

Paris, le 2 juillet 2021

Information presse

Découverte d'une première cause génétique pour le syndrome de l'homme-arbre (papillomavirus cutané)

Une grande partie de la population est porteuse de papillomavirus humains (HPVs), et notamment de papillomavirus cutanés, qui provoquent en général des verrues ou des lésions locales et bénignes. Pourtant, de très rares patients dans le monde développent des formes sévères de ces maladies virales, dont le syndrome de « l'homme-arbre ». Cette maladie très handicapante se manifeste par une poussée anarchique de cornes cutanées pour lesquelles une chirurgie n'est pas efficace. Dans le cadre d'une collaboration internationale, des chercheurs de l'Inserm et enseignants-chercheurs d'Université de Paris et médecins de l'AP-HP regroupés à l'Institut Imagine (Inserm/Université de Paris, AP-HP) situé au sein de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP ont mis en évidence pour la première fois une cause génétique de ce syndrome. Ce travail a été mené par Vivien Béziat, sous la supervision des Pr Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel qui dirigent un laboratoire associé entre Paris et l'Université Rockefeller de New York¹. Il fait l'objet d'une publication le 1^{er} juillet 2021 dans la revue [Cell](#).

Il existe plus de 200 papillomavirus (HPVs). Certains sont à l'origine de lésions cutanées bénignes telles que les verrues vulgaires ou plantaires, d'autres peuvent entraîner des cancers du col de l'utérus. Le laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses s'est concentré sur les HPVs cutanés, et s'attache depuis plusieurs années à comprendre pourquoi quelques très rares cas développent une forme sévère de ces infections généralement sans gravité.

Une mutation génétique rend plus sensible aux papillomavirus cutanés

Dans une publication dans la revue *Cell*, l'équipe de Vivien Béziat, chercheur Inserm au sein du laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses a étudié les caractéristiques génétiques d'un patient iranien atteint du syndrome de l'homme-arbre, et deux membres de sa famille qui présentent une forme sévère d'infection par un HPV cutané avec un nombre important de verrues sur les mains et les pieds, mais sans avoir développé ce syndrome. Un point commun a été retrouvé chez ces trois patients : une mutation du gène CD28. Celui-ci joue en temps normal un rôle majeur dans l'activation des lymphocytes T, cellules de l'immunité qui détruisent les cellules infectées par un virus.

Chez ces patients, la mutation du gène CD28 empêche le système immunitaire de reconnaître le virus et de déclencher une réponse appropriée. Le virus prolifère alors dans les kératinocytes, les cellules qui constituent l'épiderme de la peau, et provoque une multiplication anarchique de verrues et/ou de cornes cutanées. C'est la première fois qu'une cause génétique du syndrome de « l'homme arbre » est mise au jour.

¹ Le laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses est dirigé par Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel est situé au sein de l'Institut Imagine à Paris et à l'Université Rockefeller à New York. Jean-Laurent Casanova dirige la génétique et l'immunologie expérimentale dans les deux branches (Paris et New York), tandis que Laurent Abel dirige la génétique et l'épidémiologie mathématique dans les deux branches.

Le gène CD28, central pour la résistance à certains papillomavirus cutanés, mais pas pour le système immunitaire

Mais en analysant la mutation CD28, c'est une autre découverte qui a été faite par ces chercheurs. Le gène CD28, jusqu'ici considéré comme un pilier dans le fonctionnement du système immunitaire et la réponse des lymphocytes T, ne semble pas avoir un rôle si majeur. En effet, les trois patients étudiés ont été exposés dans leur histoire médicale à plusieurs types de HPVs et à de très nombreux autres pathogènes. Or, ils n'ont développé de réactions sévères qu'au HPV2 pour le patient atteint du syndrome de l'homme-arbre, et au HPV4 pour les deux membres de la famille.

« Ces patients n'ont montré une sensibilité anormalement élevée qu'à certains papillomavirus du genre gamma-HPV et alpha-HPV. Sur la base des travaux menés au cours des trente dernières années, nous pensions au contraire qu'un dysfonctionnement du gène CD28 rendrait les patients sensibles à de nombreux agents infectieux. Or, même si leur réponse immunitaire est affaiblie, les patients se défendent bien contre les autres pathogènes », explique Vivien Béziat, chercheur à l'Inserm et premier auteur de l'étude. Cette découverte apporte donc à la fois de nouvelles perspectives sur la compréhension de la susceptibilité génétique aux HPVs, et remet en cause les dogmes de réponse immunitaire par les lymphocytes T.

« Aujourd'hui, aucun traitement n'a montré d'efficacité contre le syndrome de « l'homme-arbre ». Une greffe de cellules souches hématopoïétiques afin de remplacer le système immunitaire du patient est envisagée. Ce traitement lourd et coûteux n'est cependant pas facilement accessible aux populations vivant dans des pays moins développés et qui vont évoluer vers des formes très sévères, notamment par manque d'accès aux soins. En faisant progresser la recherche, l'équipe espère pouvoir accélérer l'accès au traitement pour ces patients

Sources

Humans with Inherited T cell CD28 deficiency are susceptible to Skin papillomaviruses but are otherwise healthy

Vivien Béziat^{1,2,®}, Franck Rapaport^{2,*}, Jiafen Hu^{3,*}, Matthias Titeux^{1,*}, Mathilde Bonnet des Claustres^{1,*}, Mathieu Bourgey^{4,*}, Heather Griffin^{5,*}, Élise Bandet^{1,*}, Cindy S. Ma^{6,7,*}, Roya Sherkat^{8,*}, Hassan Rokni-Zadeh^{9,*}, David M. Louis^{10,*}, Majid Changi-Ashtiani^{11,#}, Ottavia M. Delmonte^{12,#}, Toshiaki Fukushima^{13,#}, Tanwir Habib^{14,#}, Andrea Guenoun^{14,#}, Taushif Khan^{14,#}, Noemi Bender^{15,#}, Mahbuba Rahman^{14,#}, Frédégonde About^{1,#}, Rui Yang^{2,#}, Geetha Rao^{6,7,#}, Claire Rouzard^{1,16,#}, Jingwei Li^{3,#}, Debra Shearer^{3,#}, Karla Balogh^{3,#}, Fatima Al Ali^{14,#}, Manar Ata^{14,#}, Soroosh Dabiri¹⁷, Mana Momenilandi¹⁸, Justine Nammour¹, Marie-Alexandra Alyanakian¹⁶, Marianne Leruez-Ville¹⁶, David Guenat¹⁹, Marie Materna¹, Léa Marcot¹, Natasha Vladikine¹, Christine Soret¹⁹, Hassan Vahidnezhad²⁰, Leila Youssefian²⁰, Amir Hossein Saeidian²⁰, Jouni Uitto²⁰, Émilie Catherinot²¹, Shadi Sadat Navabi²², Mohammed Zarhrate¹, David T. Woodley²³, Mohamed Jeljeli²⁴, Thomas Abraham³, Serkan Belkaya², Lazaro Lorenzo¹, Jérémie Rosain^{1,16}, Mousa Bayat¹⁷, Fanny Lanternier^{1,16}, Olivier Lortholary^{1,16}, Faramarz Zakavi²⁵, Philippe Gros^{4,26}, Gérard Orth²⁷, Laurent Abel^{1,2}, Jean-Luc Prétet^{19,&}, Sylvie Freitag^{16,&}, Emmanuelle Jouanguy^{1,2,&}, Mark M. Davis^{28,&}, Stuart G. Tangye^{6,7,&}, Luigi D. Notarangelo^{12,&}, Nico Marr^{14,&}, Tim Waterboer^{15,&}, David Langlais^{4,26,&}, John Doorbar^{5,&}, Alain Hovnanian^{1,16,&}, Neil Christensen^{3,§}, Xavier Bossuyt^{18,§}, Mohammad Shahrooei^{22,18,**} and Jean-Laurent Casanova^{1,2,29,**,@}

1. University of Paris, Imagine Institute, INSERM U1163, 75015 Paris, France
2. The Rockefeller University, New York 10065, NY, USA
3. Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey, PA 17033, USA
4. McGill University, Montreal, QC H3A 0G1, Canada
5. University of Cambridge, CB2 1QP, UK.
6. Garvan Institute of Medical Research, Darlinghurst, NSW 2010, Australia
7. St. Vincent's Clinical School, UNSW Sydney, NSW 2052, Australia
8. Isfahan University of Medical Sciences, AIRC, Isfahan 81746-73461, Iran

9. Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan 45139-56184, Iran
 10. Stanford University Medical School, Stanford, California 94305, USA.
 11. Institute for Research in Fundamental Sciences (IPM), 19395-5746, Tehran, Iran
 12. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, Bethesda, MD 20892, USA.
 13. Institute of Innovative Research, Tokyo Institute of Technology, Yokohama 226-8501, Japan.
 14. Sidra Medicine, Doha, Qatar
 15. German Cancer Research Center, 69120 Heidelberg, Germany.
 16. Necker Hospital for Sick Children, AP-HP, 75015 Paris, France
 17. Zahedan University of Medical Sciences, 054 Zahedan, Iran
 18. University of Leuven, 3000 Leuven, Belgium
 19. Papillomavirus National Reference Center, Besançon Hospital, 25030 Besançon, France
 20. Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA 19107, USA.
 21. Foch Hospital, 92150 Suresnes, France
 22. Dr. Shahrooei Lab, Ahvaz, Iran
 23. University of Southern California, Los Angeles, CA 90033, USA
 24. Cochin University Hospital, AP-HP, 75014 Paris, France.
 25. Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, 061 Ahvaz, Iran
 26. McGill Research Centre on Complex Traits, Montreal, QC H3G 0B1, Canada
 27. Pasteur Institute, 75015 Paris, France
 28. HHMI, Stanford University Medical School, Stanford, California 94305, USA.
 29. HHMI, New York, NY 10065, USA
- *,#,&,\$, **: Equal contributions

[Cell](#), 1er juillet 2021

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.004>

Contact chercheur

Vivien Béziat

Chercheur Inserm

Equipe « Génétique Humaine des Maladies infectieuses » Unité 1163 « Institut Imagine »
(Inserm, AP-HP, Université de Paris)

Vivien.beziat@inserm.fr

Contacts presse

Inserm, presse@inserm.fr 01 44 23 60 97

Université de Paris : presse@u-paris.fr

AP-HP : service.presse@aphp.fr - 01 40 27 37 22