

Année: 2023

Thèse N°: 513

DEFICIT EN STAT1 A PROPOS D'UN CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : 11/ 12/2023

PAR

Monsieur SAWADOGO Ben Yachir

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : STAT1; Gain de fonction; Déficit en IL 17; Candidose cutanéomuqueuse; Erreur innée de l'immunité

Membres du Jury :

Madame Amal THIMOU

Professeur de Pédiatrie

Madame Naima EL HAFIDI

Professeur de Pédiatrie

Madame Maria EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Houssain TLIGUI

Professeur de Parasitologie

Monsieur Rachid ABELKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ (٣٢)

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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 ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNIAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*

Professeur Brahim LEKEHAL

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*

Professeur Amal THIMOU

- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

- *Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOUL

- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

- *Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

- *Chef du Service Informatique*

Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat](#)
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)

Pédiatrie

Traumatologie – Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat](#)

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

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. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 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. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. d'Enfants Rabat
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie -
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique – Doyen de la FMPR
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
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. 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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 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. 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. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [*Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*](#)
 Anesthésie Réanimation [*Directeur de la Clinique Royale*](#)
 Anatomie [*Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*](#)
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
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. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Mohammed Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie pédiatrique

Psychiatrie

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUAFA

Pr. BAKALI Youness

Pr. BAMOUS Mehdi*

Pr. BELBACHIR Siham

Pr. BELKOUCH Ahmed*

Pr. BENNIS Azzelarab*

Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham

Pr. DOUMIRI Mouhssine

Pr. EDDERAI Meryem*

Pr. EL KTAIBI Abderrahim*

Pr. EL MAAROUFI Hicham*

Pr. EL OMRI Naoual*

Pr. EL QATNI Mohamed*

Pr. FAHRY Aicha*

Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*

Pr. IKEN Maryem*

Pr. JAAFARI Abdelhamid*

Pr. KHALFI Lahcen*

Pr. KHEYI Jamal*

Pr. KHIBRI Hajar

Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae

Pr. LABOUDI Fouad

Pr. LAHKIM Mohamed*

Pr. MEKAOUI Nour

Pr. MOJEMMI Brahim

Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad

Pr. SATTE AMAL*

Pr. SOUHI Hicham*

Pr. TADLAOUI Yasmina*

Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*

Pr. ZAHID Hafid*

Pr. ZAJJARI Yassir*

Pr. ZAKARYA Imane*

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Psychiatrie

Médecine des Urgences et des Catastrophes

Traumatologie-Orthopédie

Génétique

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Anatomie Pathologique

Hématologie Clinique

Médecine Interne

Médecine Interne

Pharmacie Galénique

Néphrologie

Parasitologie

Anesthésie-Réanimation

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Cardiologie

Médecine Interne

Radiologie

Psychiatrie

Radiologie

Pédiatrie

Chimie Analytique

Neurochirurgie

Neurologie

Pneumo-phtisiologie

Pharmacie Clinique

Virologie

Hématologie

Néphrologie

Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



DEDICACES



A ALLAH

Le Tout Puissant, Celui qui sait tout,

A Toi toutes les louanges,

Merci de m'avoir inspiré,

Toi qui vois tout, et qui es capable de tout

Continue de me guider vers le bon chemin

A ma belle et tendre mère, DERRA Rihanata bien-aimée,

*Aucune dédicace ne pourra vous rendre hommage pour ce que vous avez fait et
continuez de faire pour moi et pour notre famille.*

Femme forte, mère présente, épouse modèle, ...

Que la santé, la paix, la prospérité inondent davantage votre vie.

A mon valeureux père, SAWADOGO S. Ali, bien-aimé

*Certainement mon premier modèle, je vous ai vu être un père,
un époux, un éducateur, un homme, ...*

Au-delà de notre famille, le pays vous doit beaucoup

*Merci d'incarner les valeurs que vous prônez, merci d'être celui qui prend la
responsabilité*

de gérer vite et bien toute situation difficile qui se présente

Que la santé, la paix et la prospérité inondent davantage votre vie.

A toi ma petite sœur Malika,

Je t'ai vue naître et grandir, je t'ai vue devenir femme, puis mère,

J'espère avoir été une source d'inspiration pour toi,

Tu es une belle personne,

Que de beaux souvenirs de tous ces bons moments passés ensemble,

Puisse Dieu t'ouvrir les voies vers tes plus grandes réalisations.

A toi mon petit frère Ahmed,

Tu as vite grandi, que de merveilleux souvenirs passés ensemble

Que ta sérénité ne te quitte jamais,

J'espère avoir été assez présent pour toi,

*Beaucoup de courage dans tes ambitions et plein succès dans ce que tu
entreprindras.*

A ma grand-mère,

*Merci d'être présente pour toute la grande famille,
Merci d'apporter cette affection particulière que vous seule savez transmettre,
Dieu vous garde longtemps parmi nous.*

A toi ma petite nièce Chahida,

*Te voir grandir est parmi les plus belles choses qui me soient arrivées ces récentes
années,*

Un autre rayon de soleil pour notre famille,

Grandis vite, grandis bien, ...

*A mes grands-parents maternels partis trop tôt, et à mon grand-père paternel,
puisse Allah vous être Miséricordieux,*

A la famille ZANGO,

Vous êtes un prolongement de notre petite famille,

Merci à tous d'être toujours là dans les joies et les peines,

*A mon enseignante Sœur Odile KIENDREBEOGO
depuis l'école St Jean Baptiste de Koudougou,*

Vous êtes une mère pour moi,

Merci pour tout, merci d'avoir toujours cru en moi,

Je prie Dieu de vous garder toujours en parfaite forme.

*A ma cousine Yasmina, à ma grande famille maternelle,
à la grande famille SAWADOGO,*

merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

*A toi mon frère et ami Romaric SAWADOGO,
à vous mes frères et amis Evance SOME, Yannis SANDAOGO,*

Vous avez tellement été présents pour moi,

On a vécu tellement de choses ensemble,

Plein succès à vous,

Dieu nous garde longtemps ensemble.

A toi mon frère et camarade de lutte Elimelec-Jean Toguyeni,

*J'ai découvert une autre façon d'aborder la vie avec toi,
Merci pour ton intelligence et ta contribution au fil de ces années et dans
l'élaboration de ce travail,
Excellente carrière Docteur*

A toi mon frère et camarade de lutte Romuald Pascal ZIDA,

*Avec ta façon originale d'aborder les questions essentielles,
tu as toujours su être là quand il le fallait,
Merci pour ta dextérité et ton intelligence,
merci pour ta contribution dans ce travail
Excellente carrière Docteur*

*A mes anciens Abou SESSOUMA, Badon MANGARA, Sidy COULIBALY, je
ne pourrai oublier tous les efforts que vous consentis pour moi. Merci pour tout.
Bonne carrière socioprofessionnelle à vous.*

*A mes anciens Ibrahim KABORE, Soumaila NTKIEMA,
Vincent GANHOU, Ksénan OUEDRAOGO,
merci d'avoir été des repères et des soutiens pour moi.
Bonne carrière socioprofessionnelle à vous.*

A mes bleus Boris YAMEOGO, Mansour OUEDRAOGO, Bachir NASSA,

Léandre WANGRAWA,

merci pour la considération et pour votre accompagnement

dans mes défis du quotidien.

Bonne continuation à vous.

A mes frères NKOUMANA Djerston Grace

et Allewe Badra Aliyou MAIGA,

merci d'avoir toujours été là pour moi.

Bonne carrière socioprofessionnelle à vous.

A Mariam Mansouri,

Merci pour ta contribution à l'élaboration de ce travail.

Excellente suite dans ta carrière.

A AMPER, à toute ma promotion de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

de Rabat, A vous qui comptez beaucoup pour moi

et que je n'ai pas pu mentionner,

puisse Dieu vous accompagner dans votre quotidien.



REMERCIEMENTS



*A notre maître et Présidente du jury
Madame le professeur Amal THIMOU
Professeur de Pédiatrie*

*Chef de service du centre de consultation de la Pédiatrie
Et Vice Doyen chargée aux affaires académiques et estudiantines à la Faculté de
Médecine
et de Pharmacie de Rabat*

*C'est un grand honneur pour nous que vous acceptiez de présider ce travail.
Votre culture scientifique, votre disponibilité malgré vos nombreuses
responsabilités et vos qualités humaines
suscitent en nous une grande admiration et nous inspire toujours.
Chère maître, veuillez accepter nos sincères remerciements.*

*A notre maître et rapporteur de thèse
Madame le professeur Naima ELHAFIDI
Professeur de pédiatrie*

*Vous nous avez confié ce travail, suivi et guidé
si généreusement lors de son élaboration.*

*Malgré vos différentes occupations et responsabilités,
vous êtes restée disponible et soucieuse de la bonne marche de ce travail.*

*Veillez accepter, chère maître, nos sincères remerciements ainsi
que les assurances de notre très haute considération et grande estime.*

*A notre maître et Juge de thèse
Madame le professeur Maria ELKABABRI
Professeur de Pédiatrie*

*Nous sommes très sensible à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail
et en y apportant votre point de vue scientifique.
Veuillez accepter nos remerciements ainsi
que nos respects les plus distingués.*

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Hussain TLIGUI
Professeur de Parasitologie et Chef de service du laboratoire de recherche de
Parasitologie

Malgré les nombreuses occupations qui sont les vôtres,
vous avez agréablement accepté de juger notre travail
et de lui apporter un avis scientifique et éclairé.
Tous nos remerciements et notre profonde gratitude.

A notre maitre et juge de thèse

*Le Médecin Colonel Rachid ABILKASSEM, professeur de Pédiatrie
et Chef du service de Pédiatrie et de Réanimation Néonatale de l'hôpital
Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat ,*

*C'est un grand honneur pour nous que vous acceptiez de juger ce travail,
Votre générosité et votre disponibilité ne cesseront de nous inspirer ;
Merci de votre apport scientifique en tant que juge de ce travail
et nous vous sommes pleinement reconnaissant.*



*LISTE
DES ABREVIATIONS*



ABREVIATIONS

ACL	: Amaurose congénitale de Leber
AD	: Autosomique dominant
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AR	: Autosomique récessif
ARNi	: Acide ribonucléique interférent
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
CARD 9	: Characteristic caspase-associated recruitment domain 9
CAR-T	: Chimeric antigen receptor T
CD	: Cluster of differentiation
CMC	: Candidose cutanéomuqueuse
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
CSL	: Cellule souche lymphoïde
CSM	: Cellule souche myéloïde
DN	: Dominant-négatif
DS	: Dérivation standard
FDA	: Food and drug administration
GCSF	: Granulocyte Colony-stimulating factor
GCSH	: Greffe de cellules souches hématopoïétique
GM-CSF	: Granulocyte macrophage colony-stimulating
GOF	: Gain of function
HLA	: Human Leukocyte Antigen (Antigène des leucocytes humains)
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine

IL17RA/RC	: Récepteur A de l'interleukine 17 / Récepteur C de l'interleukine
INF	: Interféron
Kb	: Kilobase
LOF	: Lost of function
LTh	: Lymphocytes T helper (auxilliaires)
M.O	: Moelle osseuse
MALT	: Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
MAP	: Mitogen-activated proteins
MAPK	: Mitogen-activated proteins kinase
NF-KB	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NK	: Natural Killer
PNI	: Programme national d'immunisation
pSTAT1	: Phosphorylated signal transductor and activator of transcription
ROR C	: Related orphan receptor C
SMMM	: Susceptibilité mendélienne aux maladies mycobactériennes
SRAS-Cov2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
STAT	: Signal transductor and activator of transcription
SV40	: Simian Virus 40
TCMH	: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TCR	: Récepteur des lymphocytes T
TGG	: Thérapie génique germinale
TNFα	: Tumor Necrosis Factor α
VAA	: Virus adéno-associé
VGM	: Volume globulaire moyen



LISTES DES ILLUSTRATIONS



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la protéine STAT1	9
Figure 2 : Photo prise au service de P1 : radiographie thoracique réalisée le 20/09/2017 montrant un syndrome bronchique droit.....	13
Figure 3 : Tomodensitométrie thoracique réalisée le 17/11/2017 objectivant une dilatation bilatérale des bronches + aspect en verre dépoli du parenchyme pulmonaire ; photo prise au service de P1.....	14
Figure 4 : Radiographie thoracique réalisée 09/09/2020 objectivant un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral ; photo prise au service de P1.....	16
Figure 5 : Radiographies des mains réalisée le 23/09/2020 ayant permis de déterminer un âge osseux de 02 ans ; photos prises au service de P1.....	17
Figure 6 : Radiographie du crâne de profil réalisée le 23/09/2023 n'objectivant pas de lésion osseuse évidente ; photo prise au service de P1.	17
Figure 7 : Onychomycose du pouce gauche + hippocratisme digital ; photo prise au service de P1...	20
Figure 8 : Stomatite buccale + mauvais état bucco-dentaire	21
Figure 9 : Radiographie du thorax réalisée le 16/06/2022 objectivant un syndrome interstitiel bilatéral associé à des micronodules para-hilaires bilatéraux ; photo prise au service de P1.....	24
Figure 10 : Figure représentant la protéine Janus Kinase ; FERM : band 4. 1 ezrin , radixin and moesin ; SH2 : domaine d'homologie Src2; JH : Janus Homology.....	29
Figure 11 : Représentation simplifiée des différentes familles de STAT ; SOCS : suppressor of cytokin signaling ; PIAS : protein inhibitor of activated STAT ; JAK : Janus kinase ; TYK : tyrosine kinase.	31
Figure 12 : La voie traditionnelle JAK – STAT et la dysrégulation moléculaire. Au niveau moléculaire, une série de dysrégulations possibles peuvent survenir dans les maladies JAK/STAT LOF et GOF. La plupart des mécanismes pathologiques moléculaires qui ont été étudiés à ce jour pour les syndromes respectifs sont illustrés ici. Des défauts du domaine pseudokinase des JAK peuvent survenir, dont certains peuvent entraîner une perturbation de la fonction de transfert de phosphate de JAK. En outre, les défauts de phosphorylation STAT, de dimérisation ou de liaison d'autres STAT jusqu'à leur séquestration affectent l'activité STAT. De plus, les dimères STAT sont connus pour se déstabiliser dans leur conformation antiparallèle, ce qui peut favoriser la déphosphorylation STAT. L'altération de l'importation et de la mobilité nucléaire peut entraîner l'accumulation nucléaire de dimères STAT actifs. Les variations de la spécificité de liaison à l'ADN, de l'affinité de liaison à l'ADN, des changements épigénétiques et de l'activité transcriptionnelle conduisent finalement à une expression accrue, diminuée	

ou non spécifique des gènes cibles en aval. L'expression modifiée des SOCS qui en résulte avec une dérégulation des STAT n'est qu'un mécanisme parmi d'autres par lequel JAK/STAT LOF et GOF peuvent avoir un effet supplémentaire. Les régulations à la baisse sont indiquées en bleu; Les régulations à la hausse sont indiquées en rouge..... 35

Figure 13 : Ulcérations au niveau des deux lèvres et de la langue chez une patiente atteinte par la mutation STAT1 GOF..... 43

Figure 14 : Muguet buccal chez un enfant atteint de candidose cutanéomuqueuse chronique (51)... 44

Figure 15: Photographies de patients présentant des mutations STAT1 GOF. A) atteinte de la langue. (B-C) Onychomycose. (D-F) Candidose cutanée. g) Dermatophytes. H) candidoses génitale et cutanée. (I) Candidose cutanée. (J) Stomatite angulaire. K) Candidose œsophagienne. l) bronchiectasie. (M) Anévrisme cérébral). 45

Figure 16: Image angiographique avec vues antéro-postérieure (A) et latérale (B) des artères alimentant l'hémisphère droit montrant un anévrisme fusiforme étendu qui provient de l'artère carotide interne droite sous la base du crâne et s'étend dans les segments M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne droite. L'IRM 3D (C, D) révèle également une dilatation dans le segment A1 proximal (D). L'image IRM axiale T2 pondérée 3 T (F) montre une lésion lacunaire bien circonscrite, iso-intense au liquide céphalorachidien, dans la partie postérieure de la base avec un signal péri lésionnel peu augmentée dans la récupération axiale par inversion atténuée 3 T IRM compatible avec un infarctus résiduel (E-F). La Tomographie par faisceau conique des sinus paranasaux présente un épaississement complet de la muqueuse des sinus maxillaire et sphénoïdal droit (H). L'IRM pondérée en T1 améliorée par contraste coronal n'a pas révélé de rehaussement de la paroi du vaisseau dans le segment C7 de l'artère carotide interne et dans le segment M1 de l'artère cérébrale moyenne qui peut indiquer une vascularite active (panneau H sans contraste et panneaux I et J avec produit de contraste)..... 47

Figure 17 : Différenciation du lymphocyte TCD4+ 50

Figure 18 : Bronchiectasie bilatérale et bronchiolite sur tomodensitométrie thoracique chez un patient atteint par CMC associée à une atteinte pulmonaire 54

Figure 19 : A, Imagerie par résonance magnétique thoracique. Les lésions sont visibles dans le poumon droit, le sus-épineux droit et le deltoïde. B, Imagerie par résonance magnétique cérébrale T2W Images : lésion du lobe temporal droit à paroi épaisse (gauche) et atteinte des muscles droits de la mastication (à droite). C, Imagerie par résonance magnétique cardiaque : épanchement péricardique avec collapsus ventriculaire droit minime. D, hématoxyline et biopsie des ganglions lymphatiques inguinaux à éosine (à gauche) avec infiltrat éosinophile intense et cristaux de Charcot-Leyden (flèche). La tache argentée

du muscle deltoïde est montrée à droite. Des éléments fongiques avec 908 hyphes ramifiés ont été observés..... 55

Figure 20 : (A) Découverte cumulative des nouvelles erreurs innées de l'immunité : 1980-2022. **(B)** Nombre de troubles immunitaires avec un défaut monogénique tels qu'ils ont été signalés au cours de l'année indiquée. Le nombre de variants pathogènes énumérés dans chaque tableau de l'IUIS selon le rapport 2022 du comité IEI. Les nombres dans chaque colonne correspondent au nombre de gènes rapportés par l'IUIS en 2019 (barres bleues), le nombre de nouveaux gènes pour chaque tableau contenu dans le présent rapport (barres rouges) et le nombre total de gènes pour chaque tableau (chiffres noirs). Remarque : les IEI listés dans la colonne 10 sont dues à des mutations somatiques 78

Figure 21 : Erreurs innées de l'immunité prédisposant aux infections cutanéomuqueuses à *Candida* selon le rapport 2022 de l'IUIS 79

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Fonctions des immunoglobulines	5
Tableau 2: Fonctions du système du complément	6
Tableau 3: Fonctions des cytokines	7
Tableau 4 : Hémogramme fait en juin 2022.....	22
Tableau 5 : Ionogramme sanguin réalisé en juin 2022	22
Tableau 6 : Bilan lipidique fait en juin 2022.....	23
Tableau 7 : Bilan hépatique datant de juin 2022.....	23



SOMMAIRE



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. RAPPELS	5
A. Les molécules du système immunitaire.....	5
1. Les immunoglobulines	5
2. Le système du complément	6
3. Le complexe majeur d'histocompatibilité	6
4. Les cytokines.....	7
B. L'auto-immunité.....	8
C. Les transducteurs de signaux et activateurs de facteurs de transcription.....	8
II. CAS CLINIQUE	11
A. Identité.....	11
B. Motif de consultation	11
C. Antécédents	11
D. Examen clinique (datant du 16/06/2022).....	18
E. Examens complémentaires.....	22
1. Bilan biologique	22
2. Explorations radiologiques.....	24
a) Radiographies standards.....	24
b) Echographie abdominale	25
c) Fibroscopie gastroduodénale	25
3. <i>Test d'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles</i>	25
4. Etude génétique	25
a) Extraction de l'ADN	25
b) Séquençage de l'exome complet	25
c) Séquençage Sanger.....	26
d) Résultats de l'étude	26
F. Prise en charge	26
III. DISCUSSION	28
A. Epidémiologie	28
B. Physiopathologie	28
1. La voie de signalisation JAK/STAT.....	28

2. Activation et transcription STAT	30
3. Régulation négative de la voie de signalisation JAK/STAT	31
a) Les protéines SOCS (suppressor of cytokine signaling)	31
b) Les phosphatases	32
c) La protéine adaptatrice lymphocytaire	32
d) Les inhibiteurs de protéines STAT activées (PIAS).....	32
4. Le lymphocyte T auxiliaire 17 (LTh17).....	33
5. Organisation de la voie de signalisation JAK/STAT et ses implications : focus sur le STAT1	34
C. Etude génétique des différentes mutations stat1.....	36
1. Le déficit complet en STAT1 autosomique récessif.....	36
2. Le déficit partiel en STAT 1 AR.....	36
3. Le déficit en STAT 1 autosomique dominant	36
4. Le STAT1 : gain de fonction (GOF).....	37
5. Caractérisation des variations STAT1.....	38
D. Mutation STAT1, immunologie et cancérogenèse	38
1. Aspect immunologique global.....	38
2. L'immunité anti mycosique (spécifique aux germes de type Candida albicans)	39
3. STAT1 et candidose cutanéomuqueuse	39
4. Cancérogenèse dans les mutations de gène STAT1	40
E. ASPECTS CLINIQUES.....	41
1. Etude clinique.....	41
a) Circonstances de découverte	41
b) Manifestations infectieuses	42
c) Les manifestations auto immunes	46
d) Autres	46
2. Examen clinique	48
3. Etude paraclinique.....	48
a) Bilans de première intention.....	48
b) Bilan d'exploration spécifique	48
i. Le sous typage lymphocytaire	48
ii. Etude génétique et séquençage de l'ADN	51
c) L'exploration radiologique.....	52
i. L'échographie abdominale	52

ii.	La radiographie standard	52
iii.	Le scanner et l'IRM.....	53
d)	Prise en charge thérapeutique.....	56
i.	Buts.....	56
ii.	Moyens	56
a.	Les antifongiques.....	56
b.	Les biothérapies immunomodulatrices : Les inhibiteurs de la tyrosine kinase JAK1/2	57
c.	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques	59
d.	La place de l'antibiothérapie dans la prise en charge	61
e.	Place de la vaccination dans la prise en charge	61
f.	Evolution et complications.....	62
IV.	MEDECINE PERSONNALISEE ET THERAPIE GENIQUE	64
A.	Historique	64
B.	Différents compartiments génomiques humains.....	65
C.	Méthodes utilisées dans la thérapie génique.....	66
1.	Administration de gènes ex-vivo et administration de gènes in-vivo.....	66
2.	Addition de gènes et modification du génome	67
3.	Thérapie génique somatique vs thérapie génique germinale.....	67
D.	Quelques résultats cliniques de la thérapie génique	68
1.	L'amaurose congénitale de Leber	68
2.	Les hémophilies A et B	69
3.	L'amyotrophie spinale proximale.....	69
4.	La maladie à Corona Virus.....	69
5.	Thérapie génique dans une mutation STAT1 : la stomatite aphteuse récurrente	70
6.	Thérapie génique dans la mutation STAT1 GOF.....	70
E.	Limites de la thérapie génique	71
1.	Effets indésirables	71
a)	Intégration génomique et risque oncogénétique.....	71
b)	Hépatotoxicité liée aux VAA	71
c)	Réponse inadaptée aux VAA	72
2.	Le coût de la thérapie génique.....	72
3.	La question éthique dans la thérapie génique.....	73

CONCLUSION.....	75
ANNEXES.....	77
RESUMES.....	80
BIBLIOGRAPHIE	84



INTRODUCTION



L'immunodéficience primaire désigne un groupe de maladies dans lesquelles un défaut génétique du système immunitaire de l'hôte entraîne une susceptibilité à divers agents pathogènes (1). Les récents progrès techniques basés sur le séquençage ont élargi la définition des déficits immunitaires primitifs. Selon la dernière classification de l'Union internationale des sociétés d'immunologie en 2022, il existe 485 gènes pathogènes connus. Grâce aux avancées dans la découverte des causes génétiques des maladies immunitaires humaines, on observe une amélioration considérable de notre compréhension des mécanismes moléculaires, cellulaires et immunologiques dans la pathogenèse de la maladie. Cela a pour conséquences logiques une meilleure démarche diagnostique et une prise en charge adéquate des patients. Dans ce contexte, le déficit immunitaire primaire est maintenant considérée comme une dysrégulation (régulation à la hausse et à la baisse) du système immunitaire avec des phénotypes larges et a récemment été rebaptisée erreur innée de l'immunité (IEI)(2). Les IEI se manifestent cliniquement par une susceptibilité accrue aux infections, à l'auto-immunité, aux maladies auto-inflammatoires, aux allergies, à l'insuffisance médullaire et/ou aux tumeurs malignes. Bien qu'il soit rare sur le plan individuel, la complexité de la prise en charge d'une IEI représente un fardeau important pour la santé. Les variants génétiques causent la maladie en modifiant un gène codé, par exemple en abolissant ou en réduisant l'expression et la fonction d'une protéine ou en modifiant la protéine pour acquérir un gain de fonction (GOF)(3). Parmi les pathologies constituant les erreurs innées de l'immunité, un sous-groupe prédisposant aux infections cutanéomuqueuses candidosiques sera l'objet de notre attention. Avec un mode d'hérédité autosomique dominant, la mutation STAT1 gain de fonction (STAT1 GOF) affecte le développement des lymphocytes T et la production d'interleukine 17. De cette dysrégulation résultent une susceptibilité aux infections mycosiques, virales et bactériennes associée à un tableau d'auto-immunité.

Nous rapportons dans ce travail le cas clinique d'une patiente qui présente une mutation du gène STAT1 hospitalisée au service de Pédiatrie 1 (P1) à l'Hôpital des Enfants de Rabat (Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Sina).

Au fil de notre travail, il sera question d'étudier les caractéristiques cliniques, immunologiques et de préciser les acquis et perspectives thérapeutiques à travers une observation clinique de la patiente et une revue de la littérature récente.

Après un bref rappel, nous présenterons le cas clinique avant d'aborder dans la discussion les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques. Nous finirons par une ouverture sur les perspectives thérapeutiques.



RAPPELS



I. RAPPELS

A. Les molécules du système immunitaire

1. Les immunoglobulines

L'immunoglobuline constitue le principal effecteur de l'immunité humorale produite par le lymphocyte B et sécrétée par le plasmocyte.

Il existe 5 classes d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgE, IgD.

	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
NEUTRALISATION	+		++	++	++	++	++	-
OPSONISATION	-		+++	-	++	+	-	+
CYTOTOXICITE A MEDIATION CELLULAIRE DEPENDANTE DES ANTICORPS (NK)	-		++	-	++	-	-	-
DEGRANULATION DES MASTOCYTES ET PN BASOPHILES	-		-	-	-	-	-	++++
ACTIVATION DU COMPLEMENT	++++		++	+	++			-

Tableau 1 : Fonctions des immunoglobulines

2. Le système du complément

C'est l'un des effecteurs majeurs de la réponse immunitaire innée et humorale. Il est constitué par un ensemble de plus de 30 protéines sériques inactives. C'est environs 5% des protéines sériques et membranaires totales, soit $\approx 3\text{g/l}$.

Les fonctions de ce système :

Opsonisation	Activation des lymphocytes B	Inflammation	Lyse osmotique
- Phagocytose - Elimination des complexes immuns	Réponse humorale	- Chimiotactisme - Production de cytokines pro-inflammatoires - Activation des plaquettes et cellules endothéliales	- Activation des plaquettes et cellules endothéliales - Apoptose des cellules nucléées

Tableau 2: Fonctions du système du complément

3. Le complexe majeur d'histocompatibilité

Il forme une véritable carte d'identité biologique de l'individu. Ce système multigénique polymorphe est localisé dans une région de 4000 kb sur le bras court du chromosome 6. Deux classes principales de gènes ont été décrites : les gènes de classe I correspondant principalement aux loci A, B et C et les gènes de classe II — constituant la série HLA-DR, DQ et DP. Tous ces gènes sont caractérisés par leurs liaisons étroites et, par conséquent, leurs transmissions en bloc au niveau de l'haplotype et leurs expressions codominantes (4). Au passage dans le thymus, le LT est éduqué à reconnaître le soi et à le tolérer : il acquiert le TCR et il subit une double sélection (positive puis négative) orchestrées par les molécules CMH du soi. Le LT mature est restreint aux molécules CMH du soi. Il est auto-tolérant.

4. Les cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines qui constituent des messagers inter-cellulaires permettant la coordination de la réponse immunitaire. Le terme « cytokine » provient du grec κύτος et κίνησις (cellule et mouvement) compatibles avec leur capacité à mobiliser les cellules vers les sites d'infection et d'inflammation. Historiquement, la pléthore de cytokines différentes a été divisée en cinq groupes : le tumor necrosis factor alpha (TNF α) et molécules apparentées, les membres de la famille IL-1, TGF-bêtas, les facteurs signalant par l'intermédiaire des récepteurs tyrosine kinase, chimiokines et cytokines qui signalent par la voie JAK/STAT. Ce dernier groupe est peut-être le plus important et comprend à la fois des facteurs de croissance hématopoïétiques tels que l'EPO ainsi que des cytokines immunomodulatrices telles que l'IL-2 et des cytokines inflammatoires telles que l'interféron gamma. Sous l'influence de cytokines, entre autres, les cellules dendritiques arrivent à maturation et migrent vers les tissus lymphoïdes secondaires, où elles interagissent avec les cellules B et les cellules T. Les cytokines sont produites par des cellules spécifiques ou non, et agissent le plus souvent dans l'environnement de celles-ci, par sécrétion paracrine, voire autocrine lorsque les cytokines agissent sur les cellules productrices. Parfois, elles agissent à distance comme dans le cas de l'interleukine 6 (IL-6) via la circulation sanguine : leur sécrétion peut donc être également endocrine. Les cellules productrices peuvent être des cellules de l'immunité : des macrophages pour l'IL-1, l'IL-12, le TNF α , le G-CSF, le granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), etc. ; des cellules T pour l'IL-2, le TNF α , l'interféron gamma (IFN γ), le GM-CSF, etc. ; des fibroblastes pour le GM-CSF et l'IFN β ; des leucocytes pour l'IFN α (5). C'est dire donc globalement qu'il existe 4 familles de cytokines : les hématopoïétines, les interleukines (IL), la famille des TNF et les chimiokines.

Les fonctions des différentes cytokines :

Hématopoïèse	Immunité innée	Immunité adaptative
G-CSF, GM-CSF, IL3, IL5, L'IL7, IL11, ...	IL1, TNF α , IL6, IL12, INF β , TNF β	IL2, IL4, IL10, TGF β , INF γ , IL17

Tableau 3: fonctions des cytokines

B. L'auto-immunité

L'auto-immunité désigne le développement d'auto-anticorps et/ou de lymphocytes auto-réactifs dans le système immunitaire. Lorsqu'elle est pathologique, cette réaction entraîne des maladies auto-immunes.

C. Les transducteurs de signaux et activateurs de facteurs de transcription

Le STAT agit à la fois comme transducteur de signal dans le cytoplasme et comme activateur de transcription dans le noyau. Actuellement, sept types de protéines STAT sont connus : STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 α , STAT5 β et STAT6 ; elles sont impliquées dans différents processus biologiques tels que l'immunité, la division cellulaire, la mort cellulaire et la formation de tumeurs (6).

STAT1 est le principal médiateur de la réponse cellulaire aux interférons. Il joue un rôle clé dans la réponse immunitaire contre les virus et les mycobactéries en transduisant dans le noyau le signal des IFN de type I (IFN α , IFN β , IFN ϵ , IFN κ et IFN ω), IFN de type II (IFN γ) et IFN de type III (IFN λ). Comme la plupart des protéines de la famille STAT, il est constitué de six régions différentes: un domaine N-terminal hélicoïdal (DN) qui est important pour les interactions entre dimères STAT adjacents sur l'ADN; un domaine bobiné (DBE) qui interagit avec les protéines régulatrices; un domaine de liaison à l'ADN (DLA) pour la reconnaissance de séquences d'ADN spécifiques de gènes cibles; un domaine de liaison hélicoïdale (DLH) impliqué dans l'exportation nucléaire et la liaison à l'ADN; un domaine d'homologie Src 2 (DSH2) pour la liaison et la dimérisation des récepteurs (6) ; un domaine de transactivation C-terminal (DTC) qui contient des résidus spécifiques qui sont phosphorylés lors de l'activation transcriptionnelle. Il existe deux isoformes de STAT1 produites par épissage alternatif de son transcrit : STAT1 α (91 kDa) et STAT1 β (84 kDa). STAT1 α est constitué de 750 acides aminés et représente la forme principale de STAT1. STAT1 β est une forme courte et est constituée de 712 acides aminés (7).

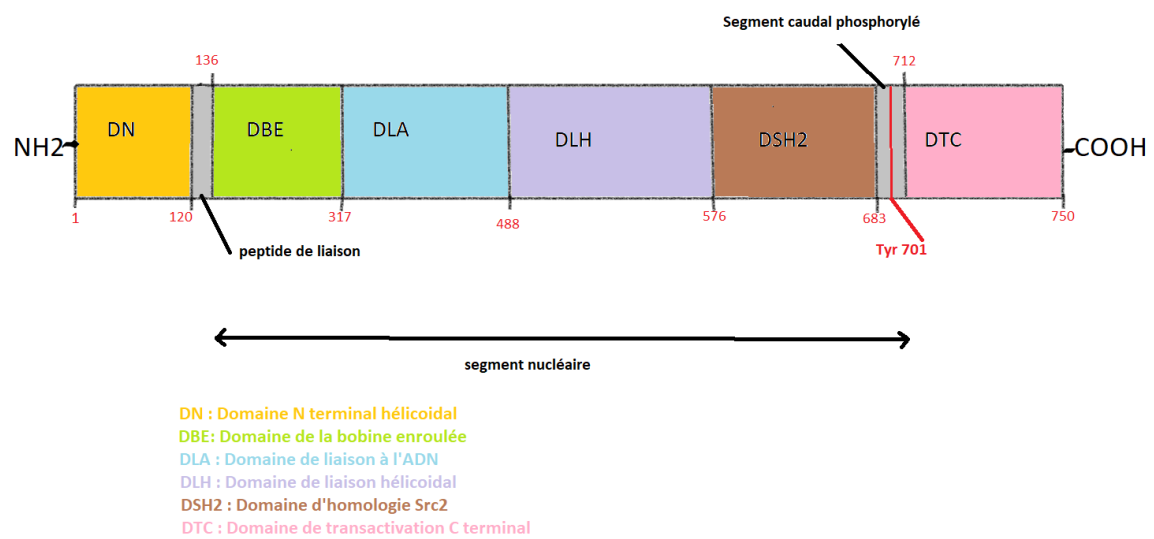


Figure 1 : Structure de la protéine STAT1



CAS CLINIQUE



II. CAS CLINIQUE

A. Identité

Il s'agit d'une fillette âgée actuellement de huit ans, née le 12 Juillet 2015, première d'une fratrie de 3 enfants ; née de parents d'origine marocaine sans notion de consanguinité. Le père est âgé de 40 ans et la mère de 39 ans en 2023. Elle est issue d'une grossesse suivie, menée à terme suivie d'un accouchement par voie basse.

B. Motif de consultation

La patiente consulte pour des lésions cutanéomuqueuses associées à une toux.

C. Antécédents

- Il n'y a pas de notion de souffrance néonatale ;
- Poids de naissance de 3500 g, sous allaitement mixte avec diversification alimentaire à l'âge de six mois.
- On note un retard des acquisitions motrices :
 - Position assise + position debout : acquises en retard (six mois et trois ans)
 - Tenue de la tête à six mois
 - Premières syllabes à un an
 - Marche à deux pas avec et sans appui à trois ans.
- Notion de muguet buccal persistant depuis J15 de vie.
- Hospitalisation à l'âge d'un an pour exploration d'une candidose buccale dans le service de Pédiatrie 3.
- Notion de plusieurs hospitalisations en Pédiatrie 1 pour candidose sur déficit immunitaire probable.

➤ Hospitalisation à l'âge de trois ans pour des épisodes de toux chronique associées à des brûlures mictionnelles dans un contexte de forte fièvre chiffrée à 39-40 degrés. La patiente se plaignait également d'otalgies bilatérales. La mère rapporte une difficulté d'alimentation. L'examen général retrouvait une patiente de huit kg (-3DS) pour une taille 83,5 cm (-2DS), avec un périmètre crânien à 46 cm (normal) ; fébrile à 39 degrés. L'examen clinique retrouve des râles pulmonaires ronflants bilatéraux ; l'examen de la sphère buccale retrouve un enduit blanchâtre recouvrant la langue et la cavité buccale. L'examen à l'otoscope retrouve un tympan droit congestif et un tympan gauche sans anomalie. Le bilan biologique retrouvait une anémie hypochrome et microcytaire (hémoglobine : 8,4g/dl, VGM : 65, TCMH à 19%), un syndrome infectieux (leucocytes à 11800 éléments/mm³ à prédominance neutrophile ; Protéine C réactive à 143). Le sous-typage lymphocytaire était normal et le test d'exploration oxydative des polynucléaires neutrophiles est revenu normal. Le dosage des immunoglobulines A, G, E, et M était normal. L'élastase était normale et le test à la sueur est revenu négatif. La sérologie VIH et les sérologies virales B et C étaient négatives. La tomodensitométrie thoracique réalisée objectivait une dilatation des bronches sans adénopathies hilo-médiastinales avec un aspect en faveur de séquelles de virose. La fibroscopie œsogastroduodénale retrouvait une œsophagite mycosique associée à une bulbo-duodénite et la biopsie des lésions pour étude anatomo-pathologique objectivait une œsophagite aigue avec jéjunite sans atrophie villositaire. L'examen direct de l'écouvillonnage du muguet buccal retrouve des levures et des pseudo-filaments et la culture objective des colonies de *Candida albicans*. L'examen parasitologique des selles et la coproculture sont revenus négatifs. Le bilan phtysiologique est revenu négatif. L'échocardiographie était sans particularité. Elle a été initialement mise sous Triflucan (fluconazole) en intraveineuse à raison de 6mg/kg/j pendant 10 jours puis relayée par le 5-fluorocytosine : 50mg/kg/j après réalisation de l'antifongigramme pendant 03 semaines ; ce traitement était associé à une Ampicilline (Unasyn*) à raison de 80 mg/kg/j pendant 07 jours + soins locaux + ration de base et sels de réhydratation orale à volonté.

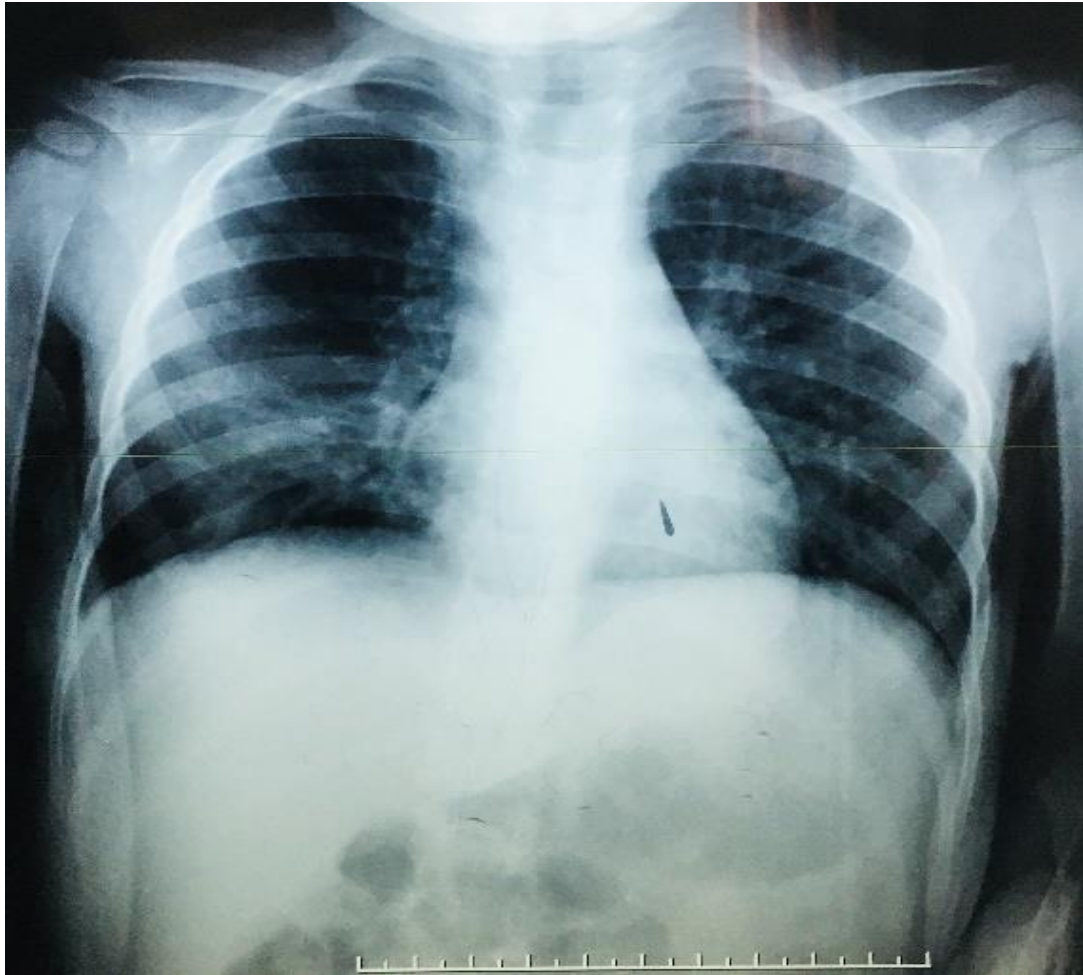


Figure 2 : Photo prise au service de P1 : radiographie thoracique réalisée le 20/09/2017 montrant un syndrome bronchique droit.

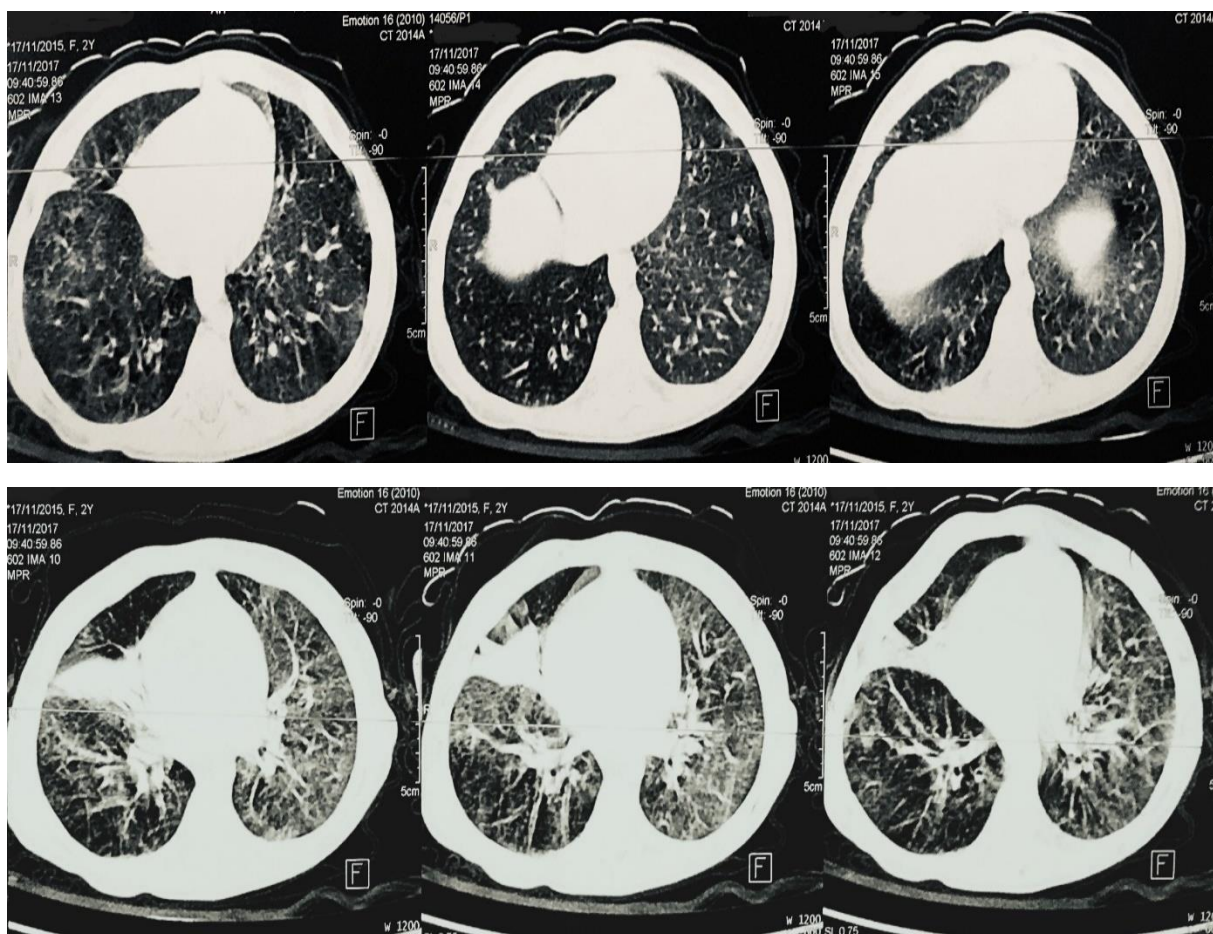


Figure 3 : Tomodensitométrie thoracique réalisée le 17/11/2017 objectivant une dilatation bilatérale des bronches + aspect en verre dépoli du parenchyme pulmonaire ; photo prise au service de P1.

➤ Hospitalisation à cinq ans de vie dans le service de Pédiatrie 3 pour dénutrition avec des vomissements associés à un tableau de pneumopathie d'origine candidosique (toux grasse + hémoptysie). Poids à cet âge : 11 kg (-3DS) ; taille : 94 cm (-3DS). La patiente présentait une onychomycose aux deux pouces, et quelques lésions cutanées achromiques localisées au visage et au tronc. La radiographie thoracique réalisée objectivait un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral. Le scanner thoracique montrait une dilatation diffuse des bronches, sacciforme et moniliforme d'allure surinfectée. La recherche de Bacilles de Koch dans les crachats est revenue négative. L'âge osseux déterminé par la méthode de Greulich et Pyle retrouvait une valeur correspondant à deux ans. La recherche de *Pneumocystis Jiroveci* était négative. L'examen direct des prélèvements faits sur les ongles, le muguet et les crachats induits retrouvait des levures et des pseudo-filaments. Les différentes cultures montraient clairement la présence de *Candida albicans*. L'examen direct des lésions cutanées notait la présence de *Malassezia furfur*, l'agent responsable du pityriasis versicolor. L'examen des urines ne retrouvait aucun élément fongique. La patiente a été mise sous Triflucan (fluconazole) 12 mg/kg/j en intraveineuse + Oméprazole pendant trois jours associée à une antibiothérapie à base d'aminosides et de céphalosporines de troisième génération pendant dix jours. L'évolution a été marquée par une régression de la symptomatologie respiratoire : pas de signes de lutte, ni de râles ronflants. La patiente était sortie avec un traitement par voie orale à base de cotrimoxazole 40mg*3/j, fluconazole comprimés 50mg*2/j et miconazole nitrate gel : 1 application 3 fois par jour.



Figure 4 : Radiographie thoracique réalisée 09/09/2020 objectivant un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral ; photo prise au service de P1.

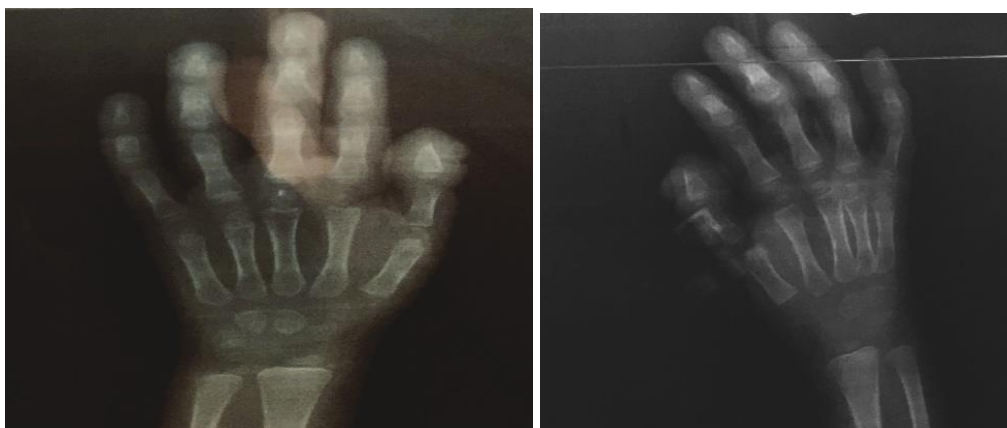


Figure 5 : Radiographies des mains réalisée le 23/09/2020 ayant permis de déterminer un âge osseux de 02 ans ; photos prises au service de P1.

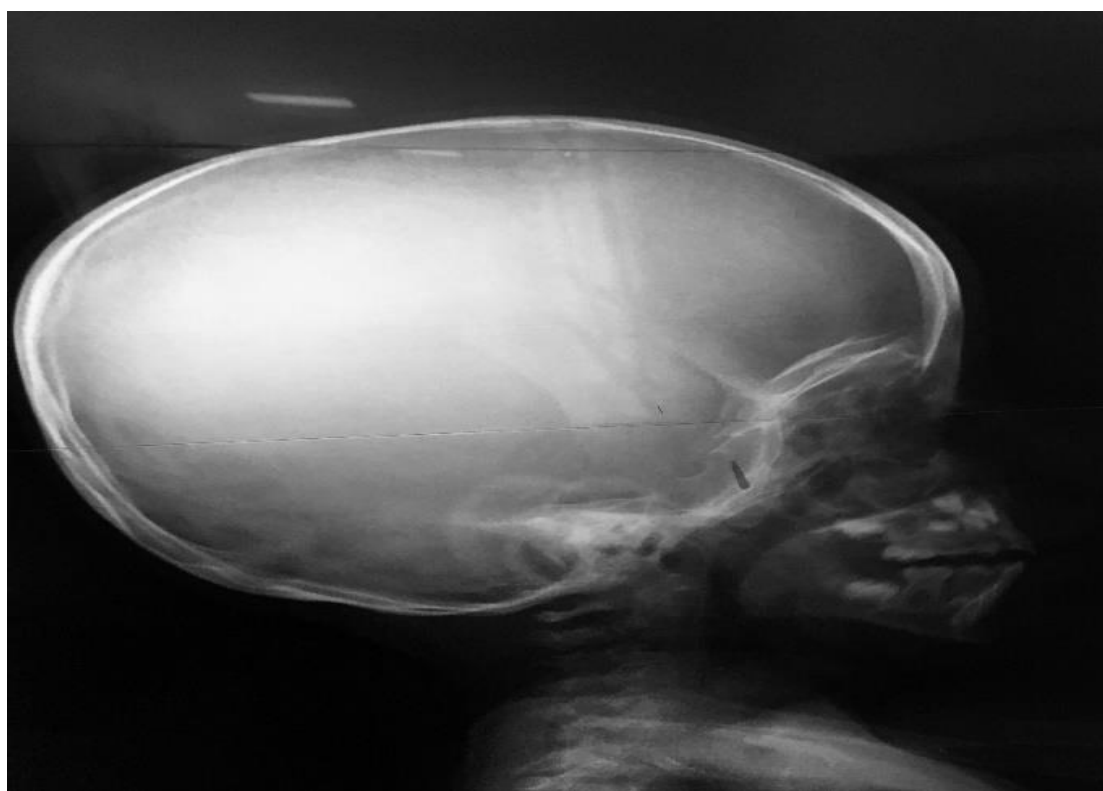


Figure 6 : Radiographie du crâne de profil réalisée le 23/09/2023 n'objectivant pas de lésion osseuse évidente ; photo prise au service de P1.

- Hospitalisation à six ans de vie pour hémoptysie associée à des vomissements et une fièvre chiffrée à 40°C dans le service de Pédiatrie 1. Les doses de son précédent traitement ont été doublées avec une évolution stationnaire. On notait chez la patiente un état de dénutrition sévère avec la fonte de la graisse sous-cutanée (côtes visibles et proéminentes, front proéminent). La patiente gardait toujours un muguet buccal et une onychomycose au niveau des deux pouces. Le bilan biologique réalisé en hospitalisation objectivait une hémoglobine à 8,7g/dl (CCMH : 28%, VGM à 73), des leucocytes à 20290 éléments/ml. L'examen cytobactériologique des crachats a mis en évidence des globules blancs supérieur à 25 éléments/champ et la coloration gram retrouvait des Cocci Gram positif, des bacilles gram positifs et des bacilles gram négatifs. Elle a été mise sous Cotrimoxazole 40mg*3/j ; Nomyc 50 mg*2/j et Daktarin 1application*3/j

D. Examen clinique (datant du 16/06/2022)

- ❖ Examen général : enfant conscient, apyrétique ; poids de 10 kg (plus de -3DS) ; taille de 120 cm (plus de -3DS) ; stable sur le plan hémodynamique avec une tension artérielle à 93/50 mmHg et un temps de recoloration inférieur à 3s.
- ❖ A l'examen cardiovasculaire : Fréquence cardiaque à 150 battements/mn ; les bruits cardiaques sont bien perçus sans souffle ni bruit surajouté. Les pouls périphériques sont présents et symétriques
- ❖ A l'examen de l'appareil respiratoire : Fréquence respiratoire : 28 cycles/mn avec une SaO₂ à 98% à l'air ambiant.

On note une disparition du panicule adipeux avec saillie des côtes.

Pas de signes de lutte respiratoire.

L'auscultation retrouve des râles ronflants aux bases pulmonaires.

- ❖ A l'examen ORL :

Sphère buccale : enduit blanchâtre recouvrant la langue, associé à des dépôts blanchâtres dans la cavité buccale ; on note un mauvais état buccodentaire.

A l'otoscope : tympan droit congestif ; tympan gauche sans anomalie.

❖ A l'examen abdominal

On note un abdomen souple sans hépato-splénomégalie palpable.

❖ A l'examen cutanéomuqueux : conjonctives normo colorées

Lésions érythémato-vésiculeuses prurigineuses au niveau du tronc.

Lésions dépigmentées au niveau des membres inférieurs.

Lésions crouteuses du cuir chevelu.

Folliculite du visage.

Hippocratisme digital associé à un hippocratisme des orteils

Onychomycose atteignant les deux pouces.

Muguet buccal + stomatite buccale



Figure 7 : Onychomycose du pouce gauche + hippocratisme digital ; photo prise au service de P1



Figure 8 : *Stomatite buccale + mauvais état bucco-dentaire*

- Examen des aires ganglionnaires : poly-adénopathies cervicales et inguinales.

E.Examens complémentaires

1. Bilan biologique

❖ Hémogramme

Variables	Résultats
Hémoglobine	9.9 g/dl
VGM	70.9
CCMH	32.1
Plaquettes	468000
Leucocytes	20470
Polynucléaires neutrophiles	13820
Lymphocytes	5040
Monocytes	1100
Eosinophiles	0

Tableau 4 : Hémogramme fait en juin 2022

❖ Ionogramme sanguin

Variables	Résultats
Na+	139
K+	4.08
Ca2+	90

Tableau 5 : Ionogramme sanguin réalisé en juin 2022

- Glycémie : 0,8 g/l
- Bilan rénal : urée 0,28 ; Créatinine : 34
- Bilan lipidique

Variables	Résultats
Cholestérol total	1.22
HDL cholestérol	0.19
Triglycérides	2.3
Cholestérol total/HDL	6.42

Tableau 6 : Bilan lipidique fait en juin 2022

- Bilan hépatique

Variables	Résultats
ASAT	52 UI/l
ALAT	28 UI/l
Gamma glutamyl transférase	25 UI/l

Tableau 7 : Bilan hépatique datant de juin 2022

- le bilan dans le cadre de la mucoviscidose est revenu normal (Test à la sueur : 25 ul/l)
- Recherche de BK dans les crachats réalisée en 2017 négative
- Bilan thyroïdien dans le cadre du retard saturopondéral est revenu normal
- Le bilan dans le cadre de la maladie coéliqua est revenu normal (anticorps anti transglutaminase normaux)
- Bilan de déficit immunitaire :

Le bilan de déficit immunitaire révèle des éléments préoccupants malgré certaines valeurs dans les normes. La sérologie pour le VIH est négative, éliminant toute présence de ce virus. De même, les dosages des immunoglobulines sont dans les limites normales, signe d'une réponse immunitaire globalement adéquate. Cependant, le sous-typage lymphocytaire ne montre aucune anomalie, mais le taux de lymphocyte Th17 de la patiente est remarquablement bas à 0.18, bien en dessous des valeurs de référence. Cette baisse significative pourrait indiquer un affaiblissement du système immunitaire ou des problèmes immunologiques sous-jacents.

2. Explorations radiologiques

a) Radiographies standards

Les radiographies standards du thorax montrent un syndrome interstitiel bilatéral avec des micronodules para hilaires bilatéraux, une horizontalisation bilatérale des côtes. Par ailleurs, on note des lésions caverneuses para hilaires bilatérales.



Figure 9 : Radiographie du thorax réalisée le 16/06/2022 objectivant un syndrome interstitiel bilatéral associé à des micronodules para-hilaires bilatéraux ; photo prise au service de P1.

b) Echographie abdominale

- A l'échographie abdominale réalisée en 2017, on retrouvait un foie modérément augmenté de taille (Flèche hépatique à 9cm), de contours réguliers et d'échostructure homogène.
- Au cours de cette hospitalisation, on n'a réalisé aucun examen échographique.

c) Fibroscopie gastroduodénale

Au cours de cette hospitalisation, aucune fibroscopie n'a été réalisée.

Par contre celle de 2017 retrouvait une bulbo duodénite + une œsophagite. A la biopsie jéjunale : on notait une jéjunite interstitielle sans atrophie villositaire œsophagienne : œsophagite aigue ex ulcéraire mycosique.

3. Test d'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles

Cet examen est revenu normal.

4. Etude génétique

a) Extraction de l'ADN

De l'ADN génomique a été extrait à partir de sang entier en utilisant l'instrument Chemagic™ 360 et le kit (PerkinElmer).

b) Séquençage de l'exome complet

Une bibliothèque adaptatrice a été préparée avec le kit TruSeq DNA Sample Prep (Illumina). La capture de l'exome a été effectuée avec le kit SureSelect Human All Exon V6 (Agilent Technologies). Le séquençage par paires a été effectué sur le système HiSeq 2500 (Illumina), générant des lectures de 100 bases. Les séquences ont été alignées avec la version GRCh37 de la séquence de référence du génome humain à l'aide du logiciel Burrows-Wheeler Aligner⁸. Le traitement ultérieur et l'appel de variants ont été réalisés avec le Genome Analysis Toolkit⁹, SAMtools¹⁰ et les outils Picard (<http://broadinstitute.github.io/picard/>). Les variants ont ensuite été annotés avec un logiciel d'annotation interne et une première stratégie de filtrage basée sur les gènes IEI connus, comme décrit dans la Classification Phénotypique de l'IUIS¹¹ ; ce qui nous a permis d'identifier le variant rare c.878C>T/WT STAT1 déjà signalé comme étant à l'origine de la maladie.

c) Séquençage Sanger

Nous avons validé la variation génomique chez le patient et ses proches en amplifiant l'exon 10 du gène STAT1 avec les amorces suivantes (5-GGCTGCTTCTGGACTGTT-3' et 5'-ACGGTAAAATGTTCTCTGT-3') en utilisant la polymérase DreamTaq™ green (Thermofisher Scientific) conformément aux instructions du fabricant. Les amplicons ont ensuite été séquencés avec la technologie BigDye Terminator™ (Thermofisher Scientific) sur un analyseur génétique ABI 3500XL (Thermofisher Scientific). Le logiciel Sequence Scanner v1.0 a été utilisé pour lire les séquences.

d) Résultats de l'étude

Les variants ont ensuite été annotés à l'aide d'un logiciel d'annotation interne et d'une première stratégie de filtrage basée sur les gènes IEI connus, comme décrit dans la Classification Phénotypique de l'IUIS 11, ce qui nous a permis d'identifier le variant rare c.878C>T/WT (P293L) du gène STAT1, déjà signalé comme étant à l'origine de la maladie.

F.Prise en charge

La patiente a été hospitalisée et a reçu comme traitement du Fluconazole 12mg/kg/j pendant 14 jours par voie intraveineuse associée à une antibioprophylaxie à base de Cotrimoxazole 40mg/kg/j pendant dix jours.

En résumé

Il s'agit d'une patiente de huit ans avec des antécédents de bronchopneumopathies à répétition, d'infections mycosiques à répétition et de diarrhées persistantes présentant une bronchopneumopathie associée à des infections mycosiques cutanéomuqueuses avec un retentissement à type de retard saturo-pondéral manifeste (-3DS) chez qui l'ensemble des examens paracliniques a permis de retenir une candidose cutanéomuqueuse avec atteinte respiratoire, due à *Candida albicans*, secondaire à une mutation du gène STAT1 avec Gain de fonction ; entrant dans le cadre d'une erreur innée de l'immunité.



DISCUSSION



III.DISCUSSION

A. Epidémiologie

La majorité des études concernant la mutation du gène STAT1 a été effectuée en Asie. La littérature concernant les diverses présentations de cette mutation est très variée et concerne ses aspects cliniques, paracliniques ou thérapeutiques. Les mutations décrites concernent le déficit complet en STAT1 autosomique récessif (AR), le déficit partiel en STAT1 AR, le déficit en STAT1 autosomique dominant (AD) et le gain de fonction en STAT1 (AD) (8). Il ressort clairement que les données sont surtout orientées vers la mutation STAT1-GOF, bien que les autres phénotypes aient des présentations tout aussi graves. La plus grande étude effectuée sur les patients porteurs de la mutation génétique STAT1-GOF avec des manifestations cliniques remonte à 2016. Cette étude portait sur 274 patients de 167 familles issues de 40 pays ayant une mutation STAT 1-GOF prouvée par étude génétique. La pénétrance des différentes mutations STAT1-GOF était complète avec 98% des patients ayant développé une candidose cutanéomuqueuse ; l'âge moyen était d'environ 1 an. Le ratio sexe garçon/fille était de 1.03 , dénotant une distribution égale de la mutation entre le deux sexes (9).

Dans notre étude, la patiente est de sexe féminin et a développé les premiers symptômes à J15 de vie avec confirmation du diagnostic par étude génétique à huit ans.

B. Physiopathologie

1. La voie de signalisation JAK/STAT

La voie JAK-STAT (Janus kinase - signal transducer and activator of transcription) est une voie de signalisation cellulaire impliquée dans des processus tels que l'immunité, la division cellulaire, la mort cellulaire et la formation de tumeurs. Cette voie transmet des informations des signaux chimiques à l'extérieur de la cellule jusqu'au noyau cellulaire, ce qui active la transcription des gènes. Elle est composée de trois éléments clés : les Janus kinases (JAKs), les protéines signal transducer and activator of transcription (STATs) et les récepteurs qui se lient aux signaux chimiques (10). Les JAKs sont des enzymes qui phosphorylent les STATs, lesquels se lient ensuite directement à l'ADN et régulent l'expression des gènes (11). Il existe quatre membres dans la famille des JAK : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2, tandis que la famille des

STAT comprend sept membres : STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 α , STAT5 β et STAT6 (12). La voie JAK-STAT est impliquée dans de nombreuses maladies humaines, notamment les maladies auto-immunes, les cancers et les troubles affectant le système immunitaire (11). Par conséquent, cette voie est devenue une cible thérapeutique attrayante pour le traitement de diverses maladies . En résumé, la voie JAK-STAT est une voie de signalisation cellulaire importante impliquée dans de nombreux processus biologiques et pathologiques, et elle est actuellement étudiée pour son potentiel thérapeutique dans le traitement de diverses maladies.

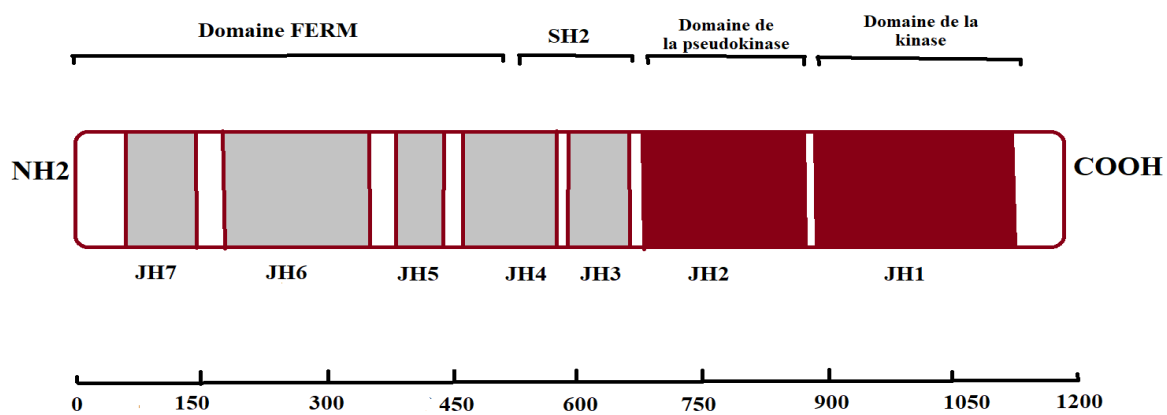


Figure 10 : Figure représentant la protéine Janus Kinase ; FERM : band 4. 1 ezrin , radixin and moesin ; SH2 : domaine d'homologie Src2; JH : Janus Homology

Environ 50 cytokines signalent via la voie JAK/STAT pour orchestrer l'hématopoïèse, induire l'inflammation et contrôler la réponse immunitaire. Les facteurs influençant l'activité de signalisation JAK/STAT, tels que la diversité des cytokines, le profil des récepteurs, le chevauchement de la spécificité JAK et STAT parmi les fonctions non redondantes de ce complexe, les régulateurs positifs et les régulateurs négatifs, démontrent la complexité de l'architecture de la voie, qui peut être rapidement perturbée par des mutations.

2. Activation et transcription STAT

Avant l'activation, les STATs sont trouvées sous forme de dimères inactifs dans le cytoplasme. Les domaines de liaison à l'ADN et de la bobine enroulée de deux monomères STAT interagissent pour former un dimère réciproque. Les STATs sont activés par phosphorylation catalysée par JAK d'une tyrosine spécifique entre le SH2 et le domaine de transactivation. Au lieu de se lier au récepteur phosphorylé, le domaine SH2 de chaque monomère STAT se lie maintenant à la tyrosine phosphorylée (pTyr) nouvellement créée dans l'autre monomère, ce qui entraîne une dissociation du récepteur et une réorientation pour former la conformation active avec un domaine de liaison à l'ADN exposé. Ces dimères se transloquent ensuite dans le noyau et induisent la transcription de gènes dont les promoteurs contiennent les sites de liaison STAT appropriés. Les STATs forment une structure en forme de ciseaux autour de l'ADN (stabilisé par les interactions réciproques entre le domaine SH2 d'un monomère et la pTyr de l'autre) et la transcription est facilitée par le recrutement de coactivateurs transcriptionnels tels que CBP/P300. La détermination de l'ensemble complet des gènes régulés à la hausse par chacune des protéines STAT a été difficile à catégoriser en raison de l'activation d'autres facteurs de transcription par diaphonie de voies ; cependant, plusieurs centaines à plusieurs milliers de gènes semblent être activés par chaque STAT activé ainsi qu'un certain nombre de gènes régulés à la baisse. La déphosphorylation de STAT par les phosphatases dans le noyau leur permet de retourner dans le cytoplasme pour d'autres cycles d'activation. Bien que les STAT soient connus pour être des facteurs de transcription actifs à l'état phosphorylé, il existe des cas où les STAT non phosphorylés semblent également jouer un rôle dans la transcription des gènes. Il a également été suggéré que les STATs non phosphorylés sont importants pour maintenir la stabilité de l'hétérochromatine en s'associant à HP1, une protéine d'hétérochromatine nécessaire à la formation d'hétérochromatine (12-13).

3. Régulation négative de la voie de signalisation JAK/STAT

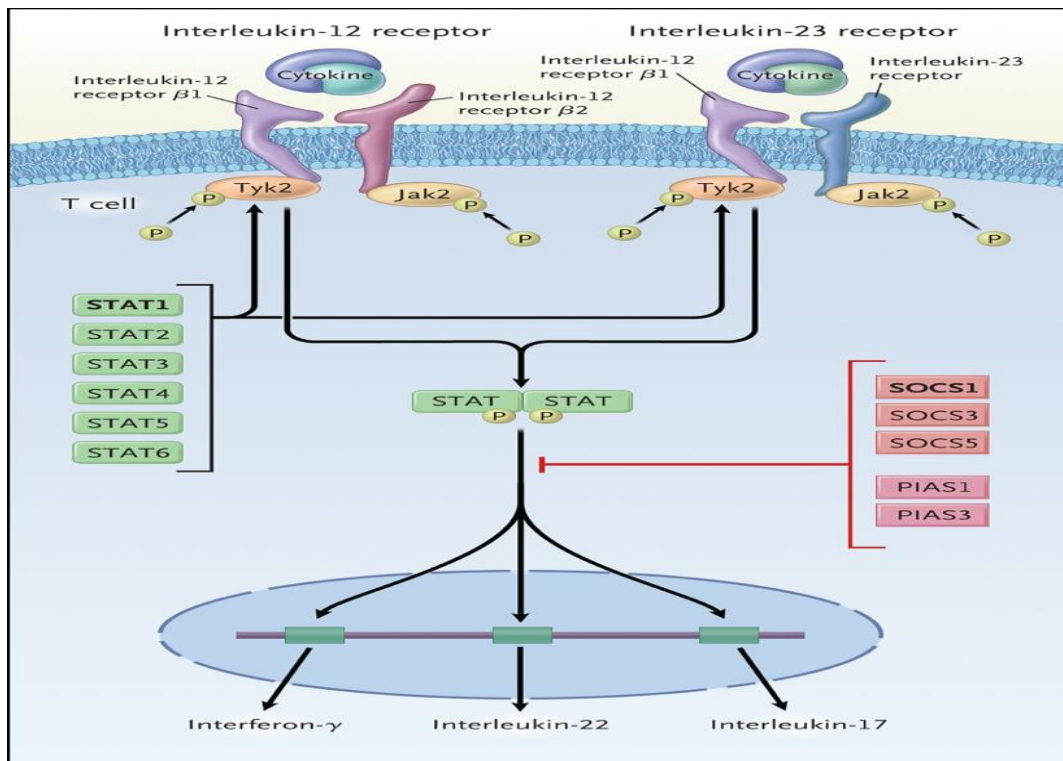


Figure 11 : Représentation simplifiée des différentes familles de STAT ; SOCS : suppressor of cytokine signaling ; PIAS : protein inhibitor of activated STAT ; JAK : Janus kinase ; TYK : tyrosine kinase

La signalisation via la voie de signalisation JAK-STAT est un processus dynamique qui implique la transmission rapide du signal de la membrane cellulaire au noyau, suivie d'une réponse hautement organisée, d'une régulation négative et d'une atténuation ultérieure contrôlée du signal initial.

a) Les protéines SOCS (suppressor of cytokine signaling)

Les protéines SOCS sont les principaux moteurs de l'atténuation du signal, elles sont induites par l'exposition aux cytokines (via STAT) et agissent ensuite comme inhibiteurs de rétroaction négative pour désactiver la cascade de signalisation. Il existe huit protéines SOCS codées dans le génome humain, SOCS1-7 et CIS. Toutes les huit contiennent des domaines N-terminaux de longueur variable et souvent de fonction inconnue, mais sont définis par la présence d'un domaine SH2 central et d'un court domaine C-terminal appelé boîte SOCS. CIS

et SOCS1/2/3 sont les membres de la famille associés à l'inhibition de la signalisation par les cytokines induisant JAK/STAT, tandis que les autres protéines SOCS semblent réguler la signalisation par des facteurs tels que l'EGF et l'insuline (14).

b) Les phosphatases

L'association de la cytokine avec le récepteur approprié déclenche une cascade de phosphorylation intracellulaire de la tyrosine : les JAKs sont d'abord autophosphorylés, les récepteurs sont ensuite phosphorylés par ces JAK activés et enfin les STAT sont phosphorylés leur permettant d'adopter leur conformation active. Il n'est donc pas surprenant que les phosphotyrosines phosphatases (PTP) jouent un rôle crucial dans la régulation de ces voies de signalisation. Les phosphatases sont exprimées de manière constitutive et ne sont pas des inhibiteurs directs rétroactifs. Ainsi, elles ont tendance à réduire l'amplitude de la cascade de signalisation plutôt que de contrôler sa durée. C'est l'équilibre entre l'action de ces phosphatases et l'activité des JAKs qui détermine le flux dans la voie (15).

c) La protéine adaptatrice lymphocytaire

La protéine adaptatrice lymphocytaire, également connue sous le nom de SH2B3, est un membre du domaine SH2 contenant la famille des protéines adaptatrices parmi lesquelles APS (SH2B1) et SH2B (SH2B2). Cette famille de protéines contient trois domaines distincts : un domaine de dimérisation (phénylalanine zipper) qui permet l'homo-dimérisation, un domaine d'homologie de Pleckstrin (PH) et un domaine SH2. Alors que l'APS et le SH2B semblent activer la signalisation des cytokines, la protéine adaptatrice lymphocytaire est un régulateur négatif des cytokines qui signalent via JAK2, en particulier l'EPO et la TPO (16).

d) Les inhibiteurs de protéines STAT activées (PIAS)

L'inhibiteur protéique de STAT activé a été validé en tant que régulateur négatif de la signalisation STAT. La famille PIAS des mammifères comprend PIAS1, PIAS3, PIASx et PIASy. Des études ultérieures ont démontré que PIAS1 et PIAS3 bloquent l'ADN activité de liaison de STAT1 et STAT3 respectivement tandis que PIASx et PIASy suppriment l'activité transcriptionnelle de STAT1 et STAT4 en recrutant des molécules co-répressives (17).

4. Le lymphocyte T auxiliaire 17 (LTh17)

Récemment, une nouvelle population de lymphocytes T CD4 effecteurs caractérisée par la sécrétion d'IL-17, identifiée comme des cellules Th17, s'est avérée être phénotypiquement, fonctionnellement et évolutivement distincte des cellules Th1 et Th2. Lorsqu'ils sont activés, les lymphocytes Th17 initient rapidement une réponse inflammatoire principalement dominée par les polynucléaires neutrophiles. La réponse immunitaire gouvernée par les lymphocytes Th17 est plus importante au niveau de l'épithélium et de la surface des muqueuses, ceci étant dû au panel de récepteurs aux chimiokines et de cytokines effectrices qu'ils expriment (18).

Les cellules Th17 ont été impliquées dans la défense de l'hôte, les maladies inflammatoires, la tumorigenèse, les maladies auto-immunes et le rejet de greffe, qui sont tous médiés par la production de plusieurs cytokines, y compris IL-17A, IL-17F, IL-21 et IL-22. L'IL-17A et l'IL-17F sont des cytokines clés dans le recrutement, l'activation et la migration des neutrophiles et des monocytes et peuvent cibler les cellules non immunitaires (telles que les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules épithéliales) pour induire des médiateurs pro-inflammatoires, comme les cytokines, les facteurs de stimulation des colonies, les chimiokines et les métalloprotéinases. L'IL-21 régule la différenciation des lymphocytes T CD4 en cellules Th17 de manière autocrine, amplifiant ainsi les réponses Th17 et induisant la boucle autocrine.

5. Organisation de la voie de signalisation JAK/STAT et ses implications : focus sur le STAT1

Le STAT1 régule la signalisation cellulaire en réponse aux différents stimuli incluant les interférons de type I, II, III et l'interleukine 27 (8). Le rôle spécifique de STAT1 dans les voies de signalisation IFN a été clairement démontré par Meraz et al. en 1996, chez des souris déficientes en STAT1 (19). Ces souris présentaient un état complet d'insensibilité à l'IFN α ou à l'IFN γ et étaient incapables de se défendre contre différents types d'infections. Des mutations faux-sens hétérozygotes du STAT1 ont été identifiées chez environ la moitié des patients susceptibles aux infections fongiques cutanéomuqueuses. Ces mutations sont situées dans le domaine de liaison à l'ADN de STAT1 et provoquent une amplification induite de signal au niveau de la tyrosine phosphorylée (pSTAT1) en altérant la déphosphorylation nucléaire. En outre, l'augmentation des niveaux de pSTAT1 entraîne une régulation positive de l'ARNm et des protéines STAT1 dans les cellules Natural Killers (NK) et les cellules T initialement latentes, ce qui suggère que l'activation de la voie de signalisation STAT1 peut amplifier davantage la réponse cellulaire aux IFN de type I et de type II chez ces patients. L'augmentation de la réponse cellulaire à l'IFN- α/β , l'IFN- γ et à l'interleukine-27 est associée à une altération du développement des cellules T CD4 produisant de l'IL-17 (cellules Th17), un type cellulaire qui joue un rôle important dans le contrôle des infections à candidose cutanéomuqueuse ; et, potentiellement, d'autres infections fongiques, comme l'aspergillose. La différenciation des cellules Th17 à partir des cellules T naïves dépend strictement de la signalisation STAT3 lors de la stimulation par IL-1b, IL-6 et IL-23. En effet, les mutations STAT3 LOF chez les patients atteints du syndrome d'hyper immunoglobuline E (IgE) autosomique dominante entraînent une susceptibilité sélective aux infections fongiques par altération de la transcription médiée par STAT3 de gènes tels que RORC (related orphan receptor C) et IL17 qui sont liés à la différenciation et à la fonction effectrice des cellules Th17.

Dès lors que le déficit en cellules Th17 est une caractéristique des patients atteints de candidose cutanéomuqueuse ; également présent chez ceux présentant des mutations STAT1 GOF, cela suggère que les mutations STAT1 GOF altèrent l'activité de STAT3 (20).

Notons que dans notre étude le taux de lymphocytes Th17 de la patiente était à 0.18.

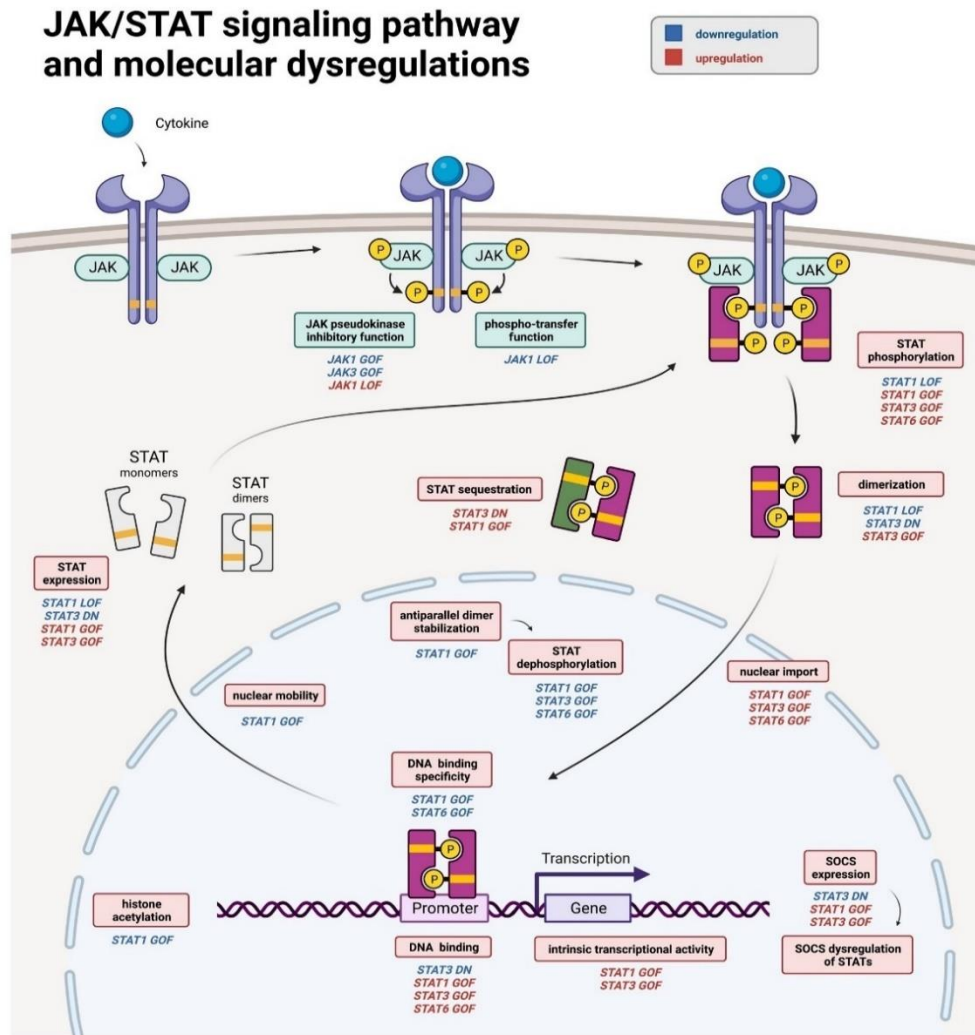


Figure 12 : La voie traditionnelle JAK – STAT et la dysrégulation moléculaire. Au niveau moléculaire, une série de dysrégulations possibles peuvent survenir dans les maladies JAK/STAT LOF et GOF. La plupart des mécanismes pathologiques moléculaires qui ont été étudiés à ce jour pour les syndromes respectifs sont illustrés ici. Des défauts du domaine pseudokinase des JAK peuvent survenir, dont certains peuvent entraîner une perturbation de la fonction de transfert de phosphate de JAK. En outre, les défauts de phosphorylation STAT, de dimérisation ou de liaison d'autres STAT jusqu'à leur séquestration affectent l'activité STAT. De plus, les dimères STAT sont connus pour se déstabiliser dans leur conformation antiparallèle, ce qui peut favoriser la déphosphorylation STAT. L'altération de l'importation et de la mobilité nucléaire peut entraîner l'accumulation nucléaire de dimères STAT actifs. Les variations de la spécificité de liaison à l'ADN, de l'affinité de liaison à l'ADN, des changements épigénétiques et de l'activité transcriptionnelle conduisent finalement à une expression accrue, diminuée ou non spécifique des gènes cibles en aval. L'expression modifiée des SOCS qui en résulte avec une dérégulation des STAT n'est qu'un mécanisme parmi d'autres par lequel JAK/STAT LOF et GOF peuvent avoir un effet supplémentaire. Les régulations à la baisse sont indiquées en bleu; Les régulations à la hausse sont indiquées en rouge (21).

C. Etude génétique des différentes mutations stat1

STAT1 est composé de 7 domaines, et chacune de leurs fonctions a été étudiée en détail. Plus d'une centaine de mutations de STAT1 ont été identifiées dans tous les domaines, conduisant à un phénotype clinique large qui se rapporte aux différentes descriptions connues de mutations. Ainsi, on peut distinguer les mutations de perte de fonction (Lost Of Function), dominant-négatif (DN) et de gain de fonction (Gain Of Function). À ce jour, les erreurs innées de l'immunité STAT1 humaine sont classées en 4 types de maladies d'immunodéficience : le déficit complet en STAT1 autosomique récessif (AR), le déficit partiel en STAT1 AR, le déficit en STAT1 autosomique dominant (AD) et le gain de fonction en STAT1 (AD) (8).

1. Le déficit complet en STAT1 autosomique récessif

Le déficit complet en STAT1 AR a été décrit pour la première fois par Dupuis et al. en 2003. Ces chercheurs ont signalé deux patients non apparentés souffrant de maladies mycobactérienne et virale grave et développant une tuberculose disséminée ; Des mutations homozygotes dans STAT1 ont été identifiées comme mécanisme pathogène chez les deux patients. Par la suite, les deux patients sont morts de maladies virales (14,22,23).

2. Le déficit partiel en STAT 1 AR

Le déficit partiel en STAT1 AR a été décrit pour la première fois en 2009. Au total, cinq patients de 3 familles ont été identifiés avec ce trouble. Il s'agissait d'un hypomorphisme bi-allélique des mutations (p.P696S et p.K201N) et des mutations hétérozygotes composées (p.A46T/p.K211R).

Les symptômes moins sévères que ceux observés chez les patients atteints du déficit complet AR STAT1 seraient dû à une protéine STAT1 résiduelle (24).

3. Le déficit en STAT 1 autosomique dominant

La susceptibilité mendélienne aux maladies mycobactériennes (SMMM) est une erreur innée rare de l'immunité menant à la sensibilité aux mycobactéries faiblement pathogènes chez les individus en bonne santé. Un total de dix-sept gènes responsables des SMMM ont été identifiés depuis 1996. La mutation hétérozygote STAT1 a été la première et s'est avérée être responsable de SMMM en 2001 (25).

Contrairement à ceux présentant un déficit en STAT1 AR, ces patients ont une tendance à développer des infections bactériennes intracellulaires telles que celles à mycobactéries sans susceptibilité manifeste aux infections virales.

4. Le STAT1 : gain de fonction (GOF)

La CMC représente l'une des grandes manifestations infectieuses chez les patients atteints d'immunodéficience sévère à cellules T. Plus précisément, elle est associée à une déficience de lymphocytes T producteurs d'IL-17. En 2011, les déficits en IL-17RA (AR) et IL-17F(AD) se sont avérés être responsables de la CMC (26). Par la suite, l'accumulation de mutations hétérozygotes dans le domaine de la bobine enroulée de STAT1 a été identifiée chez des patients atteints de manifestations cutanéomuqueuses en 2011 (27). Ces mutations de STAT1 se sont avérées être des gains de fonction, ce qui a entraîné une augmentation de la phosphorylation Tyr701 de STAT1, de l'activité des domaines du facteur GAGA de l'ADN et la capacité transcriptionnelle du site d'activation de l'interféron Gamma en réponse aux IFN de type I et II et IL-27. Ces mutations STAT1-GOF ont été identifiées chez environ la moitié des patients atteints de CMC. Le mécanisme moléculaire sous-jacent a été étudié à l'aide d'inhibiteurs de kinases et phosphatases et les résultats montraient une altération de la déphosphorylation nucléaire de STAT1. Au total, 107 mutations STAT1-GOF ont été signalées et détectées dans le domaine de la bobine enroulée et le celui de la liaison à l'ADN (28). 85 des 107 mutations étudiées à partir des cellules des patients se sont avérées être des mutations GOF d'expression génique transitoire, tandis que les autres constituaient des mutations GOF par une augmentation de la phosphorylation ou une altération de la déphosphorylation.

Toubiana et al., ont examiné 274 patients présentant des mutations STAT1-GOF et ont montré que les patients présentaient de larges manifestations cliniques en plus de la CMC (29). Dans cette étude de cohorte, la plupart des patients souffraient de CMC. Dix pour cent de ces patients ont développé une infection fongique invasive, y compris les pneumonie fongique et méningite cryptococcique. Soixante et quatorze (74%) ont également développé des infections bactériennes comprenant les infections des voies respiratoires inférieures, des oreilles, du nez, de la gorge et des infections cutanées. Ces patients ont également montré une sensibilité aux infections mycobactériennes et infections virales (6 % et 38 %, respectivement). De plus, plus d'un tiers des patients avaient développé une maladie auto-immune (27).

Dans notre étude, l'analyse génétique retrouvait le variant c.878C>T/WT (P293L) du gène STAT1, localisé au niveau de l'exon 10 , donc au début du domaine de la bobine enroulée. Ce gain de fonction est phénotypiquement dominant et traduit une concordance avec les diverses données de la littérature. La patiente a développé une candidose cutanéomuqueuse disséminée au cours de l'évolution de sa maladie associée à des infections bactériennes.

5. Caractérisation des variations STAT1

Les progrès actuels de la technologie de séquençage de nouvelle génération ont révélé que les caractéristiques cliniques des patients peuvent différer entre les variantes avec les mêmes défauts génétiques. Le phénotype clinique causé par chaque variant diffère en fonction du mode d'héritage (AD, AR et lié au chromosome X) ou de la nature des variantes (LOF, GOF, DN) (30-31).

D. Mutation STAT1, immunologie et cancérogenèse

1. Aspect immunologique global

STAT1 est la cible de différentes mutations dont la perte de fonction et le gain de fonction (GOF). Alors que la première mutation est associée à une susceptibilité aux infections mycobactériennes et/ou virales, la dernière donne lieu à un phénotype mixte d'auto-immunité, de candidose cutanéomuqueuse et d'infections fongiques invasives liées à une augmentation de la réponse des cellules TH1 et diminution de la réponse des cellules TH17. Comment l'augmentation de l'activité de STAT1 compromet l'immunité des cellules TH17 entraînant une candidose cutanéomuqueuse chronique et d'autres infections fongiques et virales invasives demeure une interrogation non encore totalement élucidée. L'une des théories est que la production excessive d'interférons, IL-27, et de ligand de mort programmée 1 peuvent altérer directement la différenciation cellulaire des lymphocytes TH17 (32). Secondairement la prédominance de la signalisation STAT1 sur la signalisation STAT3 peut modifier la réponse à l'IL-6, à l'IL-21 et à l'IL-23 dépendant normalement de STAT3, principal intervenant dans le développement des cellules TH17 (33).

2. L'immunité anti mycosique (spécifique aux germes de type *Candida albicans*)

Les candidoses sont des infections dues à des champignons levuriformes, du genre *Candida* dont l'espèce *Albicans* est responsable de la plupart des manifestations pathologiques chez l'homme. *Candida albicans* est un endosaprophyte du tube digestif et des muqueuses génitales, mais il peut passer de l'état saprophyte à un état parasitaire pathogène sous l'influence de divers facteurs favorisants. Par contre, *Candida albicans* n'est jamais trouvé à l'état normal sur la peau (34). Les maladies monogéniques mettent en évidence des différences évidentes entre l'immunité cutanéomuqueuse et l'immunité systémique face à la candidose cutanéomuqueuse chronique.

Les lymphocytes Th17 orchestrent les réponses immunitaires des muqueuses. Ils produisent de l'IL-17A et IL-17F, qui activent leur signal via l'hétérodimère IL-17RA/RC pour déclencher l'activation NF- κ B. La signalisation de l'IL-17 stimule la granulopoïèse et la migration des neutrophiles. Il y a également production de IL-22, laquelle cytokine augmente la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales. Les mutations de perte de fonction dans IL17F, les sous-unités du récepteur IL-17 (IL17RA/IL17RC), ou l'adaptateur de signalisation du récepteur IL-17 ACT1 donnent tous une CMC. Ces mutations entraînent des défaillances se traduisant par des manifestations infectieuses ou phénotypiques plus larges. L'induction défectueuse des LTh17 est une caractéristique du syndrome hyper-IgE autosomique dominant, causé par une mutation du STAT3. Les interférons activent STAT1 et inhibent la signalisation STAT3. Les mutations de gain de fonction sont la principale cause de CMC. Ils perturbent la balance STAT1/STAT3 et inhibent la différenciation des cellules Th17 (35,36).

3. STAT1 et candidose cutanéomuqueuse

La candidose cutanéomuqueuse chronique est caractérisée par une atteinte récurrente ou persistante des ongles, de la peau, de la bouche et de la muqueuse génitale par différentes espèces du germe *Candida*. La CMC fait partie des manifestations infectieuses avec immunodéficiences graves en lymphocytes T. (37-39)

En 2011, le séquençage de l'exome entier a permis d'identifier des mutations germinales STAT1 en tant qu'étiologie génétique de la CMC chez des patients atteints en plus d'hypothyroïdie (41). Il a été démontré que ces mutations de STAT1 étaient des mutations GOF dues à une hyperphosphorylation de STAT1 à Y701 en réponse à une stimulation avec des IFN de type I et II et de l'IL-27 (39). Par la suite, des études ont montré que les mutations de STAT1-GOF peuvent expliquer plus de la moitié des cas de CMC héréditaire, qui dans la plupart des cas constituent d'abord un diagnostic syndromique (40).

4. Cancérogenèse dans les mutations de gène STAT1

L'inflammation chronique et la production de nitrosamines médiée par *C. albicans* seraient incriminées dans la cancérogenèse du carcinome épidermoïde au cours des CMC (41-43). Le rôle de STAT1 dans la cancérogenèse est complexe, car ses fonctions ne se limitent pas aux cellules tumorales, mais s'étendent à différents compartiments du microenvironnement tumoral (cellules immunitaires et endothéliales). Des résultats divergents ont rapporté que l'abondance de STAT1 était un marqueur de bon pronostic dans certains types de tumeurs, mais il pourrait aussi servir de promoteur tumoral et être corrélé à la progression de la maladie cancéreuse (44-45). Mais de façon globale la présence de ce marqueur serait de bon pronostic dans la tumorigenèse. Les propriétés suppressives de tumeurs de STAT1 sont déduites des découvertes mettant en évidence la réduction de la disponibilité et/ou de l'activation de STAT1 dans les cellules transformées et au cours de la progression de diverses tumeurs chez l'homme. Une corrélation entre l'expression de STAT1 et un bon pronostic ont été montrés dans plusieurs types de cancers, dont le cancer du colo-rectal (47), le carcinome hépatocellulaire (46), le cancer de l'œsophage (47), le cancer du pancréas, le sarcome des tissus mous (48) et les mélanomes métastatiques (49).

E.ASPECTS CLINIQUES

1. Etude clinique

a) Circonstances de découverte

Comme la majorité des déficits immunitaires, le déficit en STAT 1 présente des manifestations de type infectieuses et/ou auto immunes. Les manifestations infectieuses peuvent aller des lésions cutanées, à la toux et/ou l'hémoptysie et/ou la dyspnée associées à une fièvre persistante. Les manifestations digestives sont représentées par des diarrhées associées ou non à des vomissements.

Les deux types de déplétion AR STAT1 donnent lieu à un large phénotype infectieux avec sensibilité aux germes intra-macrophagiques (mycobactéries) et virus (virus de l'herpès), principalement en raison de la déficience de l'IFN- γ médiée et l'immunité médiée par IFN- α/β , respectivement. Le résultat clinique dépend de la mesure dans laquelle le défaut STAT1 diminue la réactivité aux différentes cytokines.

Le déficit en STAT1 AD prédispose sélectivement les individus aux maladies mycobactériennes en raison de l'altération de l'immunité médiée par l'IFN- γ , avec un maintien de l'immunité médiée par les IFN- α/β .

Enfin, le gain de fonction AD de STAT1 est liée à une grande activité auto-immune, probablement en raison d'un renforcement de l'immunité médiée par IFN- α/β . En plus, il est associé à la candidose cutanéomuqueuse chronique par des mécanismes encore indéterminés impliquant une inhibition du développement de lymphocytes T producteurs d'IL-17 (8).

Dans notre étude la patiente a développé initialement des lésions blanchâtres péribuccales persistantes dès l'âge de 15 jours de vie. Progressivement sont apparus des symptômes à type de toux, d'hémoptysie récidivantes et de retard staturo-pondéral. Elle a enfin présenté des vomissements dans un contexte fébrile dès l'âge de six ans. Cela cadre avec les manifestations liées au phénotype AD de STAT1-GOF.

b) Manifestations infectieuses

La majorité des patients ont développé une CMC, avec un âge médian de début de 1 an (29). La patiente de notre étude a développé ses premiers symptômes dès J15 de vie. Les infections cutanéomuqueuses fongiques, principalement causées par *Candida albicans*, atteignaient la muqueuse buccale, la peau, la muqueuse œsophagienne / génitale, les ongles et / ou le cuir chevelu. Toubiana et al., dans leur étude décrivent Vingt-huit (28) patients sur 274 (10%) qui ont développé une infection fongique invasive y compris une candidose invasive avec atteinte pulmonaire et neuroméningée (méningite cryptococcique). Les agents responsables de ces infections fongiques invasives étaient des espèces du genre *Candida* (29 % des champignons isolés), *Pneumocystis jirovecii* (18%), *Cryptococcus* spp. (18%), *Aspergillus* spp. (15 %) et autres (20 %) (50).

74% des patients de cette cohorte ont également développé des infections bactériennes, comprenant des infections des voies respiratoires basses (47 %), des infections ORL (44 %) notamment les sinusites, l'otite moyenne, les angines, et/ou des infections cutanées (28 %) récurrentes ou chroniques. Les germes isolés étaient dominés par le *Staphylococcus aureus* (36% des bactéries isolées), le *Streptococcus* spp. (20% des bactéries isolées), *Pseudomonas aeruginosa* (13% des bactéries isolées), *Haemophilus influenzae* (9 %).

Des infections mycobactériennes ont été trouvées chez 6% des patients présentant des mutations STAT1-GOF et ces infections étaient principalement causées par *Mycobacterium tuberculosis*.

Chez notre patiente, le tableau clinique était dominé par des infections mycosiques de la muqueuse buccale, des phanères dès la première année de vie. Le tableau fut complété par des infections bronchopulmonaires et digestives. La recherche de bacilles de Koch était négative à l'examen des crachats et au Gene Xpert. Les différents examens microbiologiques ont permis d'isoler les germes tels que *Candida Albicans*, *Malassesia furfur* et des bactéries telles que *Staphylocoque aureus*.

Environ 38 % des patients présentaient une susceptibilité aux infections virales, développant des infections virales cutanéomuqueuses récurrentes ou au moins une infection systémique atypique. Les principales causes étaient dominées par le virus de l'herpès simplex (HSV) (27 % des virus isolés) et le virus varicelle-zona (VZV) (31%)

Chez notre patiente nous n'avons isolé aucun germe viral pathologique.



Figure 13 : *Ulcérations au niveau des deux lèvres et de la langue chez une patiente atteinte par la mutation STAT1 GOF (50).*



Figure 14 : *Muguet buccal chez un enfant atteint de candidose cutanéomuqueuse chronique (51).*



Figure 15: Photographies de patients présentant des mutations STAT1 GOF. A) atteinte de la langue. (B-C) Onychomycose. (D-F) Candidose cutanée. g) Dermatophytes. H) candidoses génitale et cutanée. (I) Candidose cutanée. (J) Stomatite angulaire. K) Candidose œsophagienne. l) bronchiectasie. (M) Anévrisme cérébral (29).

c) Les manifestations auto immunes

Plus d'un tiers des patients présentant des mutations STAT1-GOF ont présenté des manifestations auto-immunes (37 %) dans la vaste étude de cohorte. Le ratio hommes/femmes était de 0,79 suggérant que les femmes touchées ont un risque plus élevé d'auto-immunité. Les endocrinopathies dominent le tableau avec principalement l'hypothyroïdie (22%), le diabète de type 1 et l'hyperthyroïdie (52). Quelques patients ont présenté une atteinte cutanée (10%), notamment le vitiligo, l'alopecie ou le psoriasis. La plupart des patients présentant des manifestations auto-immunes sont positifs pour les autoanticorps de phénotype auto-immun de type IPEX (Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome) (65% en moyenne) (21). Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont été retrouvées chez six patients.

Dans notre étude, les bilans endocriniens de la patiente sont revenus normaux pour son âge. Elle présentait une inflammation du tractus digestif, notamment une œsophagite attribuée à la réponse inflammatoire infectieuse.

d) Autres

Les anévrismes surviennent à un taux plus élevé chez les patients atteints de CMC que chez les individus en bonne santé (53,54). L'étude de Tobiana et al., a révélé que 6 % des patients avec des mutations STAT1-GOF présentaient des anévrismes. La plupart des anévrismes étaient localisés dans le système vasculaire cérébral et se sont avérés être des anévrismes multiples (58) . En revanche, les anévrismes extra-cérébraux étaient moins fréquents.

Dans notre étude, la patiente ne présentait pas de signe d'atteinte du système nerveux, et elle n'a bénéficié d'aucune imagerie cérébrale.

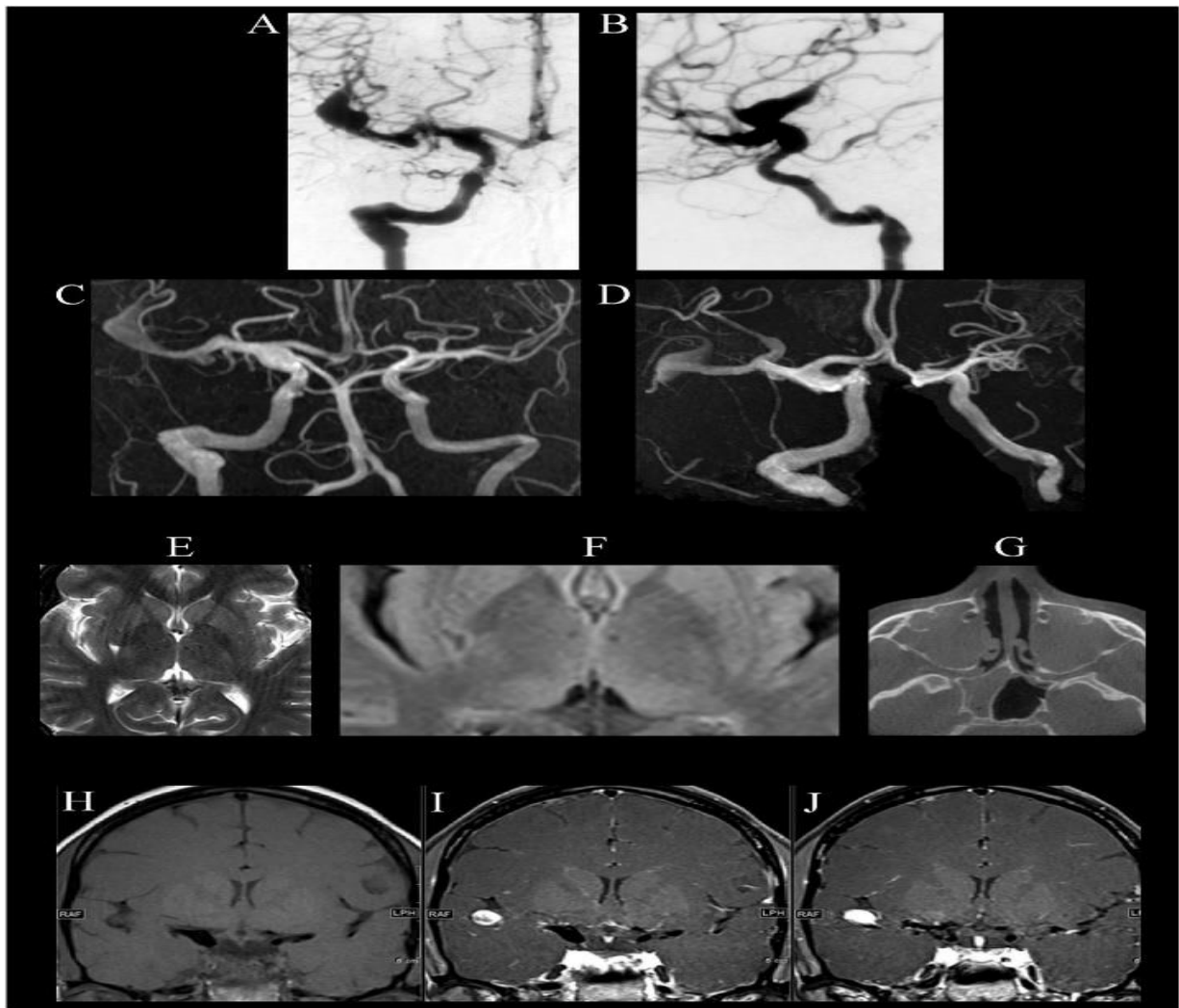


Figure 16: Image angiographique avec vues antéro-postérieure (A) et latérale (B) des artères alimentant l'hémisphère droit montrant un anévrisme fusiforme étendu qui provient de l'artère carotide interne droite sous la base du crâne et s'étend dans les segments M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne droite. L'IRM 3D (C, D) révèle également une dilatation dans le segment A1 proximal (D). L'image IRM axiale T2 pondérée 3 T (F) montre une lésion lacunaire bien circonscrite, iso-intense au liquide céphalorachidien, dans la partie postérieure de la base avec un signal péri lésionnel peu augmentée dans la récupération axiale par inversion atténuée 3 T IRM compatible avec un infarctus résiduel (E-F). La Tomographie par faisceau conique des sinus paranasaux présente un épaissement complet de la muqueuse des sinus maxillaire et sphénoïdal droit (H). L'IRM pondérée en T1 améliorée par contraste coronal n'a pas révélé de rehaussement de la paroi du vaisseau dans le segment C7 de l'artère carotide interne et dans le segment M1 de l'artère cérébrale moyenne qui peut indiquer une vascularite active (panneau H sans contraste et panneaux I et J avec produit de contraste) (59).

2. Examen clinique

Il est fonction de la prédominance et de la localisation des lésions. Pour le cas de notre patiente le tableau était dominé par des lésions cutanéomuqueuse, ORL, pleuropulmonaire et ganglionnaire avec un retard staturo-pondéral à (-3DS).

3. Etude paraclinique

a) Bilans de première intention

Le bilan réalisé en première intention fait appel à des examens simples et de routine qui vont permettre d'orienter le diagnostic vers un déficit immunitaire héréditaire. Les premiers examens à réaliser sont un hémogramme, un dosage pondéral des immunoglobulines, les sérologies VIH pour écarter les variants HIV1 et HIV 2, des sérologies post-vaccinales ou post-infectieuses (60,61).

b) Bilan d'exploration spécifique

i. Le sous typage lymphocytaire

Le sous-typage lymphocytaire est un examen qui permet d'étudier la composition et les caractéristiques des lymphocytes dans le sang ou le lavage broncho-alvéolaire (LBA) pour évaluer l'état du système immunitaire (62,63). Ce test est souvent utilisé pour diagnostiquer et suivre les maladies auto-immunes, les infections et les troubles du système immunitaire(63). Le sous-typage lymphocytaire se fait généralement sur du sang total prélevé dans un tube EDTA, maintenu à température ambiante (64). Les lymphocytes sont ensuite isolés et caractérisés en fonction de leurs marqueurs de surface, permettant ainsi de déterminer leur sous-type (64). L'analyse du LBA et du sang permet de mieux comprendre les mécanismes immunologiques impliqués dans cette maladie. Le sous-typage lymphocytaire fait référence à la classification des lymphocytes, un type de globule blanc, en différents sous-types en fonction de leurs caractéristiques et de leurs fonctions. Les lymphocytes sont des cellules clés du système immunitaire et jouent un rôle crucial dans la défense de l'organisme contre les infections et les agents pathogènes.

Il existe principalement trois types de lymphocytes : les lymphocytes B, les lymphocytes T et les lymphocytes NK (Natural Killer).

- **Lymphocytes B** : Ils sont responsables de la production d'anticorps, également connus sous le nom d'immunoglobulines. Les lymphocytes B sont formés dans la moelle osseuse et peuvent se différencier en plasmocytes, qui sécrètent des anticorps pour cibler des antigènes spécifiques. Ces anticorps se lient aux antigènes et les neutralisent ou marquent les cellules infectées pour leur destruction par d'autres cellules immunitaires.
- **Lymphocytes T** : Ils se forment dans la moelle osseuse mais mûrissent ensuite dans le thymus. Il existe plusieurs types de lymphocytes T, chacun ayant des fonctions spécifiques :
 - **Lymphocytes T cytotoxiques (CD8+)** : Ils sont responsables de la destruction des cellules infectées par des agents pathogènes, notamment les cellules infectées par des virus ou les cellules cancéreuses.
 - **Lymphocytes T auxiliaires (CD4+)** : Ils jouent un rôle clé dans la coordination de la réponse immunitaire. Ils aident à activer d'autres cellules immunitaires, y compris les lymphocytes B, et peuvent libérer des cytokines pour réguler la réponse immunitaire. Il se divise sous l'effet de différentes cytokines en cellules Th1, Th2, Th17 et Treg.
 - **Lymphocytes T régulateurs (Tregs)** : Ils contrôlent la réponse immunitaire pour éviter une réaction excessive et prévenir les réactions auto-immunes.
- **Lymphocytes NK (Natural Killer)** : Ces cellules jouent un rôle dans la reconnaissance et la destruction des cellules infectées par des virus ou les cellules tumorales. Contrairement aux lymphocytes T, les lymphocytes NK peuvent tuer les cellules cibles sans une activation préalable.

Le sous-typage lymphocytaire peut être effectué en utilisant diverses techniques d'analyse, telles que la cytométrie en flux, qui permet d'identifier et de quantifier les différents sous-types de lymphocytes présents dans le sang ou d'autres tissus.

Ce sous-typage est crucial pour évaluer la fonction immunitaire, diagnostiquer des troubles immunitaires et surveiller la réponse aux traitements, notamment dans les cas de maladies auto-immunes, de cancers ou d'infections.

Le taux de lymphocyte Th17 de notre patiente était de 0.18.

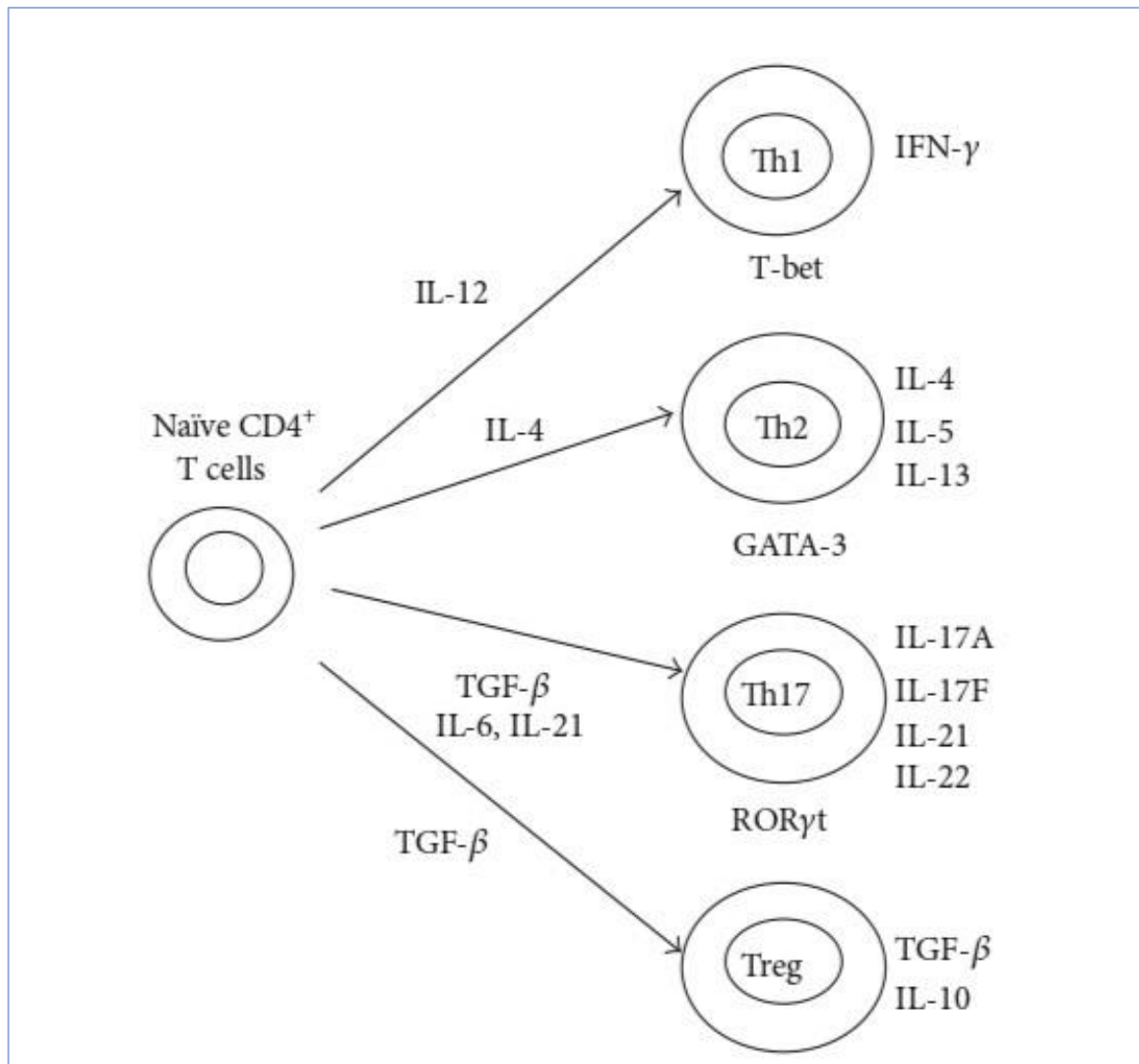


Figure 17 : Différenciation du lymphocyte TCD4⁺

ii. Etude génétique et séquençage de l'ADN

Les progrès récents de la technologie ont amené à identifier de nombreuses variantes dont la signification reste encore inconnue. Curieusement, il est également devenu clair que les mutations au sein d'un même gène peuvent provoquer des phénotypes cliniquement différents selon leur nature (mutations GOF ou LOF). En fait, la classification IUIS 2022 a rapporté 16 gènes, y compris STAT1 décrit ici, comme des gènes qui développent différents IEI avec des mutations GOF ou LOF au sein du même gène (65-67) .

En se concentrant sur STAT1, plus de 150 mutations pathogènes ont été identifiées en août 2022. Pour mieux comprendre et diagnostiquer les CMC et les SMMM causés par les mutations de STAT1, Kagawa et al. ont développé un système pour prédire avec précision les changements fonctionnels de STAT1 causés par les mutations (67). Ils se sont concentrés sur le domaine de la bobine enroulée (DBE) et le domaine de liaison à l'ADN (DLA), où les mutations s'accumulent chez les patients atteints de CMC, puis ont effectué une analyse fonctionnelle basée sur la méthode de mutagenèse à balayage de l'alanine (67). Les 342 substitutions d'alanine générées (176 dans DBE et 166 dans DLA) dans le DB/DLA de STAT1 ont été évaluées fonctionnellement. Les changements fonctionnels en fonction de chaque substitution d'alanine ont été évalués en mesurant la capacité de la stimulation IFN- γ à activer la transcription IRF1 à l'aide d'un test rapporteur (68). L'analyse basée sur ce système a révélé que le substituant alanine du GOF tend à se localiser sur la face de jonction du dimère antiparallèle STAT1, suggérant que la déstabilisation du dimère antiparallèle conduit à un gain de fonction. Par conséquent, la perturbation de la structure dimérique antiparallèle est soupçonnée d'être un mécanisme moléculaire sous-jacent au gain de fonction pour STAT1.

Le séquençage de l'ADN peut fournir des informations sur la variation génotypique exacte de la protéine STAT1 GOF. L'intégration de ces résultats pourrait permettre d'identifier d'éventuelles corrélations entre le génotype et le phénotype. Selon Zhang et al., l'apparition des symptômes chez les patients atteints du GOF STAT1 est de 1 an, mais l'âge médian de diagnostic n'est posé qu'à 6,2 ans, ce qui implique un retard important dans le diagnostic de la maladie.

Dans notre étude, le séquençage par la méthode de Sanger a permis de valider la variation génomique chez la patiente en amplifiant l'exon 10 du gène STAT1 avec les amorces suivantes (5-GGCTGCTTCTGGACTGTT-3' et 5'-ACGGTAAAATGTTCCCTCTGT-3') en utilisant la polymérase DreamTaq™ green. Ce qui a permis d'identifier le variant rare c.878C>T/WT (P293L) du gène STAT1.

c) L'exploration radiologique

Les images radiographiques sont surtout fonction de l'atteinte infectieuse avec les maladies opportunistes (mycobactérium tuberculosis, staphylococcie pleuropulmonaire, ...) Il n'existe pas d'atteinte spécifique dans l'atteinte de STAT1 décelable à l'imagerie.

Dans notre étude, la patiente a bénéficié de 03 explorations radiologiques : l'échographie, la radiographie standard et le Scanner.

i. L'échographie abdominale

Elle permet d'identifier les lésions ou collections mycosiques ou bactériennes dans les différents organes. Elle permet également de mettre en évidence les épaissements digestifs.

La patiente a bénéficié d'une échographie abdominale réalisée en 2017 dans laquelle on retrouvait un foie modérément augmenté de taille (Flèche hépatique à 9cm), de contours réguliers et d'échostructure homogène.

ii. La radiographie standard

Elle est utile surtout dans l'exploration de la symptomatologie respiratoire et osseuse. Ainsi, elle pourrait mettre en évidence un syndrome interstitiel, une dilatation des bronches, ou une collection intra-bronchique.

La patiente a bénéficié de 03 examens différents en fonction de sa symptomatologie et des indications. Au cours de son hospitalisation, la radiographie du thorax objectivait un syndrome interstitiel bilatéral avec des micronodules para hilaires bilatéraux et une horizontalisation bilatérale des côtes. La radiographie du crâne réalisée le 23/09/2023 n'objectivait pas de lésion osseuse décelable. La radiographie des mains réalisée le 23/09/2020 objectivait un âge osseux de 02 ans (la patiente avait 05 ans). (Figures 6,7,11)

iii. Le scanner et l'IRM

Ils permettent une exploration approfondie de l'atteinte respiratoire. Dans les atteintes des tissus mous ils permettent d'individualiser les collections et les lésions non décelables par les examens de routine (figures 18, 19, 21).

La tomodensitométrie thoracique de notre patiente réalisée le 17/11/2017 objectivait une dilatation bilatérale des bronches associé à un aspect en verre dépoli du parenchyme pulmonaire (figure 4).

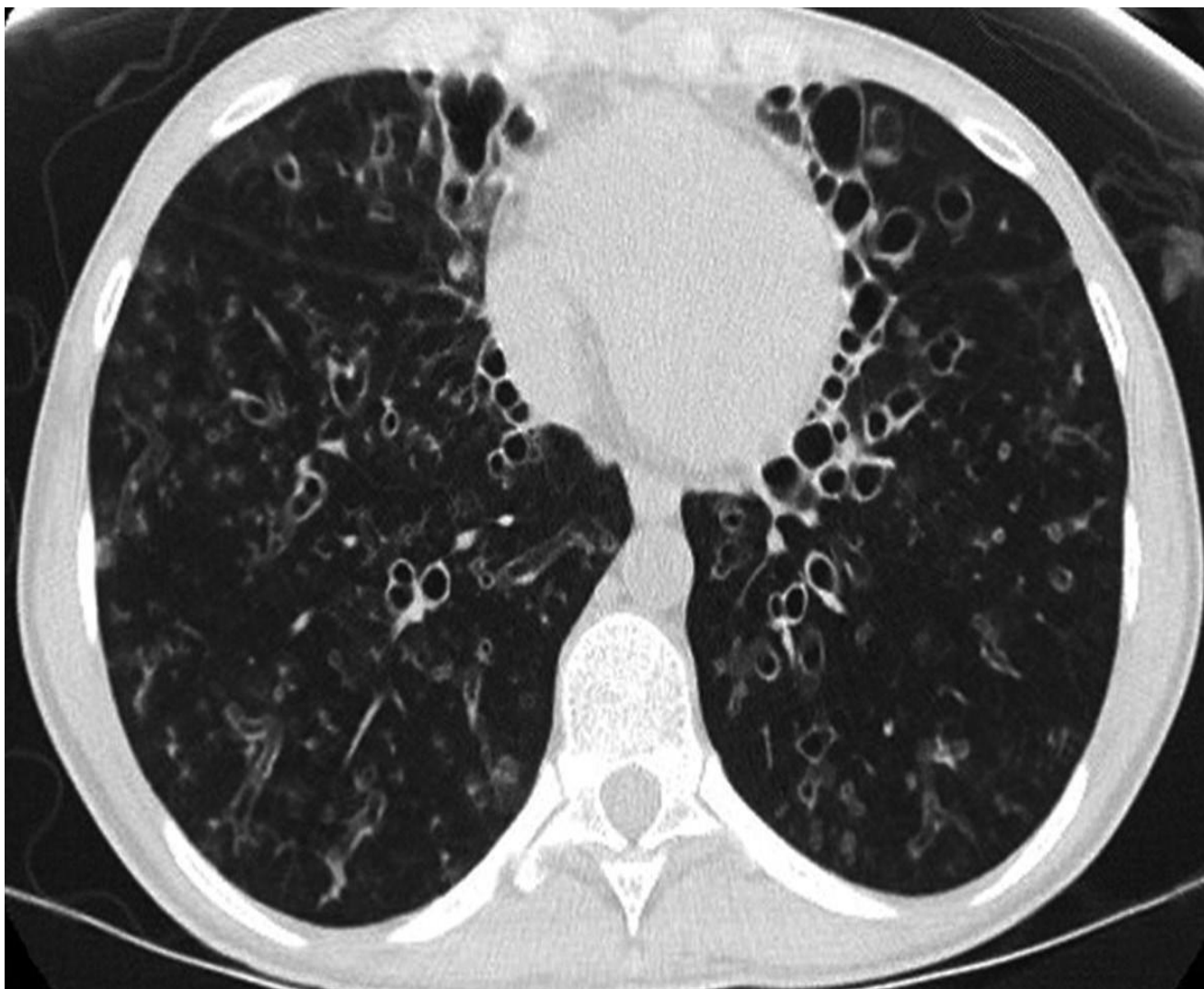


Figure 18 : Bronchectasie bilatérale et bronchiolite sur tomodensitométrie thoracique chez un patient atteint par CMC associée à une atteinte pulmonaire (69).

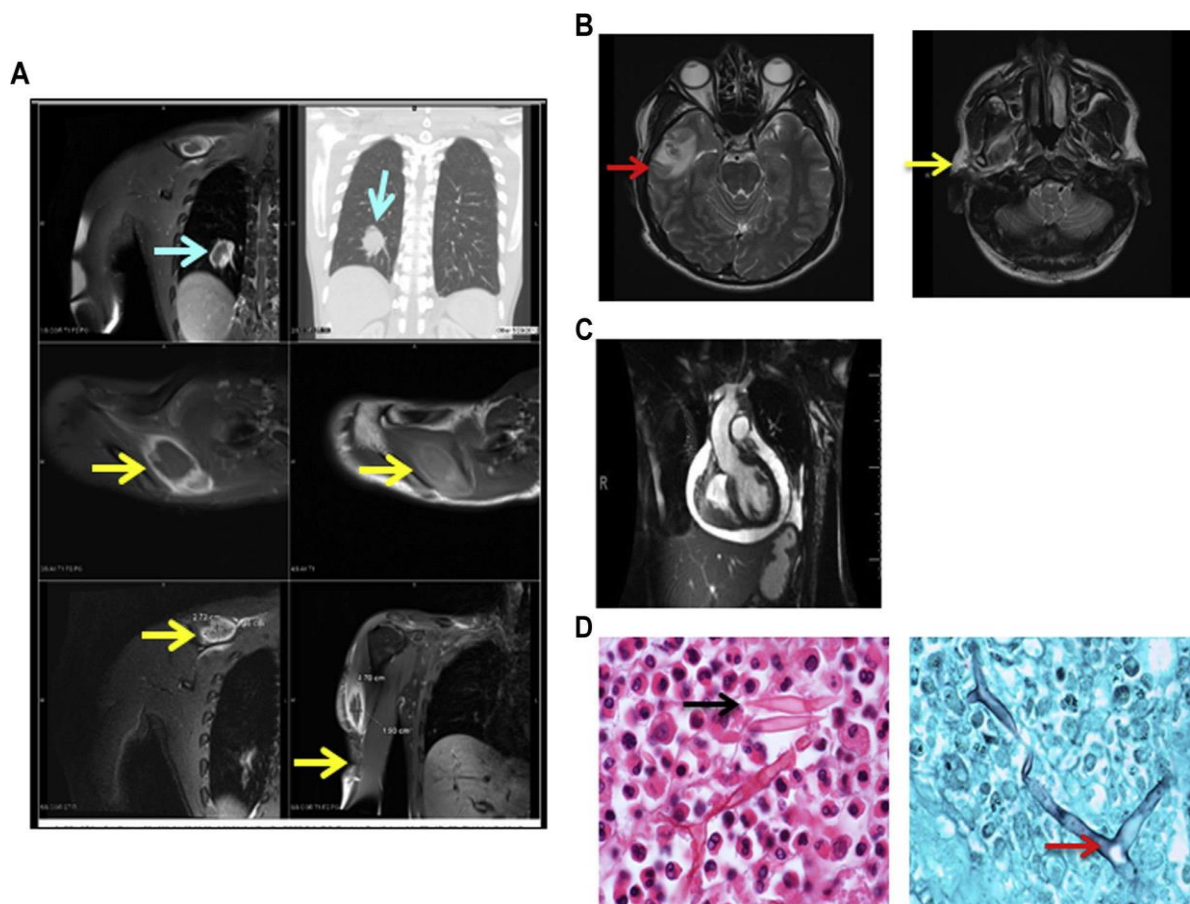


Figure 19 : A, Imagerie par résonance magnétique thoracique. Les lésions sont visibles dans le poumon droit, le sus-épineux droit et le deltoïde. B, Imagerie par résonance magnétique cérébrale T2W Images : lésion du lobe temporal droit à paroi épaisse (gauche) et atteinte des muscles droits de la mastication (à droite). C, Imagerie par résonance magnétique cardiaque : épanchement péricardique avec collapsus ventriculaire droit minime. D, hématoxyline et biopsie des ganglions lymphatiques inguinaux à éosine (à gauche) avec infiltrat éosinophile intense et cristaux de Charcot-Leyden (flèche). La tache argentée du muscle deltoïde est montrée à droite. Des éléments fongiques avec 908 hyphes ramifiés ont été observés (70).

d) Prise en charge thérapeutique

i. Buts

En raison de l'extrême variabilité du spectre clinique des patients présentant des mutations STAT1-GOF, les approches et options thérapeutiques dépendent des manifestations et de l'évolution de la maladie.

De façon globale, le but du traitement est :

- D'éviter l'apparition ou la récurrence des infections et prolonger les rémissions
- Améliorer la qualité de vie du malade à travers une bonne gestion des symptômes
- Limiter les manifestations auto-immunes
- Limiter les effets secondaires des traitements

ii. Moyens

a. Les antifongiques

➤ Les imidazolés

Tobiana et al., dans leur étude ont montré que 202 patients (sur 274 ; 74 %) ont nécessité un traitement antifongique à long terme, principalement par voie générale. Le fluconazole était le principal agent utilisé pour le traitement de première intention, suivi de l'itraconazole ou du posaconazole. Une résistance clinique à au moins 1 antifongique a été observée chez 78 patients sur les 202 patients traités par traitement antifongique à long terme (39%), et chez huit des 53 patients traités par intermittence (15%). La plupart de ces patients ont nécessité des traitements de deuxième ou troisième intention, tels que le voriconazole, les échinocandines, la terbinafine ou l'amphotéricine B liposomale (71).

Balasundaram et al., ont également décrit un cas de candidose cutanéomuqueuse avec une bonne réponse sous Fluconazole oral (72).

Dans notre étude, la patiente au cours de sa première hospitalisation en 2017 a reçu du Triflucan (fluconazole) en intraveineuse à raison de 6mg/kg/j pendant 10 jours puis relayée par le 5-fluorocytosine après réalisation de l'antifongigramme pendant 03 semaines. Au cours de sa

deuxième hospitalisation, elle a bénéficié d'un traitement intraveineux par du Fluconazole 12mg/kg/j pendant 10 jours avec une bonne évolution clinique, relayée par du fluconazole comprimés 50mg*2/j et miconazole nitrate gel : 1 application 3 fois par jour pour un traitement de 10 jours. Lors de sa troisième hospitalisation elle a été mise sous fluconazole (Nomyc*) 50 mg*2/j et Miconazole (Daktarin) 1application*3/j.

➤ **L'amphotéricine B**

Carey et al., suggèrent que la candidose œsophagienne pourrait nécessiter un antifongique par voie systémique dont l'amphotéricine B suivi d'un traitement oral à base d'imidazolé (73).

Dans notre étude, la patiente n'a bénéficié d'aucun traitement par l'amphotéricine B.

b. Les biothérapies immunomodulatrices : Les inhibiteurs de la tyrosine kinase JAK1/2

Au cours des dernières années, des rapports de cas ont décrit l'inhibition de JAK comme une option de traitement ciblée efficace pour les patients atteints de STAT1 GOF (74,75). Les inhibiteurs de JAK (JAKinibs) sont de petites molécules interférant avec le processus d'activation de JAK dépendante des cytokines. Chez les patients atteints de STAT1 GOF, le Ruxolitinib ainsi que le Baricitinib ont été utilisés. Cependant, l'expérience clinique avec ces médicaments dans le domaine des erreurs innées de l'immunité est encore limitée et des questions importantes, notamment les indications, la posologie et la surveillance, demeurent, en particulier chez les patients pédiatriques (76).

➤ **Le Ruxolitinib**

Le Ruxolitinib oral, commercialisé sous le nom de Jakavi, s'est révélé prometteur bien que son effet sur la candidose cutanéomuqueuse soit suspensif nécessitant une utilisation au long cours avec un risque accru de survenue d'effets indésirables (77,78).

Récemment, Vargas Hernandez et al., ont rapporté trois études sur l'efficacité de l'inhibition de la voie JAK1/2 par le Ruxolitinib chez les patients présentant des mutations GOF de STAT1. L'hyperphosphorylation constitutive de STAT1 chez ces patients a été inhibée, alors que la phosphorylation de STAT3 n'a pas été affectée. Il est important de noter que le traitement

par Ruxolitinib a entraîné une amélioration de la candidose cutanéomuqueuse et l'auto-immunité. Ils ont cherché à déterminer si le Ruxolitinib a affecté le phénotype des cellules NK chez les patients atteints de mutations GOF STAT1. Pour cela ils ont évalué le phénotype et la fonction des cellules NK de 3 patients avant et pendant la voie orale du traitement par Ruxolitinib. L'observation découvre des niveaux plus élevés de CD56 dimérisé avec des Cellules NK Perforin+ après traitement suivi d'une restauration de l'expression de la perforine sur les cellules NK CD56 dimérisé. On observe également une amélioration de la cytotoxicité des NK au départ avec une augmentation de 2,5 fois la cytotoxicité NK au niveau de la réponse à l'IL-2 chez deux patients sur 11. Le traitement par Ruxolitinib chez un patient atteint d'œsophagite à candida réfractaire a permis la résolution de nombreux symptômes dans un délai de 5 mois. L'augmentation de la production d'IL-17 chez les patients atteints de STAT1 GOF après traitement par le ruxolitinib a également été associée à une hyperréactivité réduite aux interférons de type I et II, la normalisation des cellules TH1 et TH folliculaires. Une rémission de la cytopénie auto-immune a été remarquée (79,80). Globalement l'expression de la perforine et la fonction de la cellule NK sont restaurés en partie par inhibition de la tyrosine kinase JAK avec le Ruxolitinib.

La patiente de notre étude présentant une mutation confirmée par l'étude génétique avec des niveaux effondrés de LTH17 pourrait connaître une amélioration avec cette molécule ; d'autant plus qu'elle ne présente pas de contre-indication absolue à ce traitement.

➤ **Le Baricitinib**

Le Baricitinib est un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase JAK1/2 disponible par voie orale qui entrave la signalisation JAK-STAT1 induite par l'interféron chez les patients atteints de maladies à médiation immunitaire et a récemment été approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. En se basant sur ses mécanismes d'action, on a émis l'hypothèse que le Baricitinib pourrait être bénéfique dans le traitement des patients présentant des mutations GOF de STAT1.

Dans leur étude Meesilpavikkai et al., ont décrit une patiente traitée par le Baricitinib et ont montré les implications cliniques potentielles avec ce traitement. D'après les données in vitro, le traitement par Baricitinib (2 mg une fois par jour) a été instauré chez le patient après que le traitement par Adalimumab ait été terminé pendant 2 semaines. Au début du traitement

par Baricitinib, il n'y avait pas de signe de candidose active. Le traitement antifongique prophylactique (fluconazole, 200 mg une fois par jour) était initialement continué. Devant la stabilité de l'état clinique du patient, la dose de fluconazole a été réduite et complètement digressée après 3 mois de traitement (80). Pendant 8 mois de suivi, aucune manifestation ulcéreuse orale ou vaginale n'a été constatée. La candidose cutanéomuqueuse n'est pas réapparue, même sans traitement antifongique prophylactique. Cette étude fournit la première preuve que le Baricitinib pourrait être d'une grande valeur dans le traitement des patients présentant des mutations GOF de STAT1. Ils le démontrent à plusieurs niveaux. Tout d'abord, la patiente a montré une amélioration clinique remarquable avec le traitement par Baricitinib même si la patiente avait bénéficié d'une préparation avec l'Adalimumab. Le traitement antifongique prophylactique systémique et immunosuppresseur pourraient être interrompu sans récurrence de la candidose, ni d'ulcère. Ensuite, le Baricitinib réduit l'hyperphosphorylation de STAT1 et la phosphorylation de STAT3 et améliore la capacité des cellules mononucléaires du sang périphérique dans la production des IL-17A, IL-17F et IL-22, cytokines cruciales pour les réponses immunitaires antifongiques. Troisièmement, le Baricitinib a réduit l'expression des gènes CXCL9 régulés par IL-27/STAT-1, CXCL10 et L1 (CD274) dans des cultures de lymphocytes T du patient sur le long terme.

Cette approche est intéressante pour notre patiente qui présente une atteinte diffuse et des niveaux d'IL 17 très bas.

c. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Aldave et al., rapportent le cas d'une fillette péruvienne d'un an qui présentait des infections récurrentes par *Candida albicans* et des infections bactériennes à pyogènes dès la période néonatale. Les échantillons de sang du patient ont été analysés et une mutation hétérozygote située dans le domaine de liaison à l'ADN du STAT1 a été retrouvée. *Candida albicans* a présenté une résistance au traitement antifongique au fil du temps. Dès ses 13 mois, la patiente présentait une résistance clinique à l'itraconazole, au posaconazole et à l'amphotéricine B. En raison du mauvais pronostic et de l'altération de la qualité de vie de la patiente, ils ont réalisé une transplantation de cellules souches hématopoïétiques à intensité réduite avec les cellules souches de son frère de 9 ans avec un profil HLA 6/6 (81). Cinquante-deux jours après la transplantation, la patiente a été admise avec une suspicion de pneumonie. Elle a reçu de la caspofungine, de la vancomycine et de l'imipénème par voie intraveineuse pendant 7 jours, avec une excellente réponse. Elle a gardé cliniquement un bon état pendant quatre mois sans nécessiter de traitement antifongique et avec un gain de poids de 2 kg. Dix

mois après la transplantation, alors que l'équipe envisageait une deuxième greffe de cellules souches, la patiente a développé une toux, de la fièvre et une dyspnée, qui s'est nettement aggravée en quelques heures. Les radiographies thoraciques ont révélé des infiltrats pulmonaires diffus. Elle a été admise en Unité de soins intensifs, mais est décédée d'une probable infection pulmonaire interstitielle fulminante. Les microorganismes responsables n'ont pas été identifiés. L'autopsie n'a pas été pratiquée (81). L'investigation pour connaître les causes de cette exacerbation infectieuse est nécessaire pour mieux évaluer cette étude.

Kayaoglu et al., ont effectué une étude suggérant qu'une thérapie initiale avec le Ruxolitinib fournit des réponses favorables en contrôlant la candidose. Ils observent que la dysrégulation de la cinétique de phosphorylation de STAT1 s'est améliorée avec le traitement par Ruxolitinib et a été complètement normalisée après la transplantation. Le déficit en LTH17 persistait après le traitement par ruxolitinib, mais s'est normalisé après une GCSH.

Ces résultats suggèrent qu'une meilleure prise en charge de la maladie et un profil de régulation immunitaire peuvent être obtenus avec le traitement par ruxolitinib avant la transplantation, ce qui serait bénéfique pour réduire le risque d'issue indésirable de la Greffe de cellules souches hématopoïétiques (82).

Leiding et al., décrivent dans une cohorte internationale de 15 patients présentant des mutations *GOF-STAT1* qui avaient subi une GCSH en utilisant divers schémas thérapeutiques et sources de donneurs. La collecte de données rétrospective a permis d'évaluer les résultats de la transplantation. Cette cohorte multinationale de 15 patients est la plus grande agrégation de patients présentant des mutations *GOF-STAT1* qui ont subi une GCSH à ce jour. Chez six patients, des mutations *GOF-STAT1* ont été identifiées rétrospectivement après la GCSH et post-mortem chez trois patients. Chez aucun des patients, la GCSH n'était élective, mais plutôt destinée à prolonger l'espérance de vie en évitant les infections graves ou l'auto-immunité. Pour cette raison, les taux de survie auraient pu être plus lamentables et seraient probablement meilleurs chez les patients subissant une transplantation plus tôt avant le développement de manifestations graves (83).

Cette approche est intéressante pour notre étude car la patiente a des frères et sœurs sains pouvant représenter de bons profils HLA. Son jeune âge pourrait constituer un facteur intéressant.

d. La place de l'antibiothérapie dans la prise en charge

Dans la quasi-totalité des stratégies thérapeutiques une antibiothérapie systémique était associée. Dans le contexte spécifique de l'inhibition de JAK chez les patients (pédiatriques) atteints de STAT1 GOF, le rôle de la prophylaxie antimicrobienne, antivirale et antifongique primaire ou secondaire reste à établir. La plupart des auteurs suggèrent une prophylaxie antimicrobienne chez les patients atteints d'infections (respiratoires) récurrentes. La prévention systématique des infections par le virus de l'herpès est plus controversée, mais devrait être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'infection systémique et de lymphopénie sévère ainsi que des antécédents d'immunosuppression à long terme (76).

Milito et al., suggèrent que la prophylaxie à base des macrolides s'est avérée efficace chez les patients atteints de maladies respiratoires chroniques (84).

Une prophylaxie antibactérienne à base de cotrimoxazole a été administrée chez des patients atteints de maladie staphylococcique cutanée (29).

Notre patiente a bénéficié d'une antibioprophylaxie à base d'Ampicilline au cours de sa première hospitalisation. Lors des dernières hospitalisations elle a été mise sous Cotrimoxazole (triméthoprim et le sulfaméthoxazole) avec une bonne réponse clinique et biologique.

e. Place de la vaccination dans la prise en charge

La prise en charge vaccinale est une composante essentielle du traitement de l'immunodéficiences. En l'absence de vaccin anti-candida, la prévention est encore limitée. La détection précoce de l'immunodéficiences réduit la probabilité de dommages causés par les vaccins à agent vivant. Le vaccin antituberculeux atténué BCG (*Mycobacterium bovis*) a été parmi les premiers reconnus comme causant des complications graves chez les patients atteints d'une erreur innée de l'immunité avec une immunité à médiation cellulaire altérée (85). Les progrès techniques pourraient permettre la découverte de vaccins adaptés pour éviter certaines complications liées aux erreurs innées de l'immunité.

f. Evolution et complications

Les patients atteints de la mutation GOF-STAT1 présentent généralement des infections bactériennes récurrentes depuis la petite enfance et également des maladies virales principalement avec les virus de la famille de l'herpès (86) provoquant une morbidité élevée et augmentant le risque de mortalité. Plus précisément, Sherfe et al., ont signalé que trois patients sont décédés d'infections virales accablantes (cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr et le virus de Jamestown Canyon, respectivement), présentant de manière intéressante une immunodéficience combinée selon le phénotype immunologique (87).

Dotta et al., expliquent à travers une cohorte de neuf patients comment la maladie pulmonaire représente une complication majeure car elle peut lentement évoluer à l'âge adulte vers des lésions pulmonaires permanentes prédisposant à des exacerbations pulmonaires récurrentes et à une morbidité plus élevée. La reconnaissance précoce des lésions pulmonaires au stade initial associée à un traitement agressif rapide de l'infection pulmonaire et à une physiothérapie respiratoire quotidienne pourrait prévenir la progression de la maladie. Enfin, les manifestations auto-immunes présentent des caractéristiques communes de la maladie avec une susceptibilité à l'extension, nécessitant une évaluation auto-immune approfondie et régulière ; la dysthyroïdie représentant le désordre le plus fréquent apparaissant de façon variable à la deuxième décennie de vie sans auto anticorps retrouvés mais de nombreuses anomalies glandulaires (87).

Toubiana et al., décrivent une survie globale à 60 ans significativement faible (31 %) chez les patients qui ont développé une infection invasive, un cancer et/ou un anévrisme symptomatique que ceux qui n'ont (87 %) aucune de ces 3 complications. Les autres causes de décès possiblement associées aux phénotypes STAT1 GOF incluent l'hépatite fulminante et les complications de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (71).

Globalement la gravité de la maladie résulte de l'impact délétère de la candidose sur la qualité de vie et/ou le mauvais pronostic associé aux infections, l'auto-immunité, les anévrismes et la dégénérescence carcinomateuse.



*MEDECINE PERSONNALISEE :
THERAPIE GENIQUE*



IV. MEDECINE PERSONNALISEE ET THERAPIE GENIQUE

Le concept de thérapie génique a très vite émergé après la découverte par Watson et Crick en 1953 de la structure de l'ADN (88) . Dès lors, le séquençage de l'ADN humain a permis d'identifier des centaines de gènes associés à diverses pathologies telles que le diabète, les maladies métaboliques, les cancers, entre autres. L'idée a donc été de reconstruire, d'activer ou d'inactiver certains gènes impliqués dans les maladies génétiques en vue de traiter ces dernières (89).

Dans le cadre de notre étude, cette approche pourrait être une solution thérapeutique prometteuse.

A. Historique

En 1974, à peine 3 ans après la découverte de la technologie de recombinaison de l'ADN, un gène modifié identifié comme virus SV40 (Simian Virus 40) a été utilisé pour infecter très tôt des cellules embryonnaires de souris. Le plan était audacieux pour l'époque. Tous les organes et cellules ont émané de ce mélange de cellules embryonnaires : le sang, le cerveau, le cœur, les muscles et bien sûr les gonades et cellules reproductrices (spermatozoïdes). Le virus se comportait comme un cheval de Troie, modifiant permanemment les cellules à travers les nombreuses générations de souris. Initialement l'expérience semblait marcher car les cellules portant les gènes viraux ont clairement émergé dans les différents organes de la souris (cœur, muscles ; cerveau) mais l'expression dans les gonades et le sperme n'était pas significative. Secondairement, on a remarqué que même si les gènes étaient présents, leur expression était complètement absente ; donnant ainsi des gènes incapables de répliquer des ARN ou des protéines ... Plus tard, les scientifiques découvriront que des signaux épigénétiques présents sur les gènes viraux empêchaient leur expression (90) ...

Le terme de thérapie génique peut recouvrir aujourd'hui deux types de techniques thérapeutiques : l'utilisation de gènes comme médicaments et la réparation directe des gènes. Le second sens, celui d'une microchirurgie génique, correspond probablement à ce à quoi pouvaient penser les généticiens il y a quelques décennies lorsqu'ils imaginaient que les maladies génétiques pourraient, un jour, être traitées et radicalement guéries. Cependant, ce

n'est que très récemment que les succès expérimentaux de la correction in situ des gènes ont permis d'envisager qu'un tel rêve puisse devenir réalisable pour des maladies génétiques dues à des mutations ponctuelles. L'essentiel des travaux et des essais réalisés à ce jour concernent en fait la première acceptation de l'expression thérapie génique : le gène comme médicament, comme prothèse ou comme moyen d'administrer une protéine recombinante active. La thérapie génique pourra s'appliquer, en principe, à des maladies génétiques mais aussi, plus généralement à toutes les affections héréditaires ou acquises, qui peuvent bénéficier du traitement par une protéine thérapeutique (91).

B. Différents compartiments génomiques humains

Le matériel génétique humain peut être réparti en compartiments qui diffèrent par la taille, l'héritabilité et la diversité. Le génome mitochondrial, le plus petit (seulement 16,5 kb) mais de loin le plus abondant, est hérité maternellement et varie peu dans la population humaine. Le génome humain traditionnel contenu dans le noyau est significativement plus grand et abrite des mutations qui causent la majorité des maladies génétiques habituelles. Les génomes nucléaire et mitochondrial sont déterminés à la conception, bien que les mutations somatiques puissent entraîner des troubles de la mosaïque, le cancer et même le vieillissement. Plus largement, le répertoire des récepteurs immunitaires adaptatifs, qui est un sous-ensemble distinctif du génome nucléaire, et le métagénome microbien ne sont déterminés qu'après la conception, et leur complexité génétique, du moins telle que mesurée par la diversité des séquences codantes uniques des protéines, éclipse celle du reste du génome nucléaire. Les cellules T et B du système immunitaire adaptatif subissent une recombinaison somatique, générant des ordres de grandeur et des produits protéiques uniques que ne possèdent les autres gènes du génome nucléaire ; ils constituent ensemble le répertoire adaptatif des récepteurs immunitaires. Enfin, les cellules non humaines du microbiome constituent potentiellement le compartiment génomique le plus dynamique et le plus diversifié de tous, avec une litanie d'espèces différentes, principalement bactériennes et virales, occupant des niches structurées à travers la peau humaine, les organes génitaux et les voies gastro-intestinales et respiratoires. Le répertoire des récepteurs immunitaires adaptatifs et le métagénome microbien varient beaucoup plus d'un individu à l'autre, et la recherche croissante vise à comprendre comment les altérations génétiques dans les répertoires des récepteurs immunitaires et le microbiome contribuent à la pathologie de la maladie (92).

C. Méthodes utilisées dans la thérapie génique

1. Administration de gènes ex-vivo et administration de gènes in-vivo

Les premiers essais de thérapie génique impliquent la transplantation de cellules autologues dont le défaut génétique sous-jacent a été corrigé par livraison ex vivo de gènes (93). Les cellules des patients sont collectées, cultivées, modifiées et transplantées de nouveau aux patients. Par rapport à la transplantation allogénique traditionnelle, cette thérapie génique cellulaire ne nécessite pas de donneur histocompatible et évite la réaction du greffon contre l'hôte. Les rétrovirus tels que les γ -rétrovirus et les lentivirus sont généralement utilisés comme vecteurs pour délivrer une copie normale du gène défectueux spécifique dans le génome des cellules transplantées. La livraison ex vivo de gènes a été appliquée avec succès dans le traitement du déficit immunitaire sévère associé à l'adénosine désaminase, la β -thalassémie, le lymphome à grandes cellules B (94).

Comparativement, l'administration in vivo de gènes évite les obstacles pratiques de la collecte, de la culture, et de la modification des cellules. Elle délivre directement une copie normale d'un gène défectueux spécifique dans les cellules cibles par administration locale ou systémique. Les virus adéno-associés (VAA) sont les principaux vecteurs utilisés pour la thérapie génique in vivo. Les vecteurs AAV ne sont pas des vecteurs intégrés, c'est-à-dire que l'ADN délivré n'est pas intégré dans le génome des cellules cibles comme le font les rétrovirus. La non-intégration réduit les risques de mutagénèse insertionnelle, mais limite l'expression à long terme des vecteurs VAA dans les cellules cibles. L'administration de gènes in vivo médiée par VAA a connu un effet bénéfique dans l'application du traitement du déficit familial en lipoprotéines lipase, de la dystrophie rétinienne et de l'atrophie musculaire spinale (95).

Dans le cas de notre étude, cette seconde approche semble intéressante car elle pourrait permettre d'administrer une copie normale du gène STAT1, rétablissant ainsi sa fonction spécifique.

2. Addition de gènes et modification du génome

En thérapie génique traditionnelle, une copie normale d'un gène défectueux est délivrée dans les cellules cibles et restaure la fonction du gène défectueux. Une version modifiée de cette stratégie d'addition de gènes utilise l'ARN interférent (ARNi), qui inhibe l'expression du gène. En thérapie génique ARNi, de petits ARN inhibiteurs (ARNsi) sont synthétisés chimiquement et délivrés dans les cellules directement de manière non virale; ou alternativement, un gène court « épingle » codant pour l'ARN générera les ARNsi qui seront délivrés dans les cellules cibles à l'aide d'un vecteur viral. Dans les cellules cibles, les bases ARNsi s'apparient avec l'ARN messager (ARNm) du gène défectueux et favorisent leur dégradation, donc inhibent la production génique (96).

La percée récente dans les technologies d'édition du génome ouvre la possibilité de supprimer ou de corriger les gènes défectueux dans le génome de façon permanente. Dans l'édition thérapeutique du génome, un gène codant pour la nucléase est livré dans les cellules cibles via des vecteurs VAA. Alternativement, une nucléase pourrait être délivrée dans les cellules cibles sous forme d'ARNm ou protéine à l'aide de nanoparticules ou de lipides (97) (98). La nucléase délivrée introduira un double brin d'ADN rompu à des loci génomiques spécifiques où le gène cible se localise. Le processus de réparation endogène s'établit par étapes et la médiation de l'assemblage final entraînera une perturbation ou une correction du gène défectueux (99).

Cette approche pose le problème de la complexité de son contrôle pour notre étude.

3. Thérapie génique somatique vs thérapie génique germinale

Les différentes stratégies discutées jusqu'à présent appartiennent toutes à la thérapie génique somatique, qui est appliquée aux cellules somatiques qui doivent être corrigés ou modifiés. Théoriquement, l'altération génique résultante est limitée dans les cellules somatiques cibles et ne sera pas transmise aux générations suivantes. Cela signifie que la thérapie génique somatique même si elle pourrait guérir certaines maladies génétiques, elle n'empêchera pas la transmission du gène défectueux des parents aux enfants. En revanche, dans la thérapie génique dite germinale (TGG) l'édition du génome est appliquée aux gamètes ou à

la préimplantation des embryons (100). La TGG tient la promesse d'empêcher le passage de maladie génétique non seulement pour les enfants du patient, mais pour toutes les générations futures. Par rapport à la thérapie génique somatique, la TGG est plus difficile sur le plan technique, impliquant un suivi régulier de la fécondation in vitro, des tests génétiques préimplantatoires ainsi que des manipulations supplémentaires telles que l'édition du génome. Au vu de toutes ces spécificités, l'efficacité actuelle de la TGG est extrêmement faible. Aujourd'hui, il n'y a pas encore de TGG approuvée pour être utilisée cliniquement.

D. Quelques résultats cliniques de la thérapie génique

1. L'amaurose congénitale de Leber

L'amaurose congénitale de Leber (ACL) est une forme sévère de dystrophie rétinienne caractérisée par une perte partielle ou totale des cônes et des photorécepteurs des bâtonnets, conduisant à la cécité congénitale. Le mode de transmission est généralement autosomique récessif, bien que certains cas autosomiques dominants aient également été décrits. La pathologie a été associée à des mutations de plusieurs gènes exprimés dans les cellules photoréceptrices ou l'épithélium pigmentaire rétinien. L'un des gènes les plus couramment mutés est la protéine centrosomique de 290 kDa, qui se trouve dans toutes les cellules ciliées et qui est essentielle à la ciliogenèse (101-103).

Entre 2007 et 2020, environ 50 essais cliniques de thérapie génique rétinienne médiée par VAA ont été initiés, la majorité d'entre eux étant en phase I ou phase 2. Les résultats positifs du premier essai contrôlé randomisé en thérapie génique oculaire ont conduit à l'approbation du voretigène neparvovec (Luxturna), un médicament à base de VAA pour les dystrophies rétiniennes associées à la mutation RPE65, par la Food and Drug Administration des États-Unis en 2017 (Miraldi Utz et al., 2018) et par l'Agence européenne des médicaments en 2018 (103). Malgré ce succès, il existe de plus en plus de preuves que le VAA peut être immunogène et un nombre croissant d'études rapportent indépendamment des résultats suggérant des réponses immunitaires locales et systémiques et une inflammation oculaire après l'administration oculaire de VAA malgré un traitement anti-inflammatoire systémique à base de corticostéroïdes. Cette découverte clinique est maintenant appelée à juste titre uvéite associée à la thérapie génique (104).

2. Les hémophilies A et B

Les hémophilies A et B sont des troubles congénitaux de la coagulation causés par un dysfonctionnement ou un déficit du facteur de coagulation VIII ou IX, respectivement. Les hémophilies ont toujours été considérées comme de bons candidats pour la thérapie génique parce que leurs manifestations cliniques sont dues à l'absence d'une seule protéine qui circule en quantités infimes dans le sang. Des années d'expérience clinique et d'études d'histoire naturelle montrent qu'une légère augmentation des niveaux circulants du facteur de coagulation déficient à 5% de la normale modifie significativement la diathèse hémorragique. Ainsi, l'objectif thérapeutique de la thérapie génique de l'hémophilie est modeste par rapport à la plupart des troubles monogénétiques. Le clonage des gènes du facteur *VIII* et du facteur *IX* dans les années 1980 a conduit à une succession d'avancées cliniques à commencer par l'avènement du diagnostic moléculaire de l'hémophilie, suivi par le développement de la thérapie de remplacement du facteur de coagulation recombinant. Aujourd'hui, la thérapie génique fait suite à des décennies de recherche qui nous ont amenés aux dernières étapes de l'approbation de 2 produits en Europe et aux États-Unis, annonçant ainsi une nouvelle ère dans le traitement des hémophilies. Valoctogene roxaparvovec, la première thérapie génique pour le traitement de l'hémophilie A, a obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe. Une autre approche (etranacogene dezaparvovec, AMT-061) pour l'hémophilie B est également en étude par les organismes de réglementation (105).

3. L'amyotrophie spinale proximale

Spinraza, une autre thérapie génique officiellement approuvée pour le traitement de l'amyotrophie spinale proximale, a également montré une bonne évaluation clinique. Dans un essai clinique, 63 % des patients traités par Spinraza ont montré une amélioration du développement moteur, alors que le nombre était de 3 % pour les patients témoins (106).

4. La maladie à Corona Virus

En 2020, la FDA a publié 6 lignes directrices, normalisant et rationalisant le processus d'approbation des médicaments pour les nouvelles thérapies géniques. En réponse à la pandémie de SRAS-CoV-2, la thérapie génique a réalisé une percée majeure avec l'approbation

et l'adoption de 2 vaccins à base d'ARNm. Ces vaccins ont utilisé de nouvelles nanoparticules de lipoprotéines pour délivrer en toute sécurité la charge génétique dans le cytoplasme cellulaire (107).

Actuellement, 27 thérapies géniques approuvées sont disponibles aux États-Unis et des dizaines d'essais cliniques sont en cours.

5. Thérapie génique dans une mutation STAT1 : la stomatite aphteuse récurrente

Cao et al., dans une étude réalisée en 2021 ont examiné avec des techniques d'exploration de données bio-informatiques de nouvelles cibles potentielles de thérapie génique par l'analyse pondérée du réseau de co-expression génique (WGCNA). Elle a été utilisée pour construire un module de co-expression des données de la puce génétique à partir de GSE37265, et les gènes moyeux ont été identifiés par le plug-in MCODE (Molecular Complex Detection). L'analyse fonctionnelle des gènes moyeux dans les modules d'intérêt a indiqué que ces gènes étaient principalement impliqués dans les voies liées à la réponse immunitaire, aux infections virales, aux cellules épithéliales, à la transduction du signal. Deux modules reliés par STAT1 ont été identifiés. Il a finalement été déterminé que de multiples voies biologiques médiées par STAT1 peuvent affecter le processus de la stomatite aphteuse récurrente. On suppose que STAT1 pourrait devenir une cible potentielle du traitement de la stomatite aphteuse récurrente. Enfin, la technologie d'amarrage inverse moléculaire a été utilisée pour filtrer plusieurs composés susceptibles d'agir sur la protéine STAT1. Plusieurs de ces composés ont été confirmés comme inhibiteurs de la protéine STAT1, et on s'attend à ce qu'ils deviennent des médicaments thérapeutiques potentiels pour la stomatite aphteuse récurrente (108).

6. Thérapie génique dans la mutation STAT1 GOF

Look et al., dans une étude ont montré que l'action de l'adénovirus oncoprotéique E1A sur les gènes des cellules immunitaires saines a été attribuée à l'interaction avec les coactivateurs transcriptionnels de type P300/CBP en compétition avec les facteurs de transcription endogènes comme les protéines de la famille des STAT. Toutefois, ils ont montré que les formes mutantes de E1A qui ne sont plus liées aux p300/CBP peuvent toujours interagir

directement avec STAT1 (via le domaine N-terminal de E1A et les résidus C-terminaux de STAT1) et bloquer la production d'IFN- γ dépendant du gène STAT1 et par conséquent bloquer leur fonction dans la phase précoce de l'infection dans les cellules affectées. Ces résultats nous donnent plus de renseignements sur le mécanisme d'action de E1A sur l'inhibition de la réponse immunitaire et une alternative dans le mode de production de l'IFN- γ en association avec les coactivateurs à STAT1 dans la processus complexe de la transcription (109).

E.Limites de la thérapie génique

1. Effets indésirables

Face aux différentes voies envisageables pour la thérapie génique dans la mutation STAT1 GOF, nous ferons un bref aperçu de quelques constats.

a) Intégration génomique et risque oncogénétique

Les vecteurs lentiviraux et γ -rétroviraux sont capables de s'intégrer dans le génome de l'hôte, ce qui permet une expression à long terme. Cependant, leurs schémas d'intégration diffèrent, les vecteurs γ -rétroviraux s'intégrant dans les régions 5'-non traduites et les vecteurs lentiviraux s'intégrant dans les régions codant pour les gènes. Néanmoins, ces intégrations peuvent conduire à des insertions indésirables dans le génome de l'hôte, activant potentiellement des proto-oncogènes ou inactivant des gènes suppresseurs de tumeurs, posant ainsi un risque de tumorigenèse (110).

b) Hépatotoxicité liée aux VAA

Dans un essai pour le traitement de la myopathie myotubulaire liée à l'X, quatre patients atteints d'une maladie hépatique préexistante sont décédés plusieurs semaines après le transfert du gène AAV. Les patients n'ont pas répondu aux médicaments immunosuppresseurs et leur foie n'a montré aucun signe d'infiltrats cellulaires, ce qui a conduit à la conclusion que la toxicité était directe du fait du vecteur ou du produit transgénique plutôt que de l'action des cellules T (111).

L'hépatotoxicité, qui se manifeste par des élévations des transaminases hépatiques, survient chez environ 60% des patients subissant une thérapie génique de l'hémophilie méditée par VAA. Le dépistage de cette complication implique des mesures régulières (généralement deux fois par semaine) de l'alanine amino-transaminase (ALT) pendant les trois à quatre premiers mois suivant l'instauration du vecteur.

c) Réponse inadaptée aux VAA

Bien que le VAA soit généralement considéré comme un virus non pathogène, des réponses immunitaires sont toujours observées à la fois aux virus de type sauvage et aux virus recombinants. Les réponses immunitaires spécifiques à la capsid et aux transgènes peuvent entraver la thérapie génique VAA. L'immunité préexistante due à une infection naturelle par le virus de type sauvage continue d'être une limitation pour les applications cliniques du VAA (112). Les anticorps neutralisants dirigés contre différentes variantes de capsid VAA sont facilement trouvés dans la population humaine et sont capables de bloquer l'administration du vecteur. Plusieurs stratégies sont testées pour surmonter les réponses aux anticorps, mais actuellement la plupart des essais cliniques ont la séropositivité comme critère d'exclusion (113).

2. Le coût de la thérapie génique

La première thérapie génique approuvée dans le monde occidental a été mise en vente en Allemagne et aux États-Unis pour un coût proche de 1 million de dollars par traitement. Concernant le produit bio merle bleu LentiGlobin, pour les patients atteints de bêta-thalassémie dépendante des transfusions, bien que les détails exacts sur les prix ne soient pas encore disponibles, la thérapie génique devrait avoir un prix à six chiffres. Pour cette dernière thérapie, les patients ont besoin de soins intensifs en raison du régime de conditionnement myélo-ablatif et d'une grande quantité de surnageant viral pour transduire efficacement les CSH. Ce sont les principales causes du coût élevé de cette approche (114).

Tout d'abord, afin de récupérer les coûts de recherche, développement et production, les entreprises exigent un prix très élevé pour ces thérapies, allant de plusieurs centaines de milliers à quelques millions d'euros par patient. Cela peut entraîner de longues négociations ou même le rejet par les systèmes de santé nationaux qui ne veulent pas couvrir les coûts, même pour quelques patients (115). Cela a conduit au retrait du marché européen de deux produits

efficaces et approuvés, Skysona pour l'adrénoleucodystrophie et Zynteglo pour la bêta-thalassémie. Bluebird Bio, la société de biotechnologie basée aux États-Unis qui a développé ces produits, n'a pas pu négocier de remboursements satisfaisants pour Zynteglo après approbation, ce qui signifiait qu'elle devait négocier les coûts de remboursement avec chaque État européen (116).

Deuxièmement, les entreprises peuvent décider d'abandonner un traitement approuvé même lorsqu'une politique de remboursement a été négociée, simplement en raison d'un rendement économique insuffisant. C'est particulièrement le cas pour les maladies rares, compte tenu du très faible nombre de patients. Un exemple est Strimvelis, un traitement curatif du déficit en Adénosine Désaminase (117).

Pour le cas de notre patiente, nous espérons une implication des structures d'assurance santé pour espérer explorer cette piste, autant pour la recherche que pour les remboursements.

3. La question éthique dans la thérapie génique

Dès l'annonce des premières expériences, lors du Cold Spring Harbor Symposium de 1971, un des participants, R. Pollack, lance un cri d'alarme : « Nous sommes à la veille d'un Hiroshima biologique. » Les scientifiques ont été tout naturellement les premiers à se préoccuper des dangers et risques inhérents au génie génétique. Ils ont manifesté à ce propos un grand sens des responsabilités et ont même souhaité assurer la plus large publicité à leur inquiétude et à leurs discussions. Après le moratoire consenti par Berg en 1971, il y eut la Gordon Conférence de 1973 et la rencontre d'Asilomar (1975), laquelle est à l'origine des divers codes de réglementation édictés dans de nombreux pays (118). La fabrication et les essais cliniques de produits de thérapie cellulaire et génique présentent de nombreux défis au-delà de ceux des produits biologiques protéiques. Les cellules ne peuvent pas être soumises à des procédures d'élimination ou d'inactivation des agents pathogènes et doivent souvent être administrées peu de temps après la formulation finale (119).

Clairement, l'évidence partagée d'une « alerte éthique » concernant les thérapies géniques repose sur l'idée de son applicabilité à l'homme. Notre interrogation porte donc sur la manière dont cette évidence s'avère aussi indiscutable. En fait, le discours bioéthique s'appuie

sur des postulats scientifiques préétablis dans l'arène des Comités nationaux tandis que les assises épistémologiques de la thérapie génique font l'objet de controverses parmi les chercheurs en biomédecine. Au terme, la thérapie génique se trouve unanimement consacrée comme une technologie d'avenir inscrite dans le registre de la thérapeutique.

Dès les toutes premières tentatives d'ingénierie génétique, en 1971, le spectre fut brandi de recombinaisons d'ADN qui conféreraient aux bactéries une résistance obstinée aux antibiotiques : le nouveau pouvoir pathogène auquel nous ne connaîtrions pas de parade serait ainsi d'autant plus redoutable, prétendait-on, que la bactérie trafiquée (*Escherichia coli*) constituait un hôte banal du tractus digestif humain. Le génie génétique ne risquait-il pas de déclencher une catastrophique épidémie, totalement incontrôlable? La préoccupation était, en cette phase initiale de la recherche, parfaitement légitime. Après tout, on venait seulement de découvrir l'architecture de la molécule d'ADN et on n'avait encore aucune expérience des conséquences possibles de sa manipulation. A ce moment, les mesures très strictes de confinement, avec leurs quatre niveaux progressifs de sécurité, arrêtées un peu partout dans les laboratoires, constituent une réaction responsable de la conscience scientifique. Ces mesures se sont révélées efficaces : à ce jour, aucun des accidents redoutés ne s'est produit.

Mais une question préalable se pose, plus fondamentale, à propos de la santé morale de la manipulation génétique elle-même. La vie, la simple vie biologique déjà n'est-elle pas sacrée, intangible ? N'est-ce pas violer la nature que vouloir forcer le secret du code génétique et prétendre le bricoler ? Et le geste ne devient-il pas explicitement profanateur dès lors qu'il atteint l'individu humain, la personne, en ce nœud le plus fondamental de son identité propre et de sa liberté ? Parmi d'autres possibles, voici du moins quelques chefs d'interrogation éthique suggérés par le développement récent du génie génétique (120-121) .

Et si cela avait un objectif noble de guérison, pourrions-nous reconsidérer nos convictions ?



CONCLUSION



La mutation STAT1 GOF est caractérisée cliniquement par une récurrence des infections mycosiques causées principalement par *Candida albicans* associée à des manifestations auto-immunes. Le tableau clinique peut aller d'atteintes cutanéomuqueuses diverses à une atteinte respiratoire sévère.

La radiographie standard, le scanner thoracique, la culture sur prélèvement des atteintes cutanéomuqueuses et le dosage des lymphocytes Th17 sont importants dans la démarche de l'orientation diagnostique. Les progrès de la technologie de séquençage de nouvelle génération ont permis d'identifier dans les différentes structures de STAT1, des mutations responsables de cette erreur innée de l'immunité. Toutefois il y a encore place à l'amélioration de l'efficacité dans le diagnostic génétique.

La prise en charge thérapeutique est essentiellement symptomatique à base d'antifongiques par voie locale ou générale associés à un traitement antibiotique palliatif. Les biothérapies avec les inhibiteurs de la voie de signalisation JAK/STAT constituent une approche intéressante dans la prise en charge pour allonger les périodes de rémissions des malades. A cette option s'ajoute la greffe de cellules souches hématopoïétiques qui, lorsque bien encadrée est un moyen thérapeutique efficace. La médecine personnalisée avec les thérapies géniques pourrait être une excellente alternative vue la complexité de la physiopathologie et des atteintes multiples dans cette maladie. Cependant, il faut comprendre toute cette hésitation autour de la thérapie génique et des nouvelles approches thérapeutiques car ce domaine n'a pas de longues années d'expérience et manque par conséquent de données exploitables.

Le profil des malades avec une mutation STAT1 GOF est très variable et certains présentent des atteintes nécessitant un suivi permanent. Une approche préventive doit être envisagée et cela passe également par le développement des moyens de recherche et des outils diagnostiques dans le domaine de la génétique.



ANNEXES



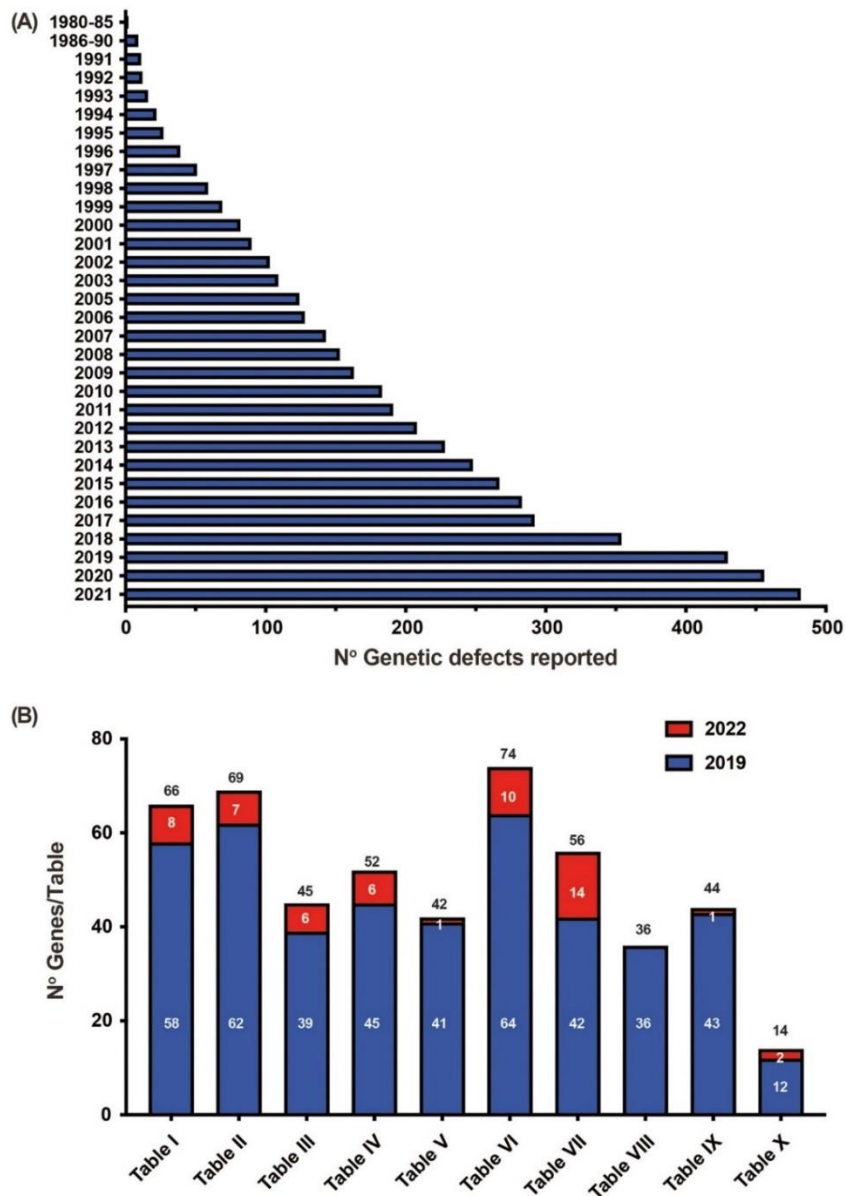


Figure 20 : (A) Découverte cumulative des nouvelles erreurs innées de l'immunité : 1980-2022. (B) Nombre de troubles immunitaires avec un défaut monogénique tels qu'ils ont été signalés au cours de l'année indiquée. Le nombre de variants pathogènes énumérés dans chaque tableau de l'IUIS selon le rapport 2022 du comité IEI. Les nombres dans chaque colonne correspondent au nombre de gènes rapportés par l'IUIS en 2019 (barres bleues), le nombre de nouveaux gènes pour chaque tableau contenu dans le présent rapport (barres rouges) et le nombre total de gènes pour chaque tableau (chiffres noirs). Remarque : les IEI listés dans la colonne 10 sont dues à des mutations somatiques (68).

6. Predisposition to Mucocutaneous Candidiasis						
Disease	Genetic defect	Inheritance	OMIM	Affected cells	Affected function	Associated features
IL-17RA deficiency	IL17RA	AR	605461	Epithelial cells, fibroblasts, mononuclear phagocytes	IL-17RA signaling pathway	CMC, folliculitis
IL-17RC deficiency	IL17RC	AR	610925		IL-17RC signaling pathway	CMC
IL-17F deficiency	IL17F	AD	606496	T cells	IL-17F-containing dimers	CMC, folliculitis
STAT1 GOF	STAT1	AD GOF	600555	T cells, B cells, monocytes	Gain-of-function STAT1 mutations that impair the development of IL-17-producing T cells	CMC, various fungal, bacterial and viral (HSV) infections, auto-immunity (thyroiditis, diabetes, cytopenias), enteropathy
ACT1 deficiency	TRAF3IP2	AR	607043	T cells, fibroblasts	Fibroblasts fail to respond to IL-17A and IL-17F, and their T cells to IL-17E	CMC, blepharitis, folliculitis and macroglossia
JNK1 haplo-insufficiency (3 patients)	MAPK8	AD	NA	T cells, fibroblasts	↓ Th17 cells ex vivo, in vitro, ↓ responses of fibroblasts to IL-17A, IL-17F, ↓ c-Jun/ATF-2-dependant TGF β signalling	CMC, connective tissue disorder (similar to Ehlers-Danlos syndrome)

Figure 21 : Erreurs innées de l'immunité prédisposant aux infections cutanéomuqueuses à *Candida* selon le rapport 2022 de l'UIS (68).



RESUMES



RESUME

Titre : Déficit en STAT1, à propos d'un cas

Auteur : SAWADOGO BEN YACHIR

Rapporteur : Pr. NAIMA EL HAFIDI

Mots clés : STAT1, gain de fonction, déficit en IL17, candidose cutanéomuqueuse, erreur innée de l'immunité.

La mutation génétique STAT1 GOF appartient au groupe de pathologies causant une susceptibilité de développer des infections cutanéomuqueuses à *Candida albicans*. Cette erreur innée de l'immunité a un mécanisme physiopathologique qui affecte principalement les lymphocytes T. Avec une distribution égale au niveau des deux sexes et un âge moyen de diagnostic à 6.2 ans, la compréhension de cette mutation reste un vaste chantier explorable mais il ressort que son implication dans la réponse immunitaire des cellules aux interférons de type I et II ainsi qu'à l'interleukine 17 demeure majeure.

Notre travail rapporte le cas d'une patiente de 8 ans avec des antécédents de bronchopneumopathies à répétition, d'infections mycosiques à répétition et de diarrhées persistantes. L'examen clinique retrouvait un syndrome infectieux avec des atteintes cutanéomuqueuse et respiratoire associées à un retard saturo-pondéral.

Les bilans clinique et paraclinique ont montré des infections cutanéomuqueuses chroniques à *Candida albicans*. Le bilan immunologique de routine et d'exploration spécifique trouvait un taux de lymphocytes Th17 effondré. L'analyse génétique a confirmé la mutation STAT1 GOF au niveau du domaine de la bobine enroulée de la protéine.

La prise en charge était principalement basée sur un traitement antimycosique à base de Fluconazole par voies locale et générale associée à une antibiothérapie efficace contre les infections opportunistes. Les biothérapies constituent une alternative intéressante pour notre patiente pour prolonger les périodes de rémission. La greffe de cellules souches hématopoïétiques reste intéressante. La thérapie génique pourrait un jour offrir de belles promesses malgré ses nombreuses limites.

ABSTRACT

Title : STAT1 deficiency, in relation to a clinical case

Author : SAWADO GO BEN YACHIR

Reporter : Pr. NAIMA EL HAFIDI

Keywords : STAT1, Gain of function, IL17 deficiency, mucocutaneous candidiasis, inborn error of immunity.

The STAT1 GOF gene mutation belongs to the group of pathologies with a susceptibility to developing mucocutaneous infections caused by *Candida albicans*. This inborn error of immunity has a pathophysiological mechanism that primarily affects T cells. With an equal distribution at the level of the sexes and an average age of diagnosis at 6.2 years, the understanding of this mutation remains a vast explorable project, but it appears that its involvement in the immune response of type I and II interferons and interleukin-17 remains major.

Our work reports the case of an 8-year-old patient with a history of recurrent bronchopneumopathy, recurrent mycotic infections and persistent diarrhea. The clinical examination revealed an infectious syndrome with cutaneous-mucosal and respiratory damage associated with saturated weight deficit.

Clinical and paraclinical assessments showed chronic mucocutaneous infections with *Candida albicans*. Routine immunological assessment and specific exploration found a collapsed level of Th17 lymphocytes. Genetic analysis confirmed the STAT1 GOF mutation at the coiled-coil domain of the protein.

Management was mainly based on antimycotic treatment based on Fluconazole locally and generally combined with effective antibiotic therapy against opportunistic infections. Biotherapies constitute an interesting alternative for our patient to prolong periods of remission. Hematopoietic stem cell transplantation remains of interest. Gene therapy could one day offer great promise despite its many limitations.

ملخص

العنوان: نقص ستات 1، حول حالة سريرية

المؤلف: سوادوغو بن ياشير

المقررة: الأستاذة نعيمة الحافظي

الكلمات المفتاحية: ستات 1 ، كسب الوظيفة ، نقص IL17 ، داء المبيضات المخاطي الجلدي ، خطأ وراثي في المناعة. تنتمي الطفرة الجينية ستات 1 جوف إلى مجموعة الأمراض التي تسبب القابلية للإصابة بالتهابات الجلد المخاطي مع المبيضات البيضاء. هذا الخطأ الفطري في المناعة له آلية فسيولوجية مرضية تؤثر بشكل رئيسي على الخلايا الليمفاوية التائية. مع التوزيع المتساوي على مستوى الجنس ومتوسط عمر التشخيص عند 6.2 سنوات، يظل فهم هذه الطفرة مشروعًا واسعًا قابلاً للاستكشاف ولكن يبدو أن مشاركتها في تظل الاستجابة المناعية للخلايا ضد الإنتروفيرونات من النوع الأول والثاني وكذلك الإنترلوكين 17 كبيرة.

يُبلغ عملنا عن حالة مريض يبلغ من العمر 8 سنوات ولديه تاريخ من اعتلال القصبات الهوائية المتكرر والالتهابات الفطرية المتكررة والإنسعال. كشف الفحص السريري عن وجود متلازمة معدية مصحوبة بأضرار جلدية ومخاطية وتنفسية مرتبطة بنقص الوزن المشبع.

وأظهرت التقييمات السريرية وشبه السريرية وجود التهابات جلدية مخاطية مزمنة مع المبيضات البيضاء. وجد التقييم المناعي الروتيني والاستكشاف المحدد مستوى منيرًا من الخلايا الليمفاوية Th17. أكد التحليل الوراثي طفرة STAT1 GOF في مجال الملف اللولبي للبروتين.

اعتمدت المعالجة بشكل رئيسي على العلاج المضاد للفطريات المعتمد على الفلوكونازول موضعياً وبشكل عام مع العلاج بالمضادات الحيوية الفعالة ضد العدوى الانتهازية. تشكل العلاجات الحيوية بديلاً مثيراً للاهتمام لمريضنا لإطالة فترات الهدوء. لا يزال زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم موضع اهتمام. يمكن أن يقدم العلاج الجيني يومًا ما وعدًا كبيرًا على الرغم من قيوده العديدة



BIBLIOGRAPHIE



- [1] Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science*. 3 août 2007;317(5838):617-9.
- [2] Yamashita M, Inoue K, Okano T, Morio T. Inborn errors of immunity-recent advances in research on the pathogenesis. *Inflamm Regen*. 25 mars 2021;41(1):9.
- [3] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507.
- [4] Lahiani NM, Kamoun A, Bellaaj H, Elloumi M, Souissi T, Makni H. Analyses moléculaires de recombinaisons localisées au niveau du CMH dans deux familles tunisiennes. *Pathologie Biologie*. 1 juill 2009;57(5):383-7.
- [5] Morlet B, Taam MA, Ratsimbazafy V. Les cytokines du système immunitaire et leurs antagonistes en thérapeutique. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*. 1 nov 2009;5(20):36-48.
- [6] Lim CP, Cao X. Structure, function, and regulation of STAT proteins. *Mol Biosyst*. nov 2006;2(11):536-50.
- [7] Chen X, Vinkemeier U, Zhao Y, Jeruzalmi D, Darnell JE, Kuriyan J. Crystal Structure of a Tyrosine Phosphorylated STAT-1 Dimer Bound to DNA. *Cell*. 29 mai 1998;93(5):827-39.
- [8] Boisson-Dupuis S, Kong XF, Okada S, Cypowyj S, Puel A, Abel L, et al. Inborn errors of human STAT1: allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes. *Current Opinion in Immunology*. août 2012;24(4):364-78.
- [9] Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, et al. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. *J Clin Immunol*. nov 2020;40(8):1065-81.
- [10] Harrison DA. The JAK/STAT Pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 3 janv 2012;4(3):a011205.

- [11] O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention. *Annu Rev Med.* 2015;66:311-28.
- [12] Hu X, li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 26 nov 2021;6:402.
- [13] Yan SJ, Lim SJ, Shi S, Dutta P, Li WX. Unphosphorylated STAT and heterochromatin protect genome stability. *FASEB J.* janv 2011;25(1):232-41.
- [14] Chen X, Vinkemeier U, Zhao Y, Jeruzalmi D, Darnell JE, Kuriyan J. Crystal Structure of a Tyrosine Phosphorylated STAT-1 Dimer Bound to DNA. *Cell.* 29 mai 1998;93(5):827-39.
- [15] Tonks NK, Neel BG. Combinatorial control of the specificity of protein tyrosine phosphatases. *Curr Opin Cell Biol.* avr 2001;13(2):182-95.
- [16] Tong W, Lodish HF. Lnk Inhibits Tpo–mpl Signaling and Tpo-mediated Megakaryocytopoiesis. *J Exp Med.* 6 sept 2004;200(5):569-80.
- [17] Gao Q, Liang X, Shaikh AS, Zang J, Xu W, Zhang Y. JAK/STAT Signal Transduction: Promising Attractive Targets for Immune, Inflammatory and Hematopoietic Diseases. *Curr Drug Targets.* 2018;19(5):487-500.
- [18] Corvaisier-Chiron M, Beauvillain C. Les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes Th17 : fonctions physiologiques et pathologiques. *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 juill 2010;2010(424):31-40.
- [19] Meraz MA, White JM, Sheehan KCF, Bach EA, Rodig SJ, Dighe AS, et al. Targeted Disruption of the Stat1 Gene in Mice Reveals Unexpected Physiologic Specificity in the JAK–STAT Signaling Pathway. *Cell.* 9 févr 1996;84(3):431-42.
- [20] Consonni F, Dotta L, Todaro F, Vairo D, Badolato R. Signal transducer and activator of transcription gain-of-function primary immunodeficiency/immunodysregulation disorders. *Curr Opin Pediatr.* déc 2017;29(6):711-7.

- [21] Ott N, Faletti L, Heeg M, Andreani V, Grimbacher B. JAKs and STATs from a Clinical Perspective: Loss-of-Function Mutations, Gain-of-Function Mutations, and Their Multidimensional Consequences. *J Clin Immunol*. 1 août 2023;43(6):1326-59.
- [22] 22. Boehmer DFR, Koehler LM, Magg T, Metzger P, Rohlf M, Ahlfeld J, et al. A Novel Complete Autosomal-Recessive STAT1 LOF Variant Causes Immunodeficiency with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis–Like Hyperinflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 oct 2020;8(9):3102-11.
- [23] 23. Kong XF, Ciancanelli M, Al-Hajjar S, Alsina L, Zumwalt T, Bustamante J, et al. A novel form of human STAT1 deficiency impairing early but not late responses to interferons. *Blood*. 23 déc 2010;116(26):5895-906.
- [24] 24. Karakawa S, Shimomura M, Sakata S, Matsubayashi T, Okada S. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autosomal Recessive STAT1 Complete Deficiency. *J Clin Immunol*. 1 avr 2021;41(3):684-7.
- [25] 25. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet*. 1 juin 2020;139(6):993-1000.
- [26] 26. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, et al. Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Humans with Inborn Errors of Interleukin-17 Immunity. *Science*. avr 2011;332(6025):65-8.
- [27] 27. van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, Smeekens SP, Joosten LAB, Gilissen C, et al. STAT1 Mutations in Autosomal Dominant Chronic Mucocutaneous Candidiasis. *New England Journal of Medicine*. 7 juill 2011;365(1):54-61.
- [28] 28. Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, et al. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. *J Clin Immunol*. 1 nov 2020;40(8):1065-81.

- [29] 29. Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 23 juin 2016;127(25):3154-64.
- [30] Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Journal of Experimental Medicine*. 4 juill 2011;208(8):1635-48.
- [31] Tóth B, Méhes L, Taskó S, Szalai Z, Tulassay Z, Cypowyj S, et al. Herpes in STAT1 gain-of-function mutation. *The Lancet*. 30 juin 2012;379(9835):2500.
- [32] Romberg N, Morbach H, Lawrence MG, Kim S, Kang I, Holland SM, et al. Gain-of-function STAT1 mutations are associated with PD-L1 overexpression and a defect in B-cell survival. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 juin 2013;131(6):1691-3.
- [33] Boisson-Dupuis S, Kong XF, Okada S, Cypowyj S, Puel A, Abel L, et al. Inborn errors of human STAT1: allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes. *Current Opinion in Immunology*. 1 août 2012;24(4):364-78.
- [34] Item 152 – UE 6 Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 mars 2018;145:S57-72.
- [35] Fernández-García OA, Cuellar-Rodríguez JM. Immunology of Fungal Infections. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1 juin 2021;35(2):373-88.
- [36] Boisson-Dupuis S, Kong XF, Okada S, Cypowyj S, Puel A, Abel L, et al. Inborn errors of human STAT1: allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes. *Current Opinion in Immunology*. août 2012;24(4):364-78.
- [37] Puel A. Human inborn errors of immunity underlying superficial or invasive candidiasis. *Hum Genet*. juin 2020;139(6-7):1011-22.

- [38] van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, Smeekens SP, Joosten LAB, Gilissen C, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med*. 7 juill 2011;365(1):54-61.
- [39] Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 1 août 2011;208(8):1635-48.
- [40] Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Hirata O, Minegishi S, Imai K, et al. Simple diagnosis of STAT1 gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Leukoc Biol*. avr 2014;95(4):667-76.
- [41] Meissl K, Macho-Maschler S, Müller M, Strobl B. The good and the bad faces of STAT1 in solid tumours. *Cytokine*. 1 janv 2017;89:12-20.
- [42] Koo S, Kejariwal D, Al-Shehri T, Dhar A, Lilic D. Oesophageal candidiasis and squamous cell cancer in patients with gain-of-function STAT1 gene mutation. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(5):625-31.
- [43] Simpson JAD, Al-Attar A, Watson NFS, Scholefield JH, Ilyas M, Durrant LG. Intratumoral T cell infiltration, MHC class I and STAT1 as biomarkers of good prognosis in colorectal cancer. *Gut*. 1 juill 2010;59(7):926-33.
- [44] Gordziel C, Bratsch J, Moriggl R, Knösel T, Friedrich K. Both STAT1 and STAT3 are favourable prognostic determinants in colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. juill 2013;109(1):138-46.
- [45] Slattery ML, Lundgreen A, Kadlubar SA, Bondurant KL, Wolff RK. JAK/STAT/SOCS-signaling pathway and colon and rectal cancer. *Molecular Carcinogenesis*. 2013;52(2):155-66.
- [46] STAT1 negatively regulates hepatocellular carcinoma cell proliferation [Internet]. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2013.2398>

- [47] Zhang: The clinical and biological significance of... - Google Scholar [Internet]. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The%20clinical%20and%20biological%20significance%20of%20STAT1%20in%20esophageal%20squamous%20cell%20carcinoma&author=Y.%20Zhang&publication_year=2014
- [48] Takahashi A, Nakayama R, Ishibashi N, Doi A, Ichinohe R, Ikuyo Y, et al. Analysis of Gene Expression Profiles of Soft Tissue Sarcoma Using a Combination of Knowledge-Based Filtering with Integration of Multiple Statistics. *PLOS ONE*. 4 sept 2014;9(9):e106801.
- [49] Osborn JL, Greer SF. Metastatic Melanoma Cells Evade Immune Detection by Silencing STAT1. *International Journal of Molecular Sciences*. févr 2015;16(2):4343-61.
- [50] Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 23 juin 2016;127(25):3154-64.
- [51] Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. févr 2001;20(2):197-206.
- [52] Cao B, Liu M, Zhao Y, Gong C. Chronic oral mucocutaneous candidiasis, recurrent respiratory infection, hepatosplenomegaly, and autoimmune diabetes mellitus: A case report of a gain-of-function mutation of STAT1 in a Chinese boy. *Front Pediatr*. 11 oct 2022;10:1001290.
- [53] Duchamp M, Miot C, Bustamante JC, Picard C. Déficits immunitaires héréditaires de l'immunité innée et infections. *Archives de Pédiatrie*. juill 2016;23(7):760-8.
- [54] 5Leroy D, Domp martin A, Houtteville JP, Theron J. Aneurysm associated with chronic mucocutaneous candidiasis during long-term therapy with ketoconazole. *Dermatologica*. 1989;178(1):43-6.

- [55] Breuer O, Daum H, Cohen-Cymbarknoh M, Unger S, Shoseyov D, Stepensky P, et al. Autosomal dominant gain of function STAT1 mutation and severe bronchiectasis. *Respir Med.* mai 2017;126:39-45.
- [56] Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med.* 1 août 2011;208(8):1635-48.
- [57] van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, Smeekens SP, Joosten LAB, Gilissen C, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med.* 7 juill 2011;365(1):54-61.
- [58] Depner M, Fuchs S, Raabe J, Frede N, Glocker C, Doffinger R, et al. The Extended Clinical Phenotype of 26 Patients with Chronic Mucocutaneous Candidiasis due to Gain-of-Function Mutations in STAT1. *J Clin Immunol.* janv 2016;36(1):73-84.
- [59] Hartono SP, Vargas-Hernández A, Ponsford MJ, Chinn IK, Jolles S, Wilson K, et al. Novel STAT1 Gain-of-Function Mutation Presenting as Combined Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* oct 2018;38(7):753-6.
- [60] 60. Mallebranche C. Spectre des déficits immunitaires primitifs et secondaires en 2023. *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 févr 2023;2023(549):24-9.
- [61] 61. Thomas C, Audrain M. Exploration des déficits immunitaires primitifs. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* 1 juin 2019;32(3):117-27.
- [62] 62. Soignez-vous [Internet]. 2013 [cité 23 nov 2023]. Le typage lymphocytaire - Analyses. Disponible sur: <https://www.soignez-vous.com/analyses/le-typage-lymphocytaire>
- [63] Immunitaire MS. Typage lymphocytaire : évaluer l'état du système immunitaire [Internet]. *Monsystemeimmunitaire.* 2016 [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.monsystemeimmunitaire.fr/typage-lymphocytaire-evaluer-letat-du-systeme-immunitaire/>

- [64]** Les typages lymphocytaires [Internet]. Laboratoire de BioPathologie Médicale. [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.lbpm.be/medecins/documentation-liens-utiles/documents-specifiques/les-typages-lymphocytaires/>
- [65]** Mizoguchi Y, Okada S. Inborn errors of STAT1 immunity. *Current Opinion in Immunology*. 1 oct 2021;72:59-64.
- [66]** Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. janv 2020;40(1):24-64.
- [67]** Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, et al. Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2017;140(1):232-41.
- [68]** Asano T, Utsumi T, Kagawa R, Karakawa S, Okada S. Inborn errors of immunity with loss- and gain-of-function germline mutations in STAT1. *Clinical and Experimental Immunology*. 1 mai 2023;212(2):96-106.
- [69]** Huh HJ, Jhun BW, Choi SR, Kim YJ, Yun SA, Nham E, et al. Bronchiectasis and Recurrent Respiratory Infections with a *De Novo STAT1* Gain-of-Function Variant: First Case in Korea. *Yonsei Med J*. 2018;59(8):1004.
- [70]** Kumar N, Hanks ME, Chandrasekaran P, Davis BC, Hsu AP, Van Wagoner NJ, et al. Gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) mutation–related primary immunodeficiency is associated with disseminated mucormycosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 juill 2014;134(1):236-9.
- [71]** Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 23 juin 2016;127(25):3154-64.

- [72] Balasundaram A, George R, Abraham A, Michael JS. Chronic Mucocutaneous Candidiasis due to Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (STAT 1) Mutation in an Indian Patient – A Case Report. *Indian Dermatol Online J.* 24 janv 2022;13(1):90-3.
- [73] Carey B, Lambourne J, Porter S, Hodgson T. Chronic mucocutaneous candidiasis due to gain-of-function mutation in STAT 1. *Oral Dis.* avr 2019;25(3):684-92.
- [74] Olbrich P, Freeman AF. STAT1 and STAT3 mutations: important lessons for clinical immunologists. *Expert Rev Clin Immunol.* déc 2018;14(12):1029-41.
- [75] Al Shehri T, Gilmour K, Gothe F, Loughlin S, Bibi S, Rowan AD, et al. Novel Gain-of-Function Mutation in Stat1 Sumoylation Site Leads to CMC/CID Phenotype Responsive to Ruxolitinib. *J Clin Immunol.* nov 2019;39(8):776-85.
- [76] Deyà-Martínez A, Rivière JG, Roxo-Junior P, Ramakers J, Bloomfield M, Guisado Hernandez P, et al. Impact of JAK Inhibitors in Pediatric Patients with STAT1 Gain of Function (GOF) Mutations—10 Children and Review of the Literature. *J Clin Immunol.* 2022;42(5):1071-82.
- [77] Baghdad B, Benhsaien I, El Fatoiki FZ, Migaud M, Puel A, Chiheb S, et al. Candidose cutanéomuqueuse chronique avec mutation gain-de-fonction du gène STAT1 associée à des infections herpétiques et à mycobactérie. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 1 janv 2020;147(1):41-5.
- [78] Vargas-Hernández A, Mace EM, Zimmerman O, Zerbe CS, Freeman AF, Rosenzweig S, et al. Ruxolitinib partially reverses functional natural killer cell deficiency in patients with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* juin 2018;141(6):2142-2155.e5.

- [79]** Weinacht KG, Charbonnier LM, Alroqi F, Plant A, Qiao Q, Wu H, et al. Ruxolitinib reverses dysregulated T helper cell responses and controls autoimmunity caused by a novel signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mai 2017;139(5):1629-1640.e2.
- [80]** Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, Nagtzaam NMA, Posthumus-van Sluijs SJ, van Hagen PM, et al. Baricitinib treatment in a patient with a gain-of-function mutation in signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. juill 2018;142(1):328-330.e2.
- [81]** Aldave JC, Cachay E, Núñez L, Chunga A, Murillo S, Cypowyj S, et al. A 1-Year-Old Girl with a Gain-of-Function STAT1 Mutation Treated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Clin Immunol*. 1 nov 2013;33(8):1273-5.
- [82]** Kayaoglu B, Kasap N, Yilmaz NS, Charbonnier LM, Geckin B, Akcay A, et al. Stepwise Reversal of Immune Dysregulation Due to STAT1 Gain-of-Function Mutation Following Ruxolitinib Bridge Therapy and Transplantation. *J Clin Immunol*. 1 mai 2021;41(4):769-79.
- [83]** Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 févr 2018;141(2):704-717.e5.
- [84]** Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, Soresina A, Pecoraro A, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 août 2019;144(2):584-593.e7.
- [85]** Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 févr 2018;141(2):474-81.

- [86]** Tóth B, Méhes L, Taskó S, Szalai Z, Tulassay Z, Cypowyj S, et al. Herpes in STAT1 gain-of-function mutation. *The Lancet*. 30 juin 2012;379(9835):2500.
- [87]** Dotta L, Scomodon O, Padoan R, Timpano S, Plebani A, Soresina A, et al. Clinical heterogeneity of dominant chronic mucocutaneous candidiasis disease: presenting as treatment-resistant candidiasis and chronic lung disease. *Clinical Immunology*. mars 2016;164:1-9.
- [88]** Guerrier-Takada C, Gardiner K, Marsh T, Pace N, Altman S. The RNA moiety of ribonuclease P is the catalytic subunit of the enzyme. *Cell*. 1 déc 1983;35(3, Part 2):849-57.
- [89]** Philipponnet A, Grange JD, Baggetto LG. Application de la thérapie génique à l'onco-ophtalmologie. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 1 févr 2014;37(2):155-65.
- [90]** The Gene: An Intimate History [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.goodreads.com/book/show/27276428-the-gene>
- [91]** Kahn A. Dix ans de thérapie génique: Déceptions et espoirs. *Biofutur*. 1 juill 2000;2000(202):16-20.
- [92]** Roth TL, Marson A. Genetic Disease and Therapy. *Annu Rev Pathol*. 24 janv 2021;16:145-66.
- [93]** Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene*. 10 août 2013;525(2):162-9.
- [94]** Ma CC, Wang ZL, Xu T, He ZY, Wei YQ. The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019. *Biotechnology Advances*. 1 mai 2020;40:107502.
- [95]** Shahryari A, Saghaeian Jazi M, Mohammadi S, Razavi Nikoo H, Nazari Z, Hosseini ES, et al. Development and Clinical Translation of Approved Gene Therapy Products for Genetic Disorders. *Frontiers in Genetics* [Internet]. 2019 [cité 12 août 2023];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2019.00868>
- [96]** 9

- [97]** Castanotto D, Rossi JJ. The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics. *Nature*. janv 2009;457(7228):426-33.
- [98]** Kormann MSD, Hasenpusch G, Aneja MK, Nica G, Flemmer AW, Herber-Jonat S, et al. Expression of therapeutic proteins after delivery of chemically modified mRNA in mice. *Nat Biotechnol*. févr 2011;29(2):154-7.
- [99]** Zuris JA, Thompson DB, Shu Y, Guilinger JP, Bessen JL, Hu JH, et al. Cationic lipid-mediated delivery of proteins enables efficient protein-based genome editing in vitro and in vivo. *Nat Biotechnol*. janv 2015;33(1):73-80.
- [100]** Cox DBT, Platt RJ, Zhang F. Therapeutic genome editing: prospects and challenges. *Nat Med*. févr 2015;21(2):121-31.
- [101]** Wolf DP, Mitalipov PA, Mitalipov SM. Principles of and strategies for germline gene therapy. *Nat Med*. juin 2019;25(6):890-7.
- [102]** Lundstrom K. Viral vectors engineered for gene therapy. In: *International Review of Cell and Molecular Biology* [Internet]. Elsevier; 2023 [cité 25 août 2023]. p. 1-41. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1937644823000679>
- [103]** Amaurose congénitale de Leber - un aperçu | Sujets ScienceDirect [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/leber-congenital-amaurosis>
- [104]** Bucher K, Rodríguez-Bocanegra E, Dauletbekov D, Fischer MD. Immune responses to retinal gene therapy using adeno-associated viral vectors – Implications for treatment success and safety. *Progress in Retinal and Eye Research*. 1 juill 2021;83:100915.
- [105]** Infectious Entry Pathway of Adeno-Associated Virus and Adeno-Associated Virus Vectors.
- [106]** Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 9 déc 2022;2022(1):569-78.

- [107]** Hoy SM. Nusinersen: First Global Approval. *Drugs*. 1 mars 2017;77(4):473-9.
- [108]** Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine*. 17 déc 2020;383(25):2439-50.
- [109]** Cao M, Li L, Xu L, Fang M, Xing X, Zhou C, et al. STAT1: a novel candidate biomarker and potential therapeutic target of the recurrent aphthous stomatitis. *BMC Oral Health*. 14 oct 2021;21(1):524.
- [110]** Look DC, Roswit WT, Frick AG, Gris-Alevy Y, Dickhaus DM, Walter MJ, et al. Direct Suppression of Stat1 Function during Adenoviral Infection. *Immunity*. déc 1998;9(6):871-80.
- [111]** Nienhuis AW, Dunbar CE, Sorrentino BP. Genotoxicity of Retroviral Integration In Hematopoietic Cells. *Molecular Therapy*. 1 juin 2006;13(6):1031-49.
- [112]** Ertl HCJ. Immunogenicity and toxicity of AAV gene therapy. *Front Immunol*. 12 août 2022;13:975803.
- [113]** Manno CS, Pierce GF, Arruda VR, Glader B, Ragni M, Rasko JJ, et al. Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med*. mars 2006;12(3):342-7.
- [114]** Keeler AM, Flotte TR. Recombinant Adeno-Associated Virus Gene Therapy in Light of Luxturna (and Zolgensma and Glybera): Where Are We, and How Did We Get Here? *Annu Rev Virol*. 29 sept 2019;6(1):601-21.
- [115]** Ikawa Y, Miccio A, Magrin E, Kwiatkowski JL, Rivella S, Cavazzana M. Gene therapy of hemoglobinopathies: progress and future challenges. *Human Molecular Genetics*. 1 oct 2019;28(R1):R24-30.
- [116]** De Luca M, Cossu G. Cost and availability of novel cell and gene therapies. *EMBO Rep*. 2 janv 2023;24(2):e56661.

- [117]** BioPharma Dive [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Bluebird, winding down in Europe, withdraws another rare disease gene therapy. Disponible sur: <https://www.biopharmadive.com/news/bluebird-withdraw-gene-therapy-europe-skysona/608666/>
- [118]** Orchard Therapeutics Extends Runway into 2024, Focusing HSC Gene Therapy Platform Exclusively on Severe Neurometabolic Diseases and Research Platform | Orchard Therapeutics [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Disponible sur: <https://ir.orchard-tx.com/news-releases/news-release-details/orchard-therapeutics-extends-runway-2024-focusing-hsc-gene/>
- [119]** Boné É. Le génie génétique au prisme de l'éthique. *Revue Théologique de Louvain*. 1986;17(2):156-91.
- [120]** Wang J, Griffiths E, Tounekti O, Nemec M, Deneault E, Lavoie JR, et al. Canadian Regulatory Framework and Regulatory Requirements for Cell and Gene Therapy Products. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1430:91-116.
- [121]** Mukherjee S. *THE GENE, an intimate history*. vintage éd. United Kingdom: vintage; 593 p. (vintage; vol. 1).

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 الرحمن 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 بوانع 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة



أطروحة رقم: 513

سنة : 2023

نقص سئات 1 حول حالة سريرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 11 / 12 / 2023

من طرف

السيد سوادوغوبن ياشير

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سئات 1؛ كسب الوظيفة؛ نقص IL 17؛ داء المبيضات
المخاطي الجلدي؛ خطأ وراثي في المناعة

أعضاء لجنة المناقشة :

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو

عضو

السيدة أمال تهيمو

أستاذة في طب الأطفال

السيدة نعيمة الحافظي

أستاذة في طب الأطفال

السيدة ماريا الكبابري

أستاذة في طب الأطفال

السيد حسين تليكي

أستاذ في علم الطفيليات

السيد رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال