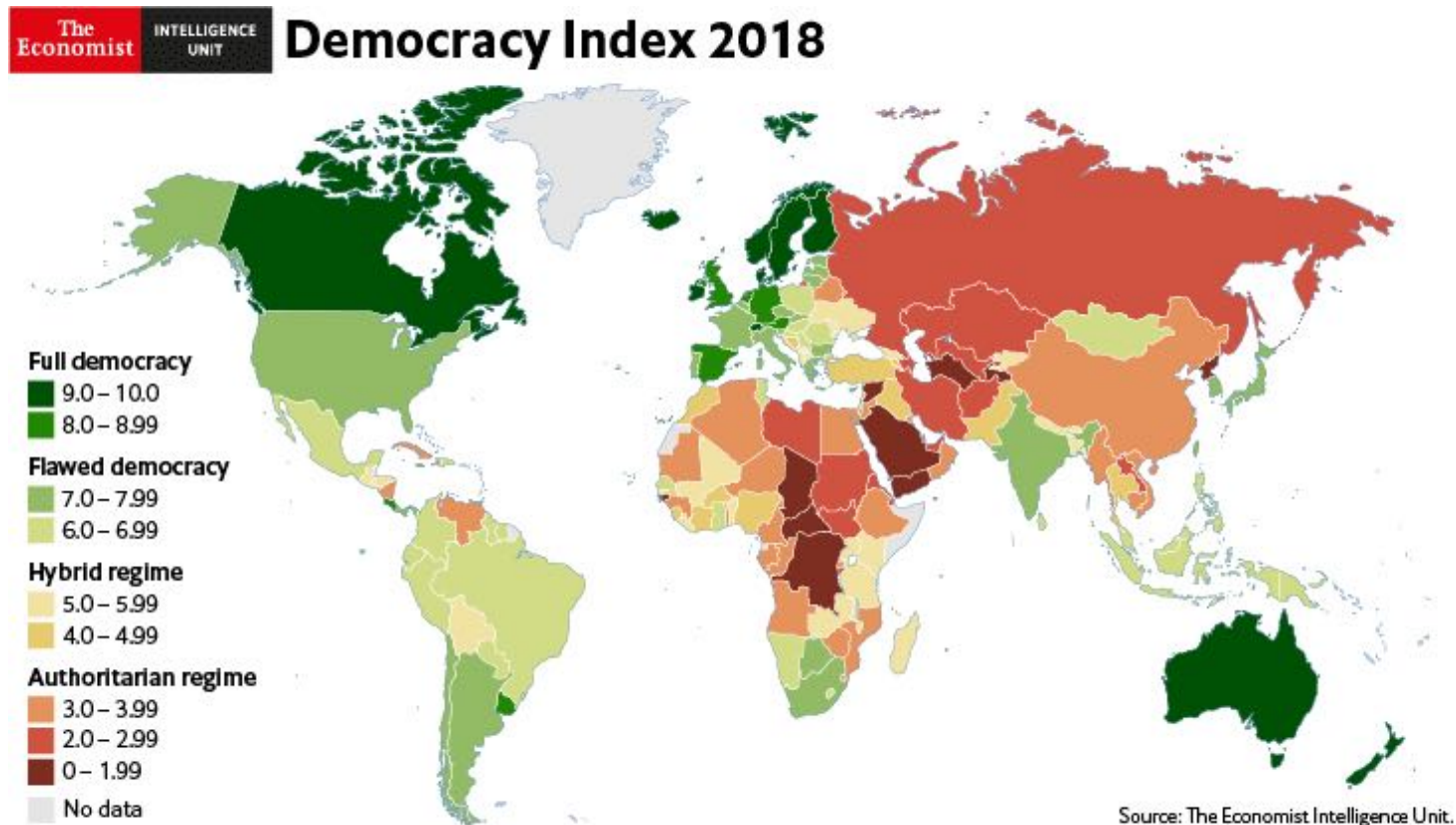
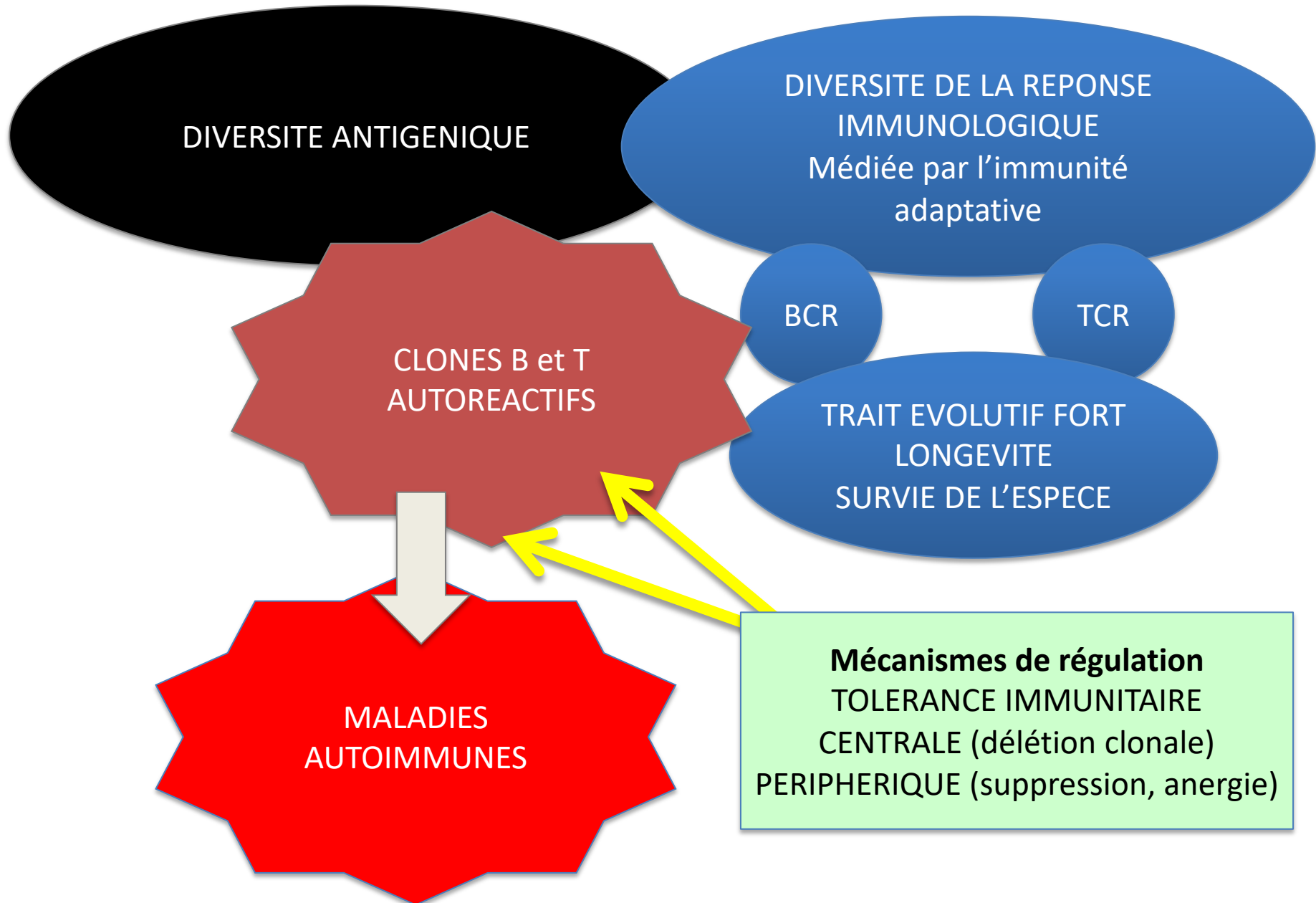


Mécanismes de rupture de tolérance appliqués aux pathologies autoimmunes



David Boutboul
Département d'Immunologie Clinique
U976 HIPI, Hôpital Saint Louis, Paris
david.boutboul@aphp.fr

Grandeurs et décadences du système immunitaire



Maladies autoimmunes (1)

Définition

Ensemble de **maladies systémiques ou spécifiques d'organe** dont les mécanismes font intervenir un dérèglement du système immunitaire avec perte ou **rupture de la « tolérance au soi »**

Maladies autoimmunes (2)

Caractéristiques communes

Réaction "humorale" et / ou "cellulaire" dirigée contre un ou plusieurs tissu(s) / organe(s) cible(s)

Lésions **inflammatoires** (+ **infiltrats lymphocytaires**) sans cause infectieuse ou toxique dans le(s) tissu(s) cible(s)

Présence (inconstante) **d'auto-anticorps** spécifiques d'organe ou non, dont *certaines* ont un pouvoir pathogène direct

Possible **transfert passif** de la maladie par transfert d'autoanticorps ou de Ly T autoréactifs (modèles animaux)

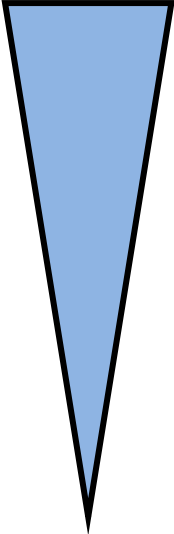
Maladies autoimmunes (3)

Epidémiologie

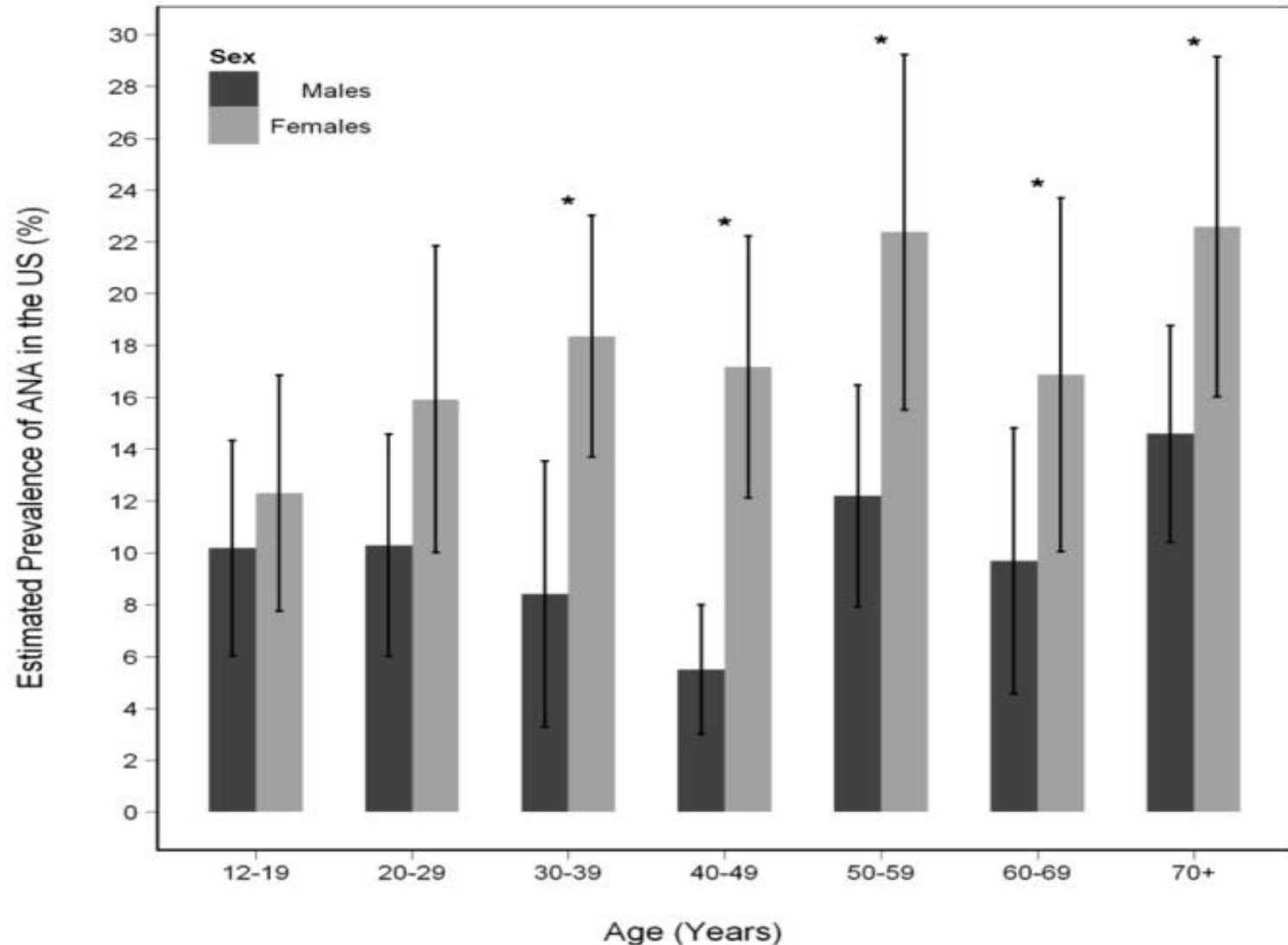
Prévalence globale des MAI ~ **5 et 10% de la pop.**
générale dans les pays occidentaux

3è cause de mortalité après les maladies cardio-vasculaires et le cancer dans les pays occidentaux

Prévalence et incidence **variables** en fonction **des régions du globe** considérées, **du sexe** et de **l'origine ethnique**

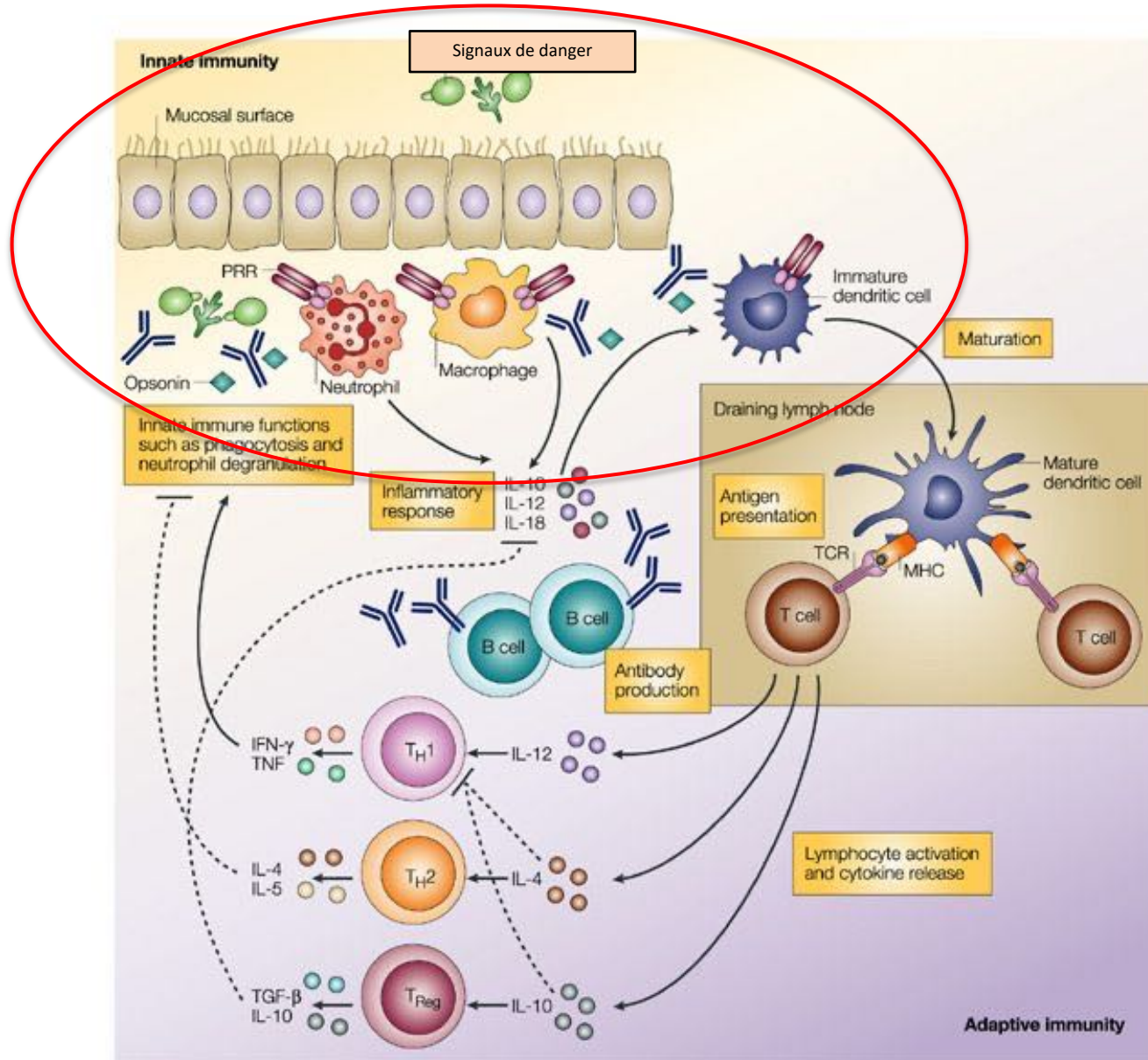
- 
- Thyroïdite auto-immune ~ **1%** de la pop. féminine
 - Polyarthrite rhumatoïde ~ **1% de la pop. féminine**
 - Syndrome de Gougerot Sjögren = 1 à 5 / 1000
 - Diabète de type I = **2 à 3 / 1000 (0,3%)**
 - Maladie coéliquae = 1/300 à 1/1000
 - Lupus / sclérose en plaques = **1/2000**
 - PTI, Crohn = 1/10 000
 - Myasthénie = 14/ 100 000
 - PAN = 6 / 100 000
 - Sclérodermie = 5 / 100 000

La rupture de tolérance est un événement fréquent !



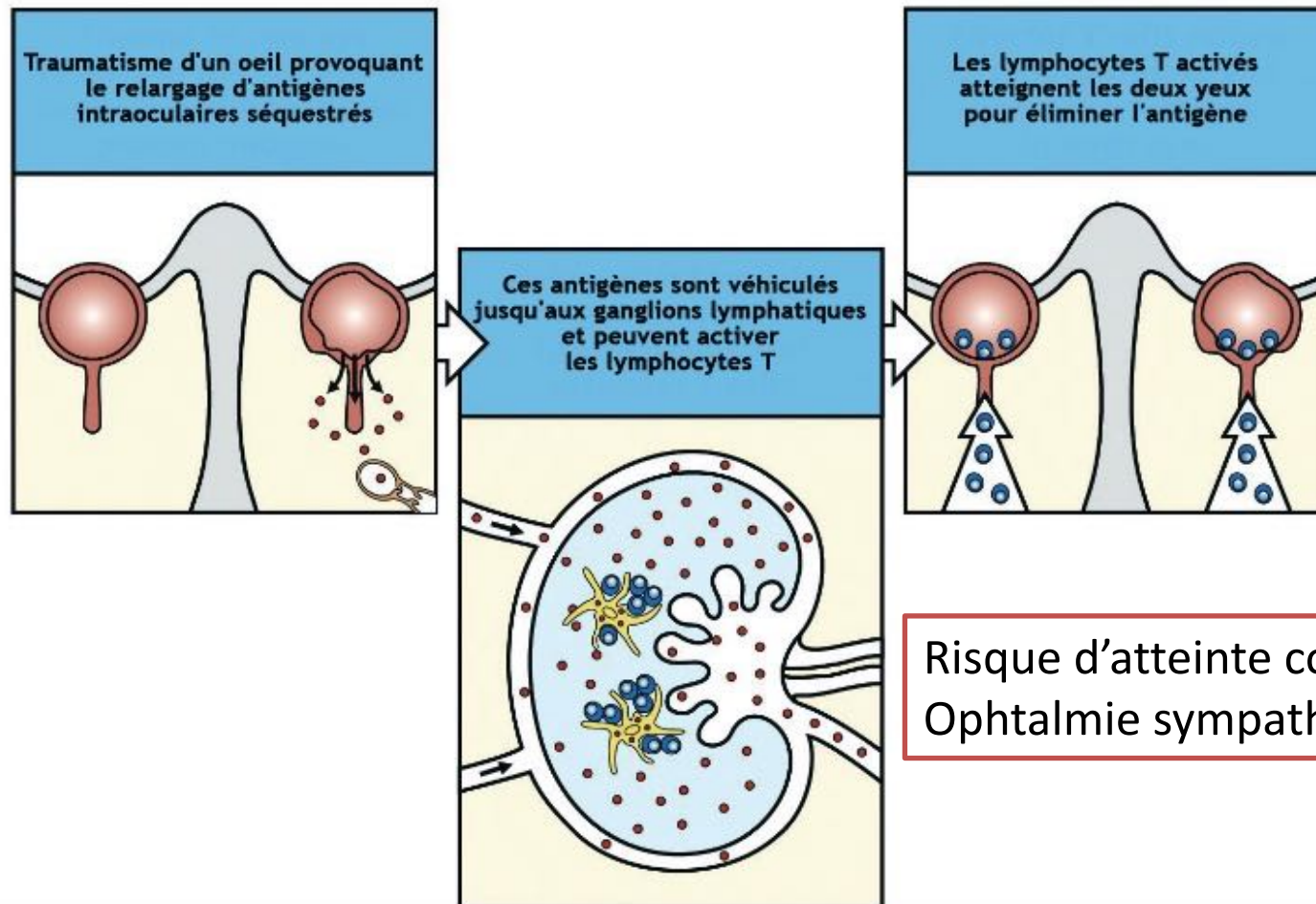
Cet événement n'a pas toujours de traduction clinique !

Plusieurs niveaux de rupture de tolérance



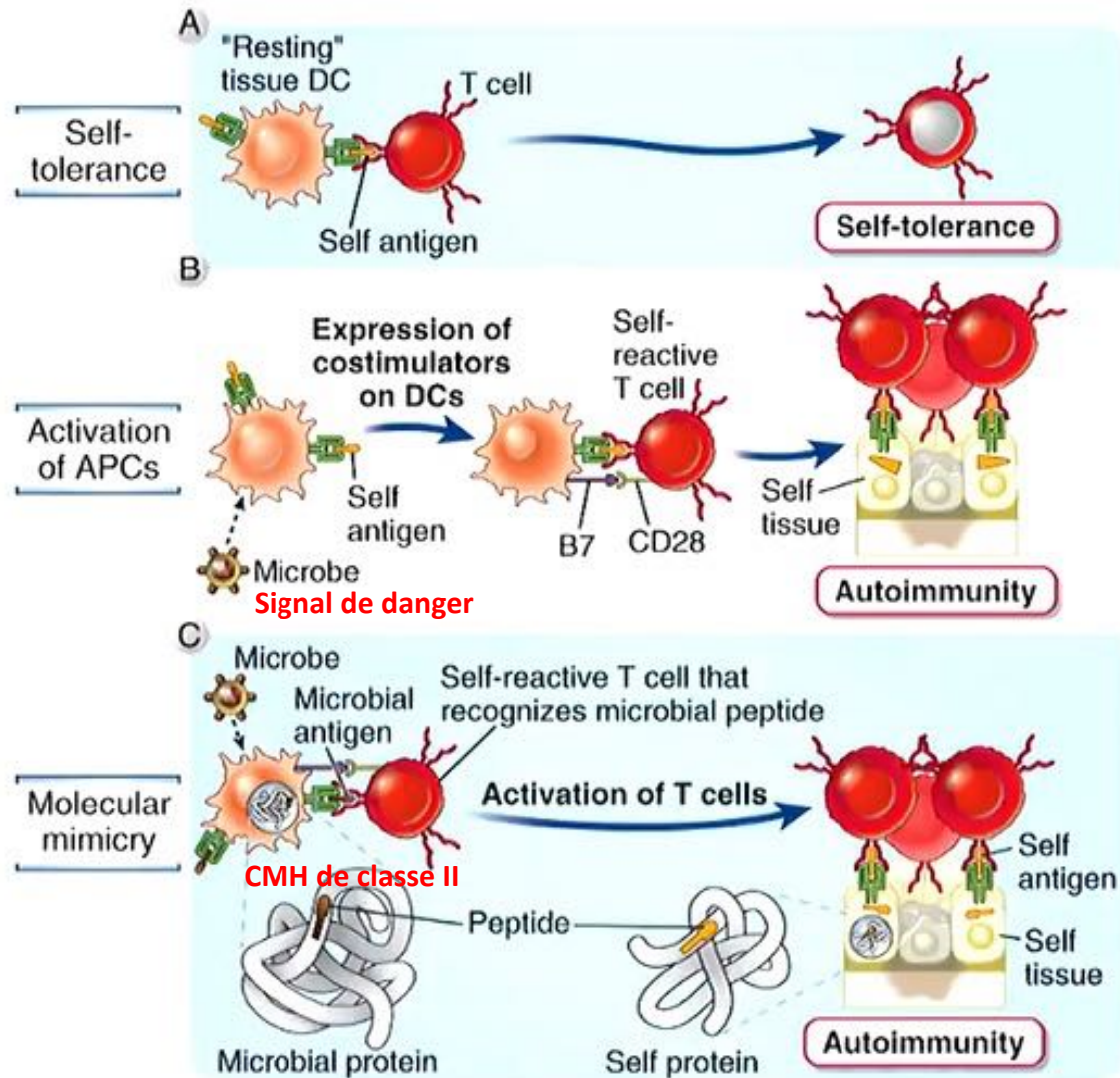
1. L'antigène doit être visible : le cas des antigènes séquestrés Cristallin, cerveau, testicule

Barrière physique

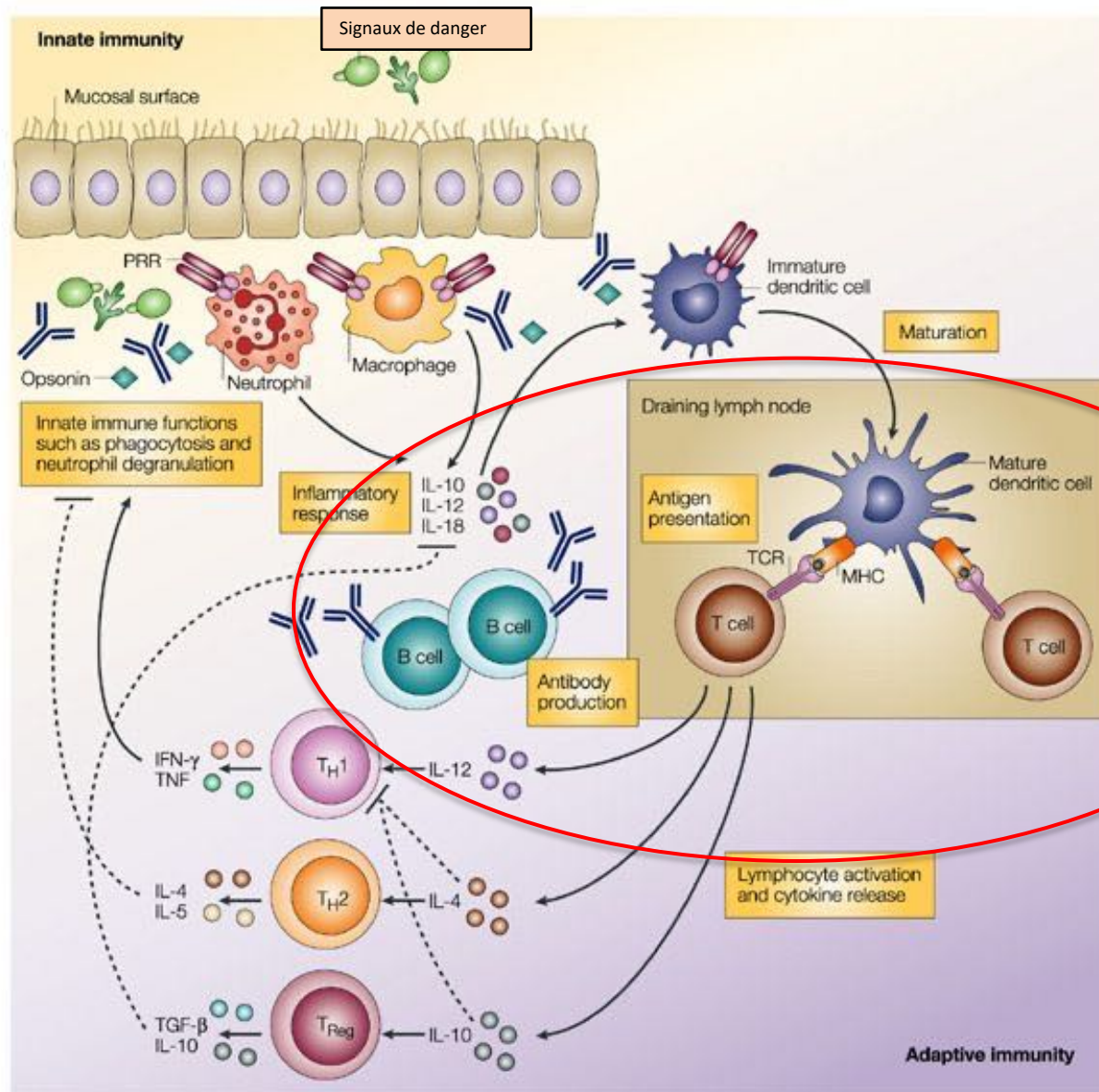


Risque d'atteinte controlatérale
Ophtalmie sympathique

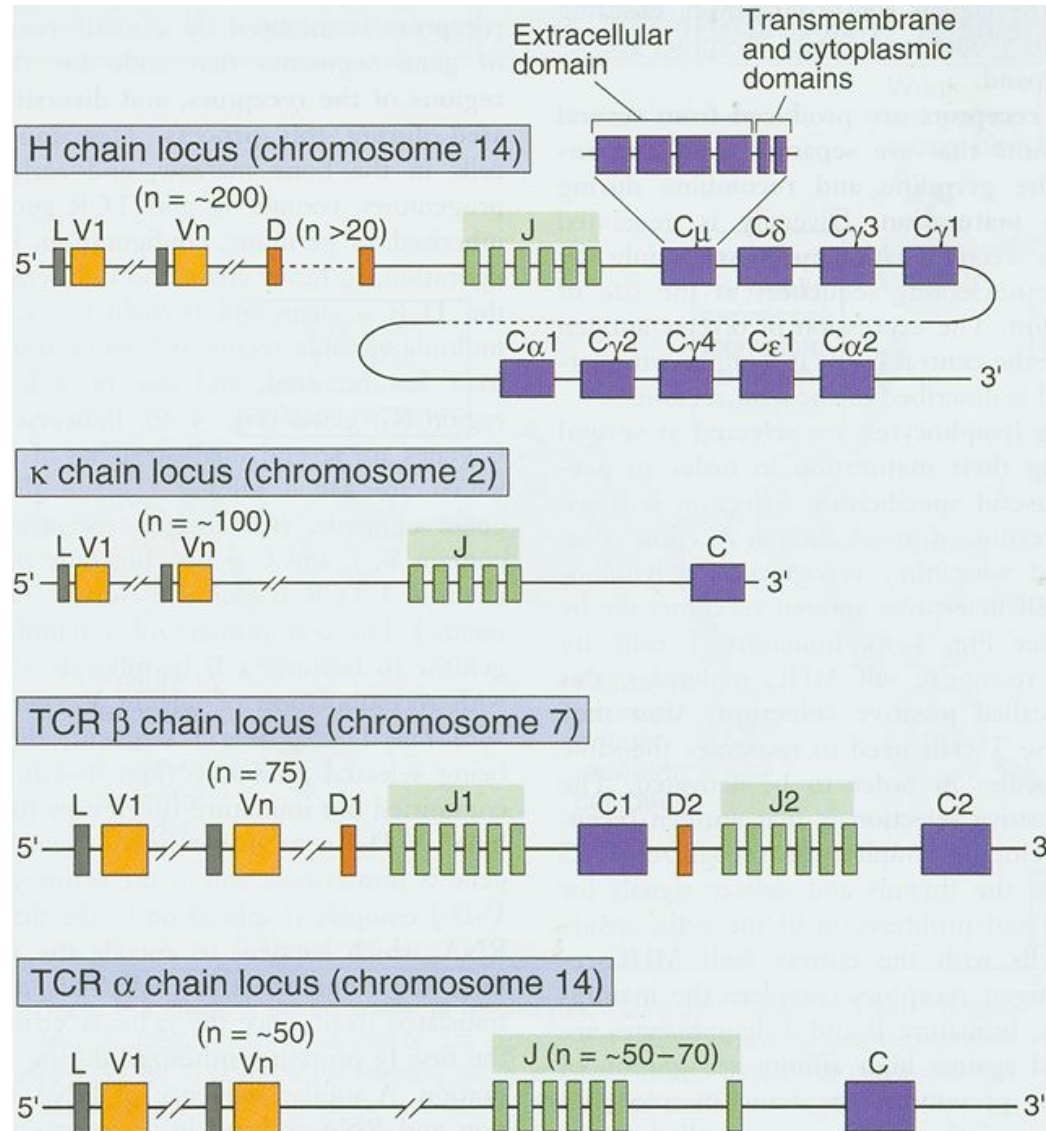
2. L'antigène doit être présenté en situation immunogène : **le second signal**



Plusieurs niveaux de rupture de tolérance

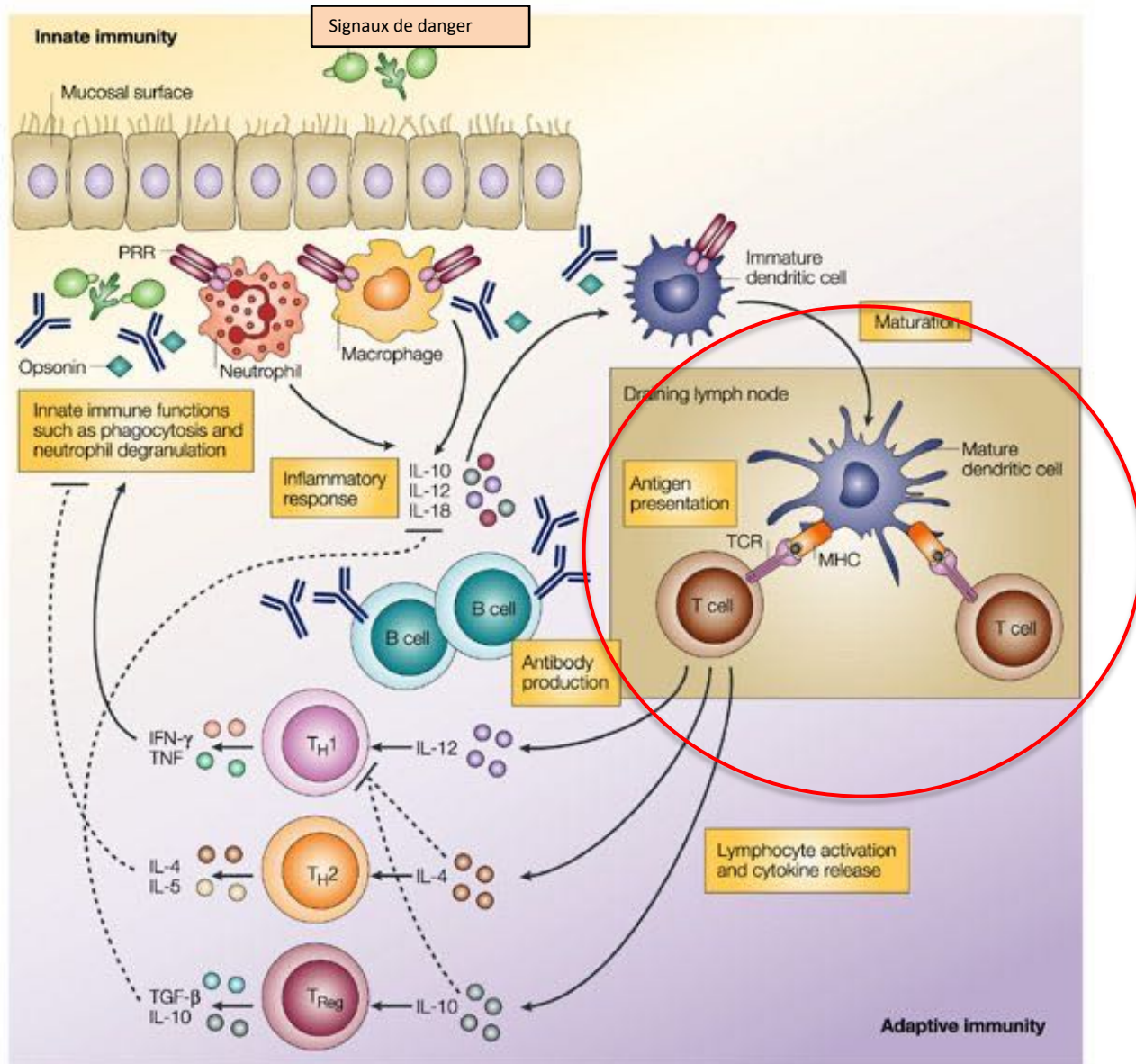


Répertoire lymphoïde B et T : le prix de la diversité



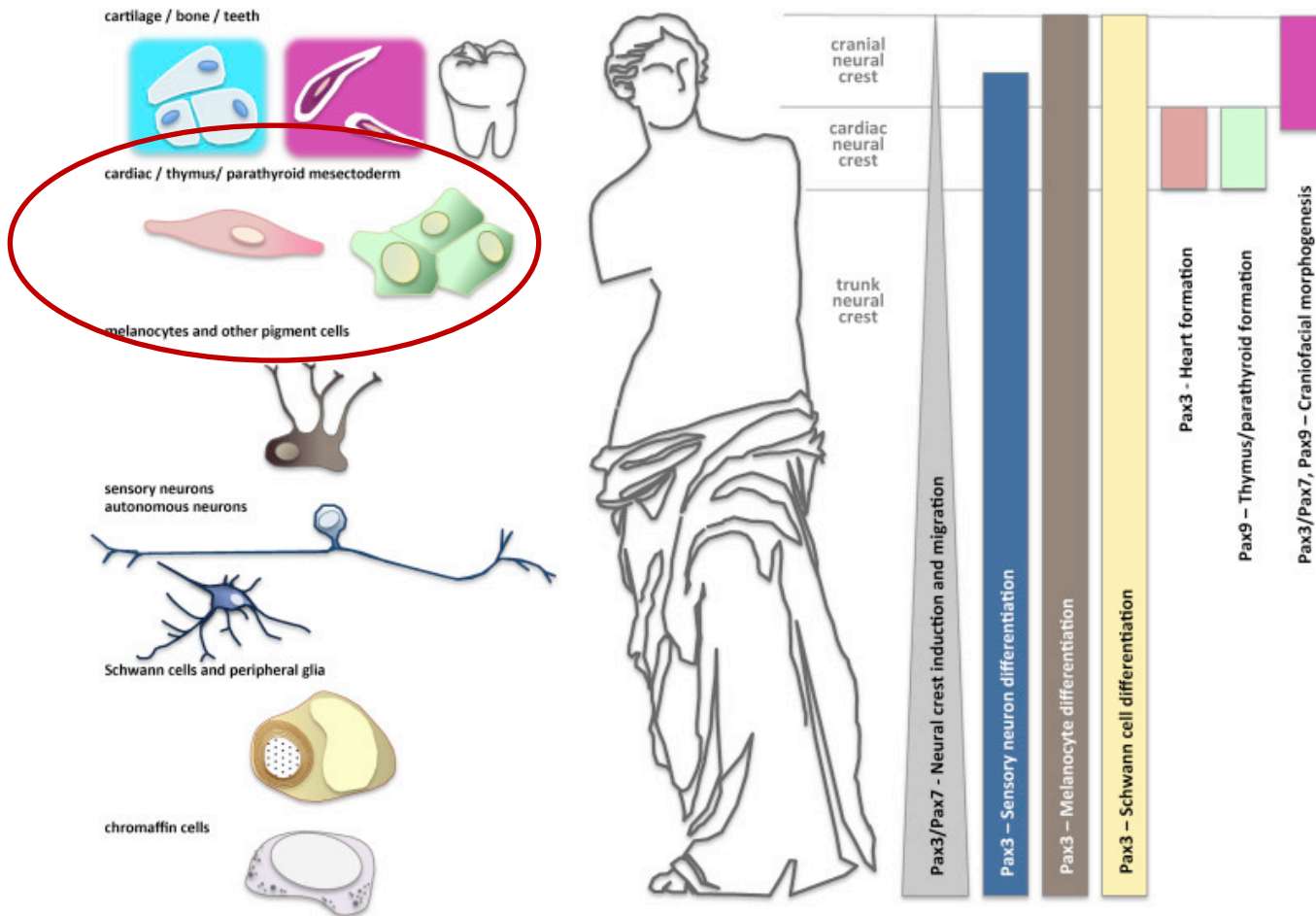
Prix nécessaire à une couverture anti-infectieuse de qualité

Tolérance T



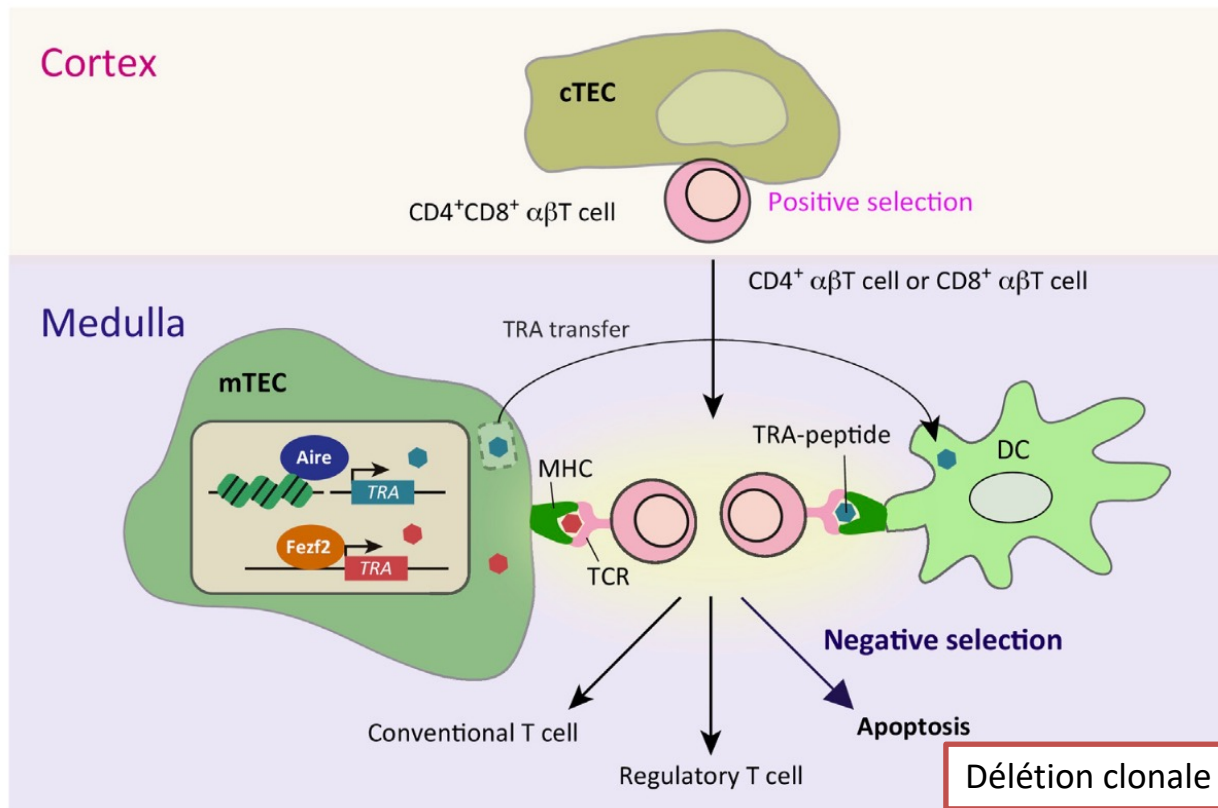
Thymus/ Généralités (1)

- Structure du médiastin antérieur
- Dérivée des crêtes neurales
- Organe lympho-épithélial
- Involution à l'âge adulte



Thymus/ Généralités (2)

- Compartiment épithélial (TEC)
- Compartiment lymphoïde
- Lien étroit entre architecture et fonction (crosstalk lympho-épithélial)
- Ontogénèse T (processus de sélection)



TRA=Tissue-restricted antigens

Apports des déficits immunitaires : la vraie vie!

Autoimmunité = Première voire seule manifestation d'un déficit immunitaire

Inégalité des maladies autoimmunes au cours des déficits immunitaires

Importance du diagnostic de la maladie sous-jacente avant immunosuppression

Thérapeutiques ciblées

Données épidémiologiques

TABLE I. Categorization of the 852 autoimmune or inflammatory manifestations observed in 571 patients with PID

	No.	Percent
Autoimmune cytopenia	269	31.4
Gastrointestinal disorders	208	24.4
Skin	120	14.1
Rheumatologic disorders	109	12.8
Endocrine disorders	69	8.1
Lung	30	3.5
Eye	14	1.7
Kidney	11	1.3
Vasculitis and other systemic disorders	9	1.0
Neurologic disorders	8	1.0
Urologic disorders	3	0.4
Other	2	0.3
Total	852	

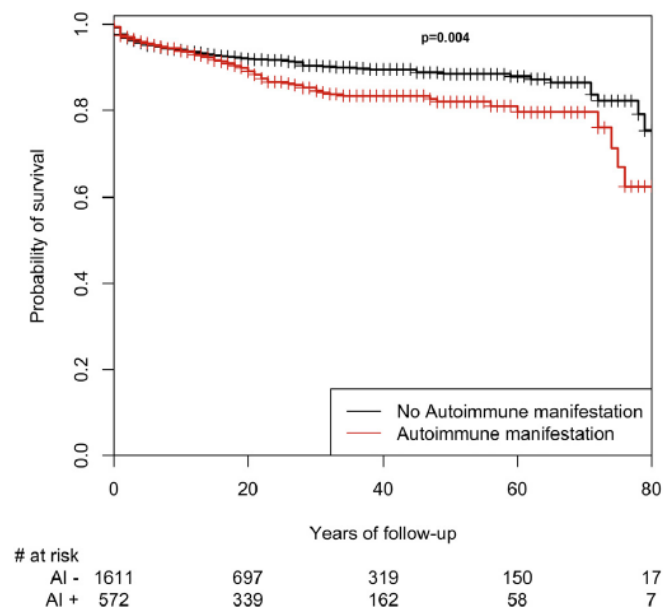
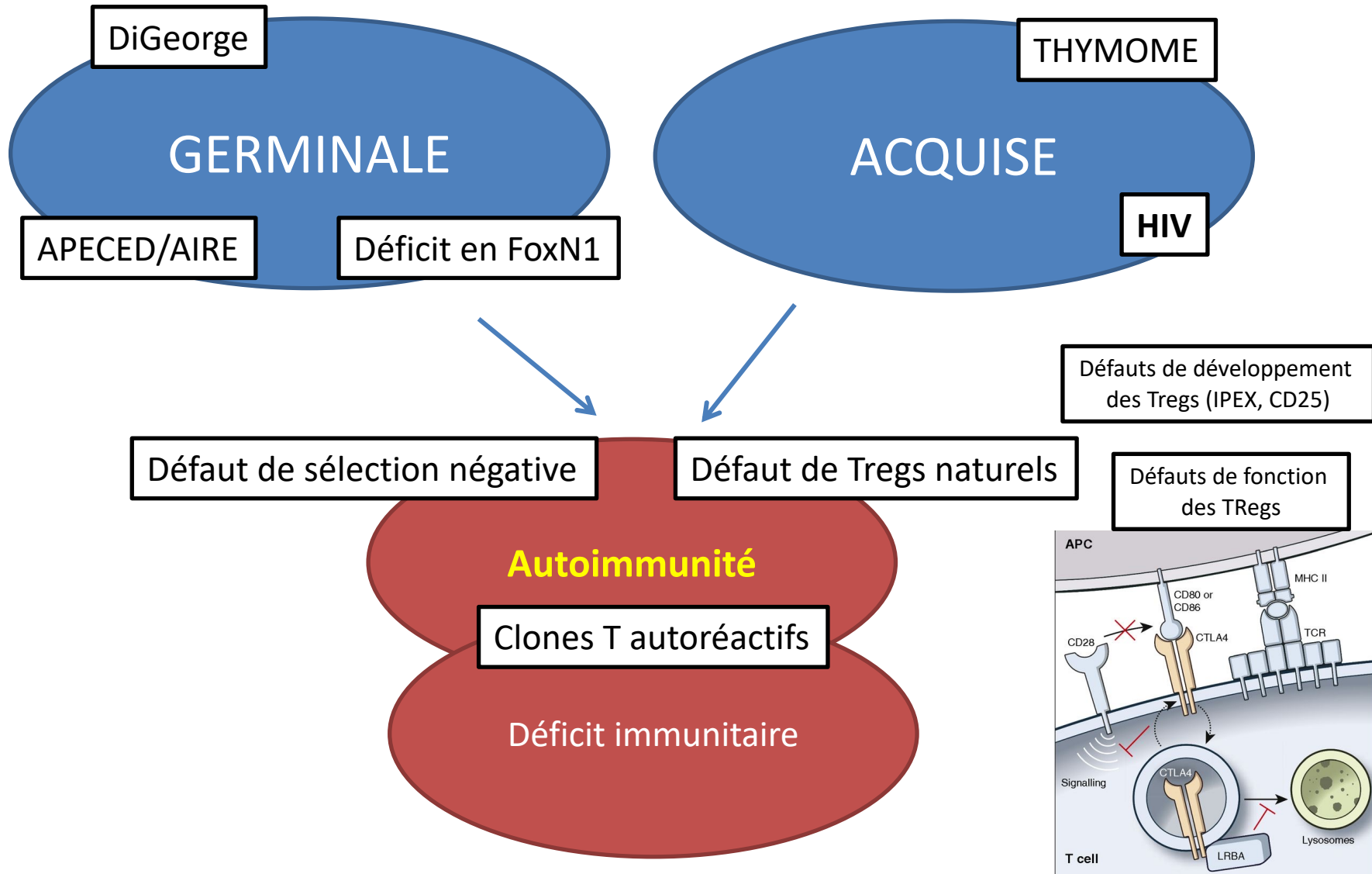


TABLE III. The relative risk of autoimmune disease in patients with PID

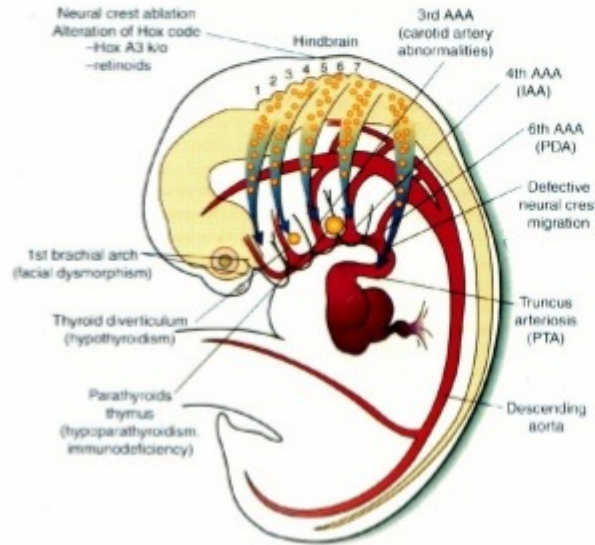
	Prevalence per 1×10^5 patients with PIDs	Prevalence per 1×10^5 of the general population	Relative risk
Cytopenia	12,000	100	120
Autoimmune hemolytic anemia (children, France) [†]	2,500	3	830
Immune thrombocytopenia (France) [‡]	6,000	100	60
Rheumatologic disorders*	5,000	860	6
Rheumatoid arthritis (children, France) [§]	800	20	40
Inflammatory bowel disease (adults, France)	7,800	180	43
Inflammatory bowel disease (children, France)	5,500	70	80

PHYSIOPATHOLOGIE : L'EXPÉRIENCE T

Pathologie thymique et défauts de Tregs



Velocardiofacial Syndrome/DiGeorge anomaly



- 22q11.2 deletion
- “CATCH 22”
 - Cardiac defects
 - Abnormal face
 - Thymic hypoplasia
 - Cleft palate
 - Hypocalcemia
- Abnormal development of neural crest cells
- Specific facial features
 - low-set ears, wide-set eyes, a small jaw, and a short groove in the upper lip
- Etiology
 - Genetic causes, exposure to retinoic acids, alcohol, and maternal DM

HYPOPLASIE THYMIQUE >> ATHYMIE

DEFICIT IMMUNITAIRE
Grande variabilité phénotypique

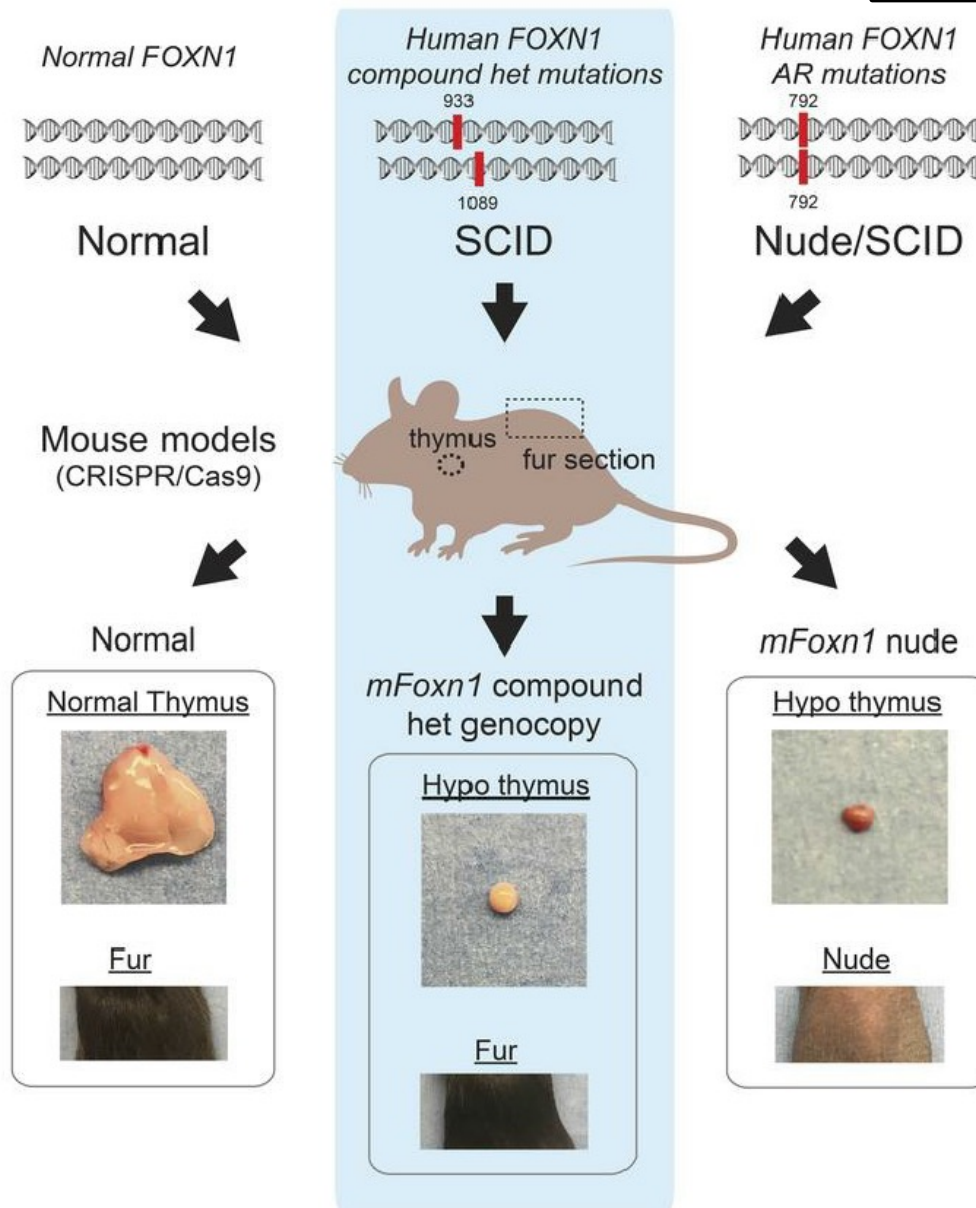
AUTOIMMUNITÉ

Autoimmune disorder	Prevalence in our population	Prevalence in general population
JRA (onset 1.5-6 y)	4/195 (3 polyarticular)	0.021 0.001
ITP (onset 1-8 y)	8/195 (2 chronic)	0.041 0.0002
AHA (onset 8 y)	1/195	0.005
Psoriasis	1/195	0.005
Vitiligo	1/12 (adults)	0.083 0.04 (adults)
IBD	1/195	0.005 0.004
Adult rheumatoid arthritis	1/195	0.005 0.01 (adults)
Rheumatic fever with chorea	1/195	0.005
Ataxia	2/195	0.010

Sources of information for prevalence figures in the general population, ⁶⁶⁻⁶²

Human *FOXN1* mutations Patient genotypes/phenotypes

Facteur de transcription Fox family
Rôle majeur dans le développement
et la différenciation des TECs
Kératinogénèse



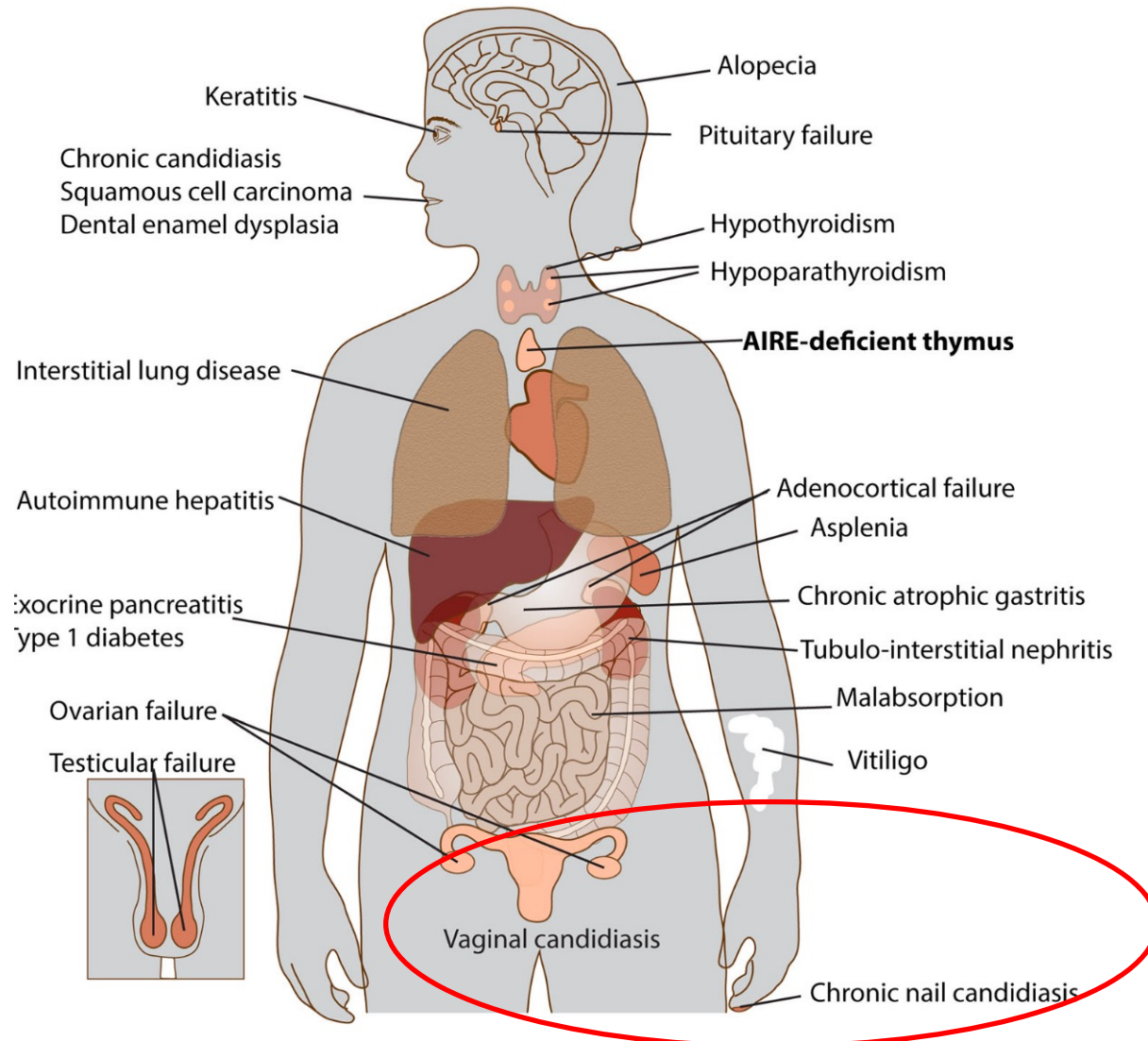
Phénotype infectieux
Pas d'autoimmunité?

Déficit en AIRE= syndrome APECED

Pathologie monogénique AR/AD

Polyendocrinopathie +++

Anticorps anti-cytokines



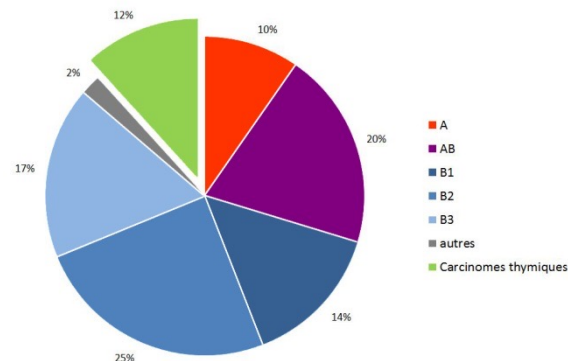
Thymomes

- Tumeurs épithéliales thymiques/ hétérogénéité histologique
- 0,2 cas pour 100 000
- Infiltrat lymphoïde intra-tumoral variable
- Cause non génétique (rôle des protéines RAG?)
- Traitement chirurgical (résécabilité)

Table 1 Features of thymic epithelial tumors according to the WHO histological classification

WHO type	A	AB	B1	B2	B3	Carcinoma
Shape of epithelial cells	Spindle	Spindle/polygonal	Polygonal	Polygonal	Polygonal	
Atypia of epithelial cells	Minimal	Minimal	Minimal	Low	Moderate	High
Lymphocytes	Poor	Moderate	Abundant	Moderate	Poor	Very poor
Organotypic	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No

WHO, World Health Organization



Thymome/autoimmunité (1)

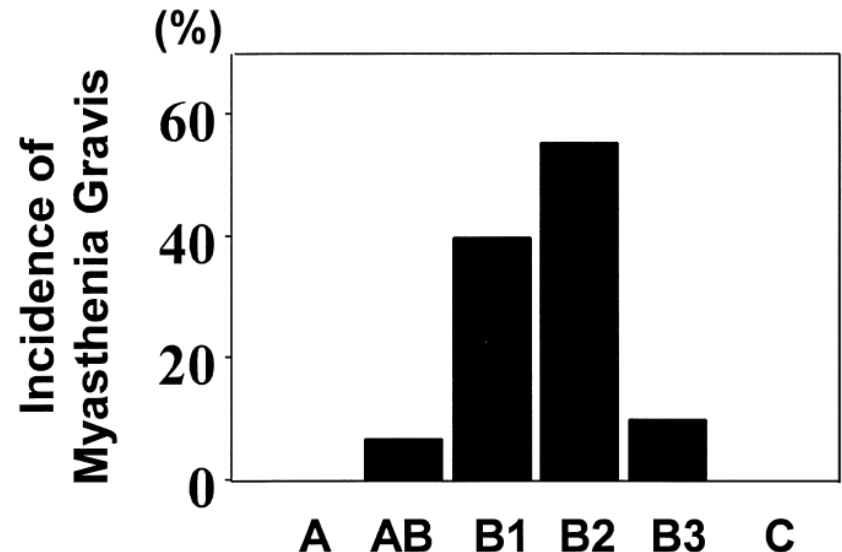
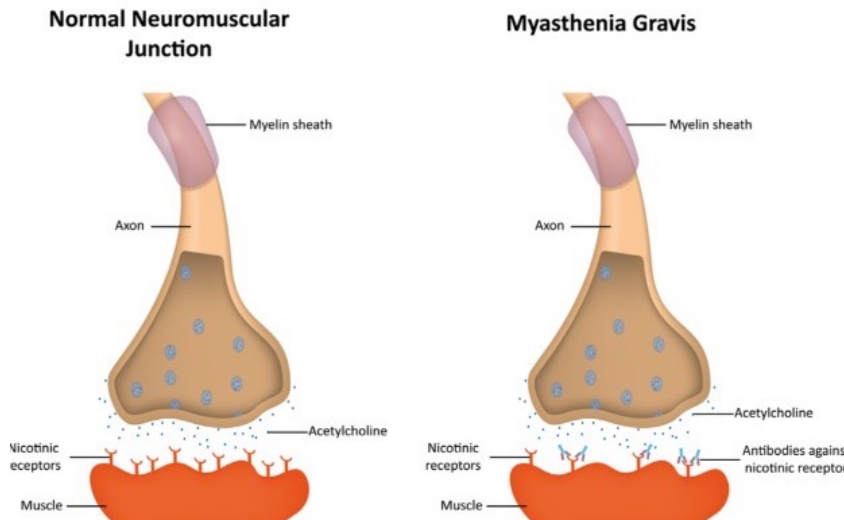
- Jusqu'à 30% des patients
- Peut être inaugurale du diagnostic de thymome
- Désorganisation architecturale/anomalies phénotypiques des TECs (AIRE)
- Spectre phénotypique relativement étroit (**myasthénie**, maladies à AutoAc!)
- Pas de phénocopie du déficit en AIRE
- Rémission variable post-thymectomie
- Immunosuppression systémique (ciclosporine, AZA, MMF,...)

Table 2 Autoimmune diseases associated with thymoma

Disease	Remission post-thymectomy	Ref.
MG	Reduction in anti-ACh antibodies	9, 13, 46
SLE	Yes	13, 16, 17
SIADH	Yes	24, 25, 35
ARCA	Yes	13, 47, 48
BP	Yes	13, 26, 49
Others	Unknown	
Polymyositis, pernicious anemia		13, 29, 32, 35, 50, 51
Thyroiditis, hyperthyroidism		13, 29, 32, 35, 50, 51
RA, UC, DM, scleroderma		13, 29, 32, 35, 50, 51
Takayasu syndrome, Graves' disease, encephalitis		13, 29, 32, 35, 50, 51

Thymome/myasthénie (MG)

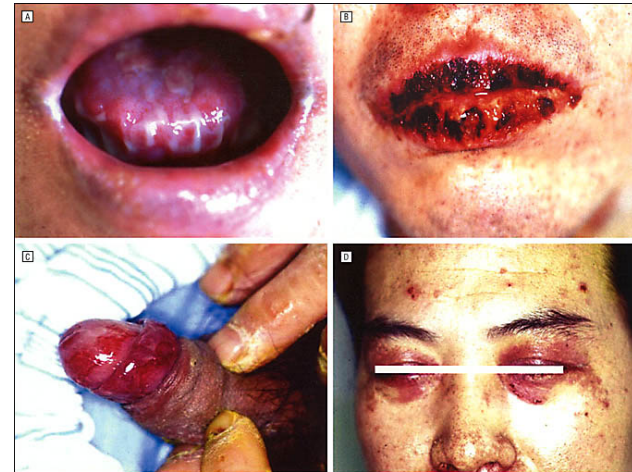
- MG chez 15 à 20% des patients avec thymome
- Spécificité antigénique anti-titin et anti-RyR
- Dépistage clinique et biologique (anti-AchR) systématique
- Diagnostic pré-AG fondamental (induction anesthésique, flare post-op?)
- Immunothérapie (IgIV, rituximab)/inhibiteurs AchRe pré-opératoires
- 15% des patients avec MG ont un thymome



Thymome/dermatoses

Pathologies bulleuses

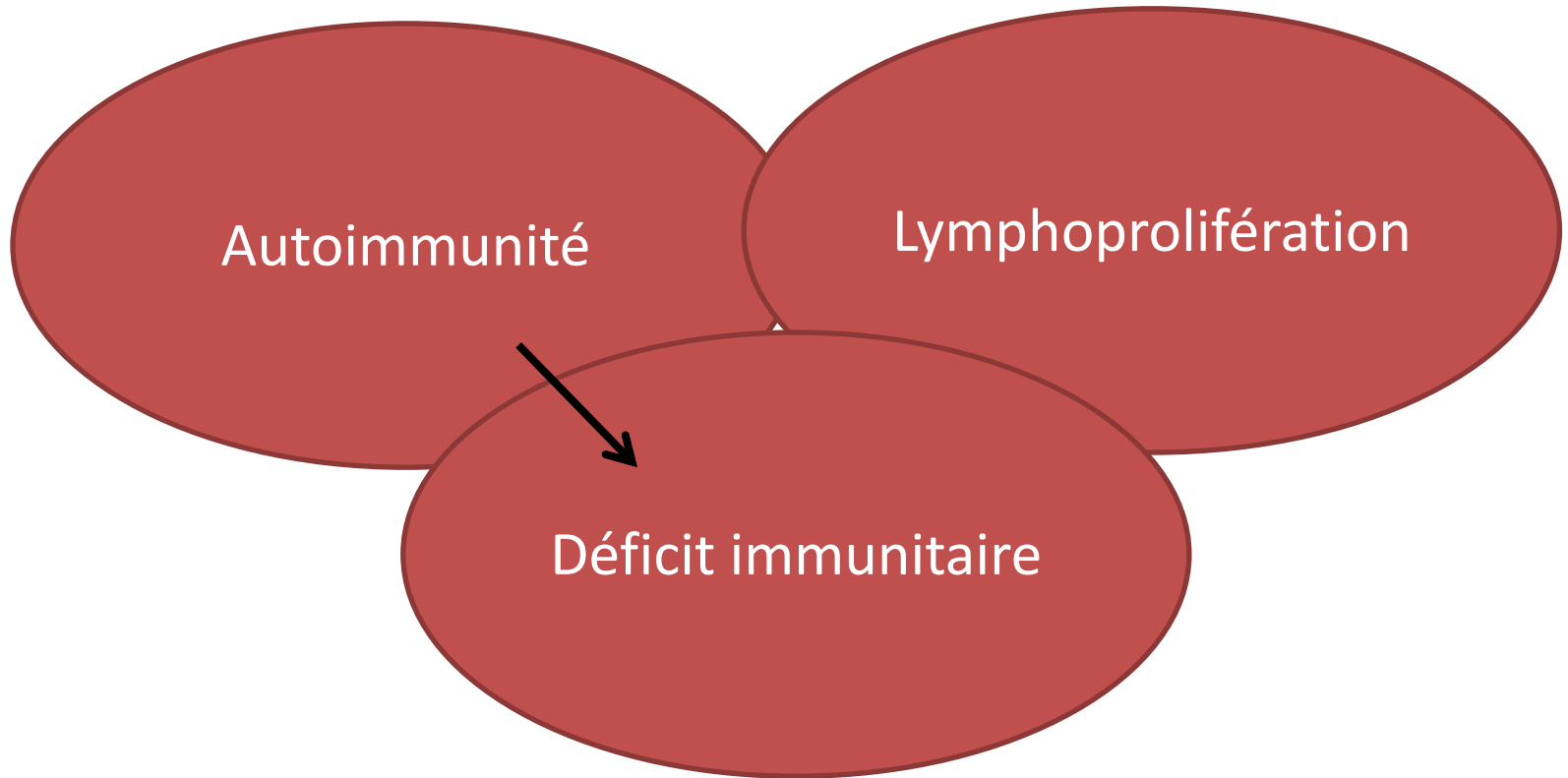
- Ensemble hétérogène
- Le thymome est la seconde tumeur la plus fréquemment à ces pathologies
- Le pemphigus paranéoplasique est la forme grave
- Dépistage clinique (prurit, toux), biologique (anti-peau) et spirométrique (TVO?) systématique
- Diagnostic pré-AG fondamental (difficultés ventilatoires, flare post-op)
- Immunothérapie pré-opératoire (IgIV, ritux)



Lichen plan/GVH-like

- Infiltrat tissulaire CD8+ = pathologie T médiée
- Atteinte multi-organe possible (côlon, foie)
- Traitement immunosuppresseur local ou systémique (anti-T : AZA, ciclo ...)
- Pathologie autoimmune ou lymphoproliférative?

Thymome/ *autoimmunité* (2)



Syndrome de Good

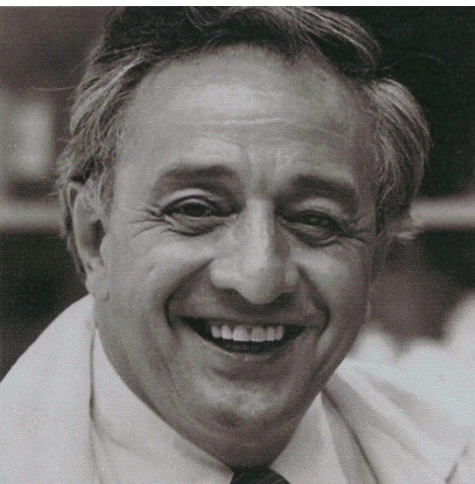
Thymome

Hypogammaglobulinémie

Déficit combiné B (B-) et T

Pathologie acquise

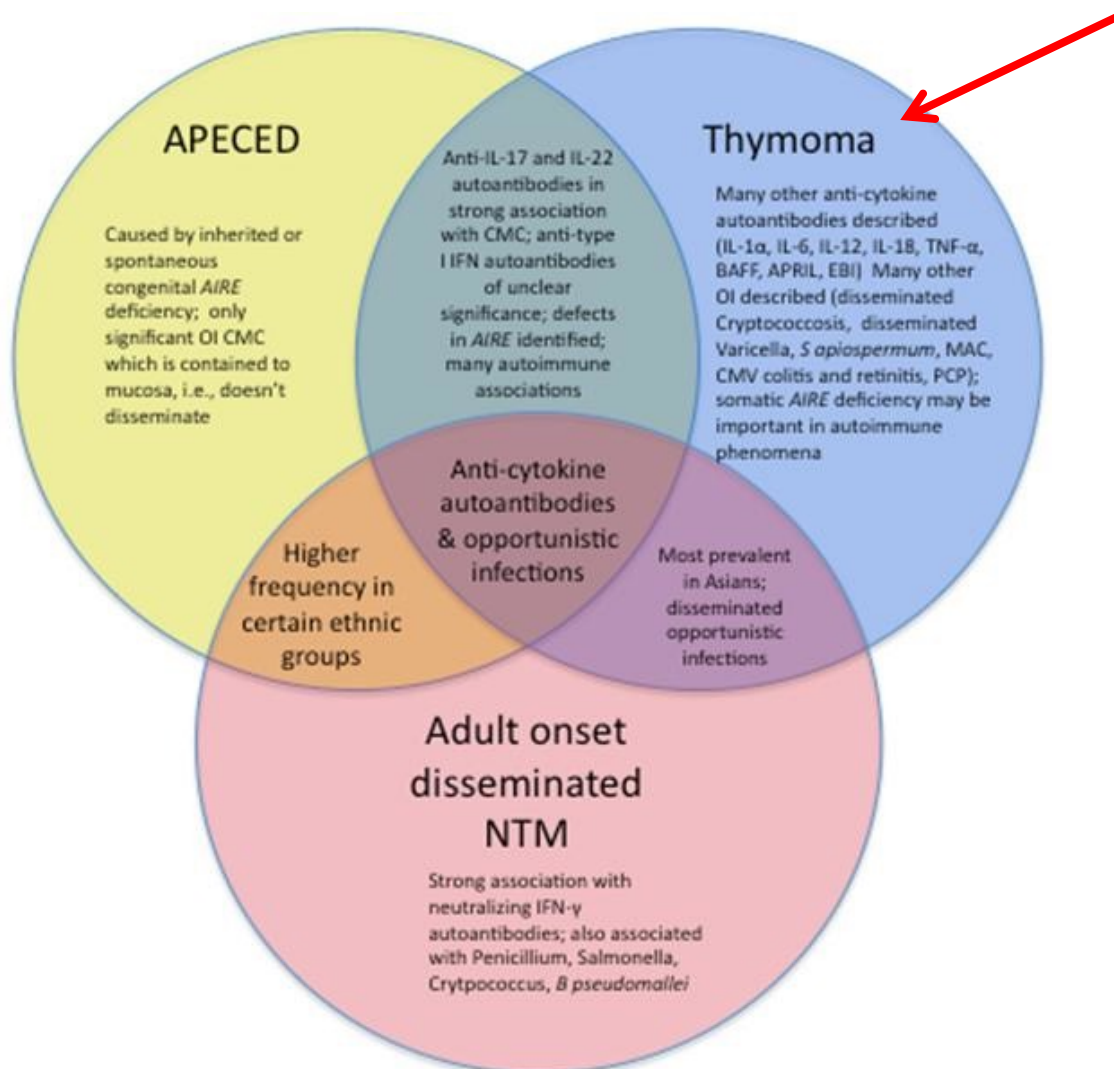
Interrogatoire, EPP en préopératoire



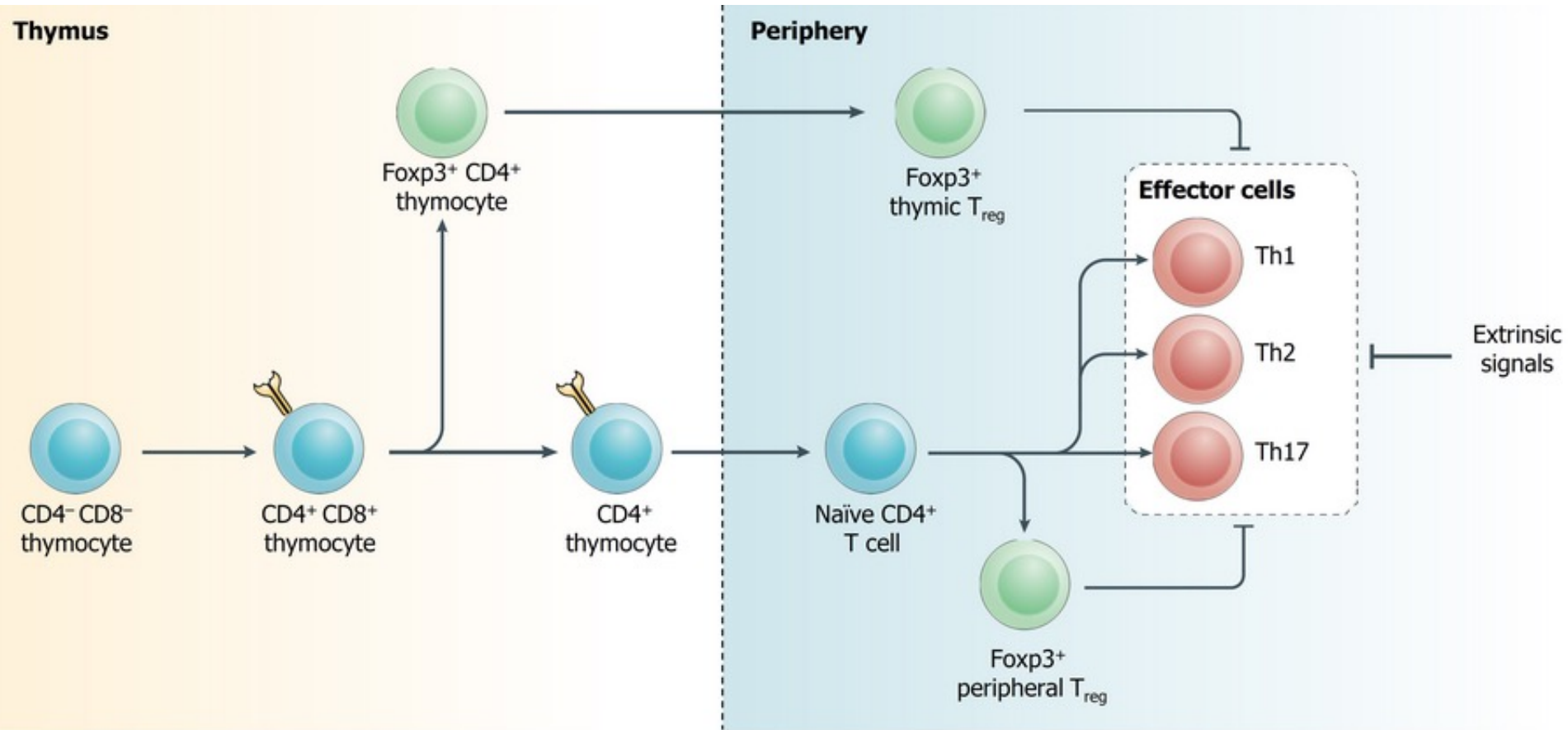
Malphettes, CID 2015:61

Characteristic	GS (n = 21)	B ⁻ CVID (n = 39)	CVID ^a (n = 440)
Patient characteristics			
Male/female	9/12	18/21	184/256
Consanguinity	0	4 (10)	22 (5)
Familial case	0	12 (31)	83 (19)
Age at onset, y, median (IQR)	56 (50–59)	21 (10–30)	22 (11–38)
Age at evaluation, y, median (IQR)	64 (60–67)	45 (33–55)	45 (3–57)
Clinical complications			
Respiratory infections	18 (86)	36 (92)	370 (84)
Bacteremia	9 (43)	5 (13)	42 (9.5)
Pneumonia	18 (86)	27 (69)	229 (52)
Bronchiectasis	8 (38)	17 (44)	131 (30)
Opportunistic infections	4 (19)	6 (15)	22 (5)
Gastrointestinal disease	11 (52)	16 (41)	167 (38)
Splenomegaly	1 (5)	17 (44)	141 (32)
Nodular regenerative hyperplasia of liver	1 (5)	5 (13)	19 (4)
Enteropathy with villous atrophy	1 (5)	3 (8)	22 (5)
Lymphoid hyperplasia	0	12 (31)	101 (23)
Granuloma	0	9 (23)	60 (14)
Autoimmunity	16 (76)	10 (26)	127 (29)
Autoimmune cytopenia	8 (38)	7 (18)	71 (16)
Pure red cell aplasia	7 (33)	0	1 (0.2)
Lymphoma	0	7 (18)	28 (6)
Treatment and outcome			
Immunoglobulin replacement therapy	3 (62)	36 (92)	315 (72)
Death	6 (29)	8 (20.5)	26 (6)

Déficits immunitaires associés aux thymomes, une pathologie autoimmune?

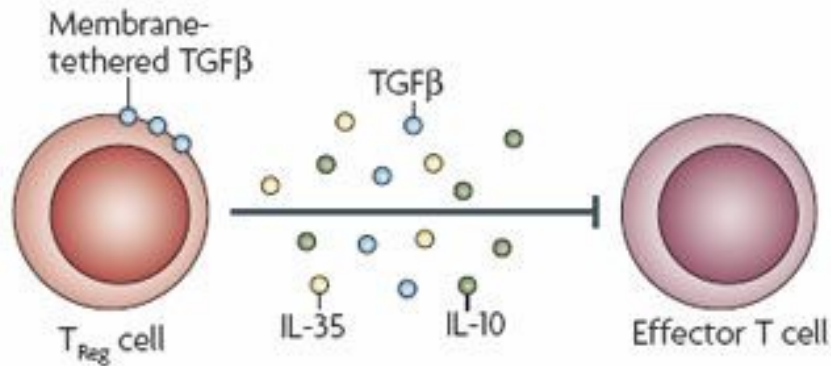


Genèse des lymphocytes T CD4+ régulateurs

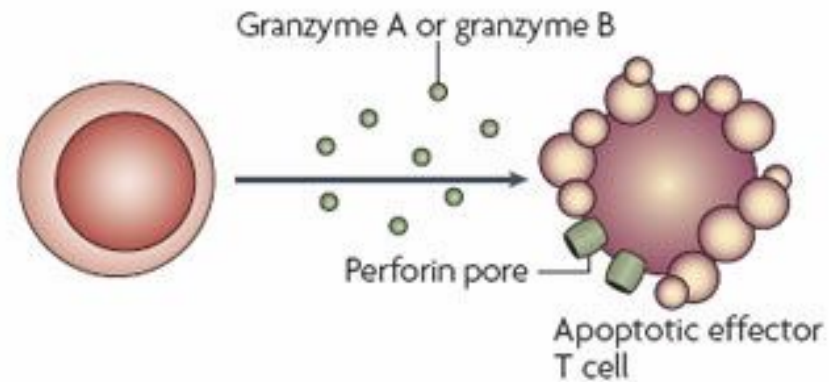


Fonction des lymphocytes T régulateurs

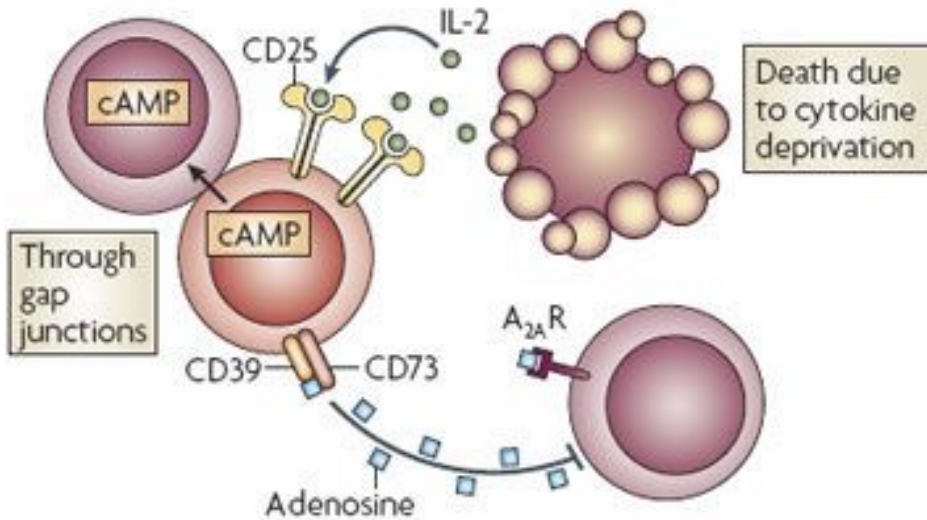
a Inhibitory cytokines



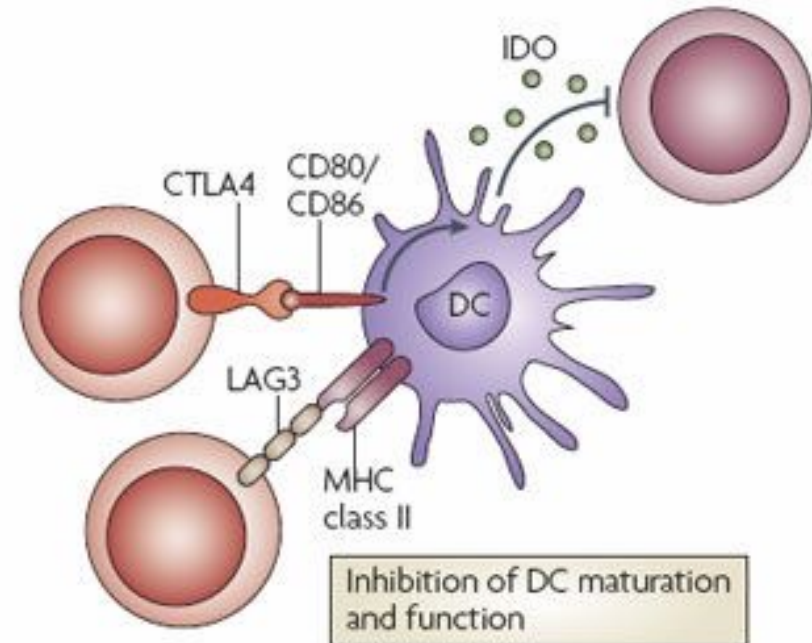
b Cytolysis



c Metabolic disruption



d Targeting dendritic cells



Déficit en FoxP3= IPEX syndrome

Absence de T régulateurs

X-linked Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, and Enteropathy (IPEX)



Présentation clinico-biologique habituelle



☐ Hyperéosinophilie

☐ Atopie sévère

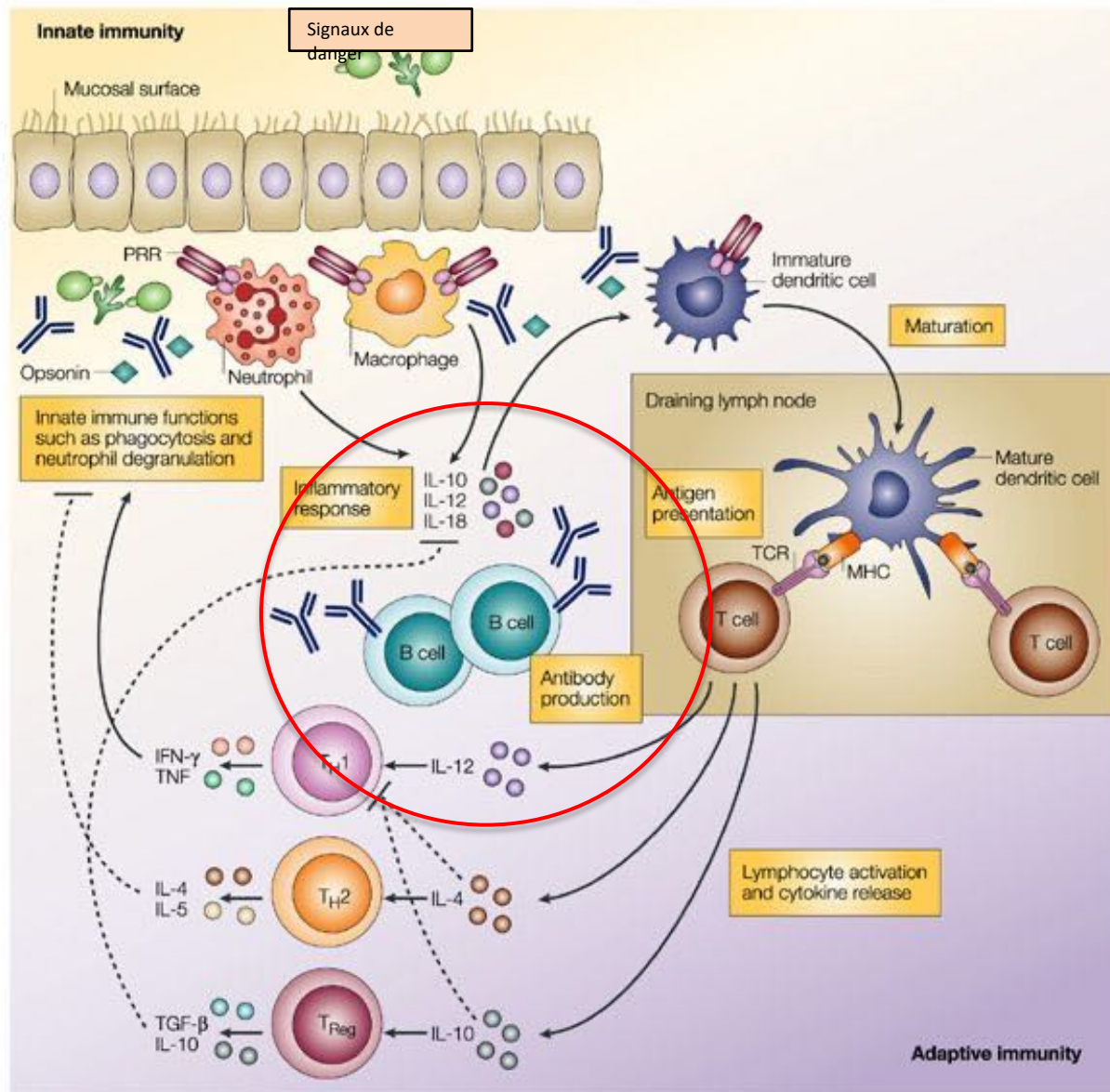


Triade classique associant :
Entéropathie immunologique
Endocrinopathie autoimmune
Dermatose inflammatoire

Diarrhée avec retard de croissance
Diabète de type 1
Sexe masculin

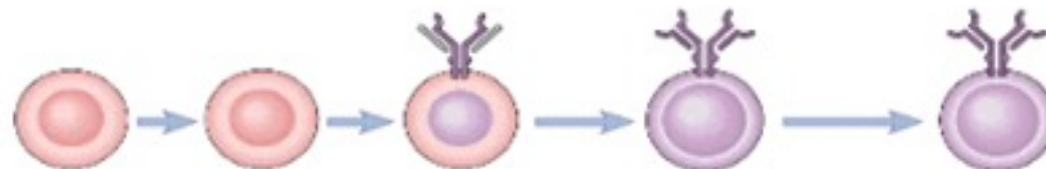


Tolérance B



Lymphopoïèse B

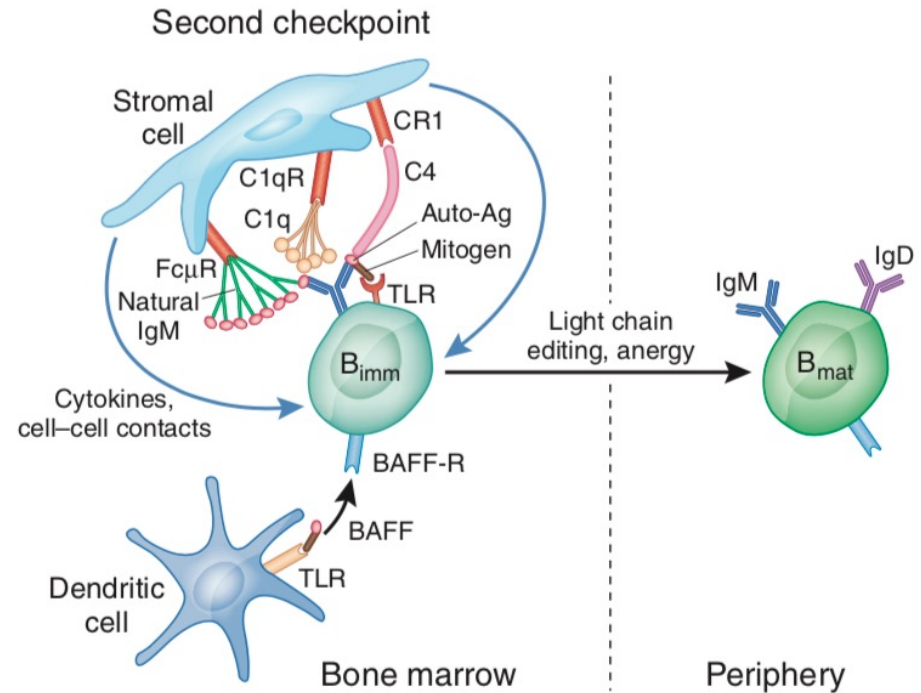
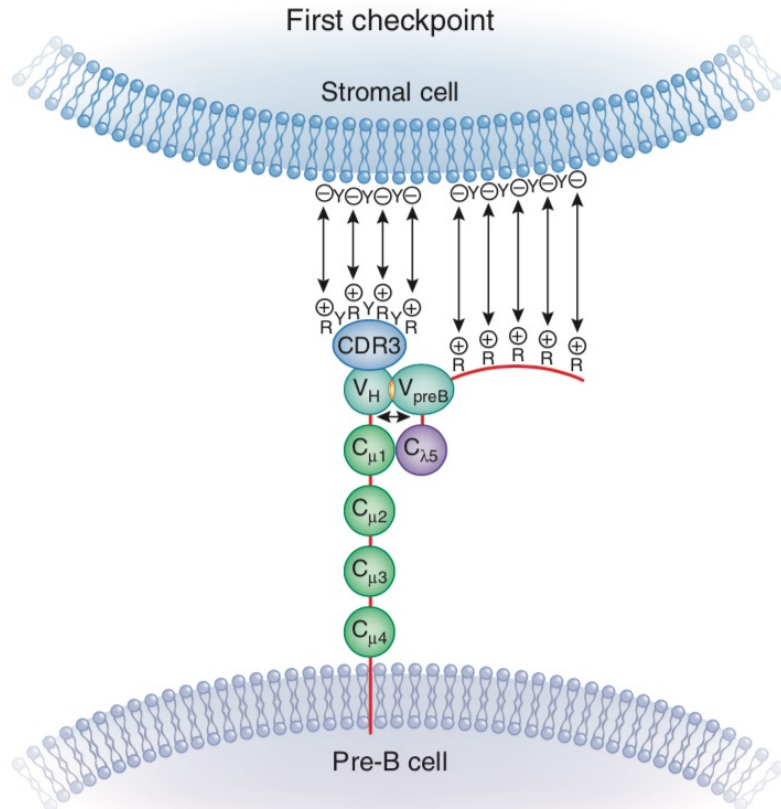
	Stem cell	Early pro-B cell	Late pro-B cell	Large pre-B cell	Small pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell
							
H-chain genes	Germline	D-J rearrangement	V-DJ rearrangement	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged
L-chain genes	Germline	Germline	Germline	Germline	V-J rearranging	VJ rearranged	VJ rearranged
Ig status	None	None	None	μ heavy chain. Surrogate light chain. Pre-B-cell receptor on cell surface	μ chain in endoplasmic reticulum	μ heavy chain. λ or κ light chain. IgM on surface.	IgD and IgM on surface



Stage of maturation	Stem cell	Pro-B	Pre-B	Immature B	Mature B
Proliferation					
RAG expression					
TdT expression					

Tolérance B centrale

Délétion clonale intra-médullaire



Tolérance B périphérique

Lymphocytes T
régulateurs

Lymphocytes
B régulateurs?
Producteurs d'IL10

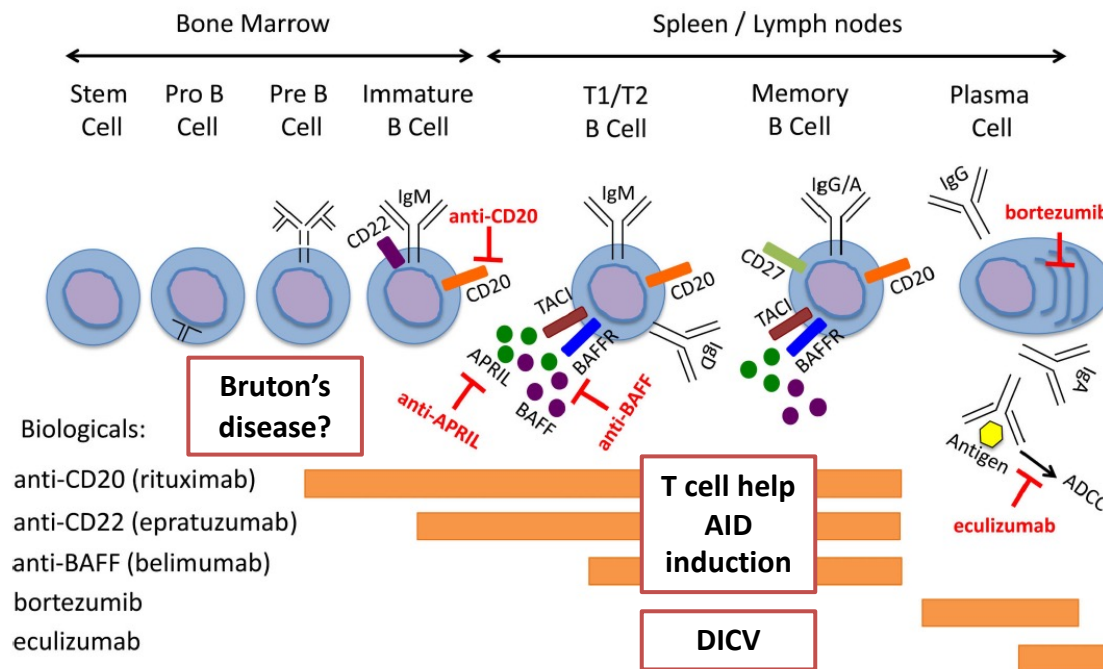
Délétion
clonale

Edition du
récepteur B?

PHYSIOPATHOLOGIE : L'EXPÉRIENCE B

TABLE II. Number of patients with the most common auto-immune and/or inflammatory manifestations as a function of the type of PID

		Cytopenia, no. (%)*	Rheumatologic manifestations, no. (%)*	Gastrointestinal manifestations, no. (%)*
B-cell CVIDs	n = 408	68 (16.6)	22 (5.4)	39 (9.5)
Other B-cell deficiencies	n = 585	23 (3.9)	25 (4.3)	24 (4.1)
T-cell deficiencies	n = 845	117 (13.8)	37 (4.4)	63 (7.3)
Innate deficiencies	n = 324	9 (2.8)	16 (5.0)	50 (15.5)
Total	2162	217 (10)	100 (4.6)	176 (8.1)



PHYSIOPATHOLOGIE : LE ROLE DE L'APOPTOSE

Syndrome lymphoprolifératif autoimmun (ALPS, Canale-Smith Syndrome 1967)

Lymphoprolifération
chronique > 6 mois
bénigne

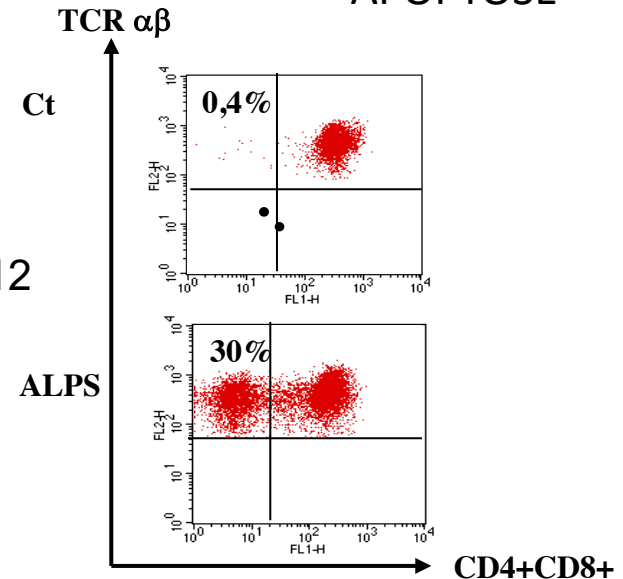
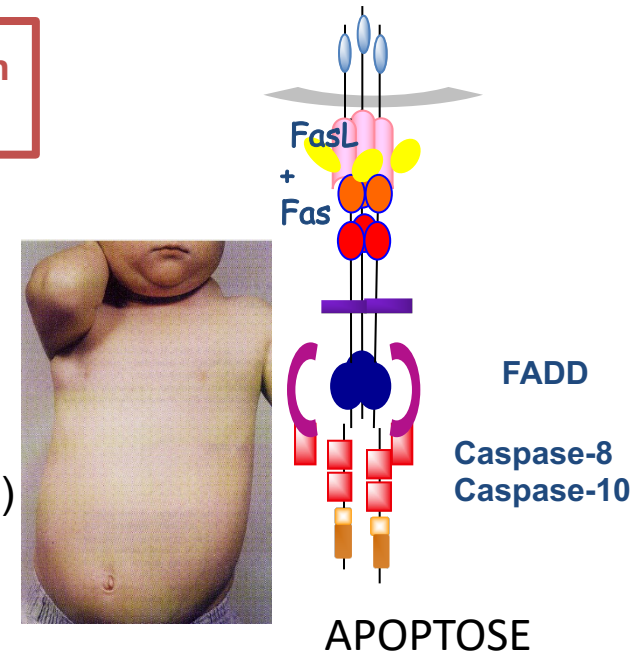
- Splénomégalie (hépatomégalie)
- Adénopathies

Autoimmunité

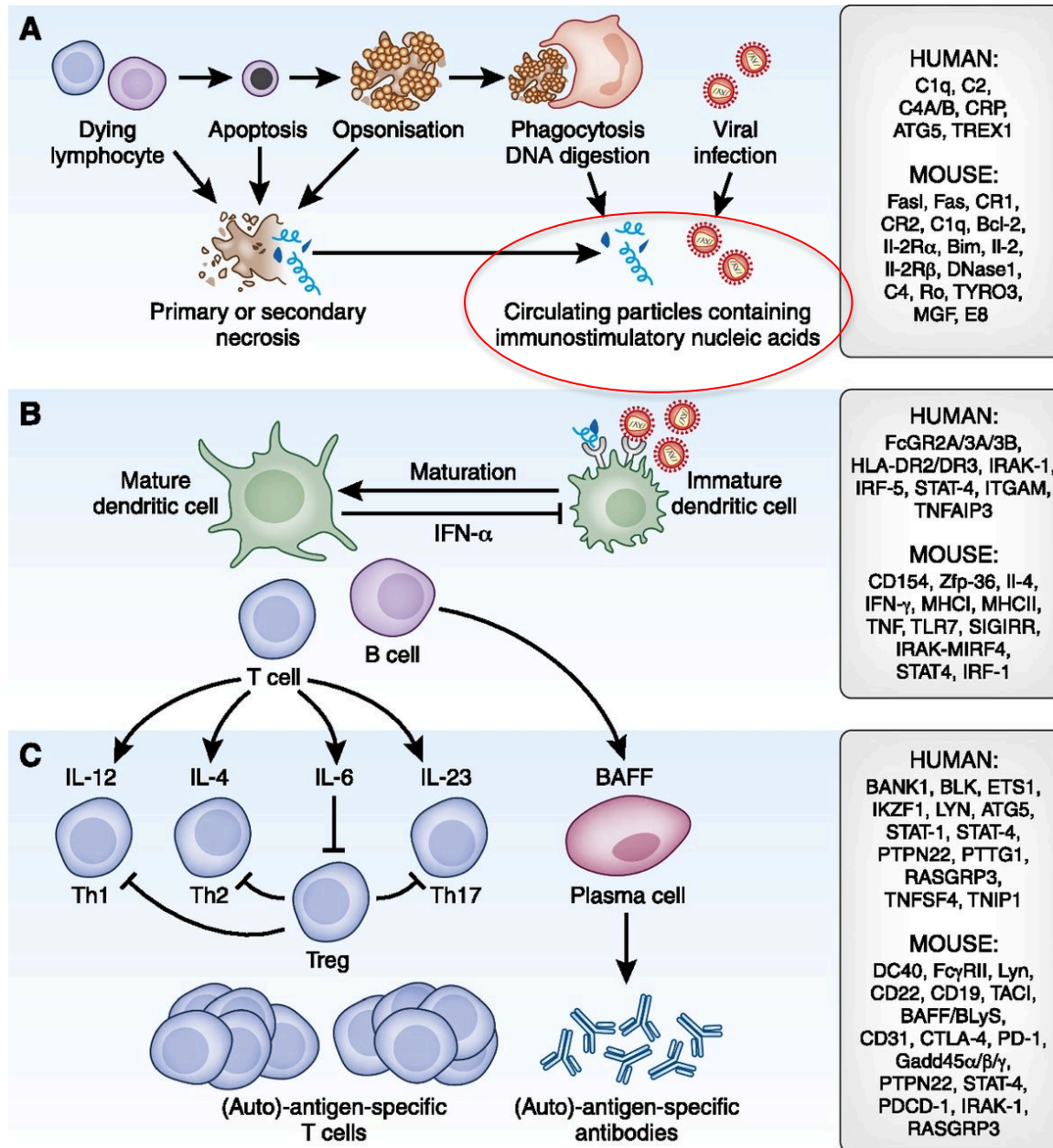
- Autoimmunité (**CAI 50%, antiGPIIbIIIa**)
- Hyper Ig (G,A)

Anomalies
immunologiques

- Prédisposition aux lymphomes
- Augmentation des lymphocytes
DN: CD3+ TCRab+ CD4- CD8-
Augmentation de FasL, IL10, vitamine B12



Un exemple de pathologie acquise : le lupus



Susceptibilité génétique

Sexe féminin

SYNTHESE Rupture de tolérance au cours de maladies autoimmunes de l'adulte

Evènement initial inconnu

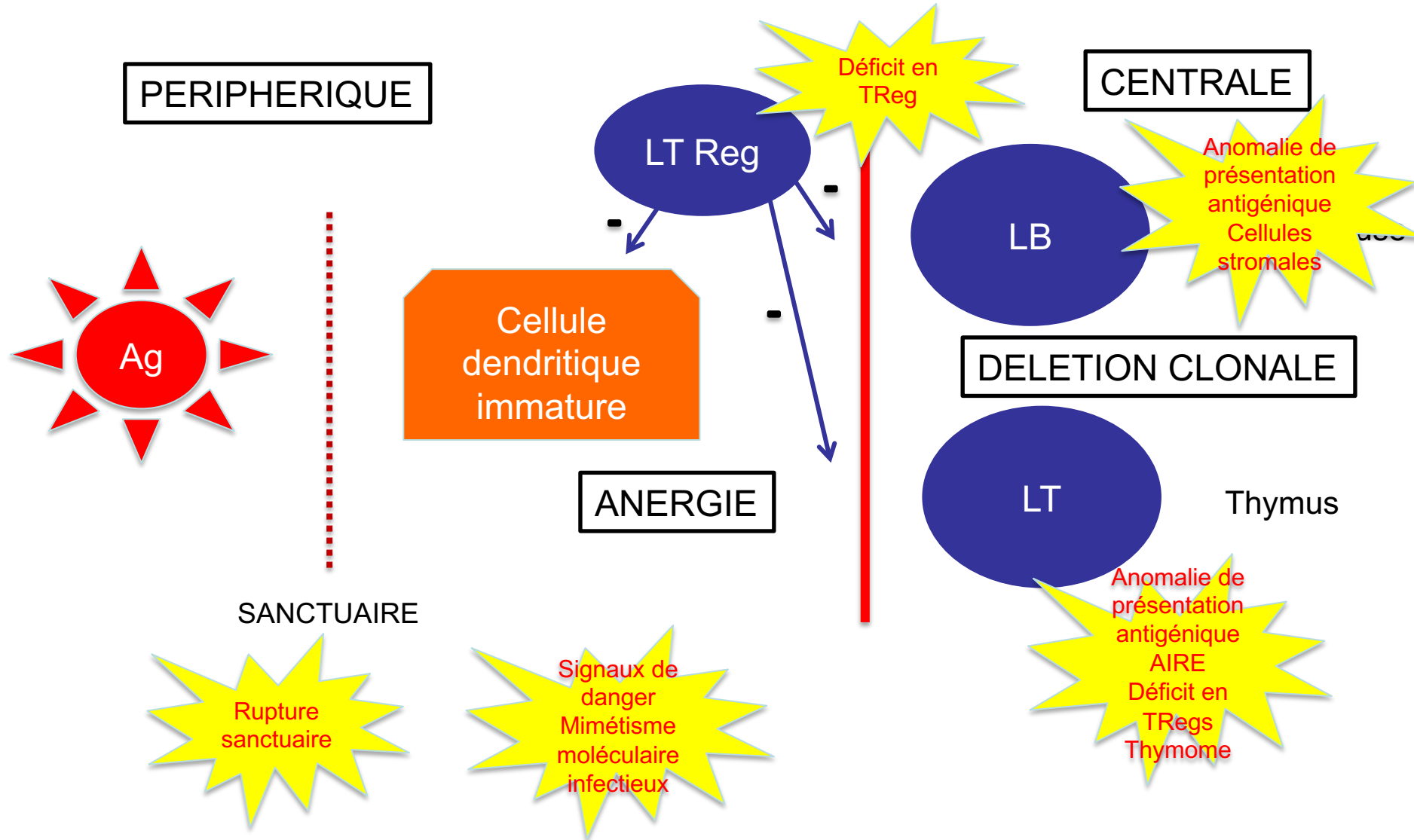
Pathologie polygénique et multifactorielle

Plusieurs niveaux de rupture de tolérance

= Pathologie hétérogène ?



CONCLUSION



Remerciements

- Aux patients et à leur famille



- Aux cliniciens (**A. Fischer, E. Oksenhendler**, D. Moshous, B. Neven, L. Galicier, B. Godeau, M. Michel, C. Fieschi, DEFI study group, CEREDIH)
- CEDI/Institut Imagine (**C. Picard, S. Latour, JP de Villartay, P. Revy**, F. Rieux-Laucat, S. Kracker, J. Bustamante, P. Bastard, A. Puel, V. Beziat)
- **Ennio Morricone (1928-2020)**