.

La biopsie peut parfois échouer à identifier l'agent infectieux en l'état actuel des techniques d'identification disponibles. La constatation d'un processus granulomateux peut alors amener au diagnostic de CGD s'il n'est pas déjà fait et à un traitement empirique anti-aspergillaire si la sérologie anti-aspergillaire est fortement positive. D'autres atteintes d'organes sont possibles notamment au niveau du cerveau, de l'oeil, du foie ou du coeur.

2.1.1.4. Traitement

Le traitement d'une infection viscérale à *Aspergillus* dans le contexte de la CGD n'est pas totalement codifié et relève d'un centre spécialisé. Le traitement anti-aspergillaire par mono- ou bithérapie antifongique est maintenu de façon prolongée jusqu'au contrôle de l'infection, c'est-à-dire jusqu'à l'équivalent d'une rémission complète, éventuellement validé

par scintigraphie PET-Scan (procédé non totalement validé dans ce contexte) puis relayé par une prophylaxie secondaire de durée illimitée. Les formes sévères non contrôlées par le traitement antifongique peuvent justifier des transfusions leucocytaires répétées et/ou un geste chirurgical (notamment au niveau hépatique) [118].

2.1.1.5. Evolution

À distance, il n'est pas toujours facile de distinguer infection persistante ou processus granulomateux sans germe. L'incidence des infections aspergillaires, une fois le diagnostic de CGD établi, a beaucoup diminué depuis l'emploi systématique d'une prophylaxie antifongique primaire par azolé (itraconazole essentiellement). Fait remarquable, l'efficacité de cette prophylaxie a pu être démontrée dans un essai de phase III [119]. L'éventuelle sélection de souches résistantes aux azolés sous prophylaxie est redoutée mais encore marginale, qu'il s'agisse d'acquisition de résistance pour des souches naturellement sensibles ou de sélection d'espèces naturellement résistantes à cette classe de molécule [120].

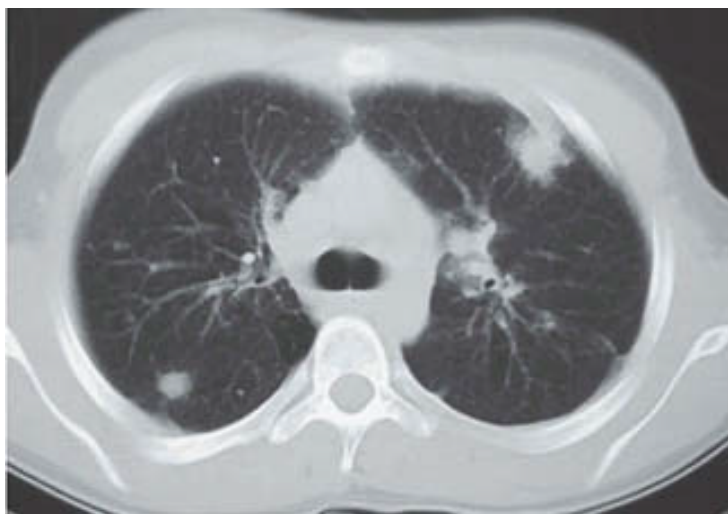


Figure 11: Image scannographique pulmonaire d'un Patients atteint de granulomatoses Septique Chronique. Montrant un nodule aspergillaire sous-PleurLocalisation pathogmonique dans le cadre de granulomatoses septique Chronique [121].

2.1.2. Autres déficits fonctionnels des phagocytes

Plusieurs types d'anomalies fonctionnelles du polynucléaire, incluant ou non les monocytes-macrophages, ont été décrits. Il s'agit à chaque fois de maladies extrêmement rares [122].

2.1.2.1. Défaut d'adhésion leucocytaire de type 1

La plus classique des déficits fonctionnels des phagocytes, il s'agit d'un défaut d'adhésion leucocytaire de type 1 (Leukocyte Adhesion Deficiency : LAD) par défaut de protéine $\text{INTG}\beta 2$. Le déficit immunitaire est sévère puisque l'absence de cette intégrine altère aussi profondément les fonctions lymphocytaires T. Il s'agit donc d'un déficit leucocytaire global, mais qui est communément classé parmi les déficits des phagocytes dans la mesure où les infections qui touchent ces patients s'apparentent davantage à ce groupe de maladies. Il est un des rares s'exprimant cliniquement dès la naissance par une omphalite sévère et, à défaut, par un retard à la chute du cordon. Le défaut d'adhésion leucocytaire est associé à une polynucléose parfois très élevée ainsi qu'à une anomalie de phagocytose. Le risque global d'infection fongique est masqué par le risque élevé de mortalité précoce en l'absence de greffe de moelle [123].

2.1.2.2. Défaut de production et de réponse à l'IL-12 et IL-23

Les patients ayant un défaut sur le gène *IL12B* ou *IL12RB1*, présentent outre des infections mycobactériennes et salmonelloses, des infections à *Candida* non liées à l'antibiothérapie prolongée. Ces manifestations sont liées, en grand partie, à un défaut de production et de réponse à l'IL-12 et IL-23 liée à un défaut de production d'IL-17 par les lymphocytes T. Le risque d'infection à *Paracoccidioides* et *Histoplasma capsulatum* semble aussi plus fréquent et plus sévère chez ces patients [123].

2.2. Anomalie des polynucléaires : Neutropénie constitutionnelle

Plusieurs types de neutropénie, isolée ou syndromique, ont été décrits et identifiés sur le plan moléculaire [124]. Contrairement au déficit fonctionnel du polynucléaire, les neutropénies constitutionnelles n'exposent que rarement aux infections fongiques et notamment aspergillaires. L'intégrité de la lignée monocyttaire-macrophagique en est

probablement la raison. L'essentiel de la morbidité/mortalité infectieuse est ici d'origine bactérienne. De plus, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique, souvent efficace, limite le risque infectieux global.

2.3. Déficiets non spécifique de l'immunité cellulaire

2.3.1. *Candida albicans*

L'infection à *Candida albicans* est de loin la plus fréquente des infections fongiques du patient atteint d'un déficit de l'immunité cellulaire, qu'elle que soit son origine. Elle peut être invalidante, mais ne représente que rarement une menace vitale (figure 9). La récurrence, la résistance au traitement local d'une infection à *Candida* cutanéomuqueuse peuvent conduire au diagnostic de déficit immunitaire. Les infections viscérales sont exceptionnelles (hors aplasie associée ou infection nosocomiale sur matériel prothétique) [125]. L'atteinte muqueuse peut toutefois s'étendre à la muqueuse œsophagienne et entraîner une anorexie complète par œsophagite. La sémiologie typique (anorexie aux aliments solides après déglutition douloureuse, puis anorexie complète) peut justifier un traitement antifongique systémique sans atteindre nécessairement l'évaluation endoscopique si celle-ci ne peut être réalisée facilement et sans délai.

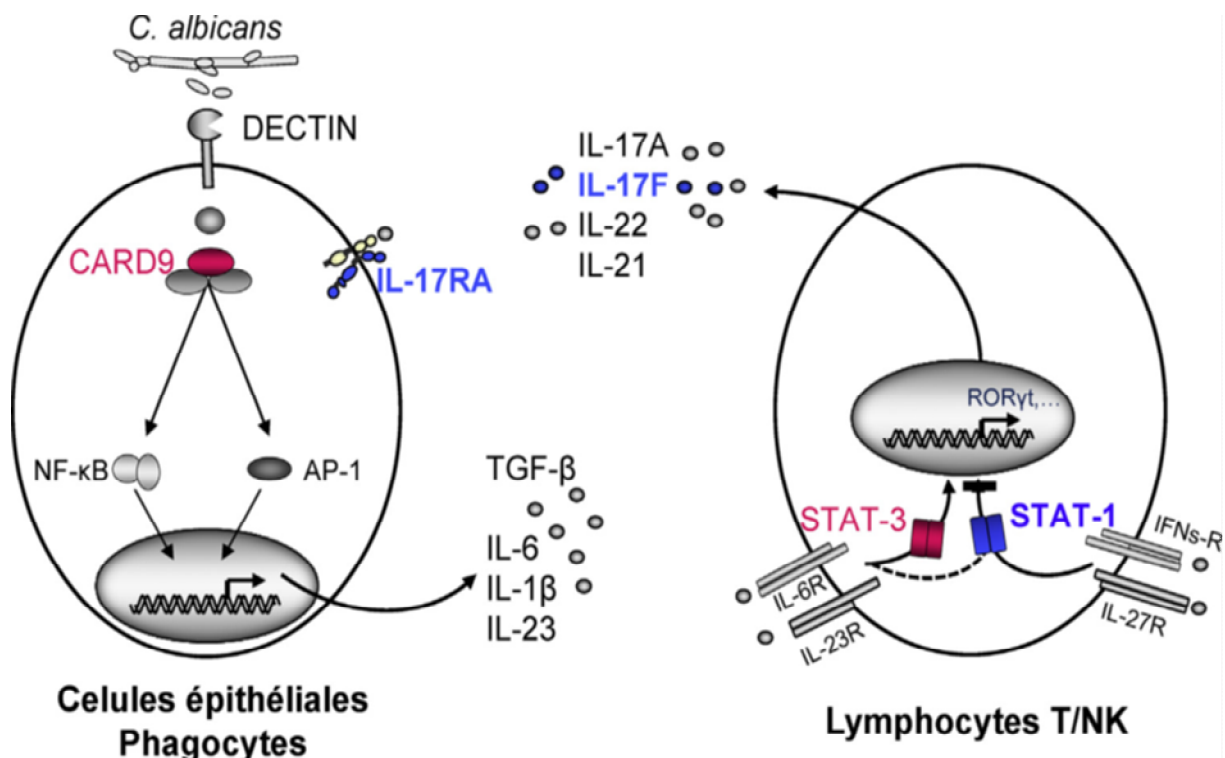


Figure 12: Représentation schématique de l'immunité contre *Candida* chez l'homme [78].

La reconnaissance de *Candida* induit la production de cytokines pro-inflammatoires. Les cytokines, IL-6 et IL-23 activent les lymphocytes T via STAT3, qui à la fois induit la production du facteur de transcription ROR- γ et la différenciation des lymphocytes T producteurs de l'IL-17. Les lymphocytes T (localisés au niveau de la peau et des muqueuses) expriment des récepteurs qui sécrètent de l'IL-21 et de l'IL-17 (IL-17A, IL-17F, IL-22 et IL-26). Les trois molécules représentées en bleu ont été retrouvées mutées chez les patients ayant présenté des infections fongiques.

2.3.2. *Pneumocystis jirovecii*

L'analyse phylogénétique de l'ARN ribosomal de *Pneumocystis jirovecii* le place désormais comme champignon. C'est l'infection opportuniste la plus emblématique associée aux déficits de l'immunité lymphocytaire T. Hors déficit immunitaire acquis, seul quatre déficits immunitaires héréditaires connus sont responsables : les déficits immunitaires

combinés sévères (SCID), le déficit de CD40L (et de CD40), les déficits en HLA-II, et les déficits des molécules NEMO et IκBα (notamment par atteinte de la voie CD40).

Elle ne s'observe jamais dans les déficits purs de l'immunité humorale ni dans la pathologie quantitative ou qualitative du polynucléaire. L'infection peut survenir dès deux à trois mois d'âge dans les situations de déficit immunitaire sévère sous la forme d'une pneumopathie interstitielle hypoxémiante.

2.3.3. Mycoses non opportunistes

Ces mycoses sont naturellement rares chez l'enfant mais l'existence d'un déficit immunitaire facilite leur survenue et aggrave les symptômes. Ceci a été bien démontré pour la cryptococcose [126]. Bien que rare chez l'enfant, les quelques séries disponibles retrouvent toujours une importante proportion d'enfants ayant un déficit immunitaire sous-jacent.

2. 4. Candidose cutanéomuqueuse chronique

La CMC est caractérisée par des infections sévères, persistantes ou récurrentes, souvent invalidantes de la peau (intertrigo, perlèche), des muqueuses (buccale, œsophagienne, génitale) et des ongles (onychomycose) par *Candida*, principalement *C. albicans* [127]. Elle est fréquente chez les nouveau-nés et les patients avec des défauts profonds acquis (VIH, antibiotiques, immunosuppresseurs/corticoïdes) ou primaires (SCID ou les déficits immunitaires combinés CID) qui touchent le nombre et/ou la fonction des lymphocytes T. Ces patients en général sont très vulnérables à d'autres infections ou présentent des manifestations auto-immunes.

Des patients présentant un DIH avec une CMC syndromique, tel que :

- Le syndrome autosomique dominant hyper-IgE (AD HIES) provoqué par des mutations monoalléliques du facteur de transcription STAT3
- Le syndrome autosomique récessif de polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (AR APS-1) dû à des mutations bi-alléliques de *AIRE* (impliqué dans la délétion des lymphocytes T auto-réactifs), ou un défaut complet en CARD9 (une molécule adaptatrice en aval de récepteurs impliqués dans la reconnaissance de motifs

exprimés sur les parois de certains champignons), souffrent d'un spectre plus restreint d'infections (CMC+ infections sévères cutanées et pulmonaires à *S. aureus* dans le syndrome AD HIES, CMC + dermatophytose et infections invasives à *C. albicans* dans le déficit en CARD9 ou CMC et auto-immunité dans le syndrome APS-1).

Des proportions faibles de lymphocytes T producteurs d'IL-17 chez les patients AD HIES et CARD9 et des titres élevés d'autoanticorps neutralisants dirigés contre les cytokines IL-17s ont été mis en évidence dans ces trois DIH suggérant un rôle important de l'IL-17 dans l'immunité cutanéomuqueuse vis-à-vis de *C. albicans*. Certains patients avec une CMC ne présentent pas d'autres manifestations cliniques sévères. Cette entité rare est référée comme CMCD (OMIM 114580, 607644, 613953, 613956). Les premiers cas décrits suggéraient une transmission autosomique dominante, et plus rarement une transmission autosomique récessive [128]. La formation d'anévrismes intracérébraux (avec risque de rupture de ces anévrismes) et le développement de carcinomes squameux cellulaires buccaux ou œsophagiens sont associés à la CMCD, et mettent en jeu le pronostic vital des patients.

L'étude moléculaire de ces patients a permis d'identifier les premiers défauts génétiques touchant l'axe de l'IL-17, cytokine cruciale pour la protection cutanéomuqueuse contre *Candida*] (figure 9).

✓ Une mutation homozygote sur le gène *IL17RA* entraînant un défaut complet a été identifiée chez un enfant issu d'une famille consanguine qui avait présenté une CMCD, des abcès à *S. aureus* et des folliculites à répétition

✓ De plus, une mutation hétérozygote sur le gène *IL17F* a été identifiée chez plusieurs patients d'une famille à cas multiples entraînant un défaut partiel dominant

✓ Finalement, des mutations hétérozygotes ont été identifiées chez plus de 170 patients dans le gène *STAT1*. Ces mutations hétérozygotes sont gain-de-fonction (GOF), contrairement aux mutations hétérozygotes perte-de-fonction précédemment identifiées et responsables d'un syndrome MSMD [126-127]. Le développement des cellules T productrices d'IL-17 est altéré chez ces patients probablement par un gain de réponse aux cytokines utilisant *STAT1* et régulant négativement la différenciation de ces cellules.

Malgré les avancées génétiques et immunologiques autour de l'axe IL-17, une grande partie des patients reste encore sans défaut génétique identifié [127].

2.4.1. Atteinte auto-immune

Il s'agit le plus souvent d'une poly-endocrinopathie pouvant toucher la thyroïde, les parathyroïdes, les surrénales, les ovaires définissant l'entité APECED pour auto-immune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy (un syndrome aussi connu sous l'acronyme APS-1 pour auto-immune polyendocrinopathy syndrome type 1). D'autres cibles d'auto-immunité sont possibles, responsables notamment de vitiligo, d'alopécie, ou d'hépatite. L'âge de survenue et l'intensité sont, comme la candidose, variables [129].

Le syndrome APECED par mutation du gène AIRE (Auto Immune Regulator Gene) avec polyendocrinopathies (ou APS-1 pour Auto-Immune Polyendocrinopathy Syndrome type 1) où la susceptibilité aux infections fongiques est attribuée à la présence d'auto-Ac anti-IL-17 et anti-IL-22. C'est dans ce contexte que les cas de cancérisation ont été décrits [130].

2.4.2. Autres types d'infections

Une proportion significative de patients présente d'autres types d'infection. L'association la plus fréquente est la susceptibilité aux infections bactériennes à germes encapsulés sur l'arbre respiratoire et la sphère ORL associées à un déficit en sous-classe d'Ig. Il peut également exister des infections staphylococciques cutanées. Il convient alors de s'assurer que la candidose cutanéomuqueuse ne s'inscrit pas dans un autre cadre nosologique (notamment le syndrome hyper-IgE ou syndrome de Job-Buckley). Les mycoses « endémiques » sont décrites comme pouvant être plus sévères sur ce terrain. Le risque d'infection aspergillaire est par contre faible [129].

Le syndrome hyper IgE (autrefois appelé syndrome de Job ou syndrome de Buckley) est une entité associant classiquement eczéma sévère, infections cutanées multiples à staphylocoque, pneumonie d'évolution torpide avec formation de pneumatocele, ainsi que morphotype particulier, anomalie dentaire et ostéoporose. La plupart des cas apparaît comme sporadique ou plus rarement liée à une transmission dominante. La susceptibilité infectieuse inclut *Candida* sous forme d'infection cutanéomuqueuse chronique (mais dans un contexte

morbide très différent des CMC évoquées précédemment), mais aussi infection à *Aspergillus*, principale source de mortalité, qui semble secondaire, se greffant sur les cavités pulmonaires laissées par les abcès froids staphylococciques. La cause de ce syndrome a été récemment élucidée à travers l'étude des mutations du gène STAT3, molécules ayant un rôle clef dans la voie de signalisation de multiples cytokines dont la production de lymphocytes T produisant l'IL-17. L'impact immunologique très large explique la susceptibilité à différents types de micro-organismes.

À noter que deux autres formes extrêmement rares de syndrome hyper IgE, de transmission autosomique récessive, associant essentiellement eczéma et infections virales cutanées sévères (en plus des infections bactériennes et candidosiques) ont pu être rattachées à d'autres anomalies moléculaires, notamment la mutation sur le gène de la protéine DOCK8 (Dicator of cytokinesis 8 protein). Toutefois, il s'agit d'avantage d'un déficit T que d'un syndrome IgE.

2.4.3. Vasculopathie

La formation d'anévrysme des gros vaisseaux intracérébraux mais aussi thoraciques ou abdominaux peut être associée à la candidose cutanéomuqueuse chronique, y compris chez le jeune enfant. La physiopathologie infectieuse et/ ou immunologique de cette pathologie vasculaire n'est pas clairement établie bien que du *Candida* ait pu être retrouvé dans l'endothélium vasculaire. La rupture d'anévrysme est la complication la plus menaçante pour ces patients dont la candidose cutanéomuqueuse elle-même n'est pas associée à un risque vital.

2. 4.4. Physiopathologie

L'incidence respective de ces trois complications majeures au sein du concept général de candidose cutanéomuqueuse chronique est encore mal connue, en l'absence d'analyse de cohorte suffisamment vaste pour y inclure la diversité des présentations cliniques et génétiques (forme sporadique, autosomique récessive ou autosomique dominante). Plusieurs avancées majeures génétiques et immunologiques autour de l'axe IL17-IL récepteur permettent un début de classification physiopathologique de cette entité hétérogène dont la

majorité des formes reste encore toutefois sans explication immunologique ou génétique. Outre un déficit classique de l'immunité cellulaire qu'il importe d'écarter (ainsi qu'une anomalie de l'axe IL12 – IL12 récepteur où 30 % des patients présente une candidose chronique) [130].

La susceptibilité constitutionnelle aux infections fongiques apparaît donc comme un ensemble très hétérogène dont la compréhension progressive apporte un éclairage décisif sur les mécanismes physiologiques de contrôle des infections fongiques.

*VI. Susceptibilité génétique
aux infections virales
chez l'Homme*

Après une infection virale, plusieurs signaux sont déclenchés ce qui entraîne une activation des facteurs de transcription comme NF- κ B, IRF3, et IRF7 ; et favorise la production des IFN antiviraux (IFN- α / β et IFN- λ). Ces IFNs seront reconnus par leurs récepteurs ; ce qui déclenchera plus tard la formation des complexes ISGF3 qui va se lier aux ISRE induisant plusieurs gènes (ISG) qui aboutiront à la destruction du virus. Des mutations (en vert) sur les gènes *NEMO*, *STAT1* sont associées aux infections virales et mycobactériennes ; les mutations (en bleu) dans les gènes *UNC93B1*, *TLR3*, *TRIF*, *TRAF3*, *TBK1* sont associées uniquement aux infections virales associées à HSE (figure 11).

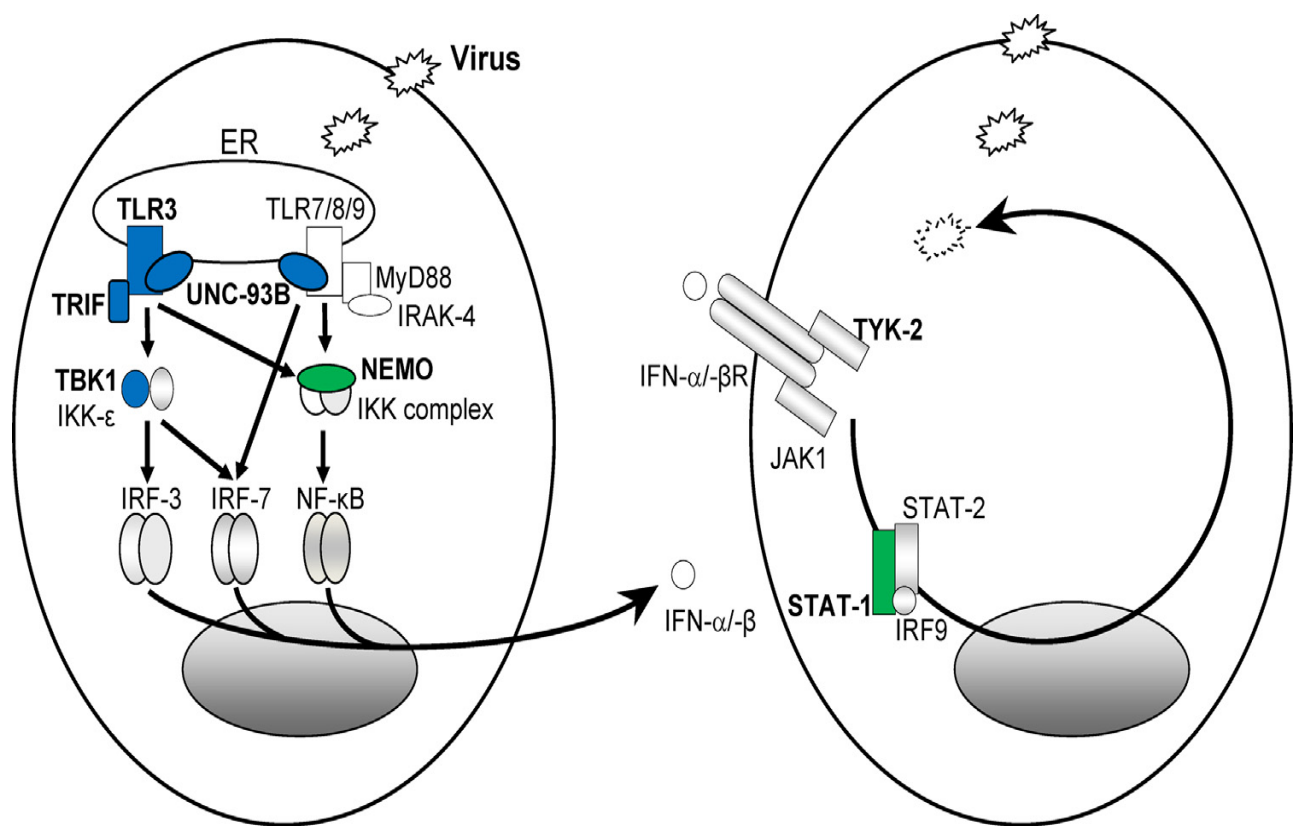


Figure 13: Prédiposition génétique aux infections virales
(défaut de l'axe TLR3-IFN - α / β et - λ). [79]

Pour illustrer ces différents défauts génétiques responsables de prédisposition aux infections virales nous allons aborder l'exemple type de l'encéphalite herpétique ainsi que celui des gastroentérites à norovirus.

1. Encéphalite herpétique

L'encéphalite herpétique (EH) est une maladie infectieuse causée par le virus *herpès simplex 1 (HSV-1)*. Un tiers de patients d'EH sont des enfants. L'EH représente l'encéphalite virale aiguë sporadique la plus fréquente dans le monde occidental. C'est une infection grave du système nerveux central (SNC), avec une grande morbidité affectant deux à quatre cas par 100 000 individus par an.

Malgré le traitement par acyclovir, les patients présentent souvent des séquelles neurologiques graves. Une grande étude épidémiologique réalisée en France a montré une incidence élevée avant l'âge de deux ans, aucune autre susceptibilité infectieuse et une forte consanguinité suggérant l'existence de facteurs génétiques avec une transmission Mendélienne de la maladie [131].

Les premières évidences d'une prédisposition génétique ont été apportées par deux enfants ayant présenté des BCGites disséminées après vaccination dans la première année de vie avec une susceptibilité aux infections mycobactériennes ces infections ont été efficacement contrôlées, par un traitement antimycobactérien. Cependant, le premier enfant est décédé d'une encéphalite récurrente à Herpès simplex virus de type 1 à l'âge de 16 mois et le deuxième enfant d'une infection virale non documentée à l'âge de 1 an [78].

L'exploration immunologique et génétique de ces deux enfants a mis en évidence chez L'un de ces enfants **un défaut complet et récessif de STAT 1 (mutation perte de fonction)**, associé à un défaut cellulaire de réponse à la fois à l'**IFN- γ** (responsable des infections à mycobactéries) et aux **IFN- α / - β / - λ** (responsable de l'EH) , l'autre présentait un défaut partiel de **la protéine NEMO**, responsable d'un défaut de production des IFN- α / β / - λ .

En 2006, des mutations dans le gène **UNC93B1** ont été identifiées comme la première étiologie génétique chez des patients présentant une EH à *HSV-1* sans autres infections sévères. UNC-93B est une protéine exprimée dans le réticulum endoplasmique qui joue un

rôle dans la signalisation des TLR3, TLR7, TLR8 et TLR9. Les cellules déficientes en UNC-93B ne produisent pas d'IFN- α / β et - λ lorsqu'elles sont stimulées par les ligands des TLR3, TLR7, TLR8 et TLR9. L'identification de mutations touchant **TLR3** lui-même, mais également les molécules essentielles de la voie de signalisation de TLR3, dont **TRAF3**, **TRIF** et **TBK1**, a démontré le rôle crucial de l'axe TLR3-IFN- α / β / - λ dans la réponse immunitaire anti-HSV-1 dans le SNC [132-136]

Malgré les travaux réalisés jusqu'à présent, la cause génétique de cette susceptibilité chez plusieurs patients restent à être identifier.

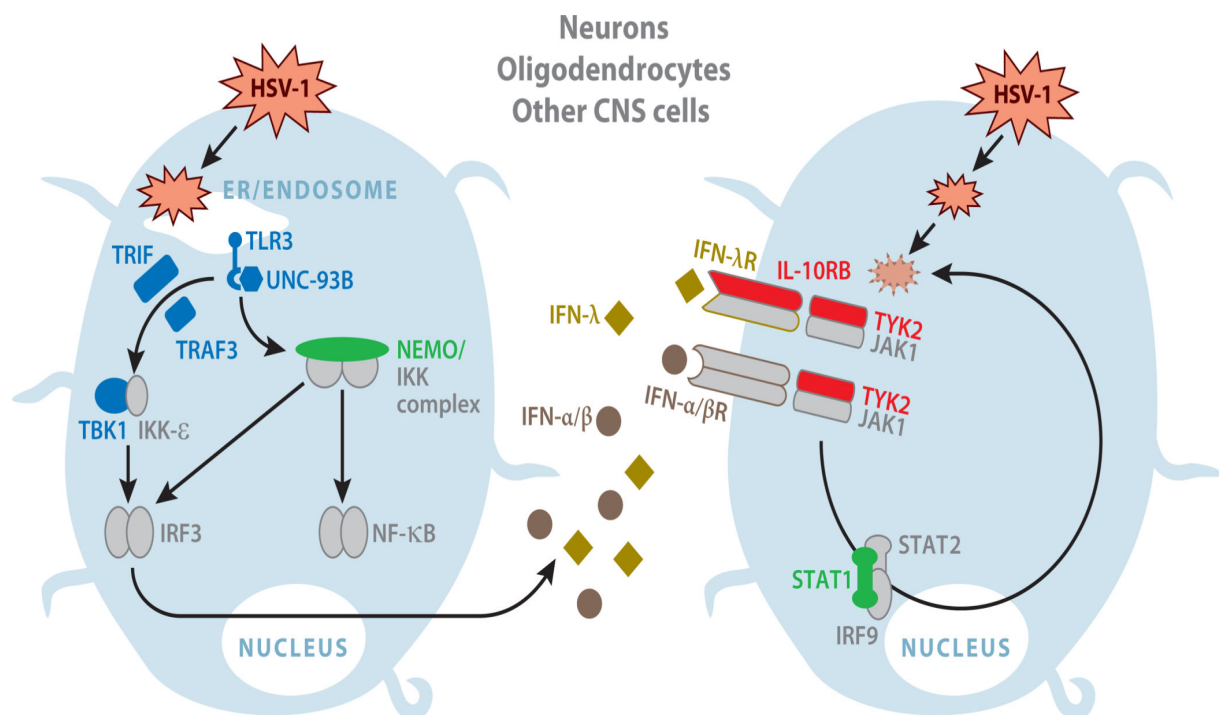
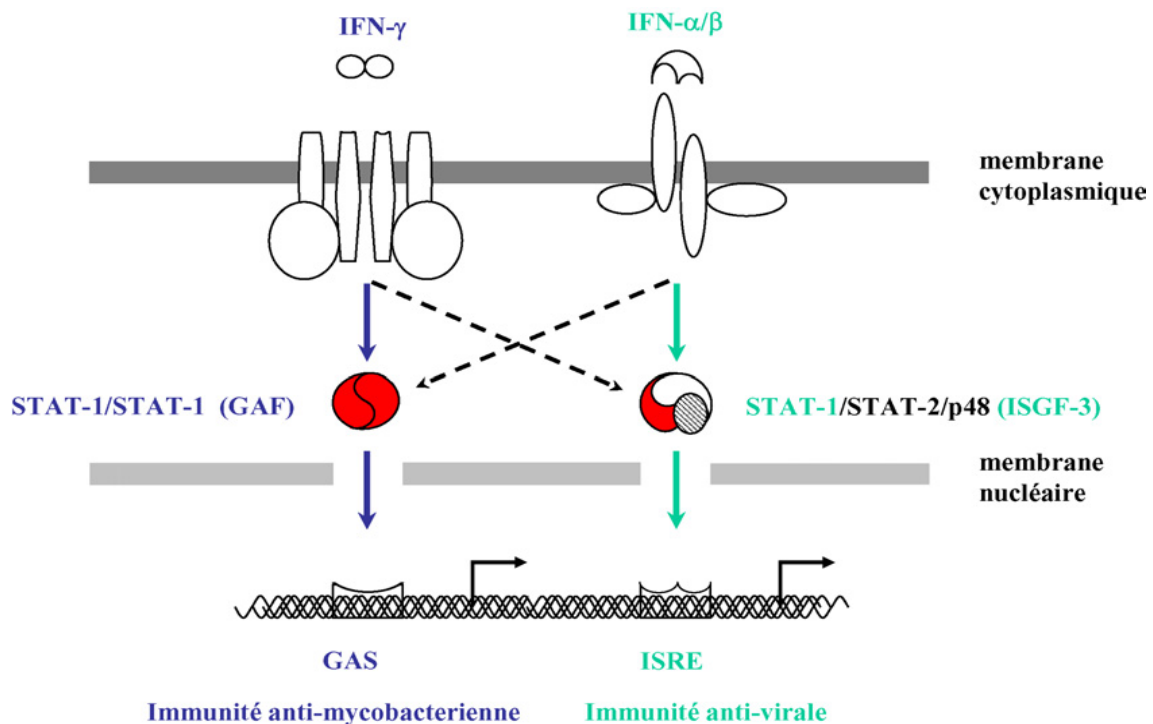


Figure 14 : Erreurs innées de l'immunité dépendante de l'axe TLR3-IFN- α / β / - λ dans L'encéphalite herpétique infantile [41].



**Figure 15: Prédilection génétique aux infections virales
(défaut de réponse aux IFN α/β et γ) [78].**

Les IFN α/β et l'IFN γ en se fixant sur leurs récepteurs recrutent des facteurs cytoplasmiques transactivateurs, et en particulier les molécules STAT-1. STAT-1 (représentée en rouge) intervient dans la formation de 2 complexes, le complexe GAF (homodimère de STAT-1) et le complexe ISGF3 (hétérodimère STAT-1, STAT-2, et p48). Le complexe GAF intervient dans l'immunité antimycobactérienne (représentée en bleu) et le complexe ISGF3 dans l'immunité antivirale (représentée en vert). Cela explique pourquoi les enfants avec un défaut complet de STAT-1 présentent à la fois une susceptibilité infectieuse virale et mycobactérienne.

2. Norovirus

Les norovirus humains (NoV) sont actuellement reconnus comme la première cause de gastroentérites virales à travers le monde. Dans les pays en voie de développement, les NoV seraient responsables de plus de 200 000 morts par an chez les enfants de moins de cinq ans [137].

2.1 .Diversité des norovirus

Les norovirus présentent une grande diversité génétique. Les souches sont classées en génogroupes subdivisés en génotypes. Actuellement, on distingue 5 génogroupes (I à V) mais seuls les génogroupes I, II et IV infectent l'homme. Les génogroupes I et II sont les plus importants et sont divisés respectivement en 8 et 19 génotypes [138]. Ainsi la dénomination utilisée mentionne le génogroupe puis le génotype du norovirus : GGI.1 à GGI.8 et GGII.1 à GGII.19. Des norovirus responsables de zoonoses sont également classés dans le genre *Norovirus*, parmi lesquels des souches bovines (génogroupe III, virus *Jena* et *Newbury-agent 2*), trois souches porcines (génogroupe II) ainsi qu'une souche murine ou MNV (génogroupe V). Ce MNV est actuellement le seul norovirus qui peut être mis en culture et donc être utilisé dans des modèles animaux pour l'étude des norovirus humains. Il n'existe aujourd'hui aucune preuve de transmission de l'animal à l'homme même si certaines souches présentent des similitudes génétiques [137].

2.2. Réponse immunitaire et sensibilité aux norovirus

L'étude de l'immunité provoquée par l'infection à NoV peut être divisée en 2 périodes : l'époque ancienne avec la dominance des études faites lors d'épidémies naturelles ou par infections expérimentales de volontaires humains, et l'époque moderne coïncidant avec la possibilité de produire des pseudoparticules (VLP), et par conséquent des antisérums hyperimmuns. Il faut garder à l'esprit que l'étude de la réponse immunitaire suite à une infection à NoV est difficile vu l'impossibilité de multiplier les NoV humains en culture de cellule classique.

De l'époque ancienne, 3 principaux constats ressortent :

- ✓ une immunité à court terme semble être conférée dans les 6 à 14 semaines suivant l'exposition initiale au virus de Norwalk ;
- ✓ les relations immunologiques sont complexes entre les différentes souches ;
- ✓ une immunité à long terme ne semble pas être conférée après une seule exposition à la souche prototype, virus de Norwalk.

Ce dernier point est confirmé par plusieurs études démontrant que le taux d'anticorps (Ac) dans le sérum n'était nécessairement corrélé avec la résistance aux infections, en particulier chez les enfants; et également par le fait que des volontaires ont pu être réinfectés avec la même souche de NoV 27 à 48 mois après le challenge initial. Le rôle des Ac dans la prévention et la résistance à l'infection ne semblait pas clair [139].

Les études plus récentes montrent que la résistance aux infections à NoV est multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques particuliers. L'attachement des VLP du virus de Norwalk à la surface des cellules épithéliales de la jonction gastroduodénale et dans la salive se produit uniquement chez les individus exprimant des antigènes de groupes sanguins dans leur salive et leur épithélium de surface intestinal (sécréteurs). La relation entre le groupe sanguin ABO d'une personne dite sécrétrice et la possibilité de développer une infection à NoV a été démontrée [140]. Le risque d'être infecté par le virus de Norwalk pour les personnes sécrétrices présentant le phénotype O est largement supérieur à celui des personnes sécrétrices de phénotype B [141].

Les antigènes ABH de l'intestin constitueraient donc un facteur important dans la pathologie due au virus de Norwalk, les VLP utilisent les antigènes H comme ligands sur les cellules épithéliales gastro-intestinales des individus sécréteurs. De plus, les différentes souches de NoV pourraient reconnaître des groupes d'antigènes ABH différents sur les récepteurs épithéliaux de l'intestin.

2.3. Pathogenèse et susceptibilité de l'hôte

Les premières expérimentations chez les volontaires sains montraient que malgré une bonne réponse immunologique après infection, la protection induite était de courte durée. Mais curieusement, ces études montraient aussi que 13 à 40 % des volontaires n'étaient jamais infectés et seulement 50 % d'entre eux devenaient symptomatiques. À l'origine inexpliquée, cette différence de susceptibilité est due à des facteurs génétiques de l'hôte et plus particulièrement à la présence ou non de récepteurs glycaniques au niveau des cellules intestinales [142]. Ces récepteurs sont des glycanes appartenant à la famille des groupes sanguins tissulaires ABO dont l'expression dépend du polymorphisme combiné aux locus *ABO*, *FUT2* (*Fucosyl transferase 2*) et *FUT3* (*Fucosyl transferase 3*, groupe sanguin *Lewis*). Les différentes souches de norovirus ne reconnaissant pas le même motif glycanique [143], cela explique les variations individuelles observées lors des expérimentations ou lors des épidémies (*Figure 12*).

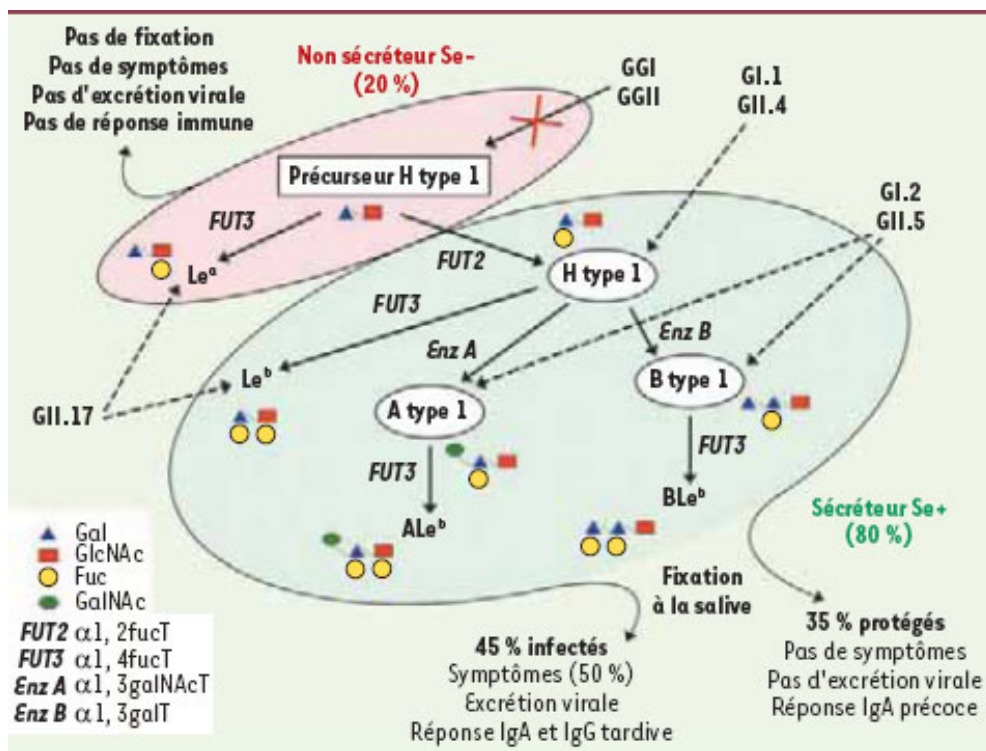


Figure 16 : Interactions des norovirus humains avec leurs ligands de type glycanique et conséquences pour l'expression symptomatique de la maladie [137].

Les interactions des norovirus humains avec leurs ligands sont indiquées par des flèches pointillées. Les motifs glucidiques constituant chaque Ligand sont représentés symboliquement. Les enzymes permettant la synthèse des glycanes sont indiqués sur des flèches pleines. La population se divise en deux groupes, les non sécréteurs (20 % de la population) et les sécréteurs, ces derniers affichant les glycanes nécessaires à la fixation des norovirus sur la muqueuse intestinale. Sauf exceptions (GGII.17), les individus non sécréteurs ne pouvant fixer les norovirus ne contractent pas de gastroentérites et la réponse immunitaire est absente. Le groupe des sécréteurs se divise en deux sous-groupes. Pour 45 % de la population totale, les patients développent la maladie, excrètent le virus et présentent une élévation tardive des IgA (immunoglobulines A) et IgG spécifiques. Pour l'autre groupe, soit 35 % de la population, les personnes sont asymptomatiques, n'excrètent pas de virus et ont, en revanche, une réponse IgA précoce.

Il est aujourd'hui clairement démontré que les NoV se fixent sur les antigènes tissulaires de groupe sanguin (HBGA) pour infecter l'Homme avec une spécificité propre à chaque souche. Aussi, pour une souche donnée, l'infection sera possible ou non en fonction du phénotype de l'individu pour les systèmes *ABO*, *FUT2* et *FUT3*. Cette relation infection-HBGA a d'importantes conséquences sur la circulation et l'évolution des souches de NoV.

*VII. Prédispositions génétique
aux infections parasitaires
chez l'Homme*

En dehors du paludisme, l'influence de facteurs génétiques de l'hôte dans la susceptibilité aux autres infections parasitaires humaines n'a pas été admise facilement, probablement parce que les facteurs d'environnement comme les vecteurs et les réservoirs du parasite jouent un rôle important dans la transmission. De plus, certaines propriétés intrinsèques du parasite (variabilité, virulence) étaient supposées expliquer une large part de l'hétérogénéité de réponse observée parmi les sujets vivant en zone d'endémie.

Ces notions ont évolué par plusieurs études au cours des années, et si les facteurs précités jouent un rôle important dans les maladies parasitaires, il est clairement apparu qu'il existait de grandes différences constitutionnelles de susceptibilité ou de résistance aux parasites chez les individus exposés, qui pouvaient influencer fortement la réponse aux infections parasitaires. Ainsi, nous résumons les principaux résultats obtenus dans le paludisme et la bilharziose, deux maladies parasitaires qui ont été éradiqué du Maroc depuis les années 2004 /2005 respectivement mais qui présentent toujours des grandes endémies à travers le monde.

1. Paludisme

Le paludisme est la plus grande endémie parasitaire, 216 millions de cas de paludisme à travers le monde Selon le dernier Rapport sur le paludisme dans le monde réalisé en 2016 [144] et une mortalité annuelle estimée à entre 1,5 et 2,7 millions d'individus, touchant surtout les enfants [29].

La pathogénie de l'infection résulte des interactions entre le parasite et le système de défense de l'hôte, et il existe une très grande variabilité de réponses à l'infection entre des individus vivant dans les mêmes zones d'endémie. Le rôle de facteurs génétiques régulant, d'une part, la sévérité de l'infection palustre, et d'autre part, les niveaux d'immunisation par certains antigènes parasitaires a été démontré chez l'animal [145]. Il a ainsi été récemment localisé chez la souris, en particulier sur le chromosome 8, des loci contrôlant la sévérité de l'infection par *Plasmodium (P.) chabaudi* [146].

Chez l'homme, les études d'épidémiologie génétique les plus nombreuses ont concerné la recherche des facteurs génétiques impliqués dans les formes graves observées dans les infections à *P. falciparum*, un phénotype souvent appelé paludisme sévère. L'autre grand groupe de travaux, plus récents, a concerné l'étude de phénotypes biologiques (quantitatifs) reflétant soit les niveaux d'infection par le parasite, soit la réponse immunitaire (taux d'anticorps ou de cytokines spécifiques ou non d'un certain antigène).

1.1. Paludisme sévère

Les formes graves de paludisme regroupent en général les neuropaludismes avec coma et les anémies sévères dues au parasite. Compte tenu de la relative rareté et de la sévérité (une évolution fatale n'est pas rare) de ces manifestations, les études familiales du phénotype « paludisme sévère » sont extrêmement difficiles. En conséquence, tous les travaux de génétique humaine réalisés jusqu'à présent sur ce phénotype sont des études d'association comparant la fréquence de certains polymorphismes génétiques candidats entre des sujets ayant présenté un paludisme sévère et différents types de sujets témoins (population générale, sujets hospitalisés, sujets infectés par *P. falciparum* sans complication).

Les premiers polymorphismes incriminés dans la survenue des paludismes sévères sont les anomalies génétiques touchant le globule rouge [147]. Ainsi, les sujets hétérozygotes pour certaines hémoglobinopathies, en particulier la drépanocytose (hémoglobinoase S), présentent une forte protection contre les formes graves de paludisme. Des travaux récents ont également confirmé l'effet protecteur contre les formes graves de paludisme du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) en Afrique [148] et de l' α^+ -thalassémie en Papouasie Nouvelle-Guinée [149].

Enfin, un dernier groupe de facteurs génétiques du globule rouge concerne les récepteurs membranaires aux parasites. L'exemple le plus célèbre concerne la résistance à l'infection par *P. vivax* des sujets porteurs du groupe sanguin Duffy [150] expliquée par le fait que ce parasite ne peut pas pénétrer les globules rouges de ces sujets ; cependant, ce polymorphisme génétique n'a pas d'effet sur les infections à *P. falciparum*.

Tous ces polymorphismes génétiques touchant le globule rouge ont certainement joué un rôle de sélection dans les populations particulièrement exposées à l'infection palustre, mais ne peuvent pas expliquer à eux seuls la variabilité de réponse à l'infection par le parasite observée entre les individus ; il est ainsi possible d'estimer à partir de la fréquence de ces gènes (par exemple la fréquence de l'hémoglobine S) l'impact qu'a eu le paludisme sur ces populations en termes de mortalité [151].

Outre ceux liés à des anomalies génétiques du globule rouge, les polymorphismes les plus étudiés dans la survenue des formes graves de paludisme sont situés au niveau du complexe HLA-TNF du chromosome 6p21. Il est à noter que la grande majorité des résultats obtenus avec des polymorphismes de ce complexe proviennent d'une seule étude cas/témoin réalisée en Gambie.

Une première étude [152] a mis en évidence un effet protecteur d'un antigène de classe I, HLA-B-53 (et à un degré moindre, d'un antigène de classe II, HLA-DRB1*1302), dont le mécanisme immunologique présumé a été discuté sur le plan parasitologique [153]. De plus, les associations avec HLA-B53 et HLA-DRB1*1302 n'ont pas été retrouvées dans une étude réalisée par le même groupe au Kenya [154] avec une explication potentielle qui pourrait résider dans des interactions entre HLA et des polymorphismes du parasite lui-même.

Un deuxième groupe de travaux dans cette étude gambienne s'est intéressé à des polymorphismes situés au niveau du promoteur du gène codant pour le TNF alpha qui apparaît comme un bon gène candidat puisque de forts niveaux sanguins de TNF sont souvent observés chez des enfants présentant un neuropaludisme [155]. Le premier polymorphisme étudié, TNF₋₃₀₈, situé à 308 paires de bases avant le début du site de transcription, existe sous 2 formes alléliques TNF_{-308G/-308A}. Une première analyse dans la population gambienne [156] montrait que les homozygotes pour l'allèle rare TNF_{-308A}, qui augmente les niveaux de transcription du gène du TNFalpha par rapport à l'allèle commun TNF_{-308G}, avaient un risque accru de neuropaludisme. Deux autres polymorphismes du promoteur du gène du TNFalpha ont ensuite été étudiés, TNF_{-238G/-238A} et TNF_{-376G/-376A}. Le variant rare TNF_{-376A} augmente la production de TNF par recrutement du facteur de transcription OCT-1 [157], alors que le rôle fonctionnel de TNF_{-238A} n'est pas clairement établi. Une analyse multivariée du rôle de ces

différents polymorphismes dans la population gambienne a montré que TNF_{-376A} était associé à la survenue de neuropaludisme, alors que TNF_{-238A} n'avait pas d'action. La même analyse dans un échantillon d'origine kenyanne donnait des résultats plus difficiles à interpréter avec un effet protecteur de TNF_{-238A} qui semblait annulé par l'effet délétère de TNF_{-376A} et une absence du rôle de TNF_{-308A} [157].

Au total, les effets de ces polymorphismes du promoteur du gène du TNFalpha apparaissent tout à fait intéressants, mais ils méritent d'être confirmés dans d'autres populations, et il faut noter que dans tous les cas, ils ne concernent qu'une proportion relativement faible de la population étudiée (de 1 à 5 %).

1.2. Niveaux d'infection et réponse immunitaire au Plasmodium

L'autre grand groupe de travaux en épidémiologie génétique du paludisme a concerné l'étude phénotypes biologiques (quantitatifs) reflétant soit les niveaux d'infection par le parasite, soit la réponse immunitaire (taux d'anticorps ou de cytokines, spécifiques ou non d'un certain antigène).

Ces études sont très complémentaires des précédentes car les processus conduisant de l'infection aux phénomènes pathologiques peuvent être tout à fait différents de ceux qui régulent les niveaux d'infection. De nombreux arguments suggèrent le rôle de facteurs génétiques dans le contrôle de ces phénotypes biologiques, comme une récente étude au Burkina Faso, qui montre de fortes différences interethniques dans les charges parasitaires à *P. falciparum* et dans les taux d'anticorps spécifiques de certains antigènes plasmodiaux , et des études de jumeaux qui retrouvent une plus grande concordance de ces taux d'anticorps chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes [158, 159].

Plusieurs analyses familiales, de type analyse de ségrégation, ont été effectuées sur les niveaux d'infection dans des villages entiers au Cameroun [160, 161] et au Burkina Faso [162]. Les niveaux d'infection étaient évalués par des parasitémies sanguines à *P. falciparum* mesurées à plusieurs reprises et ajustées sur les différents facteurs connus pour influencer ces parasitémies tels que la saison du prélèvement, le lieu d'habitation (plus ou moins proche des marigots) ou l'âge du sujet.

Toutes les études ont montré une grande variabilité interindividuelle des niveaux d'infection mais avec une forte corrélation familiale, en particulier entre germains. Alors que les résultats de l'analyse de ségrégation réalisée dans la première population camerounaise étaient en faveur d'un gène majeur récessif contrôlant les niveaux d'infection palustre [160], les deux autres analyses retrouvaient un modèle génétique plus complexe incompatible avec la présence d'un seul gène majeur [161]. Compte tenu de ces résultats et du fait que la première population camerounaise n'a pu être explorée par typage de marqueurs génétiques, les deux autres études se sont poursuivies par des analyses de liaison génétique utilisant une méthode non paramétrique par paires de germains, puisque aucun modèle phénotype/génotype n'avait pu être clairement identifié par l'analyse de ségrégation. L'analyse de liaison réalisée dans la deuxième population camerounaise a recherché le rôle de quelques régions chromosomiques contenant des gènes candidats et a mis en évidence l'intérêt de la région 5q31-q33 [309] où avait été localisé précédemment le gène contrôlant les niveaux d'infection par *Schistosoma mansoni* [163]. L'étude menée au Burkina Faso dans un échantillon de familles beaucoup plus important a confirmé le rôle de la région 5q31-q33 dans le contrôle des niveaux d'infection par *P. falciparum* [164]. Cette région contient plusieurs gènes codant pour des molécules immunologiques telles que l'interleukine 4 (IL4) et l'IL12 qui régulent la balance des lymphocytes T auxiliaires de type Th1 et Th2.

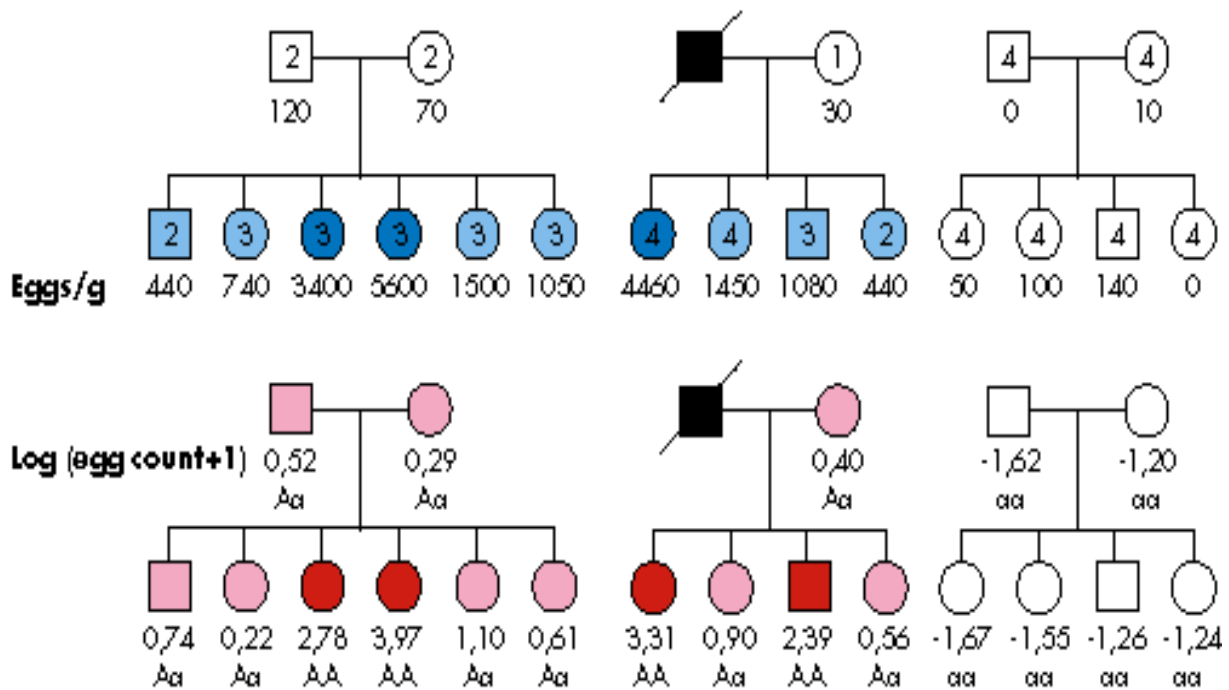
2. Bilharziose

La bilharziose ou schistosomiase est la deuxième grande maladie parasitaire après le paludisme, affectant plus de 200 millions de personnes dans le monde. *Schistosoma mansoni* est le parasite responsable de la bilharziose hépato-intestinale, la forme la plus fréquente chez l'homme. Durant ces dernières années, de nombreuses études ont montré l'influence de la susceptibilité/résistance de l'hôte humain sur deux phénotypes, les niveaux d'infection par *S. Mansoni*, et le développement d'une fibrose hépatique sévère chez les sujets infectés. Dans les deux cas, plusieurs études épidémiologiques modèle-dépendante (ou paramétrique) ont été employées pour localiser les régions chromosomiques d'intérêt pour ces deux phénotypes.

2.1 .Niveaux d'infection par *Schistosoma mansoni*

La première étude sur les niveaux d'infection par *S. Mansoni* s'est déroulée dans un village du Nord-Est brésilien hyperendémique pour ce parasite [165]. Le phénotype reflétant l'intensité de l'infection par le parasite était le nombre d'œufs de schistosomes dans les selles mesuré à plusieurs reprises et avant tout traitement. Dans cette population, les niveaux d'exposition à l'eau infestée et l'âge expliquaient environ 30 % de la variance des niveaux d'infection, mais, après prise en compte de ces facteurs, il persistait une grande variabilité individuelle de niveaux d'infection avec une forte agrégation familiale (*figure 5*).

Phénotype de niveau d'infection : relation avec le génotype selon une analyse de ségrégation



Génétiques des maladies parasitaires : INSERM U399

Figure 17 : Distribution des niveaux d'infection par *Schistosoma mansoni* dans trois familles brésiennes [29].

La partie supérieure de la figure indique pour chaque membre de la famille (les symboles carrés désignent les hommes, et les ronds désignent les femmes) le nombre d'œufs par gramme de selles (Eggs/g), et, à l'intérieur des symboles, les niveaux d'exposition à l'eau infestée par les larves parasitaires notés de 1 à 4 (4 correspond au niveau d'exposition le plus élevé). La partie inférieure de la figure reprend les mêmes familles en indiquant pour chaque membre, le niveau d'infection standardisé et ajusté sur les niveaux d'exposition [$\text{Log}(\text{egg count} + 1)$] ainsi que le génotype le plus probable prédit par l'analyse de ségrégation (A représente l'allèle prédisposant à de très hauts niveaux d'infection). Les individus AA sont donc prédisposés à de très forts niveaux d'infection, alors que les individus aa présentent des niveaux d'infection beaucoup plus faibles et que les hétérozygotes Aa ont des niveaux d'infection intermédiaire (néanmoins plus proches de ceux des aa). La figure permet de souligner la concentration familiale des niveaux d'infections avec deux sujets ayant de hauts niveaux d'infection dans les deux premières fratries, alors que dans la troisième famille tous les sujets ont de faibles niveaux d'infection malgré un niveau d'exposition maximum.

L'analyse de ségrégation a alors montré que ces distributions familiales étaient expliquées par l'existence d'un gène majeur contrôlant l'intensité de l'infection par *S. mansoni* avec environ 3 % de la population prédisposée à de fortes infections [166]. Ce gène, appelé *SMI*, avait un effet très important puisqu'il rendait compte d'environ 40 % de la variance des niveaux d'infection.

La deuxième étape de cette étude a été alors de localiser *SMI* par analyse de *linkage* utilisant une stratégie de criblage complet du génome. L'analyse de liaison génétique a été effectuée par la méthode des *lod-scores* utilisant le modèle phénotype/génotype estimé par l'analyse de ségrégation. Les résultats observés sur l'ensemble du génome ont montré qu'une seule région chromosomique en 5q31-q33 donnait, pour deux marqueurs adjacents, des *lod-scores* supérieurs à 3 [167]. Un typage complémentaire de marqueurs génétiques dans cette région a alors été réalisé et a permis de localiser *SMI* avec des valeurs de *lod-score* très significatives (supérieures à 4,5) pour deux marqueurs situés à 3 centimorgans l'un de l'autre : D5S636 et un marqueur situé dans le gène du récepteur de CSF1 (*Colony stimulating factor 1*) qui est un facteur stimulé par les infections intervenant

dans la production des phagocytes mononucléaires . Outre le gène du récepteur de CSF1, la région 5q31-q33 identifiée par cette analyse de *linkage* contient plusieurs autres gènes candidats potentiels pour *SMI* tels ceux codant pour l'interleukine 4 (IL4), l'IL5, l'IL13 et la sous-unité p40 de l'IL12. Il est à noter que la liaison génétique des niveaux d'infection par *S. Mansoni* dans la région 5q31-q33 a été confirmée dans une population du Sénégal [168]. De plus, parallèlement à cette étude génétique, une étude immunologique évaluant la réponse spécifique T auxiliaire chez les sujets de l'étude a montré que les sujets homozygotes prédisposés aux fortes infections produisent 10 à 100 fois plus d'IFN gamma que d'IL5 et d'IL4 (réponse de type Th1), alors que les sujets homozygotes résistants présentent un profil de sécrétion inverse [169].

Ces résultats indiquent que *SMI* pourrait avoir un rôle important dans la différenciation des lymphocytes T auxiliaires et dans la balance Th1/Th2. Ces résultats combinés à ceux mentionnés plus haut sur la lèpre dans le chapitre prédisposition génétique aux infections bactériennes et les niveaux d'infection par *P. falciparum* soulignent l'intérêt considérable d'identifier les facteurs génétiques régulant la balance Th1/Th2 lors de la réponse aux agents infectieux.

2.2. Fibrose hépatique sévère due à *Schistosoma Mansoni*

L'autre phénotype d'intérêt dans la bilharziose à *S. Mansoni* est le phénotype maladie correspondant au développement d'une fibrose hépatique sévère avec les conséquences graves de l'hypertension portale. La raison pour laquelle seule une faible proportion (2 à 10 %) des sujets infectés par le parasite développe une maladie grave n'est pas connue, mais plusieurs observations suggèrent le rôle de facteurs génétiques [170] et une large étude d'épidémiologie génétique sur ce phénotype a récemment été conduite dans un village soudanais.

La prévalence des fibroses hépatiques graves avec hypertension portale évaluées par échographie hépatique y était de 6 %. L'analyse de ségrégation réalisée sur les familles de ce village a mis en évidence un gène majeur contrôlant ces formes graves de fibrose hépatique [171]. La fréquence de l'allèle prédisposant à la fibrose hépatique sévère était estimée à 0,16. Les homozygotes pour cet allèle ont une pénétrance estimée à 50 % après 9 (pour les hommes) ou 14 ans (pour les femmes) de résidence dans la zone d'exposition ; cette

pénétrance de 50 % est atteinte après 19 ans de résidence pour les hétérozygotes hommes, alors que pour tous les autres sujets la pénétrance reste inférieure à 2 % après 20 ans d'exposition.

Une analyse de liaison génétique utilisant ce modèle phénotype/génotype a été réalisée sur quatre régions génétiques (incluant la région 5q31-q33) et a montré que ce gène était localisé dans la région 6q22-q23 où est situé le gène *IFNGR1* codant l'une des chaînes du récepteur de l'IFNgamma qui a un rôle antifibrogénique connu [171]. Ces résultats suggèrent donc que des polymorphismes situés dans le gène *IFNGR1* pourraient influencer le développement d'une fibrose hépatique sévère dans l'infection à *S. mansoni*. De plus, ils indiquent qu'*IFNGR1* est un excellent gène candidat pour l'étude du contrôle de la survenue pathologique de fibrose dans d'autres maladies.

En conclusion, l'ensemble de ces résultats indiquent que les niveaux d'infection par *S. Mansoni* et le développement ultérieur d'une fibrose hépatique sévère sont sous le contrôle de facteurs génétiques différents [172].



Conclusion



La génétique humaine des maladies infectieuses est une discipline en pleine émergence. Les situations de prédisposition ou de résistance mendéliennes sont nombreuses, mais chacune ne concerne que de très rares individus. Ces situations sont néanmoins des modèles essentiels, à la fois parce que la relation de cause à effet peut y être établie avec certitude, mais aussi parce que les susceptibilités plus complexes aux maladies infectieuses communes peuvent être liées à des défauts plus mineurs des mêmes gènes.

Il est clair que toutes ces études bénéficient pleinement des progrès majeurs réalisés dans les domaines de la génétique moléculaire et de l'immunologie, et auront beaucoup à gagner de l'approche complémentaire portant sur l'étude des phénotypes cliniques et des phénotypes biologiques d'infection et de réponse immunitaire. Il est néanmoins probable qu'avec la multiplication du nombre de polymorphismes génétiques régulièrement mis en évidence, on se retrouve assez fréquemment dans des situations assez complexes, qui nécessiteront le développement de nouvelles méthodes d'analyse pour identifier le ou les polymorphismes réellement fonctionnels. Cependant, ces études passionnantes sont fondamentales pour l'avenir, compte tenu de leurs implications potentielles dans la lutte contre les maladies infectieuses. Elles contribueront certainement à la compréhension des mécanismes complexes intervenant dans la pathogénie des maladies infectieuses et à une meilleure appréciation de la part respective des différents facteurs impliqués.

Les progrès actuels dans la connaissance des variations génétiques humaines et de leurs conséquences fonctionnelles permettent de mieux comprendre la bataille millénaire que se livrent l'homme et les microbes. De nombreux polymorphismes modulant notre réponse aux infections ou à leurs traitements ont déjà été identifiés, et certains d'entre eux sont utilisés en clinique. Cependant, pour que la médecine personnalisée devienne une réalité dans la prise en charge des maladies infectieuses, il est essentiel que l'effort de recherche se poursuive et que les enjeux de la génomique soient compris du plus grand nombre.

Au final toutes ces recherches ont pour but de pouvoir donner le diagnostic génétique, de limiter ou prévenir l'apparition de maladies infectieuses, de savoir comment les traiter si elles apparaissent par des traitements ciblés pour éviter l'apparition de résistances médicamenteuses, elles permettront également de souligner la nécessité de prendre en compte une variabilité génétique (identification de sujets à risque) dans le développement et l'évaluation des programmes de contrôle de la maladie et dans l'élaboration de nouvelles stratégies vaccinales.



Résumés



RESUME

Titre : Prédisposition génétique aux maladies infectieuses chez l'Homme

Auteur : Benftich Hajar

Mots clés : Gène majeur -Infection - prédisposition génétique- Résistance-susceptibilité.

Chaque individu est exposé quotidiennement à des agents infectieux sans pour autant développer une maladie. Cependant, certains vont développer des infections graves et récurrentes, causées par des microbes dont certains ont un faible pouvoir pathogène pour l'homme. Ce phénomène se traduit par une grande variabilité individuelle de réponse immunitaire à l'agent infectieux, qui suggère déjà fortement le rôle important de facteurs constitutionnels de l'hôte. Ainsi, les mécanismes génétiques et moléculaires de plusieurs déficits immunitaires qui prédisposent aux infections ont été identifiés ces dernières années.

Les déficits immunitaires héréditaires sont classiquement associés à une susceptibilité infectieuse large avec des infections récurrentes. Cependant depuis quelques années, des infections sévères isolées, considérées comme idiopathiques ont maintenant une étiologie génétique. En effet, ces patients présentent un nouveau type de déficit immunitaire héréditaire caractérisé par une prédisposition infectieuse spécifique à un seul type de pathogène ou à une seule famille de microorganismes.

La théorie génétique des maladies infectieuses, les défauts génétiques de l'axe Interleukine (IL)-12/Interféron (IFN), dans les gènes *NEMO*, *IRAK-4*, *MyD88*, et *HOIL1*, les mutations gain-de-fonction de 1 kBa ; les défauts en *IL17F*, *IL17RA*, et les mutations gain-de-fonction de *STAT1* et les défauts affectant l'axe TLR3-IFN- α / β et- λ ainsi que plusieurs gènes majeurs de susceptibilité ou de résistance aux maladies infectieuses seront détaillés dans cette revue de littérature avec des exemples bien codifiés.

SUMMARY

Title : Genetic predisposition to infectious diseases in humans

Author : Benfitch Hajar

Key words : Genetic predisposition - Infectious - Major gene - Resistance - Susceptibility

Each individual is daily exposed to infectious agents. However, some will develop serious infections and recurrent, caused by microbes some of which have a low pathogenicity. This phenomenon is translated by a large individual variability of immune response to the infectious agent, which already suggests strongly the important role of constitutional factors of the host in the ability of a body to fight infection. As well, mechanisms genetic and molecular basis of several immune deficits that predispose to an infection have been identified in recent years.

The deficits hereditary immune are classically associated with an infectious susceptibility wide with recurrent infections. However, since a few years, severe infections isolated, considered as the idiopathic now have a genetic etiology. In effect, these patients have a new type of deficit hereditary immune characterized by an infectious predisposition is specific to a single type of pathogen or to a single family of microorganisms.

The genetic theory of infectiousness diseases, genetic defects in the axis interleukin (*IL12*/interferon (*IFN*), in the Genes *NEMO*, *IRAK-4*, *MyD88*, *HOIL1*, the mutations gain-of-function of *I κ B α* , the defects in *IT17F*, *IT17RA*, mutations gain-of-function of *STAT1* and defects affecting the axis *TLR3-IFN- α / β and λ* as well as several major genes of susceptibility or resistance to infectious diseases in humans will be detailed in this review of the literature with examples well codified.

ملخص

العنوان

: القابلية الجينية للأمراض التعفنفة .

الكاتب (ة)

: هاجر بنفطفش

الكلمات الأساسية : قابلية جينية _ مرض تعفنى _ قابلية _ مقاومة _ حليل سائد

يتعرض الانسان يوميا للعديد من الجراثيم كالبكتيريات , الفيروسات , الفطريات دون الاصابة

بالامراض التعفنفة . في حين يمكن أن يعاني بعض الأشخاص من امراض تعفنفة

خطيرة و متكررة لجراثيم وهنة وغير ممرضة في العادة.

هاذا الاختلاف , ناتج عن تباين الإستجابة المنعائفة بين الأشخاص مما يؤكد سلفا دور جينات

المناعة في اختلاف القدرة على مواجهة الجراثيم. ففي السنوات الاخيرة تم اكتشاف العديد من الاختلالات

الجينية المسببة لضعف المناعة الأولي

يؤدي داء ضعف المناعة الأولي للإصابة بالعديد من الامراض التعفنفة الخطيرة و المتكررة ,

الا انه في السنوات الاخيرة تم اكتشاف نوع جديد من داء ضعف المناعة الأولي يؤدي للإصابة بمرض تعفنى

معين دون غيره , اوقابلية جينية لنوع معين من الجراثيم دون غيره.

النظرية الوراثية للأمراض التعفنفة, العديد من الاختلالات الجينية لمسببة لتباين الإستجابة

المنعائفة للأمراض التعفنفة لدى الانسان سيتم التطرق إليها في هذه الاطروحة مع العديد من الأمثلة .



*Références Bibliographiques
Et Webographiques*



- [1] **Conover E.** Environment, more than genetics, shapes immune system . American Association for the Advancement of Science, Latest news, 2015.
- [2] **Philipard F, Charpentier J, Mira J p .** Genetic factors and severe sepsis. *Rev Mal Respir* 2002;19:411-4.
- [3] **Jeannin P, Jaillon S, Delneste Y.** Biologie des récepteurs de l'immunité Innée Applications cliniques et thérapeutiques. *Immunologie : actualités 2010. Revue Francophone des laboratoires.* 2010;424:51-41.
- [4] **Endo Y, Matsushita M, Fujita T.** The role of ficolins in the lectin pathway of innate Immunity. *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43(5):705-12.
- [5] **Kono H, Rock KL.** How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol* 2008;8:279-89.
- [6] **Ramos HJ, Gale M, Jr.** RIG-I like receptors and their signaling crosstalk in the regulation of antiviral immunity. *Curr Opin Virol* 2011;1(3):167-76.
- [7] **Pene F, Mira JP, Chiche JD.** Nobel Prize laureates pave the way for therapeutic advances in sepsis. *Intensive Care Med* 2012;38(2):183-85.
- [8] **Athman R, Philpott D.** Innate immunity via Toll-like receptors and Nod proteins. *Curr Opin Microbiol* 2004;7(1):25-32.
- [9] **Duchampa M, Miota C, Bustamantea JC, Picard C.** Déficiets immunitaires héréditaires de l'immunité innée et infections. *Archives de Pédiatrie* 2016:1-9.
- [10] **Blander JM, Medzhitov R.** Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. *Nature* 2006;440(7085):808-12.
- [11] **Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, et coll.** Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med*, 2007;13(9):1050-59.

- [12] **Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucle C.** Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 2006;1:297-329.
- [13] **Krieg AM, Vollmer J.** Toll-like receptors 7, 8, and 9: linking innate immunity to autoimmunity. *Immunol Rev* 2007;220:251-269.
- [14] **Hasan U, Chaffois C, Gaillard C, et coll.** Human TLR10 is a functional receptor, expressed by B cells and plasmacytoid dendritic cells, which activates gene transcription through MyD88. *J Immunol* 2005;174(5):2942-50.
- [15] **Pereira S, Oakley F.** Nuclear factor-kappaB1: regulation and function, *Int. J. Biochem. Cell Biol* 2008;8(40):1425-30
- [16] **Cavaillon JM.** Molecular mediators: cytokines, *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2005;2(8):431-60.
- [17] **Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et coll.** Neutrophil extracellular traps kill bacteria *Science* 2004;303(5663):1532-35.
- [18] **Clark SR, Ma AC, Tavenier SA, et coll.** Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med* 2007; 13(4):463-9.
- [19] **Cheong C, Matos I, Choi JH, et coll.** Microbial stimulation fully differentiates monocytes to DC-SIGN/ CD209 (+) dendritic cells for immune T cell areas. *Cell* 2010;143(3):416-29.
- [20] **Cambier L, Defaweux V, Baldo A, Mathy A, Tabart J, Bagut ET, Antoine N, Mignon B.** Rôle des cellules Th17 dans les maladies infectieuses et auto-immunes. *Ann. Méd. Vét.* 2010.154:104-12.
- [21] **Cooper D.** The early history of B cells, *Nature Reviews Immunology* 2015; 15:191-97.

- [22] **Amrouche K, Jamin C.** Influence of drug molecules on regulatory B cells. Clinical Immunology 2016.
- [23] **Berthelot JM et coll.** Regulatory B cells play a key role in immune system balance. Joint Bone Spine 2013;80 (1): 18-22.
- [24] **Boschetti G, Nancey S, Flourié B.** Déficits immunitaires primitifs : quand y Penser et quel bilan de première intention ? Hépatogastro 2013;20:462-72.
- [25] **Feingold J.** Maladies multifactorielles : un cauchemar pour le généticien. Med Sci 2005; 21(11):927-33.
- [26] **Abel L, Dessein A J.** Genetic epidemiology of infectious diseases in humans: design of population-based studies. Emerg Infect Dis, 1998;4:593-603.
- [27] **Dib C, et coll.** A comprehensive genetic map of the human genome based on 5264 microsatellites. Nature 1996;380:152-154.
- [28] **Wang D G, et coll.** Large-scale identification, mapping and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. Science 1998 ;280:1077-82.
- [29] **Abel L, Casanova J L.** Prédisposition génétique aux maladies infectieuses Humaines 2001;3(4):223-3.
- [30] **<http://genetique.snv.jussieu.fr/OLD%20SITE/documents%20>** consulté le 25 /02/2018
- [31] **Dichgans M, Markus HS.** Genetic association studies in stroke: methodological issues and proposed standard criteria. Stroke 2005;36: 2027-31.
- [32] **Zondervan KT, Cardon LR.** Designing candidate gene and genome wide case-control association studies. Nat Protoc 2007;2:2492-501.
- [33] **Feero WG, Gutmacher AE, Collins FS.** Genomic medicine an updated primer. N Engl J Med; 362:2001-11.

- [34] **Zeggini E, Rayner W, Morris AP, et Coll.** An evaluation of HapMap sample size and tagging SNP performance in large-scale empirical and simulated data sets. *Nat Genet* 2005; 37:1320-2.
- [35] **Sebastiani P, Ramoni M F, Nolan V, Baldwin C T, Steinberg M H.** Genetic dissection and prognostic modeling of overt stroke in sickle cell anemia. *Nat Genet* 2005;37:435-40.
- [36] **Antonarakis S E, Chakravarti A, Cohen J C, Hardy J.** Mendelian disorders and multifactorial traits : the big divide or one for all? *Nat Rev Genet* 2010; 11:380-4.
- [37] **Casanova J L, Abel L.** Human genetics of infectious diseases: a unified theory , *The EMBO Journal* 2000;4(26):915-22.
- [38] **Lawrence T, et Coll.** Autosomal-dominant primary immunodeficiencies . *Current opinion in hematology* 2005;1(12): 22-30.
- [39] **Boztug K, Welte K, Zeidler C, Klein C.** Congenital neutropenia syndromes. *Immunol. Allergy Clin. North Am* 2008;28:259-75.
- [40] **Conley ME, et coll.** Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. *Immunol. Rev* 2005;203:216-34
- [41] **Darrason M.** Y a-t-il une théorie génétique de la maladie ? Thèse Université Paris 1 Panthéon Sorbonne 2014.
- [42] **Casanova JL, et Coll.** From idiopathic infectious diseases to novel primary Immunodeficiencies J. *Allergy Clin. Immunol* 2005;116:426-30.
- [43] **Picard C, Casanova JL, Abel L.** Mendelian traits that confer predisposition or resistance to specific infections in humans. *Curr Opin. Immunol* 2006;18:383-90.
- [44] **Orth G.** Host defenses against human papillomaviruses: lessons from epidermodysplasia verruciformis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol* 2008.321:59-83

- [45] **Lazarczyk M, et Coll.** Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. *J. Exp.Med* 2008. 205:35-42.
- [46] **Rigaud S, et coll.** XIAP deficiency in humans causes an X-Linked lymphoproliferative syndrome. *Nature* 2006.444:110-4.
- [47] **Zhang SY, et coll.** TLR3 deficiency in otherwise healthy patients with herpes simplex encephalitis. *Science*2007. 317:1522-7.
- [48] **Picard C, Casanova JL, Abel L.** 2006. Mendelian traits that confer predisposition or resistance to specific infections in humans. *Curr Opin Immunol.* 18:383-90.
- [49] **Ku CL, et coll.**Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK- 4 dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity.
J. Exp. Med 2007. 204:2407-22.
- [50] **Vanhollebeke B, et coll.** Human Trypanosoma evansi infection linked to a lack of apolipoprotein L-I.N. *Engl. J. Med* 2006. 355:2752-6
- [51] **Alcais A, ABEL L, Casanova J L.** Human genetics of infectious Diseases: between proof of principle and paradigm, *The Journal of Clinical Investigation* 2009; 9(119):2506-14.
- [52] **Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: a unified theory.** *EMBO J* 2007.26:915-22.
- [53] **Marquet S, et coll.** Genetic localization of a locus controlling the intensity of infection bySchistosoma mansoni on chromosome 5q31-q33. *Nat. Genet* 1996. 14:181-4.

- [54] **Blanton RE, Salam EA, Ehsan A, King CH, Goddard KA.** Schistosomal hepatic fibrosis and the interferon gamma receptor: a linkage analysis using single-nucleotide polymorphic markers. *Eur J Hum Genet* 2005;13: 660-8.
- [55] **Campino S, Kwiatkowski D, Dessein A.** Mendelian and complex genetics of susceptibility and resistance to parasitic infections. *Semin Immunol* 2006;18: 411-22.
- [56] **Bucheton B, Abel L, El-Safi S, Kheir MM, Pavak S, Lemainque A, Dessein AJ** A major susceptibility locus on chromosome 22q12 plays a critical role in the control of kala-azar. *Am J Hum Genet* 2003;73:1052-60.
- [57] **Siddiqui MR, et coll.** A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nat. Genet* 2001;27:439-41.
- [58] **Mira MT, et coll.** Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population. *Nat. Genet* 2003;33:412-15.
- [59] **Mira MT, et coll.** Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature* 2004;427:636-40.
- [60] **Alcais A, et al.** Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. *Nat. Genet* 2007;39:517-22
- [61] **Schurr E, Alcais A, de Leseleuc L, Abel L.** Genetic predisposition to leprosy: a major gene reveals novel pathways of immunity to *Mycobacterium leprae*. *Semin Immunol* 2006;18: 404-10.
- [62] **Baghdadi JE, Orlova M, Alter A, Ranque B, Chentoufi M, Lazrak F, Archane MI, Casanova JL, Benslimane A, Schurr E, Abel L.** An autosomal dominant major gene confers predisposition to pulmonary tuberculosis in adults. *J Exp Med* 2006; 203:1679-84.

- [63] **O'zbek N, Fieschi C, Yilmaz BT, De Beaucondrey L, Bikmaz YE, Feinberg J, Casanova JL.** Interleukin-12 receptor beta 1 chain deficiency in a child with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:55-8.
- [64] **Alcais A, Fieschi C, Abel L, Casanova JL.** Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. *J Exp Med* 2005;202:1617-21.
- [65] **Brown K E, et coll.** Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N. Engl. J. Med* 1994;330:1192-6.
- [66] **Marionneau S, et coll.** Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology* 2002;122:1967-77.
- [67] **Thorven M, et coll.** A homozygous nonsense mutation (428G-->A) in the human secretor (FUT2) gene provides resistance to symptomatic norovirus (GGII) infections. *J. Virol* 2005;79:15351-5.
- [68] **Bellamy R, et coll.** Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N. Engl. J. Med* 1998. 338:640-4.
- [69] **Greenwood C M, et coll.** Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMP1, in a large aboriginal Canadian family. *Am. J. Hum. Genet* 2000;67:405-16.
- [70] **Malik S, et coll.** Alleles of the NRAMP1 gene are risk factors for pediatric tuberculosis disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005. 102:12183-8.
- [71] **Alcais A, et coll.** Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. *Nat. Genet* 2007. 39:517-22.

- [72] **Casanova J L et Coll.** From idiopathic infectious diseases to novel primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005; 2(116): 426-30.
- [73] **Alcais A, Quintana-Murci L, et coll.** Life-threatening infectious diseases of childhood: single-gene inborn errors of immunity, *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010, 1 (1214):18-33.
- [74] **Casanova JL, Abel L.** The Genetic Theory of Infectious Diseases: A Brief History and Selected Illustrations. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2013;1(14):215-43.
- [75] **Hacein-bey-abina S, et coll.** Efficacy of Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency , *The New England Journal of Medicine* 2010, 4(363):355-64.
- [76] **Casanova JL, Abel L.** Primary immunodeficiencies: a field in its infancy .*Science* 2007, 5838(317): 617-9.
- [77] **Casanova JL, et coll.** From idiopathic infectious diseases to novel primary immunodeficiencies .*Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005, 2(116):426- 30.
- [78] **Bustamante J, Puel A, Boisson D S, Jouanguy E, Zhang S Y,Casanova J L, Picard C.** Prédisposition génétique aux maladies infectieuses chez L'homme. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2013;28:208-15.
- [79] **Casanova J L, et Coll.** Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection: a French national retrospective study. *Pediatrics* 1996;98:774-8.
- [80] **Frucht D.** The Genetic Theory of Infectious Diseases: A Brief History and Selected Illustrations, *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2013; 1 (14):2156-243.

- [81] **McKusick V A.** Mendelian inheritance in man . Johns Hopkins University Press, Baltimore 1998.
- [82] **Jouanguy E, et Coll.** A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nature Genet* 1999;21: 370-8.
- [83] **Emile J F, et Coll.** Correlation of granuloma structure with clinical outcome defines two types of idiopathic disseminated BCG infection. *J Pathol* 1997;181: 25-30.
- [84] **Newport M J, et Coll.** A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 1941-9.
- [85] **Jouanguy E, et Coll.** Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N Engl J Med* 1996; 335 : 1956-61.
- [86] **Jouanguy E, et Coll.** A novel form of complete IFNgammaR1 deficiency :cell-surface receptors that do not bind IFNgamma. *J Clin Invest* 2000; 105:1429-36.
- [87] **Casanova J L, Newport M, Fischer A, Levin M.** Inherited interferon gamma receptor deficiency, Ochs HD, Smith E, Puck J, eds. *Primary immunodeficiency diseases : a molecular and genetic approach*. Vol. Oxford 1999:209-21 University Press, New York.
- [88] **Casanova J L, Ochs H.** Interferon-gamma receptor deficiency: an expanding clinical phenotype, *Pediatr* 1999; 135 : 543-5.
- [89] **Jouanguy E, et Coll.** Partial interferon-gamma receptor 1 deficiency in a child Withtuberculoid bacillus Calmette-Guerin infection and a sibling with clinical tuberculosis. *J Clin Invest* 1997; 100:2658-64.
- [90] **Lamhamedi S, Jouanguy E, Altare F, Roesler J, Casanova JL.** Interferon-gamma receptor deficiency : relationship between genotype, environment, and phenotype. *Int J Mol Med* 1998 ;1: 415-8.

- [91] **Jouanguy E, Doffinger R, Dupuis S, Pallier A, Altare F, Casanova J L.** IL12 and IFN-gamma in host defense against mycobacteria and salmonella in mice and men. *Curr Opin Immunol* 1999;11:346-351.
- [92] **Reich NC.** STATs get their move on. *JAK-STAT* 2013; 2(4):27080.
- [93] **Hirata O, Okada S, Tsumura M, Kagawa R, Miki M, Kawaguchi H, et coll.** Heterozygosity for the Y701C STAT1 mutation in multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. *Haematologica*. 2013; 98 (10):1641-9.
- [94] **Boisson-Dupuis S, Kong XF, Okada S, Cypowij S, Puel A, Abel L, Casanova JL.**
Inborn errors of human STAT1: allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes. *Curr Opin Immunol* 2012; 24(4):364-78.
- [95] **<http://www.asid.ma/en/ressources/mini-reviews/172-d%C3%A9fautes-en-stat-1>**-Visité le 20/01/2018.
- [96] **El Baghdadi J, et al.** Génétique humaine de la tuberculose. *Pathol Biol* (Paris),2013.
- [97] **Ernst JD.** The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat Rev Immunol* 2012;12:581-91.
- [98] **Li HT, Zhang TT, Zhou YQ, Huang QH, Huang J.** SLC11A1 (formerly NRAMP1) gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006.10:3-12.
- [99] **Moller M, de Wit E, Hoal EG.** Past, present and future directions in human genetic susceptibility to tuberculosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;58:3-26.
- [100] **Azad AK, Sadee W, Schlesinger LS.** Innate immune gene polymorphisms in tuberculosis. *Infect Immun* 2012;80:3343-59.

- [101] **Thye T, Vannberg FO, Wong SH, Owusu-Dabo E, Osei I, Gyapong J, et al.** Genome-wide association analyses identifies a susceptibility locus for tuberculosis on chromosome 18q11.2. *Nat Genet* 2010;42:739-41.
- [102] **Boisson-Dupuis S, El Baghdadi J, Parvaneh N, Bousfiha A, Bustamante J, Feinberg J, et al.** IL-12Rb1 deficiency in two of fifty children with severe tuberculosis from Iran. Morocco and Turkey. *PLoS ONE* 2011;6:8524.
- [103] **Greenwood CM, Fujiwara TM, Boothroyd LJ, Miller MA, Frappier D, Fanning EA, et al.** Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMP1, in a large aboriginal Canadian family. *Am J Hum Genet* 2000;67:405-16.
- [104] **Malik S, Abel L, Tooker H, Poon A, Simkin L, Girard M, et al.** Alleles of the NRAMP1 gene are risk factors for pediatric tuberculosis disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:12183-8.
- [105] **Filipe Santos O, Bustamante J, Haverkamp M H, Vinolo E, KuCL, Puel A, et Coll.** X-linked susceptibility to mycobacteria is caused by mutations in NEMO impairing CD40-dependent IL-12 production. *J Exp Med* 2006; 203:1745-59.
- [106] **Picard C, Casanova J L, Puel A.** Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or Ikappa B alpha deficiency. *Clin Microbiol Rev* 2012; 24:490.
- [107] **Rosain J, Ngo S, Bordereau P, et Coll.** Complement deficiencies and human diseases. *Ann Biol Clin* 2014; 72:271-80.
- [108] **Holers V M.** Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annu Rev Immunol* 2014;32:433-59.

- [109] **Hanson EP, Monaco Shawver L, Solt LA, et Coll.** Hypomorphic nuclear factor-kappaB essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1169-77 .
- [110] **Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, Chrabieh M, Levy O, Arkwright PD, et Coll.** Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:403-25.
- [111] **[http://b.21-bal.com/doc/6081/index .html](http://b.21-bal.com/doc/6081/index.html)**. Visité le 05/02/2018
- [112] **Puel A, Picard C, Cypowyj S, et Coll.** Inborn errors of mucocutaneous immunity to *Candida Albicans* in humans: a role for IL-17 cytokines? *Curr Opin Immunol* 2010;22:467-74.
- [113] **Holland S M.** Chronic Granulomatous Disease. *Clinic Rev Allergy Immunol* 2010;38:3-10.
- [114] **Leverger G, Le Guyade N.** Les échinocandines chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2011;18:34-S42.
- [115] **Steinbach W J.** Pediatric invasive aspergillosis. *Pedia Infect Dis J* 2010;29:964-5.
- [116] **Bustamante J, Arias A, Vogt G, et Coll.** Germline but macrophage-tropic /CYBB/ mutations in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial diseases. *Nat Immunol* 2011.
- [117] **Dornbusch HJ, Groll A, Walsh TJ.** Diagnosis of invasive fungal infections in immunocompromised children. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1328-34.

- [118] **Beauté J, Obenga G, Le Mignot L, et Coll.** Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease. A multicenter study in France. *Pediatr Infect Dis J* 2011.
- [119] **Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et Coll.** Itraconazole to prevent fungal Infections in chronic granulomatous disease. *N Engl JMed* 2003;348:2416-22.
- [120] **Arendrup MC, Mavridou E, Mortensen KL, et Coll.** Development of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* during azole therapy associated with change in virulence. *PLoS One* 2010;5:10080.
- [121] **Bustamante J, Mahlaoui N, Casanova J-L, Blanche S.** Infections fongiques et déficits immunitaires héréditaires .*Archives de Pédiatrie* 2011;18:S8-S14
- [122] **Bustamante J, Arias A, Vogt G, et Coll.** Germline but macrophageotropic /CYBB/ mutations in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial diseases. *Nat Immunol* 2011.
- [123] **De Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, et Coll.** Revisiting human IL-12RB1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:381-402.
- [124] **Pyrgos V, Shoham S, Roilides E, et Coll.** Pneumocystis pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:192-8.
- [125] **Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, et Coll.** Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science* 2011;332 :65-8
- [126] **Joshi NS, Fisher BT, Prasad PA, et al.** Epidemiology of cryptococcal infection in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29 :91-5.

- [127] **Puel A, Cypowyj S, Marodi L, Abel L, Picard C, Casanova JL.** Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012.
- [128] **Cypowyj S, Picard C, Marodi L, Casanova JL, Puel A.** Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. *Eur J Immunol* 2012;42:2246-54.
- [129] **Glocker E, Grimbacher B.** Chronic mucocutaneous candidiasis and congenital susceptibility to *Candida*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:542-50.
- [130] **Stevenson MM, Tam MF, Wolf SF, et Coll.** IL-12-induced protection against blood-stage *Plasmodium chabaudi* AS requires IFN-gamma and TNF-alpha and occurs via a nitric oxide-dependent mechanism. *J Immunol* 1995;155: 2545-56.
- [131] **Abel L, Plancoulaine S, Jouanguy E, Zhang SY, Mahfoufi N, Nicolas N, et Coll.** Age-dependent Mendelian predisposition to herpes simplex virus type 1 encephalitis in childhood. *J Pediatr* 2010;157:623-9.
- [132] **Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, Smahi A, Elain G, Romero P, et al.** TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 2007;317:1522-7.
- [133] **Herman M, Ciancanelli M, Ou YH, Lorenzo L, Klaudel-Dreszler M, Pauwels E, et Coll.** Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. *J Exp Med* 2012;209:1567-82.
- [134] **Guo Y, Audry M, Ciancanelli M, Alsina L, Azevedo J, Herman M, et al.** Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency: TLR3 is otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med* 2011;208 :2083-98.

- [135] **Perez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, Puel A, Plancoulaine S, Picard C, et Coll.** Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. *Immunity* 2011;33:400-11.
- [136] **Sancho-Shimizu V, Perez de Diego R, Lorenzo L, Halwani R, Alangari A, Israelsson E, et Coll.** Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest* 2011;121:4
- [137] **Ruvoën-Clouet N, Belliot G, Le Pendu J.** Sensibilité génétique aux infections à norovirus et protection innée de population. *Virologie* 2013;17(4) : 264-77.
- [138] **Zheng DP, Ando T, Fankhauser RL, et al.** Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology* 2006; 346: 312–23.
- [139] **Green K. Y.** Caliciviridae: The Noroviruses. *Fields Virology*. B. N. Fields, D. M. Knipe and P. M. Howley. Philadelphia, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins; 2007:949-79.
- [140] **Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, et Coll.** Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med* 2003; 9(5):548-53.
- [141] **Hutson AM, Atmar RL, Graham DY and M. K. Estes.** Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *J Infect Dis* 2002;185:1335-7.
- [142] **Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, et Coll.** Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med* 2003;9:548-53.

- [143] **Harrington PR, Lindesmith L, Yount B, et Coll.** Binding of Norwalk virus-like particles to ABH histo-blood group antigens is blocked by antisera from infected human volunteers or experimentally vaccinated mice. *J Virol* 2002;76:12335-43.
- [144] **[http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/malaria-report-Response /fr/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/malaria-report-Response/fr/)** visité le 20/02/2018
- [145] **Enevold A, et Coll.,** Associations between alpha+-thalassemia and Plasmodium falciparum malarial infection in northeastern Tanzania. *J Infect Dis* 2007;196(3): 451-9.
- [146] **Wilson RJ, Pasvol G, Weatherall DG,** Invasion and growth of Plasmodium falciparum indifferent types of human erythrocyte. *Bull World Health Organ* 1977;55(2-3):179-86.
- [147] **Weat herall DJ.** Common genetic disorders of the red cell and the « malaria hypothesis ». *Ann Trop Med Parasitol.*1997;81:539-48.
- [148] **Ruwende C, et Coll.** Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature* 1995;376:246-9.
- [149] **Allen SJ, et Colll .**alpha⁺-Thalassemia protects children against disease caused by other infections as well as malaria. *Proc Natl Acad Sci USA*1997; 94:14736-41.
- [150] **Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, McGinniss MH.** The resistance factor to Plasmodium vivax in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *N Engl J Med* 1976;295:302-4.
- [150] **Dodoo D, Omer FM, Todd J, et Coll.** Absolute levels and ratios of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in vitro predict clinical immunity
- [151] **Miller LH.** Impact of malaria on genetic polymorphism and genetic diseases In Africans and African Americans. *Proc Natl Acad Sci USA*1994;91:2415-9.

- [152] **Hill AV, et Coll.** Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature*1991;352:595-600.
- [153] **Dieye A, Rogier C, Trape JF, Sarthou JL.** HLA class I-associated resistance to severe malaria : a parasitological re-assessment. *Parasitol Today*1987;13:48-9.
- [154] **Udhayakumar V, et Coll.** Cytotoxic T cell reactivity and HLA-B35 binding of the variant *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein CD8⁺ CTL epitope in naturally exposed Kenyan adults. *Eur J Immunol* 1997;27: 1952-7.
- [155] **Kwiatkowski D, et Coll.** TNF concentration in fatal cerebral, non-fatal cerebral, *and* uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet*1990; 336:1201-4.
- [156] **McGuire W, Hill AV, Allsopp CE, Greenwood BM, Kwiatkowski D.** Variation in the TNF-alpha promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature* 1994;371:508-10.
- [157] **Knight JC, et coll.** A polymorphism that affects OCT-1 binding to the TNF promoter region is associated with severe malaria. *Nature Genet* 1999;22:145-50.
- [158] **Sjoberg K et coll.** Genetic regulation of human anti-malarial antibodies in twins. *Proc Natl Acad Sci USA*1992;89:2101-4.
- [159] **Jepson A, et Coll.** Quantification of the relative contribution of major histocompatibility complex (MHC) and non-MHC genes to human immune responses to foreign antigens. *Infect Immun* 1997;65:872-6.
- [160] **Abel L, Cot M, Mulder L, Carnevale P, Feingold J.** 1992. Segregation analysis detects a major gene controlling blood infection levels in human malaria. *Am J Hum Genet*1992;50:1308-17.
- [161] **Garcia A, et Coll.** Genetic control of blood infection levels in human malaria : evidence for a complex genetic model. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58 :480-8.

- [162] **Rihet P, Abel L, Traore Y, Traore-Leroux T, Aucan C, Fumoux F.** Human malaria : segregation analysis of blood infection levels in a suburban area and a rural area in Burkina Faso. *Genet Epidemiol* 1998;15:435-50.
- [163] **Garcia A, et Coll.** Linkage analysis of blood *Plasmodium falciparum* levels : interest Of the 5q31-q33 chromosome region. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58:705-9.
- [164] **Rihet P, Traore Y, Abel L, Aucan C, Traore-Leroux T, Fumoux F.** 1998. Malaria In humans : *Plasmodium falciparum* blood infection levels are linked to chromosome 5q31-q33. *Am J Hum Genet* 1998;63:498-505.
- [165] **Mountford A P, Hogg KG, Coulson PS, Brombacher F.** Signaling via interleukin- 4 receptor alpha chain is required for successful vaccination against schistosomiasis in BALB/c mice. *Infect Immun* 2001;69:228.
- [166] **Abel L, Demenais F, Prata A, Souza AE, Dessein A.** 1991. Evidence for the segregation of a major gene in human susceptibility/resistance to infection by *Schistosoma mansoni*. *Am J Hum Genet* 1991; 48:959-70.
- [167] **Marquet S, Abel L , Hillaire D., Dessein A.** Full results of the genome-wide scan which localises a locus controlling the intensity of infection by *Schistosoma mansoni* on chromosome 5q31-q33. *Eur J Hum Genet* 1999;7:88-97.
- [168] **Muller -Myhsok B et Coll.** Further evidence suggesting the presence of a locus, on human chromosome 5q31-q33, influencing the intensity of infection with *Schistosoma mansoni*. *Am J Hum Genet* 1997;61:452-4.
- [169] **Rodrigues VJr, Piper K, Couissinier-Paris P, Bacelar O, Dessein H, Dessein AJ.** Genetic control of schistosome infections by the SM1 locus of the 5q31- q33 Region is linked to differentiation of type 2 helper T lymphocytes. *Infect Immun* 1999;67:4689-92.

- [170] **Mohamed-Ali Q, et Coll.** Susceptibility to periportal (Symmers) fibrosis in human schistosoma mansoni infections : evidence that intensity and duration of infection, gender, and inherited factors are critical in disease progression. J Infect Dis1999;180 : 1298-1306.
- [171] **Dessein A.J, et Coll.** Severe hepatic fibrosis in Schistosoma mansoni infection is controlled by a major locus that is closely linked to the interferon-gamma receptor gene. Am J Hum Genet1999; 65:709-721.
- [172] **Dessein AJ, et Coll.** Infection and disease in human schistosomiasis mansoni are under distinct major gene control. Microbes Infect1999;1:561-7.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

القابلية الجينية للأمراض التعفننية لدى الإنسان

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: هاجر بنفطيش

المزودة في: 23 أكتوبر 1991 بللا ميمونة (القنيطرة)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: قابلية جينية - مرض تعفني - قابلية - مقاومة - حليل سائد.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية