
Les Maladies auto inflammatoires : Des pathologies émergentes ?



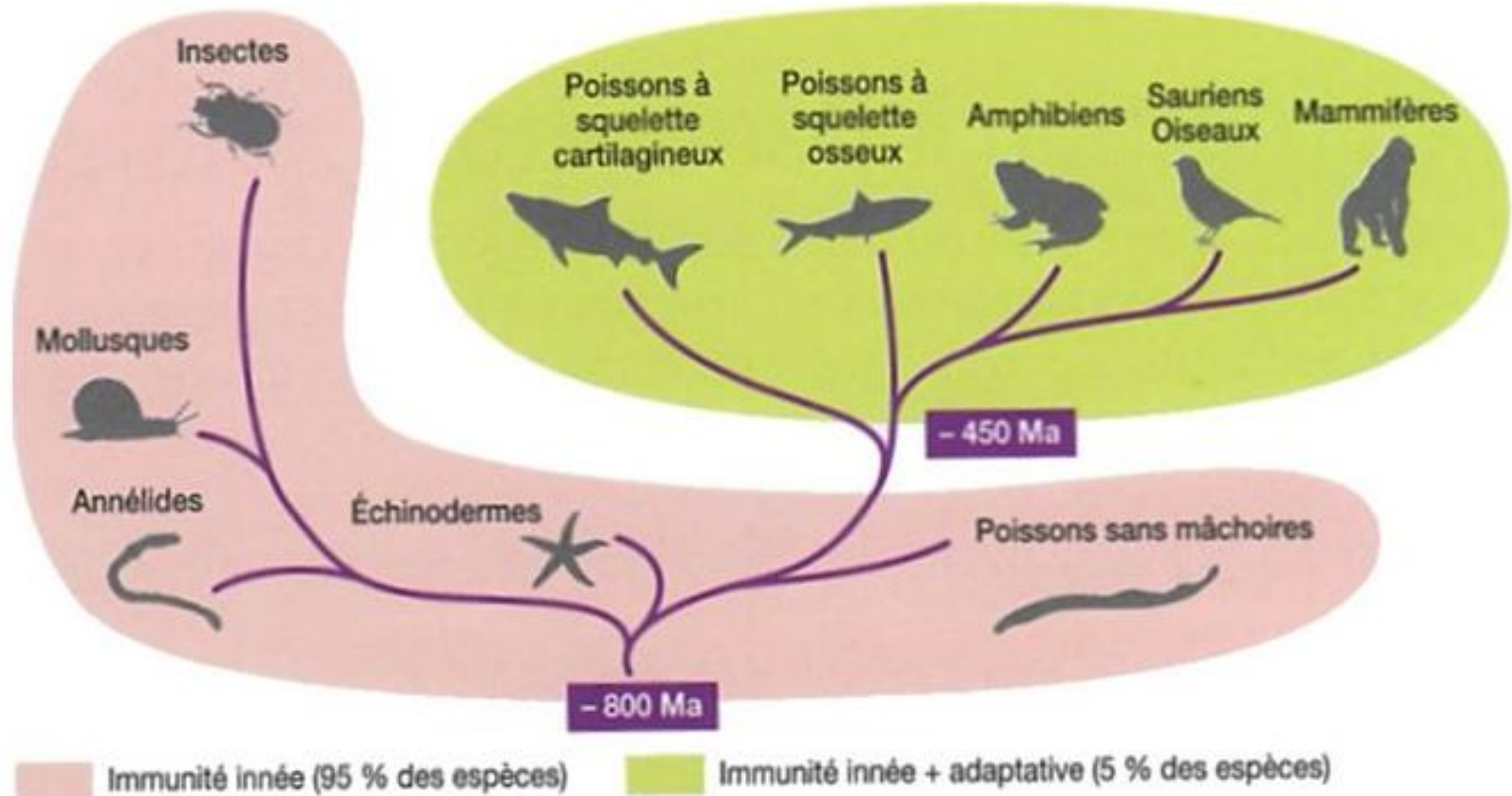
PR L.BOUILLET, MD, PHD
MÉDECINE INTERNE, IMMUNOLOGIE CLINIQUE



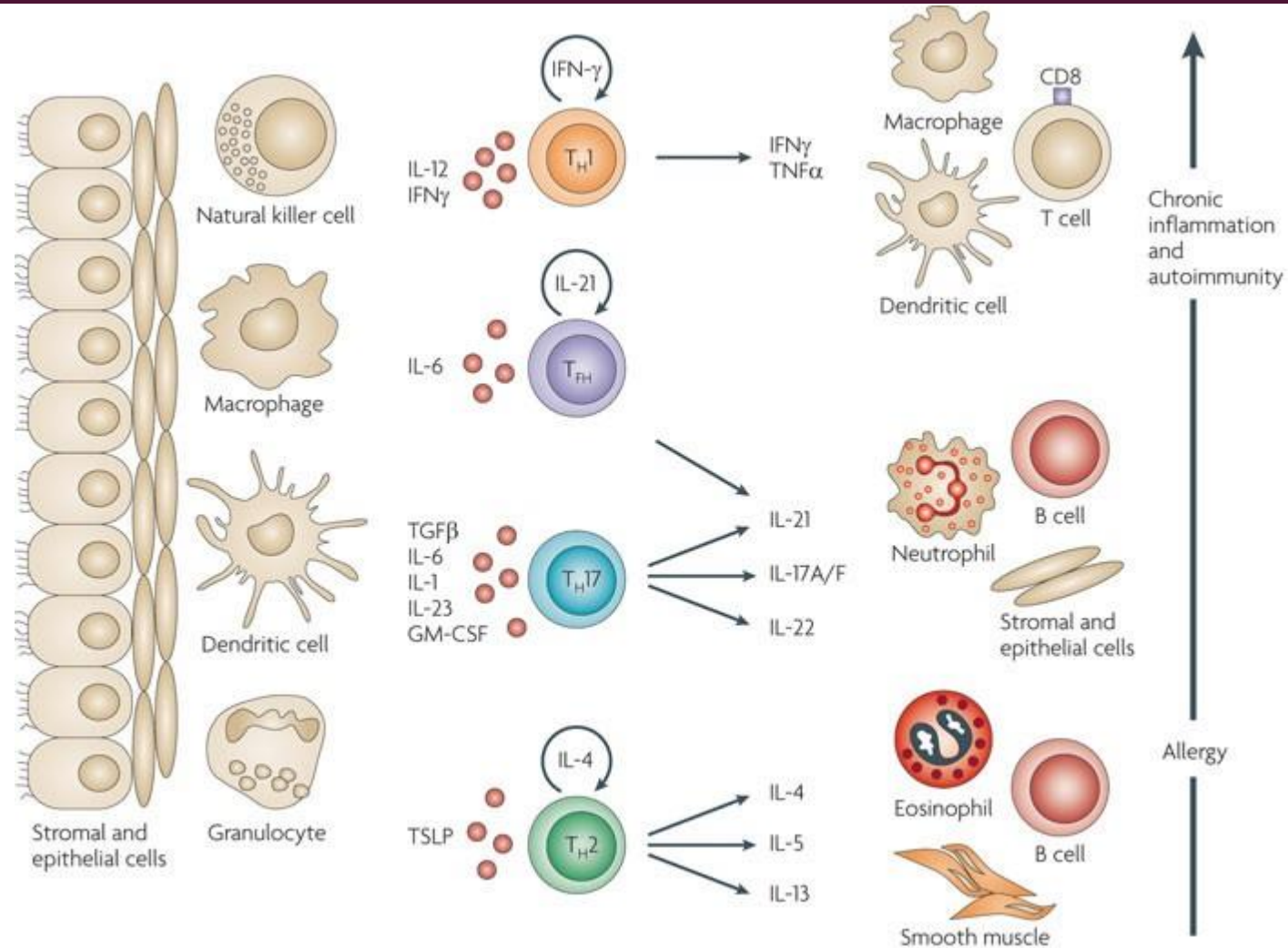
MALADIES AUTO INFLAMMATOIRES: DÉFINITION

- Syndromes cliniques causés par une dysrégulation du **SYSTÈME IMMUNITAIRE INNÉ** dont l'inflammasome.
 - Mongéniques ou polygéniques.
 - Héréditaires ou acquises.

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE INNÉ.



LE SYSTÈME IMMUNITAIRE INNÉ



L'INFLAMMASOME

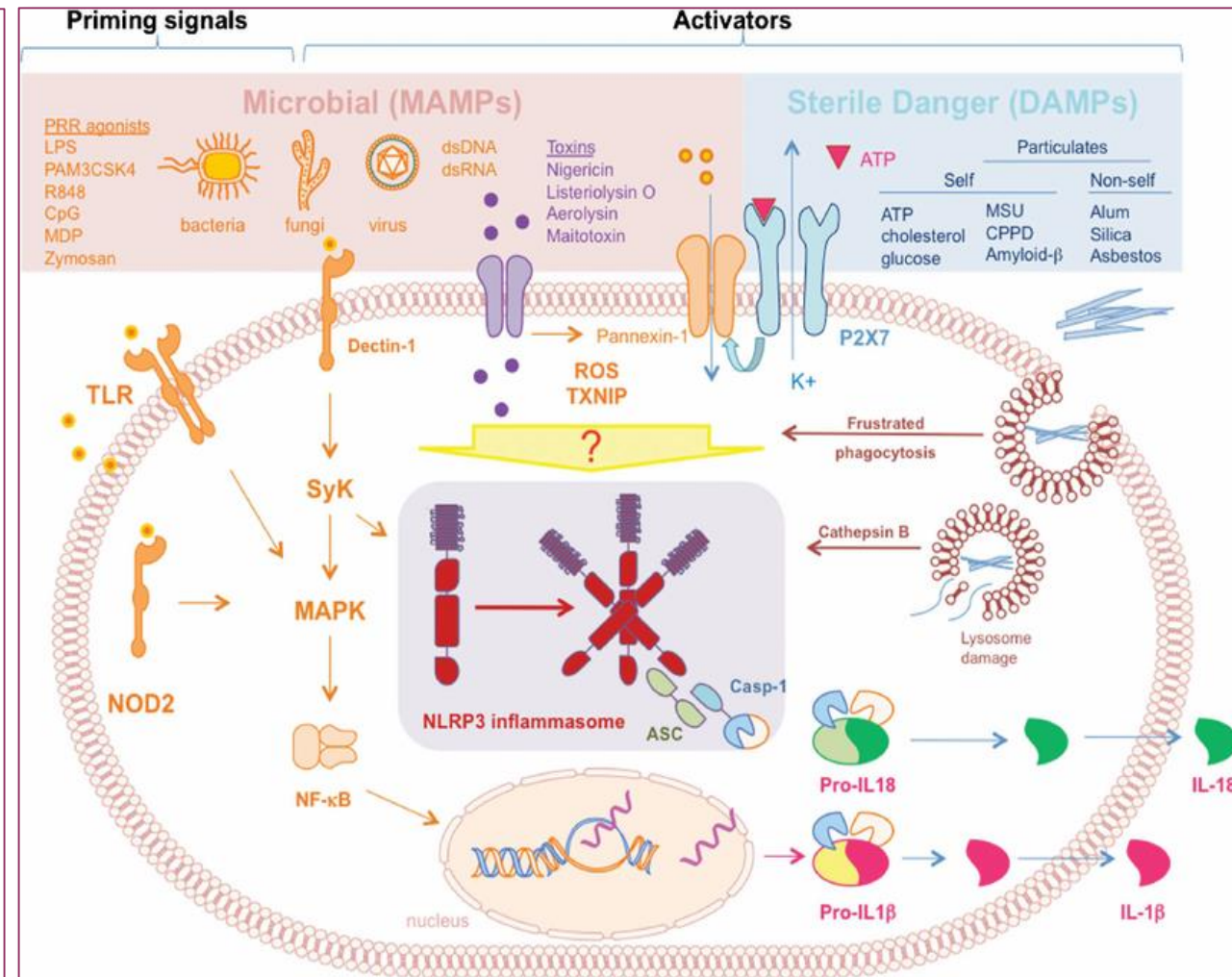
- = Complexe protéique oligomérique impliqué dans l'immunité innée.
- Constitué de plusieurs protéines : la caspase 1, PYCARD, NALP, parfois la caspase 5.
- Formation à la suite de la reconnaissance de divers signaux inflammatoires: LPS, cristaux d'acides uriques, composantes virales et bactériennes diverses...

Ces signaux activent des protéines de la famille NLRP.

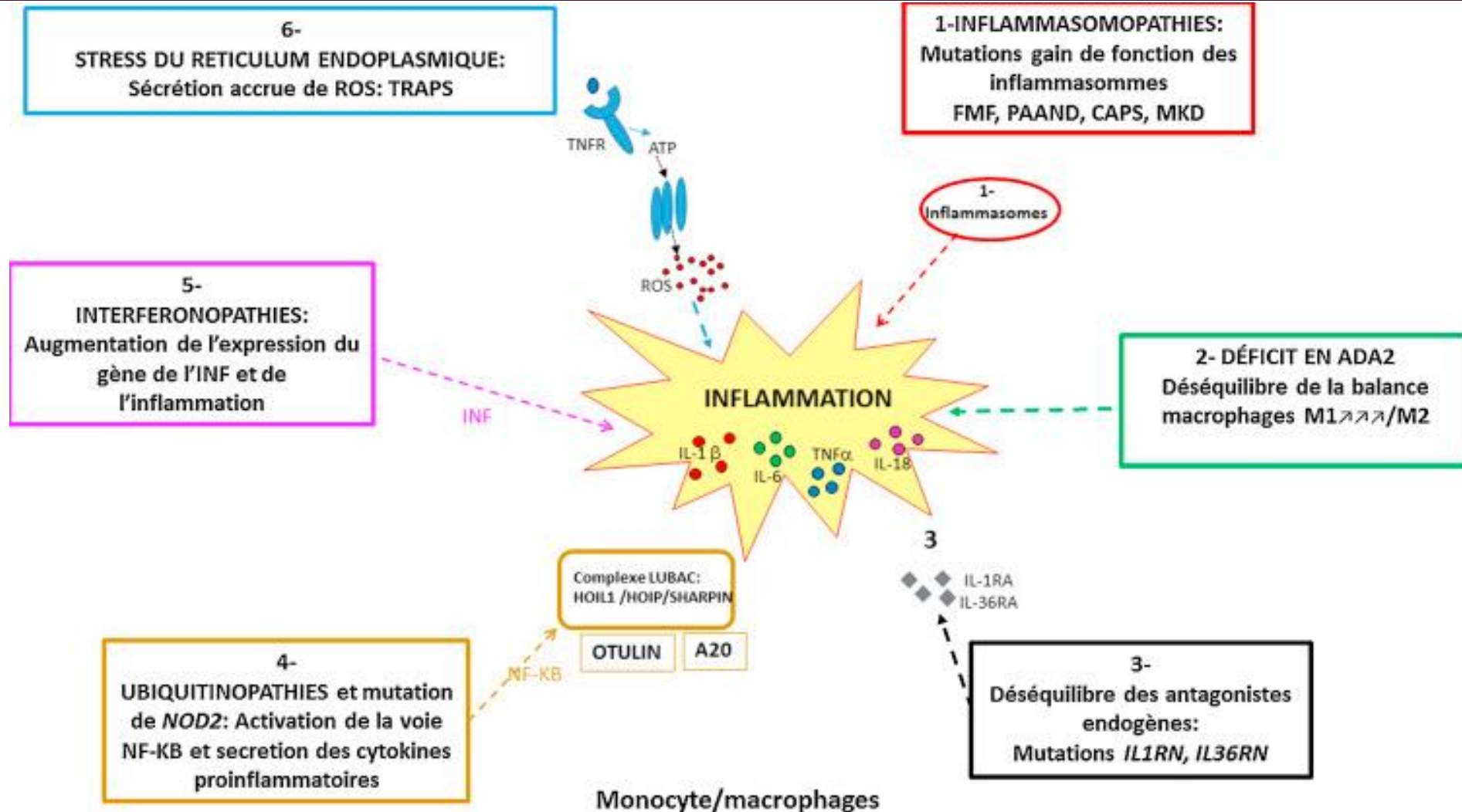
- Composition qui varie selon l'activateur qui a déclenché son assemblage.

Par exemple, l'ARN double brin (ARNdb) déclenche l'assemblage d'un certain inflammasome alors que les cristaux déclencheront une autre forme d'inflammasome.

- Permet la maturation des cytokines inflammatoires: IL1 β , IL18, en les clivant via l'activation de sa caspase 1.

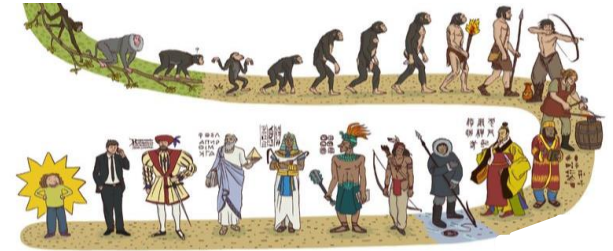


CLASSIFICATION DES MAI



EMERGENCES DES MAI:

- Emergence au cours de l'histoire de l'humanité.



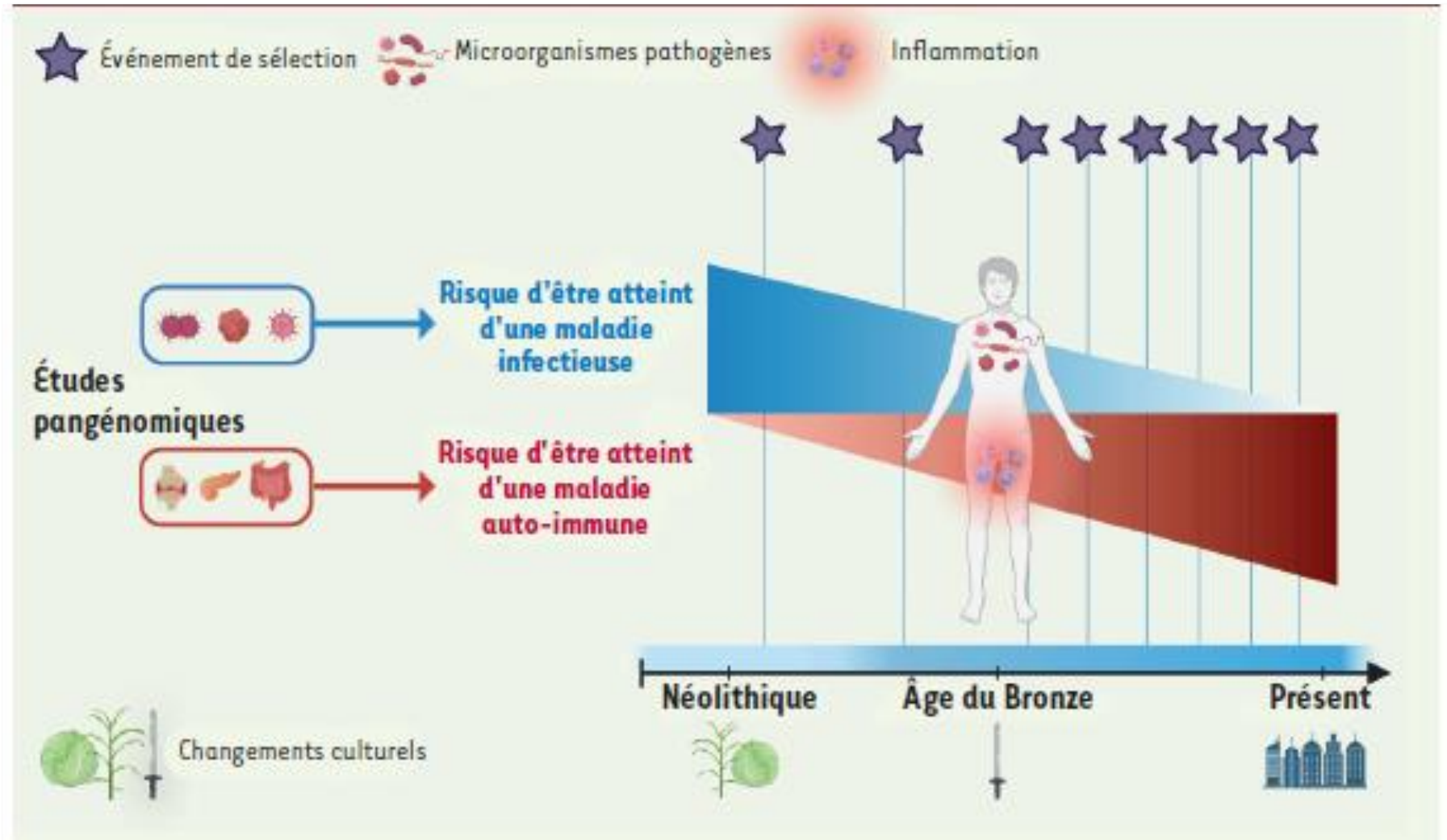
- Emergence au cours de la vie : de l'embryon au sujet âgé.



- Emergence grâce aux progrès scientifiques:
Découverte de nouvelles maladies.



EMERGENCE AU COURS DE L'HISTOIRE DE L'HUMANITÉ.



SÉLECTION POSITIVE PAR LES AGENTS INFECTIEUX

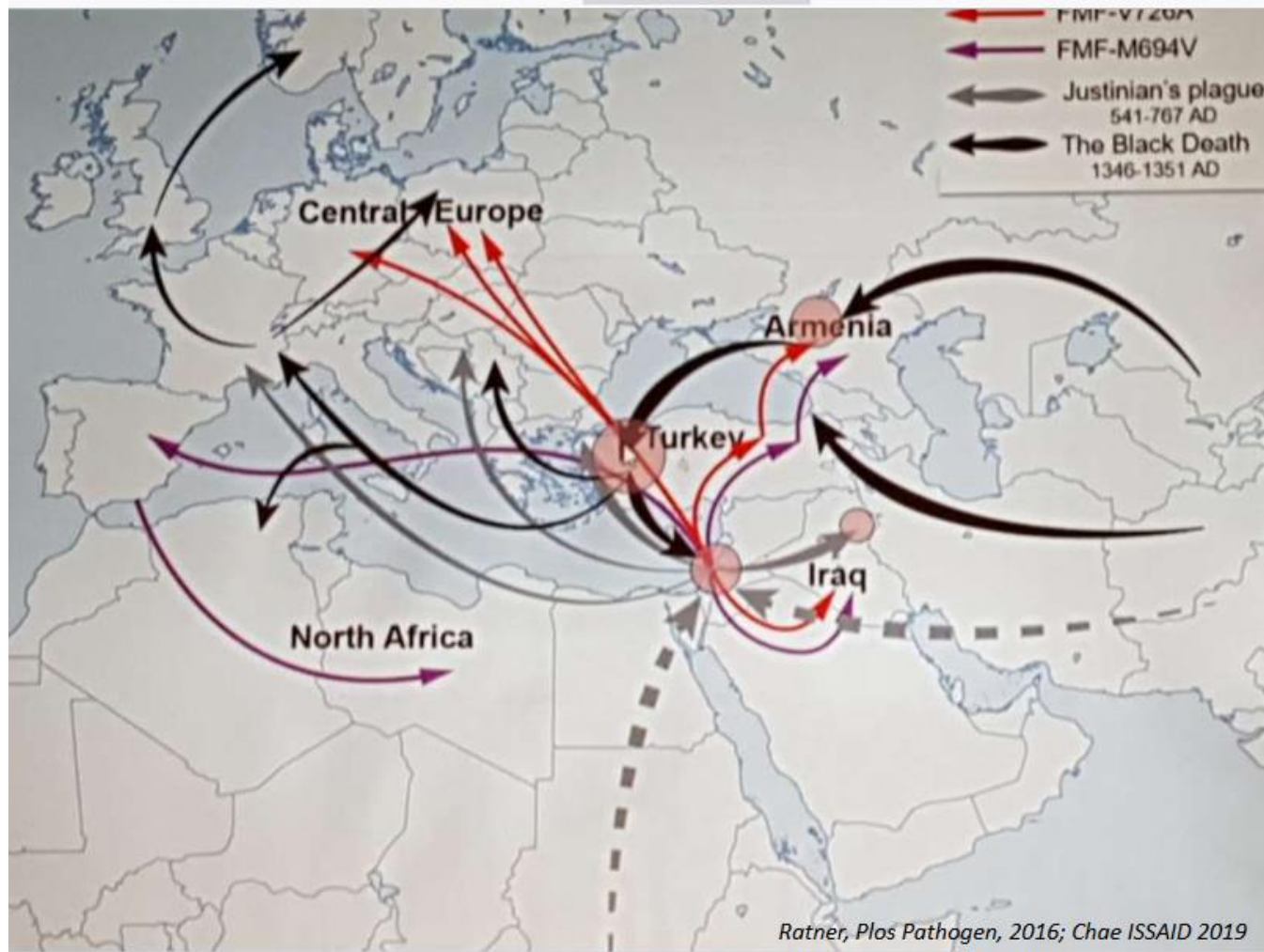
	NLRP1	NLRP3	NLRC4	AIM2	Pyrin
Protective	<i>B. anthracis</i>	<i>C. rodentium</i> <i>E. coli</i> <i>S. Typhimurium</i> IBD	<i>L. pneumophila</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. Typhimurium</i> <i>S. flexneri</i> <i>Y. pestis</i> IBD	<i>F. tularensis</i> <i>L. monocytogenes</i> Cytomegalovirus Vaccinia virus	<i>Y. Pestis</i> <i>B. cenocepacia</i>
Detrimental	Addison's disease Autoimmune thyroid disease Systemic lupus erythematosus Type 1 diabetes Vitiligo	Arthritis Celiac disease CAPS Schnitzler's disease Systemic lupus erythematosus Type 1 diabetes	FCAS-like MAS-like SCAN4	Systemic lupus erythematosus Type 1 diabetes	Familial Mediterranean fever

EX: RÔLE DES GRANDES ÉPIDÉMIES DE PESTE
40% DE LA POPULATION EUROPÉENNE DU MOYEN ÂGE EN EST MORTE.



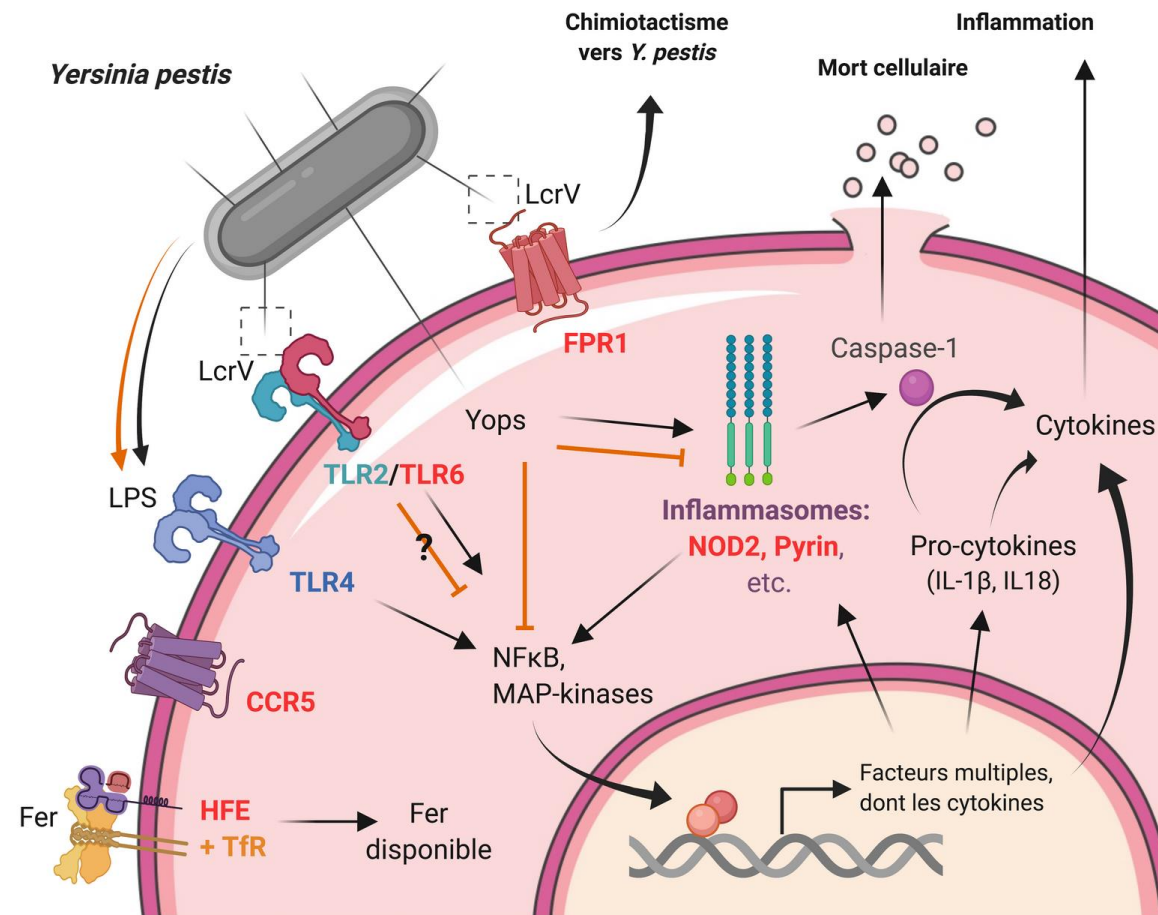
- Sélection négative:
Eliminations de mutations donnant un risque accru de mourir de la peste.
- Sélection positive :
Ex: Sélection de Toll-Like récepteurs (TLR).

EXEMPLE DE LA FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE:



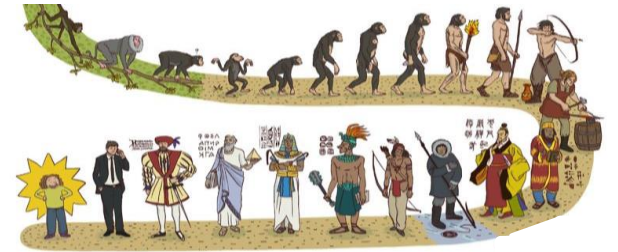
Rôle des migrations de population et des grandes épidémies de peste.

SÉLECTION DE MUTATION GAIN DE FONCTION DE LA PYRINE PAR YERSINIA PESTIS



MALADIES AUTO INFLAMMATOIRES (MAI):

- Emergence au cours de l'histoire de l'humanité.



- Emergence au cours de la vie : de l'embryon au sujet âgé.

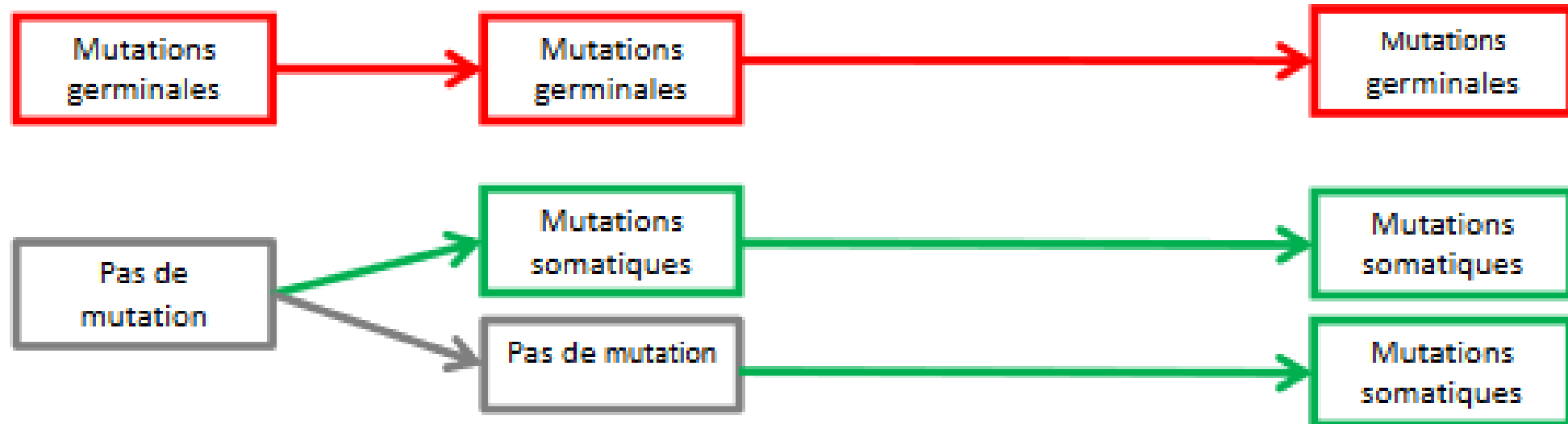
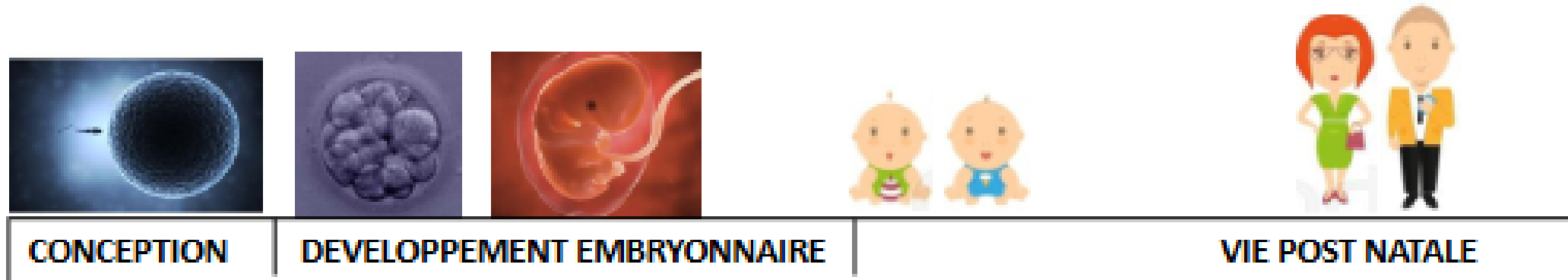


- Emergence grâce aux progrès scientifiques:

Nouvelles maladies identifiées.



EMERGENCE AU COURS DE LA VIE : DE L'EMBRYON AU SUJET ÂGÉ.





Phénotypes souvent sévères

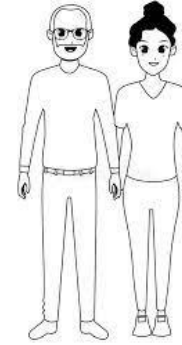
CAPS
MVK
CANDLE
SAVI
MWS
.....



Phénotypes sévères et intermédiaires

TRAPS
CAPS
FMF
PAPA
HA20
PFAPA....

TRAPS
CAPS
FMF
DADA2
Maladie de
Still
PFAPA....



Phénotypes intermédiaires et atypiques

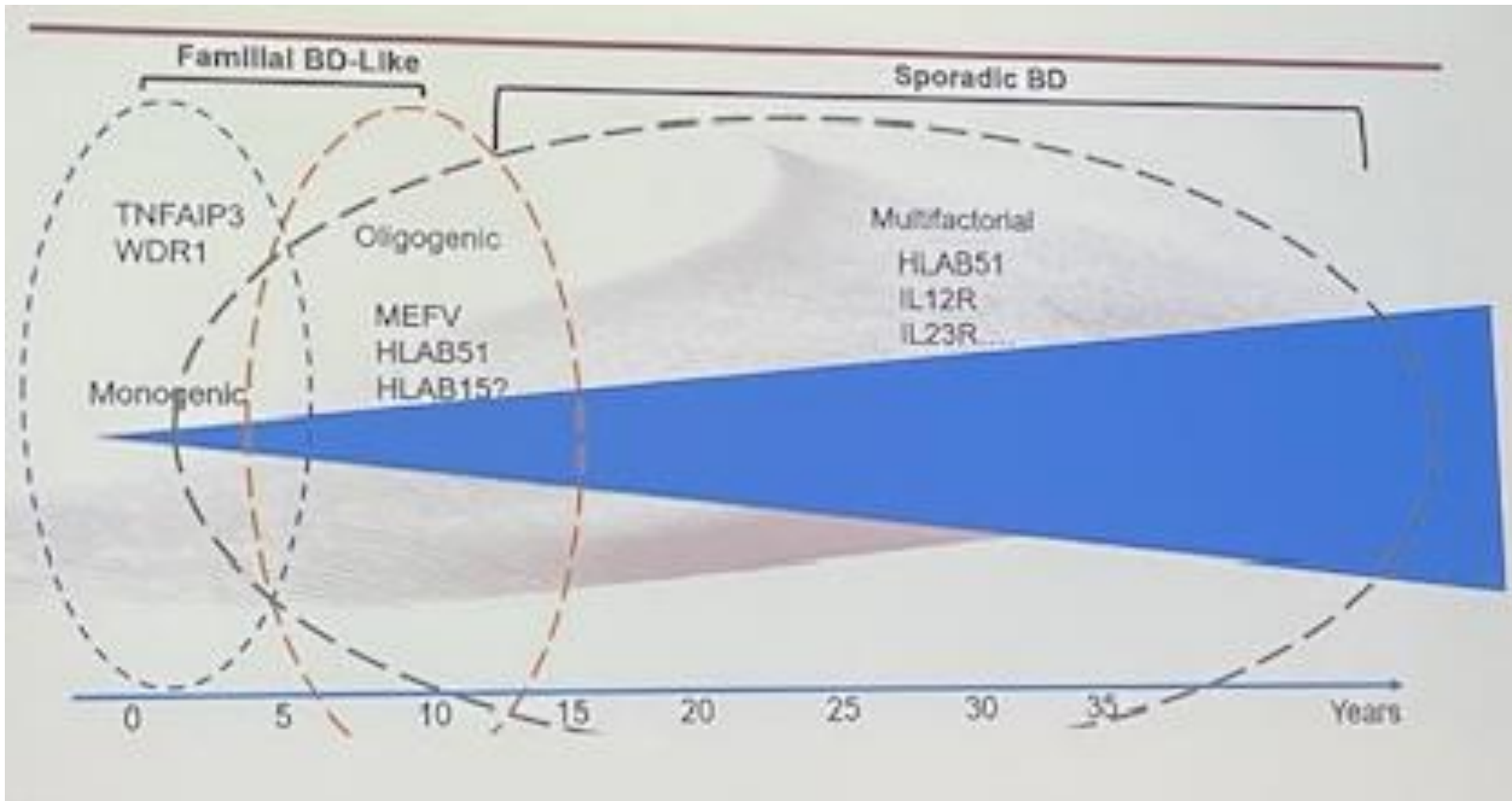
TRAPS
DAD2
CAPS
Maladie de
still
Maladie de
Behcet....

Goutte
Vexas
Sd de
Schnitzler
...

MAI monogéniques

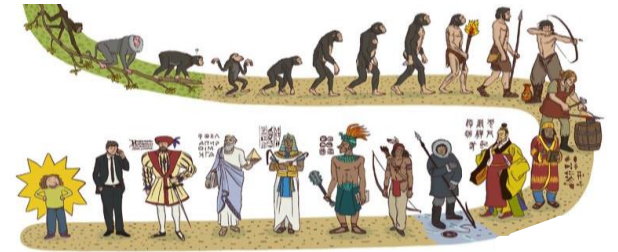
MAI multifactorielles

LES SYNDROMES BEHCET



MALADIES AUTO INFLAMMATOIRES (MAI):

- Emergence au cours de l'histoire de l'humanité.



- Emergence au cours de la vie : de l'embryon au sujet âgé.



- Emergence grâce aux progrès scientifiques:

Nouvelles maladies identifiées.



EVOLUTION DES TECHNIQUES D'ANALYSE GÉNÉTIQUE

TABLE 2 Comparison of commonly used sequencing applications

Category	Sanger	Gene panel	WES	WGS
Number of genes	1-10	10-300	~20 000	Whole genome
Covered regions	Single region per run; up to 500 bp	Targeted regions in genome, i.e. coding regions of set of genes	Most coding regions, flanking non-coding sequences	Whole genome but some regions are missing, i.e. repetitive sequences
Detectable variants	SNVs and small deletions and insertions	SNVs and deletions and insertions (exonic/whole gene)	SNVs and deletions and insertions (exonic/whole gene)	All variants including large deletions and insertions and CNVs
Typical coverage	NA	200-1000×	30-100×	30-60×
Data size (GB)	0.01	<1	5-10	50-200
Estimated raw sequencing costs per sample (US\$) ^a	10-20	200-500	800-1000	1500-2500
		Somatic mutations		Intronic mutations

Ré-analyse possible

^aAnalysis costs not included. bp: base pair; CNV: copy number variant; GB: gigabyte; NA: not applicable; Sanger: Sanger sequencing; SNV: single nucleotide variant; WES: whole exome sequencing; WGS: whole genome sequencing.

POUR LES MALADIES AUTO INFLAMMATOIRES HÉRÉDITAIRES

Sanger Ciblage de
quelques gènes

Ex: forte présomption
de CAPS



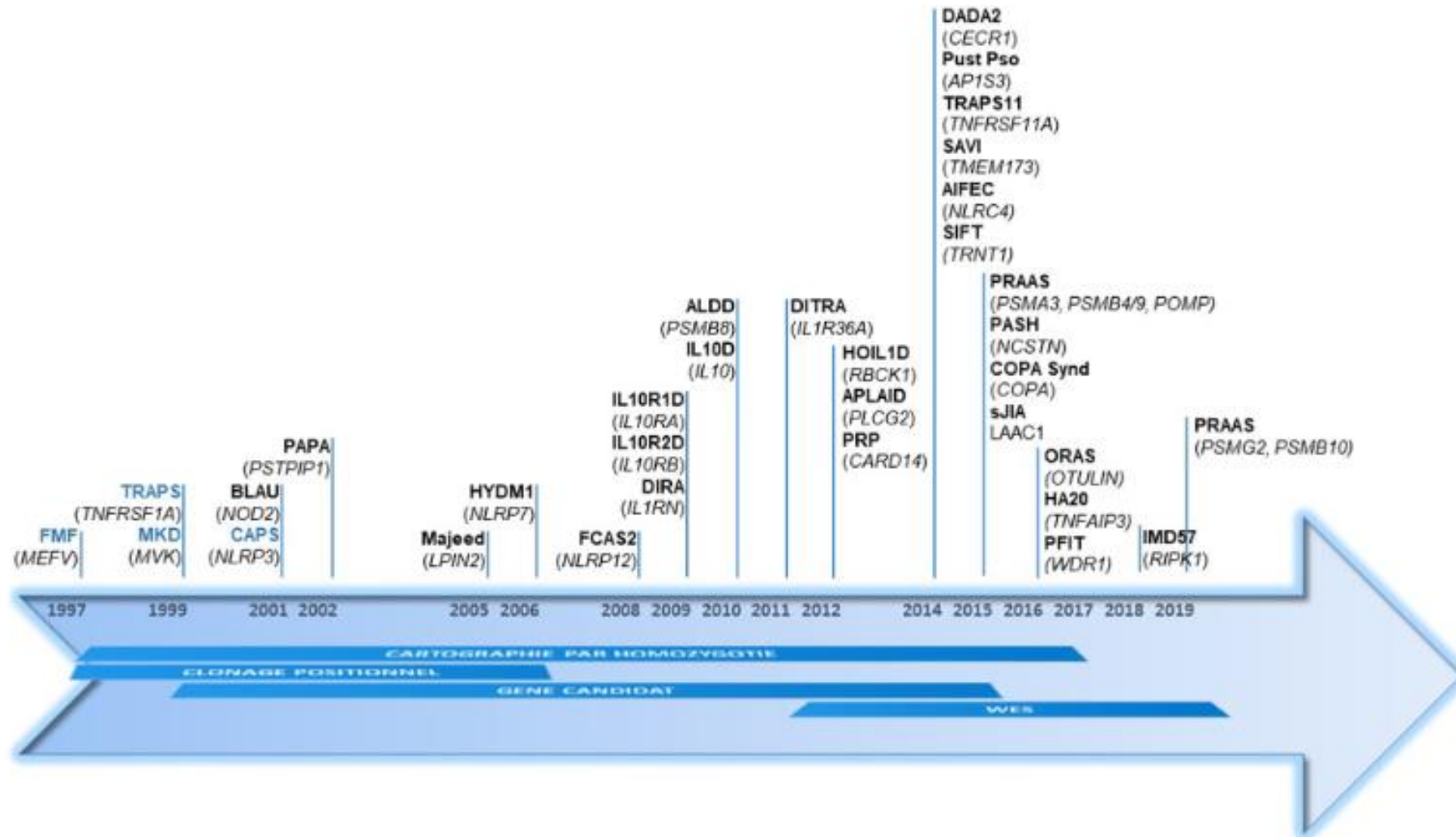
NGS Panel

Ex: Panel
« maladies auto
inflammatoires »

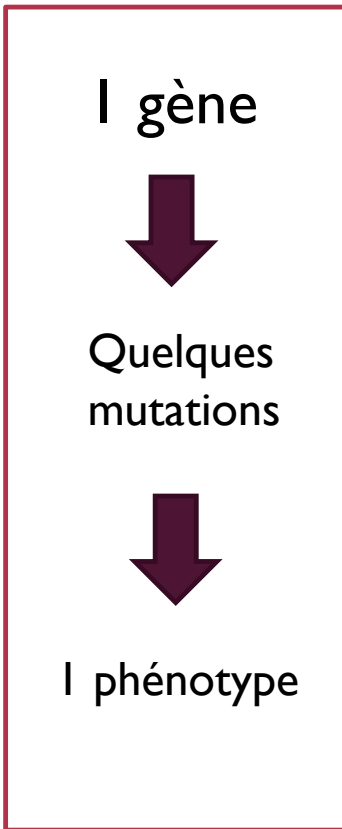


NGS WES

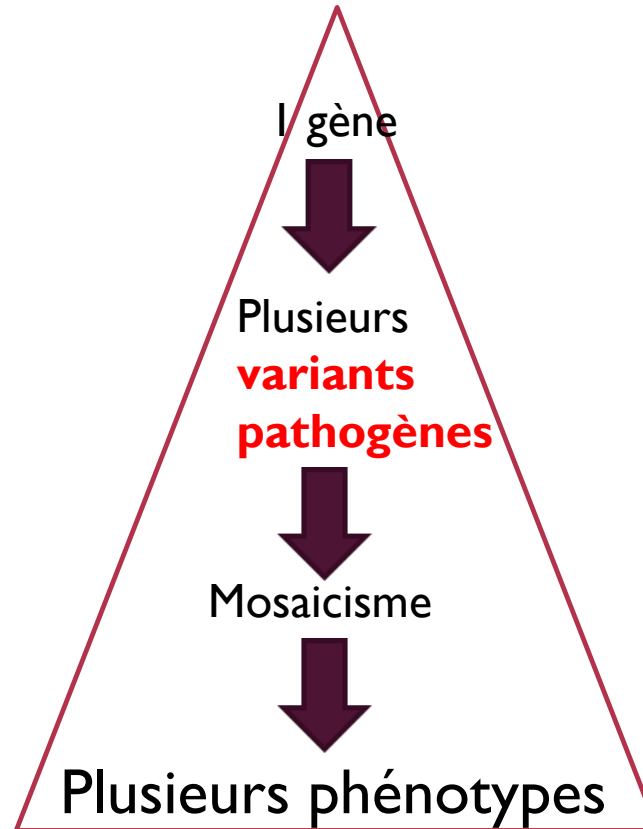
EXPLOSIONS DES DÉCOUVERTES DE NOUVEAUX GÈNES ET MUTATIONS



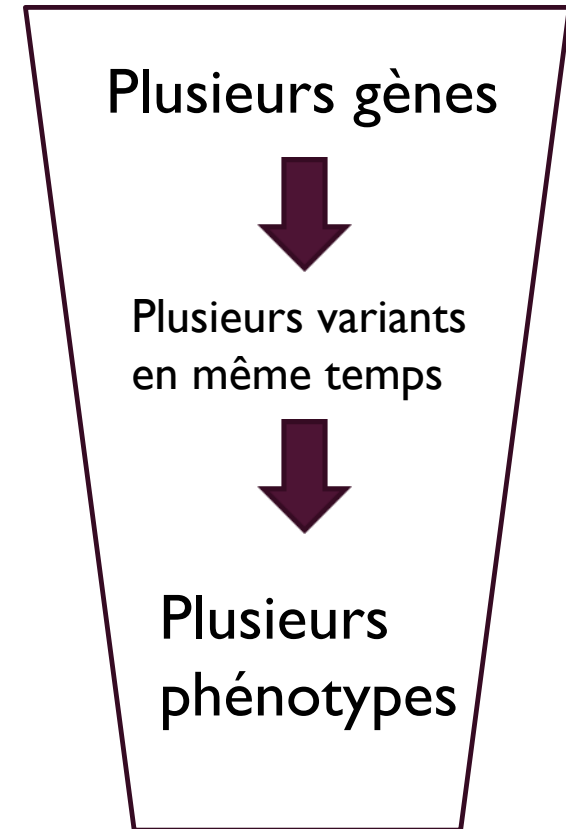
MODES DE TRANSMISSION ET D'EXPRESSION VARIABLES



Monogénique



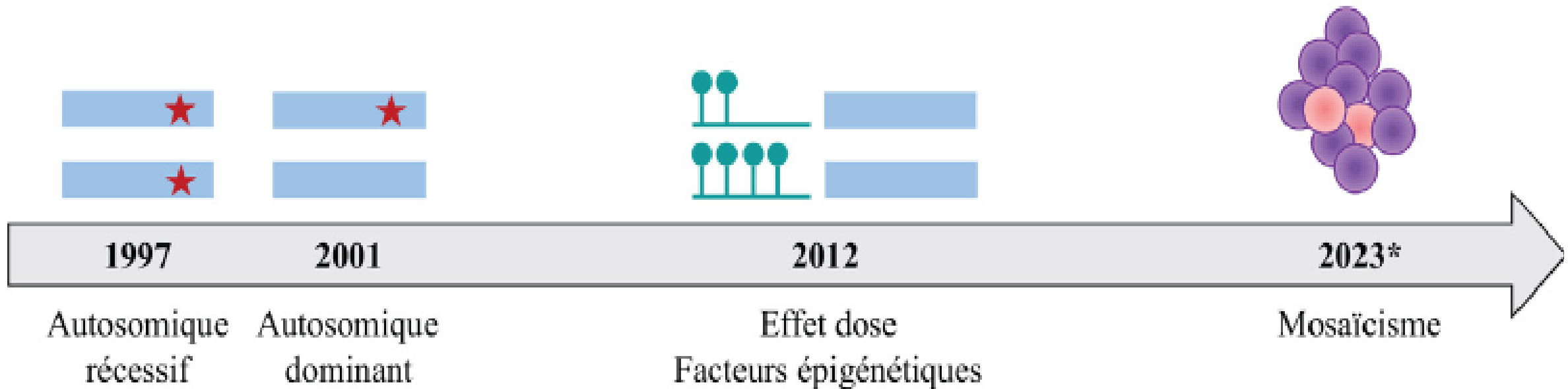
Mosaïcisme



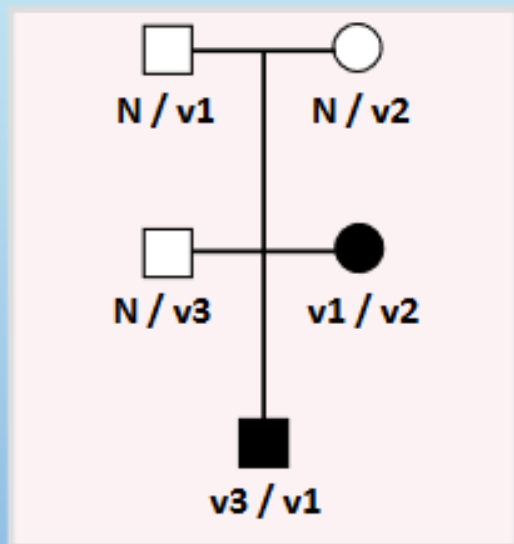
Oligogénique

DÉCOUVERTES DE NOUVEAUX MODES DE TRANSMISSION ET D'EXPRESSION

Exemple: La FMF



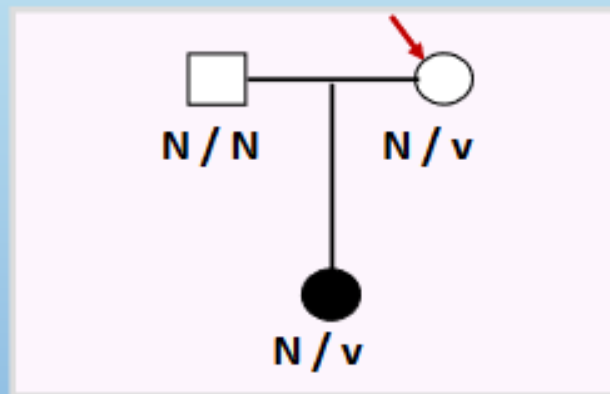
Pseudo-dominance



⇒ présence de 3 variants familiaux

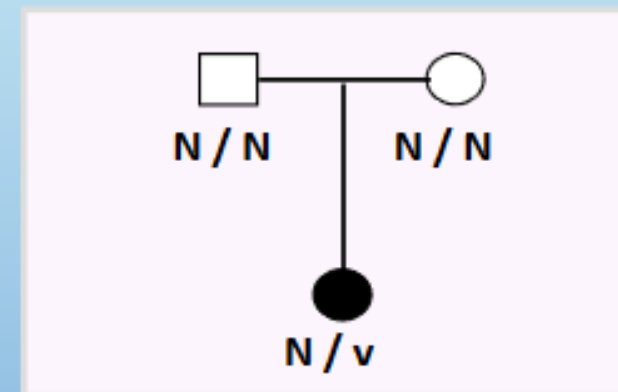
Non rare dans la FMF

Pénétrance incomplète



Non rare dans le TRAPS

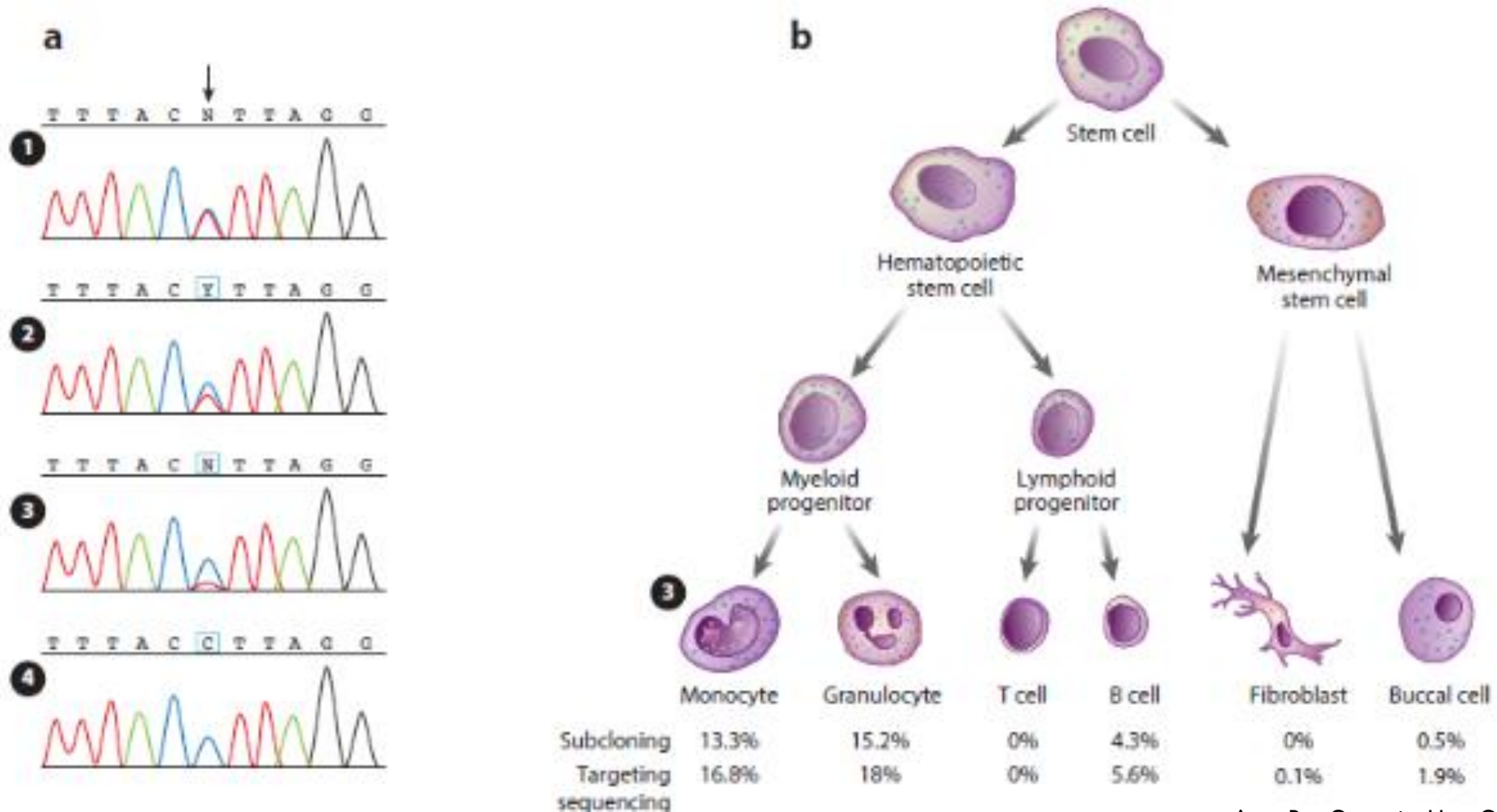
Néomutation d'un variant en mosaïque (5 -30%)



⇒ Clinique souvent tardive

Non rare dans le CAPS

EX: MOSAÏCISME DANS LE SYNDROME DE CAPS



NOUVELLE MALADIE IDENTIFIÉE EN 2014: DÉFICIT EN ADA2 (DADA2)



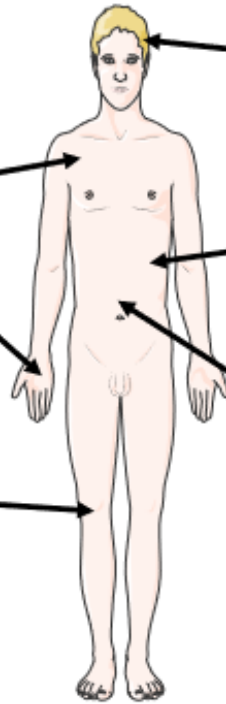
**Fièvre
(76%)**

Manifestations cutanées

Livedo 55,6 %
Ulcères / nécrose 17,8 %

Manifestations rhumatologiques

Arthralgies 23,7 %
Arthrites 15,6 %



Manifestations neurologiques

AVC-i / AIT 41,5 %
AVC-h 11,9 %

Splénomégalie 32,6%

Manifestations digestives

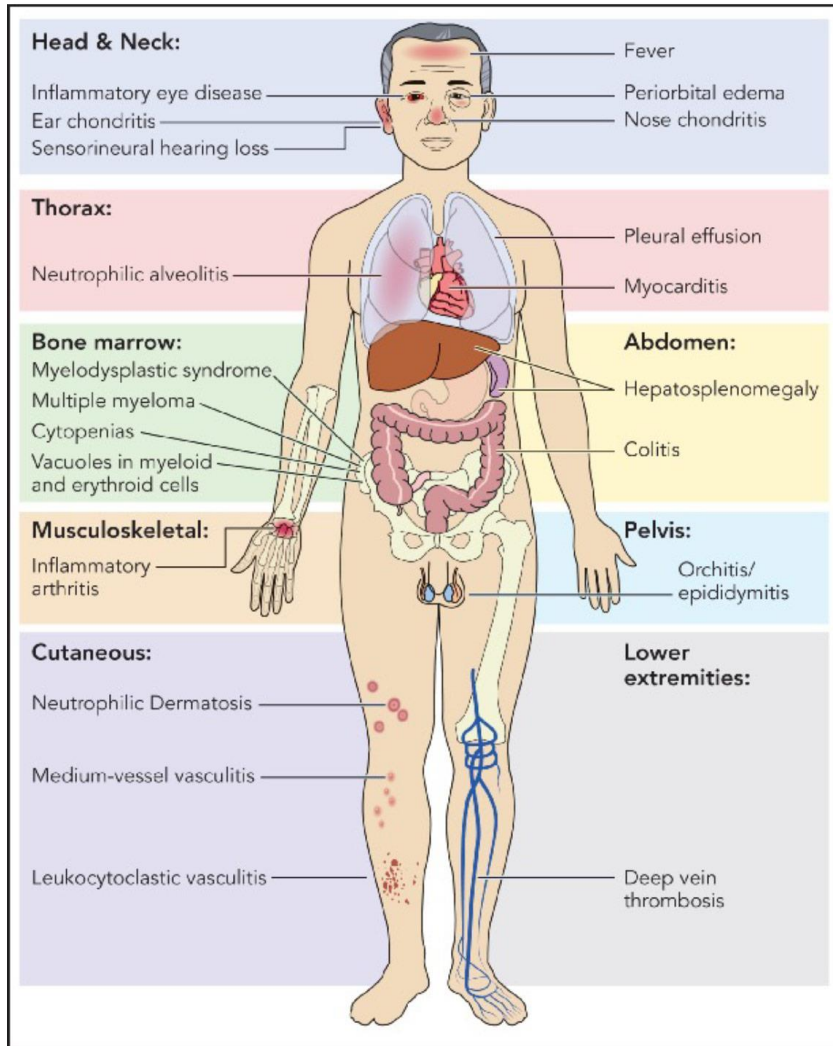
Douleur abdominale / diarrhées 19,3%
Atteinte grave :
- Type MICI : 6,7%
- Vascularite : 3,0%

Cosmopolite, début avant l'âge de 10 ans dans >85% des cas
Déjà 161 patients décrits à ce jour: 3 formes cliniques principales

Fayand et al, Rev med int, 2014

- Transmission autosomique récessive
- ADA2: enzyme intervenant dans le métabolisme des purines, agit comme facteur de croissance pour les cellules endothéliales et dans la différenciation des monocytes.

NOUVELLE MALADIE IDENTIFIÉE EN 2020: SYNDROME DE VEXAS.



V

Vacuoles:

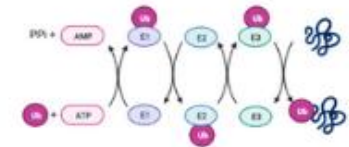
Vacuolated myeloid and erythroid precursors



E

E1-Enzyme:

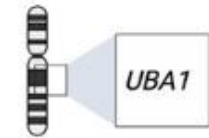
Mutations in *UBA1* lead to lack of cytoplasmic E1 enzyme



X

X-linked:

UBA1 gene located on X chromosome



A

Autoinflammatory:

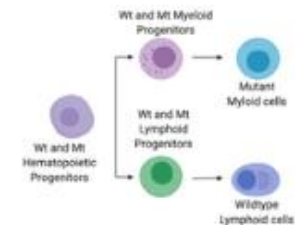
Severe inflammation, steroid dependent



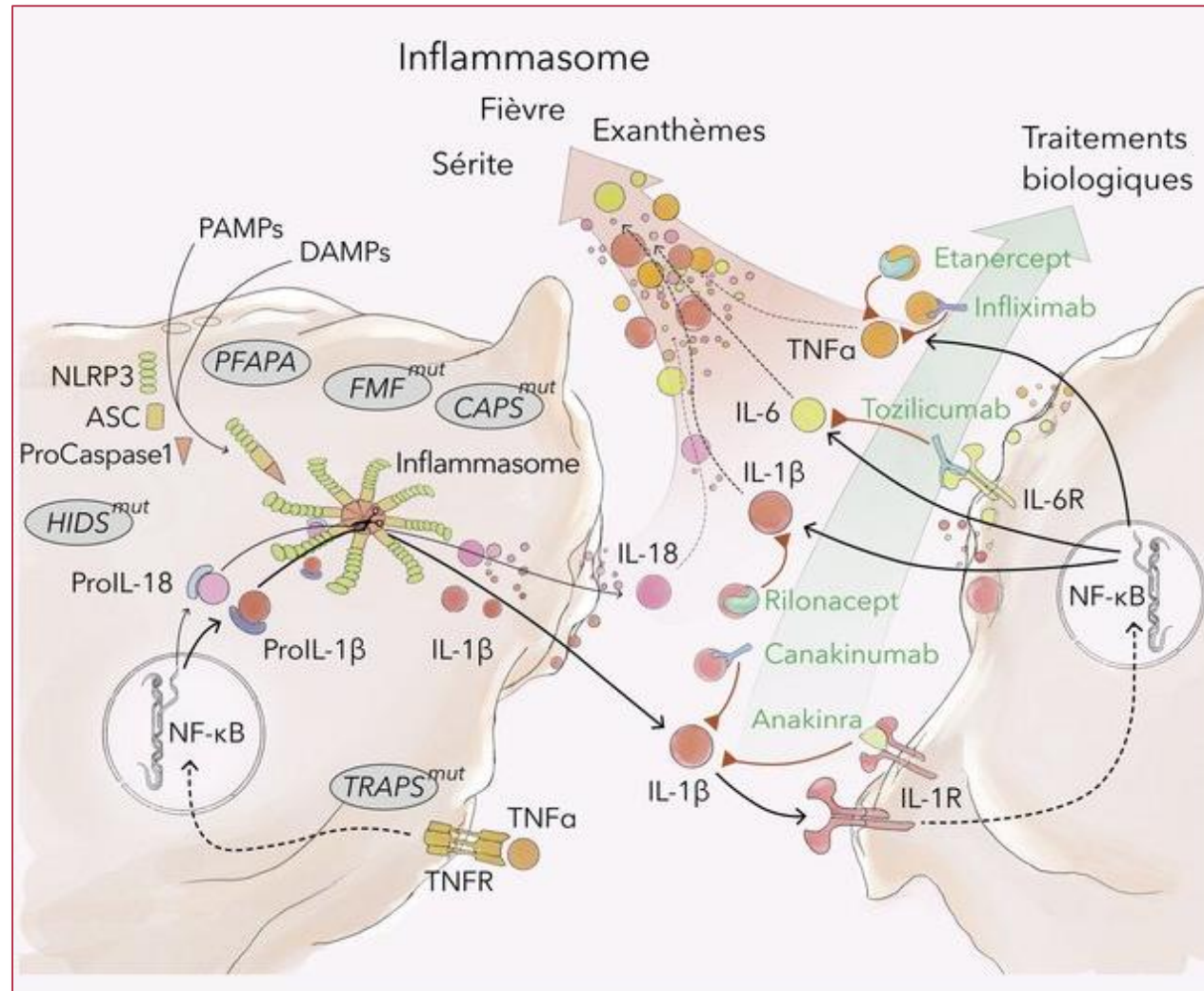
S

Somatic:

Mutations in *UBA1* restricted to myeloid origin cells



THÉRAPIES CIBLÉES ET MAI



CONCLUSION :

LES MALADIES AUTO INFLAMMATOIRES

	1994	2024
NOSOLOGIE	INCONNUE	MALADIES AUTO INFLAMMATOIRES héréditaires et acquises
PHYSIOPATHOLOGIE	INCONNUE	INFLAMMASOME Paleogenomique
CLINIQUE	Phénotype unique Début dans l'enfance	Plusieurs phénotypes Début tardifs
GENETIQUE	Transmission mendélienne Séquençage SANGER	Variants multiples Mosaïcisme NGS Mutations somatiques
TRAITEMENT	Colchicine, Corticoïdes	Thérapies ciblées