



Lupus systémique de l'enfant

Interferonopathies monogéniques

Brigitte Bader-Meunier

Department of Pediatric Immunology and Rheumatology,
Necker Hospital, Paris

French Referral center for rare inflammatory Rheumatism
and autoimmune systemic diseases (RAISE)

SLICC[†] Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Requirements: ≥ 4 criteria (at least 1 clinical and 1 laboratory criteria)
OR biopsy-proven lupus nephritis with positive ANA or Anti-DNA

Clinical Criteria

1. Acute Cutaneous Lupus*
2. Chronic Cutaneous Lupus*
3. Oral or nasal ulcers *
4. Non-scarring alopecia
5. Arthritis *
6. Serositis *
7. Renal *
8. Neurologic *
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia *
11. Thrombocytopenia ($<100,000/\text{mm}^3$)

Immunologic Criteria

1. ANA
2. Anti-DNA
3. Anti-Sm
4. Antiphospholipid Ab *
5. Low complement (C3, C4, CH50)
6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)

[†]SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

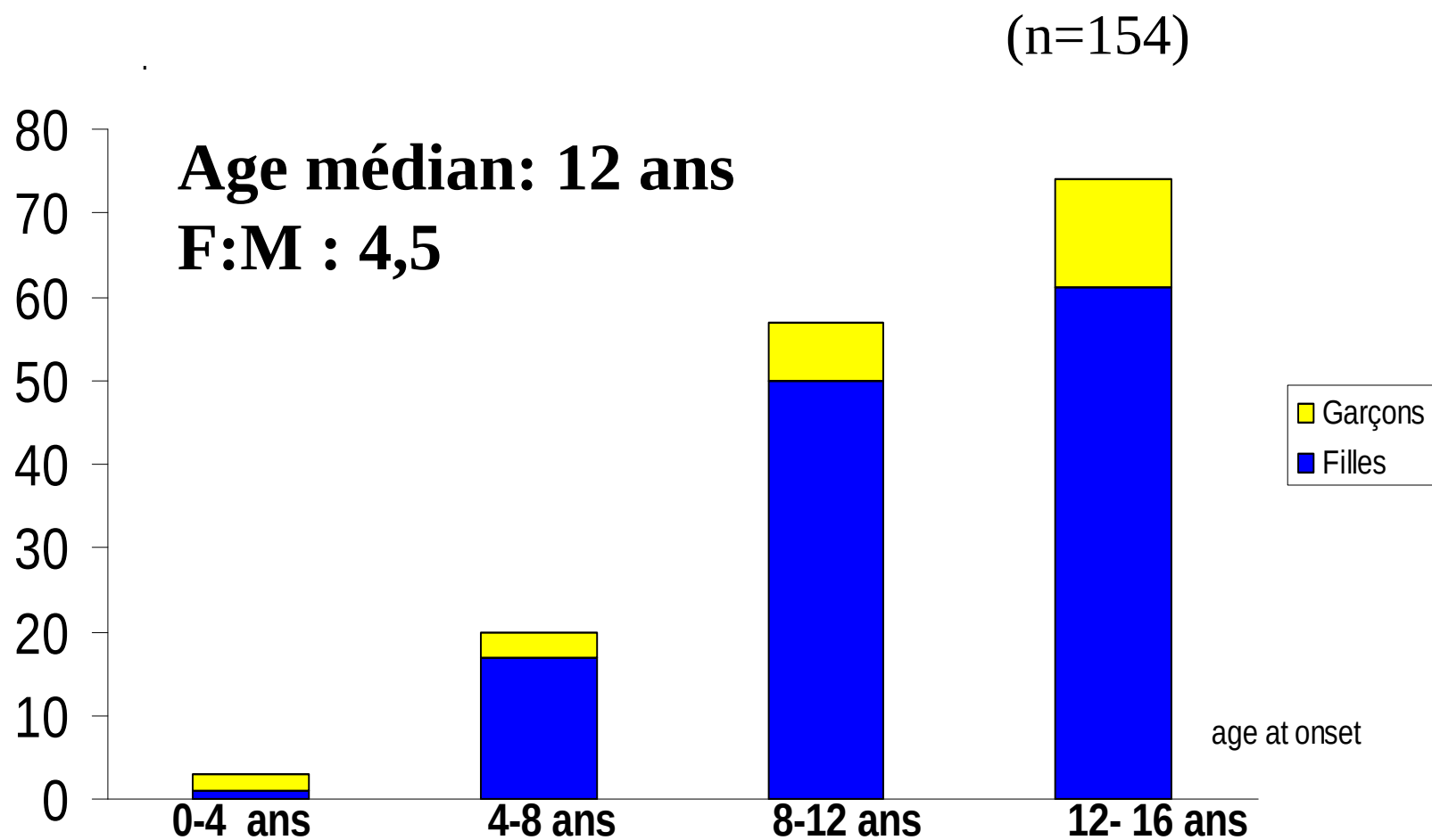
* See notes for criteria details

Classification plus précise, plus de critères immunologiques
Peu de spécificité/SAPL

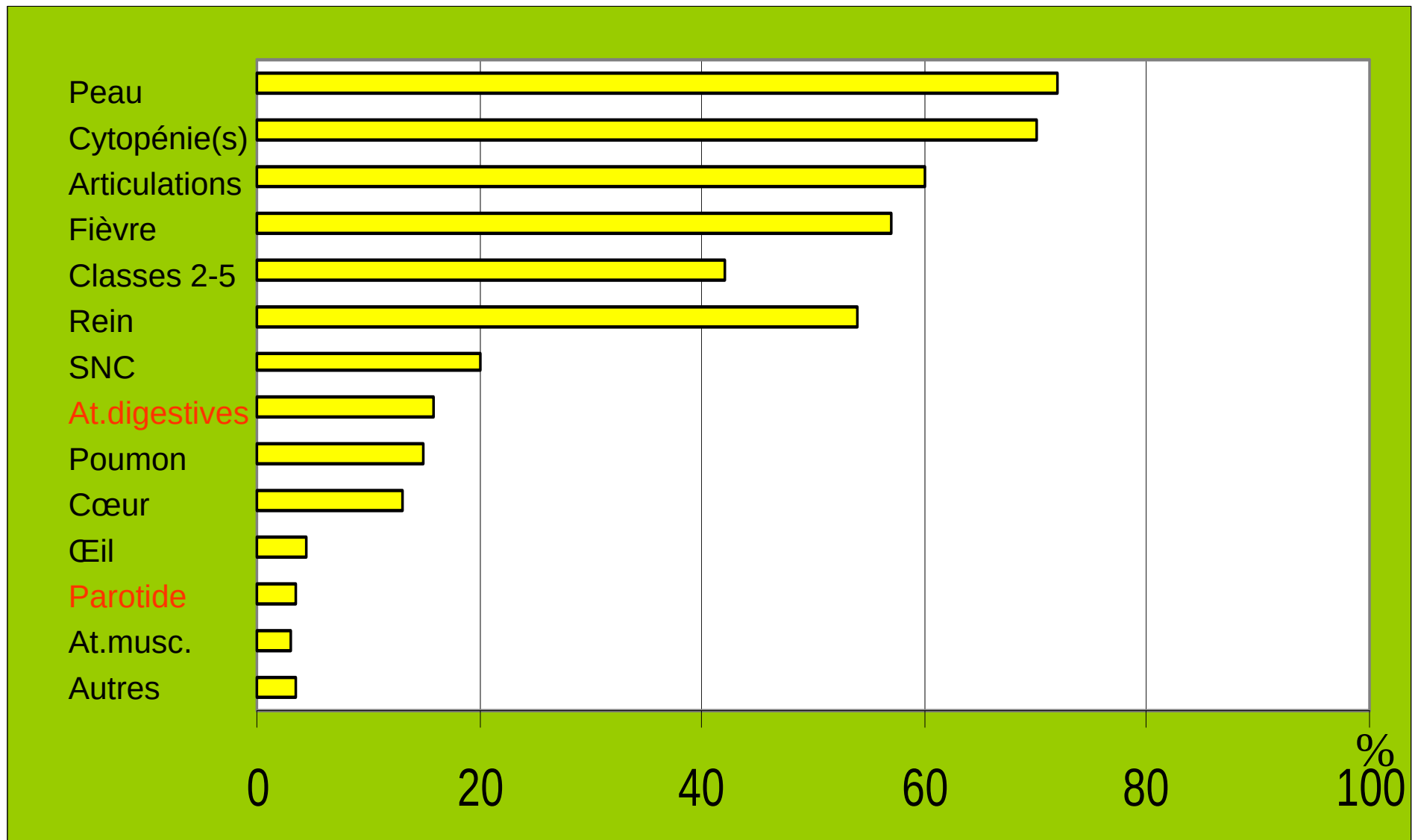
LES systémique pédiatrique

- Rare: 2-5 % LES
- Sexe ratio: 1/5 à 1/8
- Plus sévère que chez l'adulte : atteintes rénales, neurologiques

AGE AU DIAGNOSTIC

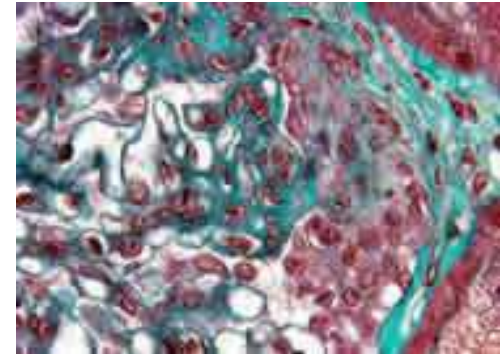


ATTEINTES INITIALES



ATTEINTE RENALE INITIALE: 66/81 PBR

*Une atteinte rénale sévère 3-4
est révélatrice chez 26% des enfants
Une atteinte rénale sévère 3-4 représente 61%
des atteintes rénales
Absence de corrélation anatomoclinique*



SEVERITE DE L'ATTEINTE RENALE EN PEDIATRIE

n		I	II	III	IV	V
Cameron 1994	420	6	19	23	43	34
Yang 1994	169	3	31	18	41	7
Baqi 1996	56	7.2	25	21.4	42.9	3.6
Takei 1997	211	11.4	32.7	12.3	31.3	10.9

ATTEINTE RENALE INITIALE

DEPISTAGE SYSTEMATIQUE (BU)

DISCUSSION PBR SI PROTEINURIE > 0,5 g/j

Atteinte cutanée polymorphe



ATTEINTES SEVERES INITIALES

⌘ Atteintes rénales classe III, IV, SHU: 42

⌘ Tamponnade: 2

⌘ Pancréatite: 6

⌘ myosite intestinale avec ileus: 2

⌘ thrombose: 4

⌘ gangrène des doigts: 1

⌘ hémorragie alvéolaire: 1 →

⌘ Atteinte neurologique sévère: 15

⌘ Thrombopénie < 10 000 : 7

⌘ AHA1 (Hb<8g/dL) : 4

⌘ AC anti-II : 2

⌘ SAM: 1

87 évènements
chez 63 enfants
(40%)

Biologie

- FAN: 96 à 100% des cas
- AC anti-DNA dans 85 à 90% des cas
- Anti-Sm: 30%
- APL
- CH50, C3, C4 ↓
- Coombs erythrocytaire

Taux élevé d 'AC anti-DNA + C3 ou C4:

VPP: 100%

1 Traitement spécifique

- Adaptation à la gravité +++
- Plaquenil +
- AINS
- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Biothérapie

Traitement

Education thérapeutique

- Connaissance des symptômes de la maladie, en précisant les signes évocateurs de poussée lupique
- Explication du profil évolutif du LES
 - Suivi prolongé avec dépistage de l'atteinte rénale+++
- Effets indésirables possibles des traitements prescrits
- Risques de l'arrêt intempestif du traitement
- Nocivité du tabac
- Contraception adaptée
- Nécessité d'une photoprotection passive et active (protection vestimentaire, application toutes les 3 à 4 heures d'un écran solaire d'indice très élevé sur les régions découvertes)
- Vaccinations

Traitement

- Atteintes bénignes ou modérées (articulaires, cutanées):

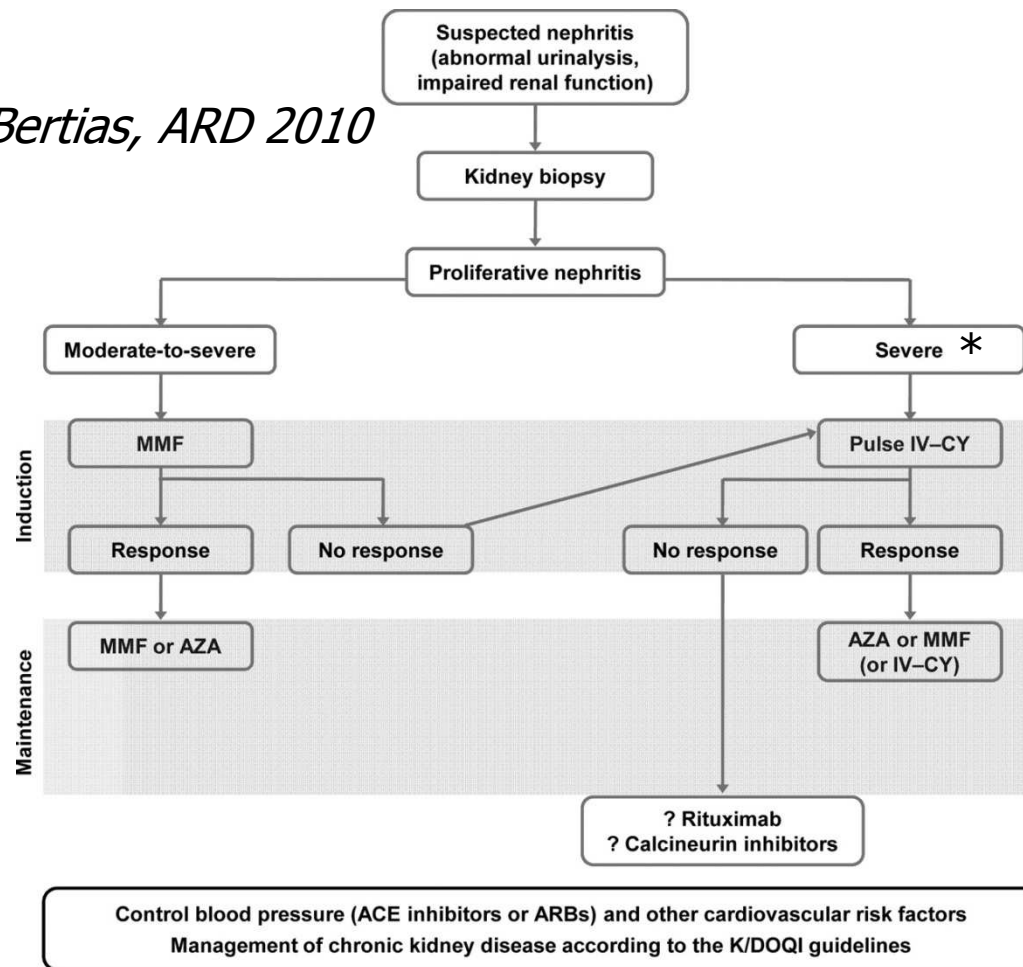
Plaquenil,

Aspirine, AINS,

corticoïdes **faibles doses** ($< 0,5 \text{ mg/kg/j}$)

Néphropathie lupique

Bertias, ARD 2010



Traitement d'entretien

EULAR, 2008:

MMF en traitement d'entretien:
intolérance ou inefficacité de l'Imurel?

Ethnie à prendre en compte ?

*- impairment of renal function :

increase in serum creatinine $\geq 30\%$ and/or proteinuria ≥ 3.0 g/day)
- and/or presence of adverse renal biopsy histological findings
crescents and/or fibrinoid necrosis $>25\%$ of glomeruli,
chronicity index >4 or chronicity index >3
activity index >10).

Traitements préventifs

- Ostéoporose précoce
 - *Compeyrot-Lacassagne, 2007:*
58% ostéoporose/ostéopénie 3 ans après le diagnostic de LED chez 64 enfants
Calcium, vitamine D, exercice physique
Bisphosphonates si symptomatique
- Retard statural
Discussion GH

- Athérosclérose précoce ?

- *Sarkissian, 2007*

- Profil lipidique « athérogène » au diagnostic de LED chez 134 enfants (aggravé par la corticothérapie)

- *Schanberg, 2012*: pas d'efficacité à 3 ans des statines (épaisseur intima carotidienne)

- *Ardoïn, 2013*: études *post hoc* ..à *posteriori*..:

- Efficacité chez les filles post pubères, CRP >1,5 mg/L

Traitement

⌘ Contraception

- ☑ oestroprogestatifs CI ?
- ☑ Progestatif pur (Lutéran)

⌘ Fertilité et grossesse

- ☑ A aborder systématiquement
- ☑ Fertilité normale en dehors des poussées et du SAPL
- ☑ Suivi spécialisé++

Les recommandations (1)

recommandations vaccinales spécifiques des personnes ID ou aspléniques , HCSP, CTV, février 2012

	Vaccins Contre-indiqués	Vaccins spécifiques recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaire
Maladie auto-immune et Tt par corticothérapie* et/ou IS et/ou biothérapie	BCG Grippe vivant ROR* Varicelle* Fièvre jaune*	Grippe inact. Pneumocoque	DTPCHib Hite B Men C HPV	corticothérapie inhalée n'est pas une CI si pas autre Tt IS

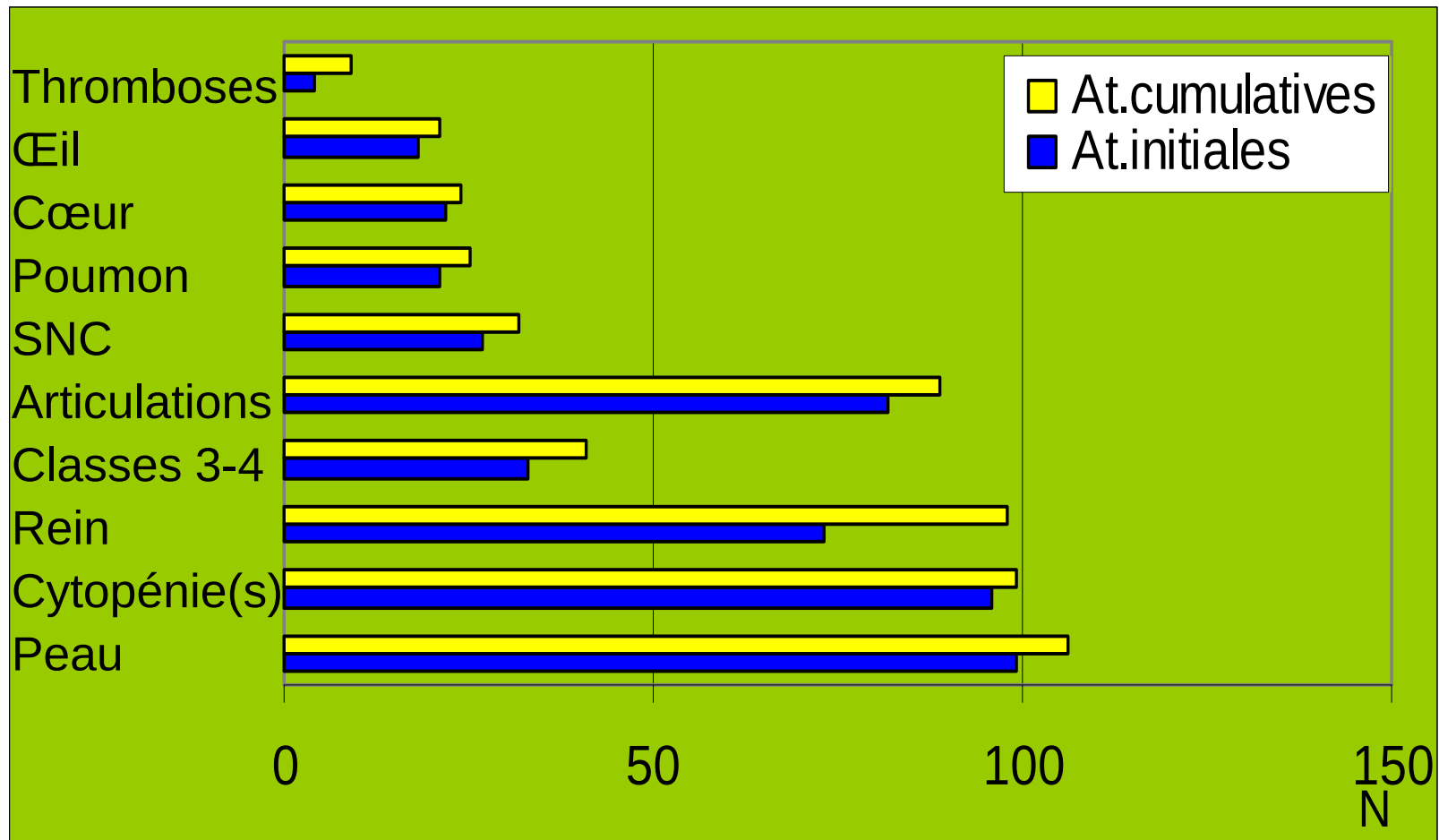
**Si corticothérapie ≤ 10 mg/j eq. prednisone (≤ 2 mg/kg/j chez l'enfant)
Et pas de traitement IS et/ou biothérapie la vaccination par un vaccin vivant peut être réalisée**

Si corticothérapie > 10 mg/j (> 2 mg/kg/j chez l'enfant) et < 2 semaines le vaccin vivant peut être réalisée (sauf pour bolus $\Rightarrow$ 3 mois de CI)

Traitement (5)

- Vaccinations
 - vaccins inactivé efficaces
 - vaccination contre l'hépatite B: absence de lien de causalité trouvé avec LED
 - CI vaccin vivant pendant un traitement IS

EVOLUTION ATTEINTES CUMULATIVES



*Séquelles à long terme après un diagnostic
de LED pédiatrique, Arthr Rheum 2003*

387 patients, suivi: 6 ans

– Séquelles: 50% des patients

- Rénal: 22%
- Neuropsychiatrique: 15%

Déficit cognitif, psychose, épilepsie, AVC,
neuropathie, myélite transverse

- Rhumatologique: 12%
- Oculaire: 11%
- Cutané: 10%

Table 2. Frequency of damage in the 12 organ systems/domains of the SDI and frequency of growth failure and delayed puberty in the study patients examined as a whole and divided into 4 disease duration intervals*

	All patients (n = 1,015)	0.5-1 (n = 172)	1-3 (n = 370)	3-5 (n = 181)	>5 (n = 292)	P
SDI domain						
Ocular	83 (8.2)	6 (3.5)	15 (4.1)	11 (6.1)	51 (17.5)	<0.001
Neuropsychiatric	109 (10.7)	15 (8.7)	32 (8.6)	16 (8.8)	46 (15.8)	0.013
Renal	132 (13.0)	14 (8.1)	34 (9.2)	27 (14.9)	57 (19.5)	<0.001
Pulmonary	18 (1.8)	2 (1.2)	5 (1.4)	3 (1.7)	8 (2.7)	0.51
Cardiovascular	30 (3.0)	1 (0.6)	6 (1.6)	5 (2.8)	18 (6.2)	0.001
Peripheral vascular	49 (4.8)	2 (1.2)	9 (2.4)	11 (6.1)	27 (9.2)	<0.001
Gastrointestinal	22 (2.2)	2 (1.2)	9 (2.4)	2 (1.1)	9 (3.1)	0.38
Musculoskeletal	109 (10.7)	11 (6.4)	36 (9.7)	14 (7.7)	48 (16.4)	0.002
Skin	77 (7.6)	5 (2.9)	20 (5.4)	15 (8.3)	37 (12.7)	<0.001
Premature gonadal failure	29 (2.9)	3 (1.7)	5 (1.4)	5 (2.8)	16 (5.5)	0.011
Diabetes† (regardless of treatment)	4 (0.4)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.7)	0.66
Malignancy	0	0	0	0	0	-
Growth failure	144 (15.3)	15 (8.7)	42 (11.6)	24 (15.2)	63 (25.2)	<0.001
Delayed puberty	63 (11.3)	7 (6.4)	25 (9.9)	12 (12.1)	19 (19.7)	0.02

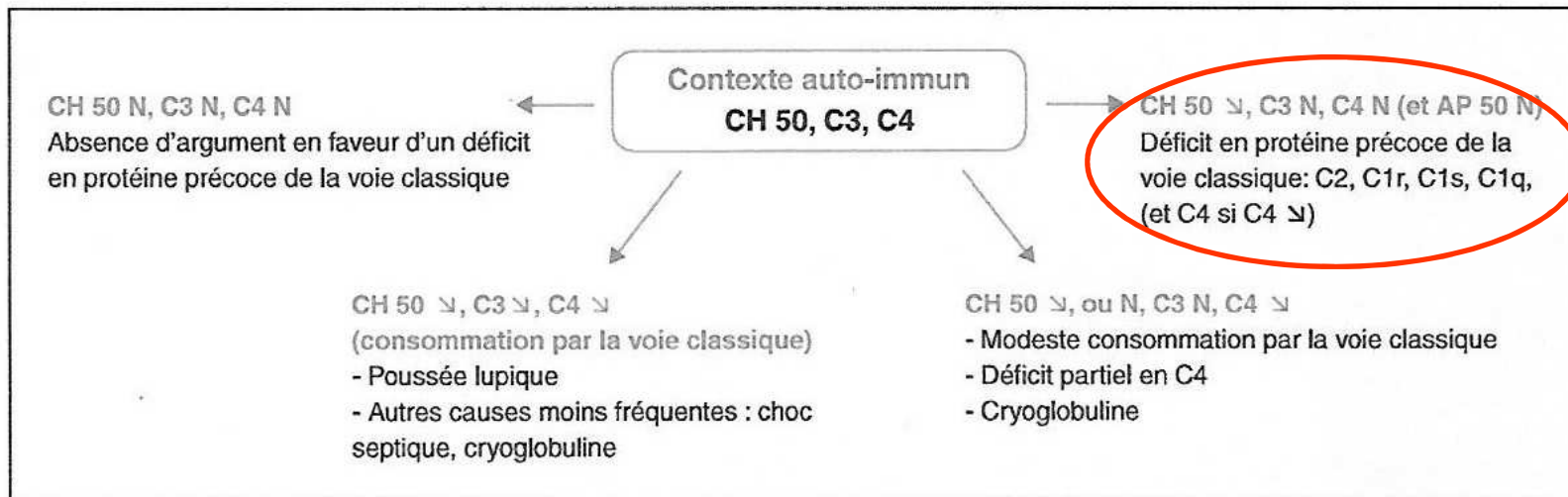
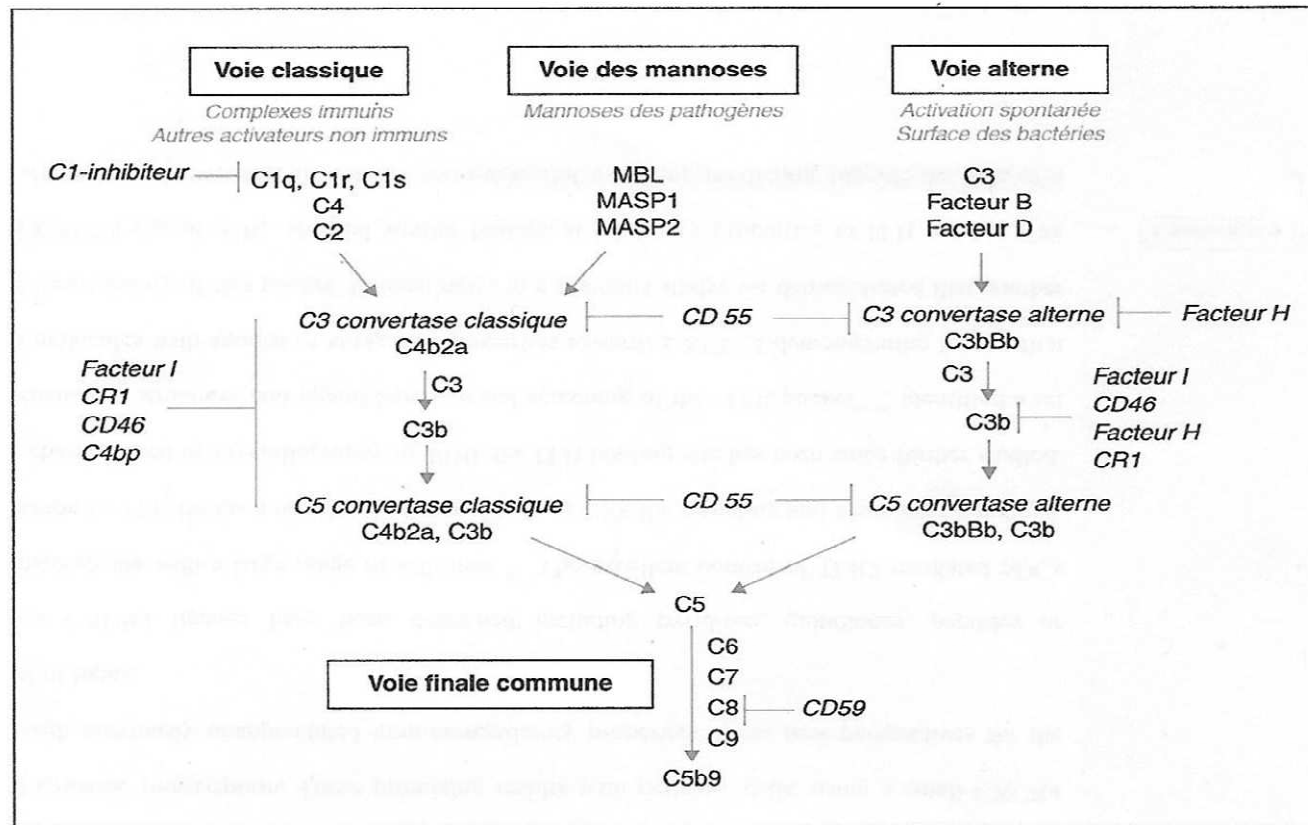
Autres complications à long terme

- Atherosclerose précoce chez l'adulte jeune
- LED et lymphomes?
 - 1585 adultes
 - Augmentation de l'incidence des LNH (RR: 5.2),
des cancers du poumon (RR: 1.9),
du foie (RR: 8), de la vulve et du vagin (RR: 5.7)

- Zoé,
- Aucun antécédent familial ni personnel
- Croissance staturo-pondérale normale
- 22 mois:
 - Rash malaire, arthrites des IPP
 - NFS: Leuconeutropénie modérée
 - ANA, Anti Ssa, SSb
 - C3, C4: N

Quel examen ?

CH50: 10%



Déficit homozygotes en fraction du complément

- Prédisposition au LS: C1q (93%), C1 r,s (57%), C4 (80%), C2 (32%), C3 (16%)
- Infections bactériennes (germes encapsulés)
- Anti SSA +, SSb+, DNA - : le plus fréquent
- Cause la plus fréquente de LS « monogénique »
- Défaut de clairance des corps apoptotiques

- Michel
- 4 ans:
 - Parents consanguins
 - Petite taille – 3 DS inexpliquée
 - Spasticité
 - arthrites, rash lupique anémie hémolytique, FAN, anti-DNA

?



case 10 - 4 1/2 yrs case 2 - 6 yrs case 8 - 8 yrs case 6 - 10 yrs case 1 - 11 yrs case 9 - 12 yrs



case 8 - 3 1/2 yrs case 10 - 4 1/2 yrs case 2 - 6 yrs case 9 - 12 yrs case 1 - 15 yrs



case 8 - 8 yrs case 6 - 10 yrs case 7 - 11 yrs

SPENCD

mutation TRAP

(Tartrate-resistant acid phosphatase)

Spondylenchondrodysplasie (SPENCD)

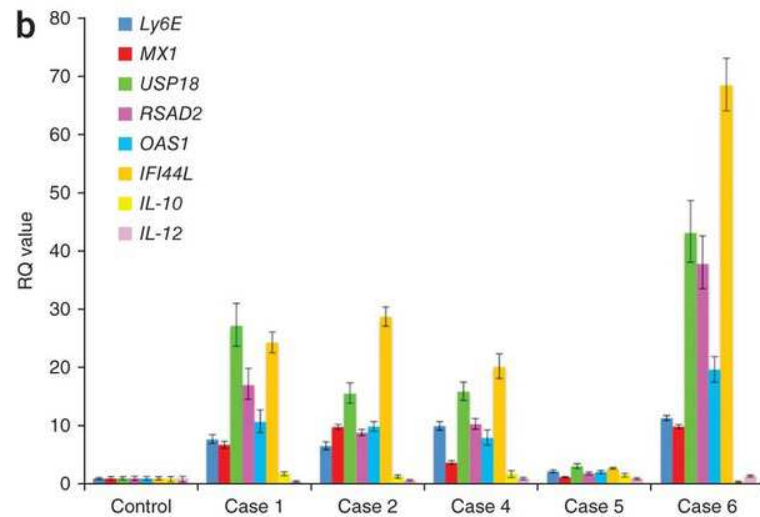
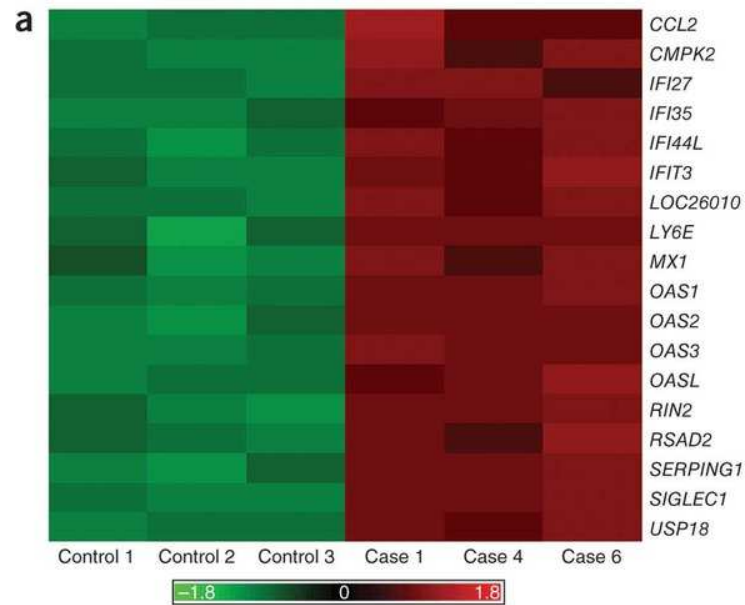
Dysplasie osseuse $\pm$ auto-immunité $\pm$ déficit immunitaire (?)

$\pm$ signes neurologiques

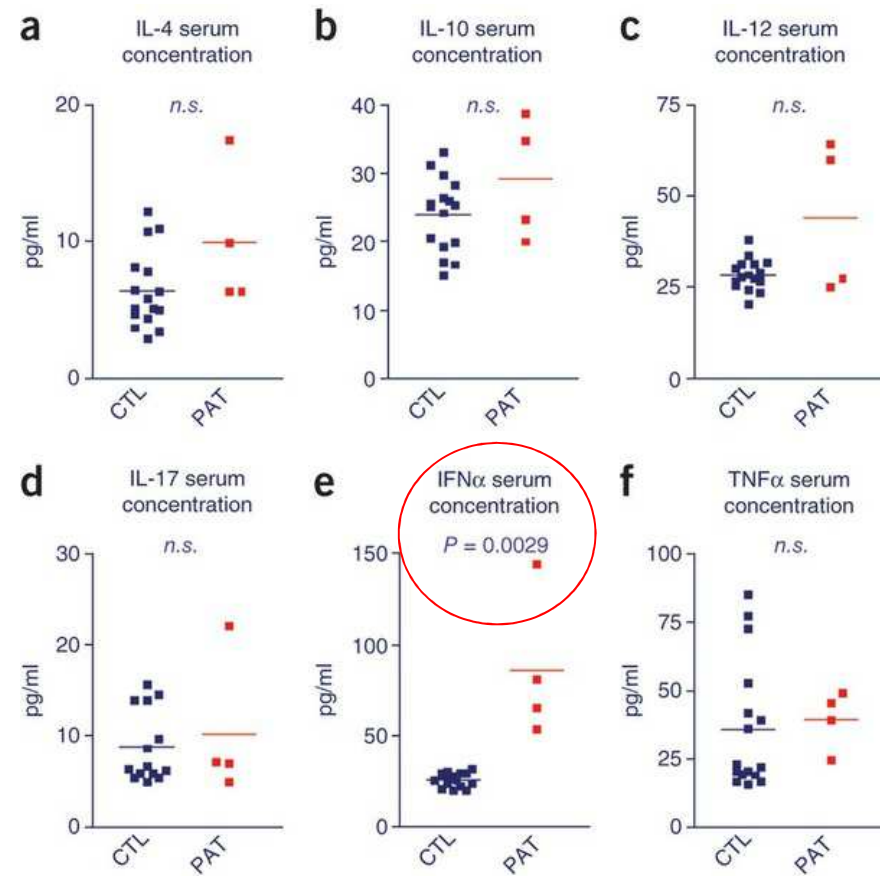


Crow, Nat Genet 2011: 10 patients

Superti-Furga, Nat Genet 2011: 14 patients

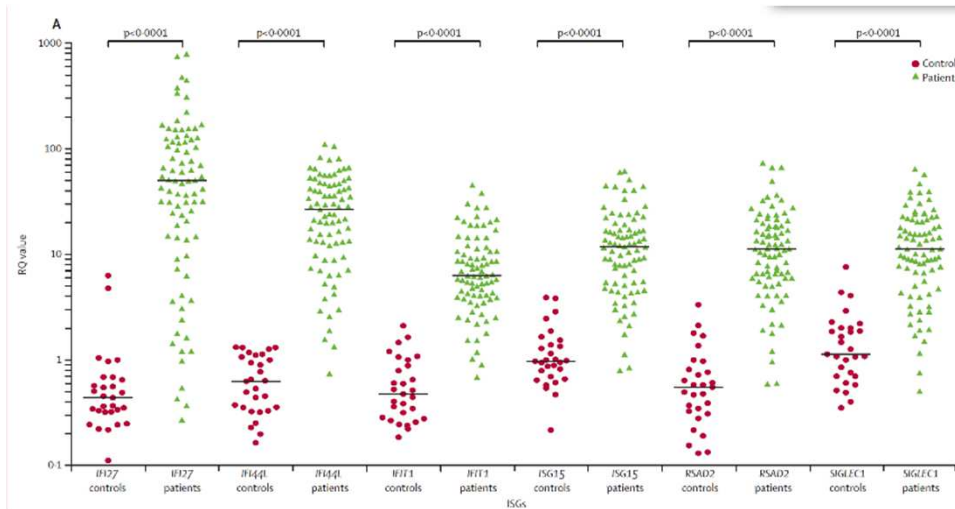


Crow, 2011



Superti-Furga, 2011

Interferonopathies

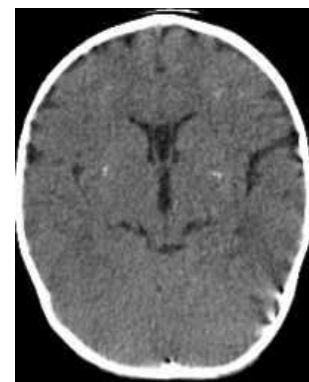
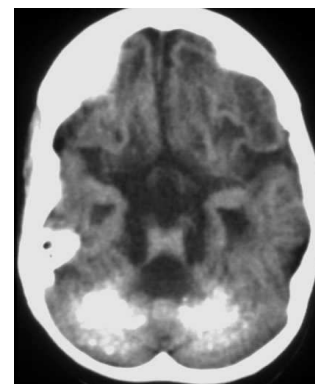
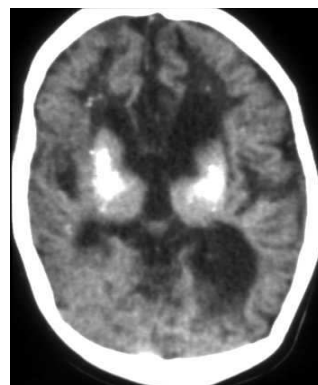


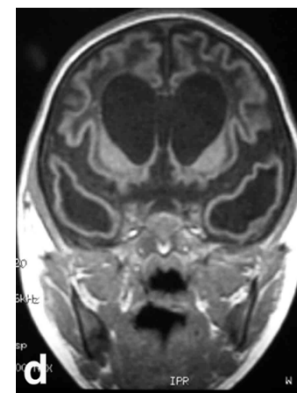
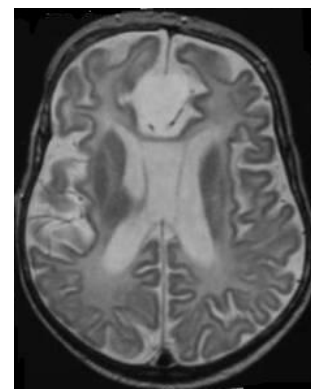
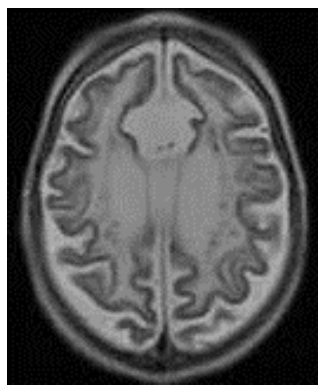
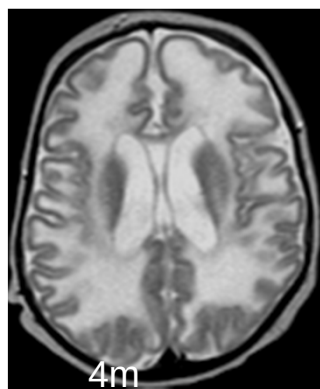
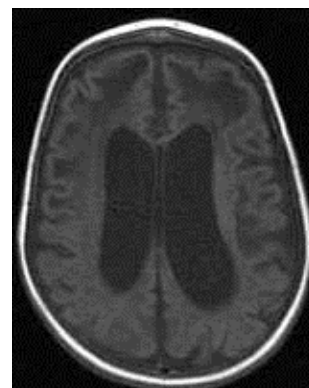
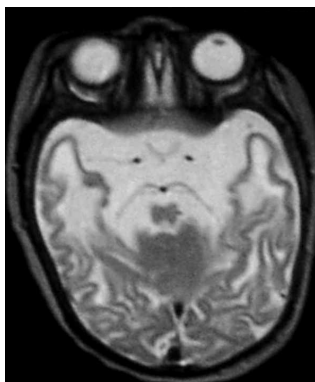
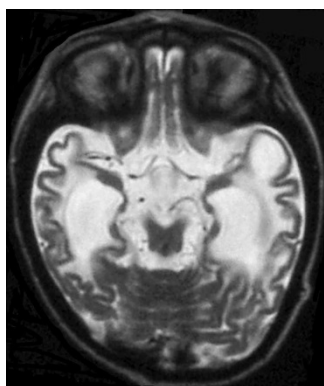
PATHOLOGIES
RARES
MONOGENIQUES:
Les
interferonopathies de
type 1

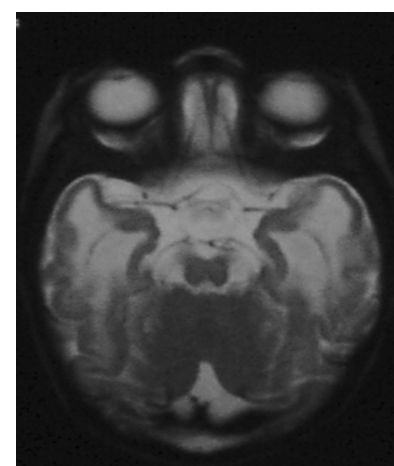
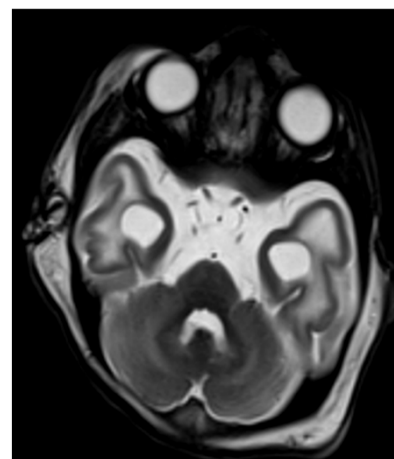
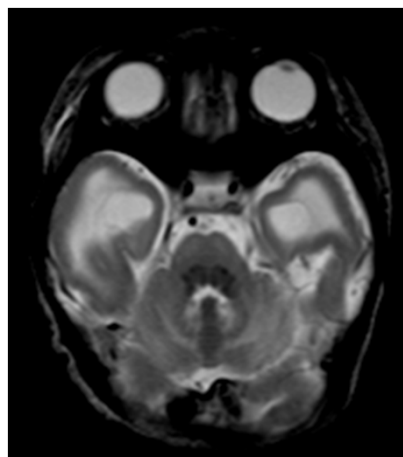
Nom	Gène	Transmission	Phénotype
Syndrome d'Aicardi Goutières (SAG)	<i>TREX1</i> <i>RNASEH2A / B / C</i> <i>SAMHD1</i> <i>ADAR1</i> <i>IFIH1</i>	AR > AD AR AR AR > AD AD	Encéphalopathie, spasticité Calcifications cérébrales Lupus Chiblain (TREX, SAMHD1) Ulcérations cutanées AI lupique voire LS Fièvre récurrente Moya-moya (SAMHD1), nécrose striatale bilatérale (ADAR1)
Spondyloenchondrodysplasie (SPENCD)	<i>ACP5</i>	AR	Dysplasie osseuse , Petite taille Calcifications cérébrales, Spasticité AI lupique, LS, Myosite, Cytopénie AI Déficit immunitaire
STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)	<i>STING</i>	AD	Lupus / Polyarthrite Pneumopathie interstitielle+ Ulcérations cutanées Déficit immunitaire
Déficit en C1q	<i>C1q</i>	AR	Lupus systémique Déficit immunitaire
Déficit en DNA1L3	DNA1L3	AR	Lupus sytémique (GN, ANCA) Vascularite Mac Duffie

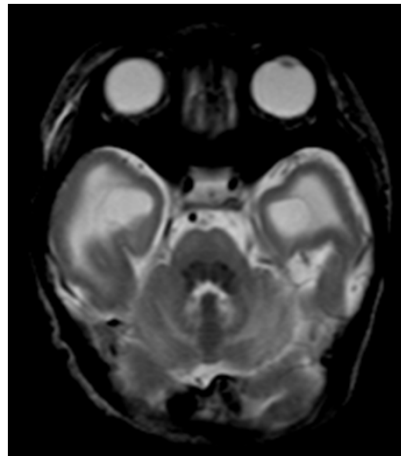
« LUPUS MONOGENIQUE

BRAIN





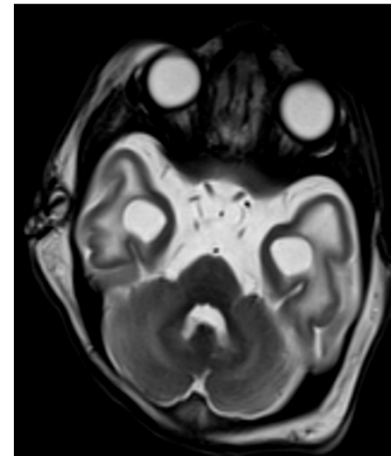




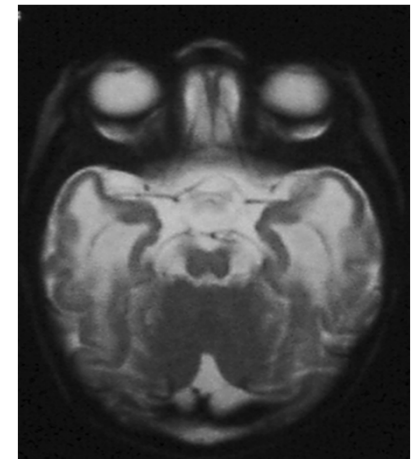
Mitochondrial



CMV



Rubella



AGS

SKIN





Arts S 11-01-'06 1.661.808













Heterozygous Mutations in *TREX1* Cause Familial Chilblain Lupus and Dominant Aicardi-Goutières Syndrome

Gillian Rice, William G. Newman, John Dean, Teresa Patrick, Rekha Parmar, Kim Flintoff, Peter Robins, Scott Harvey, Thomas Hollis, Ann O'Hara, Ariane L. Herrick, Andrew P. Bowden, Fred W. Perrino, Tomas Lindahl, Deborah E. Barnes, and Yanick J. Crow







FIG. 2. A: Violaceous urticarial rash over the trunk of case 1 [IV:2]. B: The hands of case 1 following a request to fully extend her fingers. Note the deformation of the digits, and scars from multiple surgical releases of the proximal inter-phalangeal joints. C: Case 2 [IV:4] demonstrates chilblain like lesions of the helix of the ear. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

RESEARCH ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics

Familial Aicardi–Goutières Syndrome Due to *SAMHD1* Mutations Is Associated With Chronic Arthropathy and Contractures

Russell C. Dale,^{1*} Hannah Gornall,² Davinder Singh-Grewal,³ Melanie Alcausin,⁴ Gillian I. Rice,² and Yanick J. Crow²

¹Neuroimmunology group, Institute of Neuroscience and Muscle Research, University of Sydney, Sydney, Australia

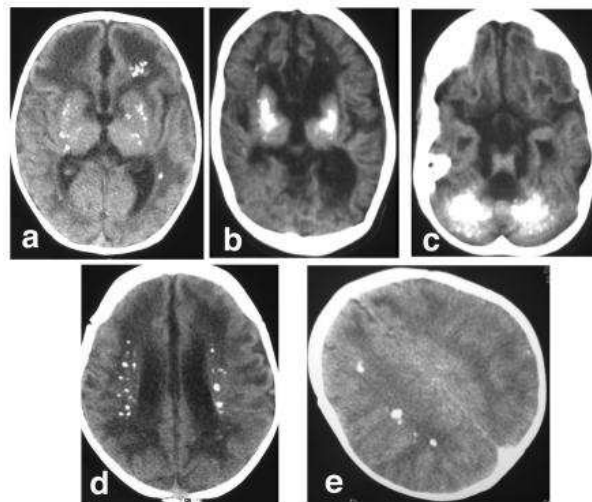
²Genetic Medicine, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Central Manchester Foundation Trust University Hospitals, Manchester, UK

³Department of Paediatric Rheumatology, University of Sydney, Sydney, Australia

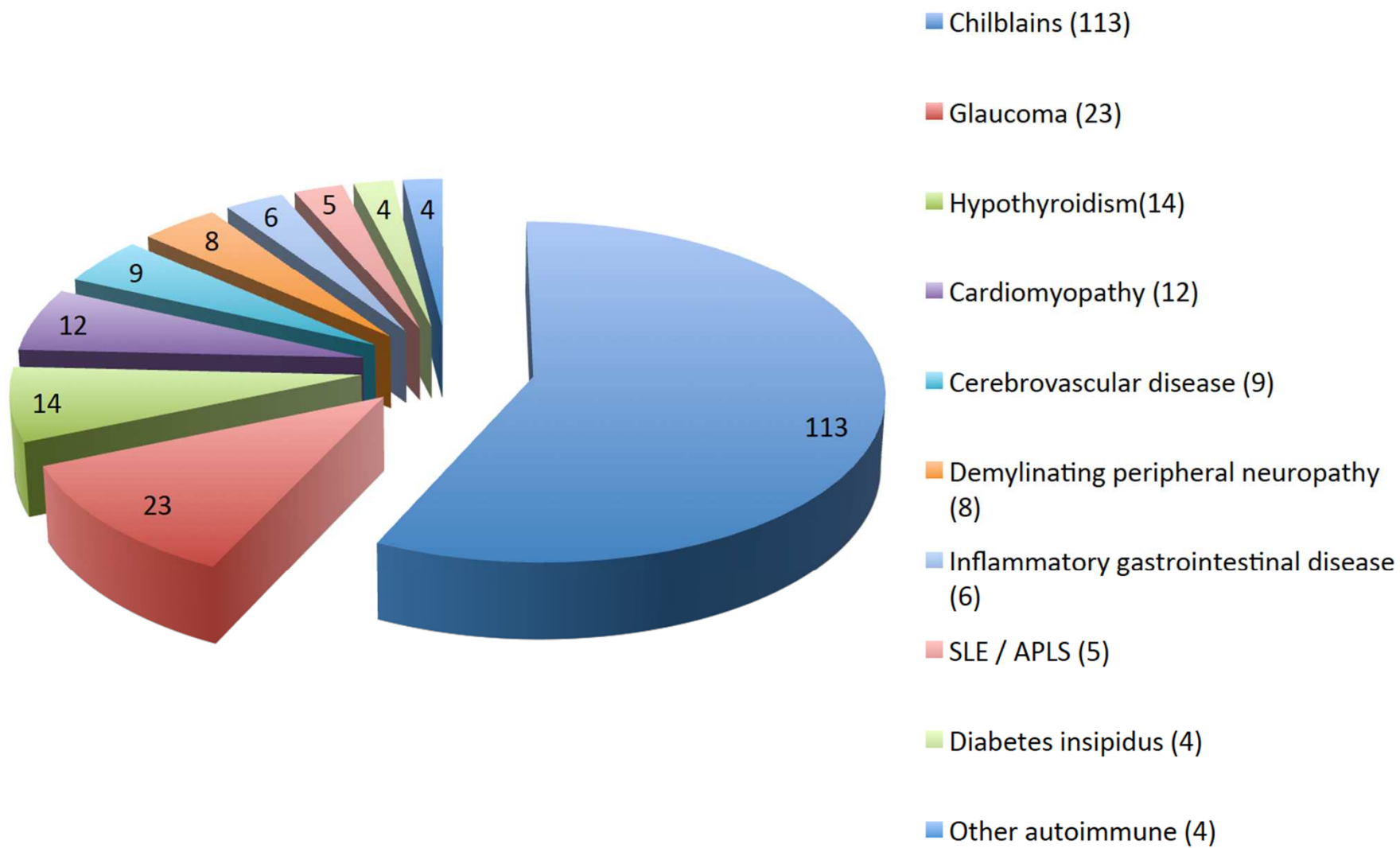
⁴Department of Clinical Genetics, Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Westmead, Australia

Syndrome d'Aicardi-Goutières

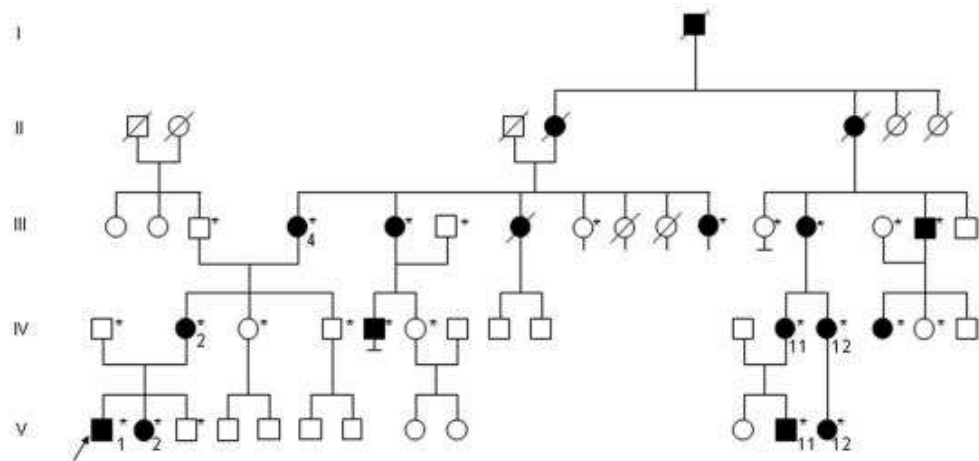
- AR essentiellement
- Hétérogénéité clinique
- Atteinte précoce (premiers mois): atteinte neurologique $\pm$ fièvre hépatosplénomégalie, thrombopénie précoce
- Encéphalopathie, spasticité, microcéphalie progressive
Calcifications Nx gris centraux, atteinte SB
- Association à: auto-immunité, lupus-engelure (40%)



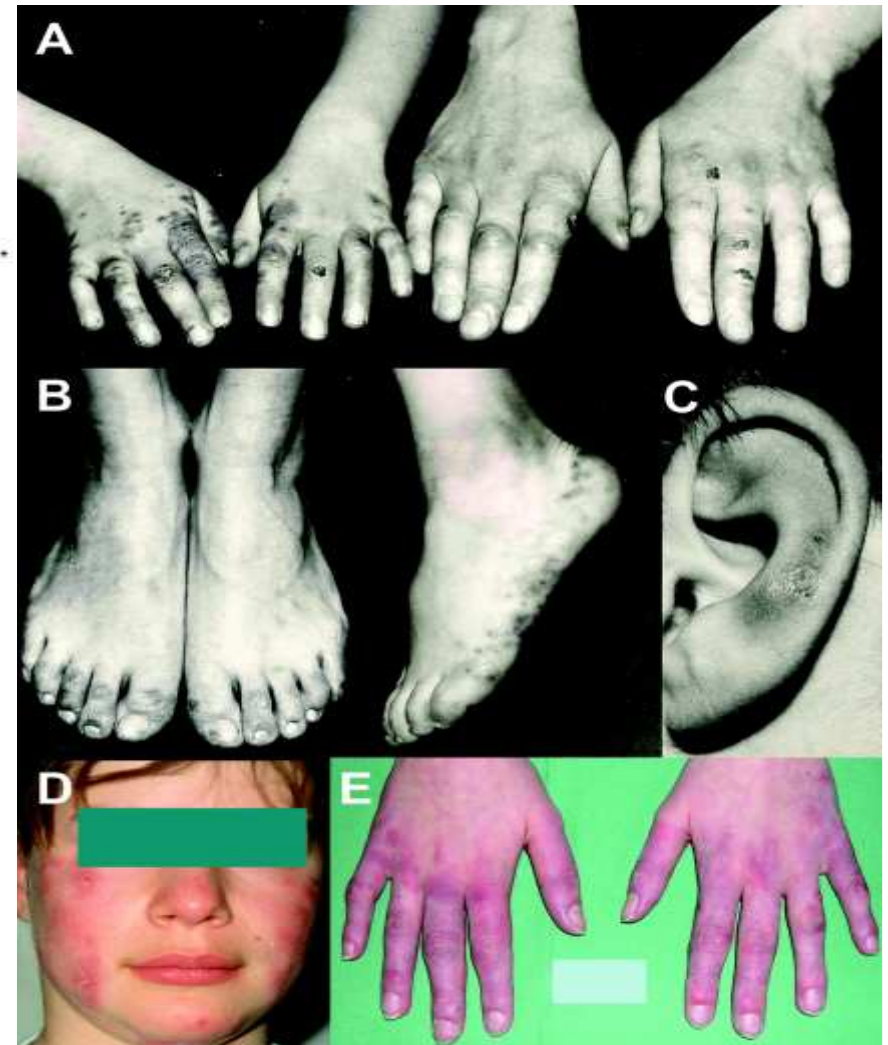
Aicardi et Goutières
1998



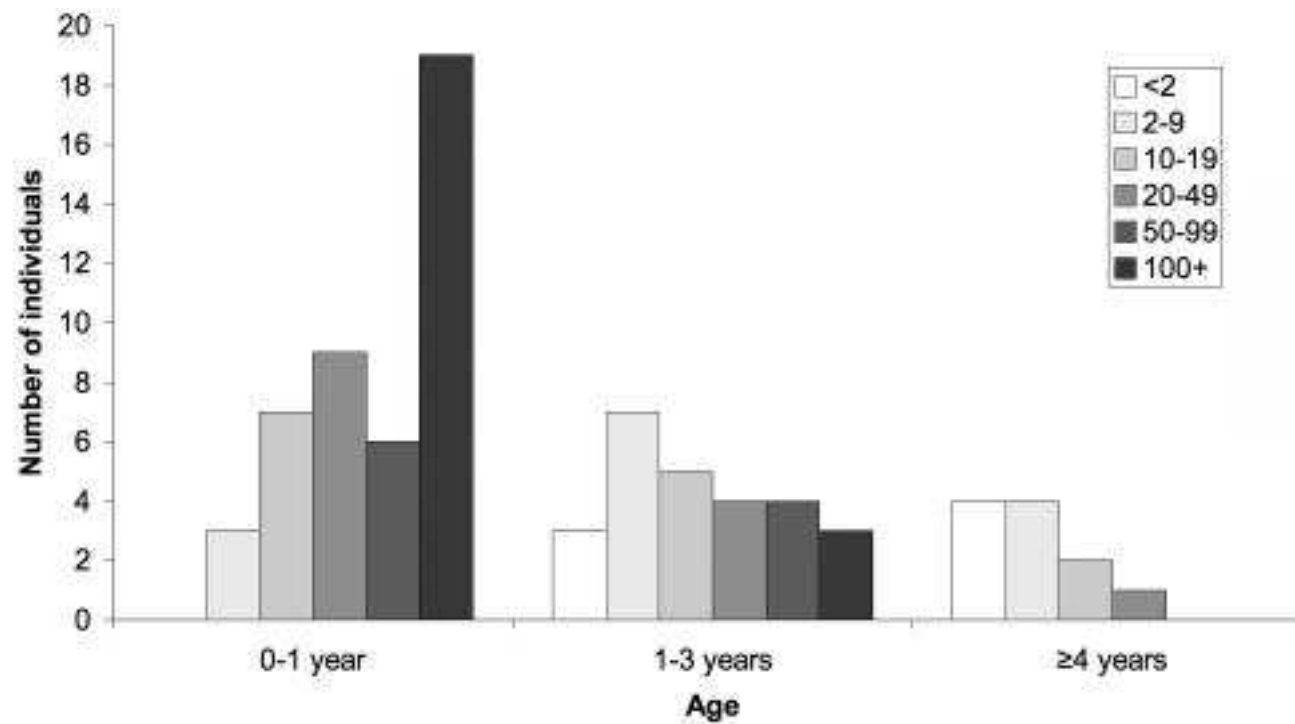
Mutations TREX1, SAMDH1 et lupus engelure



Crow, Am J Hum Genet. 2007



AGS et interféron α



Syndrome d'Aicardi-Goutières

<i>AGS1</i>	TREX1/DNaseIII	35%
<i>AGS2</i>	RNASEH2B	45%
<i>AGS3</i>	RNASEH2C	15%
<i>AGS4</i>	RNASEH2A	<5%
<i>AGS5</i>	SAMHD1/DCIP	~10%
<i>ADAR 1</i>	RNASE	
<i>IFH1</i>		

SPENCD

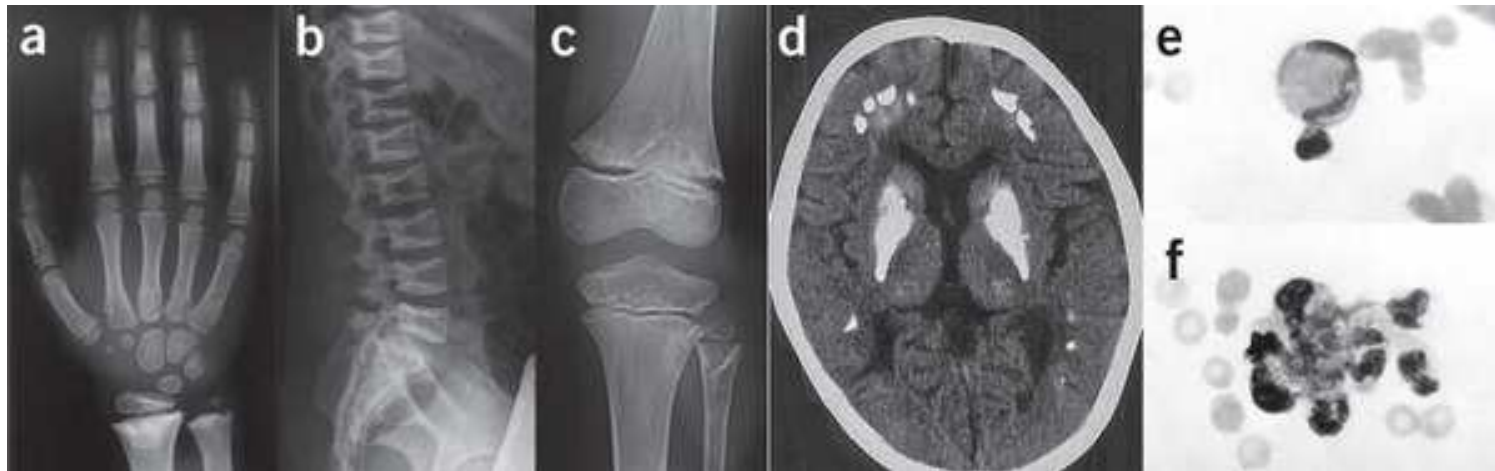
mutation TRAP

(Tartrate-resistant acid phosphatase)

Spondylenchondrodysplasie (SPENCD)

Dysplasie osseuse $\pm$ auto-immunité $\pm$ déficit immunitaire (?)

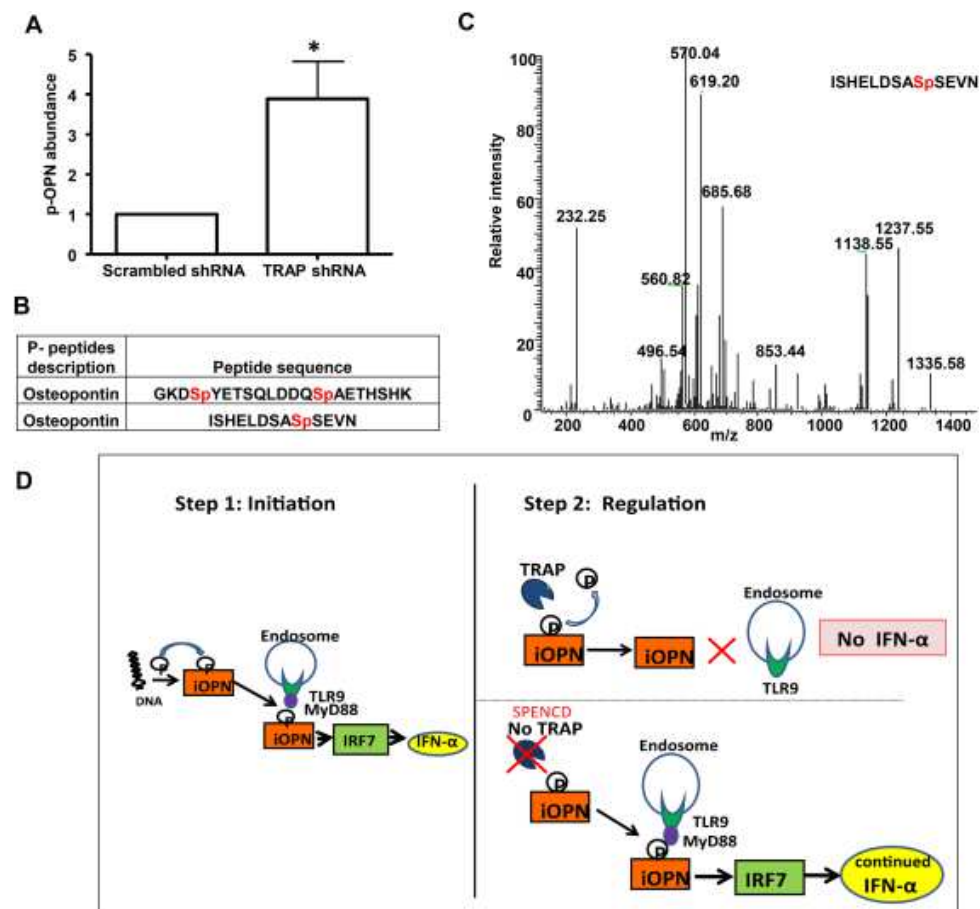
$\pm$ signes neurologiques



Crow, Nat Genet 2011: 10 patients

Superti-Furga, Nat Genet 2011: 14 patients

Tartrate-Resistant Acid Phosphatase Deficiency in the Predisposition to Systemic Lupus Erythematosus



SPENCD et LES

- 9/26 SPENCD= LES (ACR) (Briggs, 2016)
- Mutations hétérozygotes rares de ACP5:
15 / 975 LES vs 2 / 529 ($p = 0.044$)
(An, AR 2016).

Nom	Gène	Transmission	Phénotype
Syndrome d'Aicardi Goutières (SAG)	<i>TREX1</i> <i>RNASEH2A / B / C</i> <i>SAMHD1</i> <i>ADAR1</i> <i>IFIH1</i>	AR > AD AR AR AR > AD AD	Encéphalopathie, spasticité Calcifications cérébrales Lupus Chiblain (TREX, SAMHD1) Ulcérations cutanées AI lupique voire LS Fièvre récurrente Moya-moya (SAMDH1), nécrose striatale bilatérale (ADAR1)
Spondyloenchondrodysplasie (SPENCD)	<i>ACP5</i>	AR	Dysplasie osseuse , Petite taille Calcifications cérébrales, Spasticité AI lupique, LS, Myosite, Cytopénie AI Déficit immunitaire
STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)	<i>STING</i>	AD	Lupus / Polyarthrite Pneumopathie interstitielle+ Ulcérations cutanées Déficit immunitaire
Déficit en C1q	<i>C1q</i>	AR	Lupus systémique Déficit immunitaire
Déficit en DNA1L3	DNA1L3	AR	Lupus sytémique (GN, ANCA) Vascularite Mac Duffie
Déficit en ISG15	<i>ISG15</i>	AR	Calcifications NGC Epilepsie Déficit immunitaire (Mycobactéries)

SAVI

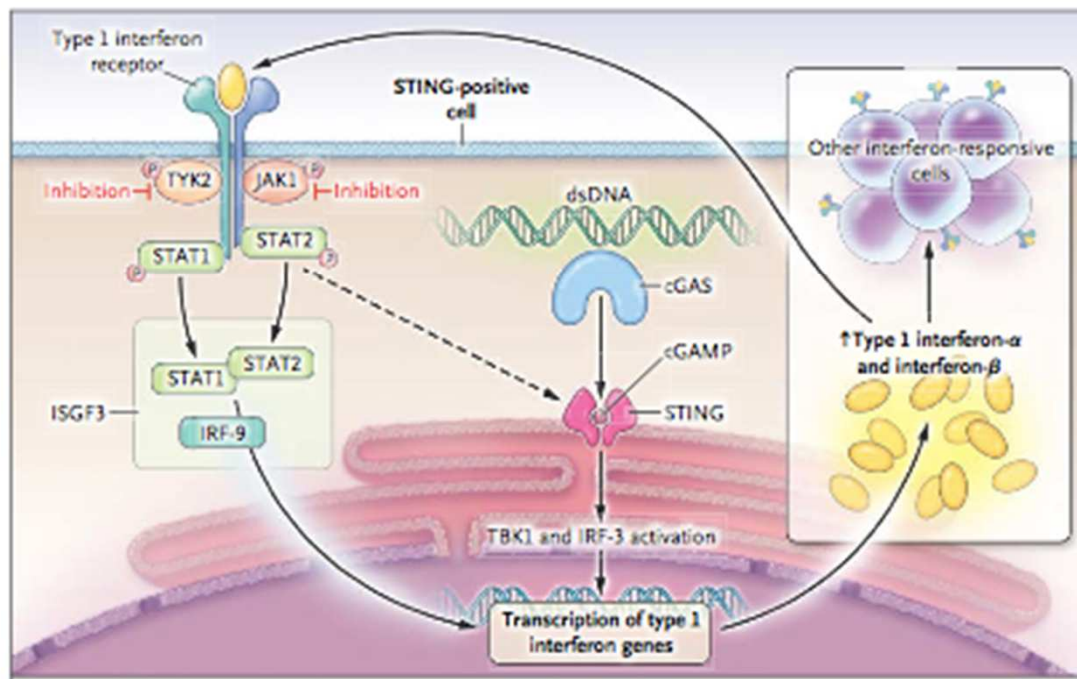
the NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIAL

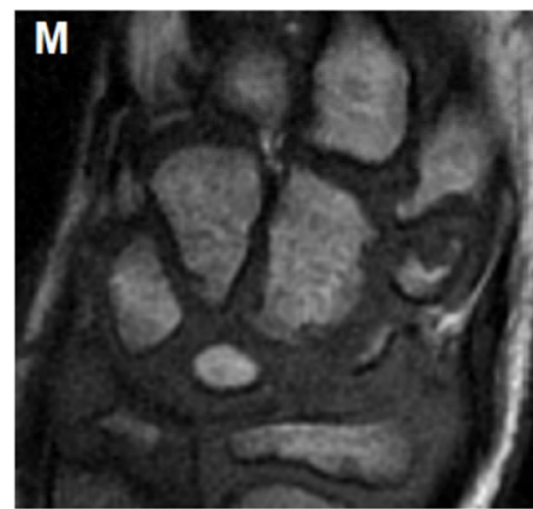
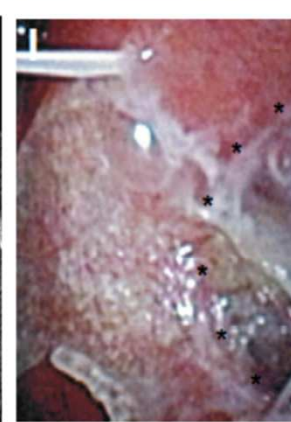
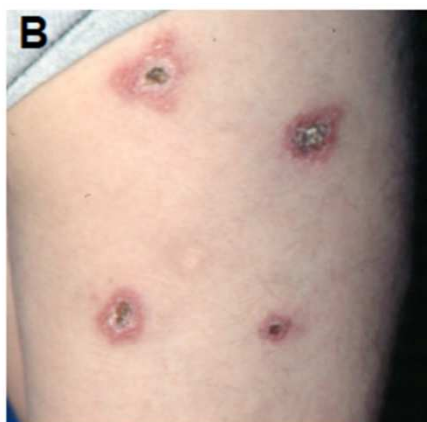


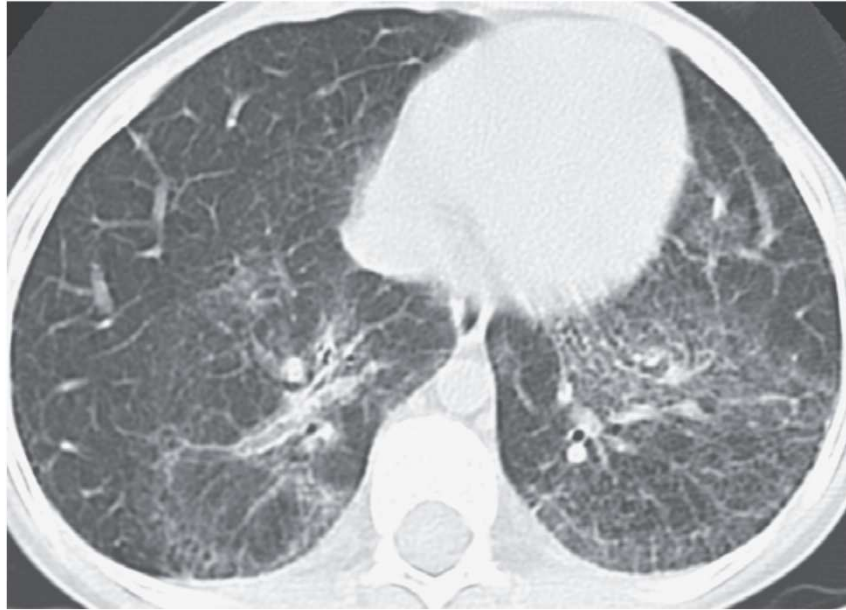
STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy — A New Interferonopathy

Yanick J. Crow, M.D., Ph.D., and Jean-Laurent Casanova, M.D., Ph.D.



Premiers signes: 1 sem-
8j





Pneumopathie interstitielle/
Fibrose
Alévolite macrophagique

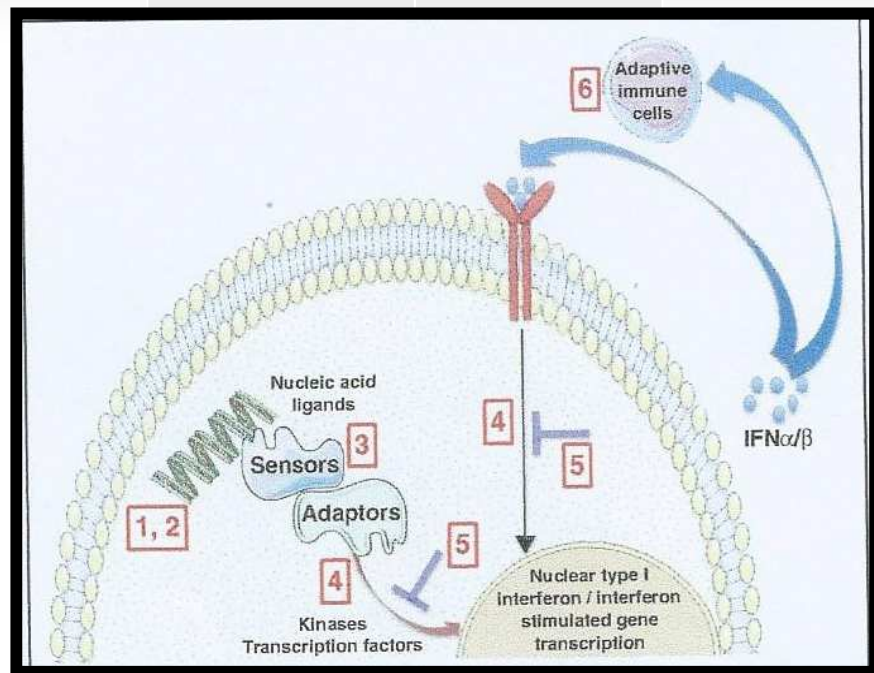
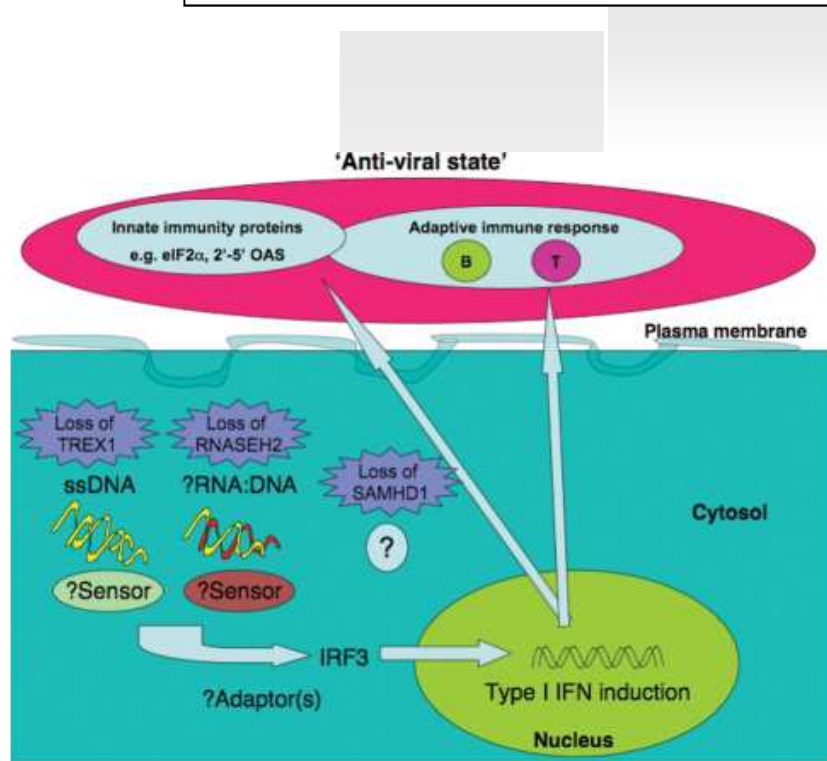
- Fièvre continue/accès
- Syndrome inflammatoire
- Polyarthrite
- Lupus-like »
- FAN, anti-DNA, APL, FR

Défaut du Métabolisme des acides nucléiques

AGS: *TREX1*, *RNASEH2A*, *2B*, *2C*; *SAMHD1*
DNA1L3

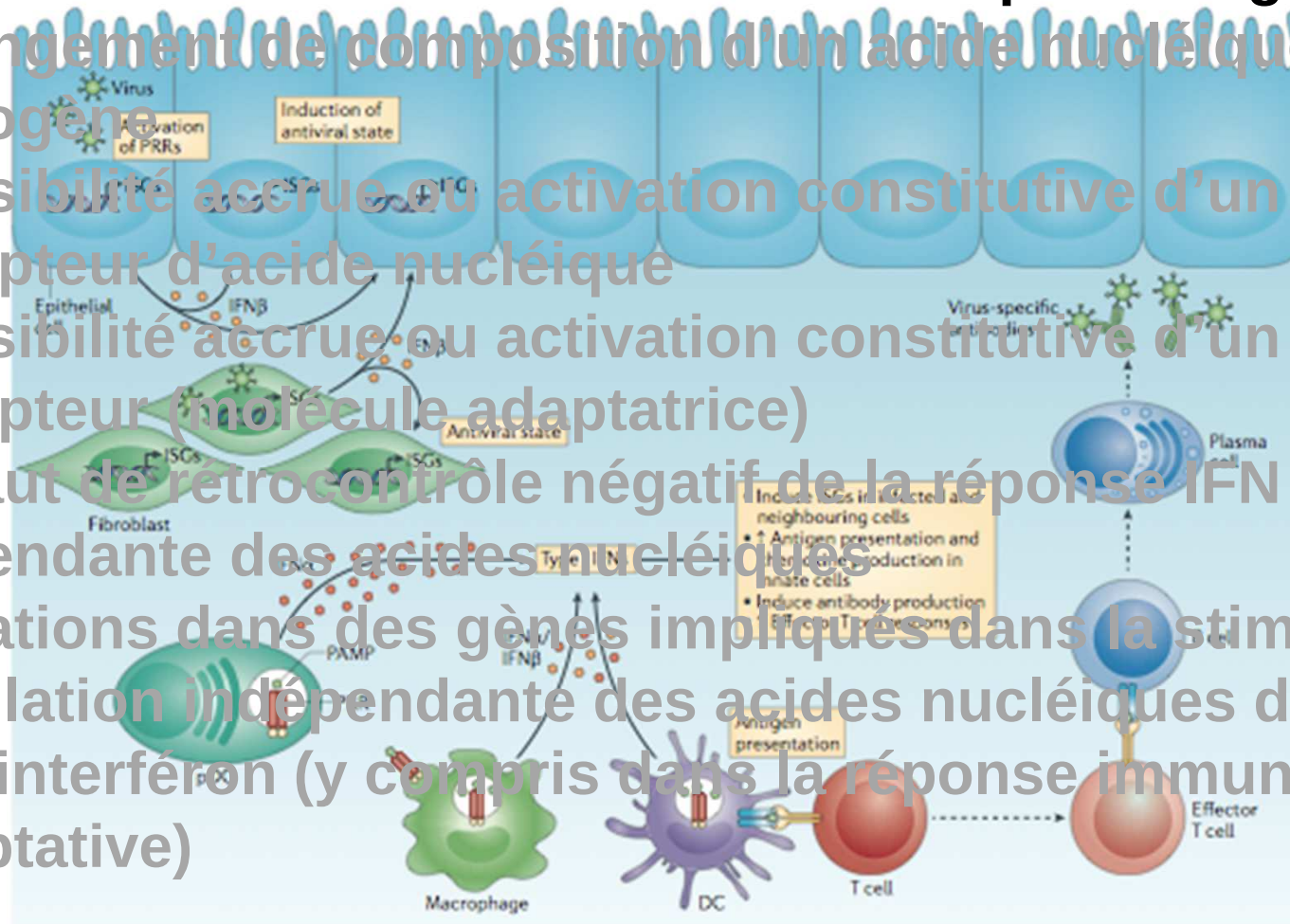
Hyperactivité des Récepteurs de l'immunité innée

AGS: *IFH1*
SAVI: *TMEM173*



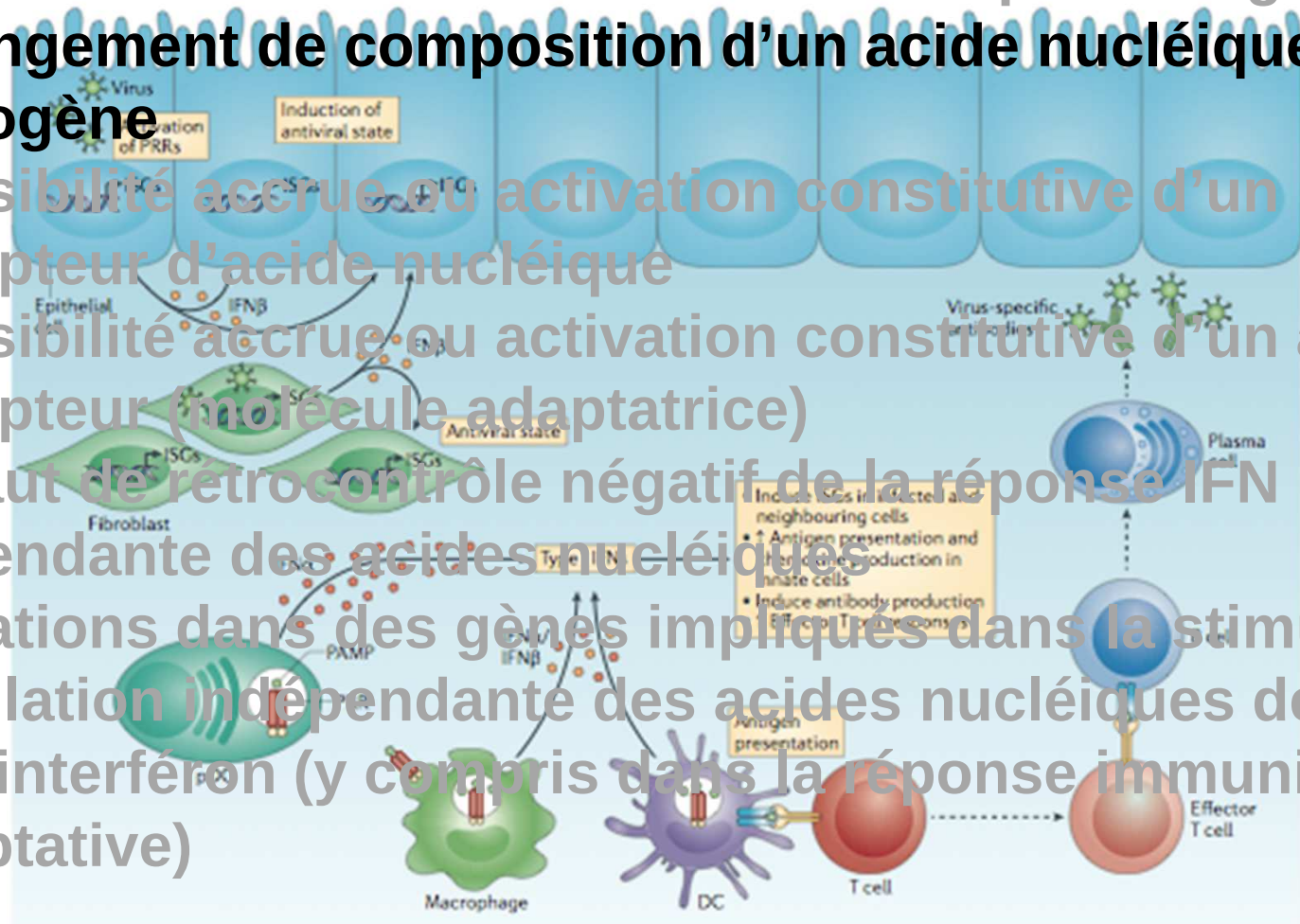
Stimulation inappropriée de la voie de l'interféron de type I

1. Accumulation anormale d'acide nucléique endogène
2. Changement de composition d'un acide nucléique endogène
3. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un récepteur d'acide nucléique
4. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un autre récepteur (molécule adaptatrice)
5. Défaut de rétrocontrôle négatif de la réponse IFN I dépendante des acides nucléiques
6. Mutations dans des gènes impliqués dans la stimulation / régulation indépendante des acides nucléiques de la voie de l'interféron (y compris dans la réponse immunitaire adaptative)



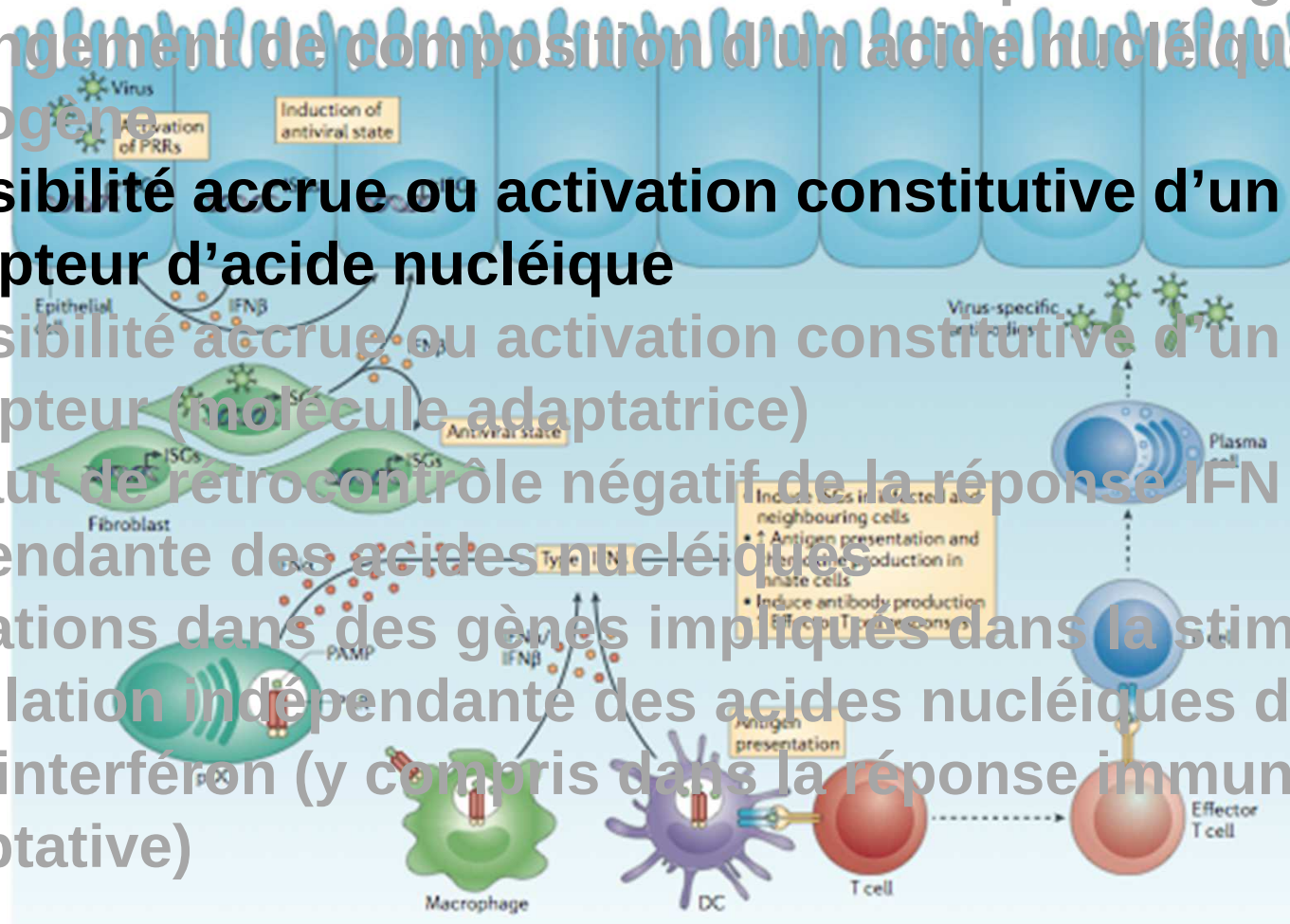
Stimulation inappropriée de la voie de l'interféron de type I

1. Accumulation anormale d'acide nucléique endogène
2. **Changement de composition d'un acide nucléique endogène**
3. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un récepteur d'acide nucléique
4. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un autre récepteur (molécule adaptatrice)
5. Défaut de rétrocontrôle négatif de la réponse IFN I dépendante des acides nucléiques
6. Mutations dans des gènes impliqués dans la stimulation / régulation indépendante des acides nucléiques de la voie de l'interféron (y compris dans la réponse immunitaire adaptative)



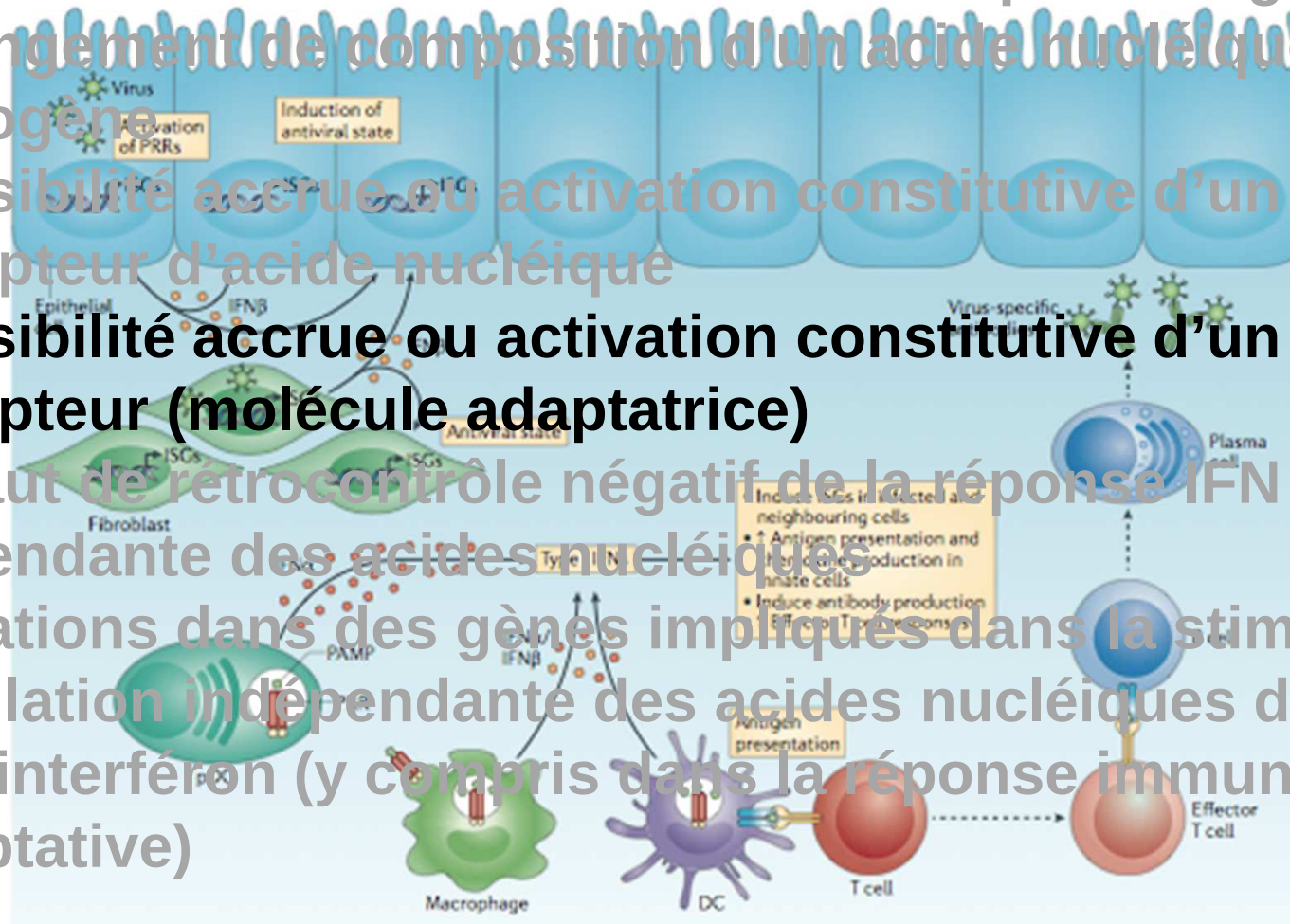
Stimulation inappropriée de la voie de l'interféron de type I

1. Accumulation anormale d'acide nucléique endogène
2. Changement de composition d'un acide nucléique endogène
3. **Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un récepteur d'acide nucléique**
4. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un autre récepteur (molécule adaptatrice)
5. Défaut de rétrocontrôle négatif de la réponse IFN I dépendante des acides nucléiques
6. Mutations dans des gènes impliqués dans la stimulation / régulation indépendante des acides nucléiques de la voie de l'interféron (y compris dans la réponse immunitaire adaptative)



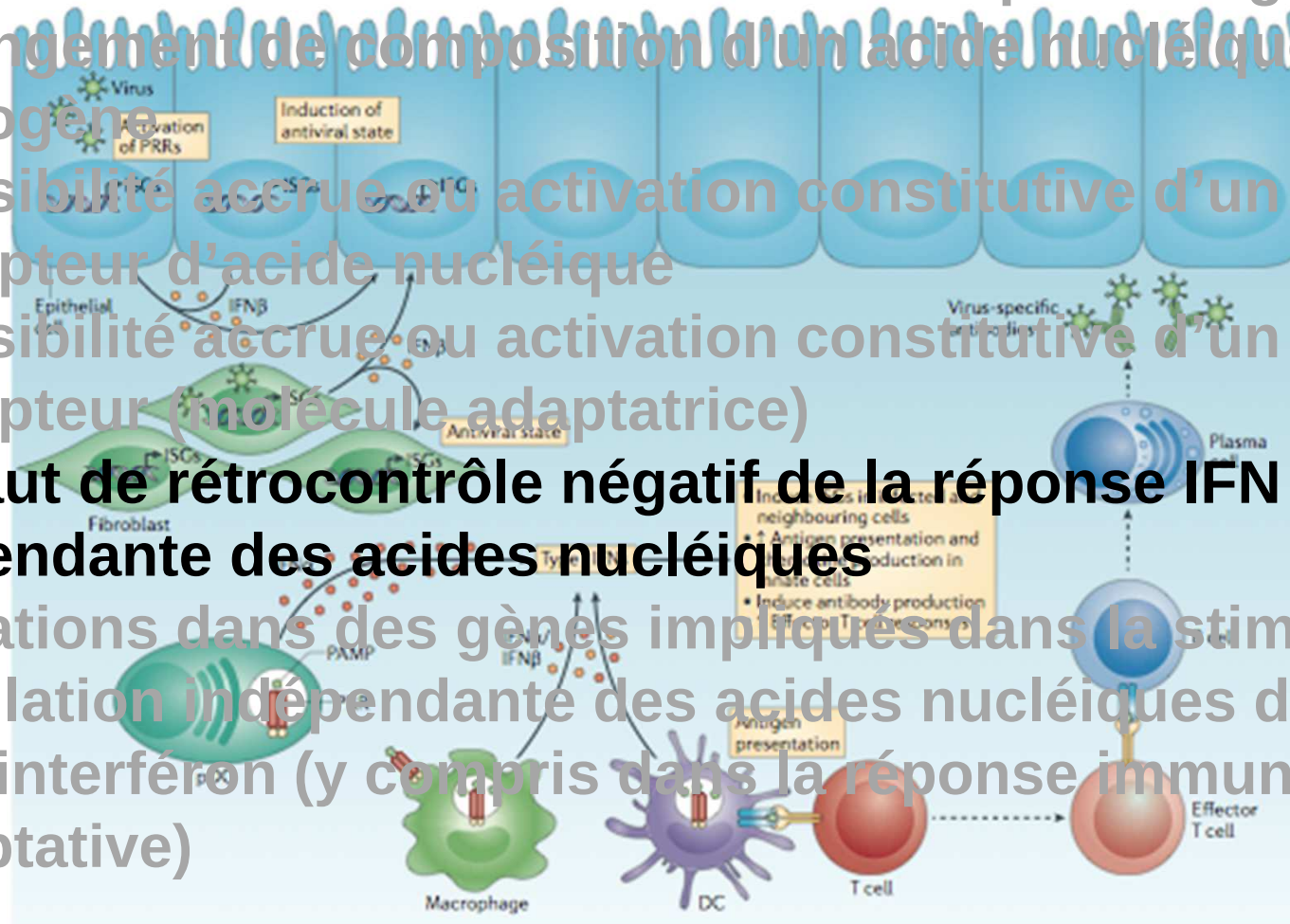
Stimulation inappropriée de la voie de l'interféron de type I

1. Accumulation anormale d'acide nucléique endogène
2. Changement de composition d'un acide nucléique endogène
3. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un récepteur d'acide nucléique
4. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un autre récepteur (molécule adaptatrice)
5. Défaut de rétrocontrôle négatif de la réponse IFN I dépendante des acides nucléiques
6. Mutations dans des gènes impliqués dans la stimulation / régulation indépendante des acides nucléiques de la voie de l'interféron (y compris dans la réponse immunitaire adaptative)



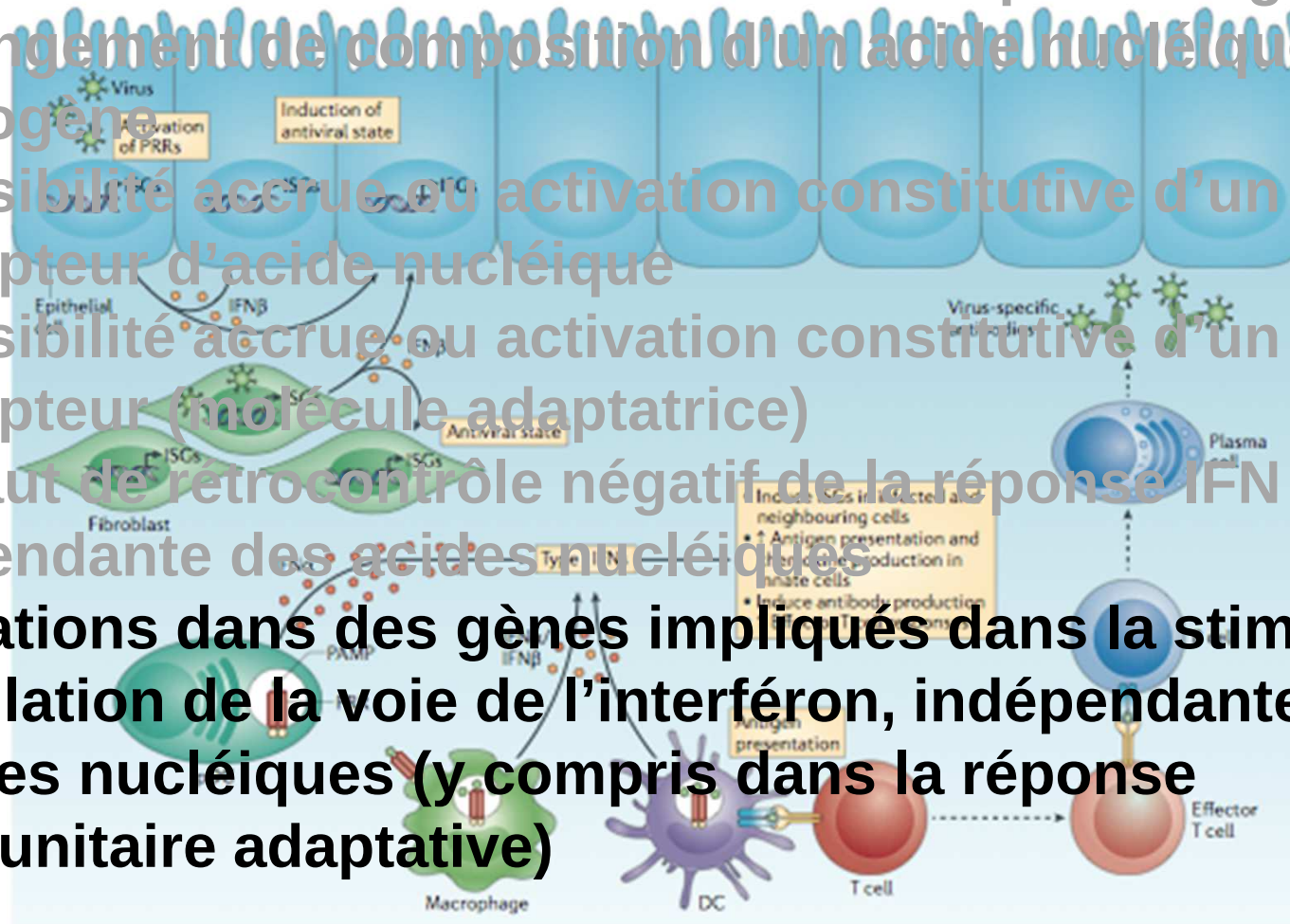
Stimulation inappropriée de la voie de l'interféron de type I

1. Accumulation anormale d'acide nucléique endogène
2. Changement de composition d'un acide nucléique endogène
3. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un récepteur d'acide nucléique
4. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un autre récepteur (molécule adaptatrice)
5. Défaut de rétrocontrôle négatif de la réponse IFN I dépendante des acides nucléiques
6. Mutations dans des gènes impliqués dans la stimulation / régulation indépendante des acides nucléiques de la voie de l'interféron (y compris dans la réponse immunitaire adaptative)

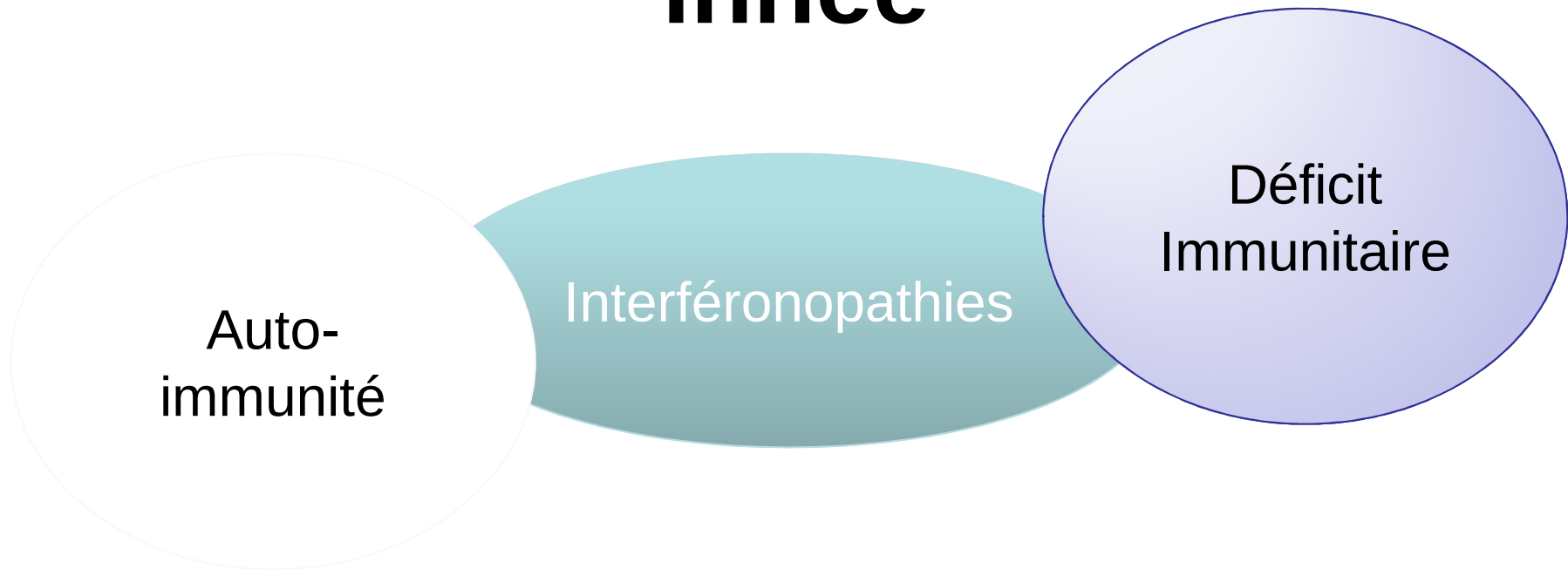


Stimulation inappropriée de la voie de l'interféron de type I

1. Accumulation anormale d'acide nucléique endogène
2. Changement de composition d'un acide nucléique endogène
3. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un récepteur d'acide nucléique
4. Sensibilité accrue ou activation constitutive d'un autre récepteur (molécule adaptatrice)
5. Défaut de rétrocontrôle négatif de la réponse IFN I dépendante des acides nucléiques
6. Mutations dans des gènes impliqués dans la stimulation / régulation de la voie de l'interféron, indépendante des acides nucléiques (y compris dans la réponse immunitaire adaptative)



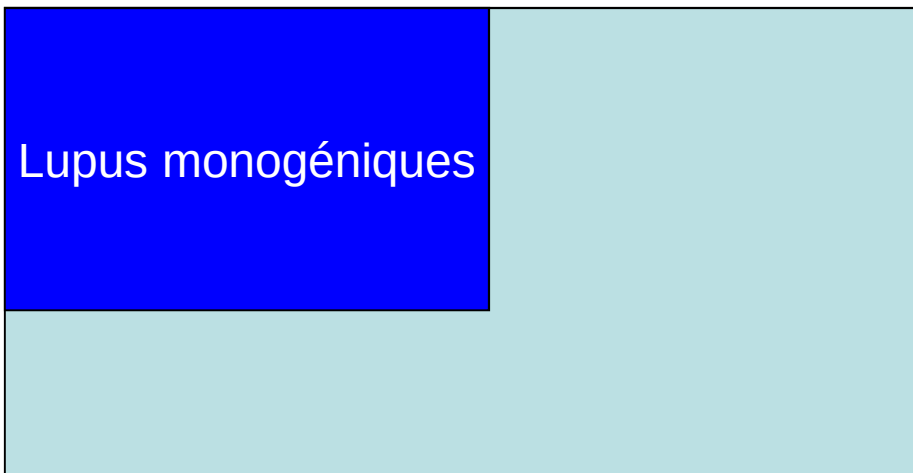
Interféronopathies : déséquilibre de l'immunité innée

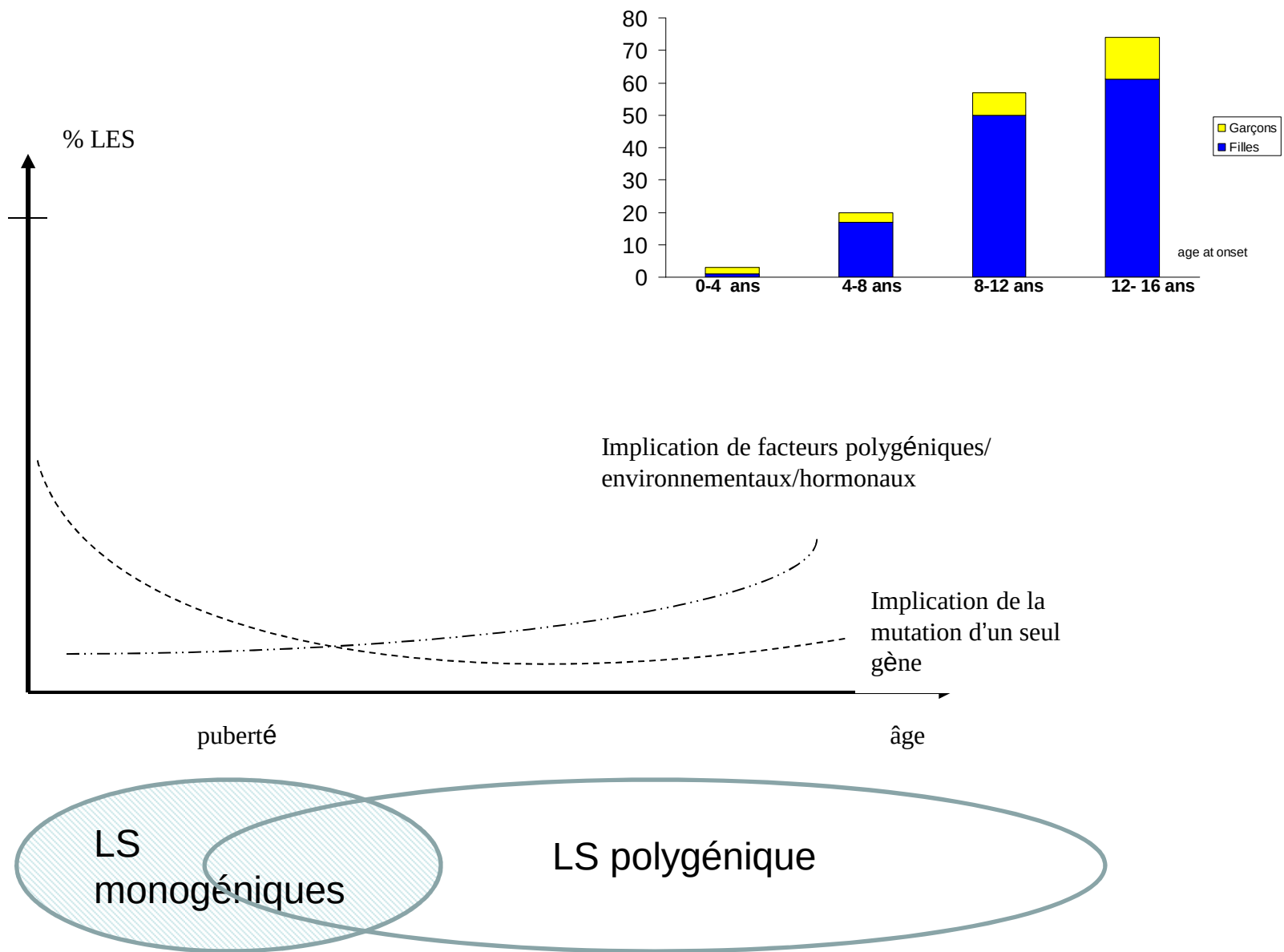


LUPUS SYSTEMIQUE



SYNDROME LUPIQUE



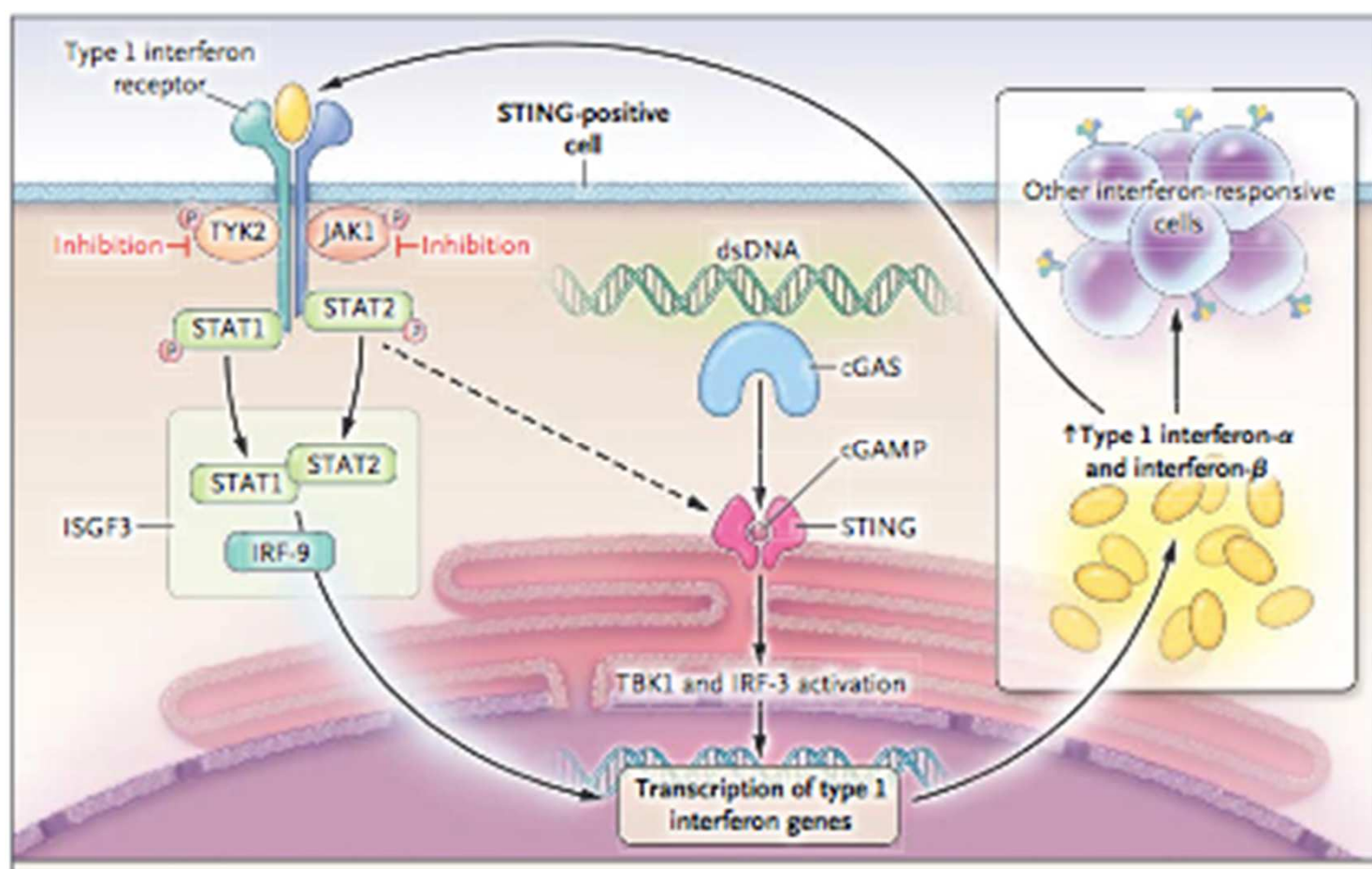


Quand suspecter un LES monogénique ?

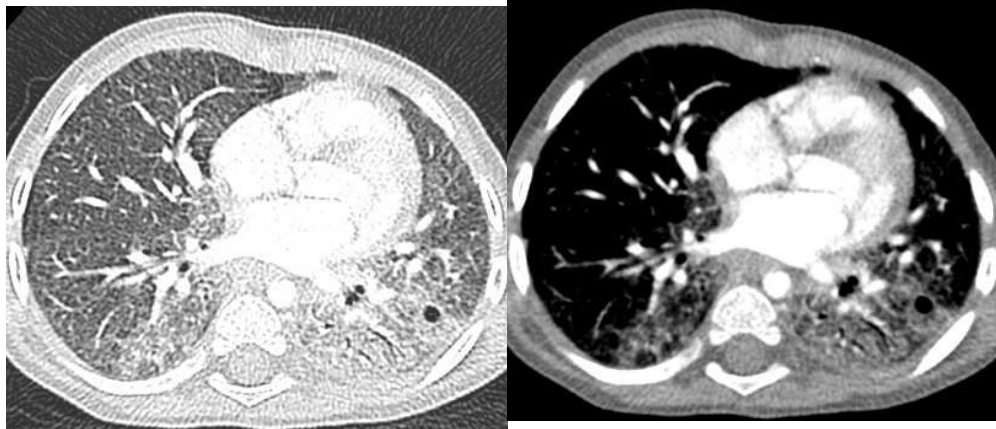
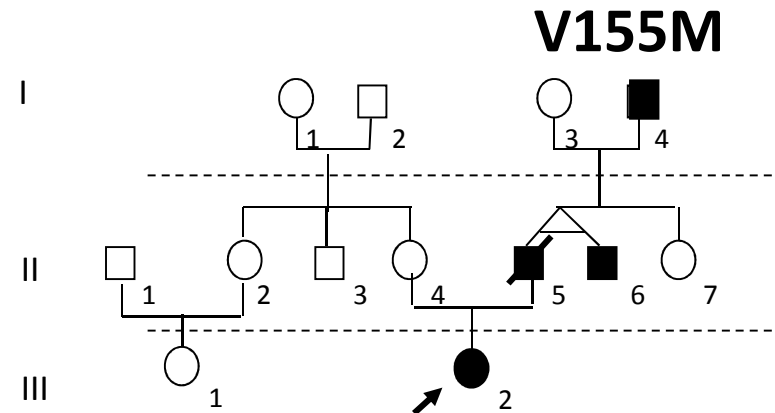
- Début précoce
- Histoire familiale
- LES du garçon ?
- Atteinte syndromique
- Retard de croissance avec dysplasie osseuse (SPENCD)
- Infections récurrentes
- Encéphalopathie néonatale sévère, spasticité (AGS, SPENCD)
- Ulcérations cutanées (doigts, oreilles)
- Pneumopathie interstitielle précoce sévère inexpiquée + AI et fièvre
- Syndrome lymphoprolifératif

Interferonopathies de type 1: des thérapeutiques ciblées (1)?

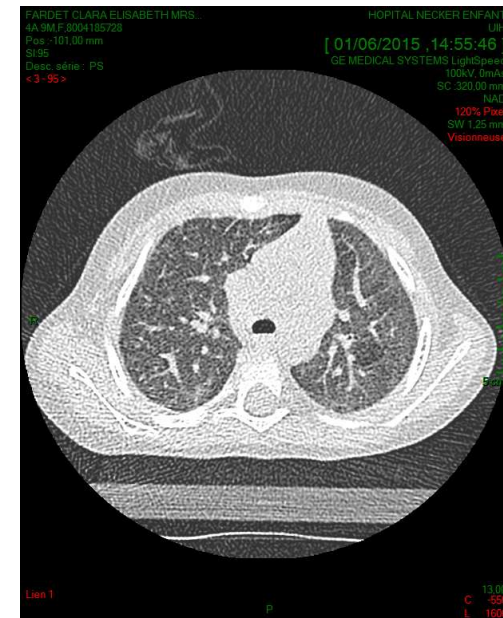
1 Inhibiteurs de JAK 1 et 2 (ruxolitinib – JAKAVI) dans le SAVI



- 4 ans
- Fièvre récurrente
- Pneumopathie interstitielle sévère
- Syndrome inflammatoire, FAN, FR
- Corticodépendance
- Echec MMF, Rituximab



Avant Jakavi



12 mois après (arrêt C



Before

**After 1 month
JAKAVI 2.5 mg x2/d**

After 3 months

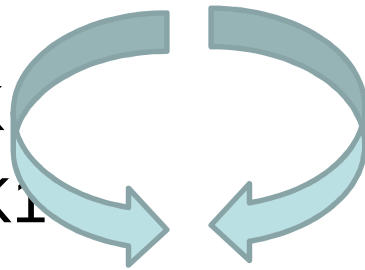
B. Neve

Interferonopathies

des pathologies « monogéniques » aux pathologies complexes

Monogénique

- Inhibiteurs de JAK
- Inhibiteurs de TBK1

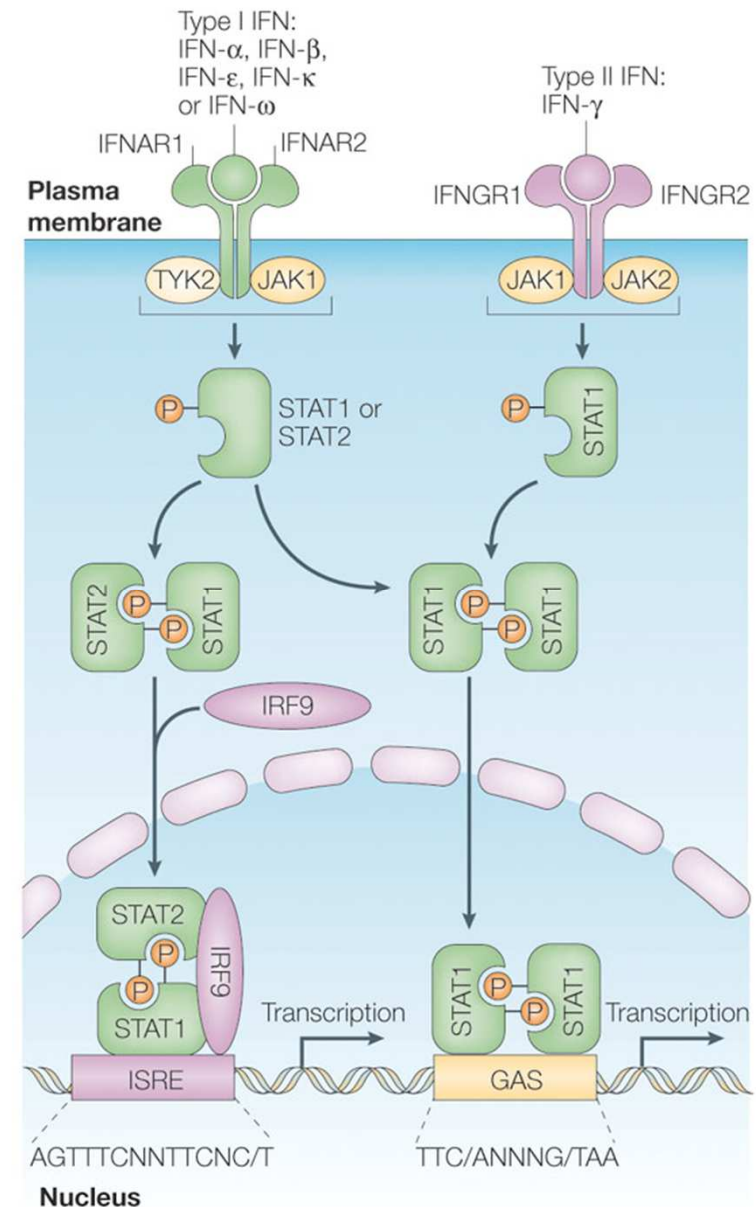


Complexes

- Inhibiteurs de JAK
- Anti-interferon
- Anti-recepteurs de l'interferon

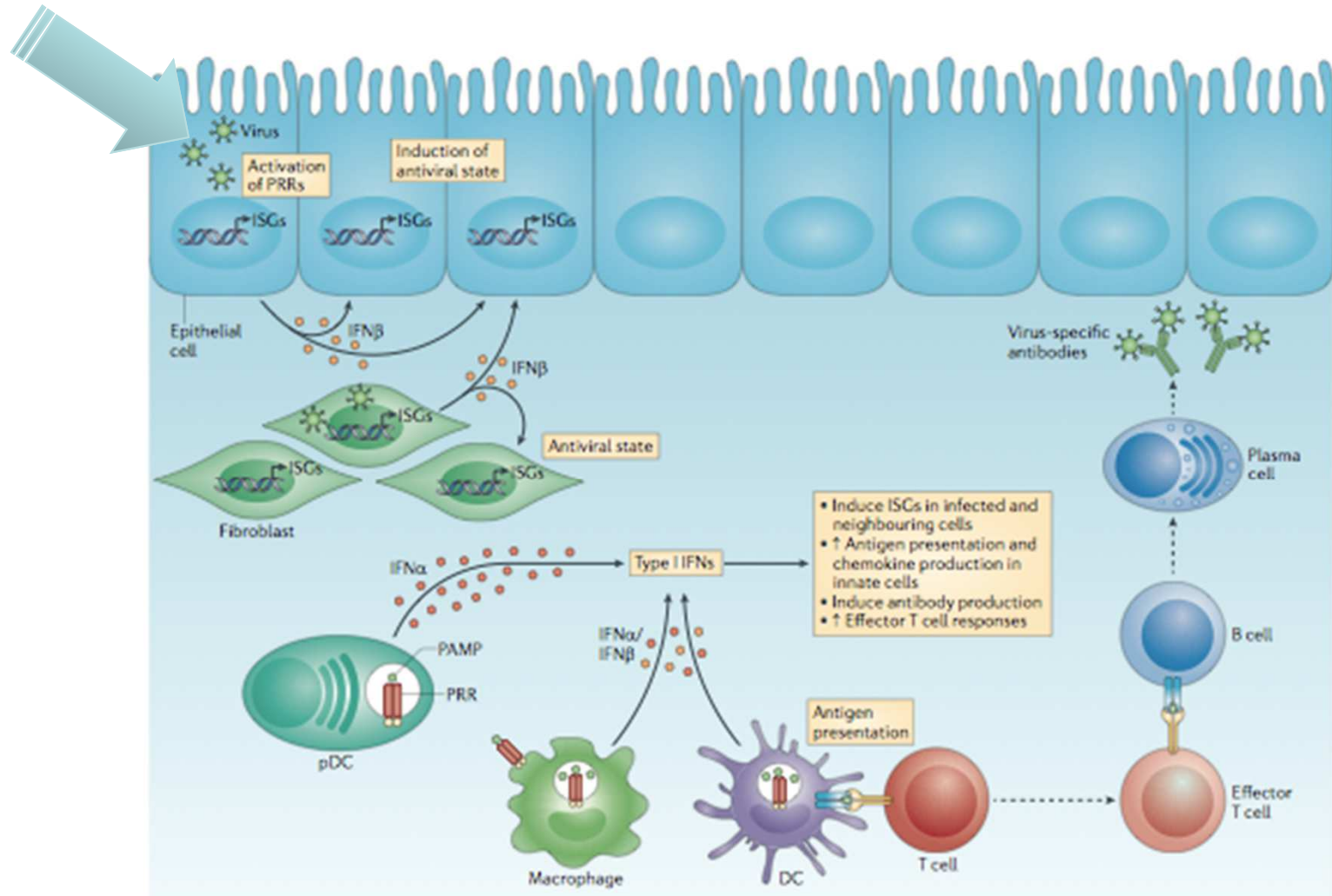
Interférons

- **Polypeptides** produits par différents types cellulaires **en réponse à une agression microbienne**
- **IFN de type I** : IFN α IFN β IFN ϵ IFN κ et IFN ω
- IFN de type II : IFN γ
- IFN de type III : IFN λ



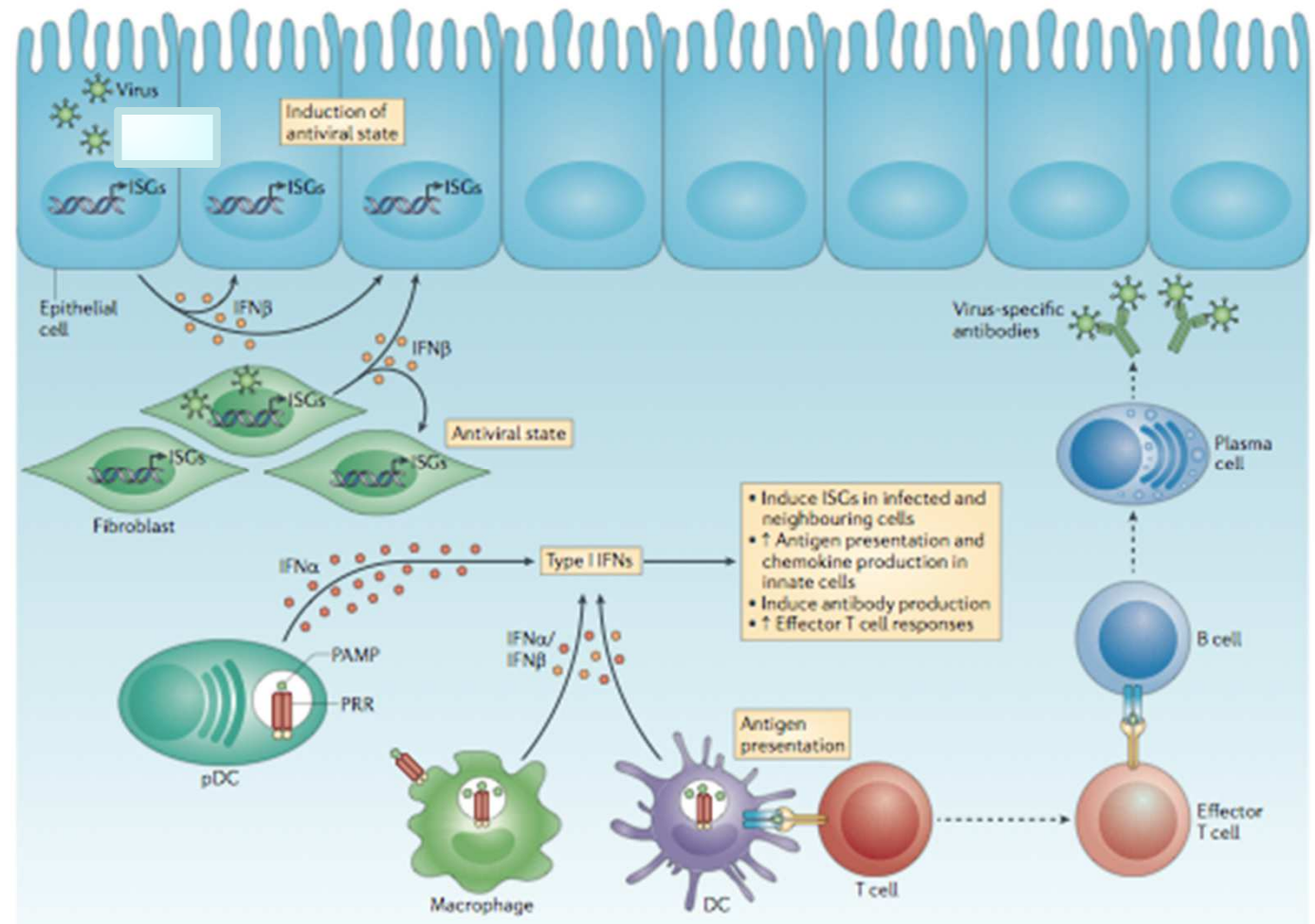
IFN de type I

1. Infection virale



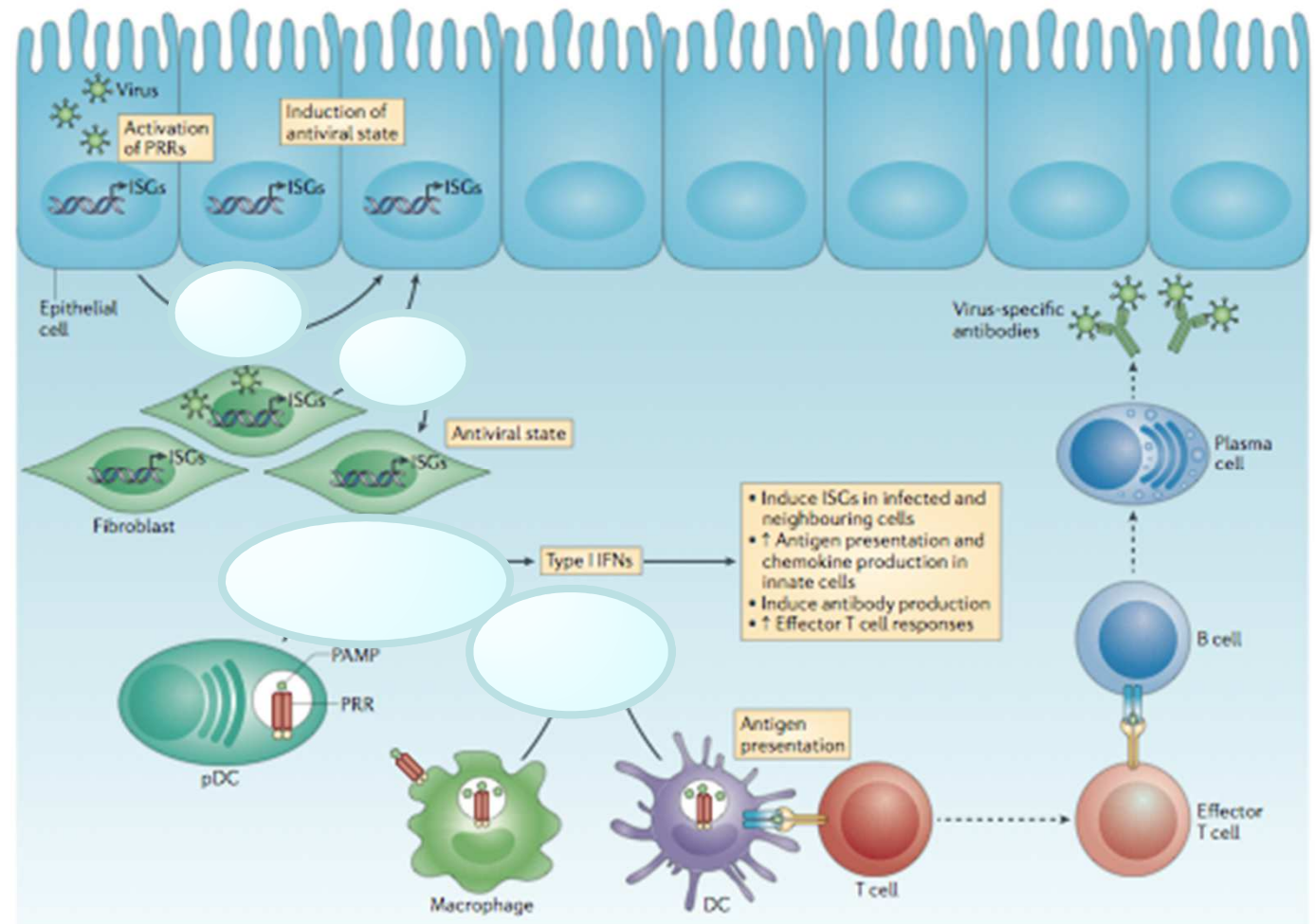
IFN de type I

1. Infection virale
2. Activation des PRRs (Pattern Recognition Receptors)



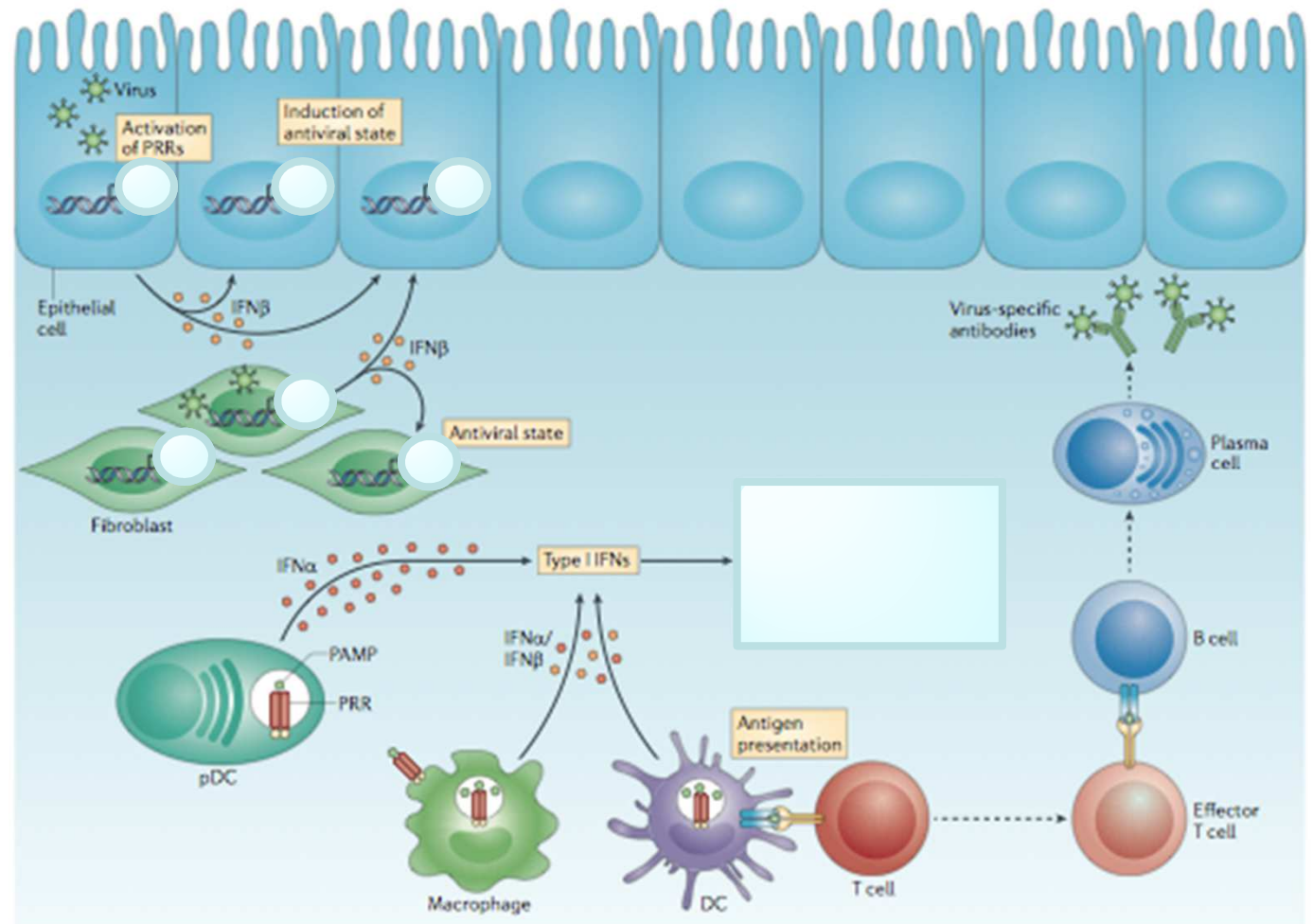
IFN de type I

1. Infection virale
2. Activation des PRRs (Pattern Recognition Receptors)
3. Production d'IFN α/β



IFN de type I

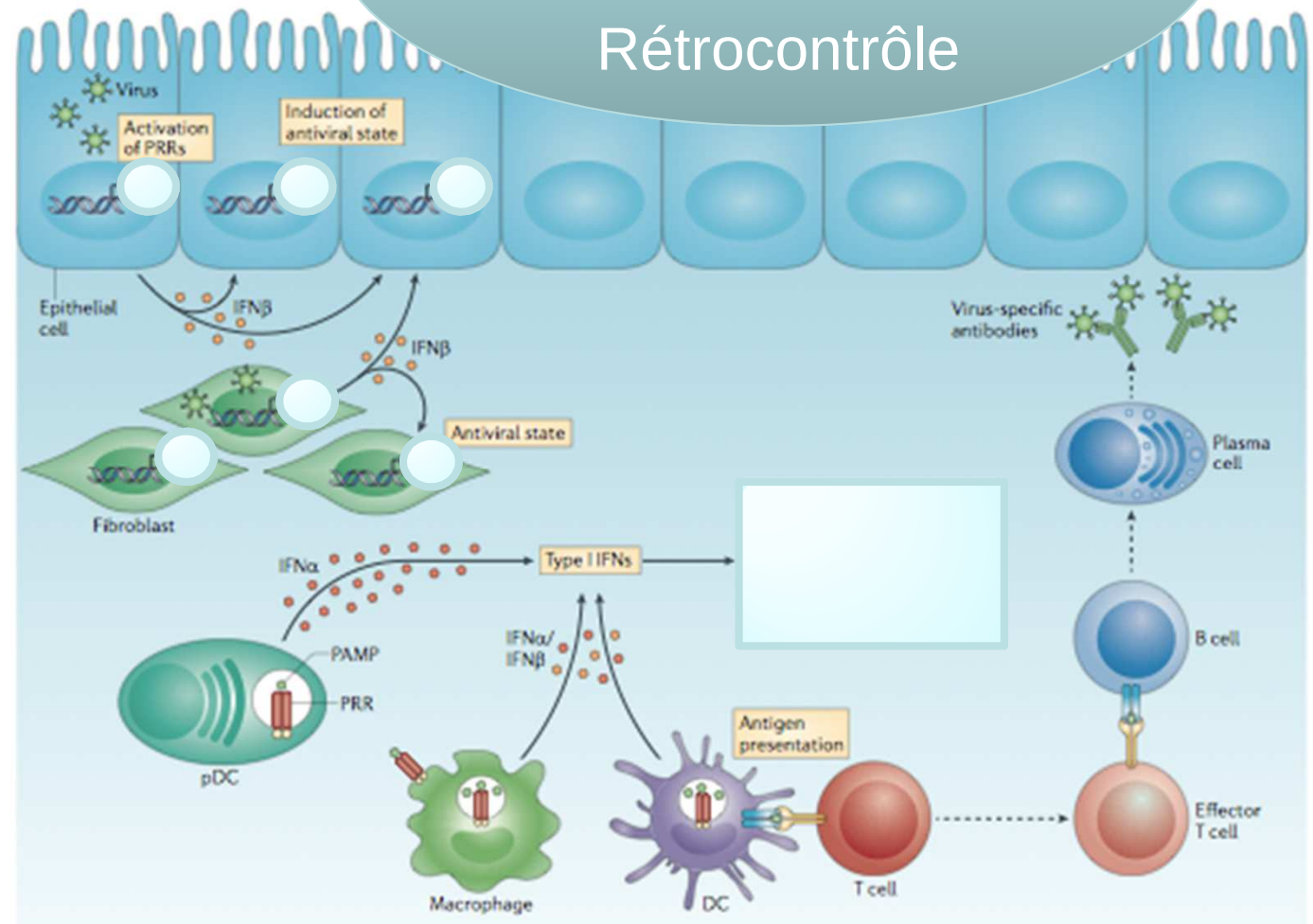
1. Infection virale
2. Activation des PRRs (Pattern Recognition Receptors)
3. Production d'IFN α/β
4. Transcription



IFN de type I

1. Infection virale
2. Activation des PRRs (Pattern Recognition Receptors)
3. Production d'IFN α/β
4. Transcription

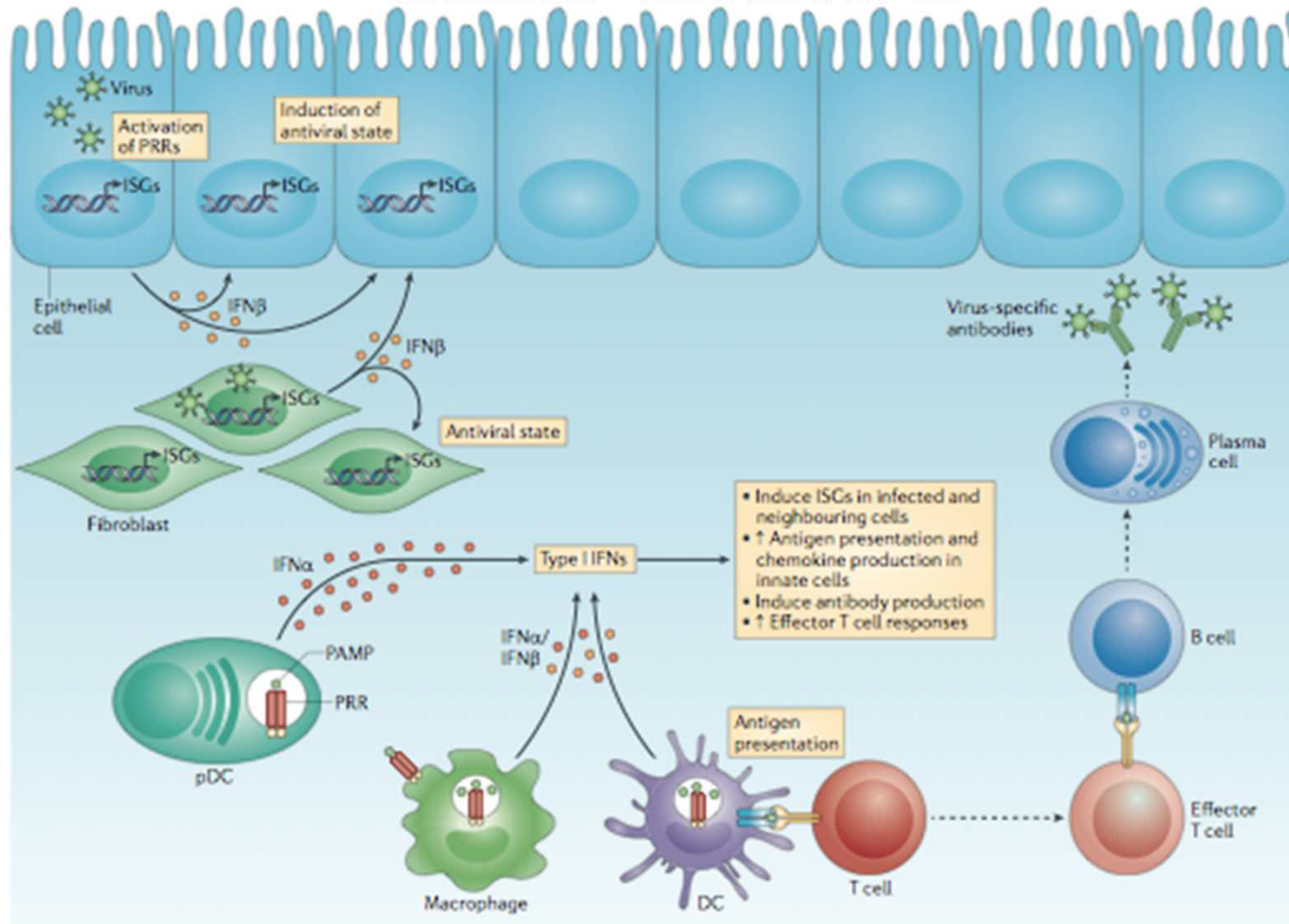
Programme antiviral intracellulaire +
Rétrocontrôle



Voies de signalisation de l'IFN de type I : un équilibre

très régulé

ARN
ADN
viral

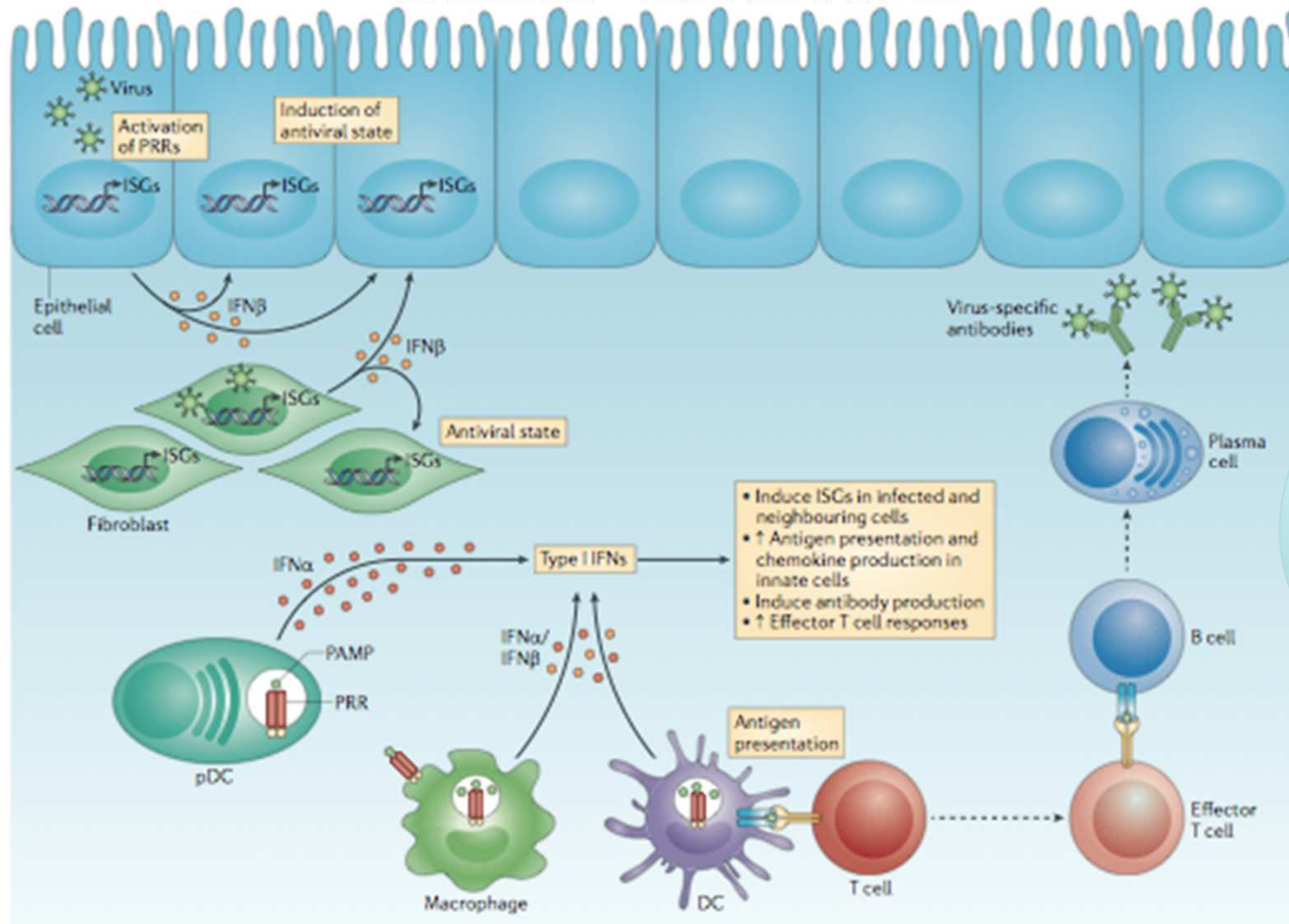


ARN
ADN
du
soi

Voies de signalisation de l'IFN de type I : un équilibre

très régulé

ARN
ADN
viral



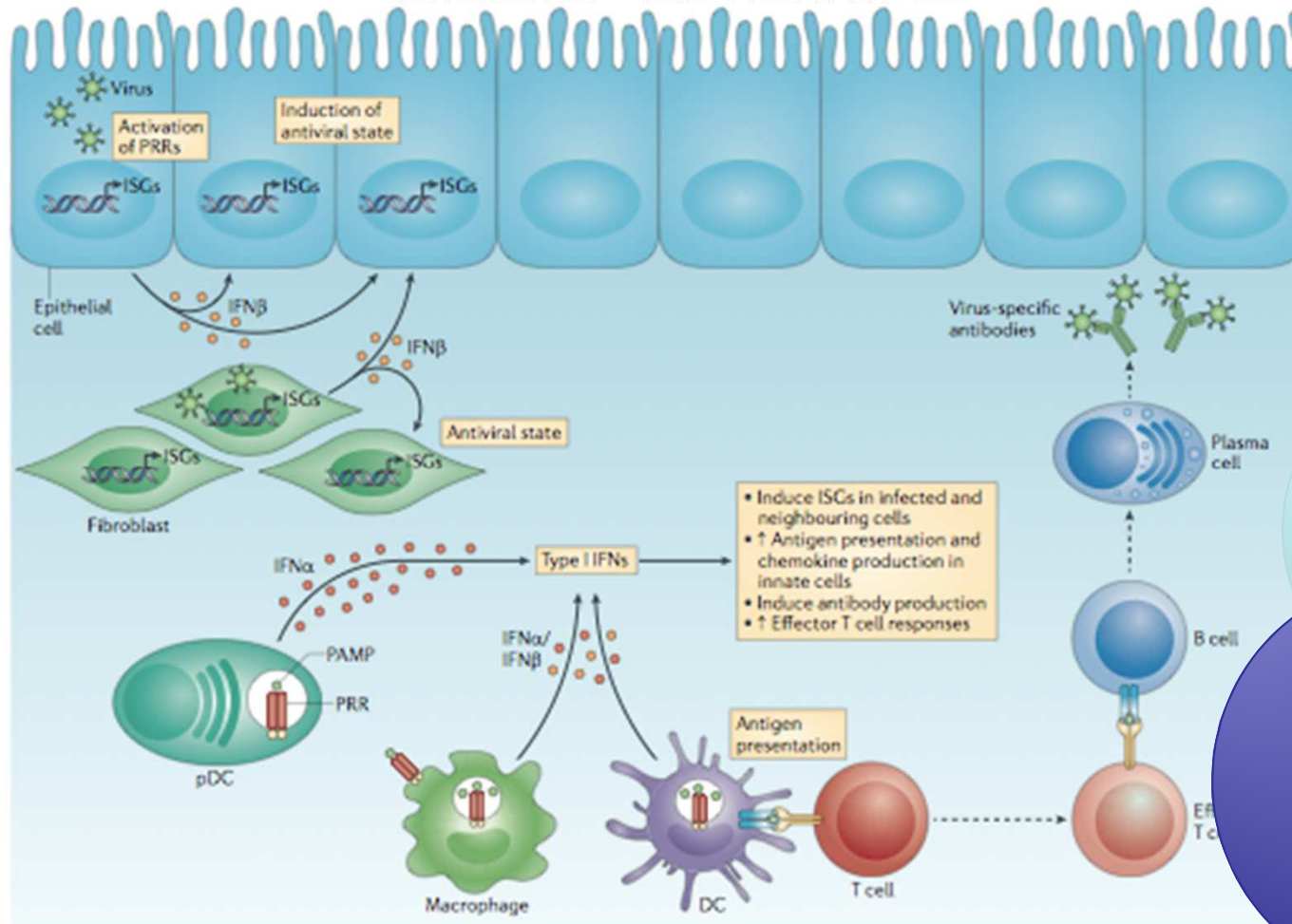
ARN
ADN
du
soi

40% du
génom
humain
d'origin
e virale

Voies de signalisation de l'IFN de type I : un équilibre

très régulé

ARN
ADN
viral

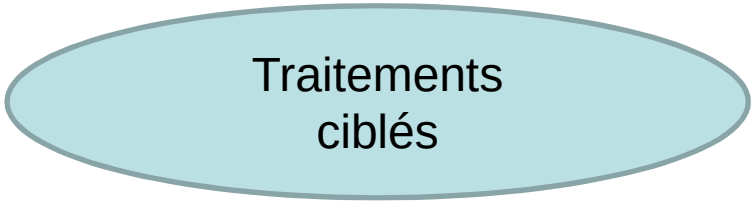


ARN
ADN
du
soi

40% du
génom
humain

1% du
génom
humain =
rétrovirus
endogènes
intacts

- Compréhension de la physiopathologie d'une pathologie « commune » à partir de syndromes rares
 - Production excessive d'IF α
 - Défaut d'apoptose B
 - Défaut de clearance des corps apoptotiques



Traitements
ciblés