

MODULE 'MALADIES AUTOIMMUNES DES ORGANES ENDOCRINES'

14.00-14.30 :

Les organes endocrines : une cible privilégiée de l'auto-immunité

R. Mallone

14.30-15.00 :

Les thyroïdites auto-immunes

S. Housni

15.00-15.30 :

La surrénalite auto-immune

L. Guignat

15.30-16.00 :

Le diabète de type 1

R. Mallone

16.00-16.30 : Les polyendocrinopathies auto-immunes

D. Dubois-Laforgue

16.30-17.00 : Discussion finale, questions et réponses

Les organes endocrines : une cible privilégiée de l'auto-immunité

Roberto Mallone, MD PhD

**DeAR Lab - Equipe "Immunologie du diabète"
INSERM U1016 – Institut Cochin
Service de diabétologie, Hôpital Cochin
Paris, France**



Diabetes & Autoimmunity Research
www.dearlab.org



Maladies auto-immunes systémiques et d'organe

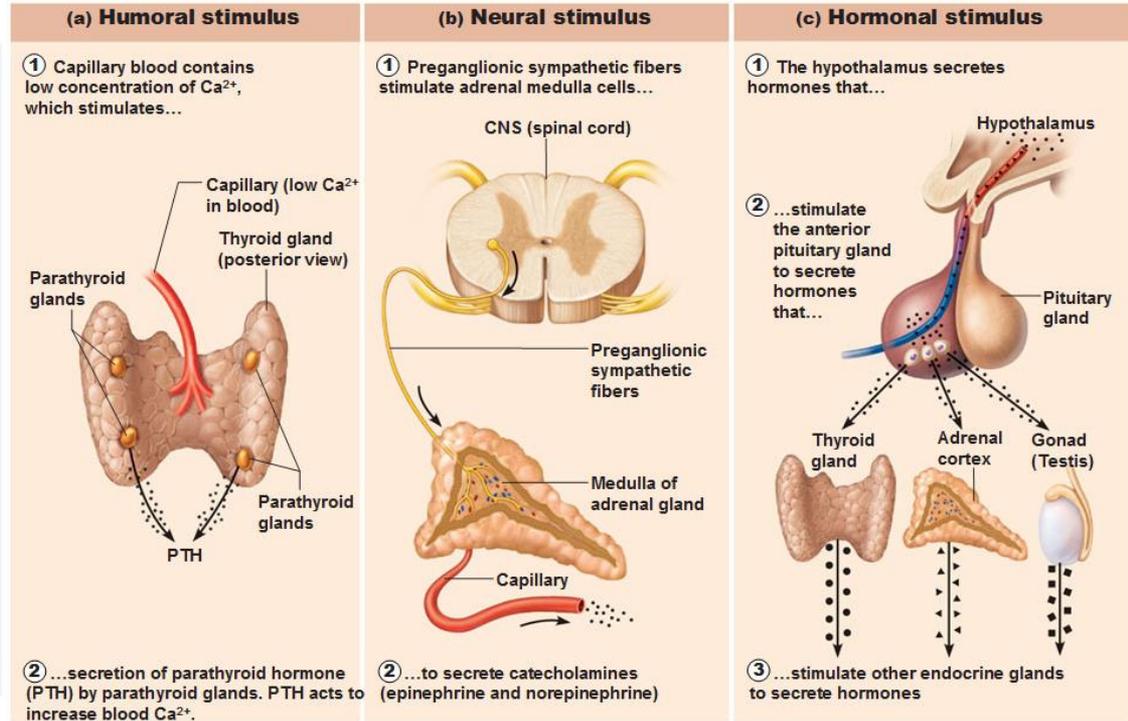
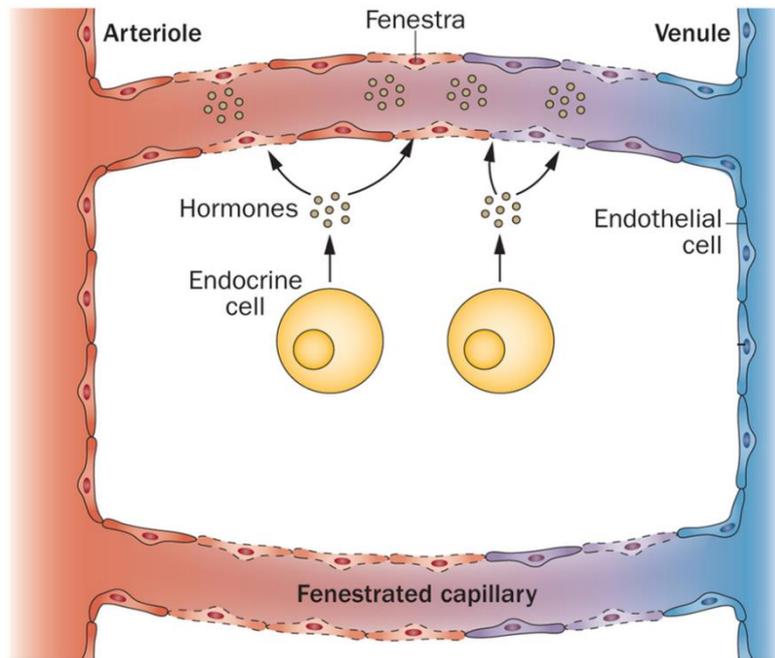
2 différences clés :

- 1) Inflammation: systémique vs. locale
- 2) Antigènes: ubiquitaires vs. restreints au tissu cible

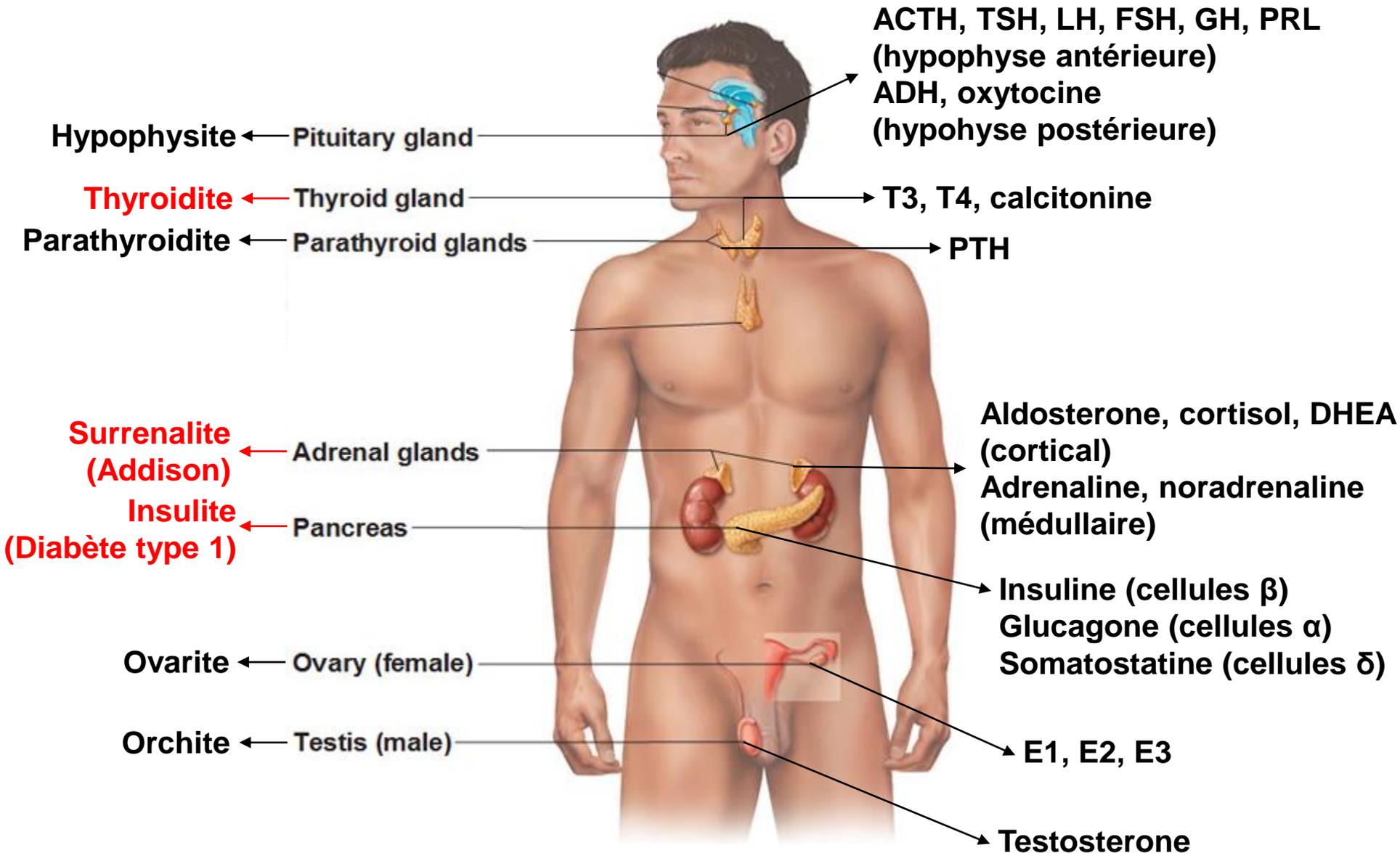
Systemic autoimmune diseases	Organ-specific autoimmune diseases
Rheumatoid arthritis	Psoriasis
Ankylosing spondylitis	Thyroiditides (Hashimoto & Graves/Basedow)
Systemic lupus erythematosus	Celiac disease
Sjogren's syndrome	Vitiligo
Polymyositis/dermatomyositis	Type 1 diabetes
Systemic sclerosis (scleroderma)	Alopecia areata
Wegener's granulomatosis	Pernicious anemia
CREST syndrome	Multiple sclerosis
	Addison's disease
	Myasthenia gravis
	Primary biliary cirrhosis
	Autoimmune polyglandular syndrome 2 (APS-2)

Définition de cellules endocrines

Cellules sécrétrices organisées en glandes qui sont dépourvus d'un système ductal. Elles sécrètent des hormones directement dans le sang à l'aide de leur riche vascularisation.



Les glandes endocrines: une cible privilégiée



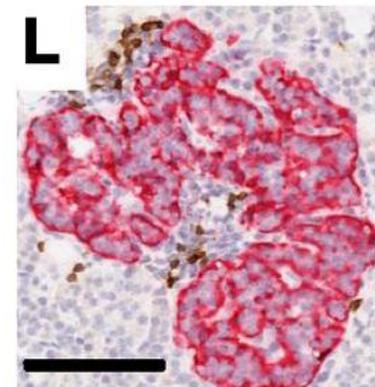
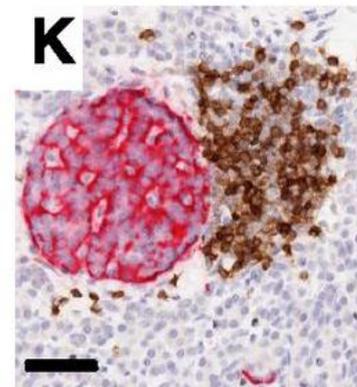
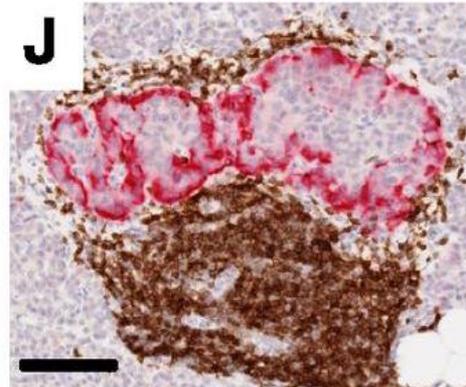
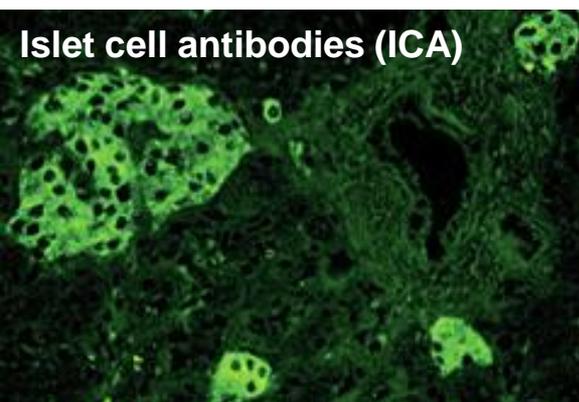
Prévalence des maladies auto-immunes

Autoimmune disease	Prevalence	Female/Male bias
Psoriasis	3.0%	93%
Hashimoto's thyroiditis	1.3%	90%
Graves' disease	1.2%	88%
Rheumatoid arthritis	1.0%	75%
Celiac disease	0.8%	75%
Inflammatory bowel disease	0.5%	Variable
Vitiligo	0.4%	52%
Type 1 diabetes	0.4%	40-50%
Ankylosing spondylitis	0.2%	30%
Alopecia areata	0.2%	50%
Pernicious anemia	0.2%	67%
Juvenile idiopathic arthritis	0.2%	68%
Multiple sclerosis	0.06%	64%
Systemic lupus erythematosus	0.02%	88%
Sjögren's syndrome	0.01%	94%
Addison's disease (50% as APS-2)	0.01%	70%
Myasthenia gravis	0.005%	73%
Polymyositis/dermatomyositis	0.005%	67%
Primary biliary cirrhosis	0.004%	89%
Systemic sclerosis (scleroderma)	0.004%	92%
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)	0.003%	51%
APS-2	0.003%	75%
Uveitis	0.002%	50%
Autoimmune hepatitis	0.001%	88%
CREST syndrome	0.001%	80%
Idiopathic thrombocytopenic purpura	0.001%	Variable
APS-1 (APECED)	0.0007%	Variable
IPEX	Very rare	1%
TOTAL	2-5%	

Note: immune-mediated renal diseases not included

Comment a été démontré l'origine auto-immune des endocrinopathies?

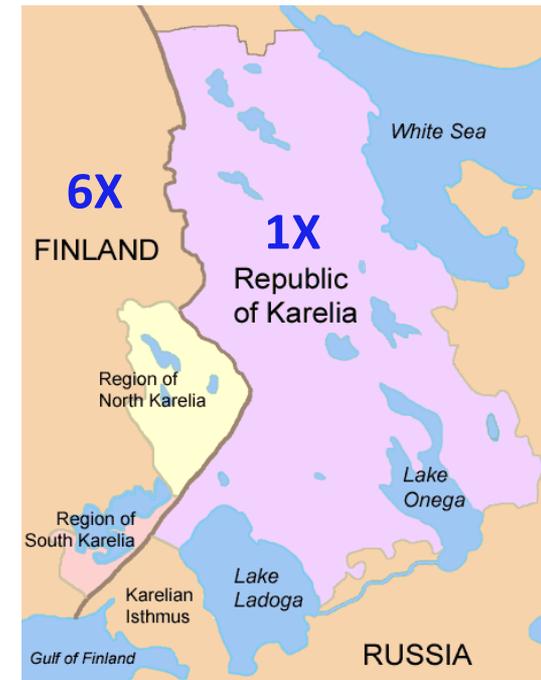
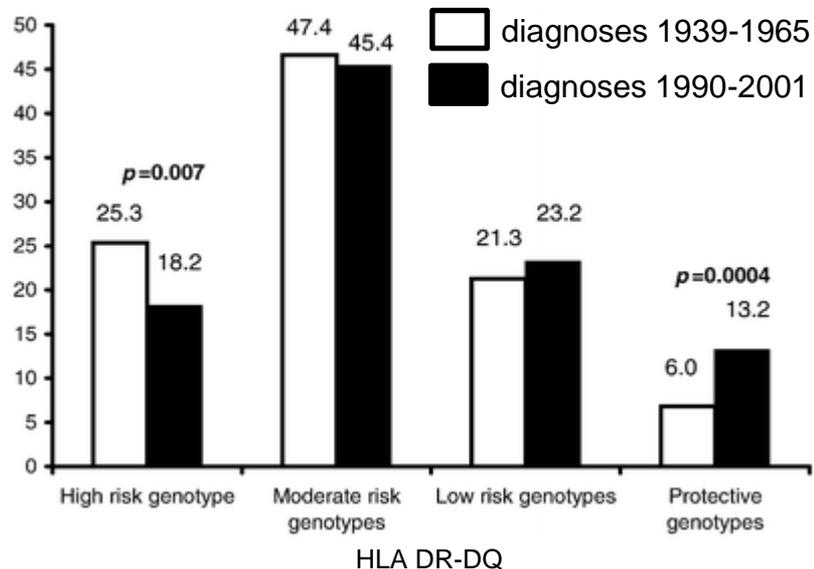
- Des modèles murins (spontanés ou induits) qui reproduisent les maladies humaines
- Les anticorps ou les lymphocytes T des souris malades transfèrent la maladie
- Des auto-anticorps spécifiques d'organe sont détectables chez les patients
- Forte association avec les allèles HLA de Classe II
- Des infiltrats immunitaires dans les organes atteints



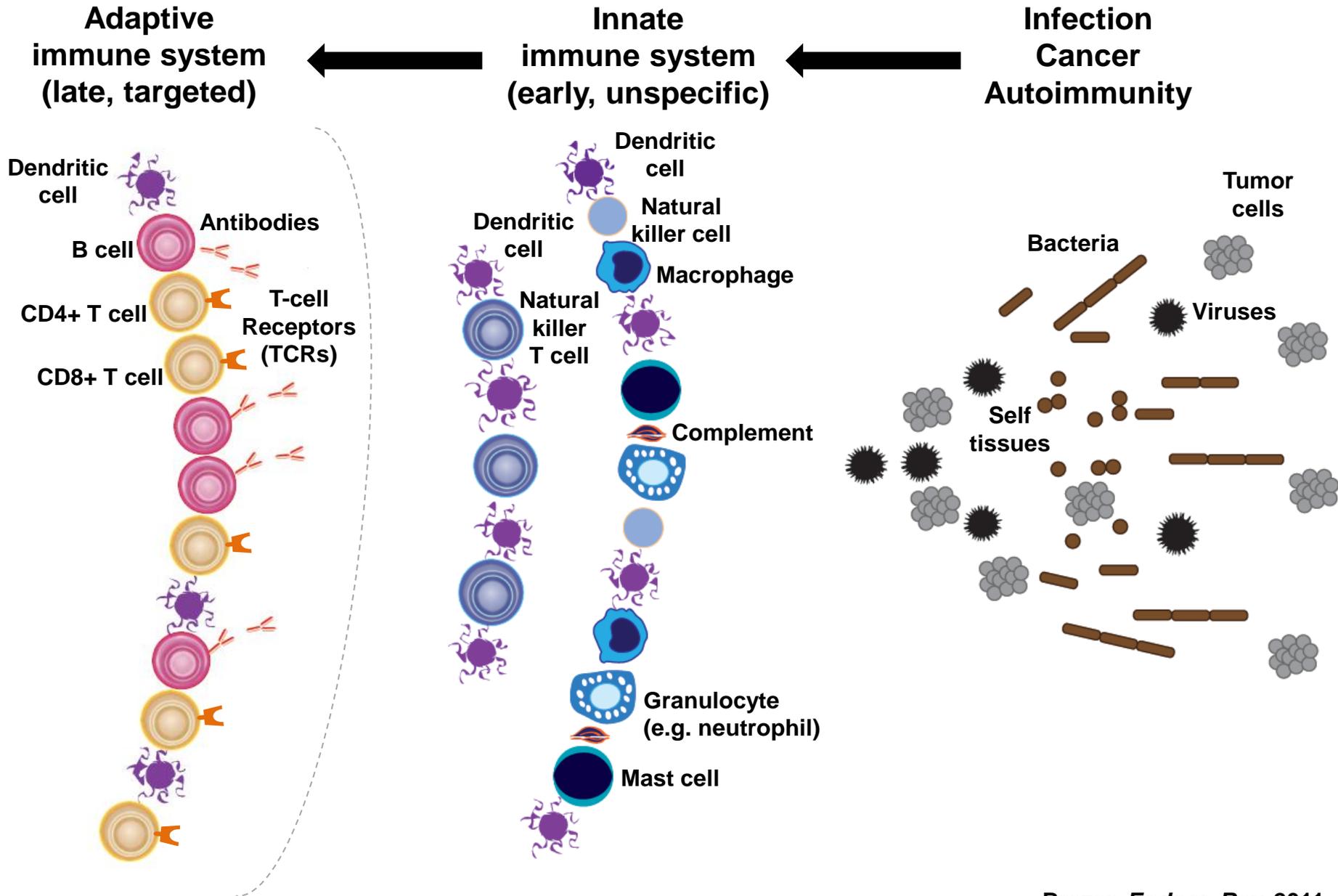
Génétique ou environnement? L'exemple du DT1

1) Environment weighs more than genetics:

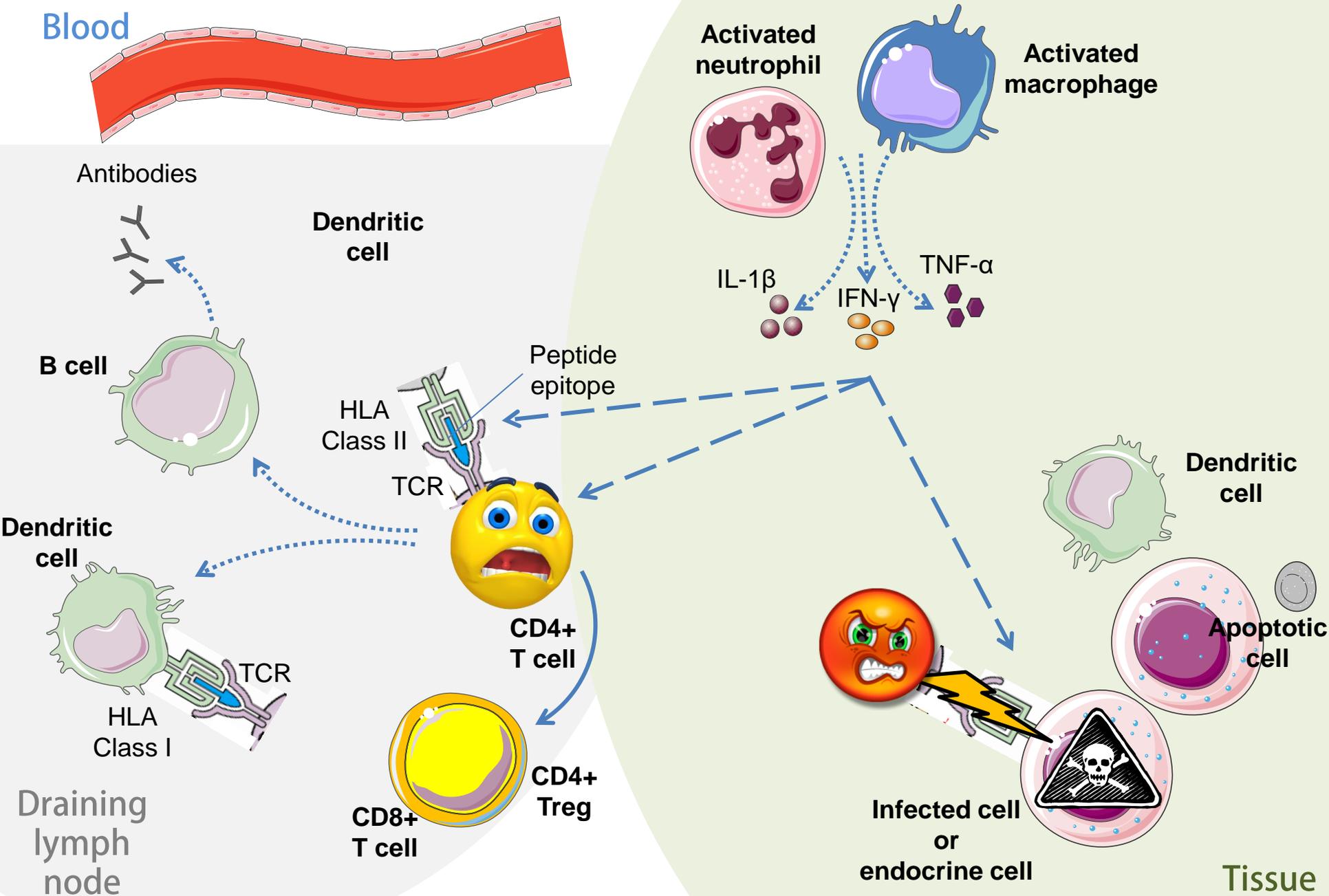
- 90% of cases are sporadic, only 10% arise in multiplex families
- Concordance between monozygotic twins: 30-65%
- Migrant studies: T1D incidence reflects that of the hosting region
- Comparison between regions with same genetic background and different environmental exposure
- 3-4%/year increase in T1D incidence and seasonality (spring, autumn)



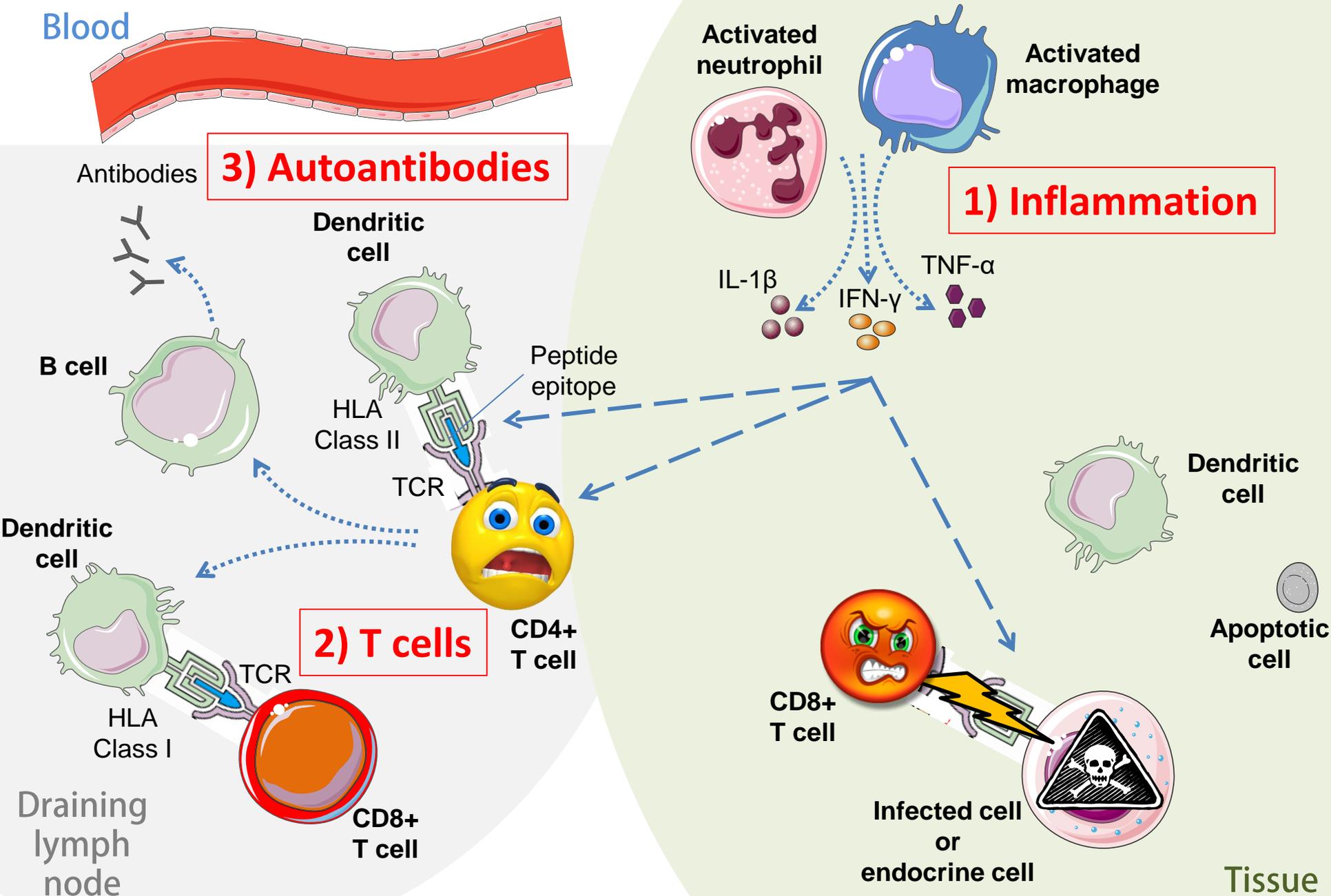
Immunité innée et adaptative



Le canevas d'une réponse (auto)immune



Les trois ingrédients clés de l'auto-immunité



L'enjeu de l'auto-immunité : reconnaître le 'soi'

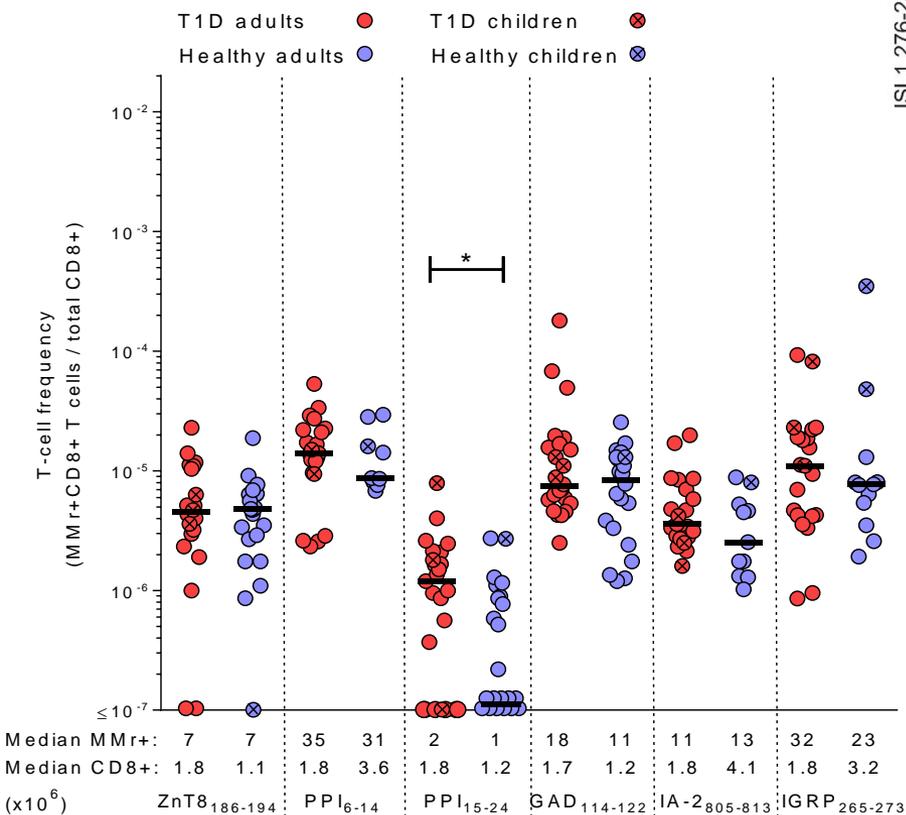


Caravaggio, "Narcissus", 1546-1548

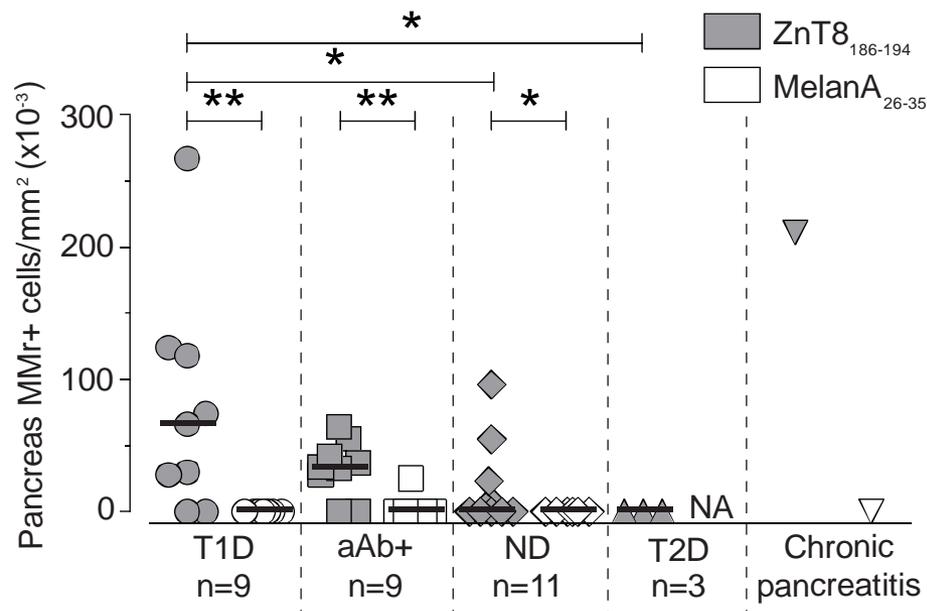
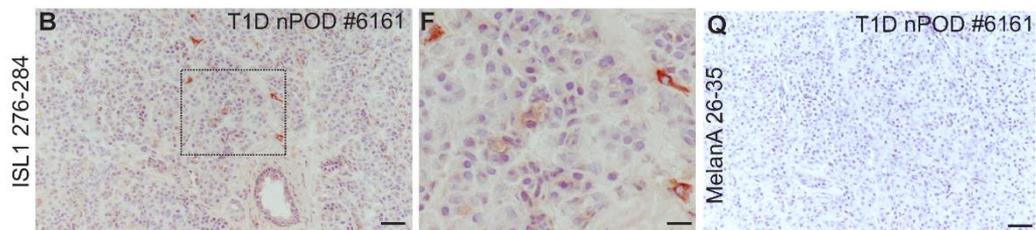
Nous sommes tous auto-immuns...

Il existe une auto-immunité "bénigne" universelle

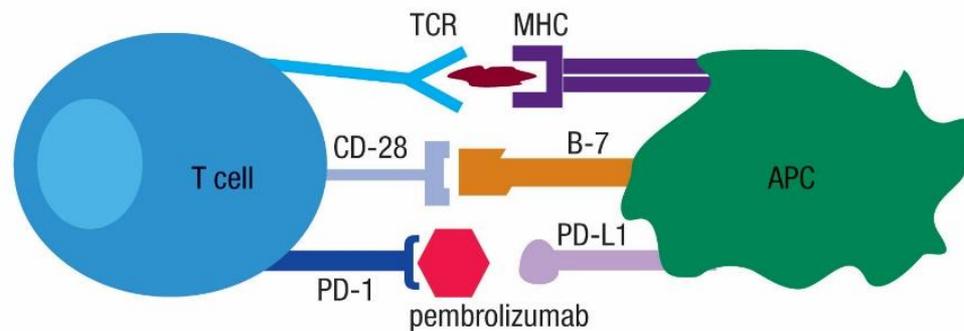
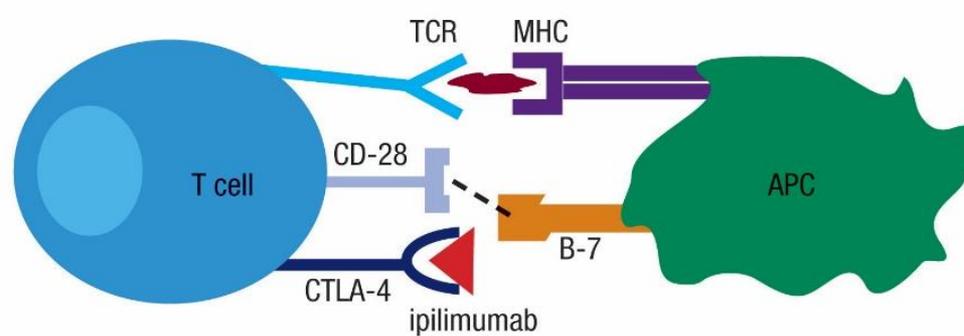
Sang circulant :



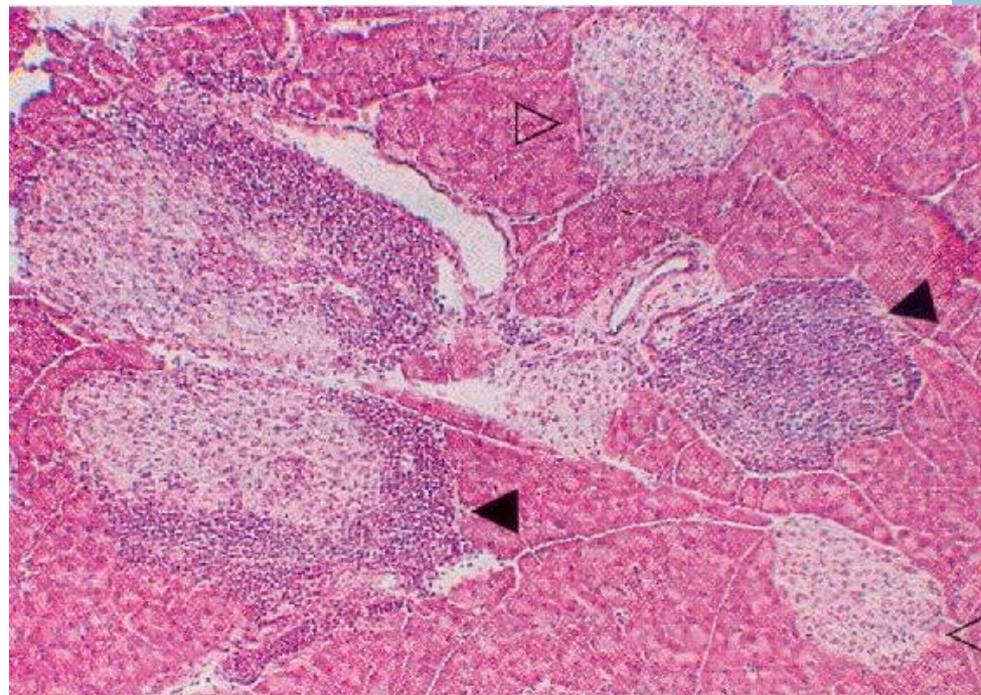
Pancréas :



**Cette auto-immunité bénigne est prête à se déclencher
dans des conditions propices:
les maladies auto-immunes induites
par les anticorps thérapeutiques anti-PD-1**



**Mais si nous sommes tous auto-immuns,
pourquoi nous ne sommes pas tous malades?
La différence est-elle alors dans la cible?**



Pourquoi les cellules endocrines sont-elles des cibles privilégiées?

Définition d'une cellule endocrine:

Cellules sécrétrices organisées en glandes dépourvus de canaux. Elles sécrètent des hormones directement dans le sang en utilisant leur riche vascularisation.

1) Des usines à hormones:

- Beaucoup d'erreurs de synthèse de protéines, parfois anormales
- Beaucoup de 'stress' cellulaire, ↑ si facteurs déclencheurs
=> réponses compensatoires délétères sur le long terme ('grève' cellulaire, sécrétion de cytokines inflammatoires)

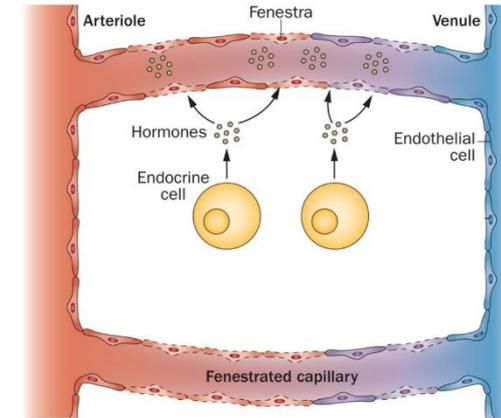
2) Une riche vascularisation:

- Facilité d'accès pour les cellules immunitaires

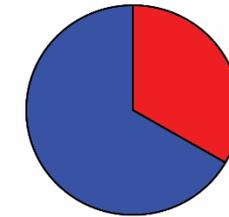
3) Une sécrétion directement dans le sang:

- Pour les hormones produits
- Pour des produits de dégradation qui peuvent devenir des antigènes et activer le système immunitaire à distance

=> Les cellules endocrines ne sont peut-être pas des victimes si innocentes...

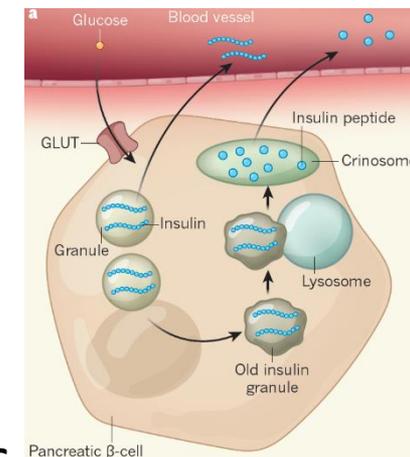


Origine des peptides présentés via l'HLA:



■ Insulin granule (n=14)
■ Other (n=28)

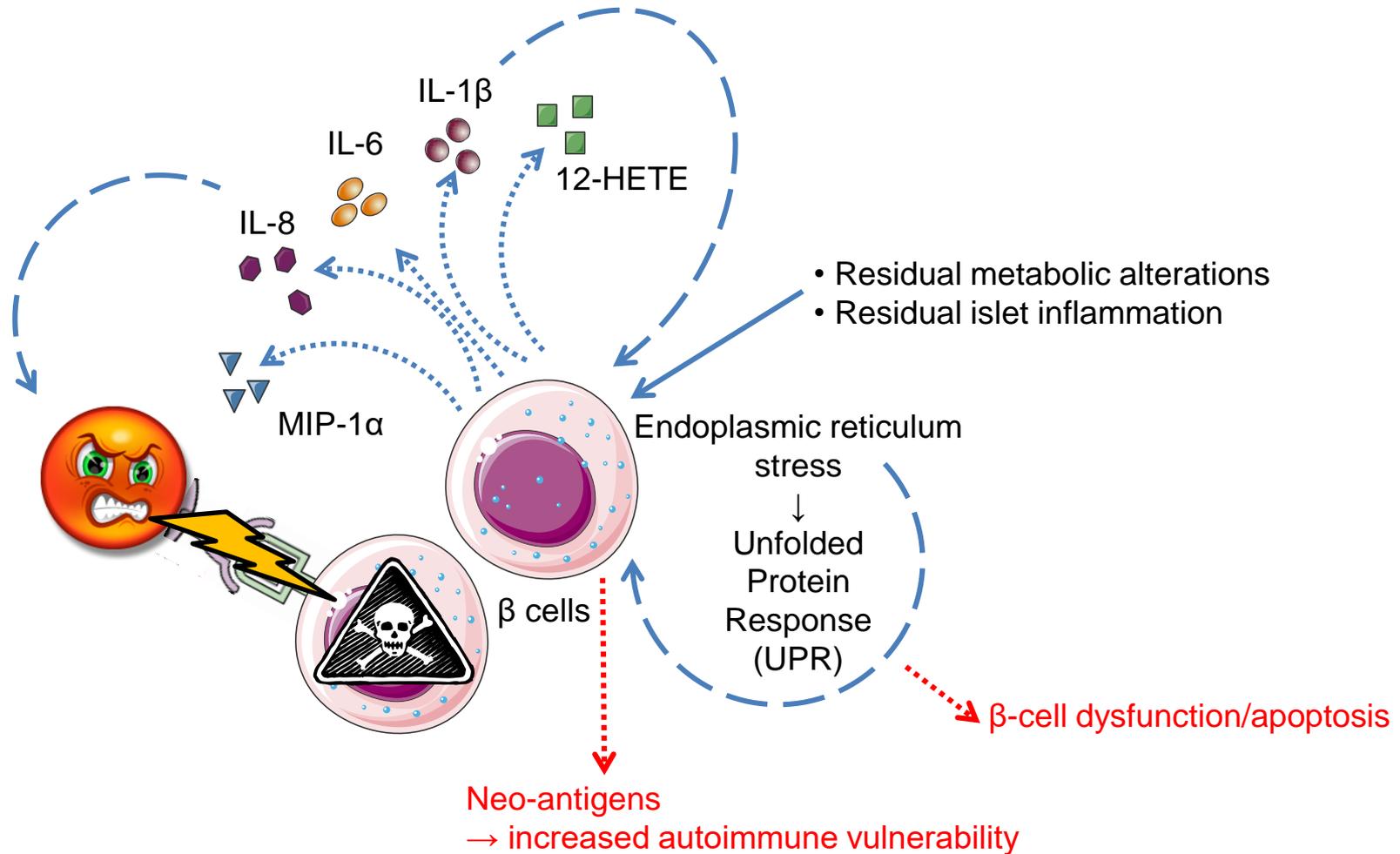
Gonzalez-Duque et al., Cell Metab 2018



Wan et al., Nature 2018

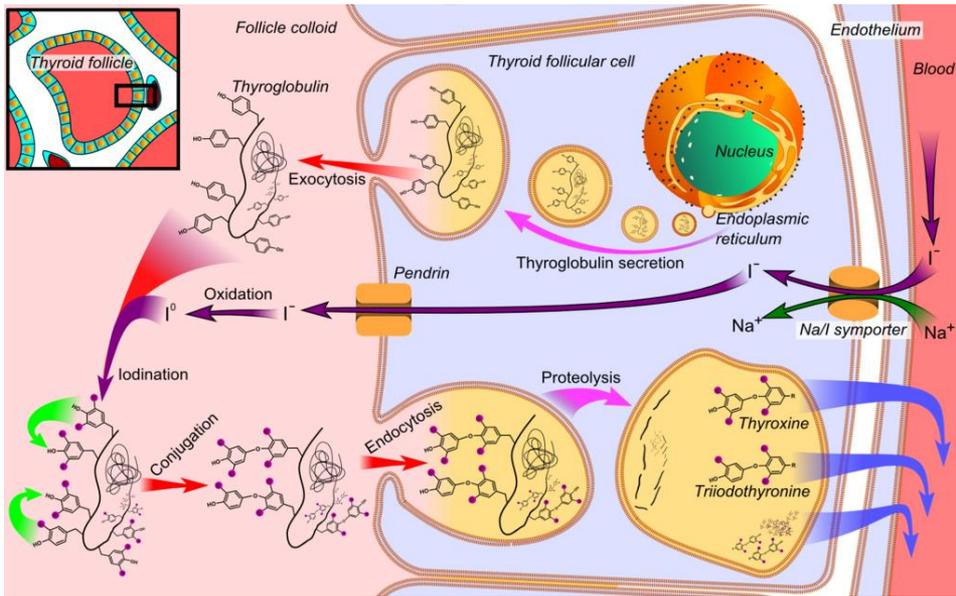
Les cellules β restantes sont-elles normales?

L'homicide par les lymphocytes T ne deviendrait-il pas un suicide?

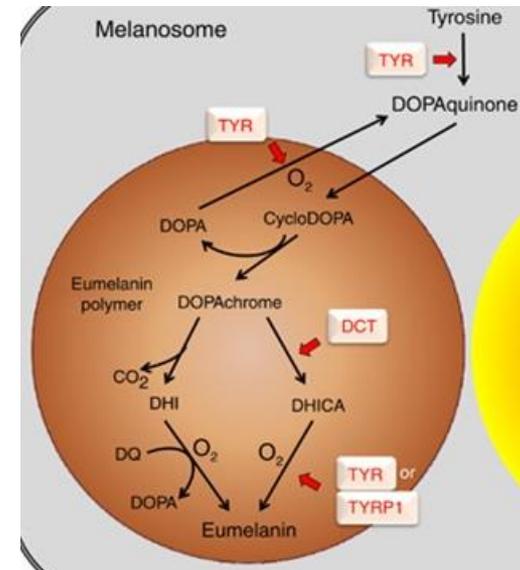


Les similitudes avec l'Hashimoto et le vitiligo

Thyroid and iodine excess



Melanocyte and monobenzone





Les messages à retenir sur les maladies auto-immunes endocrines

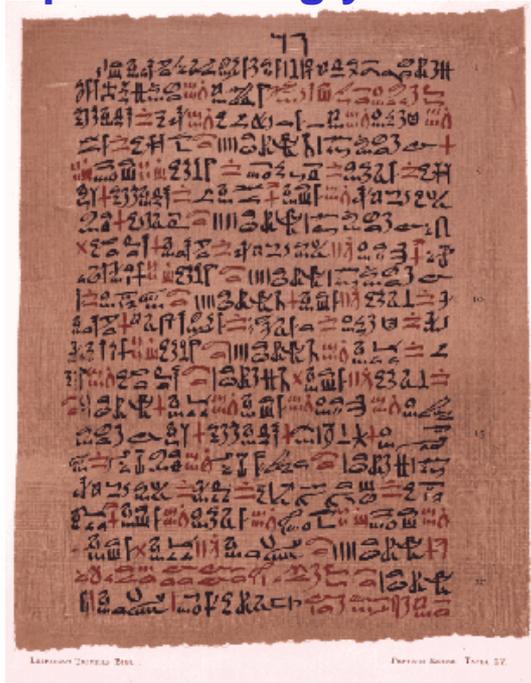
- Le diagnostic clinique est tardif, précédé d'une phase variable d'auto-immunité infra-clinique.
- La prédisposition génétique est majoritairement liée aux haplotypes HLA.
- Les facteurs environnementaux jouent le rôle plus important, mais restent méconnus.
- Une phase précoce de réponse immunitaire innée est suivie d'une réponse adaptative (lymphocytes T, anticorps).
- L'auto-immunité est un phénomène naturel, et la progression vers la maladie clinique est influencée par les facteurs environnementaux, par une bonne dose de chance et par la vulnérabilité de la cible endocrine.
- La cellule endocrine est une cible auto-immune privilégiée car elle est une 'usine à hormones': erreurs de synthèse de protéines, vulnérabilité inflammatoire.

Les endocrinopathies auto-immunes: un mauvais exemple d'approche diagnostique et thérapeutique

Maladie	Tests diagnostiques			Traitements
	Hormones	Anticorps	Lymphocytes T	
Thyroïdites: Basedow Hashimoto	TSH T3, T4	Thyropéroxydase Thyroglobuline Récepteur TSH (TRAK)	Non	Thyroxine Méthimazole Iode radioactive Thyroïdectomie
Addison	ACTH, rénine Aldostérone Cortisol DHEA	21-hydroxylase	Non	Hydrocortisone
Diabète de type 1	Peptide C Glycémie, HbA1c Cétonémie	Insuline (IAA) GAD IA-2 ZnT8	Non	Insuline
Hypoparathyroïdisme auto-immun	PTH Ca ²⁺ , phosphates	NALP5	Non	Calcium, magnesium 1,25OH vit. D

Du biomarqueur au traitement

1^{ère} description de la glycosurie: 1.500 av. J-C

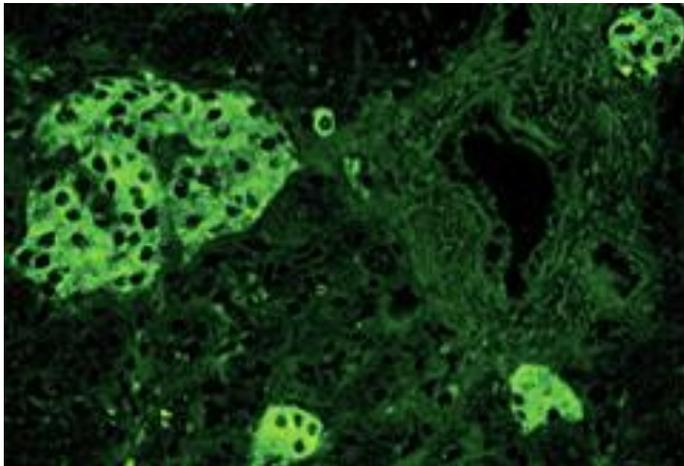


~3.500 ans
après...

Insuline
1922



1^{ère} description des auto-anticorps anti-îlot: 1974



➤

Immunothérapie
du DT1 ?