

Reçu le :
14 décembre 2006
Accepté le :
3 octobre 2007
Disponible en ligne
26 décembre 2007

De l'Ipex à foxp3 : une nouvelle contribution de la pédiatrie à la compréhension du système immunitaire

From Ipex to foxp3: A new contribution of pediatrics to the understanding of the immune system

A. Marabelle^{1,4,*}, M. Meyer², F. Demeocq^{2,3}, A. Lachaux^{5,6}

¹ Département de pédiatrie, centre Léon-Bérard, 69008 Lyon, France

² Service de pédiatrie-B, hôpital Hôtel-Dieu, CHU de Clermont-Ferrand, B.P. 69, 11, boulevard Léon-Malfreyt, 63003 Clermont-Ferrand, France

³ Faculté de médecine, université Clermont-1, 63003 Clermont-Ferrand, France

⁴ Département des sciences de la Vie et de la Terre, École normale supérieure de Lyon, 69007 Lyon, France

⁵ Unité d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatrique, département de pédiatrie, hôpital Édouard-Herriot, CHU de Lyon, 69008 Lyon, France

⁶ Faculté de médecine, université Claude-Bernard-Lyon-1, 69008 Lyon, France

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Summary

In 10 years, the neonatal autoimmune enteropathy has been individualized from other causes of neonatal severe protracted diarrheas as a syndrome called Ipex for Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked. Thanks to linkage analyses in affected families, this rare paediatric syndrome with fatal outcome has been correlated to mutations of the foxp3 gene. Homozygous loss of function of foxp3 gene results in the absence of development of a crucial subpopulation of lymphocytes with CD4+CD25+ phenotype, called regulatory T-cells. The study of these lymphocytes allows a better understanding of the immune system homeostasis and of the physiopathology of Ipex syndrome, which is a prerequisite for treatment. Achieving ex vivo manipulation of such lymphocytes will end up on promising applications of cell therapy.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Au cours des dix dernières années, l'entéropathie auto-immune néonatale a pu être individualisée au sein des diarrhées graves rebelles du nourrisson dans un cadre nosologique dénommé syndrome d'immunodérégulation, polyendocrinopathies, entéropathie auto-immune, liées au chromosome X (Ipex). Par des études de liaison au sein de familles affectées, ce syndrome pédiatrique rare et au pronostic défavorable, a pu être rattaché dans la majorité des cas à la mutation d'un gène, foxp3. Une perte de fonctionnalité homozygote de ce gène entraîne la disparition d'une sous-population lymphocytaire de phénotype CD4+CD25+ ayant la capacité d'inhiber certaines réponses immunitaires. L'étude de ces lymphocytes T-régulateurs permet de mieux appréhender l'homéostasie du système immunitaire mais aussi la physiopathologie du syndrome Ipex, condition préalable indispensable avant tout traitement. La maîtrise ex vivo de ces lymphocytes permettrait d'envisager de multiples et prometteuses applications de thérapie cellulaire.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Ipex, Entéropathie auto-immune, Polyendocrinopathie, Diarrhée néonatale, Treg

1. Introduction

L'immunodérégulation, polyendocrinopathies, entéropathie, liées au chromosome X (Ipex) a été pour la première fois

décrite en tant qu'entité syndromique récessive liée au chromosome X par Powell et al. en 1982 [1]. Ces derniers avaient étudié l'arbre généalogique d'une famille dans laquelle 17 garçons étaient décédés au cours de leur première année de vie, de complications infectieuses ou vaccinales sévères, de déshydratation secondaire à des diarrhées graves rebelles (diarrhées sécrétoires abondantes et persistantes

* Auteur correspondant.
e-mail : marabell@lyon.fnclcc.fr

Tableau 1

Terminologies employées par le passé pour désigner l'Ipex (d'après OMIM, #304790).

X-Linked Autoimmunity-allergic Dysregulation Syndrome (XLAAD)
Insulin-dependant Diabetes Mellitus Secretory
Diarrhea Syndrome (DMSD)
X-Linked Autoimmunity-immunodeficiency Syndrome
X-Linked Diarrhea, Polyendocrinopathy, Fatal Infection Syndrome
Autoimmune Enteropathy, with Hemolytic Anemia and
Polyendocrinopathy
X-Linked Polyendocrinopathy, Immune Dysfunction,
and Diarrhea (XPID)
Diabetes Mellitus, Congenital Insulin-dependent, with Fatal
Secretory Diarrhea
Immunodeficiency, Polyendocrinopathy, and Enteropathy,
X-Linked

malgré une alimentation parentérale exclusive) ou de complications aiguës de diabète insulino-dépendant. Ils en avaient conclu qu'il existait probablement un gène situé sur le chromosome X, dont la « dysfonction » était responsable d'une hyperactivité du système immunitaire. Par la suite, suivant les auteurs et les continents, de nombreuses terminologies furent employées pour décrire des cas cliniques proches de l'Ipex par leur symptomatologie dominante (Tableau 1). L'avancée déterminante ayant permis de les regrouper au sein d'une seule et même entité nosologique fut le rapprochement de ces symptômes humains avec un modèle murin, la souris Scurfy, découverte de façon fortuite en 1949, par Godfrey et al. [2]. Cette lignée montrait en effet, pour la première fois chez la souris, un caractère récessif dont la transmission était liée au sexe et dont les symptômes, proches du tableau clinique humain, entraînaient une mort prématurée. L'étude simultanée des familles atteintes et des lignées scurfy permit d'isoler les gènes *FOXP3* (gène humain) et *foxp3* (gène murin) responsables de ces pathologies. Parallèlement, à la fin des années 1990, la notion de lymphocyte T régulateur (Treg) ressuscitait celle de lymphocyte T-suppresseur, bannie dix ans plus tôt du vocabulaire des immunologistes faute de preuve de son existence [3,4] : de nombreuses études semblaient mettre en évidence le rôle inhibiteur de certains lymphocytes T sur la réponse immunitaire, mais leur phénotype CD4+CD25+, commun à l'ensemble des lymphocytes T4 activés, ne permettait pas de les isoler de façon spécifique.

Après avoir décrit le syndrome Ipex et le caractère scurfy, nous précisons comment ont pu être localisés les gènes *FOXP3* et *foxp3*, leur fonction, et comment ils constituent la signature spécifique des lymphocytes T CD4+CD25+ régulateurs. Enfin, nous envisagerons pourquoi ces lymphocytes jouent un rôle prépondérant dans la physiopathologie de l'Ipex et comment leurs manipulations in et ex vivo consti-

tuent des stratégies thérapeutiques prometteuses pour cette pathologie dont le pronostic reste sombre.

2. L'Ipex et la souris Scurfy, modèles de syndromes dysimmunitaires

2.1. L'Ipex, nouveau syndrome dysimmunitaire lié au chromosome X

L'Ipex se manifeste classiquement chez un garçon, en période néonatale précoce ou avant l'âge de 4 mois, avec l'apparition :

- d'une diarrhée profuse (jusqu'à 10 % de sa masse corporelle/jour), liquidienne, sécrétoire (persistance sous nutrition parentérale exclusive), rarement glairo-sanglante, responsable d'un important retard de croissance staturopondéral ;
- d'une dermatite de type atopique, diffuse (sans localisation préférentielle) ;
- d'un diabète insulino-dépendant auto-immun (type I) ;
- de complications infectieuses ou vaccinales.

D'autres signes cliniques ont été décrits (Tableau 2) avec une moindre prévalence. Les seules caractéristiques cliniques de l'Ipex lui permettent de se distinguer des autres syndromes pédiatriques dysimmunitaires liés au chromosome X (Tableau 3). Sur le plan anatomopathologique, chaque biopsie d'organe affecté par la maladie présente un important infiltrat lymphocytaire T.

De façon assez inattendue, le bilan immunitaire des patients atteints d'Ipex est très souvent proche de la normale : une discrète éosinophilie ou une élévation des immunoglobulines E totales peut être observée. Cependant, la formule leucocytaire, les sous-populations lymphocytaires B et T, le dosage pondéral des immunoglobulines, le complément, ont habituellement des valeurs normales. Une baisse globale des immunoglobulines peut être constatée en cas d'entéropathie majeure avec perte exsudative de protéides.

Le principal signe biologique trouvé lors de bilan exhaustifs est la présence d'autoanticorps circulants (Tableau 2) pas forcément en rapport avec la symptomatologie clinique [5]. Les atteintes hématologiques ne sont pas obligatoires. Elles sont essentiellement d'origines auto-immunes (anémies hémolytiques et thrombopénies). De même, d'autres signes biologiques sont secondaires à la destruction auto-immune des organes cibles.

L'évolution est rapidement fatale en l'absence de traitement symptomatique (rééquilibration hydroélectrolytique intraveineuse, alimentation parentérale exclusive, insulinothérapie si besoin).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4149565>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4149565>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)