

INTERFERONOPATHIES

Maryam PIRAM, MD, MPH, PhD

Service de Rhumatologie pédiatrique

Centre de Référence des maladies auto-inflammatoires et des amyloses.

APHP-CHU de Bicêtre

Université Paris Sud

INTERFERONS

Cytokines aux propriétés anti-virales, immunomodulatrices, antiprolifératives

- **Interférons de type I: 13 IFN α et 1 IFN β**
 - Réponse immune contre les virus et les pathogènes intracellulaires
 - Produits par toutes les cellules nucléées.
 - stimule l'expression MHC classe 1, contribue à la prolifération et différenciation des LTc et la maturation des cellules dendritiques,
- **Interférons de type II: IFN γ**
 - Immunorégulatrice > antivirale
 - Produits dans cellules T et NK
 - Amplifie et complète l'action des autres interférons
- **Interférons de type III: IFN λ**
 - Action antivirale
 - Produits par les cellules épithéliales

INTERFERONS DE TYPE 1

Reconnaissance de PAMPS (Pathogen-associated molecular pattern= motifs microbiens) **ou de DAMPS** (Damage-associated molecular pattern= protéines endommagées, signaux de stress) **par les TLR** (Toll like receptor)

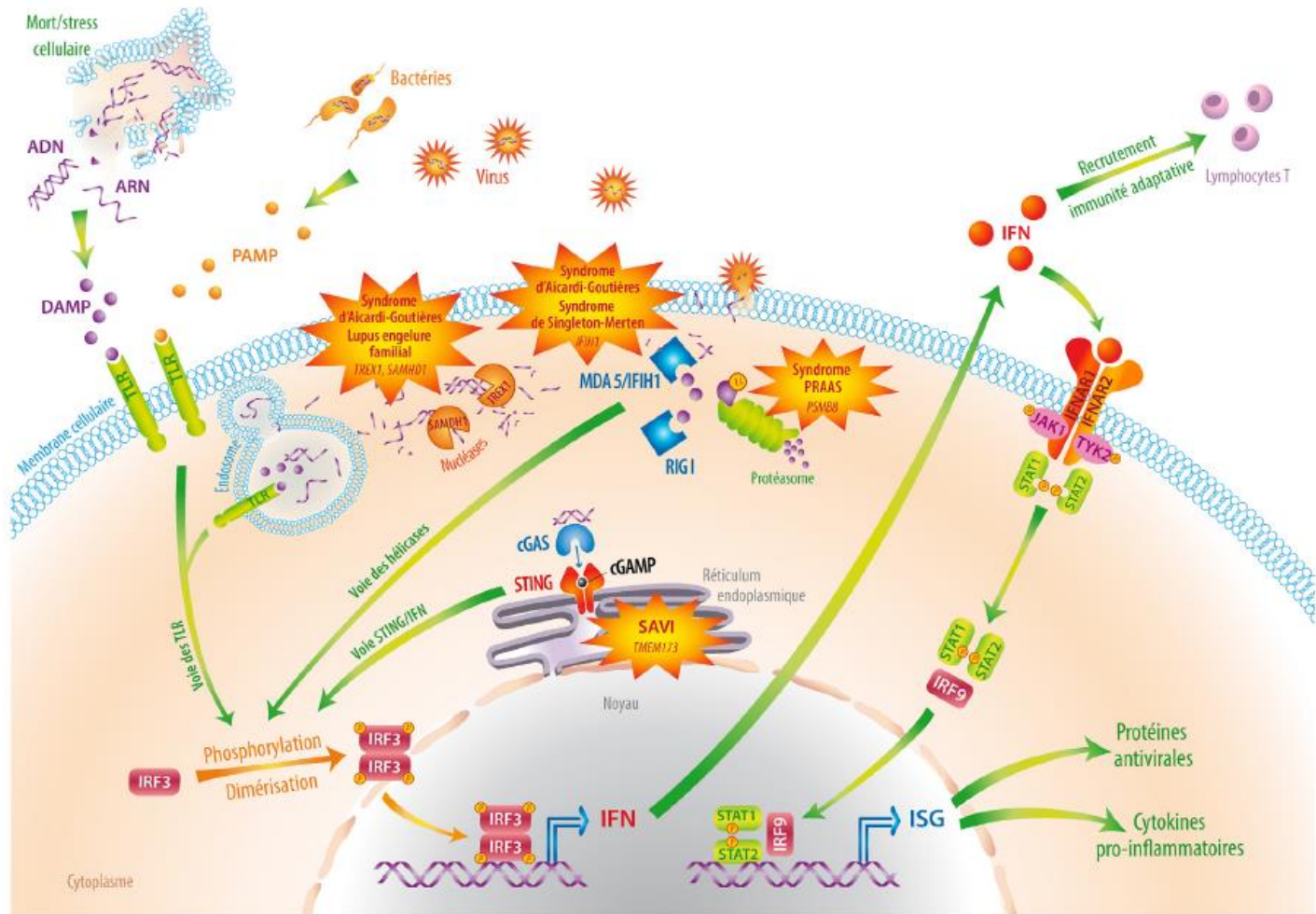


Stimulation des voies d'induction intracellulaire avec transcription d' **IFN**

Sécrétion des IFNs qui agissent de **manière autocrine et paracrine** en se liant au récepteur de l'**IFN type 1** composé des sous-unité **IFNAR1 and IFNAR2**

Signalisation intracellulaire via la voie **JAK-STAT** et **induction des *Interferons stimulated genes* (ISGs)**

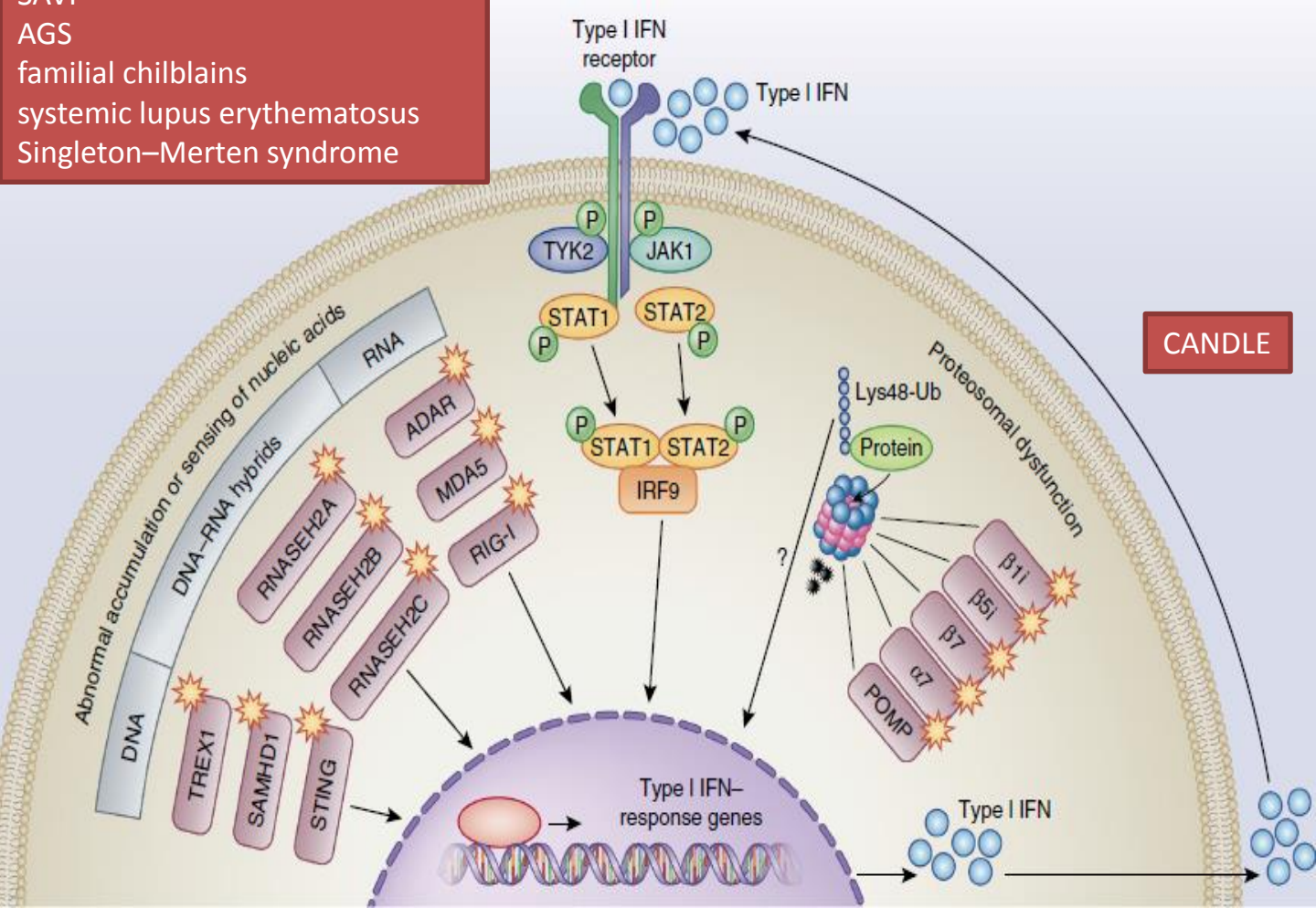
La boucle d'auto-amplification permet une mise en place rapide des défenses antivirales, et le recrutement des cellules de l'immunité adaptative .



Munoz et al. Ann Dermatol 2015

SAVI
AGS
familial chilblains
systemic lupus erythematosus
Singleton–Merten syndrome

CANDLE

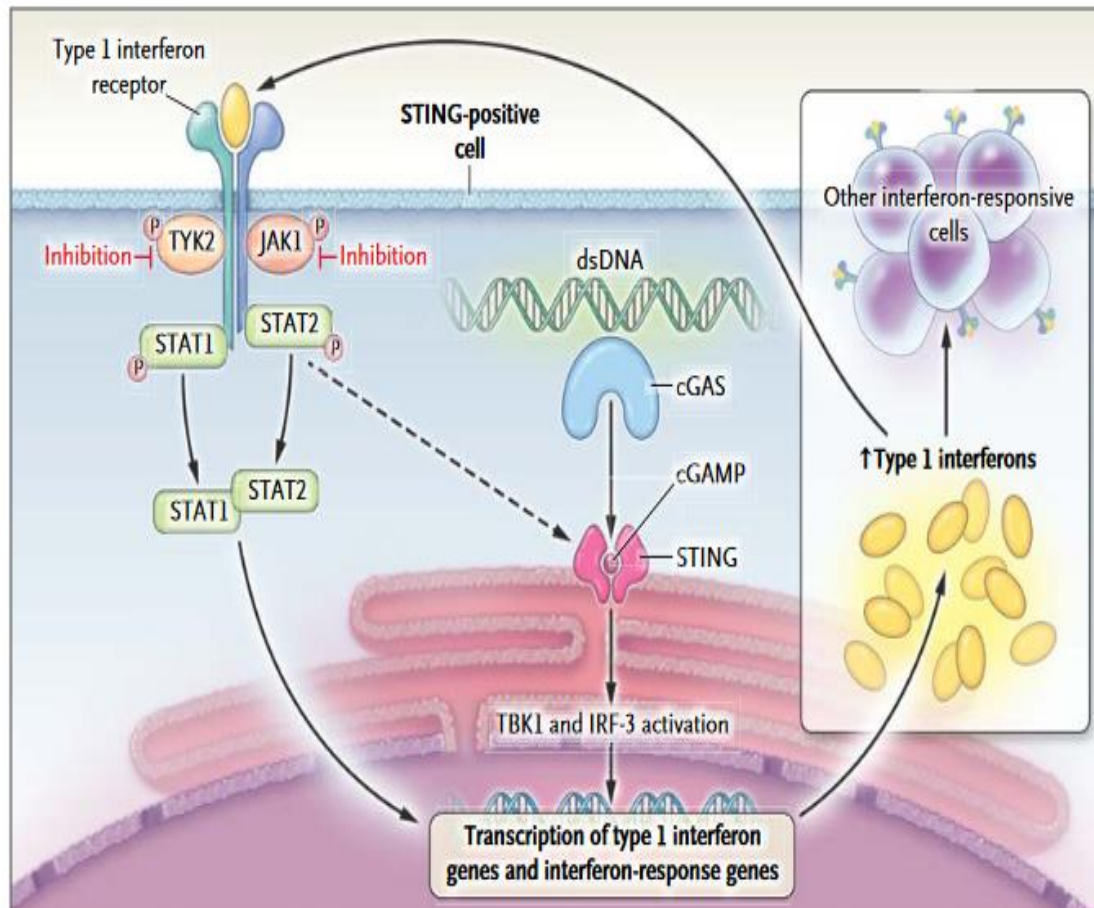


STING-ASSOCIATED VASCULOPATHY WITH ONSET IN INFANCY

Mutations de *TMEM173*
= gene codant pour la protéine STING
(stimulator of interferon genes)
(Poumons+)

Gain de fonction

Activation constitutive de l'IFN type 1



STING-ASSOCIATED VASCULOPATHY WITH ONSET IN INFANCY

- Début précoce (< 2 mois de vie)
 - Fièvre récurrente de bas grade
 - Lésions érythémato-violacées tégangiectasiques, pustuleuses, bulleuses ou squameuses des doigts, orteils, nez, joues, oreilles.
 - Livedo reticularis
 - Retard de croissance
 - Pneumopathie interstitielle.
-
- Inflammation biologique
 - Vascularite leucocytoclasique avec infiltrat inflammatoire dermique et angiopathie microthrombotique des petits vaisseaux dermiques +/- C3, IgM.
 - ± auto-anticorps



STING-ASSOCIATED VASCULOPATHY WITH ONSET IN INFANCY



- Les lésions cutanées s'aggravent avec le froid
- Evoluent vers des ulcérations douloureuses, une nécrose, une gangrène délabrantes ou nécessitant des amputations chirurgicales
- Perforation du septum nasal



SAVI

Ainsi que...

- Arthrite
- Myosite
- Hépatite
- Fibrose pulmonaire
- Infections bactériennes récurrentes
- Décès dans l'enfance (2/6)

Liu, NEJM 2014

Melki, J Allergy Clin Immunol 2016

Points communs avec:

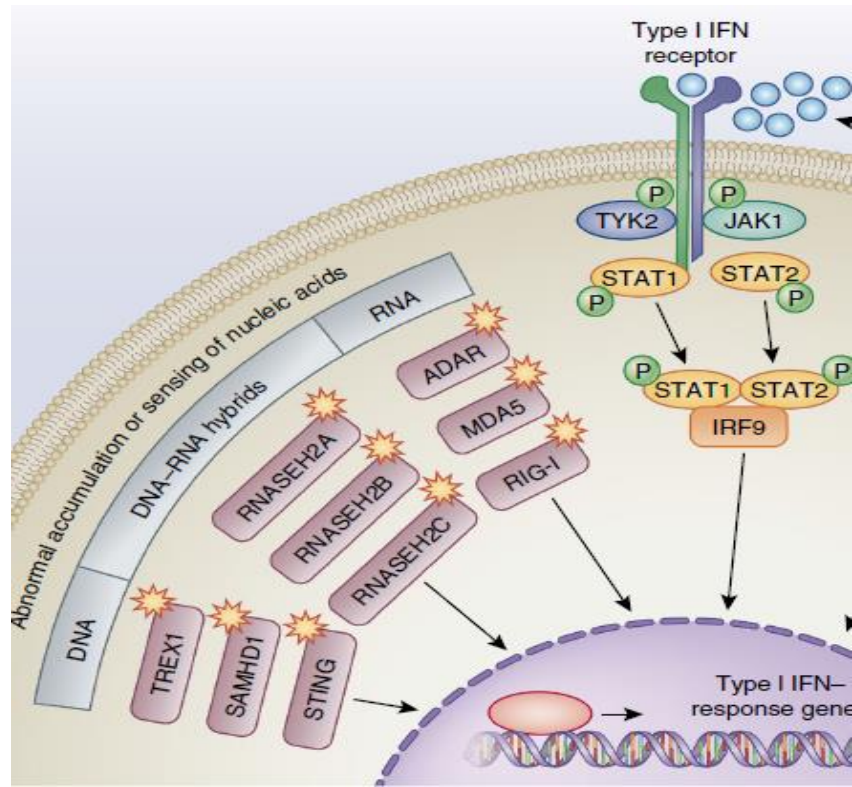
- Syndrome des antiphospholipides
- Cryofibrinogénémie
- Vascularite nécrosante
- Autres IFpathies comme le lupus engelure familial ou le syndrome d'Aicardi-Goutières



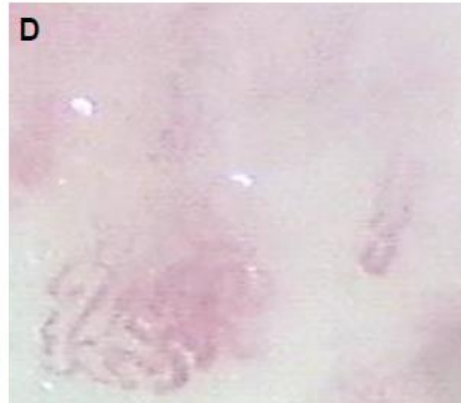
Fig 2.
A and B, SAVI. Hyperkeratotic scale and multiple erosions, ulcerations and digit amputations.

LUPUS ENGELURE FAMILIAL

- Lésions cutanées érythémateuses acrales déclenchées par le froid
- ± arthralgies
- Début petite enfance
- Autosomique dominant (*TREX1*, *SAMHD1*, *STING*)



LUPUS ENGELURE FAMILIAL



♀ 32 ans

- Lésions cutanées au nez et à la cuisse
- Onychodystrophie and perte unguéale aux orteils dues aux ulcérations répétées et destruction nécrotique des phalanges.
- Evolution cicatricielle et mutilante



- Infiltrat inflammatoire périvasculaire avec dépôts d'immunoglobulines ou complément évocateur de lupus érythémateux cutané
- \pm anticorps anti-nucléaires ou lymphopénie
- \pm anémie, leucopénie, thrombopénie

Konig, ARD, 2016

Mutations TREX1 dans certains Lupus érythémateux systémiques

LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE

Rôle IFN type 1 dans la pathogénèse du LES:

- Expression de l'IFN type 1 augmentée dans le sang, les biopsies cutanées et synoviales des patients avec LES en comparaison aux sujets sains.
- 90% des patients avec lupus juvenile ont une signature interferon
- Rares variants des genes du syndrome d'Aicardi-Goutières *TREX1*, *RNASEH2A-C*, and *ACP5* confèrent un risque accru de LES.
- Prévalence élevée de photosensibilité chez les patients LES portant les variants *RNASEH2*
- Les anti-paludéens peuvent interferer dans le processus de reconnaissance de l'ADN intracellulaire en inhibant cGAS,

SYNDROME D'AICARDI-GOUTIERES

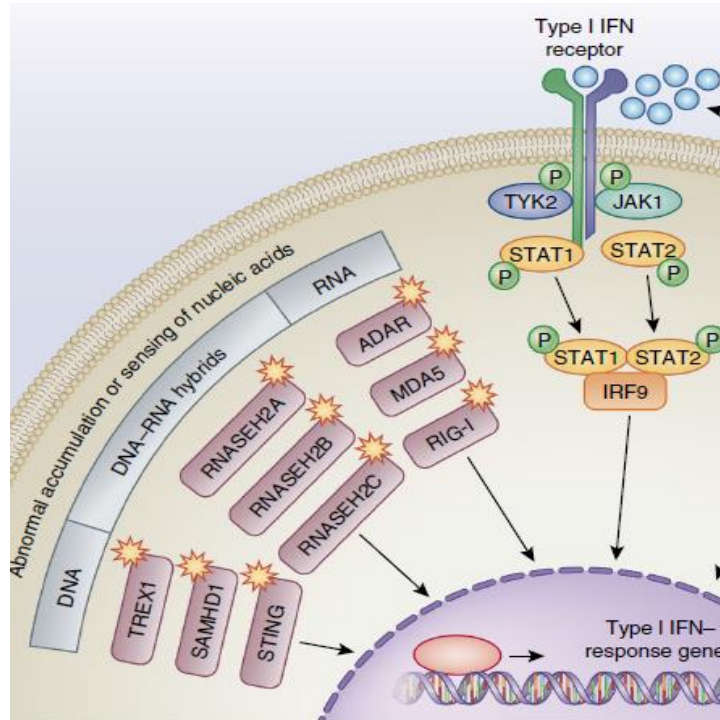
→ Début progressif durant la première année de vie

- Fièvre
- Irritabilité
- convulsions, dystonie
- ±lésions d'engelure (40%), arthrite, cardiomyopathie, HSM, glaucome, hypothyroïdie

→ Microcéphalie et retard de développement psychomoteur progressifs

→ Variabilité intrafamiliale

→ Décès dans environ 20% des cas, le plus souvent avant l'âge de 5 ans (*TREX1*++)



7 gènes AR /AD

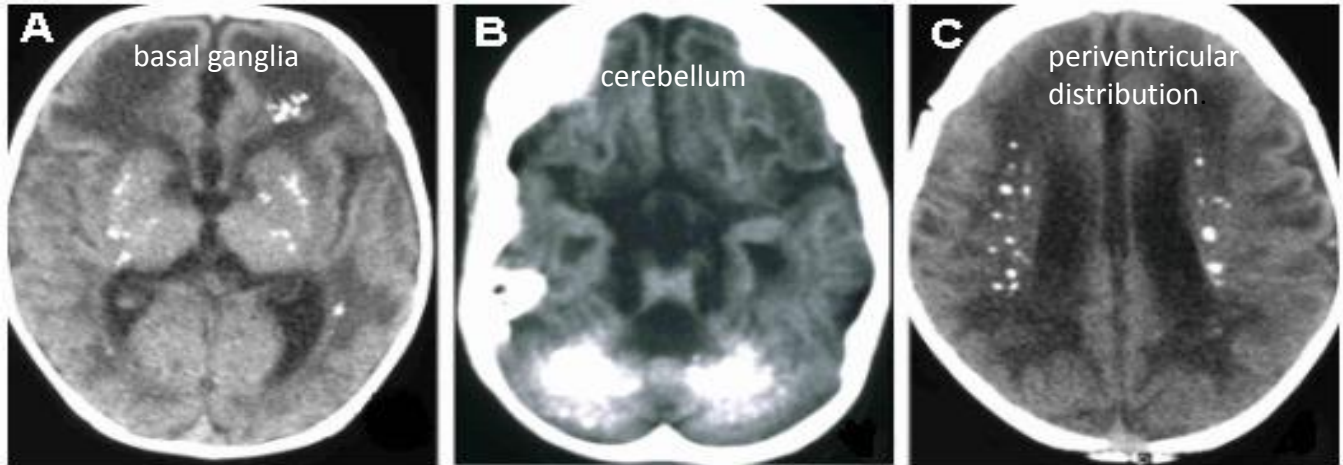
SYNDROME D'AICARDI-GOUTIERES



Particularités

- Lésions précoces : 1ers mois ou années vs adolescence
- Localisations atypiques sur le tronc ou les membres
- +/- panniculite
- Ulcérations et nécrose importantes avec mutilations

SYNDROME D'AICARDI-GOUTIERES

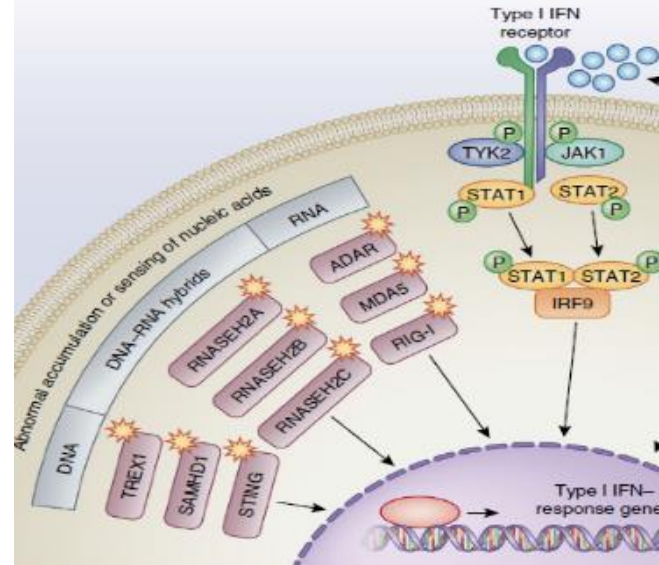


- Calcifications intracrâniennes et atrophie cérébrale progressive au CT-scan
- Leucodystrophie à l'IRM
- Variants pathogènes
- Lymphocytose and IFN- α augmenté dans le LCR
- Signature interféron (69 à 98%)
- \pm lymphopénie, thrombocytopénie, cytolyse hépatique , FAN

SYNDROME DE SINGLETON-MERTEN

- Calcification progressive des gros vaisseaux
- Anomalies dentaires (maladie périodontale ou alvéolaire)
- Anomalies squelettiques , ostéoporose
- ± Psoriasis , photosensibilité
- ± Glaucome à début précoce
- ± Infections respiratoires récurrentes

- AD
 - Mutation hétérozygote gain de fonction dans *IFIH1* (MDA5) ou *RIGI* codant pour des récepteurs cytoplasmiques à l'ARN viral
- ➔ activation constitutive de l'IFN type 1.



CHRONIC ATYPICAL NEUTROPHILIC DERMATOSIS WITH LIPODYSTROPHY AND ELEVATED TEMPERATURE SYNDROME (CANDLE)

- 1ers mois de vie
- Fièvres récurrentes
- Lésions acrales type engelures
- Plaques violacées annulaires
- Œdème périoral et périoculaire
- Lipodystrophie
- Retard de croissance
- Hepato-splénomégalie



- Inflammation biologique avec hypergammaglobulinémie, cytolyse hépatique
- Calcification des ganglions de la base
- Infiltrat mononucléé atypique fait de cellules de la lignée myéloïde et de neutrophiles matures .

CHRONIC ATYPICAL NEUTROPHILIC DERMATOSIS WITH LIPODYSTROPHY AND ELEVATED TEMPERATURE SYNDROME (CANDLE)

Et aussi...

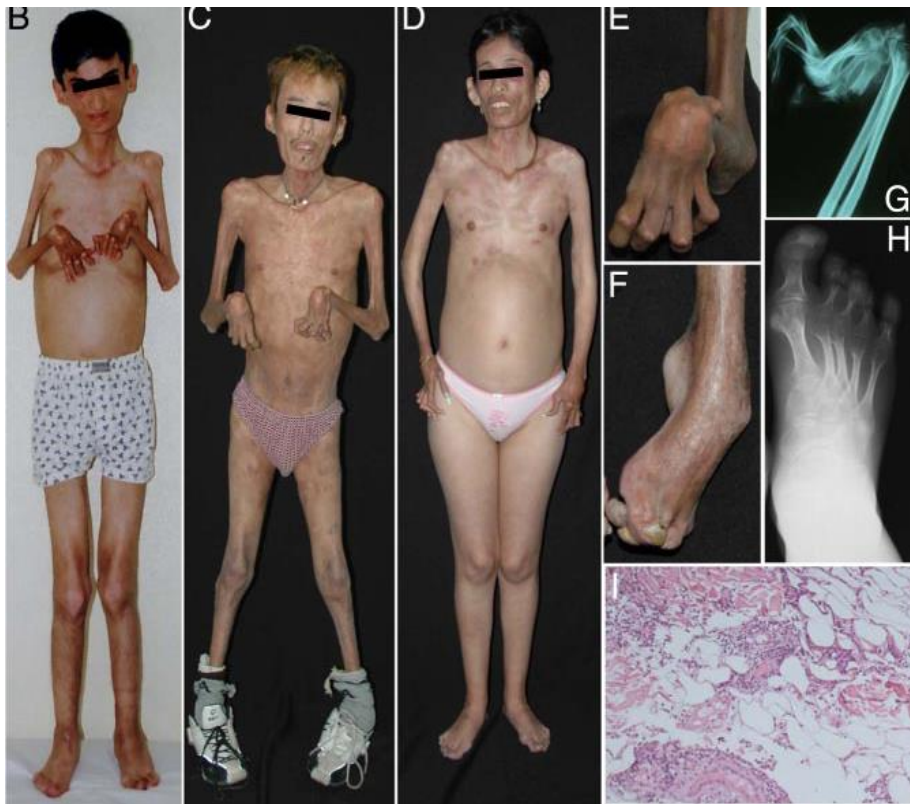
- Conjonctivite, épisclérite
 - Epididymite
 - Myosite (augmentation enzymes musculaires)
 - arthrites
 - Myocardite
 - Méningite aseptique
 - Chondrite
- Facteurs déclenchants: froid , stress, et infections virales

Syndrome Nakajo-Nishimura

1939, 1950



Syndrome Joint contracture, Muscle atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced childhood onset (JMP) 2010



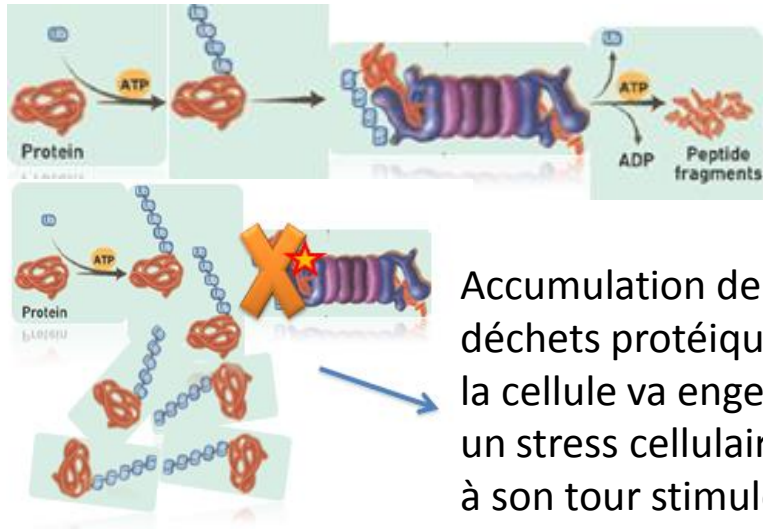
Syndrome JASL:
Japanese auto-
inflammatory
syndrome with
lipodystrophy 2011

Du CANDLE aux PRAAS

(proteasome-associated auto-inflammatory syndrome)

Protéasome et immunoprotéasome sont des structures multiprotéiques impliqués dans la dégradation des déchets protéiques intracellulaires

- AR
- Mutations dans les gènes codant les sous-unités du protéasome-immunoprotéasome (*PSMB*, *PSMA*...) ou de la protéine régulatrice (*POMP*)



Accumulation de déchets protéiques dans la cellule va engendrer un stress cellulaire qui va à son tour stimuler l'IFN type 1

	IL-1-mediated diseases	IFN-mediated diseases
Systemic		
CRP	Tracks closely with disease activity	Only elevated with severe flares
Peripheral WBC	Granulocytosis with flares	Lymphopenia or leukopenia with flares
Central nervous system		
Meningitis	Aseptic neutrophilic infiltrate	Mild lymphocytic infiltrate
Imaging	Arachnoid adhesions with severe disease, cochlear inflammation	Basal ganglia calcifications, white matter disease
Other		
Skin	Urticaria with mature neutrophil infiltrate	Panniculitis with immature neutrophils, lipodystrophy
MSK	Osteomyelitis, bony overgrowth	Myositis
CV	No primary disease	HTN, pulmonary HTN, vasculitis, vascular occlusion
Eye	Conjunctivitis, anterior uveitis	Keratoconjunctivitis
Lung	Serositis including pleuritis, pericarditis, peritonitis	Pulmonary fibrosis/interstitial lung disease
Autoantibodies	Infrequent, lupus anticoagulant often becomes negative with treatment	Common, autoantibody titer and presence of autoimmune-mediated organ disease are variable

TRAITEMENTS

Inhibiteurs de JAK : prometteurs et bien tolérés?

Exemple du baricitinib , tofacitinib , ruxolitinib dans le SAVI

Ex vivo

Bloque la transcription de IFNB1 de 30 à 50% et l'induction des genes de l'IFN de 60 à 90% in vitro



Les inhibiteurs de JAK casseraient la boucle d'auto-amplification.

In vivo

- Amélioration du bien être des patients
- Diminution des épisodes fébriles
- Disparition des lésions cutanées
- Amélioration nette de la fonction pulmonaire

Et aussi dans le CANDLE, lupus engelure familial...

Liu, NEJM, 2014; Melki, J Allergy Clin Immunol 2016; Berteloot , J Allergy Clin Immunol, 2016, Sanchez J Clin Invest 2018

Mais réactivation virus BK=> néphropathie tubulo-interstitielle et fréquence des infections virales et bactériennes non négligeables

CONCLUSION

- Les interféronopathies de type 1 sont des maladies chroniques multisystémiques avec une morbidité importante.
- ➔ **Lupus ou vascularite à début précoce ou familiaux, panniculite avec lipodystrophie**
- **La signature IFN est un examen simple et utile**
- Les observations des patients avec SAVI et lupus engelure traités par des inhibiteurs de JAK sont prometteurs ➔ Essais thérapeutiques en cours
- Développement futur de molécules plus ciblées (cGAS, TBK1, STING)

National reference centre for autoinflammatory diseases

CeReMAIA



<http://ceremaia.fr>