➤ Dans cette brève revue, nous montrons les liens entre les différentes recherches qui ont conduit à la mise en évidence d'un rôle délétère d'un excès d'interféron de type 1, depuis la découverte de son activité antivirale en 1957 par A. Isaacs et J. Lindemann jusqu'au concept d'interféronopathie introduit par Y. Crow en 2011. ◀

Conséquences pathologiques d'un excès d'interféron *in vivo*

Comment ne pas sous-estimer des expériences *in vivo* quand elles peuvent paraître anecdotiques et non conformistes

Pierre Lebon¹, Yanick J Crow^{2,3}, Jean-Laurent Casanova⁴⁻⁶, Ion Gresser⁷

Quand Ion Gresser et ses collaborateurs ont rapporté leurs expériences d'un effet toxique de l'interféron de type 1 chez des souris nouveau-nées, la communauté scientifique, à l'époque, n'a pas mesuré cette découverte à sa juste valeur et parfois même, certains n'ont voulu y voir qu'un artefact. Il est vrai aussi qu'alors il était difficile d'extrapoler ces résultats à l'homme. Par la suite, plusieurs découvertes en médecine confirmeront ces données pionnières expérimentales. C'est ce que nous présentons dans cette brève revue.

L'interféron est le premier antiviral biologique découvert. Son rôle dans la défense antivirale de l'hôte a été précisé en 1960 [1, 2]. Il est aussi à la base d'une résistance génétique à une infection virale. Jean-Louis Virelizier et Ion Gresser [3] montrèrent en effet, en 1978, que l'injection d'anticorps neutralisant l'interféron endogène supprimait la résistance innée à l'infection par le virus de l'hépatite murine de souris C3H et A/J. En utilisant ces mêmes anticorps, Otto Haller *et al.* [4] confirmèrent ces données en rendant sensibles des souris génétiquement résistantes à une infection grippale létale. La preuve moléculaire du rôle de l'interféron dans la résistance à l'infection fut ensuite apportée par deux types d'analyses : l'une, par Uwe Müller *et al.* [5], avec l'obtention de souris privées de récepteur de l'interféron de type 1 ou de ses molécules de signalisation, devenues sensibles à des virus non pathogènes pour la souche parentale ; l'autre, par l'étude par Jean-Laurent Casanova *et al.* [6] de malades porteurs d'immunodéficience génétique. L'identification, en 2003, d'un déficit complet du facteur STAT1 (*signal transducer and activator of transcription 1*), puis des mutations des gènes

IFNAR (*interferon alpha and beta receptor subunit*) 1 et 2, *STAT2*, *IRF9* (*interferon regulatory factor 9*) a été associée à des pathologies humaines virales sévères, suggérant que chacun de ces éléments était nécessaire à la réponse antivirale impliquant l'interféron [7-9]. Les rôles spécifiques des sous-types d'interféron (IFN) de type 1 (alpha et bêta) n'ont cependant pas été caractérisés : leurs effets paraissent redondants, bien que leur génétique évolutive suggère qu'ils pourraient avoir des spécificités biologiques [12]. À l'opposé, l'IFN-lambda, un interféron de type 3 qui utilise un récepteur différent, est apparemment spécialisé dans la défense des épithéliums, et l'IFN-gamma, un interféron de type 2, qui est davantage un facteur activateur des macrophages (MAF) qu'un interféron, a une structure, un récepteur et un spectre d'activité différents [10,11]. À partir des années 1980, Ion Gresser *et al.* montrèrent, paradoxalement, que l'interféron de type 1 pouvait présenter un effet délétère

¹Faculté de médecine Paris Descartes, 15, rue de l'École de médecine, 75006 Paris, France.

²Centre for Genomic and Experimental Medicine, MRC Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Edinburgh, Edinburgh, Royaume-Uni.

³Laboratory of Neurogenetics and Neuroinflammation, Institute Imagine, Paris, France.

⁴St. Giles Lab of Human Genetics of Infectious Diseases, The Rockefeller University, New York, USA and Howard Hughes Medical Institute, New York, États-Unis.

⁵Lab of Human Genetics of Infectious Diseases, Inserm UMR 1163, Necker Hospital for Sick Children, Paris, France and Paris Descartes University, Imagine Institute, Paris, France.

⁶Pediatric Hematology and Immunology Unit, Necker Hospital for Sick Children, Paris, France.

⁷CNRS, Paris, France.

pierre.lebon@parisdescartes.fr

chez différentes souches de souris lorsqu'il était administré à fortes doses [13]. En particulier, après injection d'un interféron hautement purifié, les souris nouveau-nées développent un syndrome caractérisé par un arrêt de croissance, une nécrose du foie et la mort, entre une à deux semaines de vie [14]. Les animaux semblent cependant pouvoir récupérer et reprendre du poids si le traitement est suspendu à une semaine de vie ; ils finissent cependant par mourir d'une glomérulonéphrite [15]. Chez les souris de souche A2G¹, le traitement par interféron induit aussi une nécrose hépatique. Après l'arrêt du traitement, ils présentent des kystes pulmonaires sans atteinte rénale associée [16]. Chez le rat nouveau-né, l'injection d'IFN de type 1 induit un retard de croissance et de maturation de différents organes et, par la suite, une néphropathie. L'interféron peut donc présenter de multiples effets chez les rongeurs qui se révèlent plusieurs mois après l'exposition néonatale ; les pathologies que l'on observe dépendent du fond génétique des animaux.

Afin d'explorer la pertinence de ces observations dans des conditions plus proches de la physiologie, Ion Gresser et ses collaborateurs ont réalisé des expériences sur des souris en injectant le virus de la chorio-méningite lymphocytaire (LCMV), créant ainsi un syndrome similaire à celui que l'on observe après traitement par de l'interféron, et une néphropathie progressive qui est létale [17]. Cette infection se révèle d'autant plus sévère que les taux d'interféron endogène dans le sang des animaux sont plus élevés et qu'ils persistent plus longtemps [18] ; l'inoculation du virus en présence de quantités importantes d'anticorps anti-interféron entraîne dans le sérum des animaux des titres viraux 100 fois plus élevés que ceux observés chez les souris non traitées par les immunoglobulines spécifiques. Étonnamment, l'inoculation des souris avec des IgG anti-IFN avant l'infection prévient les manifestations précoces de la maladie LCMV ainsi que l'apparition de la glomérulonéphrite [19, 20]. Ces anticorps empêchent également la nécrose hépatique qui est induite par le virus Pichinde, un autre arénavirus. L'âge des animaux semble déterminant dans l'effet toxique que l'on observe après traitement par l'interféron : l'interféron protège en effet les souris plus âgées contre de nombreux virus et les anticorps anti-IFN exacerbent les manifestations virales [21].

À la même époque, l'existence d'une activité de type interféron a été montrée par Pierre Lebon *et al.* dans les liquides amniotiques [22], et dans les placentas par Paulette Goiran [23], en dehors de tout contexte infectieux. Cet interféron est produit à l'interface fœto-placentaire. Il n'est pas retrouvé dans le sérum des fœtus de femmes indemnes d'infection virale. En revanche, un interféron alpha acide labile est retrouvé dans le sang de fœtus infectés par le virus de la rubéole, au moins dès la 20^e semaine de grossesse [25] ; ce qui pose la question de son rôle dans la formation de fœto-embryopathie, comme le suggèrent les travaux de l'équipe de Ion Gresser. D'autres fœtopathies humaines, telles que celles à CMV (cytomégalovirus), à LCMV [26], à Parvovirus B19 et à Entérovirus [27] sont aussi associées à la présence

d'interféron circulant, dont l'origine fœtale peut être attestée par son absence du sang maternel. À noter que l'interféron alpha, injecté à des fins thérapeutiques à des femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ne franchit pas la barrière placentaire [24]. L'hypothèse d'une stimulation des voies de la signalisation de l'interféron à l'origine de ces maladies congénitales sera confirmée quatre ans plus tard, lorsque Lebon *et al.* [29] rapportent la présence d'une activité interféron alpha dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien (LCR) d'enfants atteints d'une encéphalopathie rare d'origine génétique [28-30]. Cette activité interféron a été retrouvée dans le sang fœtal, au moins dès le 29^e semaine de grossesse. Elle persiste pendant plusieurs années [31]. Cette pathologie héréditaire qui implique l'activation de l'interféron et, par suite, la participation des gènes qu'il induit, a été nommée syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS) [28].

Des essais thérapeutiques fondés sur l'utilisation d'interféron alpha recombinant ont révélé une neurotoxicité de la molécule chez un certain nombre de patients. Une confusion mentale, une spasticité et l'apparition d'un lupus érythémateux disséminé ou de phénotypes auto-immuns ont en effet été rapportées [32, 33]. Le potentiel neurotoxique de l'interféron a été confirmé [34] dans un modèle de souris transgéniques surexprimant l'interféron alpha dans les astrocytes et présentant les signes neuropathologiques du syndrome d'Aicardi-Goutières.

En 2006, l'identification par Yanick Crow *et al.* [35] de gènes impliqués dans le syndrome AGS ont révélé la valeur des études pionnières que nous avons évoquées. Ce syndrome peut être considéré comme une réplique mendélienne d'une infection congénitale. Il est dû à un dysfonctionnement de gènes impliqués dans le métabolisme des acides nucléiques (*TREX1* [3-prime repair exonuclease 1], le complexe *RNASEH2*, *SAMHD1* [*SAM and HD domain-containing deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase 1*], *ADAR1* [*adenosine deaminase, RNA specific*]), ou dans leur reconnaissance (*MDA5* [*melanoma differentiation-associated gene 5*]) [35]. De telles déficiences entraînent la reconnaissance d'acides nucléiques endogènes en tant qu'acides nucléiques viraux étrangers et conduit donc à l'induction d'une réponse de type interféron erronée. Ces observations qui ont été confirmées par des expérimentations réalisées *in vitro* et sur des animaux ont conduit l'équipe de Crow, en 2011, à l'élaboration du concept d'interféronopathie pour un ensemble de maladies mendéliennes pour lesquelles l'augmentation de la signalisation de l'interféron était responsable de la pathogénie [35].

¹ Les souris AG2 sont naturellement résistantes à plusieurs infections virales dont le virus de la grippe, en raison de l'expression du gène *Mx1* qui code une protéine nucléaire induite par l'IFN.

Parmi les maladies pour lesquelles une origine impliquant l'interféron serait importante, le lupus érythémateux aigu disséminé a été la première à être associée, chez l'homme, à une sécrétion d'interféron de type 1, en dehors de toute infection [36-40]. À noter que certains variants des gènes impliqués dans l'AGS ont été associés à quelques formes de lupus, suggérant un lien entre ces deux maladies [41-45].

Notre recherche a été centrée sur l'interféron de type 1. Néanmoins, il ne faut pas oublier l'importance de l'interféron de type 3 dont l'induction résulte de la stimulation des cellules par les acides nucléiques viraux, et dont les gènes qu'il active sont proches de ceux induits par l'interféron de type 1. Induit par un mécanisme différent, l'interféron de type 2 (l'IFN-gamma) stimule aussi des gènes qui recoupent, pour partie, ceux des IFN de types 1 et 3. Les signaux induits par les interférons de types 2 et 3 pourraient en effet avoir des conséquences dommageables sur les cellules et l'organisme. L'interféron de type 3, qui agit préférentiellement sur les cellules épithéliales, pourrait être responsable des troubles digestifs que l'on observe parfois dans l'AGS. L'interféron gamma pourrait avoir un effet préjudiciable au cours de la lymphohistiocytose hémophagocytaire héréditaire, même si sa présence ne serait en fait que le résultat d'un conflit immunologique et non le *primum movens*.

Ces pathologies liées à l'interféron suscitent de nombreuses questions, dont celle de l'origine des acides nucléiques cellulaires qui initieraient sa production. Il pourrait s'agir d'une interaction de cellules productrices d'IFN avec des produits de dégradation d'ADN de l'individu. On peut aussi penser à des produits issus d'ARN et/ou de complexes ADN/ARN qui auraient pour origine des éléments rétroviraux endogènes.

Les découvertes que nous avons évoquées ont conduit à une réflexion sur les traitements des interféronopathies, soit par le blocage des voies de signalisation de l'IFN, par des inhibiteurs des Janus kinases (JAK), soit par des inhibiteurs de la transcription de rétrovirus endogènes potentiellement impliqués. Les premiers essais de ces stratégies ont donné des résultats encourageants pour l'amélioration de certains syndromes associés aux effets de l'interféron [46, 47].

Des aspects négatifs de la réponse de l'hôte, reposant sur une réponse impliquant l'interféron, ont été encore récemment observés dans un modèle murin d'infection congénitale par le virus Zika [48-50].

Conclusion

Il est remarquable, du point de vue de l'épistémologie, que des travaux réalisés en utilisant une expérimentation animale aient permis de tisser un fil conducteur logique avec des observations de biologie fondamentale, des descriptions cliniques et des études génétiques, permettant ainsi la compréhension de la physiopathologie de nouvelles maladies. Nous rapportons ici certaines données des années 1980 qui éclairent la compréhension de ces maladies pour lesquelles un excès d'interféron est source de troubles comme l'inhibition de la croissance du fœtus et des nourrissons, à l'origine de graves encéphalopathies et, à l'inverse, lorsque sa production fait défaut chez l'hôte, l'induction d'une sensibilité à de sévères maladies infectieuses. ♦

SUMMARY

Pathological consequences of excess of interferon *in vivo*

In this brief review, the authors present a history of the different aspects of the scientific puzzle leading from pioneer animal studies and astute clinical experimental observations to a mature appreciation of the deleterious role of excess of a type I interferon in human pathology. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957 ; 147 : 258-67.
2. Isaacs A, Hitchchok G. Role of interferon in recovery from virus infections. *Lancet* 1960 ; 2 : 69-71.
3. Virelizier JL, Gresser I. Role of interferon in the pathogenesis of viral diseases of mice as demonstrated by the use of anti-interferon serum. V. Protective role in mouse hepatitis virus type 3 infection of susceptible and resistant strains of mice. *J Immunol* 1978 ; 120 : 1616-9.
4. Haller O, Arnheiter H, Gresser I, Lindenmann J. Genetically determined, interferon-dependent resistance to influenza virus in mice. *J Exp Med* 1979 ; 149 : 601-12.
5. Müller U, Steinhoff U, Reis LF, et al. Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science* 1994 ; 264 : 1918-21.
6. Durbin JE, Hackenmiller R, Simon MC, Levy DE. Targeted disruption of the mouse Stat1 gene results in compromised innate immunity to viral disease. *Cell* 1996 ; 84 : 443-50.
7. Meraz MA, White JM, Sheehan KC, et al. Targeted disruption of the Stat1 gene in mice reveals unexpected physiologic specificity in the JAK-STAT signaling pathway. *Cell* 1996 ; 84 : 431-42.
8. Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, et al. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nat Genet* 2003 ; 33 : 388-91.
9. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ; 112 : E7128-37.
10. Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol* 2003 ; 4 : 69-77.
11. Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, Rubin BY. Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J Exp Med* 1983 ; 158 : 670-89.
12. Manry J, Laval G, Patin E, et al. Evolutionary genetic dissection of human interferons. *J Exp Med* 2011 ; 208 : 2747-59.
13. Gresser I, Morel-Maroger L, Rivière Y, et al. Interferon induced disease in mice and rats. *Annals NY Acad Sci* 1980 ; 350 : 12-20.
14. Gresser I, Tovey M, Maury C, Chouroulinkov I. Lethality of interferon preparations for new-born mice. *Nature* 1975 ; 258 : 76-8.
15. Gresser I, Morel-Maroger L, Maury C, et al. Progressive glomerulonephritis in mice treated with interferon preparations at birth. *Nature* 1976 ; 263 : 420-2.
16. Woodrow D, Moss J, Gresser I. Interferon induces pulmonary cysts in A2G mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 7937-40.
17. Rivière Y, Gresser I, Guillon JC, et al. Severity of LCM virus disease in different strains of suckling mice correlates with increasing amounts of endogenous interferon. *J Exp Med* 1980 ; 152 : 633-40.
18. Woodrow D, Ronco P, Rivière Y, et al. Severity of glomerulonephritis induced in different strains of suckling mice by infection with lymphocytic choriomeningitis virus: correlation with amounts of endogenous interferon and circulating immune complexes. *J Pathol* 1982 ; 138 : 325-36.
19. Rivière Y, Gresser I, Guillon JC, Tovey MG. Inhibition by anti-interferon serum of lymphocytic choriomeningitis virus disease in suckling mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977 ; 74 : 2135-9.
20. Gresser I, Morel-Maroger L, Verroust P, et al. Anti-interferon globulin inhibits the development of glomerulonephritis in mice infected at birth with lymphocytic choriomeningitis virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978 ; 75 : 3413-6.