

PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES AUTO-IMMUNES

Pr Cécile Goujard

Hôpital Bicêtre, HUPS, AHP

Université Paris-Sud, Paris-Saclay

Inserm U1018 – Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations

- Absence de lien ou conflit d'intérêt



- Définition et panorama des maladies auto-immunes
 - Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'autoimmunité
 - anomalies de la réponse immunitaire
 - rupture de la tolérance
 - Facteurs génétiques et épigénétiques
 - Facteurs environnementaux et individuels
- Approches thérapeutiques
-

- Maladies auto-immunes (MAI): affections secondaires à la mise en jeu des effecteurs immunitaires contre des antigènes (Ag) du soi
 - Présence dans le répertoire de clones *lymphocytaires auto-réactifs* et/ou d'*auto-anticorps (Ac)*
-

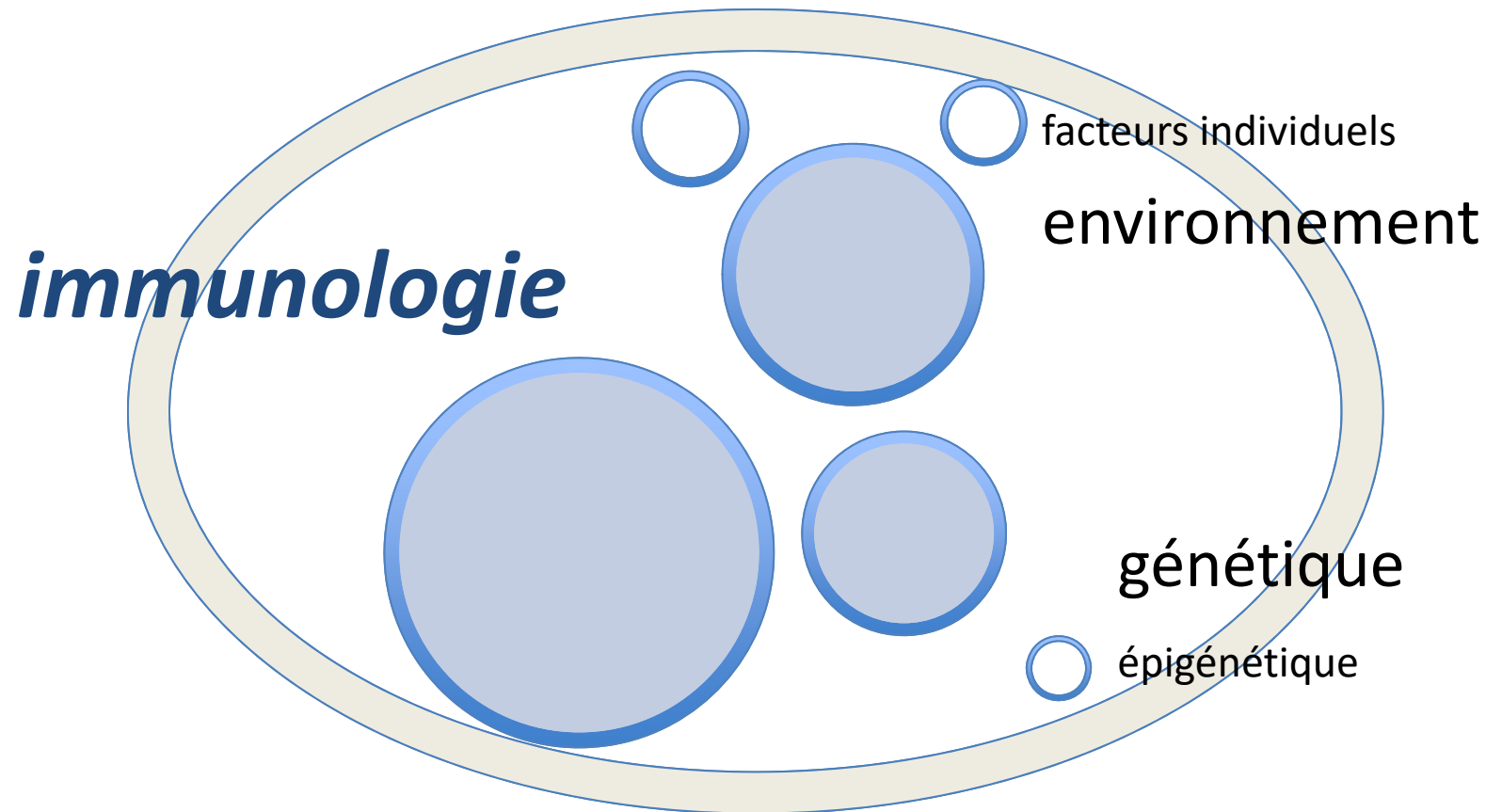
Panorama des MAI

- *Maladies systémiques*: polyarthrite rhumatoïde, connectivites (lupus érythémateux systémique, Gougerot-Sjogren, dermatopolymyosites, sclérodermie...), vascularites;
 - *Maladies spécifiques d'organe/tissu/cellule*: hépatite, cirrhose biliaire primitive; endocrinopathies (diabète type 1, thyroïdite...); myasthénie et encéphalites, SEP; cytopénies...
 - Cibles de l'attaque AI: auto-Ag diffus (ADN, mitochondrie...) ou Ag spécifique des tissus/cellules
-

Mécanismes lésionnels dans les MAI

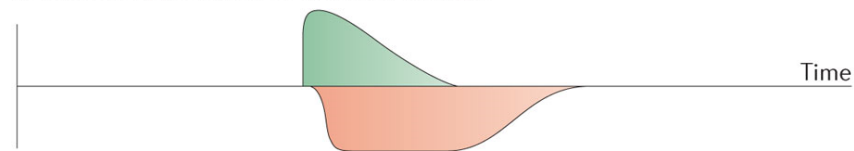
Lésions induites par lyT	Lésions induites par autoAc
<ul style="list-style-type: none"> • Reconnaissance autoAg • Infiltration des organes/lyT CD8+ ⇒ Destruction tissulaire • Maladies <ul style="list-style-type: none"> – Diabète type 1 – PR – SEP – Uvéites – CBP 	<ul style="list-style-type: none"> • Cytolyse directe <ul style="list-style-type: none"> – Complément-dépendante: LES, cytopénies AI... – ADCC: thyroïdite • Blocage fonctionnel de molécule membranaire: myasthénie, thyroïdite, Biermer... • Stimulation fonctionnelle de récepteur ou activité enzymatique: hypothyroïdie, encéphalite, Addison... • Inflammatoire/ complexes immuns: LES, uvéite...

Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'auto-immunité

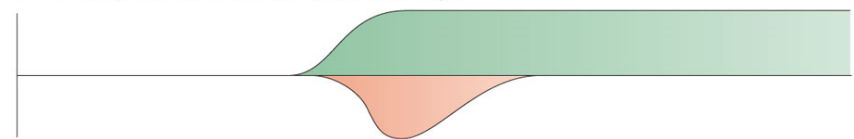


L'exposition antigénique et la régulation de la réponse immune

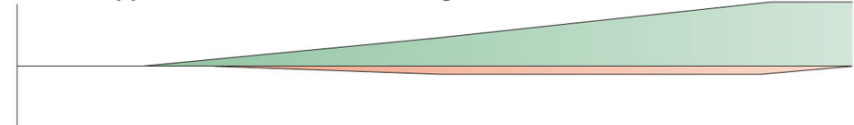
a Sudden appearance of an unusual antigen



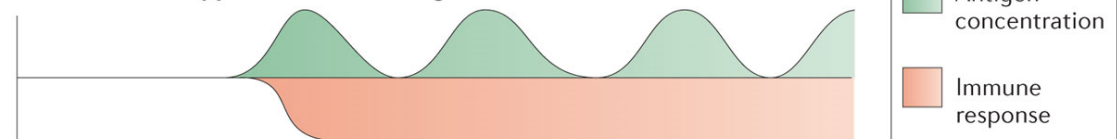
b Initially unusual but persistent antigen



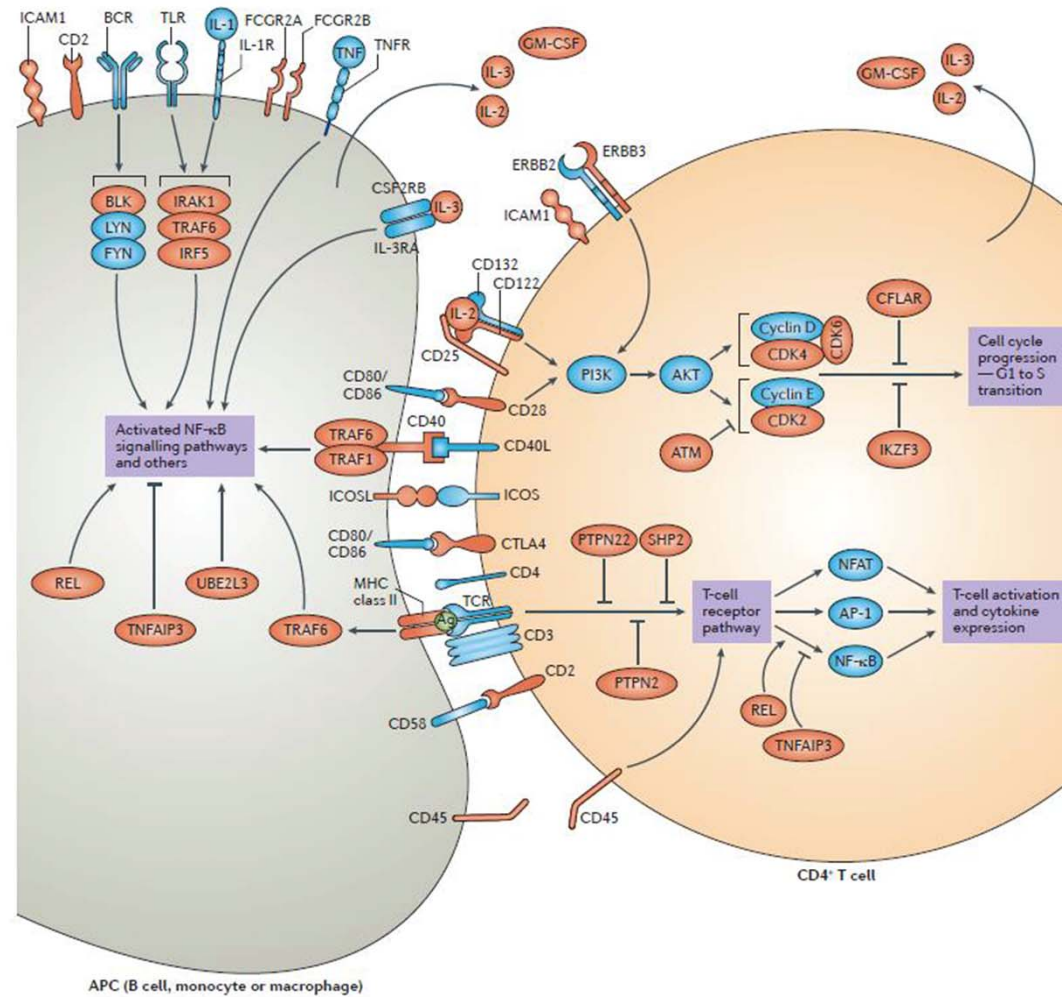
c Slow appearance of an unusual antigen



d Intermittent appearance of an antigen



La réponse immune, des interactions complexes avec de multiples composants et signaux

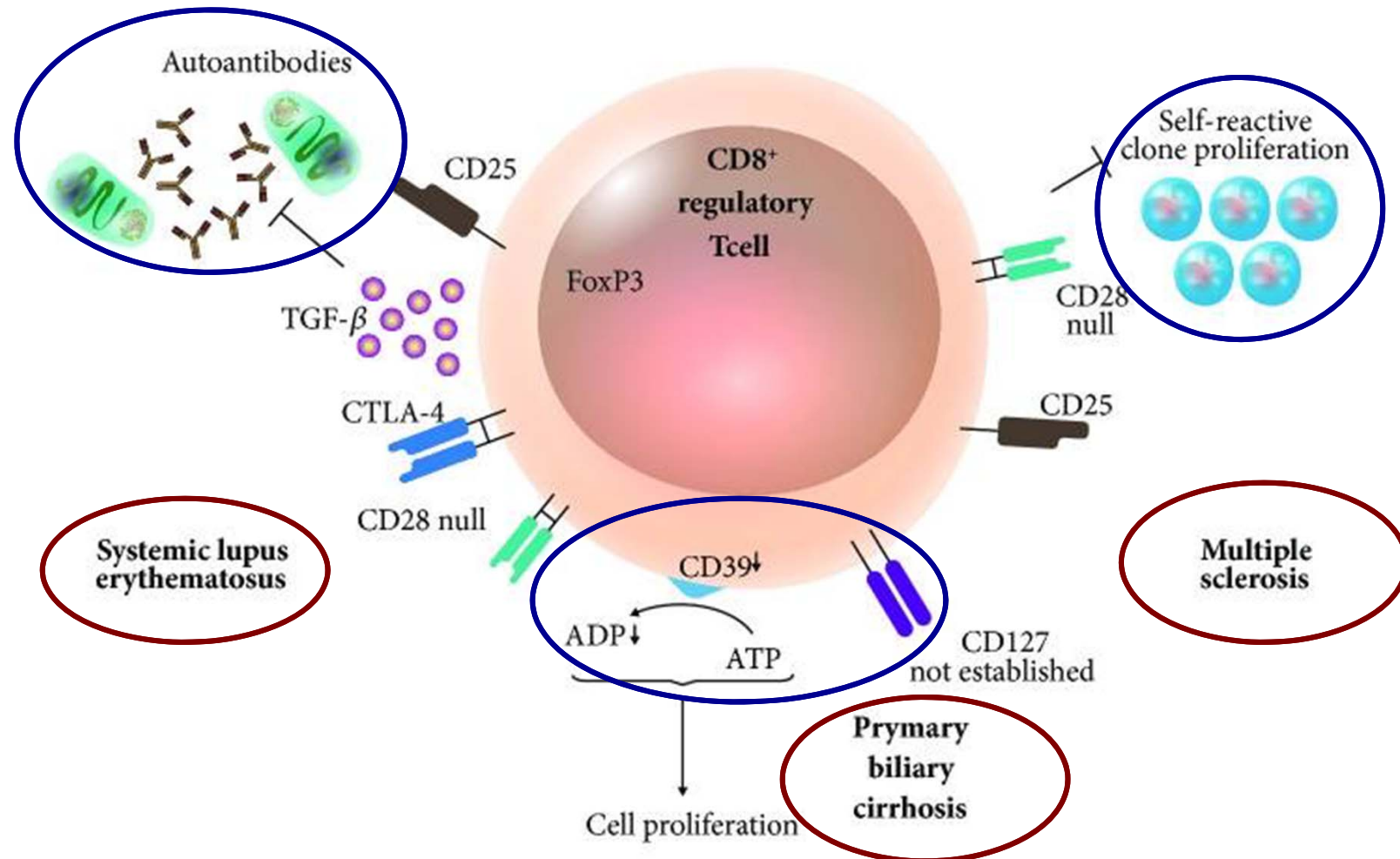


Anomalies de la réponse immunitaire

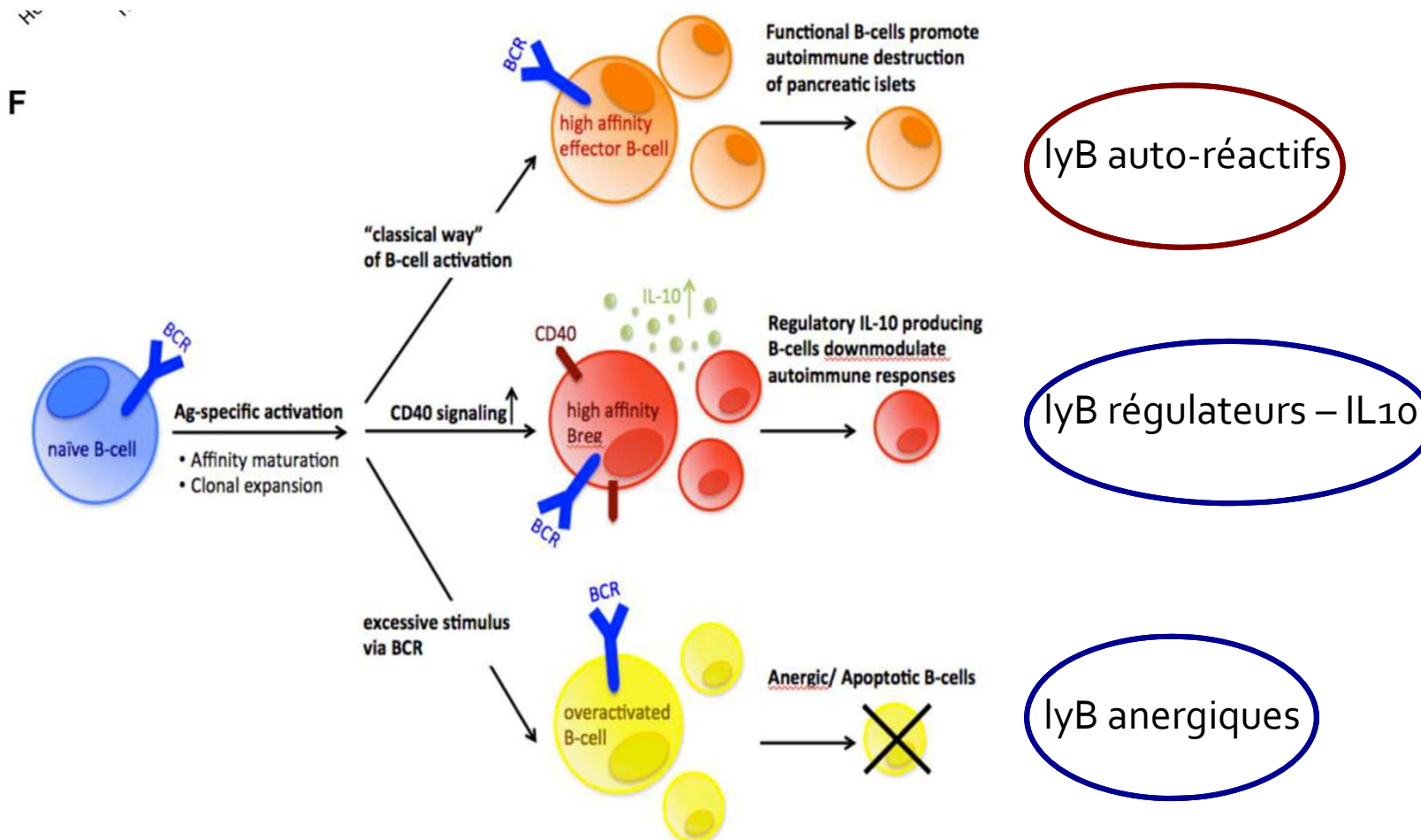
Acteurs de l'auto-immunité les cellules auto-réactives

- Réponse adaptative: grande diversité des répertoires lymphocytaires T et B
 - Polyréactivité incluant des clones auto-réactifs
 - *LyB: 75% des lyB immatures => 5-20% des lyB matures*
 - La contre-sélection des clones B et T auto-réactifs protège de la survenue des MAI, via des mécanismes de tolérance
 - Les lymphocytes T et B régulateurs protègent aussi des conséquences de l'auto-réactivité
-

LyT régulateurs: rôle adapté au mécanisme de l'auto-immunité



Lymphocytes B et régulation de l'auto-immunité



Acteurs de l'auto-immunité

les cellules auto-réactives et réponse innée

- Réponse innée: ly NK, monocytes/macrophages et polynucléaires
 - Cellules dendritiques: présentant l'Ag
-

Cellules NK: un nouvel acteur de l'auto-immunité

Lutte anti-infectieuse
Lutte anti-tumorale
Régulation AI

Inflammation -- Autoimmunité

PR
Psoriasis
Diabète

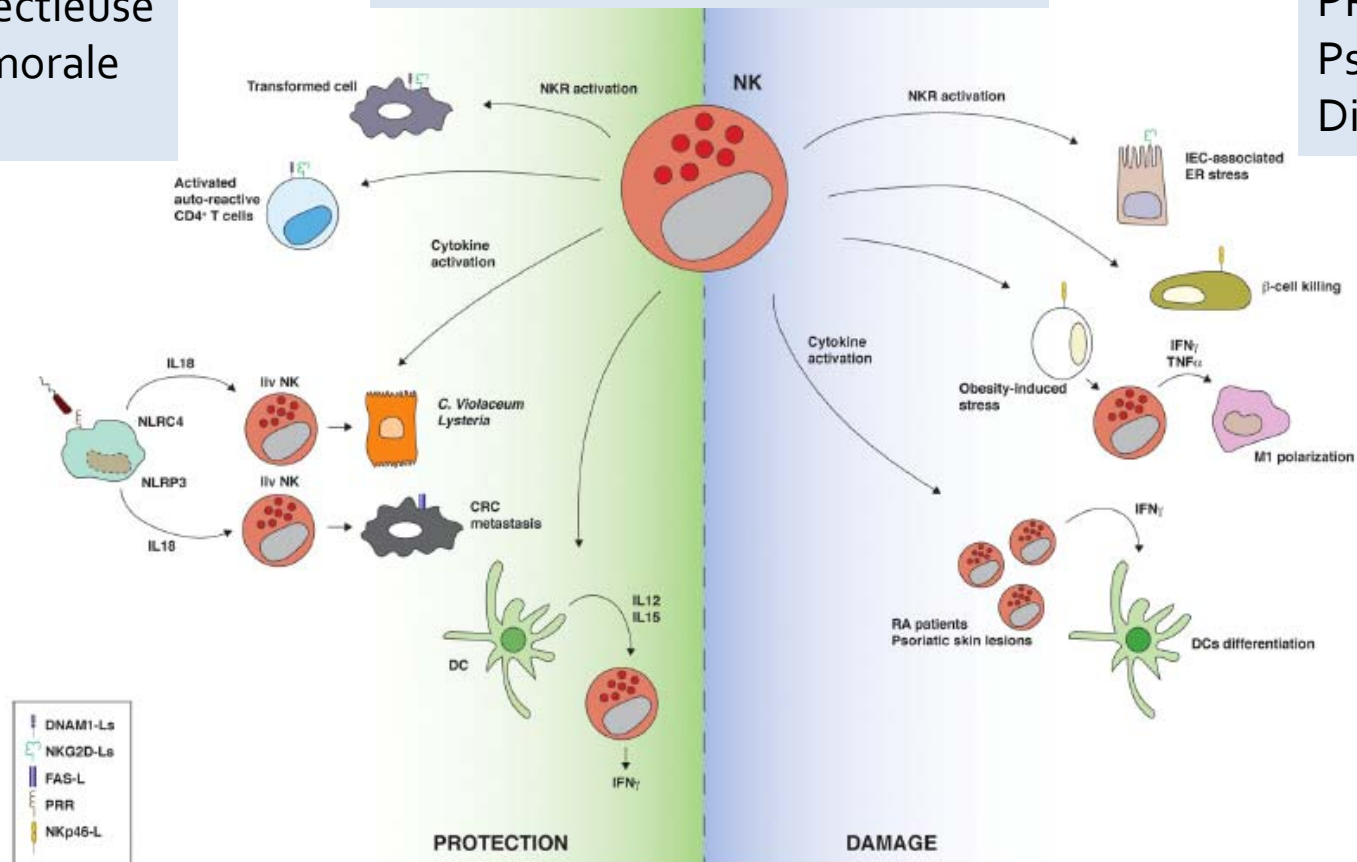
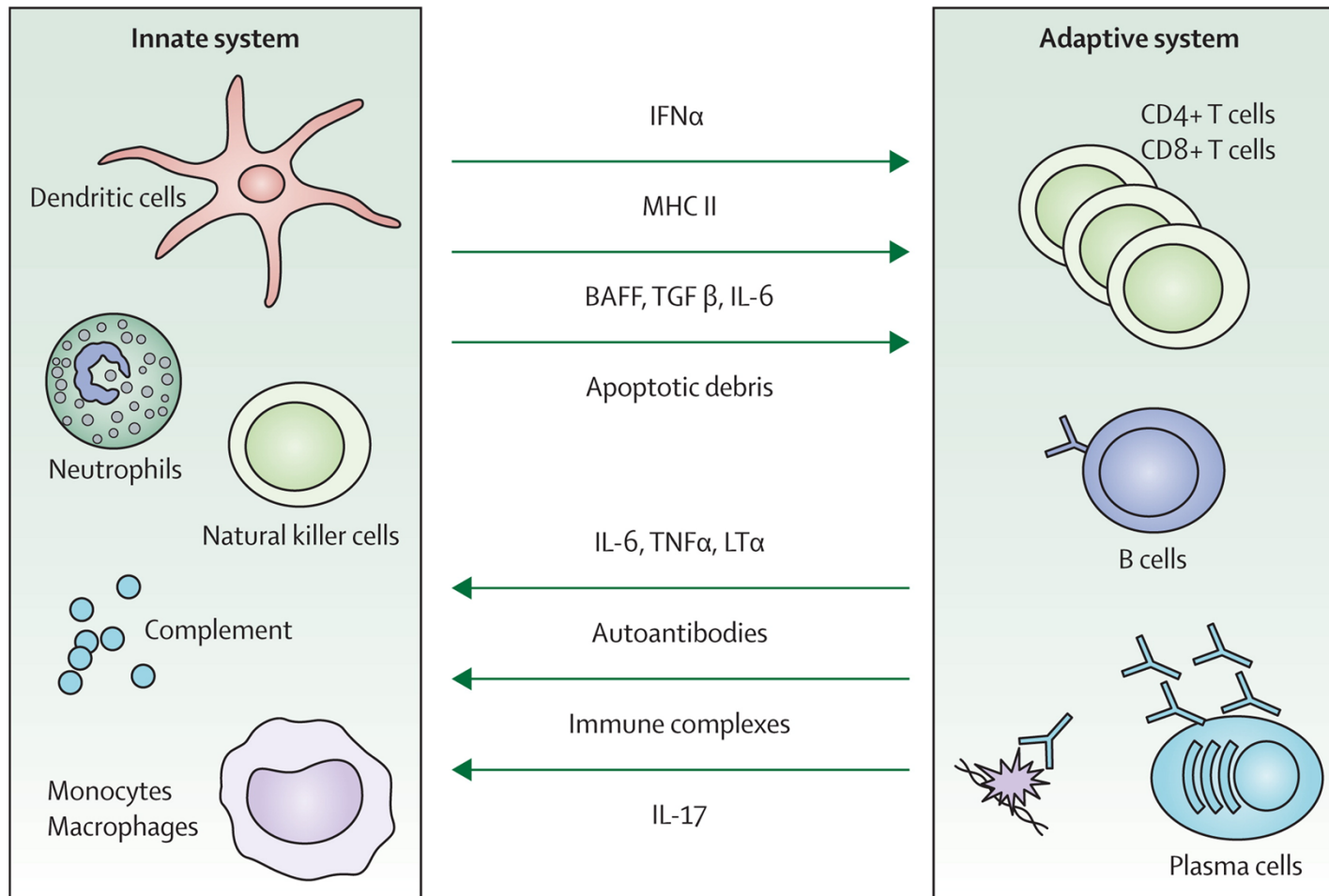


Fig. 2. NK cells have a dual role in tissue homeostasis versus inflammation and autoimmunity.

Interactions entre immunité innée et adaptative dans les MAI



Marqueurs de l'auto-immunité les auto-Ac

- Auto-Ac naturels de faible affinité pour l'Ag, non pathogènes
 - Dans les MAI: maturation vers des Ac de forte activité et pathogènes
 - Ag du soi «natifs » présentés dans un contexte pathologique: débris apoptotiques, microparticules...
 - Ag mimicry ou Ag du soi « modifiés »: cross réactivité des Ac vis à vis d'Ag exogènes
-

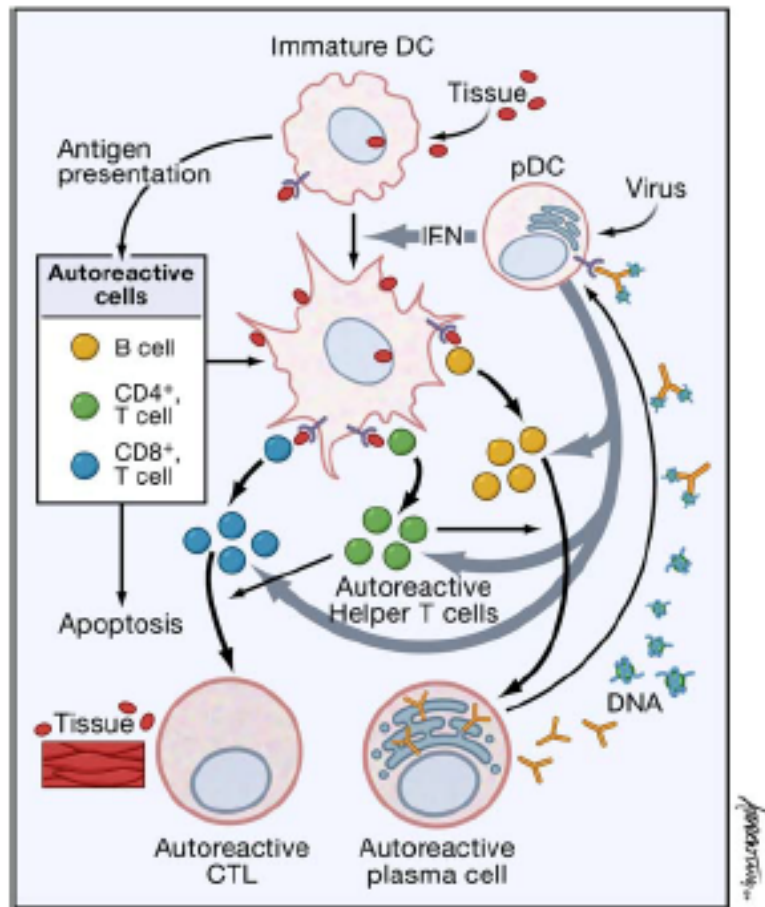
Acteurs indirects de l'auto-immunité: cytokines et chémokines

- Production en réponse aux
 - Interactions entre cellules de l'immunité innée (cytokines, chémokines/leucocytes) et/ou adaptative (cytokines)
 - Interactions des cellules et Ac vis à vis d'autoAg
 - Régulation + ou – /cellules régulatrices
 - Cellules productrices
 - Toutes cellules du système immunitaire
 - **3 profils LyT**
 1. **TH1**: IFN- γ et TNF; IL-2, -3 => immunité cellulaire cytotoxique => **MAI**
 2. **TH2**: IL-4, -5, -6, -10, -13 => production d'Ac/IyB => **maladies allergiques**
 3. **TH17**: IL-17, -21, -22... => **MAI, maladies inflammatoires** (psoriasis, MICI...)
-

Acteurs indirects de l'auto-immunité: cytokines

- Cytokines *inflammatoires* ou pro-inflammatoires:
 - TNF- α
 - IL-6, IL-1 β
 - IL-17
 - IFN- γ
 - IL-12, IL-18
 - IL-33
 - Cytokines *régulatrices*
 - IL-4, IL-10
 - IFN- β
 - Interactions avec récepteurs solubles et/ou membranaires
=> *Cibles thérapeutiques dans les MAI et MInfl*
-

Rôle des IFN dans la physiopathologie des MAI

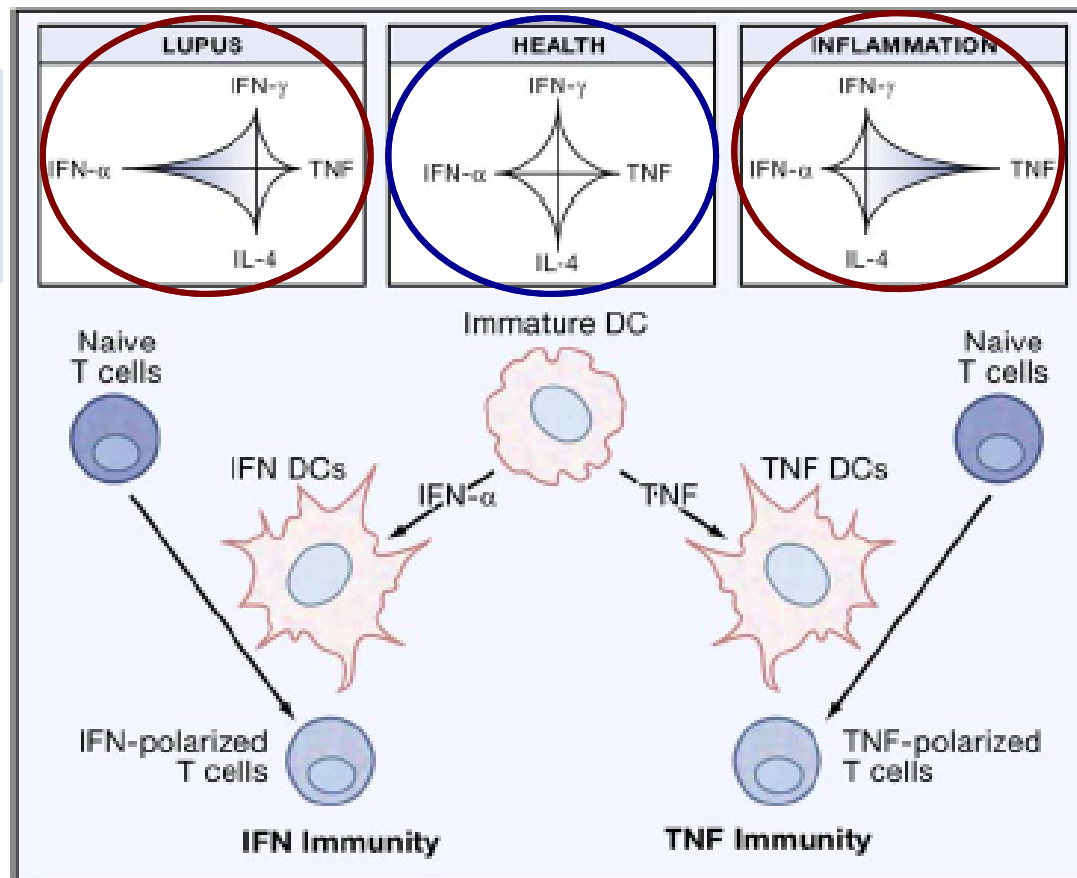


- En situation physiologique: les pDC captent les corps apoptotiques et les présentent aux cellules auto-réactives qui sont détruites;
 - En situation d'activation, les pDC activées produisent des IFN- α/β qui entraînent la différenciation et la prolifération des lyTCD4, qui stimulent des lyTCD8 et lyB auto-réactifs
- ⇒ Amplification de la production de corps apoptotiques via lésions tissulaires
- ⇒ Production d'auto-Ac/CTL pathogènes de forte affinité => SLE

Balance IFN vs TNF dans les maladies AI et inflammatoires - conséquences thérapeutiques

Efficacité déplétion B immunosuppresseurs

- Connectivites
- Vascularites



Efficacité des anti-TNF

- PR
- Psoriasis, SPA
- MICI

En résumé

- Situation d'activation immune /phénomène exogène
 - Production d'Ag du soi en quantité augmentée et/ou déficit de régulation
 - Débordement des capacités de régulation
 - Stimulation des cellules auto-réactives/cytokines amplificatrices
 - Entretien de la réponse auto-immune
-

Rupture de la tolérance immune

Dans un contexte de déficit de tolérance

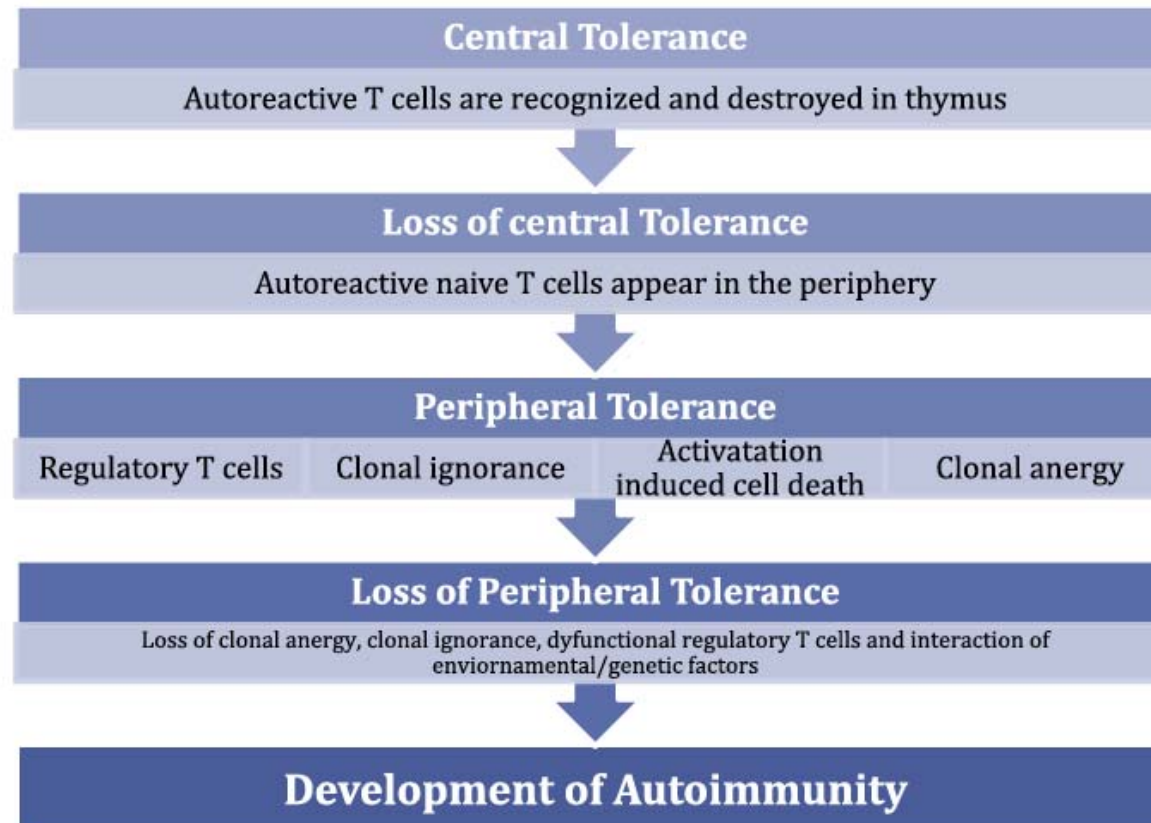
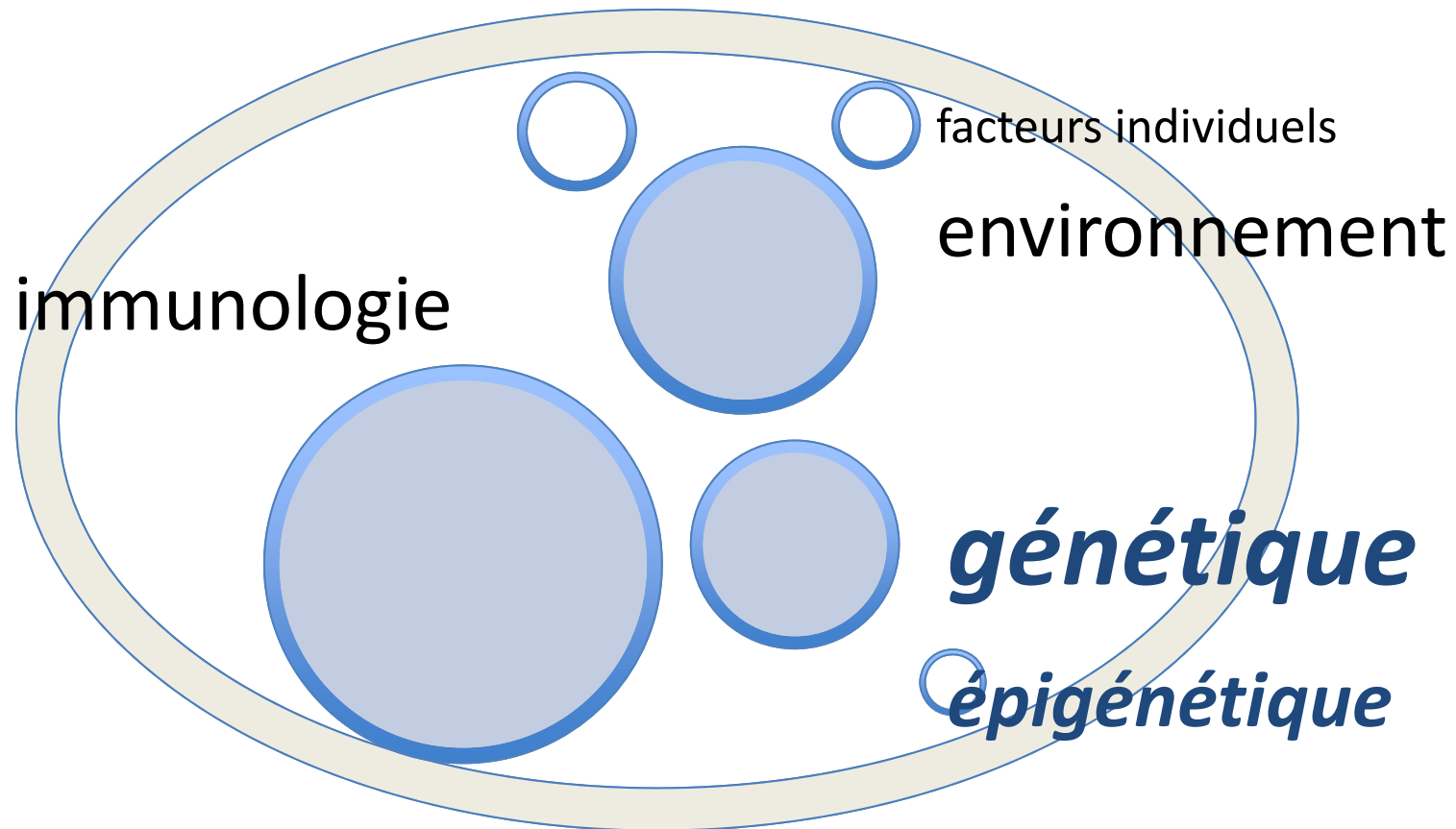


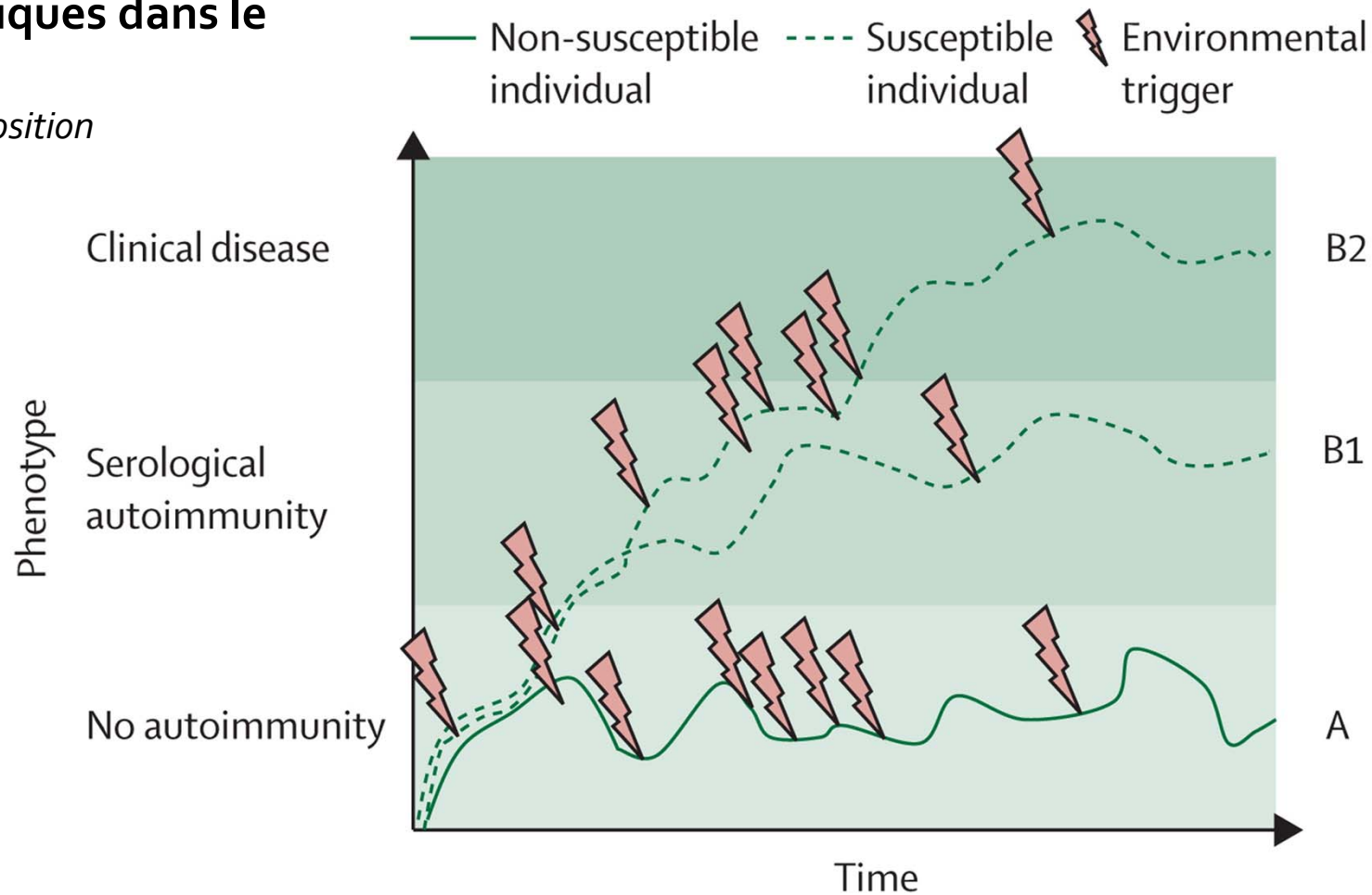
Figure 1 Tolerance and autoimmunity.

Auto-immunité – des interactions complexes et variables selon les maladies



Risque de survenue des symptômes cliniques dans le lupus ES

A absence de prédisposition
B prédisposition



Effets cumulés

- Génétiques: caractères codés dans les gènes par l'ADN, de caractère irréversible, apport des études par séquençage de marqueurs génétiques du génome (GWAS, NGS)

≠

- Epigénétiques: utilisation des gènes par la cellule => changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de l'ADN, pouvant être transmis lors de la division cellulaire, de caractère réversible

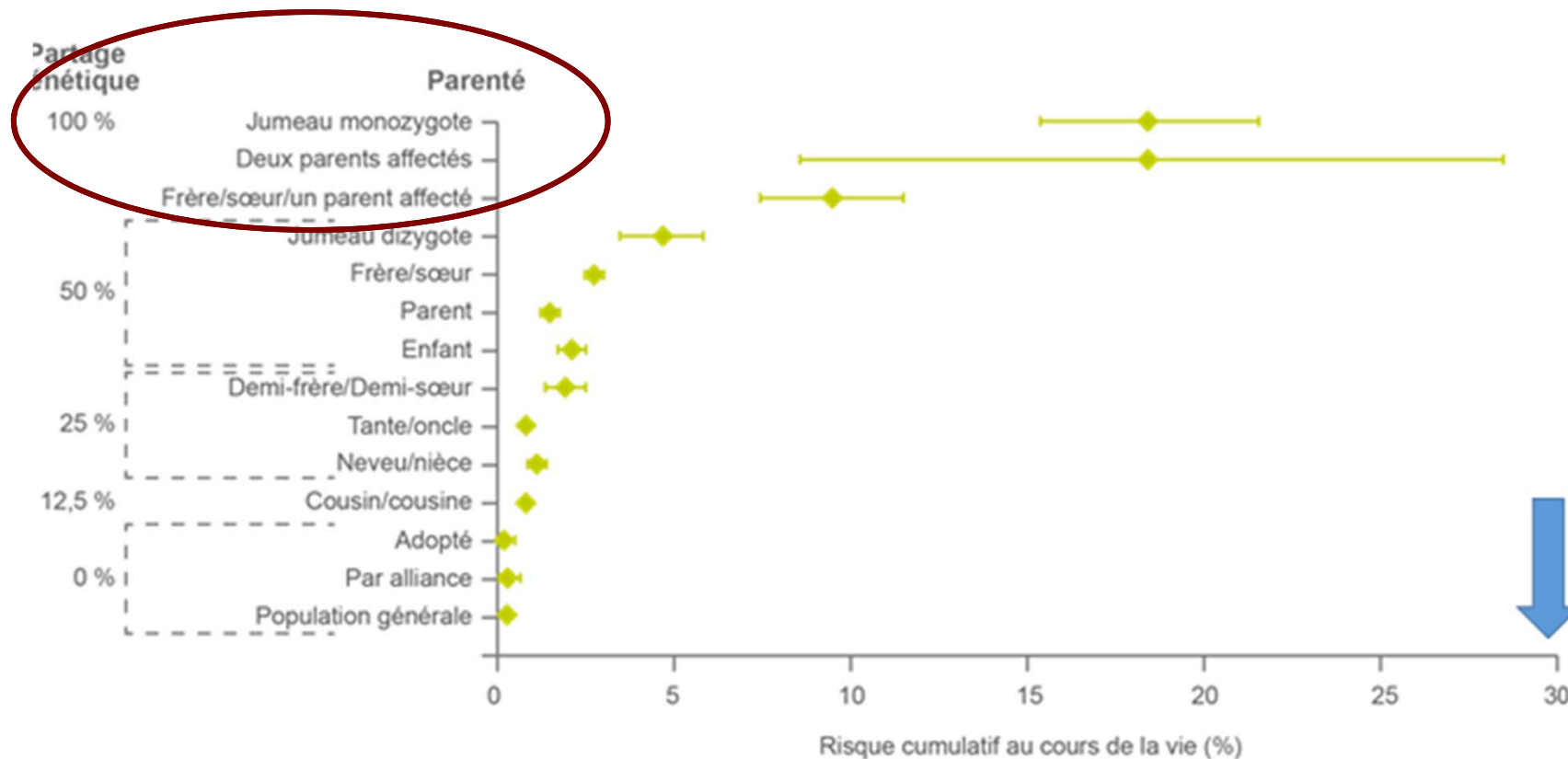
≠

- Facteurs environnementaux
-

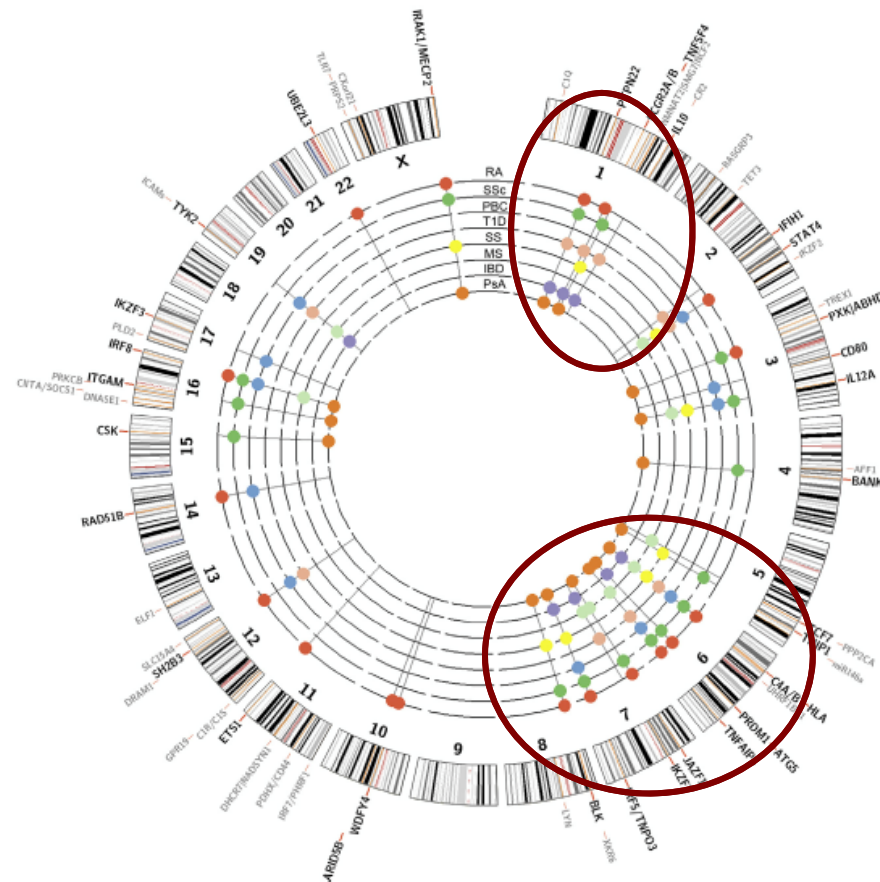
Bases génétiques des MAI

- Maladies monogéniques exceptionnelles: formes familiales
 - C1q => LES
 - AIRE => encéphalite AI
 - FoxP3 => endocrinopathies AI
 - Fas/FasL => ALPS
 - Maladies polygéniques:
 - MHC et système immunitaire adaptatif et inné
 - Superfamille du TNF
 - Molécules apoptotiques et clairance
-

Génétique et auto-immunité exemple de la SEP



Génétique et MAI: de nombreux gènes partagés exemple du LES



LES : 66 gènes
 RA 27.3%
 Sclérodemie 24.2%
 CBP 16.6%
 Diabète T1 15.2%
 SGS 11.6%
 SEP 11.6%
 Psoriasis 6.6%

Fig. 1. Risk loci common to SLE and other autoimmune diseases. Many of the well-known risk loci for SLE susceptibility are shared with other autoimmune diseases. The CIRCOS plot [141] shows the position of these SLE-associated risk loci on each chromosome and whether they are shared with other autoimmune diseases (text in black) or are SLE-specific (text in grey). More specifically, the shared loci with one autoimmune disease are shown inside the CIRCOS ideogram: rheumatoid arthritis (RA) 27.3% (18/66) (red circles); systemic sclerosis (SSc) 24.2% (16/66) (green circles); primary biliary cirrhosis (PBC) 16.7% (11/66) (blue circles); with type 1 diabetes (T1D) 15.2% (10/66) (light-red circles); Sjögren's syndrome (SS) and multiple sclerosis (MS) 13.6 (9/66) (yellow and light-green circles respectively); inflammatory bowel diseases 12.1% (8/66) (purple circles) and psoriasis (PsA) 9.1% (6/66) (orange circles).

Les modifications épigénétiques expliquent certaines différences de risque de MAI

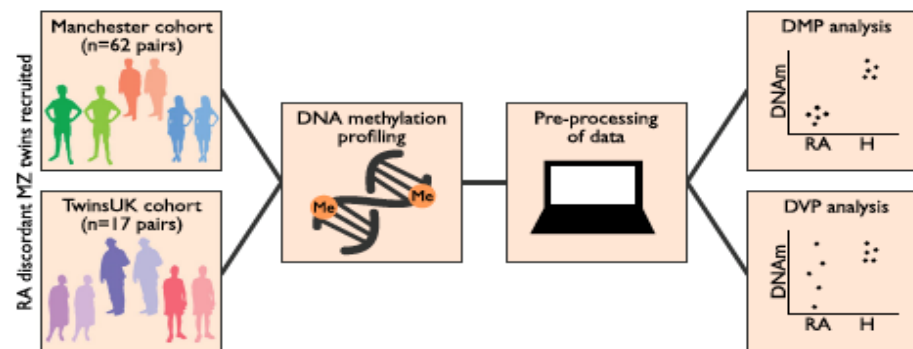


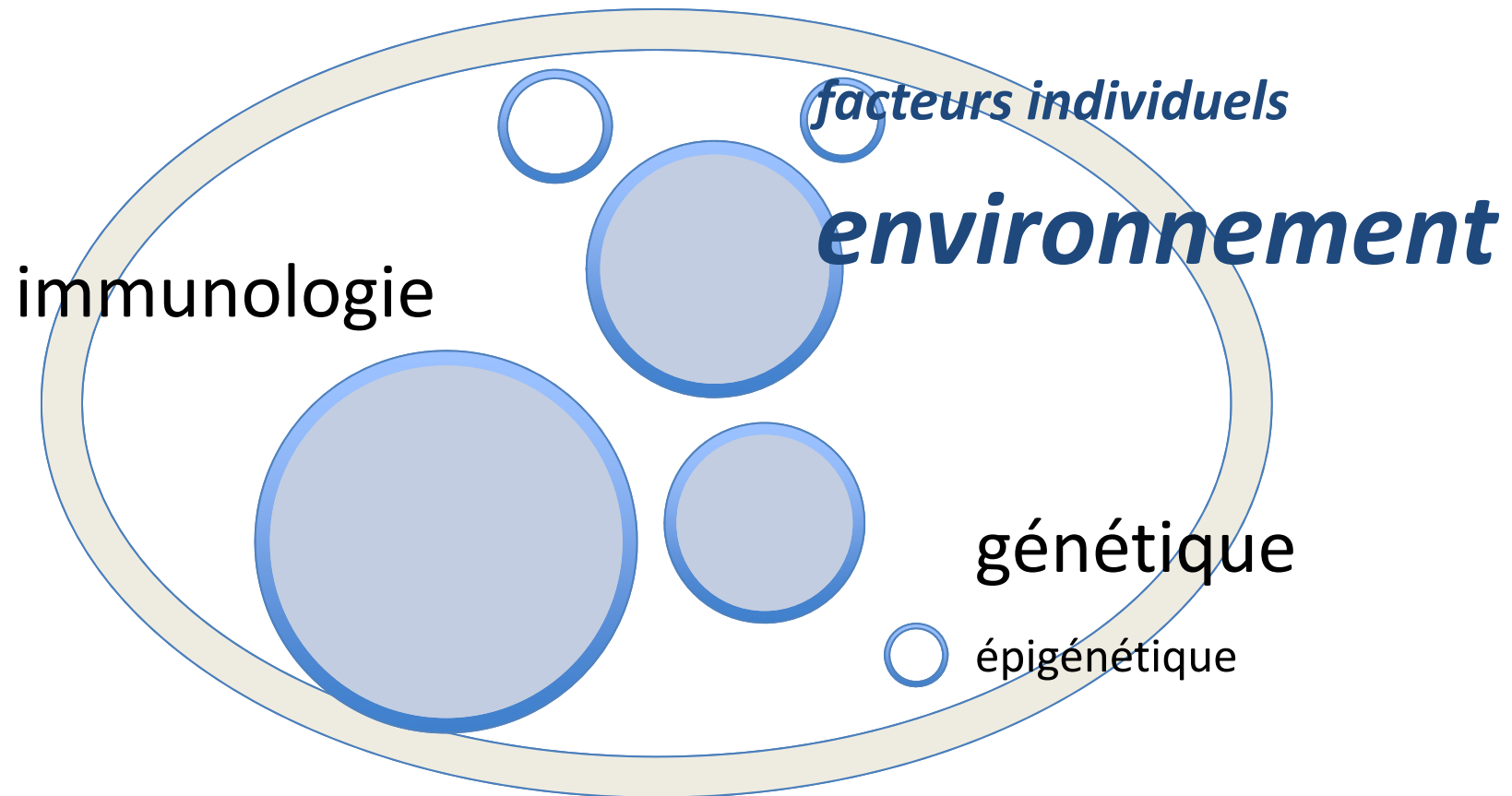
Fig. 1 Overview of study design. Rheumatoid arthritis-discordant twin pairs were recruited from the RA twins study in Manchester and TwinsUK in London, and genome-wide DNA methylation was investigated in the context of both differentially methylated positions and differentially variable positions

Profils de modification post-traductionnelle des Ag (Ag du soi modifiés) qui augmentent leur immunogénicité

- citrullination: PR
- méthylation et phosphorylation: LES

Ou modification ADN, histones, accessibilité de chromatine, microARN...

Auto-immunité – des interactions complexes et variables selon les maladies



Constat

- Les facteurs de l'environnement jouent un rôle majeur dans la survenue des MAI; ils expliqueraient l'hétérogénéité des fréquence et type de MAI dans un contexte génétique identique
 - ⇒ Déclencheurs
 - ⇒ Révélateurs
 - L'atténuation des risques infectieux s'accompagne d'une augmentation de la fréquence des MAI (et des maladies allergiques) dans les pays du nord
-

STRESS AND RHEUMATIC DISEASES



PAIN® 143 (2009) 76-83

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Childhood psychosocial stressors and adult onset arthritis: Broad spectrum
risk factors and allostatic load



Journal of Psychosomatic Research 55 (2003) 293-302

*Journal of
Psychosomatic
Research*

Stress-vulnerability factors as long-term predictors of disease
activity in early rheumatoid arthritis



RESEARCH
EDUCATION
TREATMENT
ADVOCACY



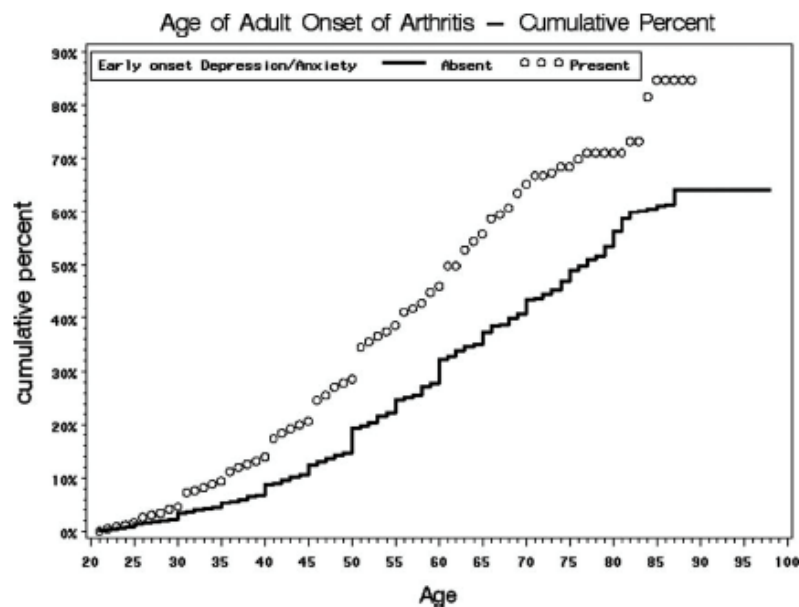
The Journal of Pain, Vol 11, No 10 (October), 2010: pp 958-964
Available online at www.sciencedirect.com

Pain and Functioning of Rheumatoid Arthritis Patients Based on
Marital Status: Is a Distressed Marriage Preferable to No Marriage?

Stress et auto-immunité

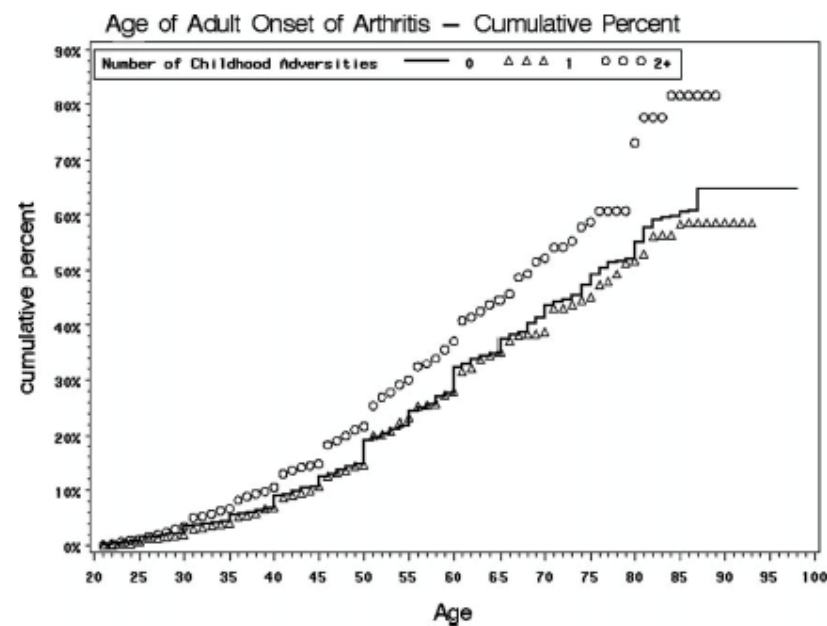
Fréquence de PR chez l'adulte

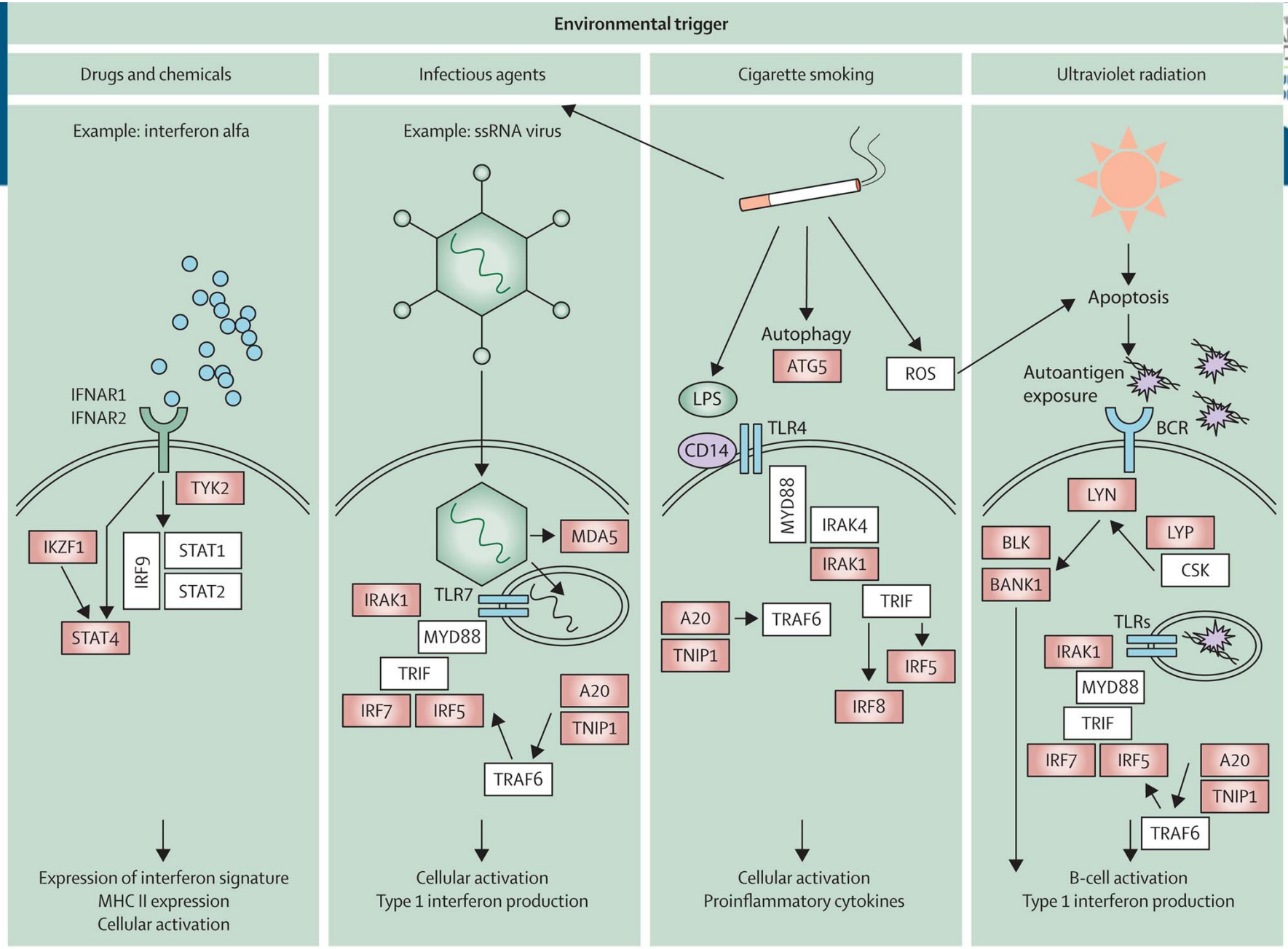
Tb humeur/anxiété < 21 ans



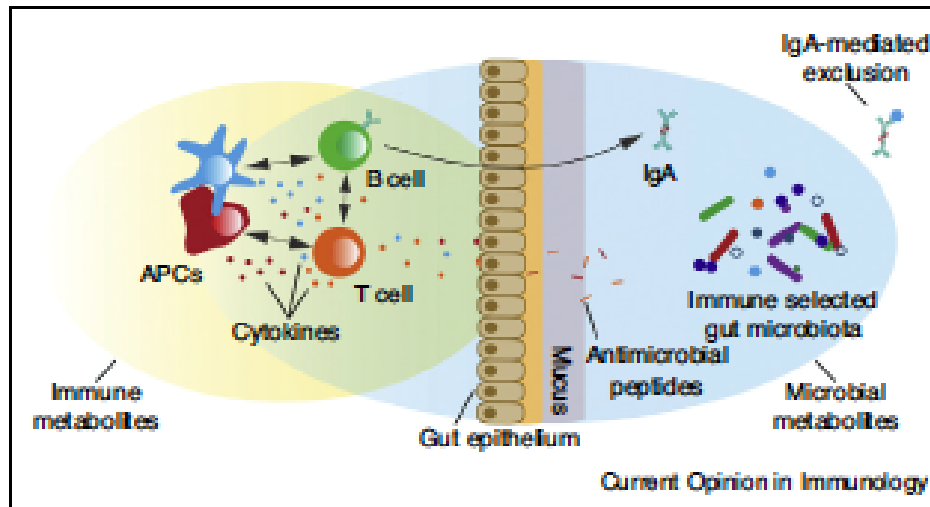
Fréquence de PR chez l'adulte

Nb de traumatismes psychosociaux < 21 ans





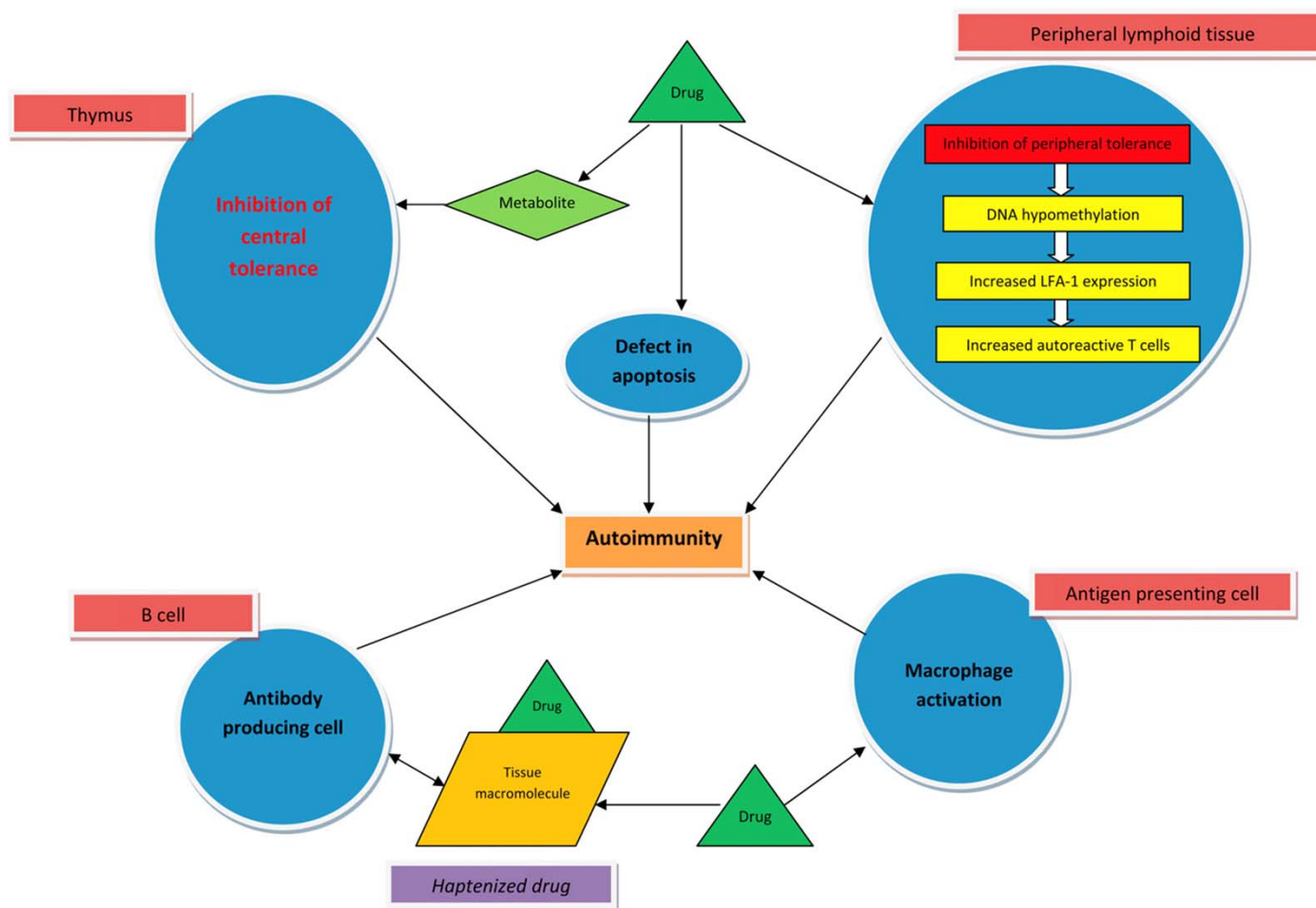
Et le microbiote intestinal? Cause ou conséquence de l'auto-immunité?



The host and the gut microbiota are in dynamic immunometabolic equilibrium.

- Organe endocrine « composite » contrôlant l'homéostasie à la surface des muqueuses et délivrant des molécules actives systémiques;
- Influencé par l'alimentation et le système immunitaire;
- Dysfonction immune/inflammation => dysbiose ou réciproque?
- Profils de microbiote différents en fonction des maladies
- Modèles animaux en cours

Médicaments et MAI



Médicaments et MAI

Possible mechanisms of action of drug-induced autoimmunity.

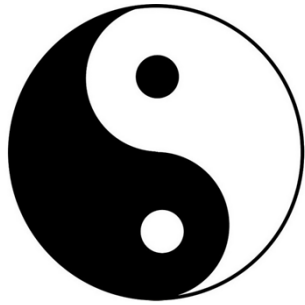
Potential mechanism	Pathway	Effect	Drugs for which this may apply
DNA demethylation	ERK pathway inhibition, increase in gene transcription, LFA-1 overexpression, increased autoreactivity	Interferes with peripheral tolerance	Hydralazine, procainamide, 5-azacytidine
Blocking T-cell signal transduction	Prevents thymic deletion during negative selection	Interferes with central tolerance	Cyclosporin A
Adenosine diphosphate ribosylation	DNA demethylation, apoptosis	Interferes with peripheral tolerance	Procainamide, hydralazine
Histone deacetylase inhibition	Increased acetylation of histones leading to increased gene expression	Interferes with peripheral tolerance	Sodium butyrate, trichostatin A
Macrophage activation	Covalent bonding of drug and aldehyde-containing signaling molecules, interaction between T cell and macrophage	Inhibits peripheral tolerance	<i>o</i> -penicillamine, hydralazine, isoniazid
Antigen modification/haptenization	Binding of drug to tissue macromolecules, rendering it immunogenic	Cross-reactivity or production of neoantigens	Minocycline
Defective <i>de novo</i> T cell development	Increase in Th1 T cells and decrease in regulatory T cells	Preponderance of Th1 over Th2 cells	Cyclosporin A
Apoptosis	Increase in autoreactive T and B cells, increase in nuclear debris	Generation of autoantibodies to nuclear matter	Chlorpromazine, TNF inhibitors, minocycline

Immunothérapie et MAI

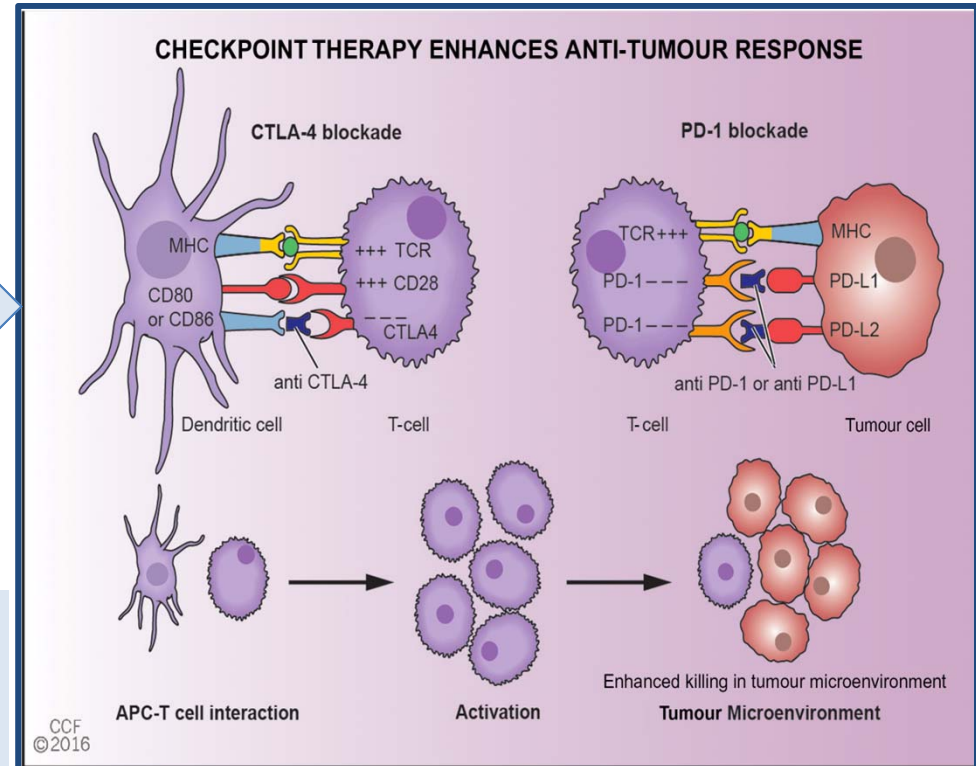
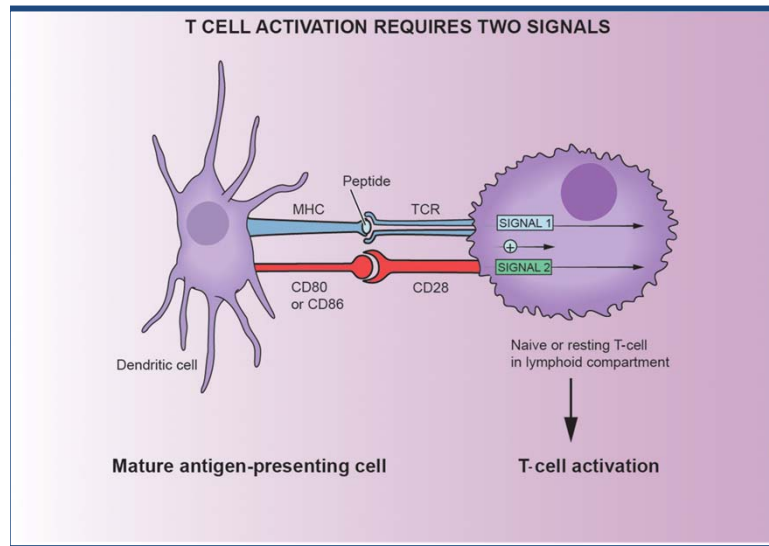
Biologics and drug induced autoimmunity.

Drug	Classification	Indications	Newly induced autoantibodies	Clinical features/diseases	Possible mechanism of action
Infliximab (Remicade)	Anti-TNF α monoclonal antibody	Psoriasis, Crohn's disease, AS, PA, RA, UC	Anti-dsDNA, nucleosomes, ANA, Anti-cardiolipin	Fever, skin rash, arthralgias, malaise/Leukocytoclastic vasculitis, DIL	Apoptosis, alteration of cytokine profile
Etanercept (Enbrel)	TNF α soluble receptor-fusion protein	RA, JIA, PA, AS, moderate to severe plaque psoriasis	Anti-dsDNA, nucleosomes, ANA, Anti-cardiolipin	Fever, skin rash, arthralgias, malaise/Leukocytoclastic vasculitis, DIL	Apoptosis, alteration of cytokine profile
Adalimumab (Humira)	Anti-TNF α monoclonal antibody	RA, PA, AS, Crohn's disease, moderate to severe chronic psoriasis, JIA	Anti-dsDNA, nucleosomes, ANA, Anti-cardiolipin	Fever, skin rash, arthralgias, malaise/Leukocytoclastic vasculitis, DIL	Apoptosis, alteration of cytokine profile
Certolizumab (Cimzia)	PEGylated Fab' fragment of a humanized monoclonal antibody	Crohn's disease	Not known	Not known	Apoptosis, alteration of cytokine profile
Interferon- α -2b	Pegolated interferon	Hepatitis B & C, melanoma, other malignancies	Antithyroid antibodies, microsomal thyroid antigen, thyroglobulin, ANA, anti-smooth muscle	Autoimmune thyroid disease	Affecting Th1/Th2 balance, modulation of cytokine profile
IL2	Recombinant IL-2	Metastatic cancer	RF, ANA	Inflammatory arthritis	Enhancement of expression of HLA class II antigen

RA = rheumatoid arthritis, UC = ulcerative colitis, PA = psoriatic arthritis, AS = ankylosing spondylitis, JIA = juvenile idiopathic arthritis, ANA = anti-nuclear antibodies, RF = rheumatoid factor.

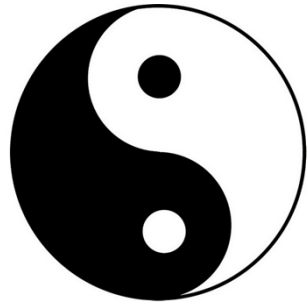


Anti-check point PD1-PDL1 et MAI?



Le cancer est associé à une « extinction immune » via l'activation de CTLA4 et PD1/PDL1, régulateurs - de la réponse immune (↓ activation lyT, cytotoxicité et inflammation péri-tumorale).

Les inhibiteurs de CP anti-CTLA4 et anti-PD1/PDL1 restaurent l'activation lyT anti-tumorale, avec des capacités pro-inflammatoires à **potentialité auto-immune et auto-inflammatoire**.



Anti-check point PD1-PDL1 et MAI

- Description depuis 2015, avec CTLA4 inh seul ou en association > PD1/PDL1 inh seul
- Manifestations:
 - éruption cutanée, colite, pneumonie, m. endocriniennes, neurologiques, OPH...;
 - arthralgies/arthrites; myalgies; sd sec et Sicca;=> de novo et exacerbation de MAI antérieure
- Fréquence de MAI: 0,7% dans le registre REISAMIC (IGR, Fr, 2018) (3 SGS et 1 myosite)

Incidence of irAEs after ICI therapy

Agent	irAEs	Incidence rate
CTLA 4 inhibitor (ipilimumab)	Arthralgia and arthritis	5-16%
	Myalgia	2-18%
	Sicca syndrome	3-4%
	dry eyes	3-4%
	dry mouth	7%
PD 1 inhibitor (nivolumab)	Arthralgia and arthritis	5-16%
	Myalgia	2-18%
	Sicca syndrome	3-11%
	dry mouth	3-11%
Combined therapy	Arthralgia and arthritis	10.5%
	Myalgia	1%
	Sicca syndrome	3-4%
	dry mouth	3-4%

Pour conclure

- La physiopathogénie des MAI est complexe, hétérogène entre les MAI et reste imparfaitement connue, faisant intervenir un grand nombre de molécules et d'interactions
 - L'immunité innée est également impliquée
 - Les facteurs environnementaux et individuels, dont médicamenteux, jouent un rôle important dans leur survenue
 - Les approches thérapeutiques bénéficient de la meilleure connaissance des circuits immunologiques impliqués, la plupart d'entre eux n'étant que suspensives
-