



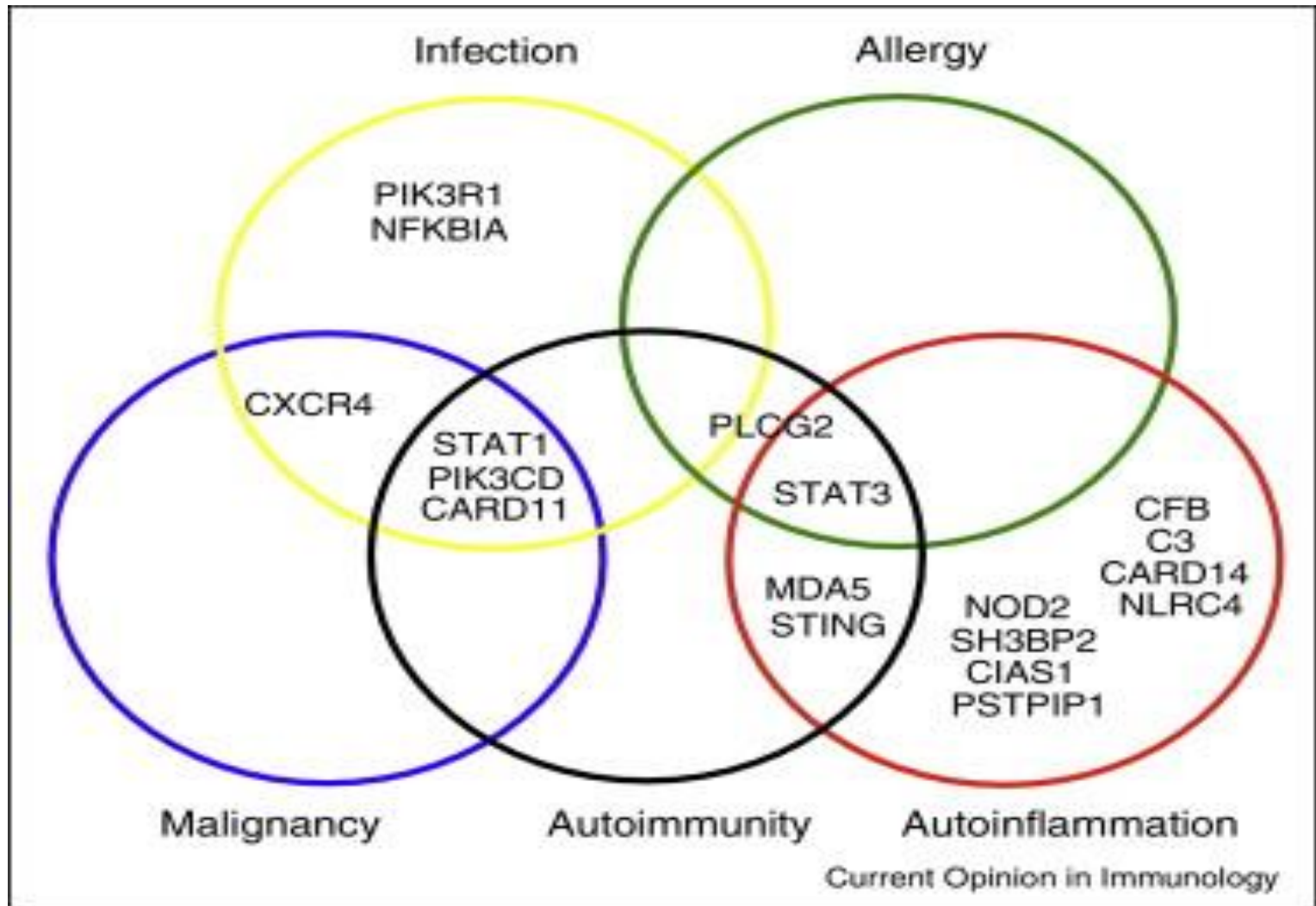
Les points forts Isabelle Koné-Paut

Les points forts

- **Elargissement du concept de MAI**
 - Maladies liées à IL1, IL6, TNF, IL18, IFN
 - Anciennes MAI
- **Interferonopathies de type I et II**
 - Inhibiteurs de JAK dans CANDLE/PRAAS et dans SAVI
 - Nouveautés du traitement du SAM, rôle de l'IFN γ
- **Nouveaux syndromes auto inflammatoires**
 - Déficit en ISG15: amplification de l'IFN de type I et autoinflammation (phénotype proche du syndrome d'Aicardi Gouttières)*
 - FMF atypique avec mutation de TRNT1
 - NLRP1
 - Défauts de régulation de NF κ B
 - Behçet like, forme familiale lié à la protéine A20
 - Déficits dans le complexe LUBAC (HOIL-1/HOIP)
- **Nouvelles procédures pour identifier de nouvelles voies régulant l'inflammation**
 - NGS

* Zhang X et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon- α/β over-amplification and auto-inflammation. Nature 2015

Interconnections entre 17 pathologies dominantes liées à un gain de fonction

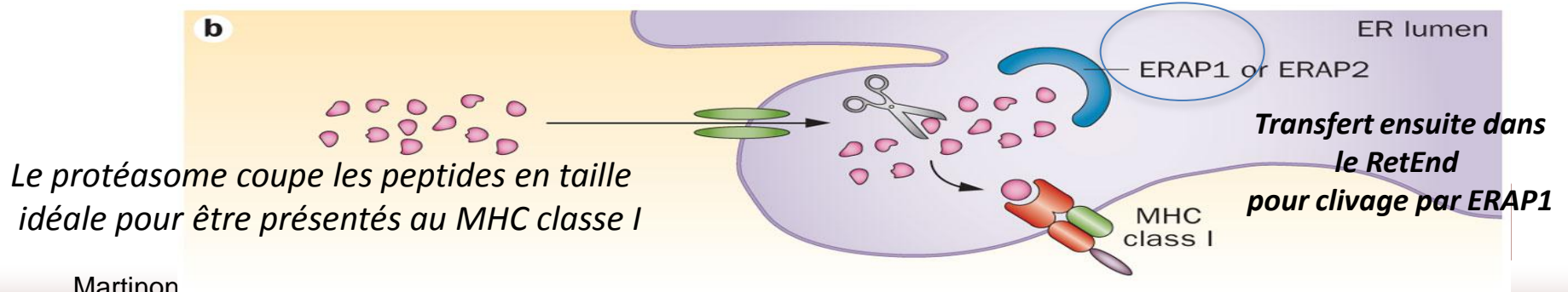
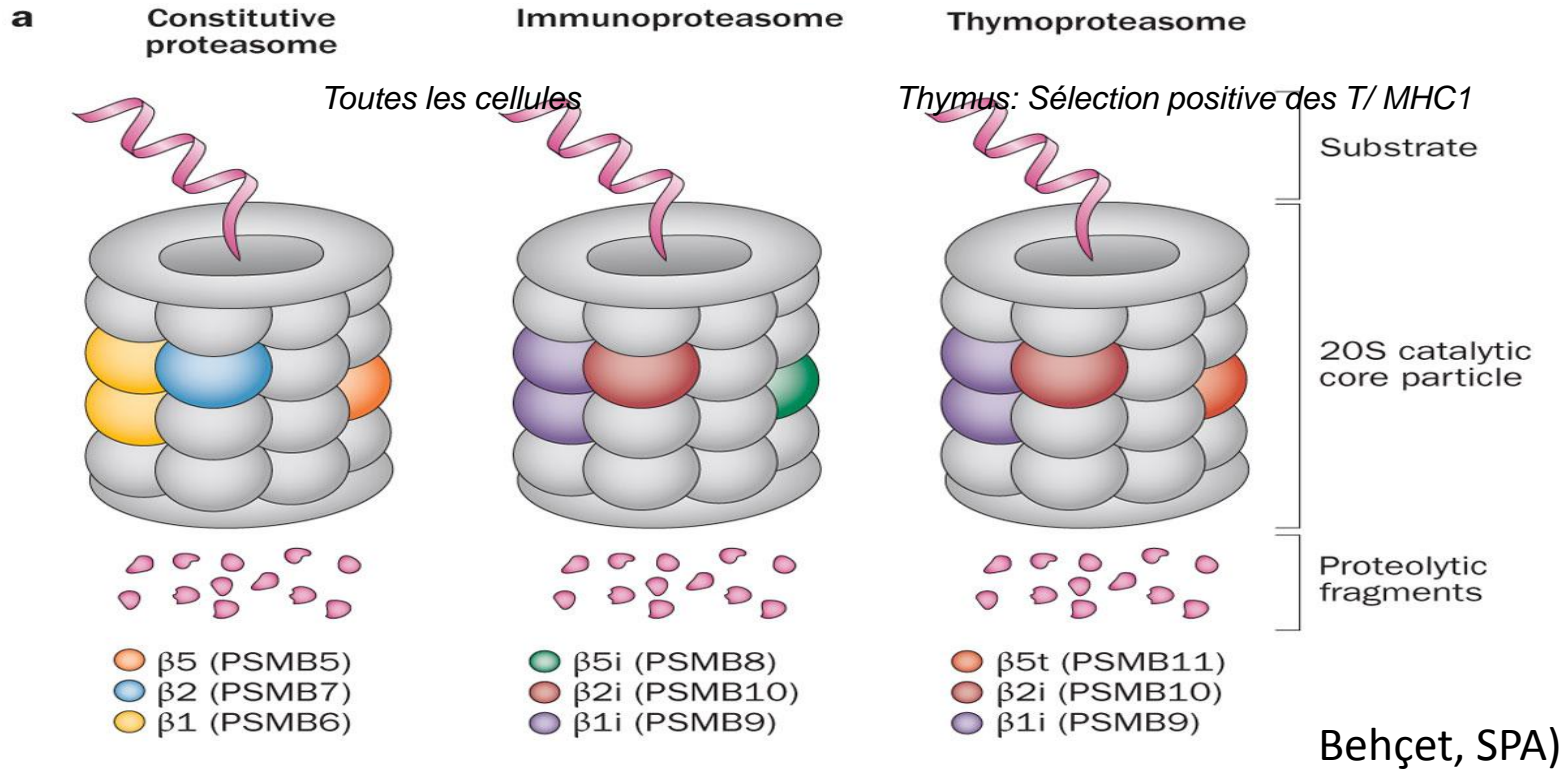


Pathogénie du CANDLE

- Le protéasome collabore à l'ubiquitination des protéines, il les marque ce qui donne un signal de dégradation
- Le système ubiquitine-protéasome est impliqué dans:
 - Réparation de l'ADN, cycle cellulaire, transcription, contrôle de qualité des protéines, réponse immune
 - Plusieurs sous unités dont 3 induites par $\text{INF}\gamma$
- Mutations récessives dans PMSB8 (G201V)= **Perte de fonction**
 - Accumulation de protéines polyubiquitinées et oxydées
 - Défaut de protéolyse
 - Augmentation des taux d'IL-6 et de l'IP10 ($\text{INF}\gamma$ inductible protein)
 - Taux d' $\text{INF}\gamma$ augmentés ou diminués en fonction du phénotype (NNS)

Composition et fonction du protéasome

Plusieurs formes alternatives du protéasome



DRAC/NAKATO NICHUMURA/SAMPLE



Torelo A, J Am Acad Dermatol 2001

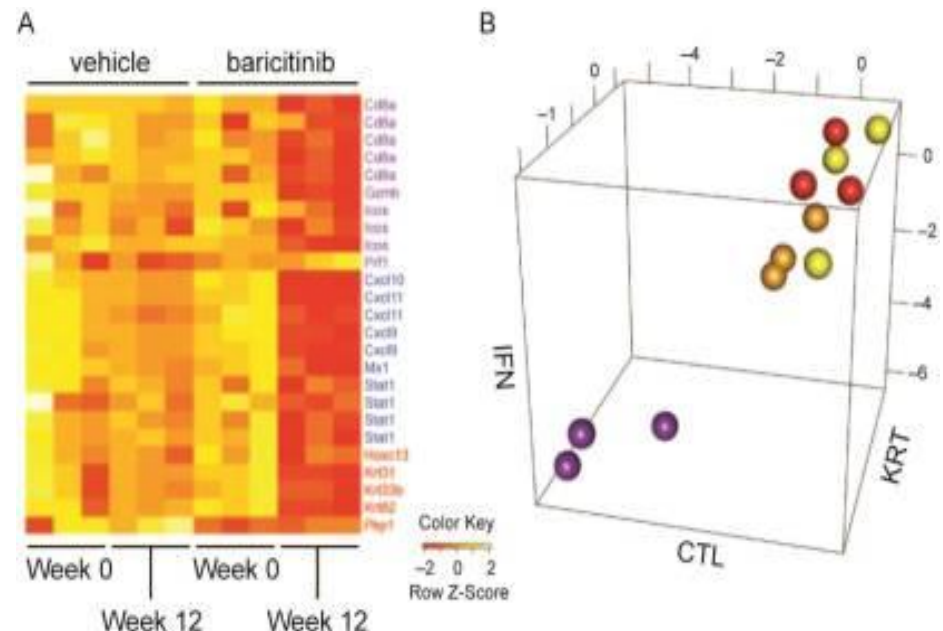
Liu Y, Arthritis Rheum 2012

Syndromes PRAAS

- Grande hétérogénéité clinique
- Signature IFN persistante (IFN γ)
- Augmentation du niveau de phosphorylation de STAT1 (facteur de transcription des IFN) en réponse à la stimulation par IFN
- Augmentation du stress cellulaire du fait de l'accumulation de cellules endommagées (avec cercle vicieux)
- IP-10 (CXCL10) une protéine IFN inducible pourrait participer à la pathogénie, car c'est un chimioattractant pour les cellules T.
- Rôle des infections dans le déclenchement des poussées
- Mutations historiques: PMSB8 mais aussi dans PSMA3, PSMB4, et PSMB9

Réponse au baricitinib dans le syndrome CANDLE

- Inhibiteur de JAK1 et JAK2
- Utilisé chez un patient CANDLE avec alopecie « areata », maladie auto-immune à forte signature IFN (essai NIH)
- 7mg/J 6 mois puis 11mg/j, avec baisse des corticoïdes
- Essai en parallèle chez souris
- Repousse des cheveux, rapide et complète
- Diminution des CTL et disparition de la signature IFN



Jabbari A, et al. Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib. EBioMedicine. 2015;2(4):351-355.

031: Montealegre et al: Preliminary response to Janus kinase inhibition with baricitinib in chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature(CANDLE)

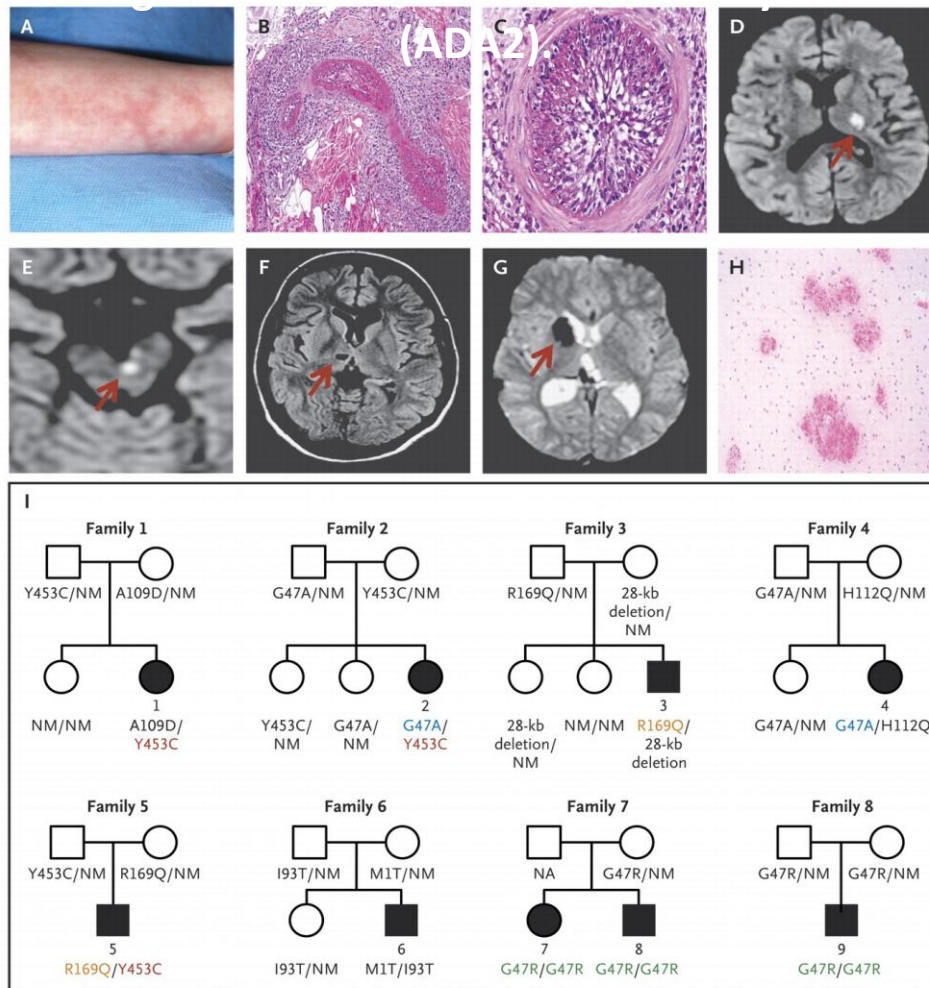
Réponse au baricitinib dans le syndrome CANDLE

- 12 patients inclus, la réponse au traitement est basée sur un score (ADS) et sur la réduction des corticoïdes d'au moins 50%
- Suivi au moins 6 mois
- Dose moyenne de 8.5mg/J (schéma d'augmentation graduelle/réponse)
- Diminutions du score d'activité et des corticoïdes de 73%, 4/12, arrêt total
- Diminution des signes d'immunosuppression chez 9/10
- Effets secondaires nombreux, infections dont une à pneumocystis
- 1 sortie pour inefficacité et à cause d'une nécrose avasculaire handicapante

031: Montealegre et al: Preliminary response to Janus kinase inhibition with baricitinib in chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature(CANDLE)

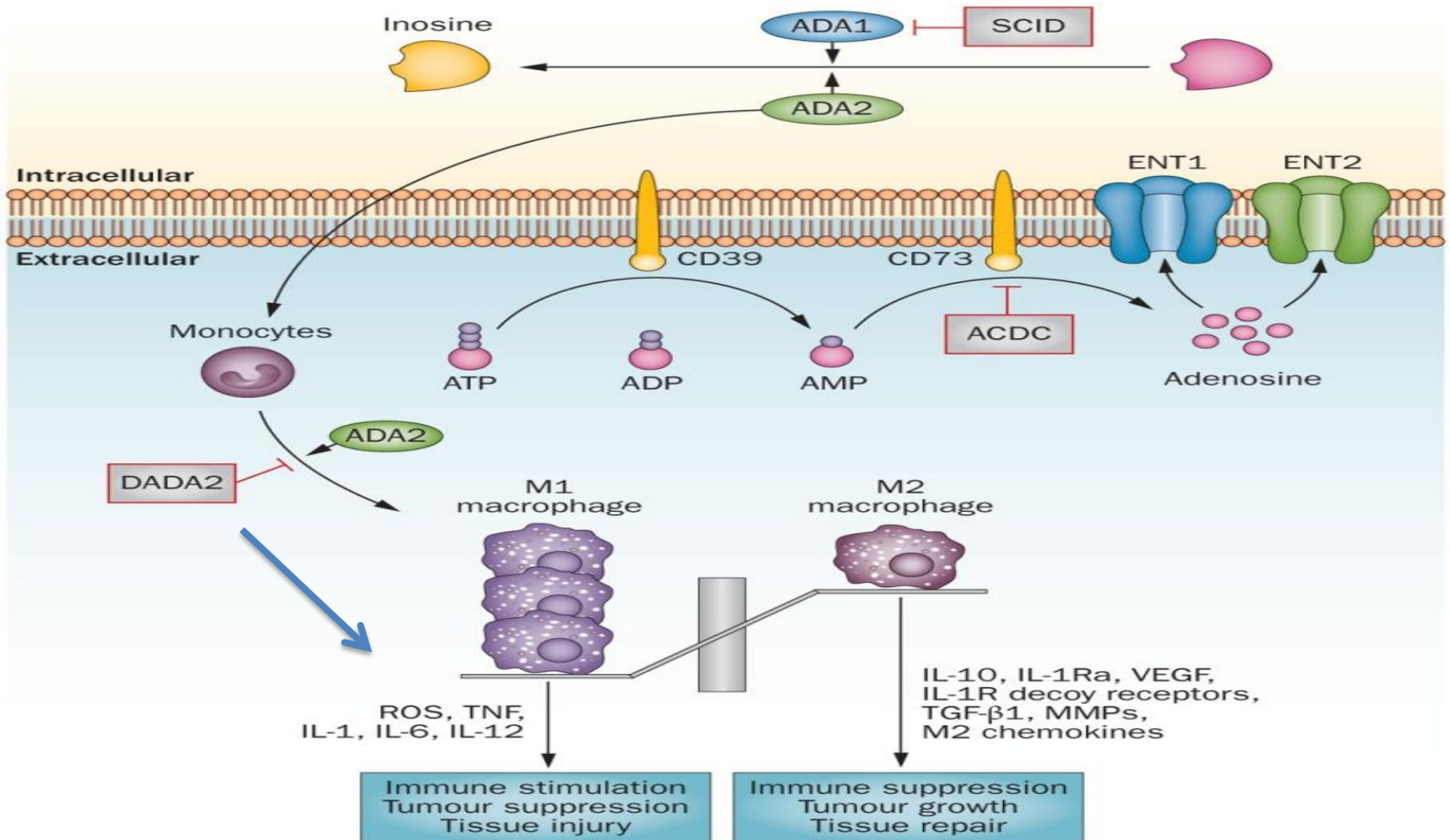
Déficit en CECR1 (ADA2)

- Fièvre récurrente, rash livedoïde, vasculopathie/vascularite, déficit immunitaire (mineur)
- 2 types
 - Chez certains AVC précoces ischémiques: DADA2
 - 1 mutation fondatrice dans une famille juive Georgienne (PAN à début pédiatrique, pas d' ANCA) ADA2-PAN
- Mutations récessives de CECR1
 - Homozygotes: PAN
 - Double hétérozygotes DADA2
- ADA2 ressemble à ADA1, catalysent adenosine en inosine
 - Déficit en ADA1: SCID
 - ADA2 très faible affinité pour adénosine
- ADA2 sécrétée intervient dans le développement des cellules hématopoiétiques et dans le maintien de l'intégrité vasculaire



Recurrent fevers and evidence of vasculitis/vasculopathy, including livedo racemosa, lacunar strokes, polyarteritis nodosa, endothelialization of the hepatic sinusoids with portal hypertension, and active colitis.

Intracellular and extracellular ADA2 function



Martinon, F. & Akseptijevich, I. (2014) New players driving inflammation in monogenic autoinflammatory diseases

Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2014.158

Les anti TNF semblent un traitement efficace du déficit en CECR1: DADA2

- Suivi d'une cohorte: 19 nouveaux patients DADA2
 - 14/19 nouvelles mutations, 2 doses ou une seule
 - nouveaux éléments phénotypiques, HPSMG, TD, HTA, hypogammaG
 - Cohorte PAN. 6/92 avec mutations CECR1
- **Traitements** soit par plasma frais congelé: PFC: 100mL:dose (3 patients, 5 perfusions) ou anti TNF
- **PFC**: augmentation du niveau de l'ADA2 mais demi vie très courte (6,4h)
- **Anti TNF**: 12 patients traités pendant une médiane de 10 mois. Pas de récurrence d'AVC, d'ischémie intestinale ou d'HTA et résolution de l'inflammation. Amélioration des lésions cutanées mais pas du livedo

O20: Update on CECR1 molecular diagnostics: new mutations in the deficiency of ADA2 (DADA2) and the North American polyarteritis nodosa (PAN) cohort M Stoffels et al,

O21 Clinical follow-up on a cohort of patients with deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2), K Barron

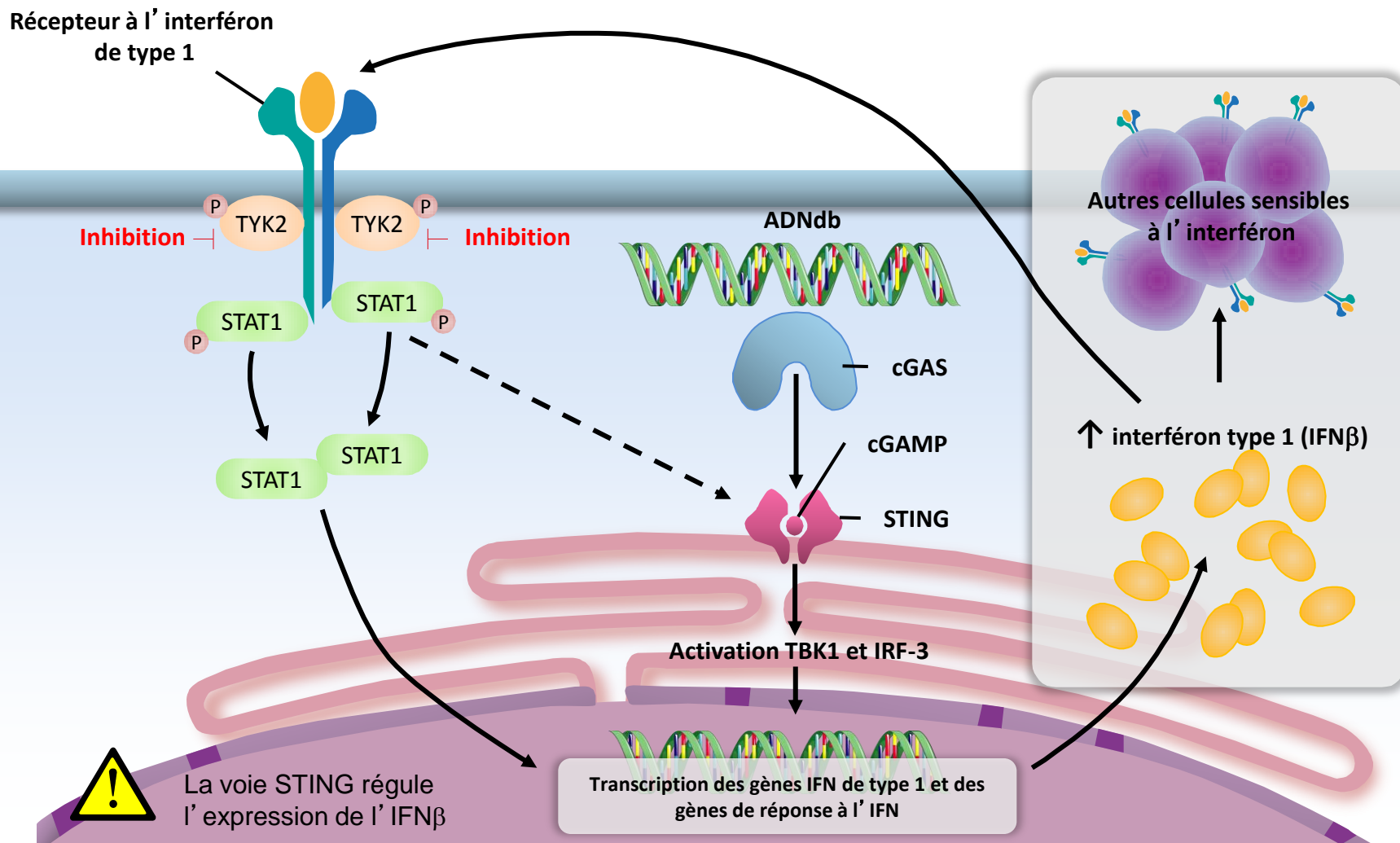
O40: The deficiency of adenosine deaminase type 2-results of therapeutic Intervention A Ombrello et al.,

SAVI: STING Associated Vasculopathy with onset in Infancy

- Interferonopathie autosomique dominante décrite pour la première fois en 2014 (Liu y et al, NEJM 201;371; 507-518)
 - Approche par séquençage de l' exome d' enfants de phénotype proche
 - Mutations hétérozygotes de TMEM173/STING (Stimulator of interferon genes) « gain de fonction »
- Manifestations cliniques dans l' enfance
 - Fièvre, élévation CRP et VS
 - Rash cutanés
 - Vascularite surtout du visage (nodules de la face, oreilles et nez), perforations nasales, nécroses digitales
 - Atteintes pulmonaires (adénopathies médiastinales, syndrome interstitiel/fibrose
 - Anti-nucléaires, anti-phospholipides, c-ANCA



Fonction de STING sur la voie de l'interféron de type 1



Une meilleure description clinique du syndrome SAVI

- 17 patients décrits
- Début première semaine de vie:
 - Lésions nodules: visage nez, oreilles (distinguable du LED)
 - Ulcérations digitales, télangiectasies, gangrène du septum nasal (Histo: infiltrat inflammatoire plus nécrose)
 - Inflammation systémique
 - Fibrose pulmonaire avec ADP hilaires (sans vascularite), pneumothorax
 - Dystrophie des ongles, autoamputation
- AAN 11/16, antiDNA2/17, hypergammaglobulinémie,
- IP-10 et IFN augmentés moins que dans CANDLE et plus que témoins
- Mutations gain de fonction: transcription augmentée de l'IFN β
- Le baricitinib (4 patients) améliore la panniculite, la myosite et l'anémie
- Infections++dont 3BK



Déficits en HOIL-1/HOIP/LUBAC

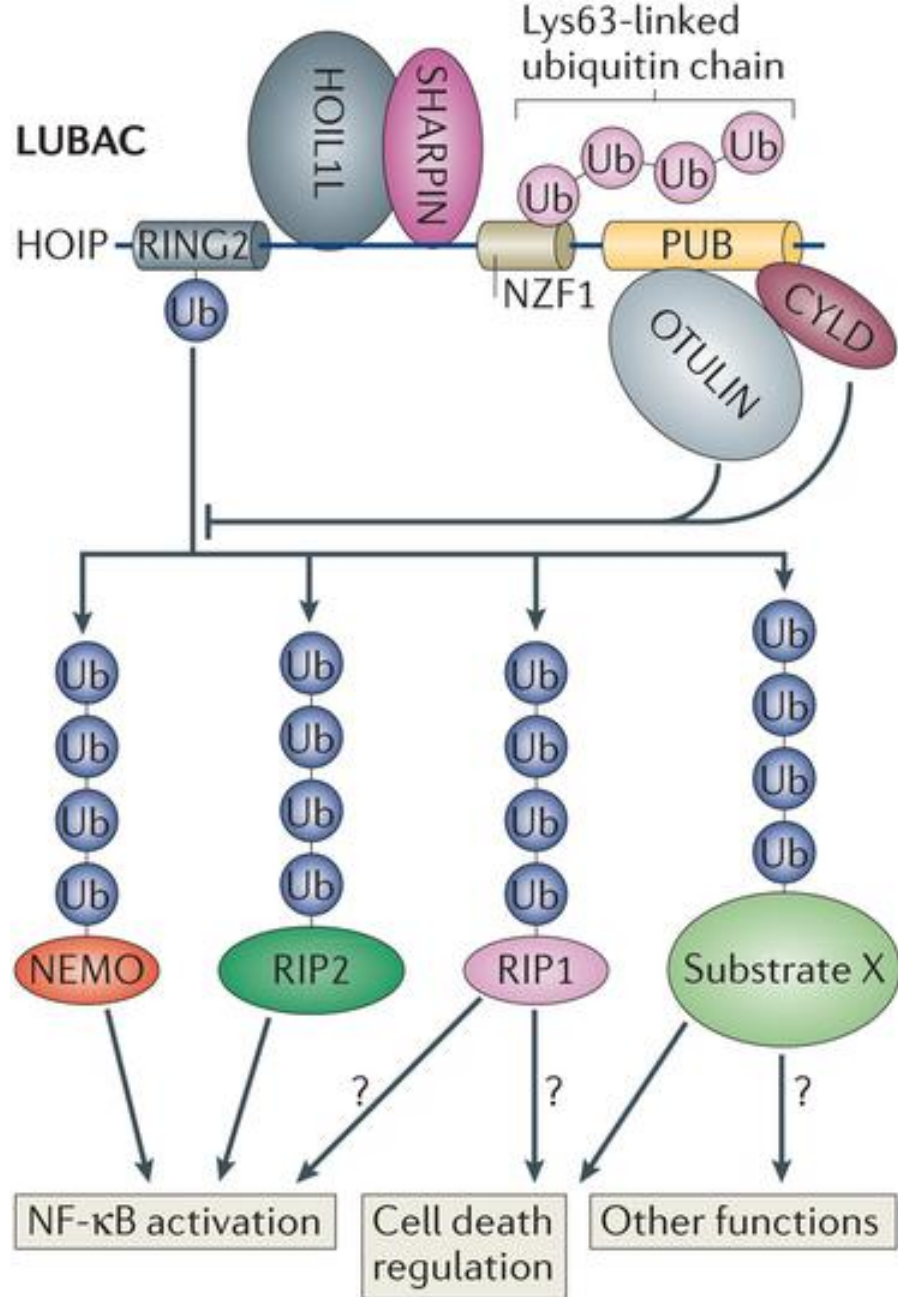
Linear ubiquitination chain assembly complex

LUBAC assure la transmission du signal dans les cellules immunitaires lors d'une infection

Il contrôle différemment selon les types cellulaires

Boisson B, Casanova JL. LUBAC: A new function in immunity. *J Exp Med* 2014; 211: 1212

Boisson B et al: Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis in humans with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency. *Nat. Immunol* 2012; 13: 1178-86.



Déficits de la voie NFκB

- Anomalies de la voie NFκB (NEMO: modulateurs de NFκB, ses récepteurs et ses ligands) connues depuis 2001: susceptibilité aux infections
- Des mutations bi alléliques de HOIL1 (qui appartient au complexe LUBAC: autoinflammation, amylopectinose, déficit immunitaire
- Défaut d'activation de NFκB en réponse à une stimulation par IL1β
 - **Fibroblastes peu répondeurs** au TLR, à l'**IL1** et au TNF:
 - Cellules B non répondeuses au CD40L
 - **Monocytes très susceptibles à l'IL1**

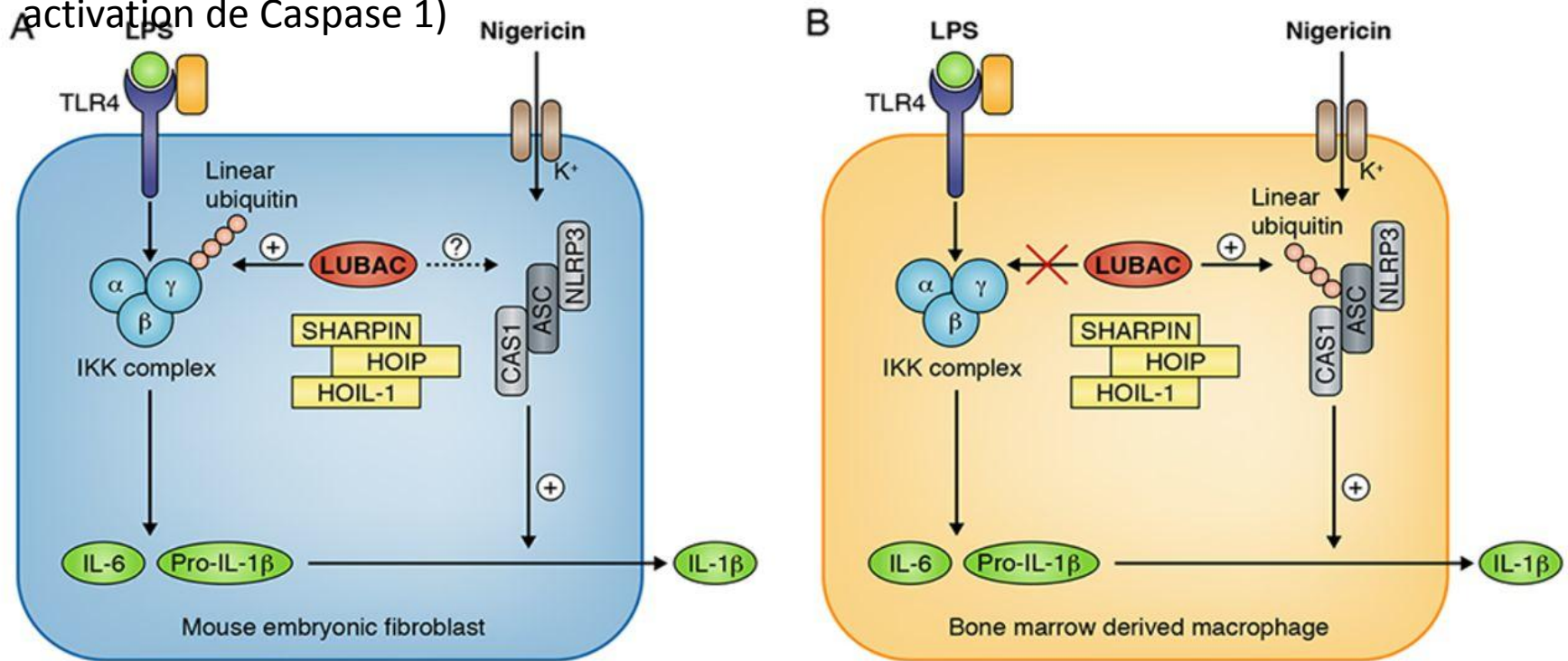
La spécificité cellulaire de l'ubiquitination linéaire dépend de l'activation du complexe IKK et de l'inflammasome NLRP3 chez la souris

LUBAC: HOIL1, HOIP, SHARPIN ajoutent une ubiquitination linéaire à NEMO, indispensable à l'activation de NF κ B

HOIL1, indispensable à l'activation de l'inflammasome NLRP3 et AIM2.

Indispensable à la transformation de Pro IL1 β en IL1 β (joue un rôle dans

activation de Caspase 1)



Dans les fibroblastes dépend de LUBAC

Dans les monocytes indépendante de LUBAC dépend de l'ubiquitination linéaire de ASC

Un syndrome Behçet-like dominant lié à une haploinsuffisance de la protéine TNFAIP3/A20

- La protéine A20 est un régulateur négatif puissant de la voie NFκB et de l'inflammasome NLRP3
- 3 familles avec 11 patients (aphtose bipolaire, arthrites et inflammation oculaire)
- Diverses approches: 4 mutations pénétrantes et tronquantes dans le domaine N terminal et une dans le C terminal de la protéine A20
- Expression de A20 diminuée dans les PBMC et fibroblastes
- Les protéines A20 mutées (défaut de fonction: haplo insuffisance, plutôt qu'effet dominant négatif) stimulent
 - L'activation de NFκB
 - L'inflammasome NLRP3 avec activation constitutive
 - l'expression des gènes cibles de NFκB avec surproduction de TNF, d'IL1b, d'IL9, IL17 et IP10: Eventuelle cibles thérapeutiques

Données plutôt rassurantes sur les grossesses sous anti IL1

- 18 femmes: CAPS (11), AOSD (2), TRAPS (2), FMF (2), et Péricardite récurrente (1). 20 grossesses
- 18 grossesses q sous anakinra, 4 sous canakinumab et 2 sous les deux
- Termes et PDN proches de la normale, APGAR > 9
- 2 anomalies congénitales chez 1 seul patient: agénésie rénale unilatérale et ectopie hypophysaire. Mère AOSD avec anakinra. Cf: *Chang et al., Arthritis & Rheumatology 2014*
- 7 enfants allaités (3 à 4 à sem) sous anakinra. Pas d'infection pas de trouble du développement
- 13 BB nés de 10 pères sous anakinra (5) et canakinumab (8). Tous normaux

O67 International experience of pregnancy outcomes in auto-inflammatory syndromes treated with Interleukin-1 inhibitors T Youngstein^{1*},

Facteurs influençant la dose de colchicine efficace chez l'enfant avec FMF

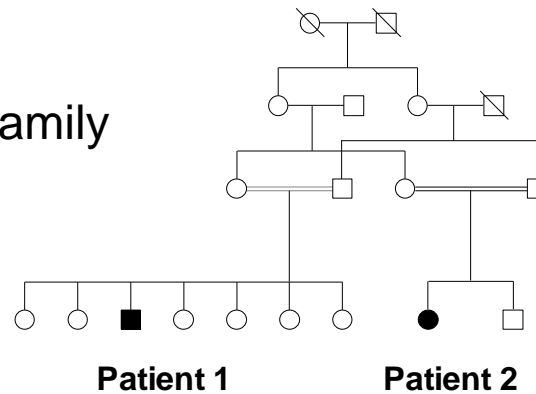
- Registre AIDnet: 409 patients, 4750 visites
- Dose nécessaire augmente linéairement avec l'âge et le poids (1-18 ans): en moyenne 1mg/m²
- Globalement efficacité 70%, à l'initiation et dans les suivi
- Facteurs associés à une augmentation de la dose dans les 12 mois
 - Sévérité de la maladie au diagnostic
 - Elévation de la CRP, de la SAA et de la protéine S100

Une nouvelle maladie autoinflammatoire

Patient phenotype

Algerian consanguineous family

D'après `Grandemanje, S et al



Common features

Age of onset	4 months	5 months
Recurrent fever lasting 3 to 4 days	+	+
Congenital dyskeratosis	+	+
Polyarticular arthritis	+	+
Vitamin A deficiency	+	+

Specific features

Others	Uveitis	
Recurrent infections	HPV and giardia intestinalis	
Autoimmunity		+/- ANA+

Treatments

Skin lesions	acitretin	acitretin
Arthritis		etarnecept



Patient 1



Patient 2



Patient 2

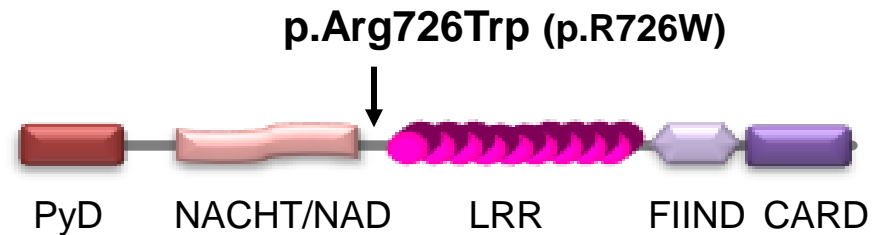
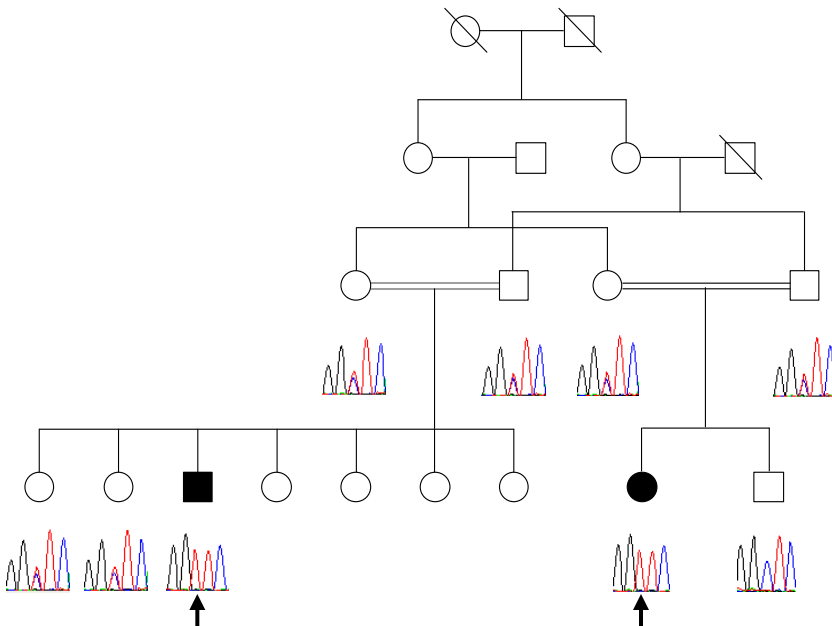
A homozygous mutation in the *NLRP1* gene

Genetic data

Two homozygous regions Chromosome 8
Chromosome 17

A homozygous mutation in *NLRP1* (chr.17p13.2)

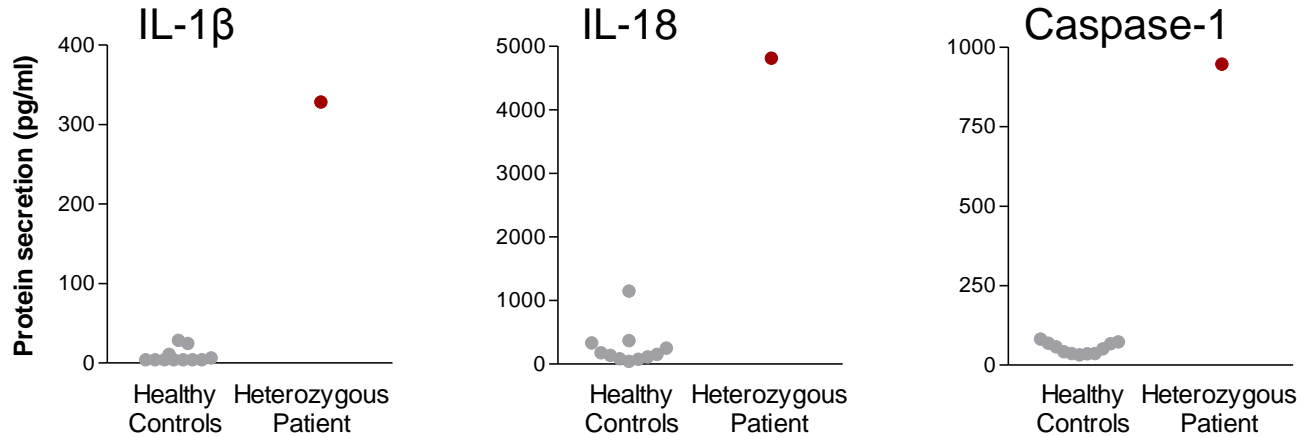
c.2176C>T in exon 4 (NM_033004.3)



PyD : pyrin domain– **NACHT** : domain present in NAIP, CIITA, HET-E, and TP-1– **NAD** : NACHT-associated domain - **LRR** : leucine-rich repeat – **FIIND** : function to find domain - **CARD** : caspase activating and recruitment domain

A constitutive activation of the NLRP1 inflammasome

The major components of inflammasome pathway in serum samples



Thanks to

Genetic and clinical data

From CHRU Montpellier

Manon Girard
Didier Bessis
Christine Coubes
Eric Frouin
Marieke Seygers
Jacques Puechberty
Valérie Costes
Michel Rodière
Aurélia Carbasse
Eric Jeziorski
Pierre Portales
Michel Mondain
David Geneviève
Isabelle Toutou

From Nijmegen Medical Center

Esther Hoppenreijns (Netherlands)
Marieke Seygers (Netherlands)

Scientific data

Elodie Sanchez
Cécile Rittore
Jérôme Pène
Pascale Louis-Plence

Collaborators

John C. Reed
Andrea D' Osualdo
(Sanford-Burnham, La Jolla)

Financial support

CHRU de Montpellier
INSERM
Arthritis foundation

All the Team 3 Members of our INSERM unit (U1183)

"Genetic and immunopathology of inflammatory osteoarticular diseases"



Back up

L'interferon γ , une nouvelle cible du traitement du SAM lors de l'AJs

- Une souris transgénique, IL6TG, et réponses exagérée à des ligands du TLR. (Strippoli R, Arthritis Rheum 2012).
- Après traitement par le LPS,
 - Augmentation des transcrits de l'INF γ / souris sauvage
 - Augmentation de l'expression des gènes INF γ inductibles dans le foie et la rate CXCL9, CXCL10 and H2-Aa (class II antigen A, alpha)/ souris sauvage
- Le traitement par un anticorps monoclonal anti INF γ provoque
 - Augmentation de la survie des souris et leur prise de poids
 - Diminution des taux de ferritine
 - Diminution de l'expression des gènes de l'INF γ

Neutralization of Interferon-gamma is efficacious in a mouse model of HLH secondary to chronic inflammation G Prencipe1*,

NLRC4/LHF traitée par Ac anti IFN γ

- Déficit en NLRC4 cause des SAM récurrents.
- L'élévation de l'IL18 provoque une induction de l'IFN γ
- Etude en cours avec anticorps monoclonal anti IFN γ NI-0501
- NRS de 4 mois avec SAM sévère et mutation NLRC4 et élévation marquée de l'IL18.
- Corticoïdes+ciclosporine puis sepsis sévère C.ind etoposide ou ATG
- Usage compassionnel de NI-0501, en association avec corticoïdes et ciclo, pendant 3 mois tous les 3 puis tous les 7 jours
- Après 3 mois diminution des corticos, disparition du SAM mais CRP variable, IL18 toujours élevée mais diminution des cytokines IFN inductibles
- L'enfant va bien aux dernières nouvelles: cyclo 6 mg/kg et corticos 0.3mg/kg
- Pas d'effet secondaire observé

068: Anti interferon-gamma (IFN γ) monoclonal antibody treatment in a patient carrying an NLRC4 mutation and severe hemophagocytic Lymphohistiocytosis C Bracaglia1*,