

Un champignon peut en cacher d'autres : à propos d'une mutation gain de fonction STAT1

Tanguy LE SCORNET, Assistant des hôpitaux, Médecine Interne, CHU Hôtel Dieu, Nantes, FRANCE

- Thomas GUIMARD, PH, Médecine Post-Urgence, CHD Vendée, La Roche sur Yon, FRANCE
- Capucine PICARD, PUPH, Centre d'étude des déficits immunitaires primitifs - Laboratoire d'Activation Lymphocytaire et Susceptibilité à l'EBV, INSERM UMR1163, Institut Imagine - Hôpital Necker Enfants Malades, Université de Paris, Paris, FRANCE
- Antoine NÉEL, PUPH, Médecine Interne, CHU Hôtel Dieu, Nantes, FRANCE

Introduction.

Les mutations gain de fonction STAT1 (STAT1-GOF) font partie des déficits immunitaires primitifs rares prédisposant principalement aux infections fongiques. Le diagnostic est porté par le séquençage du gène STAT1. Nous rapportons le cas d'un patient diagnostiqué à l'âge adulte dans les suites d'une méningite à *Cryptococcus* spp. malgré un tableau évocateur de candidose cutanéomuqueuse chronique (CCMC) évoluant depuis l'enfance.

Observation.

Un homme de 35 ans est adressé en consultation de médecine interne pour suspicion de déficit immunitaire dans les suites d'une **méningite à cryptocoque survenue à 25 ans**. Le bilan de déficit immunitaire de première intention comprenant une numération formule sanguine, électrophorèse des protéines, dosage pondéral des immunoglobulines, des sous-populations lymphocytaires

(T-B-NK), sérologie VIH et post vaccinales (tétanos), est normal. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien met en évidence des **dilatations des bronches** ainsi qu'une splénomégalie de 14cm. Une reprise policière de ses antécédents à l'aide du **cahier de santé** objective un tableau évocateur de CCMC, associant de **multiples infections cutanéomuqueuses et des phanères à *Candida* spp.** (onychomycoses, muguets) évoluant **depuis l'âge de 6 ans**. On note en outre une rougeole à l'âge de 10 mois, plusieurs poussées de verrues palmaires, un épisode de zona, plusieurs infections ORL et bronchopulmonaires, non documentées, justifiant des antibiothérapies successives en période hivernale. Le patient rapporte une « sensibilité aux infections cutanées » avec notamment la prise en charge d'un kyste infectieux du coude et d'un abcès fessier. Les explorations de seconde intention mettent en évidence une proportion diminuée de lymphocytes T naïfs CD8 (CD8+CD45RA+CCR7+ ; 15% [37-50%]) et CD4 (CD4+CD45RA+CD13+ ; 19% [30-48%]) ainsi qu'une lymphopénie B globale (138/μl [169-271/μl]) associée à une proportion diminuée de lymphocytes B CD27+. Les tests de prolifération lymphocytaires T sont diminués en réponse à la PHA, à la tuberculine ainsi qu'à l'anatoxine tétanique. Le dosage des IgE totales est normal. Devant ce tableau de CCMC, après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire, un séquençage du gène STAT1 est réalisé : il permet la mise en évidence d'une mutation c.877 (C>T) (p.P293S), soit une **mutation gain de fonction hétérozygote** dans le gène STAT1 (STAT1-GOF). Il est alors introduit une prophylaxie anti-infectieuse par Bactrim 800mg/j et Triflucan 200mg/j.

Discussion.

La CCMC est caractérisée par des épisodes récurrents ou persistants d'infections à *Candida* spp. des ongles, de la peau et des muqueuses. Ce tableau clinique est présent dans plusieurs déficits immunitaires primitifs due à des mutations génétiques constitutionnelles (**tableau 1**). En 2011, le séquençage de l'ensemble du génome a permis d'identifier des mutations germinales de STAT1 comme étant une étiologie génétique de la CCMC, chez des patients atteints d'hypothyroïdie. Ces mutations STAT1 sont des mutations **gain de fonction** (GOF) dues à l'hyperphosphorylation de **STAT1** à Y701 en réponse à la stimulation par les IFN de type I et II, et l'IL-27 (1). Ces mutations STAT1-GOF expliquent plus de la moitié des cas de CCMC à début pédiatrique. Elles pré-disposent également à des **infections fongiques invasives** (cryptocoque), voire bactériennes, virales ou mycobactériennes, bien que plus rares, et à des **manifestations non infectieuses** (auto-immunité [>30%], anévrysmes artériels) (1)

Conclusion.

Nous décrivons un cas de méningite à cryptocoque à bilan minimal normal pour lequel la reprise de l'interrogatoire a permis de démasquer une CCMC de début pédiatrique. A l'heure de la génomique le raisonnement clinique, basé sur le profil de susceptibilité infectieuse du patient, reste fondamental dans la quête d'un DIP. Les DIP sont le plus souvent humoraux, mais dosages pondéraux et sérologies vaccinales ignorent les déficits cellulaires et/ou de l'immunité innée, du complément.

1.Toubiana J et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*. 2016;127(25):3154-64.
2.Lanternier F et al. Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(6):736-47.

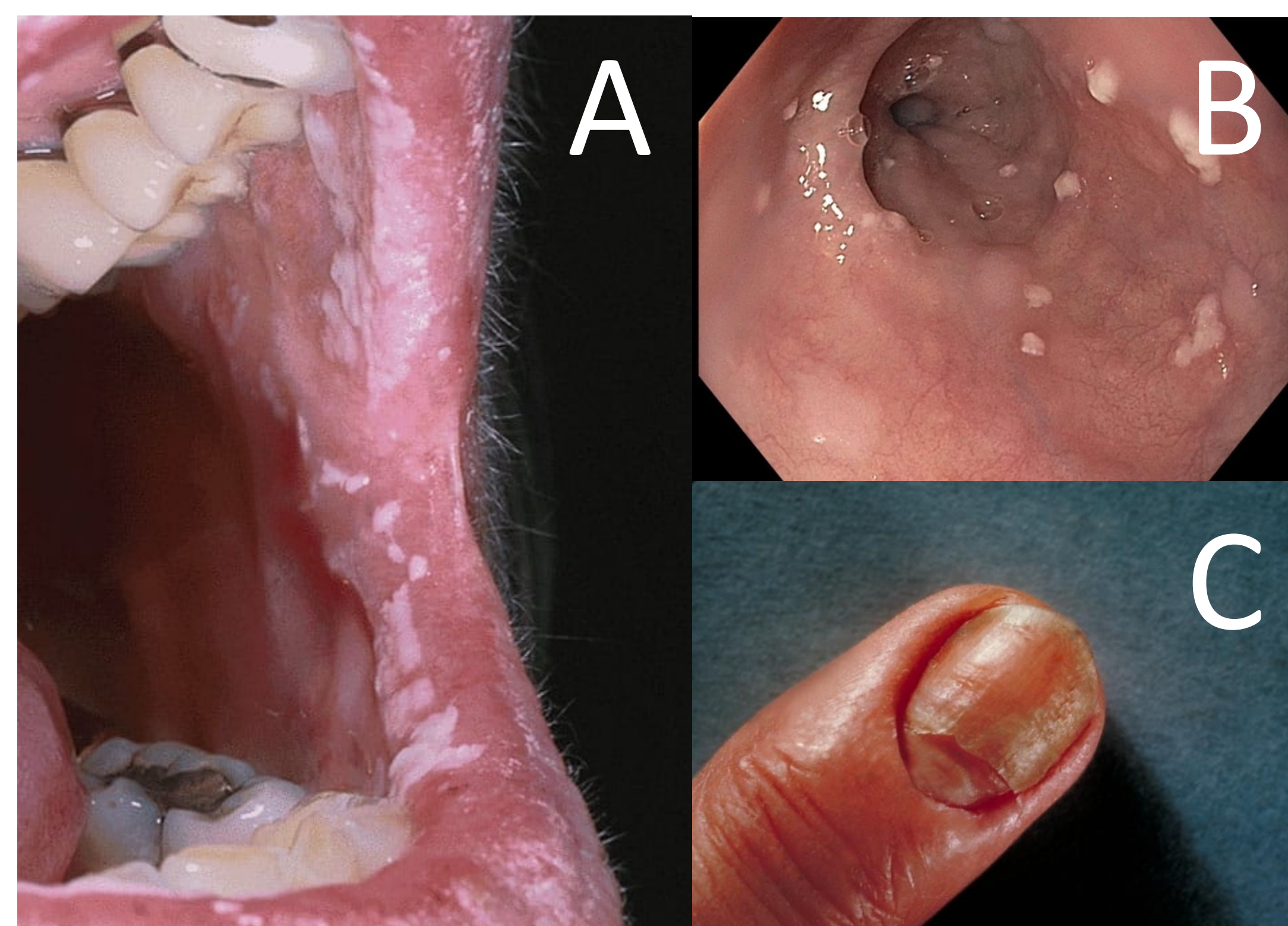


Fig 1 : (A) muguet buccal ; (B) œsophagite candidosique ; (C) onychomycose

Tableau 1 : principaux déficits immunitaires primitifs génétiques responsables de CCMC, adapté selon (2)

Pathologie	Fréquence CMC	Gène	Transmission
CCMC syndromique			
STAT 3 LOF	85%	STAT3	AD
APECED/APS1	70-98%	AIRE	AR
def CARD9	35-86%	CARD9	AR
def IL12RB1 - IL12p40	6-25%	IL12RB1 - IL12B	AR
def RORγT	86%	RORC	AR
STAT1 GOF	98%	STAT1	AD
CCMC maladie			
def IL17RA	100%	IL17RA	AR
def IL17RC	100%	IL17RC	AR
def IL17F	70%	IL17F	AD
def ACT1	100%	TRAF3IP2	AR