

Paris le 6 décembre 2023

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Un nouveau groupe de maladies génétiques expliquent la production d'autoanticorps contre les interférons de type I et par conséquent la prédisposition à des maladies virales sévères.

Le laboratoire franco-américain de génétique humaine des maladies infectieuses de l'Institut *Imagine* (Inserm, Université Paris Cité, AP-HP) et de l'Université Rockefeller, coordonné par le Pr Jean-Laurent Casanova et le Dr Laurent Abel, s'intéresse de longue date aux différences interindividuelles cliniques lors d'une infection, notamment par SARS-CoV-2 (COVID-19) ou d'autres virus. Leurs travaux ont contribué à la compréhension des mécanismes moléculaires, cellulaires et immunologiques défectueux chez des sujets souffrant d'une infection virale grave. Ceci a été permis grâce à l'identification dans leur génome de mutations à l'origine d'une réponse immunitaire défectueuse. L'étude parue récemment dans la très prestigieuse revue *Nature* se penche spécifiquement sur des patients porteurs de défauts génétiques de la voie de signalisation NF- κ B alternative, les rendant vulnérables à des infections virales sévères. Le laboratoire a découvert que cette vulnérabilité tenait à la production d'auto-anticorps neutralisant les interférons de type I.

Les interférons de type I (IFN-I) sont un groupe de protéines produites de manière rapide par les cellules de l'organisme en réponse à une infection virale et qui ont pour principal effet d'inhiber la réplication du virus dans les cellules infectées.

Des autoanticorps (des anticorps s'attaquant aux propres tissus, cellules, ou molécules de l'organisme d'un individu) dirigés contre les IFN-I ont été identifiés chez environ 15% des patients atteints de formes critiques de COVID-19, 5 % de grippe critique, et 40 % des cas d'encéphalite à virus West Nile. En neutralisant l'action des IFN-I, ces autoanticorps empêchent l'organisme de se défendre contre ces virus. Il est probable que ces autoanticorps soient la cause d'un grand nombre d'autres maladies virales.

Ces autoanticorps sont présents dans la population générale (0.2 à 1%), avec une fréquence qui augmente fortement au-delà de 70 ans, et sont trouvés jusqu'à 5 à 10% des personnes âgées. Ainsi, au moins 100 millions d'êtres humains dans le monde sont probablement porteurs d'autoanticorps neutralisant les IFN-I.

Certaines maladies génétiques rares peuvent engendrer le développement de ces auto-anticorps. En effet, ils sont présents chez tous les patients atteints du syndrome héréditaire de polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (APS- 1). Ces patients sont porteurs de mutations délétères dans le gène *AIRE*, qui code une protéine exprimée dans le thymus, un organe majeur du système immunitaire. Cette protéine AIRE joue un rôle clé dans la prévention de certaines maladies auto-immunes.

Tom Le Voyer, médecin interniste en thèse de sciences a, sous la direction d'Anne Puel, Directrice de recherche Inserm et *Theme leader* au sein du laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses à l'Institut *Imagine*, identifié un nouveau groupe de maladies génétiques entraînant la production de ces autoanticorps : les défauts héréditaires de la voie alternative NF- κ B.

La voie de signalisation NF- κ B (pour nuclear factor-kappa B) joue un rôle central notamment dans la réponse immunitaire.

C'est une des voies de signalisation intracellulaire les plus étudiées dans la mesure où elle régule l'expression de centaines de gènes essentiels au système immunitaire.

La particularité de la voie de signalisation NF- κ B est d'avoir deux modes de fonctionnement :

- La voie « canonique » : activée très rapidement, par de nombreux récepteurs, avec de nombreux gènes cibles.
- La voie « alternative » : activée plus lentement et tardivement, par peu de récepteurs, avec un nombre limité de gènes cibles.

En effet, leurs travaux de recherche ont mis en évidence que plus de 80 % des patients porteurs de mutations altérant la voie NF-κB alternative ont des autoanticorps contre les IFN-I. La présence de ces autoanticorps explique la vulnérabilité accrue des patients à des maladies virales sévères, telles que des formes critiques de pneumonie COVID-19, pneumonie grippale, de varicelle ou de zona, ou des herpès labiaux récurrents.

Ces travaux ont également montré que le thymus de ces patients présente une structure anormale et une expression réduite de la protéine AIRE, à l'origine du développement d'autoanticorps contre les IFN-I et la susceptibilité virale de ces patients. De façon surprenante, l'auto-immunité de ces patients semble dirigée exclusivement envers les IFN-I.

Cette étude a ainsi révélé le rôle déterminant de la voie de signalisation NF-κB alternative dans les mécanismes de prévention de l'auto-immunité vis-à-vis des IFN-I, et l'influence des facteurs génétiques sur le fonctionnement cellulaire et la réponse immunitaire. Dans le cas des infections virales, la détection d'autoanticorps neutralisant les IFN-I a des implications cliniques directes importantes pour le diagnostic, la prise en charge et le suivi des patients. L'augmentation observée de la présence de ces autoanticorps après l'âge de 70 ans est une autre question connexe, dont la compréhension des mécanismes sous-jacents bénéficiera de la recherche sur les causes génétiques responsables du développement de ces auto-anticorps.

Référence : *Autoantibodies against type I IFNs in humans with alternative NF-κB pathway deficiency*

DOI: [10.1038/s41586-023-06717-x](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06717-x)

Contacts Presse

- Université Paris Cité - presse@u-paris.fr
- Institut *Imagine*, Anne Lenoir - anne.lenoir@institutimagine.org - 01 42 75 47 22
- Institut *Imagine*, Marie de Bazelaire - Directrice de la communication

Université Paris Cité est une université de recherche intensive pluridisciplinaire au cœur de la capitale, qui se hisse au meilleur niveau international grâce à sa recherche, à la diversité de ses parcours de formation, à son soutien à l'innovation, et à sa participation active à la construction de l'espace européen de la recherche et de la formation. Université Paris Cité est composée de trois Facultés (Santé, Sciences et Sociétés et Humanités), d'un établissement-composante, l'Institut de physique du globe de Paris et d'un organisme de recherche partenaire, l'Institut Pasteur. Université Paris Cité compte 63 000 étudiants, 7 500 enseignants chercheurs et chercheurs, 2700 personnels administratifs et techniques, 21 écoles doctorales et 119 unités de recherche. www.u-paris.fr

AP-HP : Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 38 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université Paris Cité ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université Paris Cité ; AP-HP. Université Paris Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Étroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte huit instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (ICM, ICAN, IMAGINE, FOReSIGHT, PROMETHEUS, InovAND, Re-Connect, THEMA) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 750 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année plus de 10 000 publications scientifiques et plus de 4000 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a obtenu en 2020 le label Institut Carnot, qui récompense la qualité de la recherche partenariale : le Carnot@AP-HP propose aux acteurs industriels des solutions en recherche appliquée et clinique dans le domaine de la santé. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP qui agit en lien direct avec les soignants afin de soutenir l'organisation des soins, le personnel hospitalier et la recherche au sein de l'AP-HP. <https://www.aphp.fr/>

Inserm : Créé en 1964, l'Inserm est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche. Dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine, il se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient. Sur la scène internationale, il est le partenaire des plus grandes institutions engagées dans les défis et progrès scientifiques de ces domaines. www.inserm.fr

Institut Imagine : Situé sur le campus de l'hôpital Necker-Enfants malades, l'Institut Imagine est leader mondial de recherche, de soins et d'enseignement sur les maladies génétiques. Conçue par Jean Nouvel et Bernard Valéro, son architecture rassemble autour des patients en un même lieu 1 000 chercheurs, médecins, enseignants-chercheurs, ingénieurs et personnels de santé. Ensemble, ils ont pour ambition d'accélérer la recherche et l'innovation diagnostiques et thérapeutique pour changer la vie des familles touchées par les maladies génétiques. Labellisé Institut Hospitalo-Universitaire (IHU, en 2011 et 2019) et Institut Carnot (2020), l'Institut Imagine est soutenu par ses six membres fondateurs, dont l'AP-HP, l'Inserm et l'Université Paris Cité, et par des partenaires et mécènes privés. Chaque jour en France, 64 bébés naissent avec une maladie génétique. Près de 8 000 maladies génétiques touchent plus de 3 millions de personnes en France, dont près d'une sur deux n'a pas de diagnostic et plus de 8 sur 10 n'a pas de traitement dédié. Face à cette urgence de santé publique, le défi est double : diagnostiquer et guérir. <https://www.institutimagine.org/fr>