

## MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

Alain FISCHER

Membre de l'Institut (Académie des sciences),  
professeur au Collège de France

---

Mots-clés : médecine, immunité, auto-inflammation, immunologie, immunopathologie

---

La série de cours et séminaires « Auto-immunité, auto-inflammation, quand le système immunitaire se trompe de cibles ! » est disponible, en audio et/ou en vidéo, sur le site internet du Collège de France (<http://www.college-de-france.fr/site/alain-fischer/seminar-2016-05-03-16h30.htm>).

## ENSEIGNEMENT

COURS – AUTO-IMMUNITÉ, AUTO-INFLAMMATION, QUAND LE SYSTÈME IMMUNITAIRE SE TROMPE DE CIBLES !

### Introduction

L'auto-immunité – la survenue d'une réponse immunitaire contre les propres constituants de l'organisme – peut être considérée comme une conséquence inéluctable du développement de l'immunité adaptative. En effet, celle-ci est caractérisée par une diversification clonale des lymphocytes T et B au cours de leur développement, inhérente à la recombinaison génétique des gènes qui codent pour leurs récepteurs spécifiques pour l'antigène. Sont ainsi générés, entres autres, des lymphocytes autoréactifs susceptibles de provoquer une maladie auto-immune. Si ces dernières sont nombreuses (plus de 80) et relativement fréquentes (7 à 10 % de la population), ces pathologies ne surviennent pas à tout instant. Ce cours examine les mécanismes mis en jeu dans le contrôle de l'auto-immunité (et de l'auto-inflammation inhérente à l'immunité innée), leurs défaillances possibles responsables de pathologies auto-immunes et les perspectives thérapeutiques offertes par une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'auto-immunité. Les six cours sont suivis d'autant de séminaires qui illustrent et approfondissent les points débattus.

## Cours 1 – Bases génétiques

Le cours a débuté par un rappel des mécanismes de génération de la diversité de reconnaissance antigénique des lymphocytes T et B suivi d'une introduction à quelques maladies auto-immunes. Les exemples du lupus érythémateux disséminé (auto-immunité dite systémique impliquant essentiellement des autoanticorps) et de la sclérose en plaques (auto-immunité ciblant le système nerveux impliquant essentiellement les lymphocytes T). Il est connu depuis fort longtemps qu'une part d'hérédité est associée au risque de maladies auto-immunes (fréquence accrue chez les jumeaux vrais par exemple), mais ce risque est relativement faible. Néanmoins, l'analyse de cette hérédité, si elle n'apporte pas d'information quant à la prédiction du risque individuel, permet d'identifier des gènes de susceptibilité et ainsi de contribuer à la compréhension de la physiopathologie de ces maladies. Les méthodes modernes d'analyse génomique par étude de liaison génétique ont ainsi permis d'identifier des centaines de loci dans le génome où des variations de séquence confèrent un risque (ou protègent) de maladies auto-immunes. Ces loci correspondent souvent à des gènes codants ou des régions du génome régulatrices impliquées dans les réponses immunes des lymphocytes T, B, des monocytes pointant ainsi vers des voies biologiques pertinentes. Une validation biologique de l'effet de certains variants a été obtenue, mais il faut garder à l'esprit que chacun de ces variants ne contribue que modestement au risque individuel de survenue d'une maladie auto-immune. Une fraction de ces variants représentent des facteurs de risque partagés par plusieurs maladies auto-immunes, d'autres peuvent être restreints à une maladie et même à une population donnée, ce qui accentue bien sûr la complexité de l'analyse. Il est intéressant d'observer que certains de ces variants génétiques semblent avoir été sélectionnés dans l'évolution comme variants conférant une protection contre tel ou tel microorganisme.

À l'opposé de ces variations fréquentes mais de faible impact, il est opportun de s'intéresser aux exemples rares offerts par la génétique mendélienne de susceptibilité aux maladies auto-immunes. Ces situations exceptionnelles ont l'avantage de simplifier l'analyse et d'identifier des éléments-clés du contrôle de l'auto-immunité et de l'auto-inflammation. Cinq mécanismes ont ainsi été identifiés et vont être discutés au cours du premier séminaire et des prochains cours.

## Séminaire 1 – Auto-immunité et mort cellulaire programmée : la FAScination et le paradigme somatique

Frédéric Rieux-Laucat (directeur de recherche, Institut Imagine)

Un des cinq mécanismes identifiés concerne l'apoptose lymphocytaire. Il existe plusieurs mécanismes qui induisent la mort lymphocytaire par apoptose. L'un d'entre eux est lié à l'interaction entre la molécule membranaire FAS exprimée à la surface des lymphocytes T et B activés et son ligand : FAS ligand exprimé à la surface des lymphocytes T chroniquement activés joue un rôle déterminant dans le contrôle de l'auto-immunité. En effet, de rares patients atteints de mutations qui préviennent l'expression ou la fonction de FAS développent une pathologie lymphoproliférative associée dans deux tiers des cas à une ou plusieurs pathologies auto-immunes. Il en est de même chez les souris « lpr » dont le gène codant FAS est muté. Ces observations ont conduit à comprendre que la mort cellulaire par apoptose

de lymphocytes T et B activés de façon répétitive (par des autoantigènes) constitue une stratégie d'élimination de lymphocytes auto-immuns. À côté de la maladie héréditaire responsable d'un défaut de FAS, il a été mis en évidence des mutations somatiques du même gène (ou parfois une combinaison sur un allèle d'une mutation héritée et sur l'autre d'une mutation somatique), responsables du même risque d'auto-immunité. Il apparaît donc que les lymphocytes porteurs de ces mutations disposent d'un avantage sélectif de survie. Cet exemple a conduit à proposer l'hypothèse que toute survenue de mutation somatique des lymphocytes T et/ou B autoréactifs qui procure à ces cellules un avantage sélectif de prolifération ou de survie pourrait être à l'origine d'une maladie auto-immune. Cette hypothèse attractive (qui est analogue à la génétique somatique des cancers) fait l'objet de travaux actuels (par séquençage du génome de lymphocytes auto-immuns isolés de patients) pour en examiner la validité.

## Cours 2 – Contrôle de l'inflammation et maladies auto-inflammatoires

Ce cours a débuté par un rappel de description des récepteurs et des voies de signalisation mises en jeu dans les réponses de l'immunité innée. C'est dans ce contexte qu'à nouveau l'identification de maladies héréditaires rares responsables de pathologies auto-inflammatoires a contribué au cours de ces dernières années à mieux comprendre les voies de régulation (contrôle) de l'immunité innée. Ainsi plusieurs anomalies génétiques qui affectent des récepteurs de la famille des NLR (NOD-like receptor) impliqués dans le cytoplasme dans la reconnaissance des molécules microbiennes sont responsables d'une activation « spontanée » de réponse inflammatoire inhérente à une production excessive d'interleukine 1. L'étude d'autres maladies inflammatoires a conduit à identifier la molécule ADAR1 comme un puissant régulateur de la voie de signalisation de MDA5, une molécule cytosolique détectrice d'ARN double brin viral. Une série de pathologies héréditaires provoque une production excessive d'interféron de type 1 (cf. *infra*, séminaire 2). Dans ce contexte, les fonctions de l'immunité innée rejoignent l'immunité adaptative responsable d'auto-immunité car une fraction des patients atteints de lupus disséminé avec autoanticorps anti-ADN a pour caractéristique une production excessive d'interféron de type 1 dont les conséquences moléculaires (« signature interféron ») peuvent être aisément détectées. Les hypothèses liant excès de production d'interféron, perturbation de l'immunité adaptative et production d'anticorps anti-ADN ont été discutées pendant le cours. Le lien entre immunités innée et adaptative a ainsi été illustré par la mise en évidence d'une pathologie très rare caractérisée par la survenue conjointe d'auto-inflammation et d'auto-immunité provoquée par des mutations d'un gène régulateur de la voie NFκB par ubiquitination et dégradation de chaînes polyubiquitinylées de complexes activateurs de NFκB. Cette molécule « A20 » contrôle ainsi le niveau de signalisation induit par des multiples récepteurs des cellules du système immunitaire. Enfin, il a été montré comment, physiologiquement, la localisation de molécule d'ARN provoque ou non une maladie auto-immune : le récepteur TLR7 de l'immunité innée détecte au sein d'endosomes des ARN simples brins d'origine virale. L'ARN endogène est présent dans le noyau et le cytoplasme mais pas dans ces endosomes. Cependant, un défaut de régulation du catabolisme des ARN endogènes (cf. *infra*) peut résulter d'une activation pathologique de ces récepteurs responsable de pathologies auto-inflammatoires et de lupus disséminé.

## Séminaire 2 – *Human type 1 interferonopathies*

Yannick Crow (professeur à l'université Paris-Descartes, Institut Imagine)

Yannick Crow a décrit ses travaux qui ont conduit à caractériser une nouvelle pathologie « interféronopathies » provoquée par une sécrétion excessive d'interféron de type 1, un médiateur clé de l'immunité antivirale. Cette pathologie peut être responsable d'encéphalite inflammatoire anténatale ou postnatale, de paraparésie spastique, de maladie lupique et de vascularités. Il s'agit de pathologies rares héréditaires dont le point commun est la détection d'une « signature interféron » (cf. *supra*). Le mérite de Yannick Crow est d'avoir compris que ces pathologies proviennent toutes, soit d'anomalies de dégradation des acides nucléiques intracellulaires, soit de mutations des récepteurs qui les détectent dans cytosol cellulaire. Il en résulte dans tous les cas une activation de la production d'interféron de type 1 (mimant ce qui survient transitoirement lors d'une infection virale). Ces travaux sont importants car ils démontrent l'existence de voies finement régulées de catabolisme des acides nucléiques endogènes intracellulaires (ARN et ADN) et, sur un plan médical, ils permettent d'envisager une thérapeutique adaptée anti-interféron, potentiellement ainsi applicable au lupus disséminé (avec signature interféron).

## Cours 3 – Contrôle central de l'auto-immunité

Un des mécanismes mis en jeu dans le contrôle de l'autoréactivité des lymphocytes consiste dans l'élimination au cours de la différenciation des lymphocytes T et B des cellules dont l'affinité pour les autoantigènes est la plus forte. Il s'agit du processus de sélection « négative ». Des progrès tangibles ont été accomplis ces dernières années dans la compréhension des mécanismes moléculaires mis en jeu, notamment au niveau du thymus. L'analyse d'une autre maladie héréditaire rare responsable d'auto-immunité : le syndrome « Apeced » (*Autoimmune PolyEndocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy*) a conduit à identifier la protéine AIRE (*AutoImmune REgulator*) comme un médiateur essentiel du processus de sélection négative. Cette molécule est exprimée par les cellules épithéliales de la médullaire thymique. AIRE se fixe sur la chromatine inactive et contribue à recruter, au niveau de milliers de gènes, les facteurs facilitant la transcription de ces gènes. Ainsi, ces cellules épithéliales expriment en petite quantité nombre de protéines de l'organisme telles que l'insuline par exemple. Des peptides issus de ces protéines sont présents directement ou indirectement par les cellules dendritiques aux lymphocytes T. Ceux d'entre eux qui ont une affinité élevée pour ces peptides du soi reçoivent des signaux de mort cellulaire et sont donc éliminés. La topologie intrathymique de présentation de ces autoantigènes est hétérogène, ce qui augmente la probabilité du contact et donc d'élimination des clones T autoréactifs. Cependant, AIRE ne gouverne pas l'expression de toutes les protéines du soi au niveau thymique. Récemment, le facteur de transcription Fezf2 a été identifié chez la souris comme responsable de l'expression d'une fraction d'entre eux. Le mécanisme d'action précis reste à déterminer. Une question importante non résolue concerne la coordination de l'induction de l'expression des protéines du soi au niveau thymique par AIRE et Fezf2 afin d'optimiser la sélection négative des cellules autoréactives à haute affinité.

### Séminaire 3 – *The regulation of central and peripheral B cell tolerance*

Eric Meffre (professeur à l'université Yale)

En miroir du cours 3, Eric Meffre a décrit ses travaux concernant l'élimination des lymphocytes B à forte affinité pour l'antigène. Par l'analyse des répertoires d'autoréactivité des immunoglobulines de lymphocytes B clonées à différents stades de différenciation, Eric Meffre a montré que, parmi la fraction importante des précurseurs B autoréactifs, environ la moitié était éliminée lors de leur différenciation intramédullaire. De nombreuses molécules impliquées dans l'activation des lymphocytes B sont engagées dans cette sélection mais leur mécanisme précis n'est pas encore connu. Il est possible que certains de ces clones ne meurent pas mais soient l'objet d'une seconde phase de recombinaison des récepteurs pour l'antigène (ag) (chaînes lourde et légère d'immunoglobulines) permettant à ces cellules d'exprimer un autre récepteur potentiellement moins autoréactif. Eric Meffre montre aussi qu'un second point de sélection des lymphocytes B autoréactifs se produit en périphérie entre les stades B dits transitionnels et matures dont le siège anatomique pourrait être la rate.

### Cours 4 – Contrôle périphérique de l'auto-immunité (1)

À côté du mécanisme central décrit lors du cours précédent, il existe plusieurs systèmes de contrôle de l'autoréactivité en périphérie, c'est-à-dire au sein des organes lymphoïdes secondaires et potentiellement des tissus sièges d'une réponse immune. Le premier mécanisme a trait aux lymphocytes T régulateurs dont les premières évidences proviennent d'expérience de transfert de lymphocytes T chez la souris ainsi que de thymectomie néonatale. Une pathologie humaine héréditaire rare (le syndrome IPEX) caractérisée par une inflammation sévère de l'appareil digestif à début périnatal associée à la survenue de plusieurs maladies auto-immunes (diabète, anémie, etc.) et allergiques est provoquée par une anomalie de différenciation de lymphocytes T régulateurs (Treg). Cette population a été identifiée. Son développement dépend d'un facteur de transcription : FOXP3, déficitaire au cours du syndrome IPEX. Ces cellules sont générées comme les autres lymphocytes T dans le thymus, mais, en périphérie, des lymphocytes T CD4 effecteurs peuvent aussi, dans des conditions environnementales définies, se transformer en cellules régulatrices qui expriment FOXP3. Il a été montré que, lors de la différenciation intrathymique, la génération des Treg est proportionnelle à l'affinité du récepteur T pour l'antigène du soi. Ainsi, de façon opérationnellement logique, la présence des antigènes du soi active préférentiellement des cellules régulatrices plutôt qu'effectrices. Ces Treg sont eux-mêmes soumis à un contrôle homéostatique, ce qui permet une balance adéquate entre réponse effectrice nécessaire à l'égard des antigènes étrangers (infections) et contrôle de l'auto-immunité. Cette balance est en partie sous l'effet de la consommation par l'interleukine 2 (IL2) des Treg, lors de leur recirculation dans le thymus. En effet, l'IL2 est une cytokine essentielle à la différenciation des Treg ainsi qu'à leur survie et expansion. Ainsi, il a été montré que le niveau d'IL2 thymique contrôlait le développement des Treg. Par ailleurs, des résultats récents obtenus par des techniques fines d'imagerie cellulaire (histocytométrie) *in vivo* indiquent que les Treg sont placés dans des zones stratégiques au niveau des organes lymphoïdes secondaires, c'est-à-dire au contact des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes à l'entrée des ganglions lymphatiques. Ils peuvent donc être localement activés et exercer *in situ* leurs fonctions

régulatrices sur les cellules effectrices *via* les molécules membranaires (CTLA4, etc.) et la sécrétion de cytokines inhibitrices (IL10, TGF $\beta$ ). Les Treg sont par ailleurs présents en nombre au niveau de l'intestin (colon) où ils contrôlent la réponse immune à l'égard de la flore intestinale physiologique et évitent une inflammation excessive. Les molécules impliquées dans ces processus ont été en partie identifiées.

#### Séminaire 4 – Lymphocytes B régulateurs

Simon Fillatreau (professeur à l'université Paris-Descartes, Inserm, hôpital Necker)

Il existe d'autres populations de lymphocytes T régulateurs, mais aussi une population de lymphocytes B régulateurs mis en évidence par Simon Fillatreau. Sous l'effet de la cytokine IL10, des lymphocytes B peuvent acquérir une telle fonction en produisant entre autres l'IL10, l'IL35 et le TGF $\beta$ . Ils sont capables expérimentalement de moduler des réponses auto-immunes (encéphalite auto-immune expérimentale ou lupus par exemple). Ils peuvent favoriser un état de tolérance en activant à leur tour des Treg. De façon intéressante, il a été observé que cette population est diminuée au cours de la sclérose en plaques (alors que des lymphocytes B pro-inflammatoires sont en excès) sans que l'on sache pour l'instant établir une relation de causalité avec la pathologie auto-immune.

#### Cours 5 – Contrôle périphérique de l'auto-immunité (2)

Un second mécanisme est mis en jeu en périphérie, à côté des cellules régulatrices dans le contrôle de la réactivité immune envers le soi : il s'agit de l'induction d'un état « d'anergie » des lymphocytes T et B, c'est-à-dire leur incapacité (au moins transitoire) à s'activer en lymphocytes effecteurs. Des résultats récents indiquent une fréquence importante de lymphocytes T et B autoréactifs en périphérie. Chez l'homme, on observe une fréquence similaire de lymphocytes T autoréactifs et spécifiques d'antigènes étrangers dans le sang, et ce malgré l'étape préalable d'élimination centrale des cellules les plus autoréactives (cf. *supra*). On peut montrer qu'ils ne se divisent pas lors d'une stimulation par un autoantigène, qu'ils expriment de façon réduite le récepteur pour l'antigène, donc qu'ils sont anergiques. La question se pose du rôle respectif de la délétion des cellules autoréactives, de leur contrôle par les cellules régulatrices et de l'anergie. On peut montrer dans des modèles expérimentaux murins que le rôle respectif de ces mécanismes de contrôle varie en fonction du site d'expression des antigènes du soi (diffus, poumon, intestin, pancréas, etc.), l'anergie jouant un rôle important à l'égard des T reconnaissant des autoantigènes tissulaires. Il faut remarquer que l'état d'anergie est réversible et de fait offre « l'avantage » de permettre la réutilisation de ces cellules susceptibles de reconnaître des antigènes exogènes (agents infectieux) par réactivité croisée sans défaut trop important de répertoire, même si cela peut être au prix d'un risque d'auto-immunité.

Il existe aussi une plasticité entre T effecteurs T anergiques et régulateurs dans la mesure où il a été montré expérimentalement que :

- i. sous l'influence de Treg, des T effecteurs peuvent devenir anergiques ;
- ii. en l'absence de Treg, ces derniers peuvent redevenir effecteurs ;
- iii. parmi les T anergiques, certains peuvent donner naissance à des Treg !

Des processus similaires (anergie) sont également mis en jeu pour les lymphocytes B. Il est intéressant d'observer un défaut d'induction d'anergie au cours

du lupus érythémateux marqué par une génération continue (lors de poussées) de clones de lymphocytes B producteurs d'autoanticorps anti-DNA.

Lors des cours précédents, nous avons mis l'accent sur les facteurs génétiques de l'auto-immunité. Un certain nombre de données de nature épidémiologique et expérimentale démontre le rôle de l'environnement. Nous savons que, par réactivité croisée entre protéine d'un agent infectieux et protéine du soi, une infection peut déclencher une réponse auto-immune (c'est le cas du rhumatisme articulaire aigu post-streptococcique). À l'inverse, on a pu montrer que la réduction des stimulations infectieuses dans les pays développés s'accompagne d'une élévation de la fréquence de survenue des maladies auto-immunes, inflammatoires et allergiques. La qualité de la flore microbienne, notamment à travers la production d'acides gras à chaîne courte qui favorisent la différenciation de lymphocytes T naïfs en Treg, joue sans doute un rôle crucial. C'est la théorie de l'hygiène, reproductible chez la souris dans certaines conditions expérimentales. Enfin, la modification post-traductionnelle de protéines du soi sous l'effet d'agents toxiques (tabac, etc.) est susceptible de générer de néoantigènes tels qu'observés entre autres au cours de l'arthrite rhumatoïde (protéines citrullinées).

### **Séminaire 5 – Les récepteurs pour la portion Fc des anticorps, des immunorécepteurs adaptatifs**

Marc Daéron (directeur de recherche à l'Inserm, Institut Pasteur)

Marc Daéron a abordé un autre aspect de la régulation des réponses immunes à travers la reconnaissance des immunoglobulines (anticorps) par une famille de récepteurs spécifiques reconnaissant la partie constante des immunoglobulines. En fonction des récepteurs (exprimés par de nombreuses cellules du système immunitaire) et de leurs molécules associées, ces interactions sont activatrices ou inhibitrices de réponses immunitaires. Leur expression, susceptible de régulation, définit une forme de code susceptible d'orienter une réponse immune vers son amplification ou sa réduction. L'impact en pathologie est probable, certains variants génétiques chez l'homme de récepteur inhibiteur sont associés à un risque accru d'auto-immunité.

### **Cours 6 – Comment traiter les maladies auto-inflammatoires et auto-immunes ?**

Les maladies auto-immunes représentent la troisième cause de morbidité et de mortalité dans notre pays. L'enjeu de santé est important, et ce d'autant qu'il s'agit de maladies chroniques pour lesquelles il n'existe pas à ce jour de traitement immunosuppresseur spécifique susceptible de réduire le risque de complication des traitements immunosuppresseurs : infections et cancers. Nous ne savons pas encore si les progrès dans la compréhension des physiopathologies de ces maladies (cf. cours 1, 3, 5) sont susceptibles de se traduire en progrès thérapeutiques. Au cours des soixante dernières années, un arsenal médicamenteux s'est développé, fait de molécules chimiques immunosuppressives effectrices selon différents mécanismes mais toutes actives de façon non spécifique, c'est-à-dire aussi bien sur les lymphocytes autoréactifs que non autoréactifs. Depuis vingt ans, une série d'anticorps monoclonaux thérapeutiques ont été développés qui agissent soit en

détruisant les lymphocytes B (ou T), soit en neutralisant telle ou telle molécule effectrice des réponses immunes. Leur spectre d'efficacité est variable mais leur utilisation croissante a considérablement enrichi l'arsenal thérapeutique dont l'utilisation reste cependant fondée sur des bases très empiriques. De nouvelles perspectives s'ouvrent, fondées sur des approches expérimentales actuelles, telles :

- la conversion des cellules effectrices en cellules « inoffensives » fondées sur leur plasticité physiologique, ce pourrait être le cas de modification de comportement de T effecteurs TH17 impliqués dans de nombreuses pathologies auto-immunes ou inflammatoires ;
- la modulation de la présentation d'autoantigènes, par exemple en inhibant les modifications traductionnelles de protéines dans les cellules dendritiques ou en bloquant l'activation des récepteurs de l'immunité innée par des signaux de « danger » (débris cellulaires, corps apoptotiques, etc.) ;
- l'inhibition de l'interféron de type I qui pourrait être impliqué dans certaines formes de lupus disséminé en inhibant sa production, en le neutralisant ou en bloquant chimiquement ses effets ;
- l'amplification ou l'induction de lymphocytes T régulateurs, idéalement spécifiques des autoantigènes en cause dans une maladie auto-immune donnée. L'utilisation de l'IL2 à faible dose est une piste possible en cours de test, ainsi que l'utilisation plus lourde de thérapie cellulaire consistant en des lymphocytes T régulateurs activés *in vitro*.

Enfin, l'induction de tolérance par expression ectopique dans le foie d'un autoantigène obtenu par transfert de gène est une piste explorée chez l'animal, de même que la génération de lymphocytes T rendus capables de détruire sélectivement des lymphocytes B auto-immuns. Ces voies de recherche sont multiples, leur succès dépendra de leur meilleure adaptation possible à la connaissance de la physiopathologie de ces maladies.

### **Séminaire 6 – De la plasticité fonctionnelle des sous-populations de cellules dendritiques, entre tolérance et immunité et la façon dont sa perturbation participe à diverses pathologies**

Marc Dalod (directeur de recherche au centre d'immunologie de Marseille-Luminy [CIML])

Les cellules dendritiques, en tant que cellules présentant l'antigène, constituent une plaque tournante essentielle de l'induction des réponses immunes adaptatives. En fonction des signaux reçus du milieu environnant (signaux d'infections, de « danger »), ces cellules sont capables d'induire différents types de réponses effectrices des lymphocytes T et B mais aussi de favoriser la conversion de lymphocytes naïfs en lymphocytes régulateurs. Marc Dalod a tracé un panorama des connaissances de ces voies de signalisation, de leur impact sur les différents types de cellules dendritiques et donc sur la régulation de réponses immunes. Les voies possibles de modulation (réduction dans l'auto-immunité, amplification dans le cancer) ont été discutées.



## RECHERCHE

Une analyse globale des déficits immunitaires héréditaires portant sur 299 maladies concernant 293 gènes a permis d'apporter des éléments d'analyse du concept de fonctions redondantes ou essentielles du système immunitaire chez l'homme. Nous avons montré que les pathologies génétiques responsables d'une susceptibilité aux agents infectieux concernent principalement l'immunité innée des cellules phagocytaires et l'immunité adaptative. À l'inverse, très peu d'anomalies génétiques de l'immunité innée liées aux récepteurs de molécules microbiennes, de molécules de danger et aux molécules de signalisation et d'exécution qui leur sont associées ont été identifiées malgré le fait qu'un très grand nombre de gènes code pour les protéines associées à ces fonctions. De plus, l'étude de la reconstitution immunologique de patients atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) après allogreffe de progéniteurs hématopoïétiques, en l'absence de chimiothérapie (et donc de destruction des cellules souches hématopoïétiques) a montré la persistance, sept à quarante ans après allogreffe, d'un déficit profond en lymphocytes NK (*natural killer*) et en lymphocytes innés (ILC pour *innate lymphoid cells*) de type 1, 2 et 3 dans le sang, l'intestin et la peau. Par contre, chez les patients receveurs d'allogreffe après chimiothérapie, une reconstitution de ces populations lymphocytaires NK et ILC est observée. Malgré le défaut en lymphocytes NK et ILC, le premier groupe de patients ne présente aucun phénotype ni immunopathologique ni tumoral particulier. Ce résultat obtenu en collaboration avec l'équipe d'Éric Vivier à Marseille démontre le caractère redondant de la fonction des lymphocytes NK et ILC chez l'homme, au moins dans les conditions d'observation. Il est vraisemblable que les lymphocytes T dont le développement est normal composent ce défaut. Globalement, ces études génétiques ont conduit à proposer le modèle suivant : au cours de l'évolution, les réponses immunitaires dont la mise en jeu est énergiquement peu coûteuse, car n'impliquant peu ou pas de division cellulaire, et n'étant pas responsables de manifestations immunopathologiques importantes, se sont développées en adaptation à l'environnement microbien, notamment par duplication génique successive. De ce fait, ces réponses ont acquis un caractère robuste mais redondant. C'est le cas de l'immunité innée non liée aux cellules phagocytaires et de la fonction des lymphocytes NK et des ILC. À l'inverse, les réponses immunes des cellules phagocytaires et de l'immunité adaptative, de par leur coût très élevé (division cellulaire, induction d'une immunopathologie et risque d'auto-immunité), sont beaucoup plus contraintes, leurs fonctions sont essentielles mais relativement peu robustes. Ces résultats et ce modèle conduisent à émettre l'hypothèse que de nouvelles pathologies héréditaires du système immunitaire devraient concerner les mécanismes (non redondants) impliqués dans le contrôle de l'inflammation associée à des maladies infectieuses chroniques comme la tuberculose et nombre de pathologies parasitaires.

Nous avons par ailleurs contribué à identifier une nouvelle pathologie immunitaire caractérisée par un défaut de migration (et de survie) de l'ensemble des populations leucocytaires provoquée par une mutation perte de fonction du gène codant la moésine, une protéine d'attachement des filaments d'actine à la membrane cellulaire. Cette observation démontre l'importance de la moésine comme élément stabilisateur du cytosquelette des leucocytes, nécessaire à leur propriété de migration.

Nous avons participé à la démonstration du rôle de la kinésine 1, une protéine impliquée dans la migration de granules au sein des cellules dans la dégranulation du

contenu de leurs granules par les mastocytes, donc dans les phénomènes d'hypersensibilité immédiate. Ce mécanisme dépend de l'activation de la PI3 kinase et du recrutement du complexe slp3 Rab27b. Ces résultats ouvrent la perspective théorique de cibler (inhiber) la kinésine 1 comme approche thérapeutique des réactions allergiques.

Nous avons par ailleurs poursuivi une série de travaux de recherche clinique : description du phénotype détaillé des pathologies responsables du syndrome « APDS » secondaire à des gains de fonction de la PI3 kinase et montré que ces pathologies étaient curables par allogreffe de moelle osseuse. Nous avons montré que le Ruxolitinib, une molécule inhibitrice des kinases JAK1 et 2 impliquées dans la signalisation induite par la fixation des interférons de type 1 à leurs récepteurs améliorait considérablement l'état clinique de patients souffrant de pathologies inflammatoires sévères provoquées par des mutations gain de fonction du gène codant la molécule STING. Des travaux précliniques suggèrent, dans des modèles murins, que cette même molécule pourrait permettre d'induire une rémission des pathologies dénommées « HLH » (syndrome hémophagocytaire) secondaires à des défauts héréditaires de cytotoxicité lymphocytaire et une production aberrante d'interféron  $\gamma$  activatrice de macrophages. Un essai clinique est de ce fait envisagé. Nous avons enfin poursuivi notre participation aux études cliniques de thérapie génique des déficits immunitaires héréditaires dont la granulomatose septique chronique ainsi que des travaux pré cliniques concernant les DICS par déficit en molécule Artemis.

## PUBLICATIONS

BARLOGIS V., MAHLAOUI N., AUQUIER P., PELLIER I., FOUYSSAC F., VERCASSON C., ALLOUCHE M., DE AZEVEDO C.B., SUAREZ F., MOSHOUS D., NEVEN B., PASQUET M., JEZIORSKI E., ALADJIDI N., SCHLEINIZ N., THOMAS C., GANDEMER V., MAZINGUE F., LUTZ P., HERMINE O., PICARD C., BLANCHE S., MICHEL G. et FISCHER A., « Physical health conditions and quality of life in adults with primary immunodeficiency diagnosed during childhood: A french reference center for PIDs (CEREDIH) study », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 139, n° 4, 2017, 1275-1281.e7, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.08.027.

COULTER T.I., CHANDRA A., BACON C.M., BABAR J., CURTIS J., SCREATON N., GOODLAD J.R., FARMER G., STEELE C.L., LEAHY T.R., DOFFINGER R., BAXENDALE H., BERNATONIENE J., EDGAR J.D.M., LONGHURST H.J., EHL S., SPECKMANN C., GRIMBACHER B., SEDIVA A., MILOTA T., FAUST S.N., WILLIAMS A.P., HAYMAN G., KUCUK Z.Y., HAGUE R., FRENCH P., BROOKER R., FORSYTH P., HERRIOT R., CANCRINI C., PALMA P., ARIGANELLO P., CONLON N., FEIGHERY C., GAVIN P.J., JONES A., IMAI K., IBRAHIM M.A.A., MARKELJ G., ABINUN M., RIEUX-LAUCAT F., LATOUR S., PELLIER I., FISCHER A., TOUZOT F., CASANOVA J.-L., DURANDY A., BURNS S.O., SAVIC S., KUMARARATNE D.S., MOSHOUS D., KRACKER S., VANHAESEBROECK B., OKKENHAUG K., PICARD C., NEJENTSEV S., CONDLIFFE A.M. et CANT A.J., « Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome: A large patient cohort study », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 139, n° 2, 2017, 597-606.e4, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.06.021.

ELKAIM E., NEVEN B., BRUNEAU J., MITSUI-SEKINAKA K., STANISLAS A., HEURTIER L., LUCAS C.L., MATTHEWS H., DEAU M.-C., SHARAPOVA S., CURTIS J., REICHENBACH J., GLASTRE C., PARRY D.A., ARUMUGAKANI G., MCDERMOTT E., KILIC S.S., YAMASHITA M., MOSHOUS D., LAMRINI H., OTREMBIA B., GENNERY A., COULTER T., QUINTI I., STEPHAN J.-L., LOUGARIS V., BRODSZKI N., BARLOGIS V., ASANO T., GALICIER L., BOUTBOUL D., NONOYAMA S., CANT A., IMAI K., PICARD C., NEJENTSEV S., MOLINA T.J., LENARDO M.,

- SAVIC S., CAVAZZANA M., FISCHER A., DURANDY A. et KRACKER S., « Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome 2: A cohort study », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 138, n° 1, 2016, 210-218.e9, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.03.022.
- EMILE J.-F., ABLA O., FRAITAG S., HORNE A., HAROCHE J., DONADIEU J., REQUENA-CABALLERO L., JORDAN M.B., ABDEL-WAHAB O., ALLEN C.E., CHARLOTTE F., DIAMOND E.L., EGELER R.M., FISCHER A., HERRERA J.G., HENTER J.-I., JANKU F., MERAD M., PICARSIC J., RODRIGUEZ-GALINDO C., ROLLINS B.J., TAZI A., VASSALLO R., WEISS L.M. et Histiocyte Society, « Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages », *Blood*, vol. 127, 2016, n° 22, p. 2672-2681, DOI : 10.1182/blood-2016-01-690636.
- FISCHER A., « Gene therapy: Myth or reality? », *Comptes Rendus Biologies*, vol. 339, n° 7-8, 2016, p. 314-318, DOI : 10.1016/j.crvi.2016.04.011.
- FISCHER A. et RAUSEL A., « Redundancy within the human immune system as a function of its molecular and cellular physiological cost », *Science Immunology*, 2016, vol. 1, eaah5861.
- FRÉMOND M.-L., RODERO M.P., JEREMIAH N., BELOT A., JEZIORSKI E., DUFFY D., BESSIS D., CROS G., RICE G.I., CHARBIT B., HULIN A., KHOUDOUR N., CABALLERO C.M., BODEMER C., FABRE M., BERTELOOT L., LE BOURGEOIS M., REIX P., WALZER T., MOSHOUS D., BLANCHE S., FISCHER A., BADER-MEUNIER B., RIEUX-LAUCAT F., CROW Y.J. et NEVEN B., « Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 138, n° 6, 2016, p. 1752-1755, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.07.015.
- GABRION A., HMITOU I., MOSHOUS D., NEVEN B., LEFEVRE-UTILE A., DIANA J.-S., SUAREZ F., PICARD C., BLANCHE S., FISCHER A., CAVAZZANA M. et TOUZOT F., « Mammalian target of rapamycin inhibition counterbalances the inflammatory status of immune cells in patients with chronic granulomatous disease », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 139, n° 5, 2017, 1641-1649.e6, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.08.033.
- HOSMALIN A., SAUTÈS-FRIDMAN C., FOUGEREAU M., YSSEL H. et FISCHER A., « 50(th) anniversary of the French Society for Immunology (SFI) », *European Journal of Immunology*, vol. 46, n° 7, 2016, p. 1545-1547, DOI : 10.1002/eji.201670073.
- KLEMMANN C., ESQUIVEL M., MAGERUS-CHATINET A., LORENZ M.R., FUCHS I., NEVEUX N., CASTELLE M., ROHR J., DA CUNHA C.B., EBINGER M., KOBBE R., KREMENS B., KOLLERT F., GAMBINERI E., LEHMBERG K., SEIDEL M.G., SIEPERMANN K., VOELKER T., SCHUSTER V., GOLDACKER S., SCHWARZ K., SPECKMANN C., PICARD C., FISCHER A., RIEUX-LAUCAT F., EHL S., RENSING-EHL A. et NEVEN B., « Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome », *Haematologica*, vol. 102, n° 2, 2017, e52-e56, DOI : 10.3324/haematol.2016.153411.
- LAGRESLE-PEYROU C., LUCE S., OUCHANI F., SOHEILI T.S., SADEK H., CHOUTEAU M., DURAND A., PIC I., MAJEWSKI J., BROUZES C., LAMBERT N., BOHINEUST A., VERHOEYEN E., COSSET F.-L., MAGERUS-CHATINET A., RIEUX-LAUCAT F., GANDEMER V., MONNIER D., HEIJMANS C., VAN GIJN M., DALM V.A., MAHLAOUI N., STEPHAN J.-L., PICARD C., DURANDY A., KRACKER S., HIVROZ C., JABADO N., DE SAINT BASILE G., FISCHER A., CAVAZZANA M. et ANDRE-SCHMUTZ I., « X-linked primary immunodeficiency associated with hemizygous mutations in the moesin (MSN) gene », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 138, n° 6, 2016, 1681-1689.e8, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.04.032.
- LECLERC-MERCIER S., LEMOINE R., BIGORGNE A.E., SEPULVEDA F., LEVEAU C., FISCHER A., MAHLAOUI N., HADJ-RABIA S. et DE SAINT BASILE G., « Ichthyosis as the dermatological phenotype associated with *TTC7A* mutations », *British Journal of Dermatology*, vol. 175, n° 5, 2016, p. 1061-1064, DOI : 10.1111/bjd.14644.
- LÉVY E., STOLZENBERG M.-C., BRUNEAU J., BRETON S., NEVEN B., SAUVION S., ZARHRATE M., NITSCHKÉ P., FISCHER A., MAGÉBUS-CHATINET A., QUARTIER P. et RIEUX-

LAUCAT F., « LRBA deficiency with autoimmunity and early onset chronic erosive polyarthritis », *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, vol. 168, 2016, p. 88-93, DOI : 10.1016/j.clim.2016.03.006.

MASCHALIDI S., SEPULVEDA F.E., GARRIGUE A., FISCHER A. et DE SAINT BASILE G., « Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice », *Blood*, vol. 128, n° 1, 2016, p. 60-71, DOI : 10.1182/blood-2016-02-700013.

MUNOZ I., DANELLI L., CLAVER J., GOUDIN N., KUROWSKA M., MADERA-SALCEDO I.K., HUANG J.-D., FISCHER A., GONZÁLEZ-ESPINOSA C., DE SAINT BASILE G., BLANK U. et MÉNASCHÉ G., « Kinesin-1 controls mast cell degranulation and anaphylaxis through PI3K-dependent recruitment to the granular Slp3/Rab27b complex », *The Journal of Cell Biology*, vol. 215, n° 2, 2016, p. 203-216, DOI : 10.1083/jcb.201605073.

NADEMI Z., SLATTER M.A., DVORAK C.C., NEVEN B., FISCHER A., SUAREZ F., BOOTH C., RAO K., LABERKO A., RODINA J., BERTRAND Y., KOLTAN S., DEBSKI R., FLOOD T., ABINUN M., GENNERY A.R., HAMBLETON S., EHL S. et CANT A.J., « Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 139, n° 3, 2017, 1046-1049, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.09.040.

RIVERA-MUNOZ P., ABRAMOWSKI V., JACQUOT S., ANDRÉ P., CHARRIER S., LIPSON-RUFFERT K., FISCHER A., GALY A., CAVAZZANA M. et DE VILLARTAY J.-P., « Lymphopoiesis in transgenic mice over-expressing Artemis », *Gene Therapy*, vol. 23, n° 2, 2016, p. 176-186, DOI : 10.1038/gt.2015.95.

SEPULVEDA F.E., GARRIGUE A., MASCHALIDI S., GARFA-TRAORE M., MÉNASCHÉ G., FISCHER A. et DE SAINT BASILE G., « Polygenic mutations in the cytotoxicity pathway increase susceptibility to develop HLH immunopathology in mice », *Blood*, vol. 127, n° 17, 2016, p. 2113-2121, DOI : 10.1182/blood-2015-12-688960.

SPECKMANN C., DOERKEN S., AIUTI A., ALBERT M.H., AL-HERZ W., ALLENDE L.M., SCARSELLI A., AVCIN T., PEREZ-BECKER R., CANCRINI C., CANT A., DI CESARE S., FINOCCHI A., FISCHER A., GASPAR H.B., GHOSH S., GENNERY A., GILMOUR K., GONZALEZ-GRANADO L.I., MARTINEZ-GALLO M., HAMBLETON S., HAUCK F., HOENIG M., MOSHOUS D., NEVEN B., NIEHUES T., NOTARANGELO L., PICARD C., RIEBER N., SCHULZ A., SCHWARZ K., SEIDEL M.G., SOLER-PALACIN P., STEPENSKY P., STRAHM B., VRAETZ T., WARNATZ K., WINTERHALTER C., WORTH A., FUCHS S., UHLMANN A. et EHL S., « A prospective study on the natural history of patients with profound combined immunodeficiency: An interim analysis », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 139, n° 4, 2017, 1302-1310.e4, DOI : 10.1016/j.jaci.2016.07.040.

STERLIN D., VELASCO G., MOSHOUS D., TOUZOT F., MAHLAOUI N., FISCHER A., SUAREZ F., FRANCASTEL C. et PICARD C., « Genetic, Cellular and Clinical Features of ICF Syndrome: a French National Survey », *Journal of Clinical Immunology*, vol. 36, n° 2, 2016, p. 149-159, DOI : 10.1007/s10875-016-0240-2.

VÉLY F., BARLOGIS V., VALLENTIN B., NEVEN B., PIPEROGLOU C., EBBO M., PERCHET T., PETIT M., YESSAAD N., TOUZOT F., BRUNEAU J., MAHLAOUI N., ZUCCHINI N., FARNARIER C., MICHEL G., MOSHOUS D., BLANCHE S., DUJARDIN A., SPITS H., DISTLER J.H.W., RAMMING A., PICARD C., GOLUB R., FISCHER A. et VIVIER E., « Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans », *Nature Immunology*, vol. 17, n° 11, 2016, p. 1291-1299, DOI : 10.1038/ni.3553.